



«Μελέτη επαγωγής σύνθετων βλαβών DNA με  
μεθόδους προσομοίωσης στην ακτινοθεραπεία  
καρκίνου του προστάτη»

Διπλωματική εργασία

**ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΤΣΟΥΚΑΛΕΛΗΣ**

Επιβλέπων: Αλέξανδρος Γεωργακίλας, Αναπληρωτής Καθηγητής Ε.Μ.Π.

Σχολή Εφαρμοσμένων Μαθηματικών και Φυσικών Επιστημών

ΤΟΜΕΑΣ ΦΥΣΙΚΗΣ

---

---

---

---

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Με τον όρο ιοντίζουσες ακτινοβολίες χαρακτηρίζουμε τις ακτινοβολίες εκείνες που μεταφέρουν ικανή ενέργεια ώστε κατά την αλληλεπίδραση τους με την ύλη να προκαλέσουν ιοντισμό των ατόμων της. Κατά το ταξίδι της λοιπόν μέσα στην ύλη και δη στους βιολογικούς ιστούς, η ιοντίζουσα ακτινοβολία επάγει διαφόρων ειδών βλάβες στο κυτταρικό DNA, οι οποίες εμφανίζουν ιδιαίτερη πολυπλοκότητα. Ο όρος πολυπλοκότητα αφορά τόσο στην επαγωγή αυτών των βλαβών, όσο και στη δυσκολία, κυρίως, επιδιόρθωσης τους, καθώς αν δεν επιδιορθωθούν μπορεί να έχουν κρίσιμα αποτελέσματα σε σχέση με την επιβίωση του κυττάρου και κατά συνέπεια αυξημένο κίνδυνο μεταλλάξεων ή καρκινογένεσης. Έτσι γίνεται εύκολα κατανοητή η ανάγκη περεταίρω γνώσης και εμβάθυνσης πάνω στην απόκριση του κυτταρικού DNA, κατά την ακτινοβόληση του και πολύ περισσότερο όταν αυτή συμβαίνει υπό συνθήκες ακτινοθεραπείας. Υπάρχουν πολλά μοντέλα και πειραματικές τεχνικές που προσομοιώνουν και προβλέπουν την απόκριση του DNA στην ιοντίζουσα ακτινοβολία. Η τεχνική που χρησιμοποιήθηκε στη συγκεκριμένη μελέτη ήταν βασισμένη στις προσομοιώσεις Monte Carlo που παρέχει το πρόγραμμα MCDS (Monte Carlo Damage Simulation). Με τη χρήση του MCDS κατέστη δυνατή η διεξαγωγή προσομοιώσεων παραμετροποιημένων, με κλινικά δεδομένα δόσεων, που λήφθηκαν από τη συνεργασία με την Ιατρική Σχολή Αθηνών του ΕΚΠΑ. Οι προσομοιώσεις αυτές είχαν σαν αποτέλεσμα την εξαγωγή χρήσιμων πληροφοριών σε σχέση με την επαγωγή βλαβών στο DNA στις περιοχές του ορθού, της κύστης και του προστάτη, λόγω της ακτινοβόλησης για θεραπευτικούς σκοπούς, καρκίνου του προστάτη. Κατέστη δυνατή λοιπόν μέσω του MCDS η πρόβλεψη του είδους των βλαβών του DNA (δίκλωνες, ομαδοποιημένες κ.α.), ο αριθμός των βλαβών αυτών ανά δόση, η επιβεβαίωση της γραμμικής σχέσης μεταξύ δόσης και επαγωγής βλαβών, η χάραξη καμπύλης επιβίωσης για τα κύτταρα των προαναφερμένων οργάνων και τέλος η μερική χαρτογράφηση αυτών των βλαβών μέσω των DICOM files. Τέλος και πιο σημαντικό, με τη μελέτη αυτή κατέστη δυνατή η μετατροπή του DNA σε ένα εν δυνάμει βιοδοσίμετρο, ενός βιοδείκτη δηλαδή για τα αποτελέσματα συγκεκριμένων δόσεων ακτινοβολίας. Όλα αυτά συνθέτουν λοιπόν τα κομμάτια ενός μεγάλου παζλ που όσο συμπληρώνεται τόσο αυξάνεται και η γνώση πάνω σε θέματα ακτινοβόλησης και ακτινοθεραπείας καρκινικών στόχων με αποτέλεσμα τη βελτιστοποίηση

---

των πλάνων θεραπείας για ασθενείς με καρκίνο και τον καλύτερο έλεγχο του όγκου.

---

---

## ABSTRACT

With the term “ionizing radiation” we define the kind of radiation that transfers energy capable of causing ionization to atoms, when interacting with matter. While travelling through matter, and mostly through biological tissues, ionizing radiation induces different kinds of damages to cellular DNA that demonstrate considerable complexity. The term “complexity” is related as much with the induction of these damages, as with the difficulty of damage repair because, if these damages do not get repaired, they may have critical consequences regarding cell survival and result in high mutation risk and carcinogenesis. So, it is pretty easy to comprehend that there is a need of deeper understanding and research on how the cellular DNA reacts while being hit by ionizing radiation especially, when this ionizing radiation is used for radiotherapeutic causes. There are many models and experimental processes that simulate and predict the reaction of DNA to ionizing radiation. The technique that has been used in this particular study is based on the Monte Carlo simulations conducted by the MCDS program (Monte Carlo Damage Simulation). Use of the MCDS has made the conduction of simulations possible, which have been parametrized with clinical data of doses that came in our possession due to our collaboration with the Medical School of Athens, which belongs to the UoA. These simulations resulted to the collection of useful information in regard to the DNA damage induction, in the body areas of rectum, bladder and prostate (PTV) due to radiotherapy of prostate cancer. By the use of MCDS, the prediction of the kind of the DNA lesions (Double Strand Damage, Clustered etc), the number of these lesions per dose, confirmation of the linear relation between dose and number of lesions, design of the cell survival curves of the organs previews mentioned before and lastly, partially mapping the location of these lesions using the DICOM files were made possible. Last but not least, what has been made possible through this study was the consideration of DNA as a new biodosimeter, namely, a biomarker for specific radiation doses. All these combined are the pieces of a big “knowledge puzzle”, that the more it is completed, the more the knowledge we gain in subjects such as, radiation therapy of cancer targets; with the ultimate result being the optimization of radiotherapy plans for patients with cancer and gain of better control of the tumor being treated.

---

---

## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Με την περάτωση αυτής της διπλωματικής εργασίας, θα ήθελα πρωτίστως να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου και την εκτίμηση μου στον επιβλέποντα καθηγητή μου, Δρ. Αλέξανδρο Γεωργακίλα, για την εμπιστοσύνη που εξ' αρχής έδειξε προς το πρόσωπό μου αναθέτοντάς μου την παρούσα εργασία και μου έδωσε έτσι το έναυσμα και τη δυνατότητα να ασχοληθώ με μια εμπειρία πολύ ενδιαφέρουσα και διαφορετική από την έως τώρα ακαδημαϊκή μου πορεία, όπως είναι η σύνθεση και η συγγραφή μιας διπλωματικής εργασίας. Τον ευχαριστώ επίσης θερμά για τις πολύτιμες και βασικές γνώσεις που μου μετέδωσε τόσο κατά τη διάρκεια των μαθημάτων μέσα στη σχολή, όσο και κατά την περίοδο ολοκλήρωσης της εργασίας και τέλος για τη βοήθεια και στήριξη του μιας και ήταν διαθέσιμος συνεχώς για τυχόν δυσκολίες και κωλύματα που παρουσιάστηκαν στο διάστημα αυτό, κάτι που σηματοδοτεί και την άριστη συνεργασία μας.

Ακόμη θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την υποψήφια διδάκτορα Ιφιγένεια Μαυραγάνη για την άπλετη βοήθεια που μου παρείχε, ειδικά στις αρχές, εξηγώντας μου από την αρχή αναλυτικά τη λειτουργία του προγράμματος MCDS που χρησιμοποιήθηκε για τη μελέτη μου, παρέχοντας μου πληθώρα βιβλιογραφικού υλικού συμπεριλαμβανομένου και του δικού της συγγραφικού έργου. Γενικότερα θα ήθελα να την ευχαριστήσω και για τις σημαντικές συμβουλές που μου έδωσε και τις εύστοχες επισημάνσεις που μου έκανε στο κομμάτι της συγγραφής της εργασίας.

Ακόμη οφείλω να ευχαριστήσω ξεχωριστά τη μεταπτυχιακή φοιτήτρια της Σ.Ε.Μ.Φ.Ε. Κική Θεοδωράκη, που παράλληλα με εμένα και η ίδια έκανε τη δική της διπλωματική εργασία σε ανάλογο θέμα και με βοήθησε δίνοντας μου από την αρχή πολλές πληροφορίες για τη μελέτη, τη λειτουργία και την παραμετροποίηση του προγράμματος παρέχοντας μου μάλιστα τις βασικές παραμέτρους που χρησιμοποίησα από την αρχή των προσομοιώσεων. Θα ήθελα να την ευχαριστήσω επίσης για τις ατελείωτες ώρες που περάσαμε στο Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών <<τρέχοντας>> συνεχώς τις δόσεις που είχαμε στην κατοχή μας και ανακαλύπτοντας και λύνοντας συνεχώς μικροπροβλήματα στο διαδικαστικό κομμάτι. Τέλος για τη στήριξη και το χρόνο που αφιέρωσε ειδικά τις τελευταίες πιεστικές μέρες πριν την παρουσίαση της εν λόγω εργασίας.

---

Ακόμη πρέπει να ευχαριστήσω τον υποψήφιο διδάκτορα Σπύρο Καλοσπύρο που μου παρείχε το script για το δεύτερο τρόπο επεξεργασίας των τιμών των δόσεων που είχαμε στην κατοχή μας, τον Αναπληρωτή Καθηγητή της Ιατρικής Αθηνών Δρ. Παντελή Καραϊσκό καθώς και τη Βασιλική Πέππα που ανήκει στην ομάδα του και μας παρείχαν τις δόσεις και τα DICOM files. Επίσης τον καλό μου φίλο Σωτήρη Πινακούλα φοιτητή της σχολής Ψηφιακών Συστημάτων στο ΠΑ.ΠΕΙ. που με βοήθησε να διορθώσουμε και να βελτιώσουμε το script που χρησιμοποίησα.

Τέλος, θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στην οικογένεια μου, στους γονείς μου και την αδερφή μου, που καθ' όλη την πορεία της πραγμάτωσης αυτής της εργασίας με στήριξαν ηθικά και ψυχολογικά, αλλά και όλους τους φίλους μου για τη συνεχή συμπαράστασή τους.

Νικόλαος Τσουκαλέλης



---

---

# ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

## ΜΕΡΟΣ Α' ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ

### ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 ΦΥΣΙΚΗ ΤΩΝ ΙΟΝΤΙΖΟΥΣΩΝ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΩΝ

1.1. Γενικά για την ακτινοβολία.....	12
1.2. Τα είδη της ακτινοβολίας.....	13
1.2.1. Linear Energy Transfer και ακτινοβολίες υψηλού και χαμηλού LET	
1.2.2. Ακτινοβολία α	
1.2.3. Ακτινοβολία β	
1.2.4. Ακτινοβολία γ	
1.2.5. Ακτινοβολία Χ	
1.3. Οι ακτίνες Χ και η παραγωγή τους.....	16
1.3.1. Bremsstrahlung και ακτίνες Χ	
1.3.2. Η δομή ενός γραμμικού επιταχυντή	
1.4. Αλληλεπίδραση ακτινοβολίας με την ύλη.....	20

### ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΡΑΔΙΟΒΙΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

2.1. Γραμμική Μεταφορά Ενέργειας (LET-LINEAR ENERGY TRANSFER).....	24
2.2. Στοιχεία βιολογίας.....	25
2.2.1. DNA	
2.2.2. Χρωμόσωμα	
2.2.3. Γονίδια	
2.3. Αλληλεπίδραση της ακτινοβολίας με τους ιστούς.....	32
2.3.1. Στοχευμένες και μη στοχευμένες επιπτώσεις της ιοντίζουσας ακτινοβολίας	
2.3.1.1. Άμεση επίδραση της ακτινοβολίας	
2.3.1.2. Η ραδιόλυση του ύδατος-έμμεση επίδραση της ακτινοβολίας	
2.3.2. Βλάβες DNA	
2.3.3. Επιδιορθωτικοί μηχανισμοί του DNA	
2.3.4. Επιπτώσεις μη επιδιορθωμένων βλαβών του DNA: χρωμοσωμικές αλλοιώσεις	
2.4. Γενικές αρχές της ακτινοθεραπείας.....	41
2.4.1. Έκθεση(Radiation exposure)	
2.4.2. Απορροφούμενη δόση(Absorbed dose)	
2.4.3. Ισοδύναμη δόση	
2.5. Στοχαστικά και μη στοχαστικά αποτελέσματα.....	44
2.5.1. Μη στοχαστικά αποτελέσματα	
2.5.2. Στοχαστικά αποτελέσματα	
2.5.3. Σχετικά με το χρόνο εμφάνισης των στοχαστικών αποτελεσμάτων	
2.6. Τα είδη της ακτινοθεραπείας και οι τεχνολογικές εξελίξεις.....	56
2.7. Ρόλος υποξίας στη θεραπεία.....	65
2.8. Τα πέντε R της ακτινοθεραπείας και η σημασία τους.....	66

---

## ΜΕΡΟΣ Β΄ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ-ΑΝΑΛΥΣΗ

### ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 ΠΡΟΣΟΜΕΙΩΣΗ ΒΛΑΒΩΝ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΝΤΕ CARLO

3.1. Η ακτινοβιολογία και η τεχνική προσομοίωσης Monte Carlo.....	70
3.2. Γρήγορος Κώδικας Monte Carlo DNA Damage Simulation (MCDS).....	75
3.2.1. Παράμετροι του MCDS	
3.3. Πρώτος τρόπος επεξεργασίας των τιμών δόσης (Γραμμικότητα).....	86
3.4. Δεύτερος τρόπος επεξεργασίας των τιμών δόσης (Script-ανάλυση).....	95
3.5. Ανάλυση των αποτελεσμάτων σε Dicom διαγράμματα - απεικόνιση σε Voxel .....	100
3.6. Οι καμπύλες επιβίωσης των κυττάρων – Μοντέλο LQ.....	103
3.6.1. LQ model και εύρος δόσεων	
3.7. Πιθανότητα Επιπλοκών Φυσιολογικών Ιστών (Normal Tissue Complication – NTCP)	112
3.8. Πλάνα Θεραπείας Προστάτη.....	114
3.8.1. Έρευνες και θεωρήσεις.	
3.9. Συμπεράσματα.....	123
BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	125

---

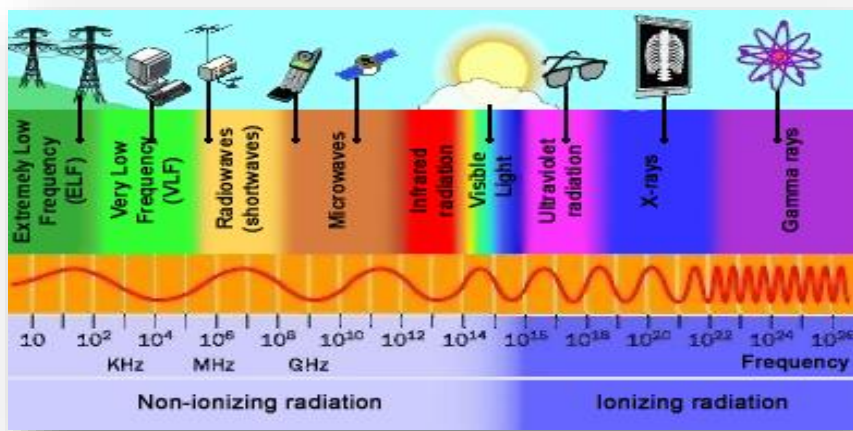
---

# ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 ΦΥΣΙΚΗ ΤΩΝ ΙΟΝΤΙΖΟΥΣΩΝ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΩΝ

---

## 1.1 ΓΕΝΙΚΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑ

Ακτινοβολία ονομάζουμε το προϊόν της εκπομπής μιας πηγής. Τέτοια προϊόντα είναι σωματίδια ύλης ή ηλεκτρομαγνητικά κύματα. Ενώ όλα τα ηλεκτρομαγνητικά κύματα είναι καθαρά ακτινοβολία, η εκπομπή σωματιδίων ύλης θεωρείται ακτινοβολία όταν τα σωματίδια είναι μικρά, ξεκινώντας από νετρίνα και ηλεκτρόνια και φτάνοντας, το πιο μεγάλο σε μέγεθος, έως τον πυρήνα του ατομικού στοιχείου ηλίου. Στην κλίμακα αυτή, η ύλη εμφανίζει κυματικές ιδιότητες. Ιοντίζουσες ονομάζονται οι ακτινοβολίες που μεταφέρουν ενέργεια ικανή να εισχωρήσει στην ύλη, να προκαλέσει ιοντισμό των ατόμων, να διασπάσει βίαια χημικούς δεσμούς και να προκαλέσει βιολογικές βλάβες στον ανθρώπινο οργανισμό. Ο ιοντισμός ενός ουδέτερου ατόμου είναι η βίαιη απομάκρυνση ενός ηλεκτρονίου από τις στοιβάδες του, λόγω εξωτερικού αιτίου, με αποτέλεσμα την παραγωγή δύο αντίθετα φορτισμένων ιόντων, του θετικού ατόμου και του αρνητικού ηλεκτρονίου. Οι γνωστότερες ιοντίζουσες ακτινοβολίες είναι οι ακτίνες Χ που χρησιμοποιούνται ευρέως στην ιατρική, καθώς και οι ακτινοβολίες α, β, και γ που εκπέμπονται από τους ασταθείς πυρήνες ατόμων. Εικόνα 1.1 [1]



ΕΙΚΟΝΑ 1.1: ΦΑΣΜΑ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑΣ ΚΑΙ ΙΟΝΤΙΖΟΥΣΕΣ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΕΣ

---

---

## 1.2 ΤΑ ΕΙΔΗ ΤΗΣ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑΣ

### Linear Energy Transfer και ακτινοβολίες υψηλού και χαμηλού LET

Γραμμική Μεταφορά Ενέργειας (Linear Energy Transfer - LET) είναι η ποσότητα ενέργειας που μεταφέρεται στο τοπικό περιβάλλον με τη μορφή ιοντισμών και διεγέρσεων. Έτσι, το LET υποδεικνύει τη δυνατότητα βιολογικά σημαντικών ζημιών από την ακτινοβολία. Η γραμμική μεταφορά ενέργειας μπορεί να θεωρηθεί με δύο τρόπους: μια μέση ενέργεια για ένα δεδομένο μήκος διαδρομής που διανύθηκε ή ένα μέσο μήκος διαδρομής για μια δεδομένη εναποθέσασα ενέργεια.

Η βασική μονάδα μέτρησης είναι keV /  $\mu\text{m}$ . Έτσι λοιπόν οι ακτινοβολίες χωρίζονται σύμφωνα με τον παρακάτω σχήμα σε ακτινοβολίες χαμηλού και υψηλού LET. [2]

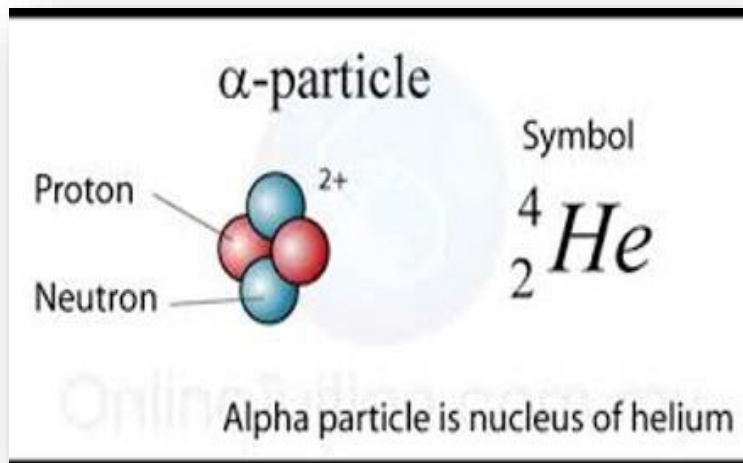
	High LET	Low LET	
particles	$\left\{ \begin{array}{l} \alpha \\ p \end{array} \right.$	$\left. \begin{array}{l} e^- \\ \beta^- \\ \beta^+ \end{array} \right\}$	“electrons”
		$\left. \begin{array}{l} \gamma \text{ ray} \\ x \text{ ray} \end{array} \right\}$	electromagnetic radiation

Περισσότερα για το LET θα αναφερθούν παρακάτω.

Οι ιοντίζουσες ακτινοβολίες χωρίζονται σε 3 κυρίως κατηγορίες:  $\alpha, \beta, \gamma$  ή X.

## Ακτινοβολία α

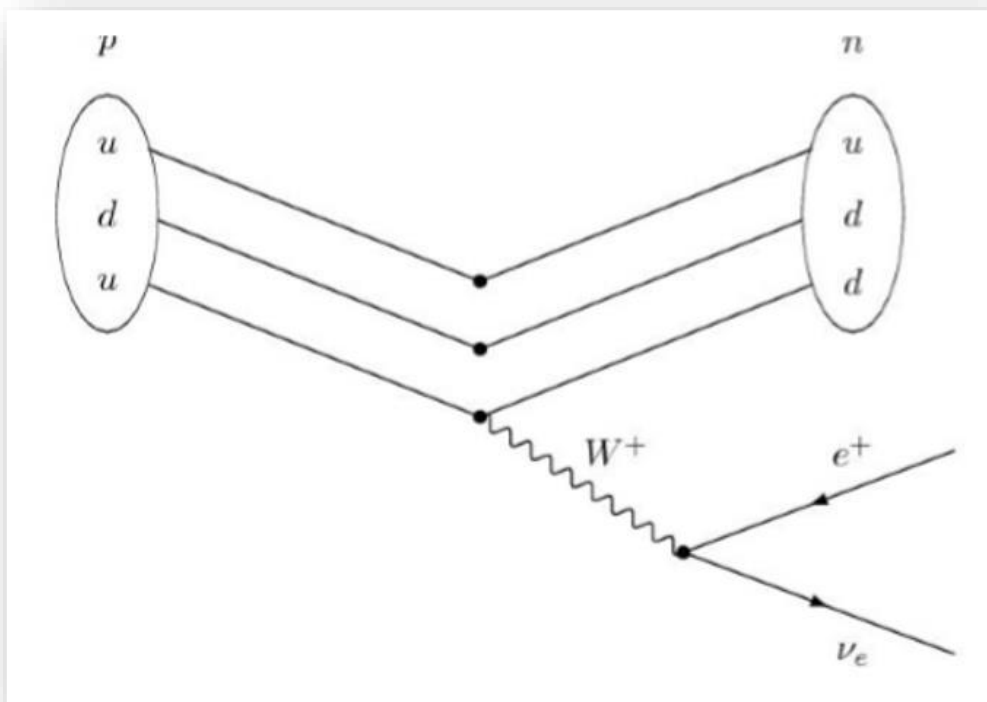
Η εκπομπή σωματιδίων άλφα είναι η διαδικασία κατά την οποία ένας ασταθής πυρήνας εκπέμπει ένα σωματίδιο άλφα, για να οδηγηθεί έτσι σε μεταστοιχείωσή του σε κάποιον ελαφρύτερο. Η "επιλογή" της απελευθέρωσης σωματιδίων άλφα και όχι κάποιου άλλου ελαφρού πυρήνα, όπως πυρήνα υδρογόνου ή  ${}^3\text{He}$  οφείλεται στο ότι το σωματίδιο άλφα έχει τη μεγαλύτερη ενέργεια σύνδεσης ανά νουκλεόνιο, σε σχέση με τους άλλους ελαφρείς πυρήνες. Έτσι με αυτή τη διαδικασία ο βαρύν πυρήνας οδηγείται σε σταθερότερη ενεργειακά κατάσταση, αποβάλλοντας ένα σωματίδιο άλφα και μεταστοιχείωνεται σε έναν ελαφρύτερο και ενεργειακά ευσταθέστερο πυρήνα. Το φαινόμενο ονομάζεται διάσπαση άλφα και είναι ένας από τους τρεις τρόπους με τους οποίους ένα ραδιενεργό νουκλίδιο μπορεί να απελευθερώσει τμήμα της πυρηνικής του ενέργειας (οι άλλοι δύο: διάσπαση βήτα και ακτινοβολία γάμμα). Η ακτινοβολία σωματιδίων άλφα μπορεί να κατευθυνθεί με ευκολία λόγω του θετικού ηλεκτρικού φορτίου που έχουν και έτσι, η χρήση της, βρίσκει πολλές εφαρμογές στη φυσική. Εντούτοις, τα σωματίδια άλφα χαρακτηρίζονται από μικρή διεισδυτικότητα, με μία μέση διαδρομή μόνο μερικά εκατοστά στον αέρα, ενώ μπορεί να αποκοπούν από ένα φύλλο χαρτί.[3] Εικόνα 1.2 [4]



ΕΙΚΟΝΑ 1.2: ΔΟΜΗ ΣΩΜΑΤΙΔΙΟΥ Α

## Ακτινοβολία β

Τα σωματίδια βήτα είναι είτε ηλεκτρόνια υψηλής ταχύτητας ή ποζιτρόνια που εκπέμπονται από ορισμένες μορφές ραδιενεργών πυρήνων. Τα σωματίδια λοιπόν αυτά είναι μια μορφή ιοντίζουσας ακτινοβολίας, επίσης γνωστή ως ακτινοβολία βήτα. Η παραγωγή των σωματιδίων βήτα ονομάζεται διάσπαση βήτα και συμβολίζονται διεθνώς με το ελληνικό γράμμα βήτα ( $\beta$ ). Διάσπαση βήτα είναι η πυρηνική αντίδραση η οποία γίνεται με την ασθενή αλληλεπίδραση και κατά την οποία ένας ατομικός πυρήνας μετασχηματίζεται σε έναν άλλο αυξάνοντας κατά ένα τον ατομικό του αριθμό και εκπέμποντας ένα σωματίο  $\beta^-$ , δηλαδή ένα ηλεκτρόνιο ( $e^-$ ), οπότε και η διάσπαση παίρνει το ειδικότερο όνομα *διάσπαση  $\beta^-$*  ή με μειωμένο κατά ένα τον ατομικό αριθμό και εκπέμποντας ένα σωματίο  $\beta^+$ , δηλαδή ένα ποζιτρόνιο ( $e^+$ ), οπότε και στην προκειμένη περίπτωση η διάσπαση



ΕΙΚΟΝΑ 1.3: ΔΙΑΣΠΑΣΗ Β

παίρνει το ειδικότερο όνομα *διάσπαση  $\beta^+$*  ( ${}^{A}_{Z-1}Y$ ,  ${}^{A}_{Z+1}Y$  αντίστοιχα). Είναι πιο διεισδυτική από την ακτινοβολία  $\alpha$ , αλλά μπορεί να αποκοπεί από φύλλα πλαστικού ή λεπτά μεταλλικά φύλλα.[3] Εικόνα 1.3 [5]



---

### Ακτινοβολία $\gamma$

Προκύπτει από πυρηνικές αντιδράσεις, όπως η διάσπαση ραδιενεργών πυρήνων και στοιχειωδών σωματιδίων. Είναι προϊόν της διάσπασης  $\gamma$ . Η ακτινοβολία αυτή δεν είναι σωματιδιακής φύσεως σε αντίθεση με τις ακτινοβολίες  $\alpha$  και  $\beta$ . Κατά την  $\gamma$ -διάσπαση ασταθής πυρήνας αποβάλλει το περίσσειμα ενέργειάς του με αυθόρμητη ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία. Για θωράκιση και προστασία από την ακτινοβολία αυτή, χρειάζεται να χρησιμοποιηθεί χάλυβας, μόλυβδος ή σκυρόδεμα (ή ένας συνδυασμός)[3]

### Ακτινοβολία $X$

Οι ακτίνες  $X$  ανήκουν στις ιοντίζουσες ακτινοβολίες, αφού η ενέργειά τους είναι ικανή να προκαλέσει τον ιοντισμό ατόμων και μορίων από αριθμό εσωτερικών τους ηλεκτρονίων. Επομένως παρουσιάζει κινδύνους βλαβών σε ζωντανούς οργανισμούς. Αυτό το τμήμα του ηλεκτρομαγνητικού φάσματος βρίσκεται μεταξύ των τμημάτων της υπεριώδους ακτινοβολίας και των ακτίνων  $\gamma$ .

Άλλοι φορείς ιοντίζουσας ακτινοβολίας μπορούν να θεωρηθούν τα νετρόνια, τα πρωτόνια ή και βαρέα ιόντα, όπως πυρήνες αζώτου, άνθρακα, αργού ή άλλων στοιχείων.

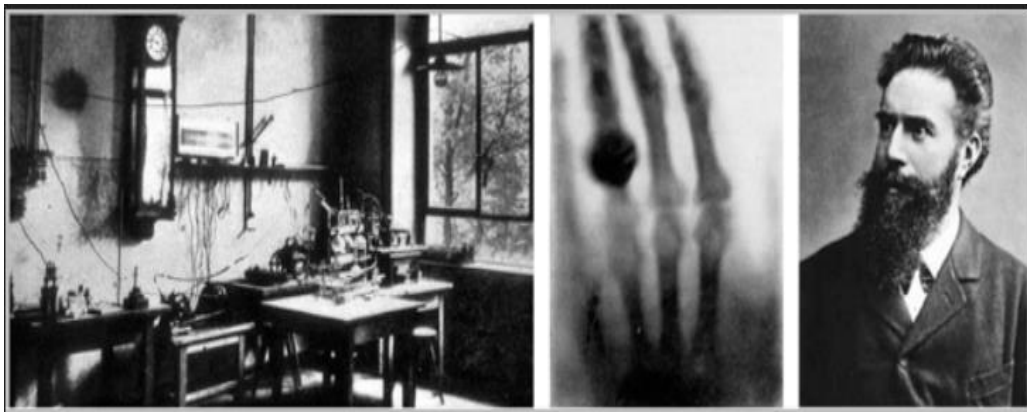
---

## 1.3 ΟΙ ΑΚΤΙΝΕΣ $X$ ΚΑΙ Η ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΤΟΥΣ

Το 1895 ο Wilhelm Röntgen στο Πανεπιστήμιο Würzburg άρχισε να ερευνά την διεισδυτικότητα των καθοδικών ακτίνων (ηλεκτρόνια), εμπνεόμενος από τα πειράματα του Philipp von Lenard που διερευνούσαν τη φύση των καθοδικών ακτίνων.[6] Ο Röntgen χρησιμοποιούσε, όπως κι άλλοι πειραματιστές εκείνης της εποχής, ένα πέτασμα από λευκοχρυσοκυανιούχο βάριο,  $\text{BaPt}(\text{CN})_4$ , για την ανίχνευση του φθορισμού που αναμενόταν να προκαλούσαν οι καθοδικές ακτίνες. Η συσκευή που χρησιμοποιήθηκε από το Röntgen αποτελείται από ένα γυάλινο σωλήνα που είναι εφοδιασμένος με δύο ηλεκτρόδια, την άνοδο και την κάθοδο.

---

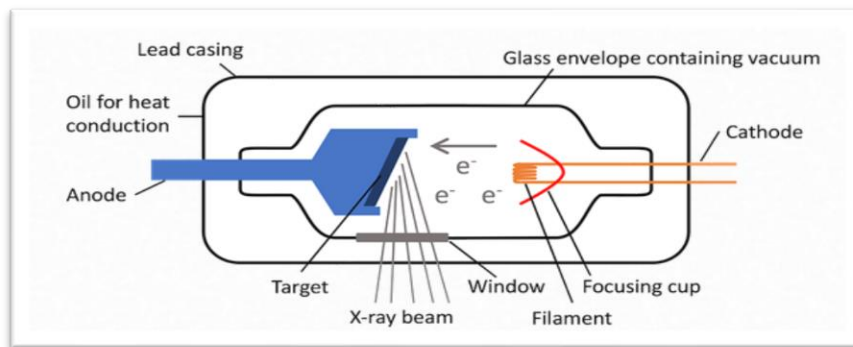
Η κάθοδος θερμαίνεται και στη συνέχεια εκπέμπει ηλεκτρόνια. Με την αύξηση της θερμοκρασίας της καθόδου προκύπτει και αύξηση του αριθμού των ηλεκτρονίων που εκπέμπονται ανά μονάδα χρόνου. Μεταξύ της ανόδου και της καθόδου εφαρμόζεται υψηλή τάση, η οποία επιταχύνει τα ηλεκτρόνια. Ο σωλήνας περιέχει αέριο σε πολύ χαμηλή πίεση, ώστε να περιορίζονται οι συγκρούσεις των ηλεκτρονίων με τα μόρια του αερίου. Τα ηλεκτρόνια προσπίπτουν στην άνοδο με μεγάλη ταχύτητα. Στις 8 Νοεμβρίου 1895, ενώ ο σωλήνας που παρήγαγε τις καθοδικές ακτίνες ήταν καλυμμένος με μαύρο χαρτόνι και λειτουργούσε σε έναν σκοτεινό θάλαμο (και το πέτασμα από λευκοχρυσοκυανιούχο βάριο βρισκόταν σε κάποια απόσταση από τον σωλήνα), ο Röntgen παρατήρησε ότι το πέτασμα φθόριζε. Ο φθορισμός δεν ήταν δυνατόν να οφείλεται στις καθοδικές ακτίνες, αφού ο σωλήνας στον οποίο παράγονταν αυτές ήταν καλυμμένος με χαρτόνι, αλλά και το πέτασμα βρισκόταν σε απόσταση από αυτόν. Εικόνα 1.7 [7]



ΕΙΚΟΝΑ 1.7: ΤΟ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΤΟΥ WILHELM CONRAD RÖNTGEN. Η ΠΡΩΤΗ ΑΚΤΙΝΟΓΡΑΦΙΑ ΑΠΟ ΤΟ ΧΕΡΙ ΤΗΣ ΓΥΝΑΙΚΑΣ ΤΟΥ. Ο ΙΔΙΟΣ Ο WILHELM CONRAD RÖNTGEN (ΔΕΞΙΑ)

Για την παραγωγή των ακτίνων Χ λοιπόν χρειάζεται:

Μια ποσότητα ηλεκτρονίων. Τα ηλεκτρόνια αυτά πρέπει να αποκτήσουν μεγάλη κινητική ενέργεια και να συγκρουστούν με κάποιο υλικό στόχο με μεγάλο ατομικό αριθμό. Από την σύγκρουση των ηλεκτρονίων με το στόχο θα προκύψει μια μετατροπή της κινητικής ενέργειας των ηλεκτρονίων κατά 99% σε θερμότητα και κατά 1% σε ακτίνες Χ. [8] Εικόνα 1.8 [9]



ΕΙΚΟΝΑ 1.8: ΣΥΣΚΕΥΗ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΑΚΤΙΝΩΝ Χ. ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΑ ΜΕΓΑΛΗΣ ΤΑΧΥΤΗΤΑΣ ΠΡΟΣΠΙΠΤΟΥΝ ΣΕ ΜΕΤΑΛΛΙΚΟ ΣΤΟΧΟ. ΑΠΟ ΤΟ ΜΕΤΑΛΛΙΚΟ ΣΤΟΧΟ ΕΚΠΕΜΠΟΝΤΑΙ ΑΚΤΙΝΕΣ Χ

### **Bremsstrahlung και ακτίνες Χ**

Σε ένα σωλήνα ακτίνων Χ, τα ηλεκτρόνια επιταχύνονται σε ένα κενό από ένα ηλεκτρικό πεδίο προς ένα μέταλλο που ονομάζεται "στόχος". Οι ακτίνες Χ εκπέμπονται καθώς τα ηλεκτρόνια επιβραδύνουν (επιβραδύνονται) στο μέταλλο. Το φάσμα εξόδου αποτελείται από ένα συνεχές φάσμα ακτίνων Χ, με επιπρόσθετες απότομες κορυφές σε ορισμένες ενέργειες. Το συνεχές φάσμα οφείλεται σε ακτινοβολία Bremsstrahlung, ενώ οι απότομες κορυφές είναι χαρακτηριστικές ακτίνες Χ που σχετίζονται με τα άτομα στο στόχο. Για το λόγο αυτό, Bremsstrahlung ακτινοβολία ονομάζεται επίσης το συνεχές φάσμα ακτίνων Χ. [10]

### **Η δομή ενός γραμμικού επιταχυντή**

Η ακτινοβολία Bremsstrahlung λοιπόν είναι το βασικότερο φαινόμενο, που αξιοποιείται στην ακτινοθεραπεία για την παραγωγή ακτίνων Χ από γραμμικό επιταχυντή. Με την ίδια λογική, μέσα σε ένα γραμμικό επιταχυντή υπάρχουν τα εξής βασικά κομμάτια:[11]

- Την κάθοδο (περιέχει το καθοδικό ηλεκτρόδιο το οποίο θερμαίνεται για να εκπέμπει ηλεκτρόνια)
- Ο γυάλινος σωλήνας (ο οποίος διατηρεί το απαραίτητο κενό για να ελαχιστοποιήσει τις αλληλεπιδράσεις των ηλεκτρονίων εκτός της περιοχής του στόχου)
- Η άνοδος (περιέχει το στόχο στον οποίον προσπίπτουν τα καθοδικά ηλεκτρόνια)

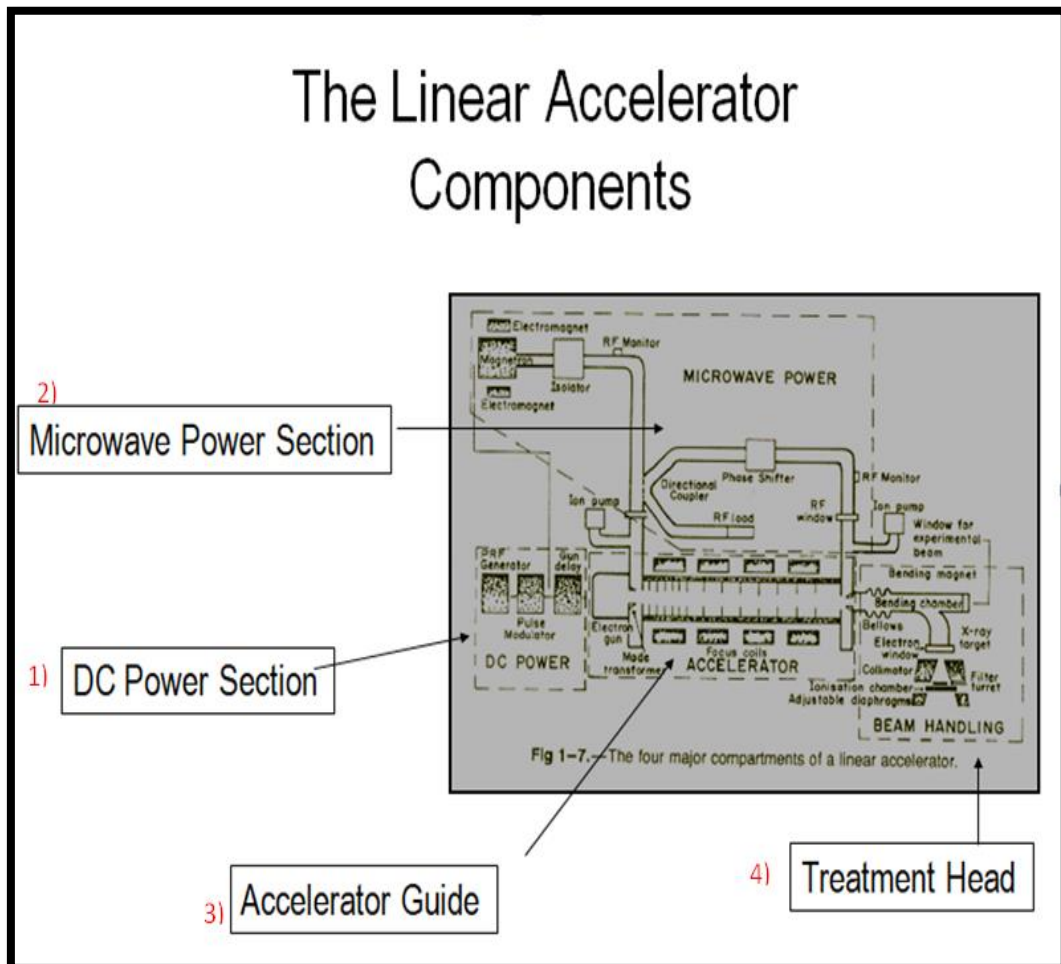
Πιο συγκεκριμένα όμως πέρα από τη βασική ιδέα της ύπαρξης καθόδου, ανόδου και κενού σωλήνα ένας γραμμικός επιταχυντής έχει την παρακάτω μορφή

### 1) Μονάδα παραγωγής ρεύματος DC

-Παράγει σωστά σχηματισμένους παλμούς συνεχούς ρεύματος, όπου μετά μεταφέρονται στο πυροβόλο ηλεκτρονίων και στη μονάδα παραγωγής μικροκυμάτων στη σωστή συχνότητα μέσω μιας συσκευής υψηλής τάσης που λειτουργεί σα διακόπτης, ονομαζόμενη κατά την αγγλική ορολογία thyatron.

### 2) Μονάδα παραγωγής μικροκυμάτων

-Παρέχει ενίσχυση των μικροκυμάτων και μεταφέρει τα ενισχυμένα μικροκύματα στον αγωγό-επιταχυντή.



---

### 3) Μονάδα παραγωγής ρεύματος DC

-Παράγει σωστά σχηματισμένους παλμούς συνεχούς ρεύματος, όπου μετά μεταφέρονται στο πυροβόλο ηλεκτρονίων και στη μονάδα παραγωγής μικροκυμάτων στη σωστή συχνότητα μέσω μιας συσκευής υψηλής τάσης που λειτουργεί σα διακόπτης, ονομαζόμενη κατά την αγγλική ορολογία thyatron.

### 4) Μονάδα παραγωγής μικροκυμάτων

-Παρέχει ενίσχυση των μικροκυμάτων και μεταφέρει τα ενισχυμένα μικροκύματα στον αγωγό-επιταχυντή.

### 5) Επιταχυντής

-Κυλινδρικός σωλήνας στον οποίο εισάγονται τα ηλεκτρόνια από το πυροβόλο ηλεκτρονίων και επιταχύνονται από τα ενισχυμένα μικροκύματα. Τα επιταχυνόμενα ηλεκτρόνια εξέρχονται από τον κυματοδηγό και εισέρχονται στην κεφαλή χειρισμού.

### 6) Κεφαλή χειρισμού

-Περιέχει τα εξαρτήματα χειρισμού, ελέγχου και διαμόρφωσης της ακτίνας. Τέτοια εξαρτήματα είναι ο μαγνήτης κάμψης, ο στόχος των ακτινών Χ, θάλαμος παρακολούθησης της δόσης κ.α. [12]

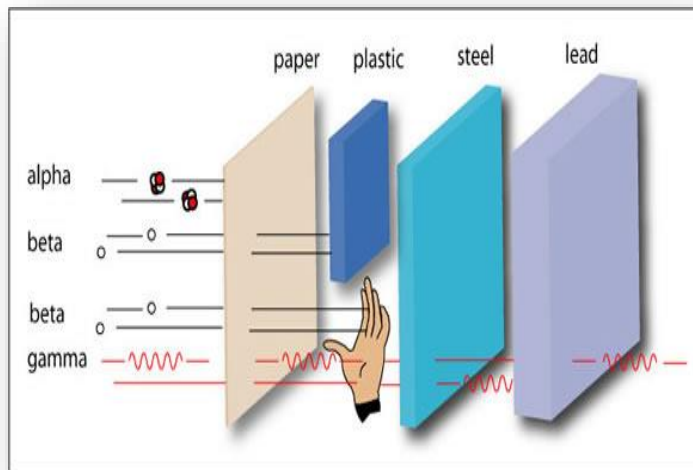
---

## 1.4 ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑ ΜΕ ΤΗΝ ΥΛΗ

Η αλληλεπίδραση του κάθε διαφορετικού σωματιδίου με την ύλη, διαφέρει μιας και έχουν το καθένα άλλη δομή, μάζα, φόρτιση κλπ. Τα σωματία α και β όπως και τα πρωτόνια προκαλούν ιοντισμό και διέγερση των ατόμων και διάσπαση των μορίων. Τα νετρόνια καθώς συναντούν την ύλη μπορεί να προκαλέσουν

μεταστοιχείωση πυρήνων, καταστροφή μορίου, μετακινήσεις ατόμων στα μέταλλα και αλλαγή των μηχανικών ιδιοτήτων τους.

Η ακτινοβολία Χ και γ προκαλούν διέγερση και ιοντισμό ατόμων ή μορίων μέσω τριών βασικών διεργασιών. Αυτές του: φωτοηλεκτρικού φαινομένου, φαινομένου Compton και της δίδυμης γένεσης. Μέσω αυτών των διαδικασιών παράγονται ελεύθερα ηλεκτρόνια τα οποία προκαλούν παρόμοια αποτελέσματα με αυτά των φορτισμένων σωματιδίων. Εικόνα1.4 [13]



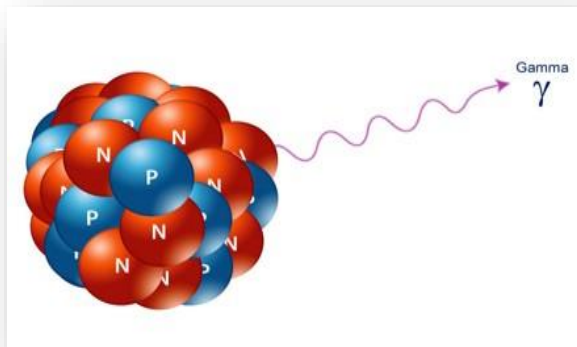
ΕΙΚΟΝΑ 1.4: ΠΟΡΕΙΑ ΤΟΥ ΚΑΘΕ ΕΙΔΟΥΣ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑΣ ΜΕΣΑ ΣΤΗΝ ΥΛΗ.

**Φωτοηλεκτρικό φαινόμενο:** Το φωτοηλεκτρικό φαινόμενο είναι η κβαντική διεργασία κατά την οποία απελευθερώνονται ηλεκτρόνια από μια επιφάνεια αγωγού όταν προσπέσει σε αυτή ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία συχνότητας τέτοιας ώστε τα ηλεκτρόνια να κατορθώσουν να υπερπηδήσουν το φράγμα δυναμικής ενέργειας που τα συγκρατεί στην επιφάνεια αυτή. Τα ηλεκτρόνια που εκπέμπονται μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να παραχθεί ηλεκτρικό ρεύμα.

**Φαινόμενο Compton:** Φαινόμενο Compton είναι η αλλαγή μήκους κύματος της ΗΜ ακτινοβολίας κατά τη σκέδασή της από φορτισμένα σωματίδια και ειδικότερα από ηλεκτρόνια. Όπως προέκυψε πειραματικά, η σκεδαζόμενη ακτινοβολία έχει πάντα μήκος κύματος μεγαλύτερο από την αρχική, το οποίο είναι επίσης αύξουσα συνάρτηση της γωνίας σκέδασης  $\theta$ . Το φαινόμενο Compton είναι πειραματικά παρατηρήσιμο στην περιοχή των ακτίνων Χ και κάτω, δηλαδή σε ακόμα μικρότερα μήκη κύματος.[14]

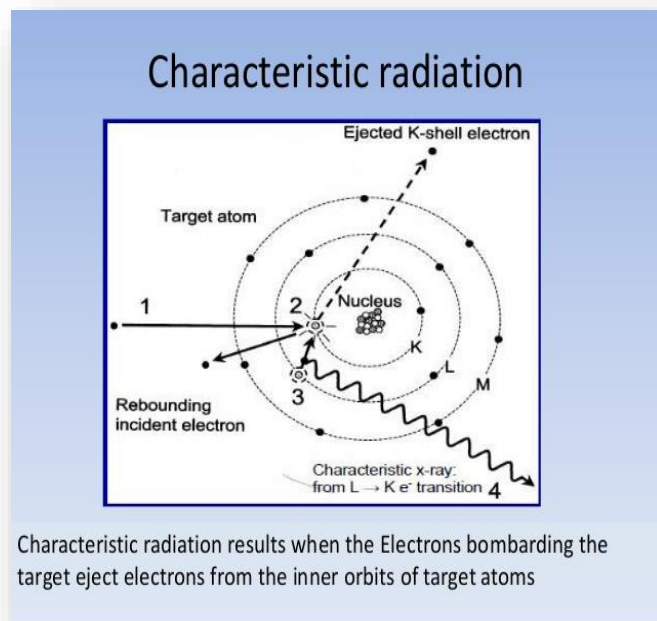
Το φαινόμενο Compton δεν είναι παρά μια σύγκρουση του φωτονίου με το ηλεκτρόνιο ως αποτέλεσμα της οποίας το φωτόνιο θα χάσει ένα μέρος από την ενέργειά του —εκείνη που πήρε το σκεδαζόμενο ηλεκτρόνιο— και άρα θα μειωθεί η συχνότητά του (αφού  $E=hf$ ) και θα αυξηθεί αντίστοιχα το μήκος κύματός του. Θα είναι δηλαδή  $\lambda' > \lambda$ , ακριβώς όπως δείχνει το πείραμα. Το φαινόμενο

Compton γίνεται αισθητό μόνο όταν το μήκος κύματος της ακτινοβολίας πλησιάζει το μήκος κύματος Compton του ηλεκτρονίου. Εικόνα 1.5 [15] Εικόνα 1.6 [16]



ΕΙΚΟΝΑ 1.5: ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑ Γ ΠΟΥ ΕΚΠΕΜΠΕΤΑΙ.

ΕΙΚΟΝΑ 1.6: ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑΣ Χ ΑΠΟ ΤΗΝ ΑΛΛΑΓΗ ΑΠΟ ΤΗΝ L ΣΤΗΝ Κ ΣΤΟΙΒΑΔΑ.



Characteristic radiation results when the Electrons bombarding the target eject electrons from the inner orbits of target atoms

**Δίδυμη γένεση:** Η δίδυμη γένεση είναι το φαινόμενο της παραγωγής ενός ζεύγους ενός σωματιδίου και του αντισωματιδίου του. Το φαινόμενο αυτό γίνεται από ένα φωτόνιο υψηλής ενέργειας (π.χ. ακτίνες γάμμα), όταν διέρχεται μέσα από ένα ισχυρό ηλεκτρικό πεδίο (πχ το ηλεκτρικό πεδίο που σχηματίζεται κοντά στον πυρήνα ενός ατόμου).[17]

Για να γίνει η παραγωγή του ζεύγους (π.χ. ηλεκτρόνιο και ποζιτρόνιο) πρέπει η ενέργεια του φωτονίου να είναι τουλάχιστον ίση με την ολική μάζα ηρεμίας των δύο σωματιδίων (2x 511 KeV στην περίπτωση του ηλεκτρονίου - ποζιτρονίου),

---

και επίσης η κατάσταση να επιτρέπει και στην ενέργεια και στην ορμή να διατηρηθεί. [17]



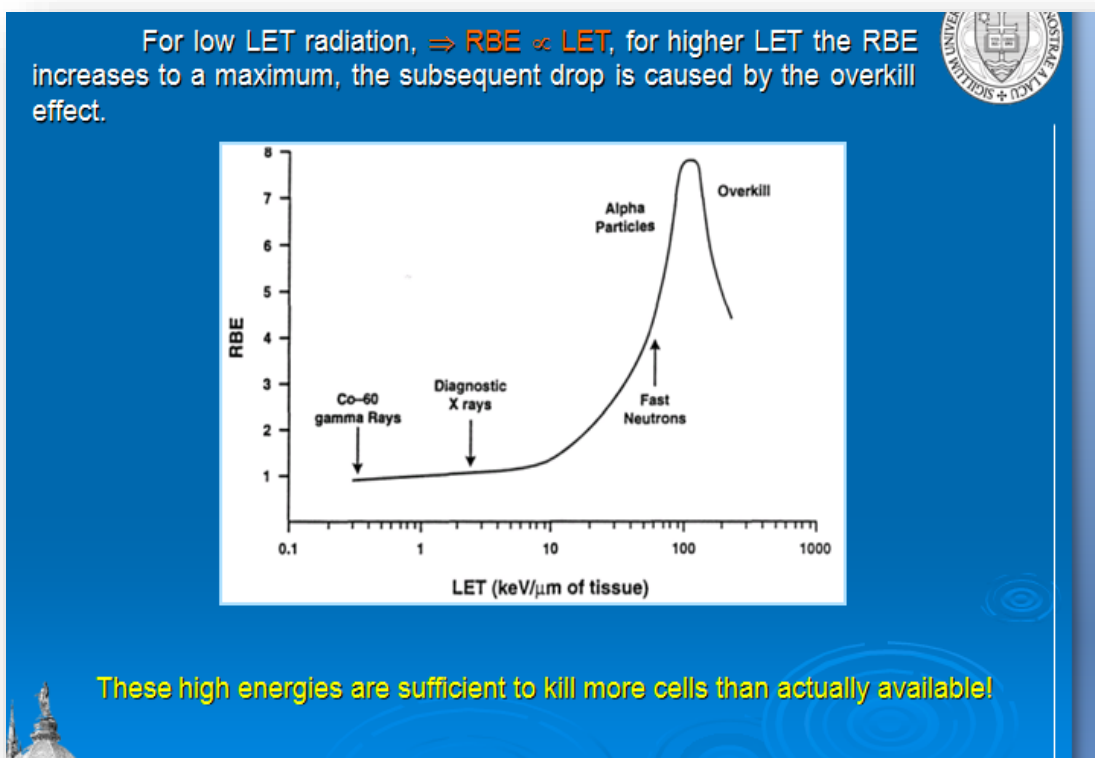
---

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΡΑΔΙΟΒΙΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ Α-ΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΟ LET

---

### 2.1 LET (LINEAR ENERGY TRANSFER)

Κατά το ταξίδι της Ι.Α. μέσα στην ύλη, αυτή χάνει σταδιακά ενέργεια μέσω διαφόρων αλληλεπιδράσεων με την ύλη που αναφέρθηκαν και ανωτέρω. Για ένα συγκεκριμένο μέσο-απορροφητή το ποσό της απορροφούμενης ενέργειας βασίζεται στον τύπο και την ενέργεια της δέσμης ακτινοβολίας, αλλά και από την πυκνότητα του υλικού. Η τιμή της εναποθέτουσας ενέργειας σε ένα υλικό όπως ένας ιστός βιολογικός ονομάζεται Γραμμική Μεταφορά Ενέργειας σε ελεύθερη μετάφραση Ποσό Μεταφερόμενης Ενέργειας (Linear Energy Transfer) και



ΕΙΚΟΝΑ 2.1 : ΣΧΕΣΗ RBE ΚΑΙ LET

---

ορίζεται ως  $dE/dx$  με μονάδα μέτρησης  $keV/\mu m$ . Το  $dE/dx$  ή LET ποικίλει ανάλογα το μήκος της διαδρομής των φορτισμένων σωματιδίων γιατί καθώς το φορτισμένο σωματίδιο εισχωρεί βαθύτερα στην ύλη “αφήνει” ενέργεια στον ιστό και επιβραδύνει. Το ποσό αυτής της εναποθέσασας ενέργειας αυξάνει καθώς συμβαίνει αυτό, έτσι ώστε στο τέλος μιας τέτοιας διαδρομής να παρατηρείται ένα μέγιστο (Bragg peak). Το LET λοιπόν ουσιαστικά αναδεικνύει, την ποιότητα και τον τύπο της κάθε ακτινοβολίας και είναι σημαντικό γιατί το βιολογικό αποτέλεσμα (Relative Biological Effectiveness, RBE) μιας ακτινοβολίας βασίζεται στο μέσο LET της. Τα φορτισμένα σωματίδια γενικότερα έχουν υψηλότερο LET από την ακτινοβολία X ή γ λόγω της μεγαλύτερης εναπόθεσης ενέργειας στην ύλη που έχουν. Έτσι λοιπόν οι ακτινοβολίες μπορούν να χωριστούν σε αυτές με υψηλό και χαμηλό LET, με τις σωματιδιακές ακτινοβολίες κυρίως να θεωρούνται ακτινοβολίες υψηλού LET σε αντίθεση με τις ακτινοβολίες X και γ. Γενικά το RBE αυξάνει καθώς αυξάνει και το LET μέχρι περίπου τα  $100keV/\mu m$  όπου και μετά από αυτή την τιμή αρχίζει να μειώνεται λόγω του ότι υπάρχει περίσσεια εναποθέσασας ενέργειας από αυτή που χρειάζεται για να προκληθεί το βιολογικό αποτέλεσμα (overkill) Εικόνα 2.1 [18]. Τα γεγονότα απώλειας ενέργειας για ακτινοβολίες χαμηλού LET είναι αραιώς σχετιζόμενα με τις διαστάσεις των βιο-μορίων όπως το DNA με αποτέλεσμα τα φωτόνια να μπορούν προσπεράσουν ένα τέτοιο μόριο χωρίς να “αφήσουν” ενέργεια. Για I.A. υψηλού LET τα γεγονότα απώλειας ενέργειας είναι σημαντικώς πιο περιορισμένα χωρικά και σημαντικό μέρος της ενέργειας θα εναποθετηθεί σε όλες τις διαστάσεις των βιο-μορίων ενός ιστού. [19]

---

## 2.2 ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ

Αν παρατηρήσουμε ένα ευκαρυωτικό κύτταρο στο οπτικό μικροσκόπιο, δε θα δούμε τίποτε περισσότερο από μια οριοθετημένη ομογενή μάζα, μέσα στην οποία συνήθως διακρίνεται ο πυρήνας. Σήμερα, χάρη στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο και στις σύγχρονες μεθόδους βιοχημικής ανάλυσης, γνωρίζουμε ότι τα κύτταρα έχουν πολύπλοκη εσωτερική οργάνωση. Στο κυτταρόπλασμά τους, όπως έχει καθιερωθεί πλέον να ονομάζεται το πρωτόπλασμα, υπάρχει ένα πλήθος

---

διαφορετικών δομών, που ονομάζονται οργανίδια. Καθένα από αυτά είναι ικανό για μια συγκεκριμένη λειτουργία.

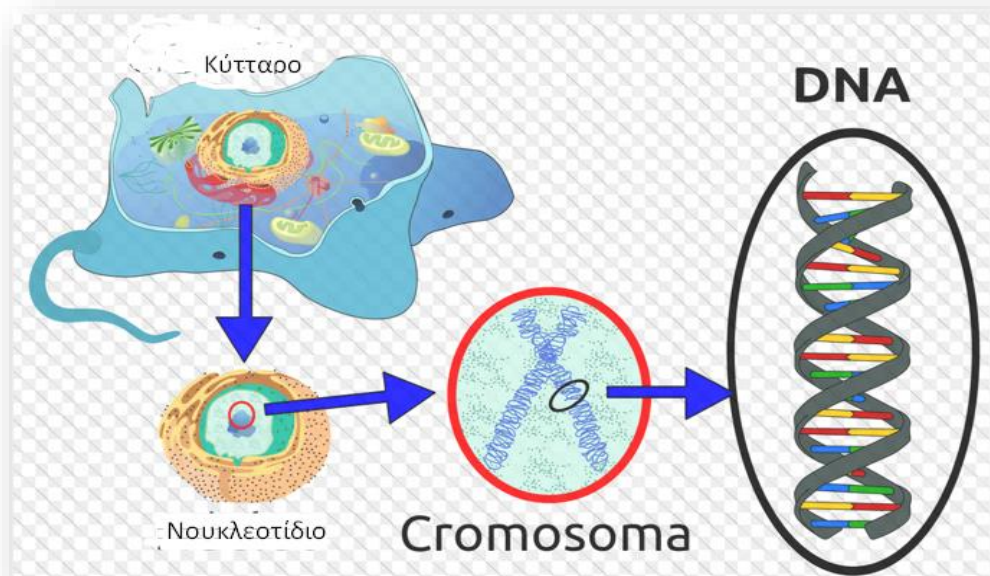
Κάποια οργανίδια έχουν αναλάβει την αξιοποίηση, προς όφελος του κυττάρου, ενέργειας που μπορούν να δεσμεύσουν από το εξωτερικό περιβάλλον. Άλλα παράγουν πρωτεΐνες, άλλα είναι υπεύθυνα για την κίνηση των κυττάρων κ.ο.κ. Όποια κι αν είναι όμως η λειτουργία που έχουν αναλάβει να κάνουν, υπακούουν πάντα στις εντολές που εκπορεύονται από το ίδιο «κέντρο ελέγχου», τον πυρήνα του κυττάρου.[20]

Ο πυρήνας είναι το πιο ευδιάκριτο οργανίδιο των ευκαρυωτικών κυττάρων. Υπάρχουν όμως και κύτταρα, όπως είναι τα ερυθρά αιμοσφαίρια, που κατά τη διάρκεια της διαφοροποίησής τους χάνουν τον πυρήνα τους. Το σχήμα του πυρήνα είναι συνήθως σφαιρικό ή ωοειδές και η διάμετρος του, αν και ποικίλλει, προσεγγίζει τα 5 μm. Το εσωτερικό του πυρήνα καταλαμβάνεται από το πυρηνόπλασμα. Είναι μια ημίρρευστη ουσία, στην οποία περιέχονται το σύνολο σχεδόν του DNA του ευκαρυωτικού κυττάρου, ένας ή περισσότεροι πυρηνίσκοι και διάφορες χημικές ενώσεις (νουκλεοτίδια, ένζυμα, πρωτεΐνες κ.ά.). Ο πυρηνίσκος είναι μια δομή που διακρίνεται εύκολα στο μικροσκόπιο από το σφαιρικό σχήμα της και την πυκνή υφή της. Αποτελείται κυρίως από RNA και DNA και δεν περιβάλλεται από στοιχειώδη μεμβράνη. Σ' αυτόν συντίθεται το rRNA (συστατικό των ριβοσωμάτων). Ο ρόλος του πυρήνα για τη ζωή των κυττάρων είναι σημαντικός, αφού:

α. Φυλάσσει το γενετικό υλικό (DNA). Με βάση τις πληροφορίες που είναι καταγεγραμμένες σ' αυτό καθορίζονται οι ιδιότητες του κυττάρου, και κατ' επέκταση του οργανισμού, και ελέγχονται όλες οι κυτταρικές δραστηριότητες,

β. Είναι το οργανίδιο στο οποίο διπλασιάζεται το γενετικό υλικό, με τρόπο που εξασφαλίζει τη μεταβίβαση των γενετικών πληροφοριών, αναλλοίωτων, από κύτταρο σε κύτταρο αλλά και από γενιά σε γενιά,

γ. Είναι το οργανίδιο στο εσωτερικό του οποίου συντίθενται τα διάφορα είδη RNA από γενετικές πληροφορίες που φέρει το DNA.[20]



ΕΙΚΟΝΑ 2.2: ΤΟ ΚΥΤΤΑΡΟ (ΠΑΝΩ ΑΡΙΣΤΕΡΑ), ΤΟ ΝΟΥΚΛΕΟΤΙΔΙΟ ΣΤΟ ΚΕΝΤΡΟ (ΚΑΤΩ ΑΡΙΣΤΕΡΑ), ΣΤΟ ΟΠΟΙΟ ΜΕΣΑ ΥΠΑΡΧΕΙ ΤΟ ΧΡΩΜΟΣΩΜΑ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΕΙ ΤΗ ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑ.

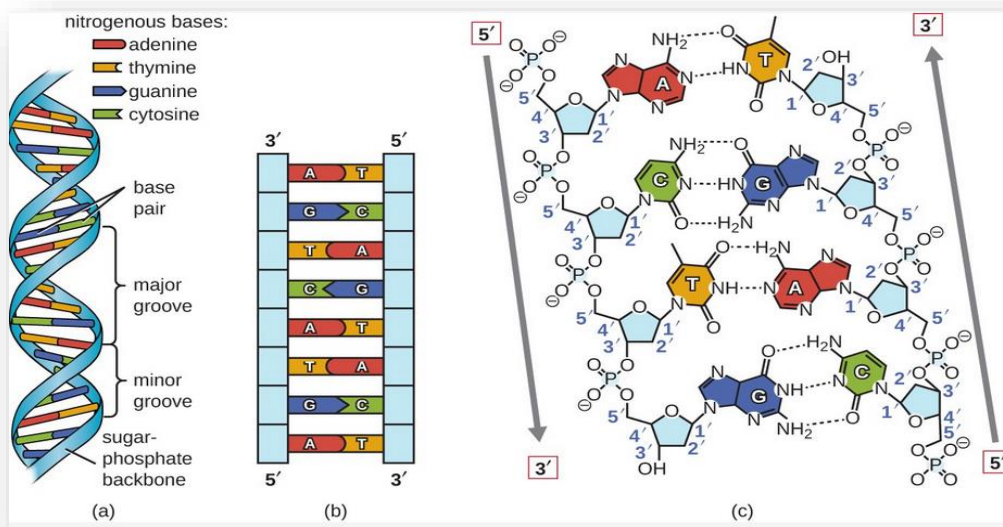
## DNA

Πρόκειται για μεγαλομοριακή ένωση που συγκροτείται από αζωτούχες-πρωτεϊνικές βάσεις, φωσφορικές ρίζες και ένα σάκχαρο με πέντε άτομα άνθρακα (πεντόζη), την δεσοξυριβόζη. Στα ευκαρυωτικά κύτταρα ανιχνεύεται κυρίως μέσα στον πυρήνα του κυττάρου αλλά και σε μερικά άλλα οργανίδια, όπως τα μιτοχόνδρια και τα πλαστίδια, επιτρέποντάς τους να αναπαράγονται αυτόνομα (ημι-αυτόνομα οργανίδια). Το σύνολο των μορίων DNA που υπάρχουν σε ένα κύτταρο αποτελούν το γενετικό υλικό του. Το DNA είναι ο φορέας των γενετικών πληροφοριών του κυττάρου, όχι μόνον με την έννοια της μεταβίβασης χαρακτηριστικών, αναλοίωτων από γενιά σε γενιά, αλλά και της ρύθμισης της φυσιογνωμίας εξειδίκευσης κάθε κυττάρου για την επιτέλεση των ιδιαίτερων λειτουργιών του. Τέλος, το DNA επιτρέπει τη δημιουργία γενετικής ποικιλότητας, υφιστάμενο μεταλλάξεις.[21]

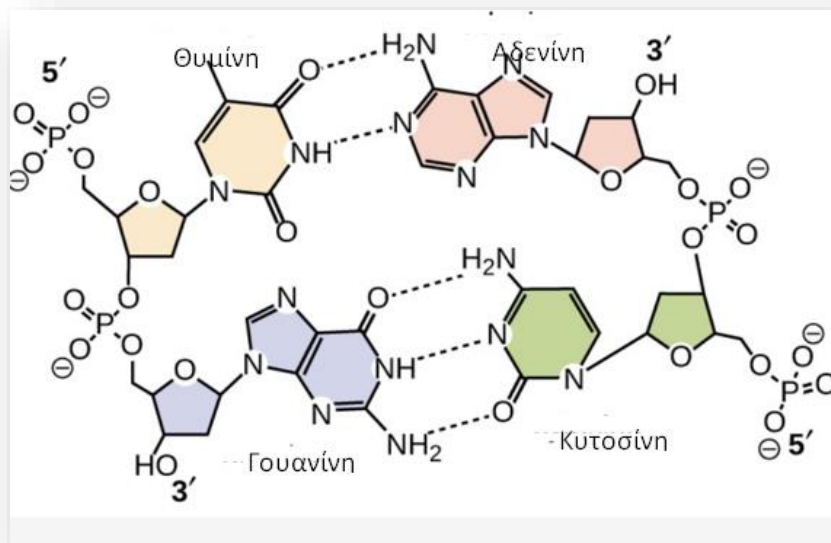
Η διπλή έλικα του DNA

Σύμφωνα με το μοντέλο αυτό το μόριο του DNA παρουσιάζεται με τα ακόλουθα έξι βασικά χαρακτηριστικά:

- Αποτελείται από δύο πολυνουκλεοτιδικές αλυσίδες σε μορφή δύο αντιτακτών αλλά συμπληρωματικών κλώνων που σχηματίζουν δεξιόστροφη διπλή έλικα.
- Οι αζωτούχες βάσεις κάθε κλώνου είναι κάθετες ως προς τον άξονα του μορίου και προεξέχουν προς το εσωτερικό της συστροφής, ενώ ο σκελετός που σχηματίζεται από επαναλαμβανόμενα μόρια φωσφορικής ομάδας- πεντόζης είναι υδρόφιλος.
- Οι δύο δημιουργούμενοι κλώνοι συγκρατούνται μεταξύ τους με δεσμούς υδρογόνου. Τα δε ζευγάρια των αζωτούχων βάσεων όπου αναπτύσσονται μεταξύ τους δεσμοί υδρογόνου είναι καθορισμένα: η αδενίνη με τη θυμίνη και η γουανίνη με την κυτοσίνη.
- Μεταξύ της αδενίνης και της θυμίνης σχηματίζονται δύο δεσμοί υδρογόνου, ενώ μεταξύ της γουανίνης και της κυτοσίνης τρεις δεσμοί υδρογόνου. Οι δεσμοί υδρογόνου σταθεροποιούν τη δευτεροταγή δομή του DNA.
- Οι δύο αλυσίδες (κλώνοι) είναι συμπληρωματικές, δηλαδή η αλληλουχία της μίας καθορίζει την αλληλουχία της άλλης.
- Οι δύο αλυσίδες είναι αντιπαράλληλες, δηλαδή απέναντι από το 5' άκρο της μίας βρίσκεται το 3' άκρο της άλλης. [22] Εικόνα 2.3, 2.4 [22]



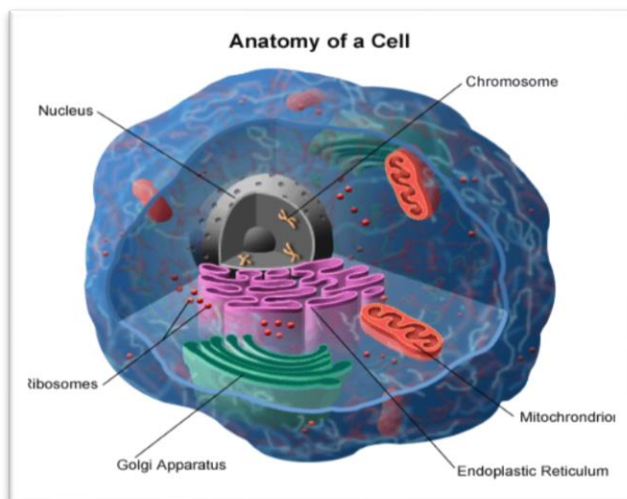
ΕΙΚΟΝΑ 2.3: ΣΧΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΠΑΡΑΣΤΑΣΗ ΤΗΣ ΑΛΥΣΙΔΑΣ ΤΟΥ DNA.



ΕΙΚΟΝΑ 2.4: ΔΕΣΜΟΙ ΥΔΡΟΓΟΝΟΥ ΜΕΤΑΞΥ ΤΩΝ ΒΑΣΕΩΝ.

## Χρωμόσωμα

Το χρωμόσωμα είναι μια οργανωμένη δομή DNA και πρωτεϊνών που βρίσκεται στα κύτταρα. Σχήμα 2.5[23]. Είναι ένα μοναδικό κομμάτι περιελιγμένου DNA που περιλαμβάνει πολλά γονίδια και άλλες ακολουθίες νουκλεοτιδίων. Τα χρωμοσώματα περιέχουν τις συνδεδεμένες πρωτεΐνες, οι οποίες χρησιμεύουν για να συσκευάσουν το DNA και να ελέγξουν τις λειτουργίες του. Το μόριο DNA μπορεί να είναι κυκλικό ή γραμμικό, και μπορεί να αποτελείται από 10.000 έως 1.000.000.000 νουκλεοτίδια, σε μια μακριά αλυσίδα. Χαρακτηριστικά τα ευκαρυωτικά κύτταρα (κύτταρα που περιέχουν σχηματισμένο πυρήνα)



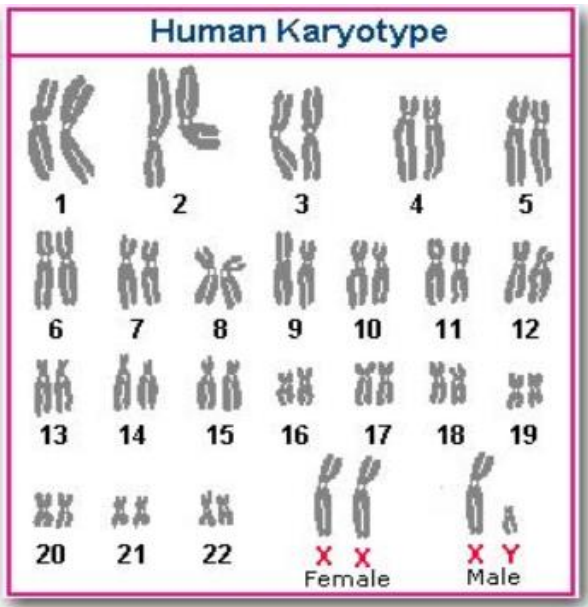
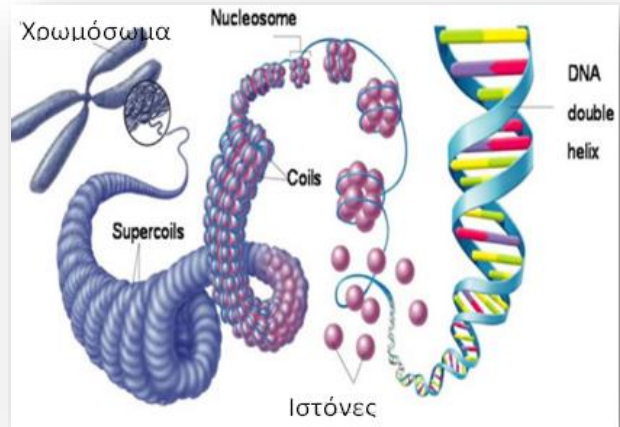
ΕΙΚΟΝΑ 2.5: ANATOMIA ΚΥΤΤΑΡΟΥ

μα περιέχουν τις συνδεδεμένες πρωτεΐνες, οι οποίες χρησιμεύουν για να συσκευάσουν το DNA και να ελέγξουν τις λειτουργίες του. Το μόριο DNA μπορεί να είναι κυκλικό ή γραμμικό, και μπορεί να αποτελείται από 10.000 έως 1.000.000.000 νουκλεοτίδια, σε μια μακριά αλυσίδα. Χαρακτηριστικά τα ευκαρυωτικά κύτταρα (κύτταρα που περιέχουν σχηματισμένο πυρήνα)

έχουν μεγάλα, γραμμικά χρωμοσώματα. Τα ευκαρυωτικά κύτταρα (κύτταρα με σχηματισμένους πυρήνες όπως στα φυτά, στους μύκητες και στα ζώα) κατέχουν πολλαπλάσια μεγάλα γραμμικά χρωμοσώματα που περιλαμβάνονται στον πυρήνα τους. Κάθε χρωμόσωμα έχει ένα κεντρομερίδιο, με ένα ή δύο πλοκάμια που

προβάλλουν από το κεντρομερίδιο, αν και, κάτω από τις περισσότερες περιστάσεις, τα πλοκάμια δεν είναι ορατά υπό αυτήν τη μορφή. Επιπλέον, οι περισσότεροι Ευκαρυώτες έχουν ένα μικρό κυκλικό μιτοχονδριακό γονιδίωμα, και μερικοί Ευκαρυώτες μπορούν να έχουν πρόσθετα μικρά κυκλικά ή γραμμικά κυτταροπλασματικά χρωμοσώματα.

Στα πυρηνικά χρωμοσώματα των Ευκαρυωτών, το DNA υπάρχει σε μια ημι-διαταγμένη δομή, όπου είναι τυλιγμένο γύρω από ιστόνες (δομικές πρωτεΐνες), διαμορφώνοντας ένα σύνθετο υλικό, αποκαλούμενο χρωματίνη. Τα ανθρώπινα κύτταρα έχουν 23 ζευγάρια χρωμοσωμάτων, που δίνουν συνολικά 46 χρωμοσώματα ανά κύτταρο. Εκτός από τα χρωμοσώματα, τα ανθρώπινα κύτταρα έχουν πολλές εκατοντάδες αντίγραφα του μιτοχονδριακού γονιδιώματος.[24]

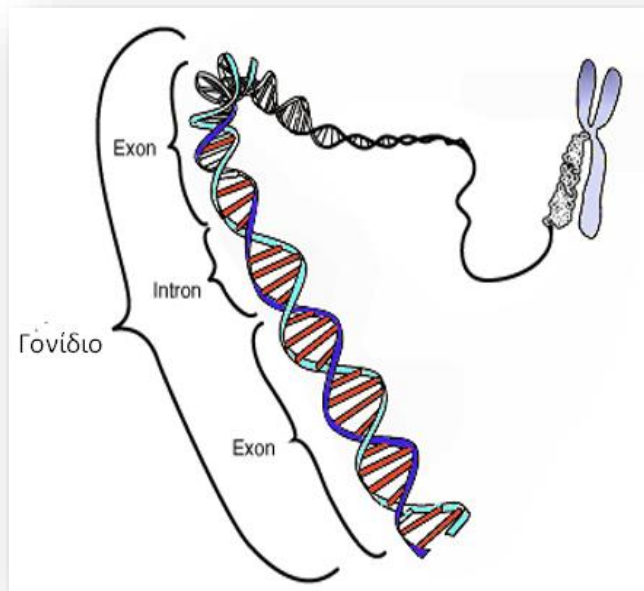


ΕΙΚΟΝΑ 2.6: ΑΝΘΡΩΠΙΝΟΣ ΚΑΡΥΟΤΥΠΟΣ.

## Γονίδια

Το DNA είναι ένα τεράστιο μόριο όπως αναφέραμε, που αποτελείται από δομικές μονάδες όπως τα σάκχαρα και οι αζωτούχες βάσεις, οι οποίες ενώνονται σε σειρά η μία με την άλλη. Στη σειρά αυτή ή αλληλουχία, όπως λέγεται επιστημονικά, βρίσκεται η πληροφορία για την κατασκευή των πρωτεϊνών του κυττάρου. Η πληροφορία αυτή δεν είναι ενιαία, αλλά «κομμένη» σε πολλά κομμάτια πάνω στο DNA. Αυτά τα κομμάτια του DNA, οι αλληλουχίες, δηλαδή, βάσεων που περιέχουν πληροφορίες κατασκευής πρωτεϊνών, λέγονται γονίδια.

Το μόριο που προκύπτει ως προϊόν από την γονιδιακή έκφραση είναι είτε πρωτεΐνη είτε RNA, και αναφέρεται ως γονιδιακό προϊόν. Τα γονίδια μέσω των γονιδιακών προϊόντων τους ελέγχουν κάθε κυτταρική δραστηριότητα και κατευθύνουν τη φυσική ανάπτυξη και συμπεριφορά του οργανισμού. Τα περισσότερα γονίδια κωδικοποιούν πρωτεΐνες, οι οποίες είναι βιολογικά μακρομόρια αποτελούμενα από γραμμικές αλυσίδες αμινοξέων και μπορεί να ελέγχουν τις βιοχημικές αντιδράσεις που πραγματοποιούνται στα κύτταρα, ενώ άλλες πρωτεΐνες έχουν άλλους ρόλους. Μερικά γονίδια δεν κωδικοποιούν πρωτεΐνες, αλλά τα μόρια των μεταγραφόμενων από αυτά RNA διαδραματίζουν βασικούς ρόλους στην βιοσύνθεση των πρωτεϊνών και στον έλεγχο της γονιδιακής έκφρασης.



ΕΙΚΟΝΑ 2.7: ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΕΝΟΣ ΓΟΝΙΔΙΟΥ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΗ ΔΙΠΛΗ ΕΛΙΚΑ ΤΟΥ DNA ΚΑΙ ΕΝΑ ΧΡΩΜΟΣΩΜΑ (ΔΕΞΙΑ).



---

Τα περισσότερα γονίδια περιέχουν κάποιες περιοχές που δεν κωδικοποιούν τα γονιδιακά προϊόντα, αλλά συχνά ρυθμίζουν τη γονιδιακή έκφραση. Μια κρίσιμη περιοχή που δεν κωδικοποιεί, είναι ουποκινητής, μια σύντομη ακολουθία DNA, απαραίτητη για την έναρξη της γονιδιακής έκφρασης. Το τελικό προϊόν των γονιδίων μπορεί να είναι πολύ μικρότερο από το αρχικό RNA. Το σύνολο των γονιδίων αποτελεί τμήμα μόνο του γονιδιώματος ενός οργανισμού, που απαρτίζεται από το σύνολο του κυτταρικού DNA.

---

## 2.3 ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑΣ ΜΕ ΤΟΥΣ ΙΣΤΟΥΣ

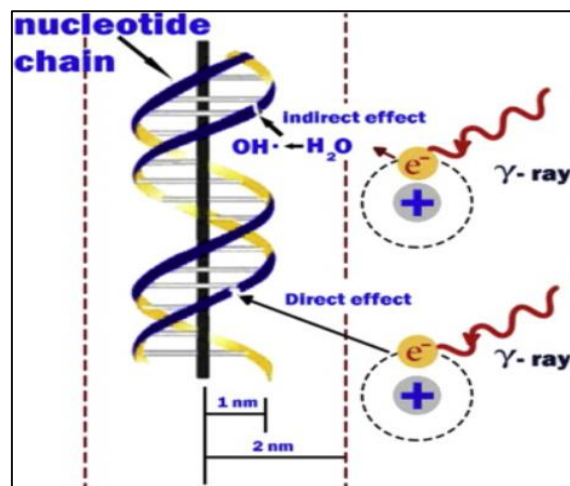
### *Άμεση και έμμεση επίδραση της Ιοντίζουσας Ακτινοβολίας.*

Η φυσική αλληλεπίδραση της ΙΑ οδηγεί στην απώλεια ενέργειας από ιοντισμό και στον ιοντισμό και διέγερση ατόμων και μορίων τα οποία μπορεί να μετατραπούν σε δραστικές ελεύθερες ρίζες, η οξειδωτική δράση των οποίων προκαλεί περαιτέρω χημικές μεταβολές. Ο όρος ελεύθερη ρίζα αναφέρεται σε ένα ελεύθερο άτομο, μόριο ή συγκρότημα ατόμων, το οποίο φέρει ένα ασύζευκτο ηλεκτρόνιο και συνεπώς χαρακτηρίζεται από αυξημένη δραστικότητα ανεξαρτήτως εάν είναι ηλεκτρικά ουδέτερο ή φορτισμένο. Αν και σε κυτταρικό επίπεδο διατίθενται αποδοτικοί μηχανισμοί επιδιόρθωσης ορισμένων βλαβών, οι σπάνιες περιπτώσεις βλαβών που δεν επιδιορθώνονται ορθά, μπορεί να οδηγήσουν σε πληθώρα βιολογικών αποτελεσμάτων, από γονιδιακές μεταλλάξεις και χρωμοσωμικές ανωμαλίες, έως και καθυστέρηση της διαίρεσης, μεταβολικές διαταραχές ακόμα και κυτταρικό θάνατο. Οι ελεύθερες ρίζες μπορούν να ανιχνευθούν από γρήγορες τεχνικές μέτρησης όπως παλμική ραδιόλυση κ.α. Οι ελεύθερες ρίζες παράγονται κυρίως από ΙΑ μέσω της διαδικασίας της απορρόφησης ενέργειας και διάσπασης των βιολογικών δεσμών στα μόρια. Όπως αναφέρθηκε

παίζουν μεγάλο ρόλο και έχουν αρκετές συνέπειες στους βιολογικούς ιστούς και στους οργανισμούς και λαμβάνουν μέρος σε πληθώρα βιολογικών διαδικασιών, οξειδώσεις, παθολογικές αρρώστιες και επαγωγή καρκίνου. Όταν η ΙΑ εναποθέτει την ενέργεια σε ένα μακρομόριο (συχνά DNA, κυτταρικός θάνατος), που είναι σημαντικό για το βιολογικό αποτέλεσμα που παρατηρείται, τότε λέμε πως έχουμε άμεση επίδραση της ακτινοβολίας.[19]

Εναλλακτικά, φωτόνια μπορεί να απορροφηθούν από το νερό που βρίσκεται στον οργανισμό προκαλώντας διέγερση και ιοντισμό στα μόρια του νερού. Οι ρίζες που δημιουργούνται από αυτήν τη διαδικασία, τη ραδιόλυση δηλαδή του νερού, συμβάλλουν στην πρόκληση βλαβών στα βιολογικά συστήματα. Οι ελεύθερες ρίζες μπορούν να αποκατασταθούν από χημικές ενώσεις που μπορούν να “προσφέρουν” υδρογόνο, όπως θειόλες και κυστεΐνες. Εναλλακτικά μπορούν να εξουδετερωθούν αντιδρώντας με οξυγόνο που τις καθιστά ανανεργές. Αυτές οι χημικές αντιδράσεις δημιουργούν τη βάση για την έρευνα χημικών ενώσεων, που προστατεύουν τους ιστούς από την ακτινοβολία και όπου έχουν άμεση συνάφεια με την ακτινοπροστασία και την ακτινοθεραπεία καρκίνου. Η θανάτωση σημαντικού αριθμού κυττάρων, ιδιαίτερα βλαστικών, οδηγεί στα λεγόμενα άμεσα βιολογικά αποτελέσματα που εκδηλώνονται σε διάστημα εβδομάδων έως μηνών μετά την έκθεση σε Ι.Α., ενώ η τροποποίηση του γενετικού υλικού των κυττάρων μπορεί να οδηγήσει σε απώτερα βιολογικά αποτελέσματα, όπως κληρονομήσιμες βλάβες ή καρκινογένεση, που θα εκδηλωθούν έτη μετά την έκθεση σε Ι.Α.[19]

Έτσι, η βιολογική επίδραση της Ι.Α. μπορεί να διακριθεί στα εξής στάδια: φυσικό, φυσικο-χημικό, χημικό, βιο-χημικό και βιολογικό (κυτταρικό και συστηματικό). [19]

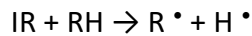


ΕΙΚΟΝΑ 2.8: ΑΜΕΣΕΣ ΚΑΙ ΕΜΜΕΣΕΣ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑΣ (DIRECT ΚΑΙ INDIRECT ΑΝΤΙΣΤΟΙΧΑ).

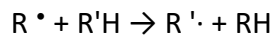
---

### Άμεση επίδραση ακτινοβολίας

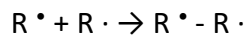
Η ιοντίζουσα ακτινοβολία μπορεί να δράσει σε βιολογικά μόρια προκαλώντας ιοντισμό και διέγερση. Ένας ή περισσότεροι χημικοί δεσμοί μπορεί να σπάσουν δίνοντας άτομα ή μόρια με μη ζευγαρωμένα ηλεκτρόνια, τα οποία είναι πολύ δραστικά και έχουν μικρή διάρκεια ζωής. Ο σχηματισμός αυτών των ριζών συμβαίνει σε picoseconds ( $10^{-12}$  sec) μετά τη διέλευση του φωτονίου. Ο δεσμός μπορεί να επισκευαστεί ή να δημιουργηθεί διασταυρούμενη σύνδεση λόγω αντιδράσεων ρίζας-ρίζας. Αυτές οι ελεύθερες ρίζες μπορούν επίσης να αντιδρούν με οξυγόνο, και στην περίπτωση των λιπιδίων μπορεί να αρχίσουν αλυσιδωτές αντιδράσεις.



Και οι δύο ρίζες H και R μπορούν να αντιδράσουν με ένα άλλο μόριο, π.χ. DNA, λιπίδια, πρωτεΐνες.



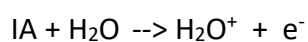
Οι ρίζες μπορούν να παράγουν διασταυρούμενης σύνδεσης αντιδράσεις.

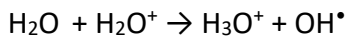


Υπολογίζεται ότι περίπου το ένα τρίτο της βιολογικής βλάβης από γ ακτινοβολία προκαλείται από άμεση επίδραση. Αυτή η διαδικασία γίνεται πιο έντονη με ακτινοβολία υψηλού LET, όπως νετρόνια ή α-σωματίδια.[19]

### Η ραδιόλυση του ύδατος-Έμμεση επίδραση

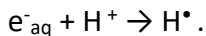
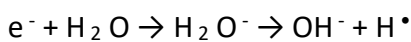
Η απορρόφηση ενέργειας εξαρτάται από την ποσότητα και την πυκνότητα του υλικού που βρίσκεται στην πορεία της ακτινοβολίας. Το νερό είναι το πιο κυρίαρχο μόριο στους ζώντες οργανισμούς (περίπου το 80% της μάζας ενός ζωντανού κυττάρου είναι νερό). Ως εκ τούτου, ένα μεγάλο μέρος της ενέργειας ακτινοβολίας που θα εναποτεθεί θα απορροφηθεί από το νερό μέσα στα κύτταρα. Μια σύνθετη σειρά χημικών αλλαγών εμφανίζεται στο νερό μετά από την έκθεση του σε ιοντίζουσα ακτινοβολία. Αυτή η διαδικασία ονομάζεται ραδιόλυση του νερού. Η αλληλεπίδραση της ακτινοβολίας με το νερό προκαλεί ιοντισμό και διέγερση, παράγοντας  $H_2O^+$  βραχύβιες ρίζες, ταχέα ηλεκτρόνια και ηλεκτρικά διεγερμένα μόρια νερού ( $H_2O^+$ ). Τα ιόντα  $H_2O^+$  και τα διεγερμένα μόρια νερού είναι ασταθή και αποσυντίθενται εντός  $10^{-13}$  s για να σχηματίσουν ρίζες υδροξυλίου και υδρογόνου ( $OH \cdot$  και  $H \cdot$ )



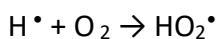


[19]

Η ρίζα υδροξυλίου έχει ένα μη ζευγαρωμένο ηλεκτρόνιο και είναι πολύ δραστική. Μπορεί να διαχέεται σε μικρή απόσταση και να αντιδρά με κρίσιμα μόρια-στόχους που παράγουν μια άλλη ρίζα. Αυτή μπορεί να αντιδράσει με το νερό σχηματίζοντας ένα ανιόν το οποίο διαχωρίζεται γρήγορα για να δώσει ένα άτομο υδρογόνου ( $\text{H}^{\bullet}$ ). Τα εκτοξευόμενα, δευτερευόντως, ηλεκτρόνια μπορούν να αλληλοεπιδράσουν με ένα μόριο νερού για να σχηματίσουν ιόντα υδροξυλίου και ένα άτομο υδρογόνου (μια ρίζα υδρογόνου), ή μπορεί να χάσουν ενέργεια από μια ακολουθία αλληλεπιδράσεων με το μέσο μέχρι να αποκτήσουν θερμικές ενέργειες μετά από περίπου  $10^{-11}$  δευτερόλεπτα. Τα θερμαινόμενα ηλεκτρόνια στη συνέχεια διαλύονται μέσω διηλεκτρικών αλληλεπιδράσεων με τα γειτονικά μόρια νερού για να σχηματίσουν  $e^-_{\text{aq}}$ , δηλαδή  $e^-_{\text{aq}}$  είναι ένα ελεύθερο ηλεκτρόνιο σε μια κοιλότητα διαλύτη που περιβάλλεται από ένα περίβλημα προσανατολισμένων διπόλων νερού. Αντιδρά με ένα πρωτόνιο για να δώσει ένα άτομο υδρογόνου ( $\text{H}^{\bullet}$ ):

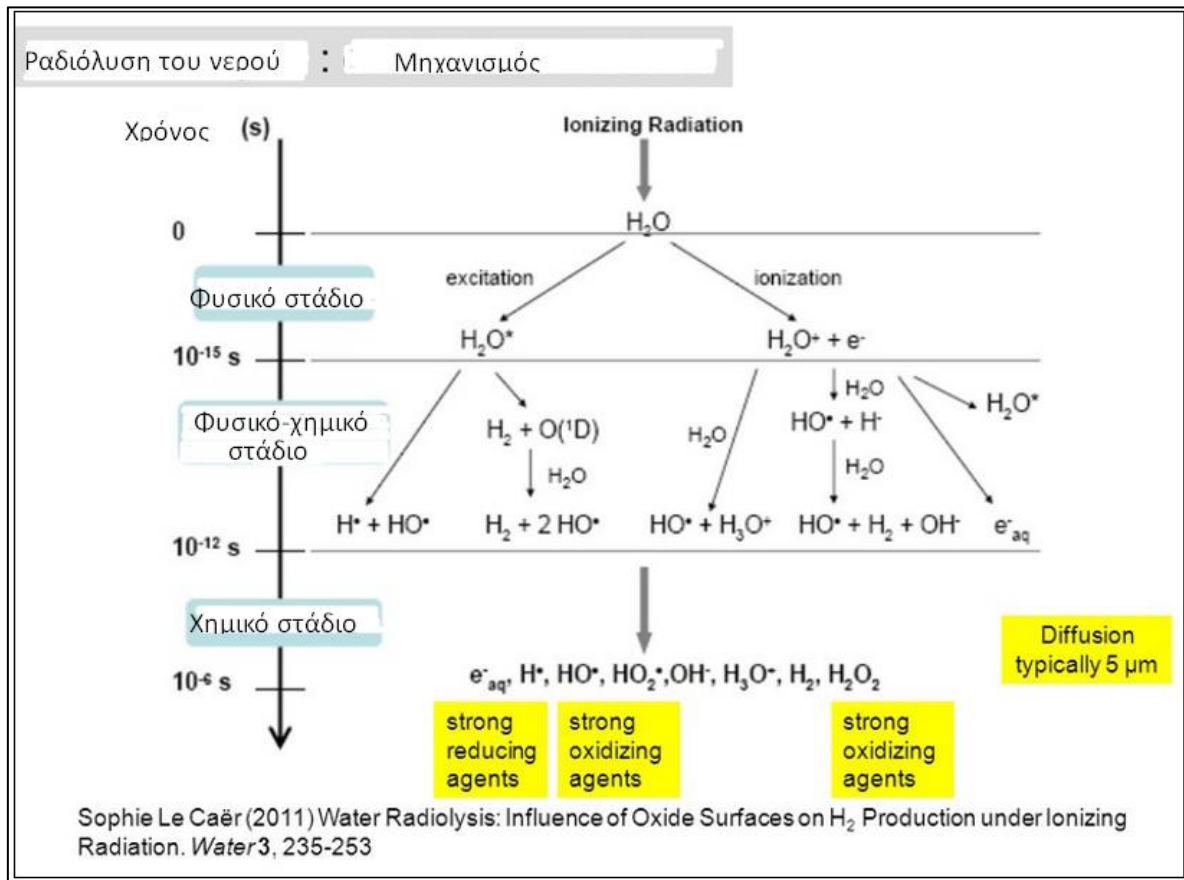


Αυτές οι πρωταρχικές ρίζες ύδατος ( $e^-_{\text{aq}}$ ,  $\text{OH}^-$ ,  $\text{H}^{\bullet}$ ) έχουν υψηλή δραστικότητα έναντι κυτταρικών μορίων, DNA, λιπιδίων και άλλων υποκυτταρικών συστατικών. Σε οξυγονωμένα διαλύματα, τα άτομα υδρογόνου μπορούν να αντιδράσουν με οξυγόνο για να δώσουν ελεύθερες ρίζες υπεροξυλίου ( $\text{HO}_2^{\bullet}$ ):



Οι σχετικές αποδόσεις των προϊόντων ραδιόλυσης νερού εξαρτώνται από το pH και το LET της ακτινοβολίας. Η συγκέντρωση αυτών των ριζών εκφράζεται σε μια τιμή G η οποία ορίζεται ως ο αριθμός των ριζών ή των μορίων που παράγονται ανά 100 eV ενέργειας που απορροφούνται από το μέσο. Οι τυπικές τιμές G είναι  $G_{e^-_{\text{aq}}} = 2,6$ ,  $G_{\text{OH}^-} = 2,6$ ,  $G_{\text{H}^{\bullet}} = 0,6$ . [19] [25]

Εικόνα 2.9 [26]



ΕΙΚΟΝΑ 2.9: Η ΡΑΔΙΟΛΥΣΗ ΤΟΥ ΥΔΑΤΟΣ.

### Βλάβες DNA

Η ακτινοβολία προκαλεί ένα ευρύ φάσμα από βλάβες στο DNA όπως: οι μονόκλωνες θραύσεις στο φωσφοδιεστερικό δεσμό, δίκλωνες θραύσεις, αλλοιώσεις βάσεων, αλληλεπιδράσεις πρωτεΐνης-DNA και πρωτεΐνης-πρωτεΐνης συμπεριλαμβανομένου τις ιστόνες και τις μη ιστονικές πρωτεΐνες. Ο αριθμός των βλαβών του DNA που οφείλονται στην ακτινοβολία είναι μεγάλος, αλλά ο αριθμός που οδηγεί στον κυτταρικό θάνατο είναι πολύ μικρός. Ο αριθμός των βλαβών στο DNA που οφείλεται σε δόση της τάξεως 1 Gy έχει ως εξής:

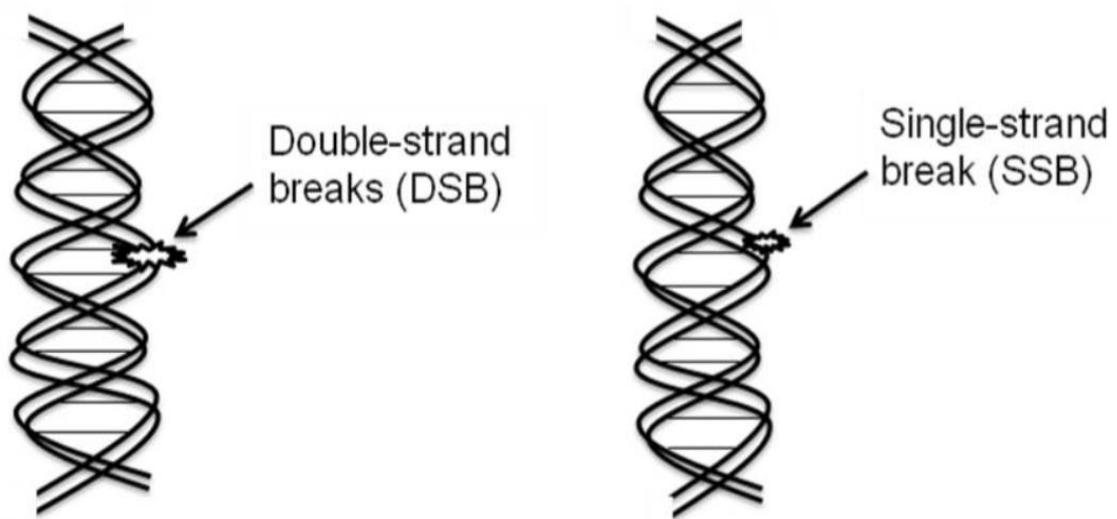
Αλλοιώσεις βάσεων > 1000

Μονόκλωνες θραύσεις (SSB) ~ 1000

Δίκλωνες θραύσεις (DSB) ~ 40

---

Οι DSBs παίζουν σημαντικό ρόλο στον κυτταρικό θάνατο. Υπάρχουν πειραματικά δεδομένα που δείχνουν πως οι αρχικά παραγόμενες DSBs σχετίζονται με την ακτινοευαισθησία και την επιβίωση στις χαμηλές δόσεις, και οι επιδιορθωμένες ή λανθασμένα διορθωμένες DSBs με την επιβίωση μετά από υψηλότερες δόσεις. Περισσότερα δεδομένα και μελέτες αναδεικνύουν τη σημασία των DSBs μετά την έκθεση σε ακτινοβολία υψηλού LET. Η γνώση που κατέχουμε για τη διαδρομή που ακολουθεί η εκάστοτε ακτινοβολία μέσα στην ύλη έχει χρησιμοποιηθεί για την εξήγηση και την κατανομή των διάφορων βλαβών του DNA.[19] Εικόνα 2.10 [27]

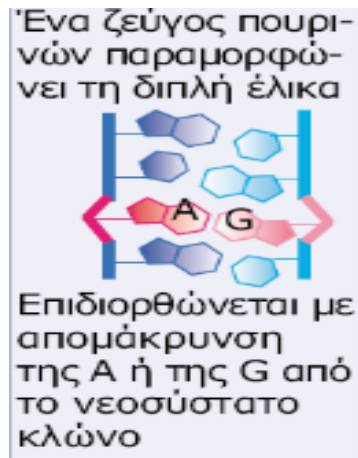


ΕΙΚΟΝΑ 2.10 : ΔΙΚΛΩΝΕΣ (DSB) ΚΑΙ ΜΟΝΟΚΛΩΝΕΣ (SSB) ΘΡΑΥΞΕΙΣ ΤΟΥ DNA.

### Επιδιορθωτικοί μηχανισμοί του DNA

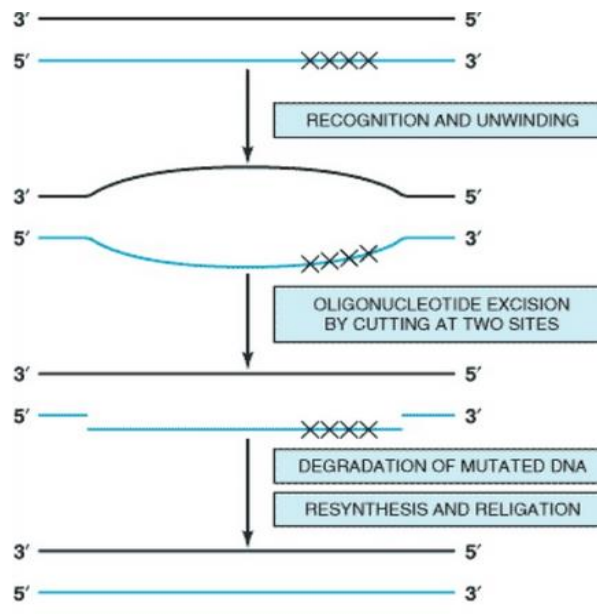
Το DNA χρησιμοποιεί αρκετούς μηχανισμούς επιδιόρθωσης των βλαβών του είτε αυτές είναι απλές είτε πιο σύνθετες.

**Mismatch Repair (MMR):** Ο μηχανισμός αυτός είναι υπεύθυνος για να διορθώνει τα λεγόμενα τυπογραφικά λάθη, δηλαδή τα λάθη τοποθέτησης ενός νουκλεοτιδίου, που εμφανίζονται κατά την αντιγραφή του DNA.[28] [29] Εικόνα 2.11[28]



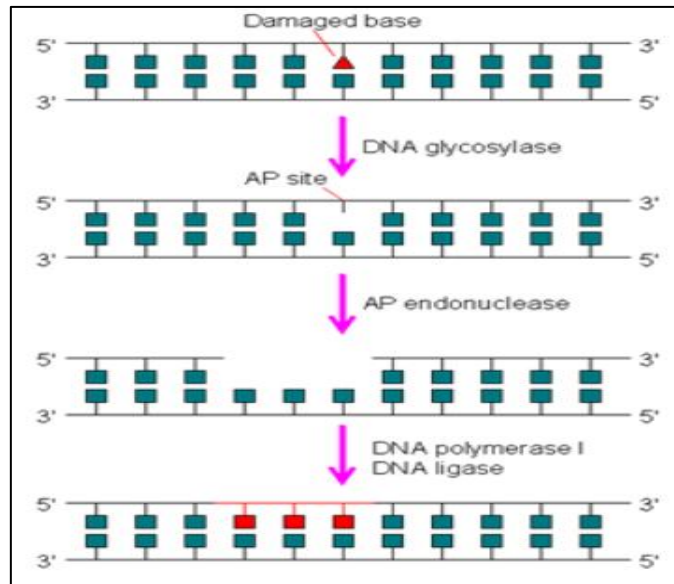
ΕΙΚΟΝΑ 2.11: Ο ΤΡΟΠΟΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΣΧΗΜΑΤΙΚΑ ΤΟΥ MMR.

**Nucleotide Excision Repair (NER):** Ο μηχανισμός αυτός διορθώνει βλάβες οι οποίες παραμορφώνουν το σχήμα της διπλής έλικας του DNA, όπως είναι ο σχηματισμός πυριμιδινών (pyrimidine dimers) και η ομοιοπολική πρόσδεση χημικών ομάδων. Η διαδικασία απλά είναι αυτή που αποτυπώνεται στην παρακάτω εικόνα.[29] Εικόνα 2.12[30]



ΕΙΚΟΝΑ 2.12: ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΕΠΙΔΙΟΡΘΩΤΙΚΟΥ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΥ NER.

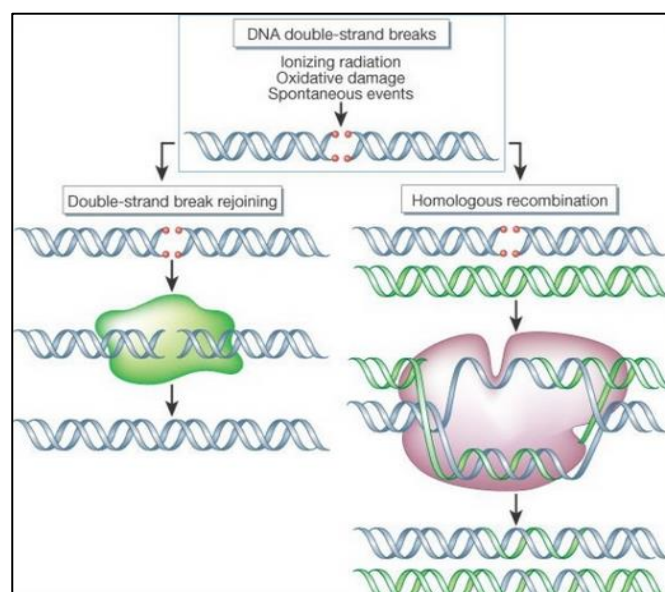
**Base Excision Repair (BER):** Ο μηχανισμός αυτός διορθώνει κυρίως αλλοιώσεις και βλάβες μιας μόνο βάσης και μονόκλωνες θραύσεις (SSB). Είναι ο κύριος μηχανισμός για επιδιόρθωση κατά την επίδραση των ιοντίζουσων ακτινοβολιών χαμηλού LET. Εικόνα 2.13[30]



ΕΙΚΟΝΑ 2.13: ΣΧΗΜΑΤΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΥ BASE EXCISION REPAIR.

**Μηχανισμοί επιδιόρθωσης των DSBs:** Οι μηχανισμοί επιδιόρθωσης των δίκλωνων θραύσεων του DNA είναι οι εξής:

- Η μη ομόλογη ένωση άκρων NHEJ (non-homologous end joining)
- Ο ομόλογος ανασυνδυασμός (homologous recombination –HR) [29]



ΕΙΚΟΝΑ 2.14: ΣΧΗΜΑΤΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΥ ΕΠΙΔΙΟΡΘΩΣΗΣ DSB. [16]



---

### Επιπτώσεις μη-επιδιορθωμένων βλαβών του DNA: χρωμοσωμικές αλλοιώσεις

Μεταλλάξεις από έκθεση σε χαμηλές δόσεις ακτινοβολίας επηρεάζουν τις διαδικασίες: ζευγάρωμα των βάσεων, κωδικοποίηση του DNA, μεταγραφή και γονιδιακή έκφραση. Η χρωμοσωμική ανάλυση σε μιτωτικά spreads (καρυότυπος) ο σχηματισμός μικρονουκλεονίων και ο φθορίζων insitu υβριδισμός (FISH) μπορούν να ανιχνεύσουν μη επιδιορθωμένες βλάβες του DNA στις χρωματίδες μέσω διαφόρων αντιδραστηρίων συμπεριλαμβανομένου και της ακτινοβολίας.

“Ανώμαλα” χρωμοσώματα προκύπτουν όταν σπασμένα άκρα επανασυνδέονται με άλλα σπασμένα άκρα για να σχηματίζουν δακτύλιους, δικεντρικά χρωμοσώματα, μετατοπίσεις και άλλες χρωμοσωμικές ανωμαλίες. Ανωμαλίες που αφορούν δικεντρικά χρωμοσώματα προκύπτουν από την αντιγραφή μέσω της ένωσης 2 σπασμένων χρωματίδων από διαφορετικά χρωμοσώματα και μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως δείκτες για την έκθεση στην ακτινοβολία. Τα ακεντρικά θραύσματα και τα δικεντρικά χρωμοσώματα είναι ασταθείς ανωμαλίες και ενδέχεται να μην επιβιώσουν μετά την επόμενη μίτωση, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια γενετικού υλικού η οποία ενδέχεται να σηματοδοτήσει το θάνατο σε διπλοειδικά κύτταρα.

Στα πολυπλοειδικά κύτταρα τέτοιες απώλειες μπορεί να έχουν μικρότερες συνέπειες. Οι μικροπυρήνες περιέχουν ακεντρικά θραύσματα και μπορούν να ανιχνευθούν μέσω της διέγερσης της διαίρεσης σε λεμφοκύτταρα (ή σε άλλους κυτταρικούς τύπους) και την επίδραση της κυνοσχασίνης β αμέσως μετά η οποία επιτρέπει την πυρηνική διαίρεση αλλά παρεμποδίζει την κυτταρική διαίρεση. Η μέθοδος με τους μικροπυρήνες αν και είναι κατά κάποιο τρόπο λιγότερο ευαίσθητη είναι μια απλή και αποτελεσματική εναλλακτική χρωμοσωμικής ανάλυσης. Η χρήση αυτής της μεθόδου έχει μελετηθεί με σκοπό τον έλεγχο της ευαισθησίας σε ακτινοβόληση με τη χρήση λεμφοκυττάρων αλλά υπάρχουν περιορισμοί εξαιτίας της ποικιλομορφίας της μεθόδου.[19]

---

## 2.4 ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΤΗΣ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Η ακτινοθεραπεία μπορεί να προσφέρει μακροπρόθεσμο έλεγχο του τοπικού ή τοπικών καρκίνων, χωρίς την αφαίρεση μεγάλου όγκου ιστού διατηρώντας παράλληλα τη λειτουργία των γύρω φυσιολογικών ιστών. Η ακτινοθεραπεία χρησιμοποιείται για καρκίνους που έχουν επεκταθεί κοντά ή γύρω από κρίσιμες περιοχές όπως ο νωτιαίος μυελός, τα νεύρα ή τα μεγάλα αγγεία. Η κανονική απόκριση ιστού περιορίζει τη συνολική δόση ακτινοβολίας, που μπορεί να χρησιμοποιηθεί.

Ο αντικειμενικός σκοπός της ακτινοθεραπείας είναι να παράσχει την υψηλότερη πιθανότητα για τοπικό έλεγχο του όγκου, μειώνοντας τη πιθανότητα σοβαρών επιπλοκών όπως είναι η νέκρωση των οστικών ή των μαλακών ιστών λιγότερο σε λιγότερο από 5%. [31] Η ακτινοθεραπεία μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με χειρουργική επέμβαση και / ή χημειοθεραπεία. Ωστόσο, πρέπει να υπάρχει ένα προσεκτικά συντονισμένο πλάνο θεραπείας. Η βασική αρχή της θεραπείας του καρκίνου είναι να αντιμετωπιστεί όσο το δυνατόν νωρίτερα και πιο επιθετικά. Η πρώτη ευκαιρία για τον έλεγχο και την καταπολέμηση του όγκου είναι πάντα η καλύτερη ευκαιρία.

Οι ακτινοθεραπευτές χρησιμοποιούν βελτιωμένο εξοπλισμό και μεγαλύτερη γνώση της ραδιοβιολογίας για να μεγιστοποιήσουν τη δυνατότητα ελέγχου του όγκου και να ελαχιστοποιήσουν τις βλάβες των υγιών ιστών. Επί του παρόντος, οι περισσότερες πρακτικές ακτινοβολήσης για καταπολέμηση όγκων σε ζωικούς οργανισμούς χρησιμοποιούν μια εξωτερική πηγή ακτινοβολίας είτε από μονάδες τηλεθεραπείας κοβαλτίου 60 ( $^{60}\text{Co}$ ), είτε από κλινικούς επιταχυντές. Πολλές πρακτικές χρησιμοποιούν καθημερινές θεραπείες για 3 έως 4 εβδομάδες. Ο σχετικώς βραχύς συνολικός χρόνος θεραπείας παρεμποδίζει τον σημαντικό επαναπληθυσμό των καρκινικών κυττάρων κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Η συνολική δόση διαιρείται σε αρκετές μικρότερες δόσεις προστατεύοντας με αυτόν τον τρόπο τους υγιείς ιστούς που ανταποκρίνονται καθυστερημένα στην ακτινοβολία. Στο σημείο αυτό θα πρέπει να αναλυθούν κάποιες σημαντικές έννοιες από την ορολογία που είναι χρήσιμες για την πληρότητα. [31]

---

### **Έκθεση (Radiation exposure)**

Η έκθεση στην ακτινοβολία είναι ένα μέτρο του ιοντισμού του αέρα λόγω της ιοντίζουσας ακτινοβολίας από τα φωτόνια, δηλαδή, τις ακτίνες γάμμα ( $\gamma$ ) και τις ακτίνες Χ. Ορίζεται ως το ηλεκτρικό φορτίο που απελευθερώνεται από μια τέτοια ακτινοβολία σε έναν καθορισμένο όγκο αέρα διαιρούμενο με τη μάζα αυτού του αέρα. Η μονάδα μέτρησης της έκθεσης στο SI είναι το Coulomb ανά χιλιόγραμμο (C / kg), το οποίο έχει αντικαταστήσει σε μεγάλο βαθμό το Röntgen (R, ένα Röntgen ισούται με 0.000258 C / kg). Ως μέτρο της ζημίας από την ακτινοβολία, η έκθεση έχει αντικατασταθεί από την έννοια της απορροφούμενης δόσης η οποία λαμβάνει υπόψη τα χαρακτηριστικά απορρόφησης του υλικού στόχου.

### **Απορροφούμενη δόση (Absorbed dose)**

Ορίζεται ως η ενέργεια  $E$  που αποθέτει η προσπίπτουσα ακτινοβολία κατά τη διέλευση της στη μονάδα μάζας  $m$  των ιστών.

$$D = \frac{E}{m}$$

Μονάδες μέτρησης είναι: Το rad. 1 rad (radiation absorbed dose): ορίζεται ως η ποσότητα ακτινοβολίας που αποθέτει 0,01 J ενέργειας ανά χιλιόγραμμο μάζας ιστού

$$1\text{rad} = 0,01 \text{ J/kg}$$

$$\text{S.I. } 1\text{Gray (1 Gy)} = 1 \text{ Joule/kg} = 100 \text{ rad [32]}$$

Η απορροφηθείσα δόση αναφέρεται σε όλες τις ακτινοβολίες και αποτελεί μέτρηση της ολικής ενέργειας που απορροφά δεδομένο τεμάχιο ύλης ή οργανισμός. Δεν αποτελεί μόνη της μέτρο των βιολογικών επιπτώσεων διότι τα βιολογικά αποτελέσματα δεν εξαρτώνται μόνο από τη δόση αλλά και από το είδος της ακτινοβολίας.

### **Ισοδύναμη δόση (Equivalent dose)**

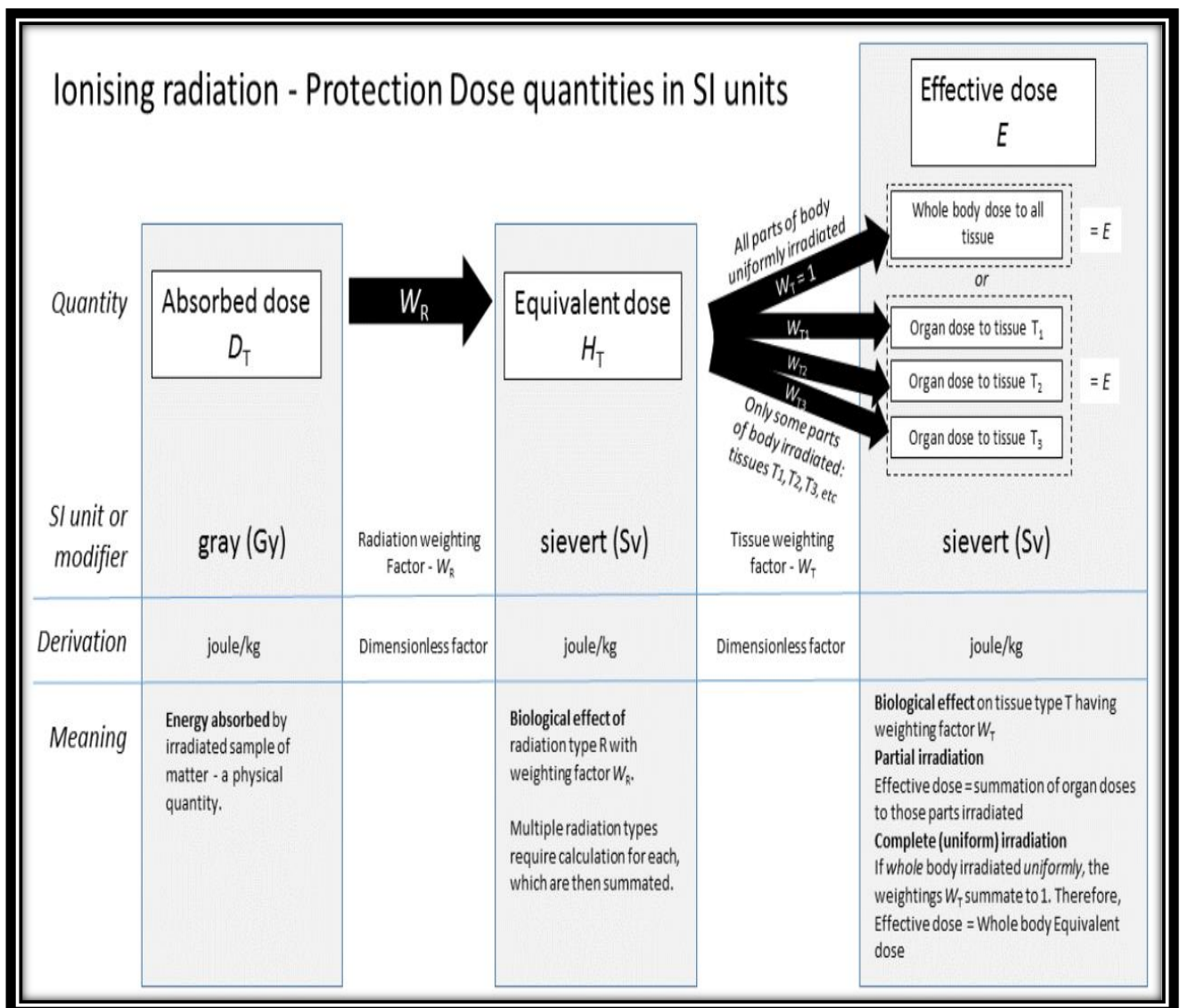
Η ισοδύναμη δόση είναι μια ποσότητα δόσης  $H$  που αντιπροσωπεύει τις στοχαστικές επιπτώσεις στην υγεία, των χαμηλών επιπέδων ιοντίζουσας ακτινοβολίας στο ανθρώπινο σώμα. Προέρχεται από τη σωματική απορροφούμενη δόση, αλλά

λαμβάνει επίσης υπόψη τη βιολογική αποτελεσματικότητα της ακτινοβολίας (RBE), η οποία εξαρτάται από τον τύπο ακτινοβολίας και την ενέργεια.

$$H = D \times RBE$$

Στο σύστημα SI των μονάδων, η μονάδα μέτρησης είναι η sievert (Sv).

Στον παρακάτω πίνακα παρατίθενται τα προαναφερθέντα μεγέθη μαζί με τις μονάδες μέτρησης, τη σημασία τους κλπ. [32] Πίνακας [33]

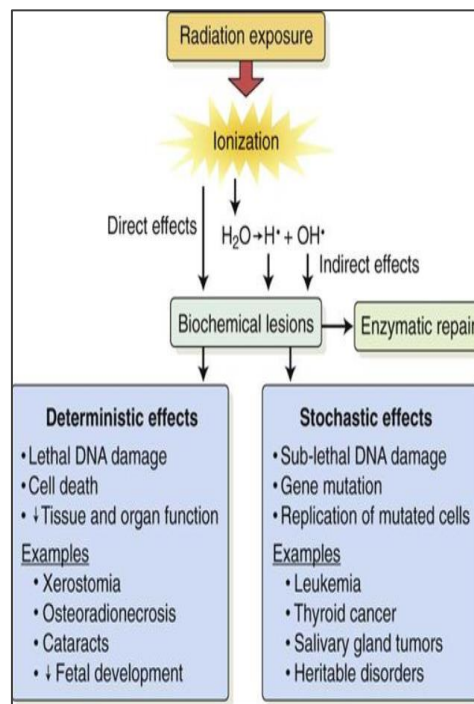


ΠΙΝΑΚΑΣ

## 2.5 ΣΤΟΧΑΣΤΙΚΑ ΚΑΙ ΜΗ ΣΤΟΧΑΣΤΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

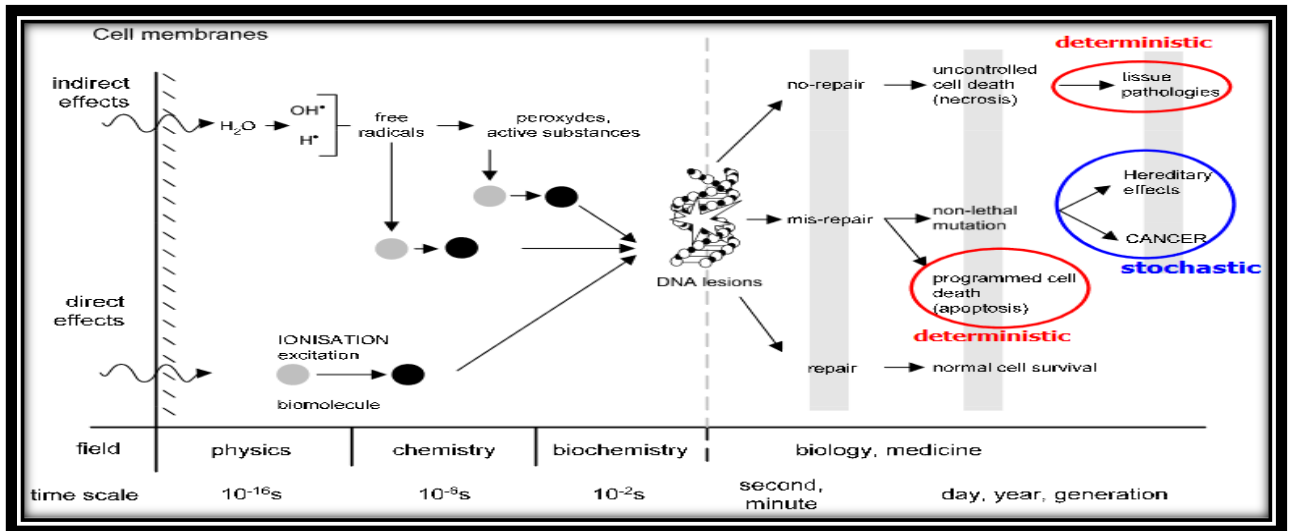
Οι στοχαστικές επιδράσεις είναι εκείνες που συμβαίνουν τυχαία και αποτελούνται πρωτίστως από καρκίνο και γενετικά αποτελέσματα. Τα στοχαστικά αποτελέσματα συχνά εμφανίζονται χρόνια μετά την έκθεση. Καθώς αυξάνεται η δόση σε ένα άτομο, αυξάνεται επίσης η πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου ή γενετικού αποτελέσματος. Ωστόσο, σε καμία περίπτωση, ακόμη και για τις υψηλές δόσεις, είναι βέβαιο ότι θα προκύψει καρκίνος ή γενετική βλάβη. Ομοίως, για στοχαστικές επιδράσεις, δεν υπάρχει κατώτατη δόση κάτω από την οποία είναι σχετικά βέβαιο ότι δεν μπορεί να προκύψει δυσμενή επίδραση. Επιπλέον, επειδή τα στοχαστικά αποτελέσματα μπορούν να εμφανιστούν σε άτομα που δεν έχουν εκτεθεί σε ακτινο-

βολία πάνω από τα βασικά επίπεδα, δεν μπορεί ποτέ να καθοριστεί με βεβαιότητα ότι μια εμφάνιση καρκίνου ή γενετικής βλάβης οφειλόταν σε συγκεκριμένη έκθεση. Αν και δεν μπορεί να καθοριστεί οριστικά, είναι συχνά πιθανό να εκτιμηθεί η πιθανότητα, ότι η έκθεση στην ακτινοβολία θα προκαλέσει στοχαστική επίδραση.[34][35] Σε αντίθεση με τα στοχαστικά αποτελέσματα, οι μη στοχαστικές ενέργειες χαρακτηρίζονται από μια δόση κατωφλίου κάτω από την οποία δεν εμφανίζονται. Με άλλα λόγια, τα μη στοχαστικά αποτελέσματα έχουν σαφή σχέση μεταξύ της έκθεσης και του αποτελέσματος. Επιπλέον, το μέγεθος του αποτελέσματος είναι άμεσα ανάλογο του μεγέθους της δόσης. Οι μη στοχαστικές ενέργειες συνήθως προκύπτουν όταν λαμβάνονται πολύ μεγάλες δόσεις ακτινοβολίας σε σύντομο χρονικό διάστημα. Αυτές οι επιπτώσεις θα είναι συχνά εμφανείς εντός ωρών ή ημερών. Παραδείγματα μη-στοχαστικών επιδράσεων περιλαμβάνουν ερύθημα (ερυθρότητα του δέρματος), εγκαύματα δέρματος και ιστών, σχηματισμό καταρράκτη, στειρότητα, ακτινική νόσο και θάνατο. Κάθε μία από αυτές τις επιδράσεις διαφέρει από τις άλλες κατά το ότι τόσο η δόση



ΕΙΚΟΝΑ 2.15: ΣΤΟΧΑΣΤΙΚΑ (ΔΕΞΙΑ)ΚΑΙ ΜΗ (ΑΡΙΣΤΕΡΑ) ΦΑΙΝΟΜΕΝΑ. [19]

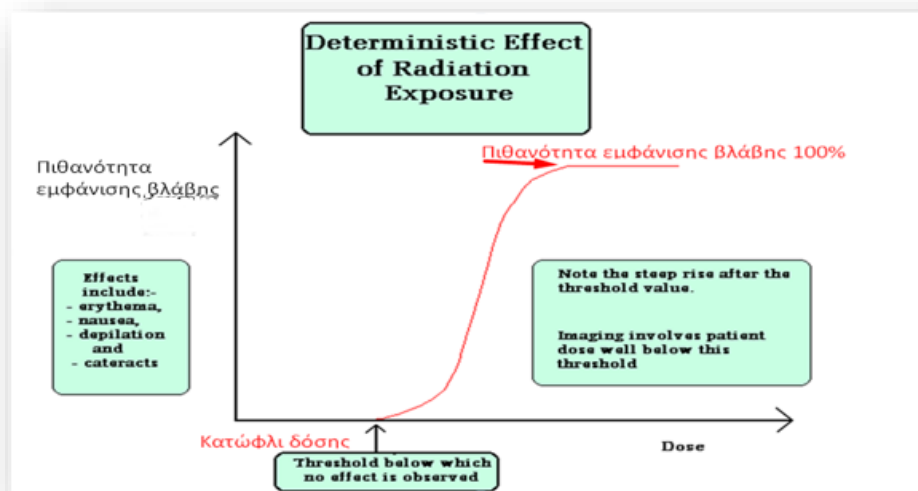
κατωφλίου όσο και ο χρόνος κατά τον οποίο ελήφθη η δόση προκαλούν το αποτέλεσμα (δηλαδή οξεία έναντι χρόνιας έκθεσης). Εικόνα 2.16 [25]



ΕΙΚΟΝΑ 2.16: ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΑΜΕΣΩΝ ΚΑΙ ΕΜΜΕΣΩΝ ΕΠΙΠΤΩΣΕΩΝ ΜΕ ΤΑ ΣΤΟΧΑΣΤΙΚΑ ΚΑΙ ΜΗ ΣΤΟΧΑΣΤΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

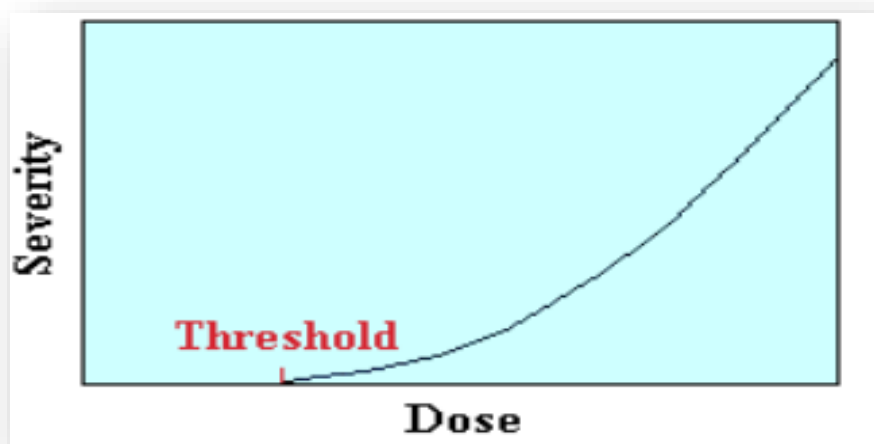
### Μη στοχαστικά αποτελέσματα

Τα καθορισμένα αποτελέσματα (deterministic effects) ή άμεσα αποτελέσματα εμφανίζονται μετά από έκθεση σε δόσεις ακτινοβολίας, μεγαλύτερες των 0.5 Sv έως 1.0 Sv. Πάνω από τις δόσεις αυτές, η εμφάνισή τους είναι αναπόφευκτη ενώ η σφοδρότητά τους αυξάνει με την αύξηση δόσης. Από το διάγραμμα[36],



ΕΙΚΟΝΑ 2.17: ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΑΣ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΒΛΑΒΗΣ ΣΕ ΧΕΣΗ ΜΕ ΤΗ ΔΟΣΗ.

προκύπτει ότι για την εμφάνιση των καθορισμένων αποτελεσμάτων, απαιτείται απαραίτητα η υπέρβαση ενός κατωφλίου – δόσης. Η πιθανότητα της εμφάνισής τους για δόσεις μικρότερες του κατωφλίου είναι μηδενική, ενώ με την υπέρβαση του κατωφλίου, η τιμή της πιθανότητας εμφάνισης της βλάβης με την αύξηση δόσης, εκτινάσσεται στο 100%. Η ύπαρξη του κατωφλίου δόσης αιτιολογείται από τα ακόλουθα: Για να εκδηλωθεί κλινικά η βλάβη σε έναν ιστό, θα πρέπει να έχει προηγηθεί ο βίαιος θάνατος ή να έχει δημιουργηθεί σοβαρή δυσλειτουργία σε μια σημαντική αλλά και κρίσιμη μάζα κυττάρων του, τέτοια ώστε ο ιστός να μην μπορεί να την επιδιορθώσει ή να την αντισταθμίσει με τους δικούς του μηχανισμούς. Για να επέλθει μια τέτοια βλάβη, απαιτείται απαραίτητως η εναπόθεση από την ακτινοβολία στον ιστό, ενός ελάχιστου ποσού ενέργειας ανά μονάδα μάζας, που δοσιμετρικά μεταφράζεται σε κατώφλι – δόσης της ακτινοβολίας. Το κατώφλι – δόσης αναφέρεται είτε σε συγκεκριμένο ιστό και αφορά σε συγκεκριμένη βλάβη είτε σε ολόσωμη ακτινοβολή και αφορά σε συστημικές βλάβες. Στο παρακάτω διάγραμμα Εικόνα 2.18 [37], δίνεται η βαρύτητα της βλάβης στον ιστό, η οποία μετά το κατώφλι κλιμακώνεται ταχύτατα με την αύξηση της δόσης.[38]



ΕΙΚΟΝΑ 2.18: ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ ΒΑΡΥΤΗΤΑΣ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΗ ΔΟΣΗ ΜΕ ΚΟΚΚΙΝΑ ΕΙΝΑΙ ΤΟ ΚΑΤΩΦΛΙ ΕΝΩ ΣΤΟΝ ΑΞΟΝΑ Χ ΕΙΝΑΙ Η ΔΟΣΗ ΚΑΙ ΣΤΟΝ ΑΞΟΝΑ Υ Η ΒΑΡΥΤΗΤΑ

Αυτό είναι αναμενόμενο καθώς αυξάνει μεν η καταστροφικότητα της ακτινοβολίας, αλλά παράλληλα μειώνεται και η ικανότητα του ιστού να ανανήψει. Αν η προκαλούμενη στο όργανο βλάβη είναι εκτεταμένη και μη αναστρέψιμη, μπορεί να οδηγήσει στην πλήρη καταστροφή του οργάνου, στη συνέχεια στην καταστροφή του αντιστοίχου συστήματος (π.χ. αιμοποιητικού, κεντρικού νευρικού, πεπτικού) και τέλος ως και το θάνατο του οργανισμού. Καθορισμένα αποτελέσματα της ακτινοβολίας εμφανίζονται στην περίπτωση μεγάλων ραδιολογικών και πυρηνικών ατυχημάτων και για ακαριαίες ολόσωμες δόσεις που

---

υπερβαίνουν το 1 Gy. Επίσης η έκθεση τμήματος του σώματος σε μεγάλες δόσεις ιοντίζουσας ακτινοβολίας που υπερβαίνουν το 1 Gy, όπως για παράδειγμα σε εφαρμογές ακτινοθεραπείας, μπορεί να επιφέρει άμεσα αποτελέσματα σε αυτό όπως καταρράκτη, ερύθημα, οίδημα και εξέλκωση. Στη βιβλιογραφία αναφέρονται και ακτινοθεραπευτικά ατυχήματα, αποδιδόμενα σε λανθασμένες συνθήκες ακτινοβολήσης, κάποια από τα οποία οδήγησαν ακόμη και στο θάνατο των εκτεθέντων ασθενών. Στα προσδιορισμένα αποτελέσματα της ακτινοβολίας, οι αντιδράσεις των ιστών, είναι δυνατόν να διακριθούν σε **πρώιμες** και **καθυστερημένες**. [38]

Οι **πρώιμες** αντιδράσεις ενός ιστού σε δόση ακτινοβολίας μεγαλύτερης από το κατώφλι δόσης, είναι αυτές που εμφανίζονται τις πρώτες ώρες, ημέρες ή και εβδομάδες μετά την ακτινοβολήση. Αυτές μπορεί να είναι φλεγμονώδεις (π.χ. το ερύθημα), λόγω της απελευθέρωσης διαφόρων κυτταρικών παραγόντων, ή να οφείλονται σε καταστροφή του πλακώδους επιθηλίου ή σε μεγάλη απώλεια κυττάρων.

Οι **καθυστερημένες** αντιδράσεις ενός ιστού, εμφανίζονται μερικούς μήνες ή και έτη μετά την ακτινοβολήση. Αυτές διακρίνονται σε καθυστερημένες αντιδράσεις γενικού τύπου (generic type) και σε επακόλουθου τύπου (consequential type) αντίστοιχα.

- Ως γενικού τύπου καθυστερημένες αντιδράσεις, θεωρούνται αυτές που προκύπτουν σαν άμεσο αποτέλεσμα της μορφολογικής και λειτουργικής βλάβης του ιδίου του ιστού. Γενικού τύπου είναι π.χ. οι αρτηριακές αποφράξεις που οδηγούν μακροπρόθεσμα σε ιστικές νεκρώσεις.
- Ως επακόλουθου τύπου καθυστερημένες αντιδράσεις, θεωρούνται αυτές που προκύπτουν σαν αποτέλεσμα σοβαρής βλάβης που επηρέασε τον ιστό κατά την διάρκεια της φάσης των πρώιμων αντιδράσεων. Επακόλουθου τύπου αντιδράσεις είναι π.χ. η νέκρωση του δέρματος σαν αποτέλεσμα της βαρείας απογύμνωσης της επιδερμίδας και της χρόνιας φλεγμονής καθώς και οι εντερικές στενώσεις λόγω βαρείας εξέλκωσης του βλεννογόνου.

Σε περιπτώσεις καθορισμένων βιολογικών αποτελεσμάτων μετά από εφάπαξ, ολόσωμη έκθεση σε σημαντικές δόσεις ακτινοβολίας μεγαλύτερες του 1Gy, εμφανίζεται μια ακολουθία κλινικών συμπτωμάτων και κάνουμε λόγο για οξύ ακτινικό σύνδρομο. Διακρίνονται τέσσερις κλινικές περίοδοι ανάλογα με το χρόνο μετά την έκθεση:



- 
- i. Η πρόδρομη περίοδος (0-48h) κατά την οποία εκδηλώνονται ανορεξία, ναυτία, έμετος και διάρροια.
  - ii. Η λανθάνουσα περίοδος (48h-3 εβδομάδες) κατά την οποία ο ασθενής καθίσταται ασυμπτωματικός.
  - iii. Η περίοδος εκδήλωσης των διαφόρων συνδρόμων ανάλογα και με τη δόση ακτινοβολίας (6-8 εβδομάδες).
  - iv. Η περίοδος ανάρρωσης η οποία διαρκεί από 6 εβδομάδες έως και πολλούς μήνες μετά την έκθεση αν ο ασθενής επιβιώσει.

Συνήθως δεν εμφανίζονται συμπτώματα για δόσεις μικρότερες του 1 Gy ενώ συναρτήσει της δόσης μπορεί να εμφανιστούν τα εξής ακτινικά σύνδρομα: Ακτινική νόσος: Τα συμπτώματα μπορεί να είναι ήπια ανορεξία και κόπωση σε χαμηλές δόσεις. Σε δόσεις της τάξης των 10 Gy, τα παραπάνω συμπτώματα εμφανίζονται μερικά λεπτά μετά την έκθεση, είναι σφοδρότερα, και προστίθενται σε αυτά εφίδρωση, πυρετός, απάθεια και χαμηλή πίεση. Χαμηλότερες δόσεις έχουν ως αποτέλεσμα την καθυστερημένη εμφάνιση των συμπτωμάτων και για δόσεις μικρότερες των 2 Gy τα συμπτώματα μπορεί να είναι υποκλινικά και επιτυγχάνεται πλήρης ανάρρωση με 100% επιβίωση. Σύνδρομο του αιμοποιητικού: Εμφανίζεται σε δόσεις μεγαλύτερες των 2 Gy. Για δόσεις έως 4 Gy κατά την περίοδο εκδήλωσης του συνδρόμου εμφανίζονται αναιμία, αυξημένη πίεση, κόπωση, εξέλκωση του στόματος, αποτρίχωση και λοιμώξεις. Για δόσεις 4-8 Gy τα συμπτώματα γίνονται σφοδρότερα τόσο κατά την πρόδρομη περίοδο όσο και κατά την περίοδο εκδήλωσης του συνδρόμου που λαμβάνει χώρα νωρίτερα, και υπάρχει πιθανότητα θανάτου λόγω αιμορραγίας. Γαστρεντερικό σύνδρομο: Εκδηλώνεται για δόσεις 6-10Gy οπότε πέρα του συνδρόμου του αιμοποιητικού εκδηλώνονται εντός λίγων εβδομάδων αφυδάτωση και καταπληξία του κυκλοφορικού που τελικά οδηγούν σε θάνατο. Σύνδρομο του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (Κ.Ν.Σ.): Το σύνδρομο Κ.Ν.Σ. εμφανίζεται σε μεγάλες μόνο δόσεις (άνω των 10 Gy) με ακατάσχετη ναυτία και έμετο, σύγχυση, σπασμούς, κώμα, και οδηγεί σε θάνατο εντός μερικών ημερών. Σύμφωνα με την επικρατούσα σήμερα άποψη σχετικά με τις αντιδράσεις των ιστών, για την περιοχή απορροφούμενης δόσης έως 100 mGy, η πιθανότητα οποιοσδήποτε ιστός ή όργανο να παρουσιάσει κλινικά εκδηλούμενη αντίδραση είναι μηδενική. Αυτό ισχύει τόσο για χαμηλές ακαριαίες εφάπαξ δόσεις, όσο και χρόνιες χαμηλές δόσεις, εκφρασμένες ως επαναλαμβανόμενες ετήσιες δόσεις. [38]

---

### Στοχαστικά αποτελέσματα

Για την πρόκληση των στοχαστικών αποτελεσμάτων, τις πηγές πληροφόρησης αποτελούν:

- Οι στατιστικές μελέτες σε πληθυσμούς ανθρώπων που εκτέθηκαν στο παρελθόν σε ακτινοβολία (επιδημιολογία)
- Οι μελέτες σε ζώα και φυτά (πειραματική ακτινοβιολογία)
- Οι μελέτες σε κύτταρα και κυτταρικές συνιστώσες (κυτταρική και μοριακή βιολογία)

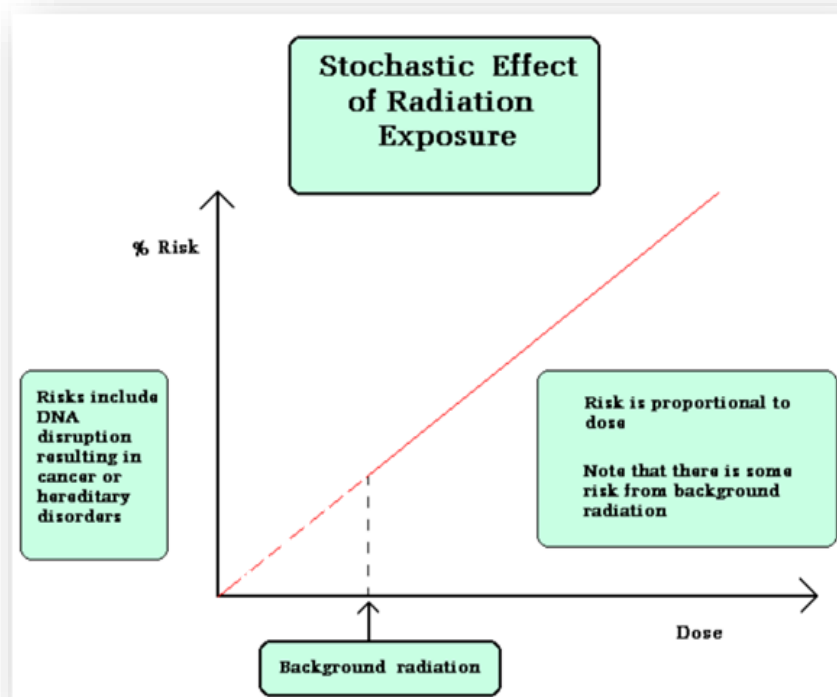
Η επιδημιολογία, μελετά την επίδραση του παράγοντα «έκθεσης σε ακτινοβολία» στη ζωή και την υγεία των ανθρώπων. Κατ' αντιστοιχία, η πειραματική ακτινοβιολογία, μελετά την επίδραση της ακτινοβολίας στα ζώα και τα φυτά. Τέλος, η κυτταρική και η μοριακή βιολογία ερευνούν κατά κύριο λόγο τους εμπλεκόμενους και τους απαντητικούς στην έκθεση σε ακτινοβολία κυτταρικούς και μοριακούς μηχανισμούς όπως:

- τους μηχανισμούς της αλληλεπίδρασης της ακτινοβολίας με τις επιμέρους κυτταρικές συνιστώσες και της πρόκλησης γονιδιακών / χρωμοσωμικών μεταλλάξεων στο DNA και,
- τους μηχανισμούς της μετά την ακτινοβόληση διαδικασίας απόκρισης / επιδιόρθωσης του μεμονωμένου κυττάρου σε βλάβες στο DNA. Η διαδικασία αυτή είναι καθοριστική για την πιθανή μετέπειτα ανάπτυξη του καρκίνου.

Η επικρατούσα σήμερα άποψη σχετικά με τα στοχαστικά αποτελέσματα, δηλαδή αυτά που πιθανόν να εκδηλωθούν μακροπρόθεσμα σε ένα άτομο που εκτέθηκε σε ακτινοβολία συνοψίζεται ως ακολούθως:

- i. η πιθανότητα εμφάνισής τους αυξάνει ανάλογα με το μέγεθος της δόσης της ακτινοβολίας που δέχθηκε το σωματικό κύτταρο που μεταλλάχθηκε αρχικά,
- ii. για την εμφάνισής τους δεν απαιτείται υπέρβαση κάποιου κατωφλίου – δόσης και
- iii. η βαρύτητα του αποτελέσματος, για παράδειγμα η εξέλιξη της νόσου μετά την εμφάνισή της, είναι ανεξάρτητη της δόσης της ακτινοβολίας που δέχθηκε το σωματικό κύτταρο που αρχικά μεταλλάχθηκε.

Η εξάρτηση της πιθανότητας εμφάνισης των στοχαστικών αποτελεσμάτων καθώς και της. Εικόνα 2.19 [36]



ΕΙΚΟΝΑ 2.19: ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΑΣ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΗ ΔΟΣΗ

βαρύτητας της προκαλούμενης βλάβης από τη δόση της ακτινοβολίας, με βάση την επικρατούσα σήμερα άποψη, δίνονται στο παραπάνω διάγραμμα. Η εξάρτηση της πιθανότητας εμφάνισης του στοχαστικού αποτελέσματος από τη δόση ακτινοβολίας αποδίδεται με γραμμικό χωρίς κατώφλι - δόσης μαθηματικό πρότυπο (Linear Non Threshold model – LNT).

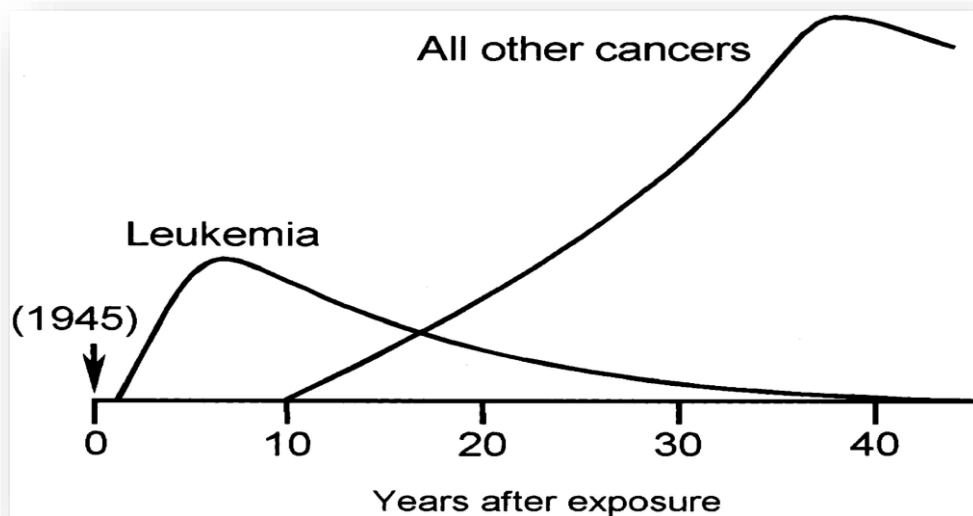
Αντιθέτως η βαρύτητα του στοχαστικού αποτελέσματος είναι ανεξάρτητη της δόσης της ακτινοβολίας (σχήμα κάτω δεξιά). Η εμφάνιση ενός συγκεκριμένου καρκινικού όγκου, έχει προφανώς δεδομένη προοπτική εξέλιξης, ανεξάρτητα αν αυτός προκλήθηκε από δόση ακτινοβολίας 100mSv, ή 1000mSv, ή και ακόμη από οποιοδήποτε άλλο μη ραδιολογικό παράγοντα.[38]



ΕΙΚΟΝΑ 2.20: ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ ΒΑΡΥΤΗΤΑΣ ΜΕ ΔΟΣΗ

### Σχετικά με το χρόνο εμφάνισης των στοχαστικών αποτελεσμάτων

Οι τύποι καρκίνου που έχουν συνδεθεί με την έκθεση σε ακτινοβολία, περιλαμβάνουν τη λευχαιμία, το πολλαπλό μύελωμα, καθώς και τους καρκίνους του μαστού, του θυρεοειδή, των ωοθηκών, του πνεύμονα, της ουροδόχου κύστης, του στομάχου, του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος. (εκτός του εγκεφάλου) και του οισοφάγου. Ένα από τα βασικά ευρήματα της επιδημιολογικής μελέτης, των ατόμων που επέζησαν μετά την έκρηξη των δύο ατομικών βομβών, στη Hiroshima και το Nagasaki, είναι η χρονική εμφάνιση των στοχαστικών αποτελεσμάτων σε αυτά και σε σχέση με τον χρόνο της έκθεσής τους στην ακτινοβολία. Στο σχήμα παρακάτω, δίδεται η συχνότητα εμφάνισης της λευχαιμίας και των καρκινικών όγκων στα θύματα, σε σχέση με την ημερομηνία της έκρηξης των δύο ατομικών βομβών (χρόνος μηδέν). Εικόνα 2.21 [39]



ΕΙΚΟΝΑ 2.21: ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗΣ ΤΗΣ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑΣ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΔΙΑΦΟΡΩΝ ΚΑΡΚΙΝΩΝ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΟ ΧΡΟΝΟ.

Για τη λευχαιμία, παρατηρούμε ότι ο λανθάνων χρόνος εμφάνισης μετά την έκθεση είναι περίπου δύο έτη, ενώ ο η κορύφωση του φαινομένου πραγματοποιείται 7-8 έτη μετά από αυτήν. Όσον αφορά όμως στους καρκινικούς όγκους, ο αντίστοιχος λανθάνων χρόνος εμφάνισης είναι το λιγότερο τα δέκα έτη, ενώ ο η κορύφωση της εμφάνισης της νόσου πραγματοποιείται 40-50 έτη μετά την έκθεση. Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν ότι για να μελετηθούν επιδημιολογικά οι επιπτώσεις των ακτινοβολιών στον άνθρωπο και ειδικότερα η επίπτωση της καρκινογένεσης, η διάρκεια της μελέτης θα πρέπει να υπερβαίνει τα 40 - 50 έτη. [38]

Ένα άλλο στοιχείο που πρέπει να λάβουμε υπόψη είναι και η ηλικία έκθεσης του εκάστοτε πληθυσμού για τη διερεύνηση της εμφάνισης των στοχαστικών αποτελεσμάτων. [40] Τα “σπάντα” μοντέλα και επιδημιολογικά δεδομένα υποδεικνύουν τα πρότυπα-μοτίβα του κινδύνου για εμφάνιση καρκίνου από ακτινοβολίες που παρατηρούνται για την έκθεση ατόμων κατά την παιδική ηλικία και την ενηλικίωση, στα οποία οι κίνδυνοι εμφάνισης καρκίνου μειώνονται με την αύξηση της ηλικίας στην έκθεση σε ραδιενέργεια και συνεχίζουν να μειώνονται (οι κίνδυνοι) κατά την έκθεση στη μέση ηλικία. Ωστόσο, υπό το βάρος των νέων επιδημιολογικών στοιχείων, που δείχνουν ότι για τους ενήλικες η έκθεση σε ακτινοβολία αυξάνει τους κινδύνους καρκίνου γενικά και δεν μειώνει, δεν μπορούμε να θεωρήσουμε την αύξηση της ηλικίας αποτρεπτική για την εμφάνιση καρκίνου, το αντίθετο μάλιστα! Συμπερασματικά οι προκαλούμενοι, από ακτινοβολία, καρκίνοι ενέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο στο να εμφανιστούν μετά τη μέση ηλικία. Ο

---

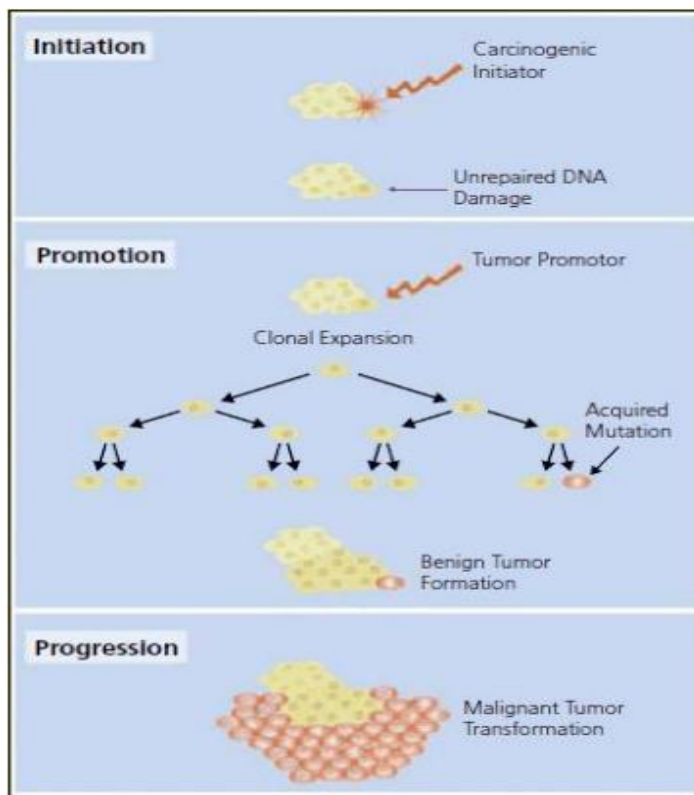
κίνδυνος αυτός μπορεί να είναι και διπλάσιος από αυτόν που είχε υπολογιστεί σε άλλες έρευνες. [40]

Για να μπορέσουμε να συνδέσουμε και την εμφάνιση των στοχαστικών αποτελεσμάτων (καρκίνος) πρέπει να αναλύσουμε εν συντομία τα στάδια της καρκινογένεσης σύμφωνα με ένα γενικότερο μοντέλο. Με απλά λόγια μπορούμε να πούμε πως ο καρκίνος είναι το αποτέλεσμα της μη ρυθμιζόμενης κυτταρικής διαίρεσης. Τα καρκινικά κύτταρα διαιρούνται όταν δεν πρέπει, δεν σταματούν να διαιρούνται όταν πρέπει και δεν πεθαίνουν όταν πρέπει. Στις χειρότερες περιπτώσεις, τα καρκινικά κύτταρα εγκαταλείπουν την περιοχή στην οποία προέκυψαν και ταξιδεύουν σε άλλα μέρη του σώματος. Τα καρκινικά κύτταρα δεν φαίνονται ούτε ενεργούν όπως τα φυσιολογικά κύτταρα από τα οποία προέρχονται. Επομένως, είναι λογικό να αναρωτηθούμε «γιατί τα καρκινικά κύτταρα συμπεριφέρονται τόσο άσχημα;». Αποδεικνύεται ότι οι απαντήσεις βρίσκονται στα γονίδια των επηρεαζόμενων κυττάρων. Στα καρκινικά κύτταρα, οι αλλαγές στα βασικά γονίδια προκαλούν την ανώμαλη λειτουργία των κυττάρων. Οι αλλαγές είναι συχνά το αποτέλεσμα αλλαγών στο DNA (μεταλλάξεις) στα κύτταρα. Επειδή υπάρχουν πολλά διαφορετικά πράγματα που είναι ικανά να προκαλέσουν μετάλλαξη, υπάρχει ένας εξίσου μεγάλος αριθμός αιτιών καρκίνου. [41]

Οι αρχικές πειραματικές μελέτες καρκινογένεσης διεξήχθησαν σε ζώα. Χημικές ουσίες που είναι ικανές να αντιδρούν με το DNA και μη δραστικές ενώσεις δοκιμάστηκαν και οι δύο για την ικανότητά τους να προκαλούν καρκίνο. Το μοντέλο που χρησιμοποιήθηκε ήταν η καρκινογένεση του δέρματος ποντικού. Σε αυτό το σύστημα οι ερευνητές ζωγράφιζαν τις χημικές ουσίες δοκιμής στο δέρμα και παρατηρούσαν την ανάπτυξη όγκων. Οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι η εφαρμογή μιας δραστικής ουσίας για το DNA, είχε ως αποτέλεσμα τον σχηματισμό όγκου μόνο όταν τα ζώα υποβλήθηκαν σε περαιτέρω χορηγήσεις με μια άλλη μη αντιδρώσα ουσία. Μια ένωση που αντιδρά με το DNA και με κάποιο τρόπο αλλάζει τη γενετική σύνθεση του κυττάρου ονομάζεται μεταλλαξιγόνο. Τα μεταλλαξιγόνα που προδιαθέτουν τα κύτταρα να αναπτύξουν όγκους ονομάζονται εκκινητές και οι μη δραστικές ενώσεις που διεγείρουν την ανάπτυξη όγκου ονομάζονται προωθητές. Περίπου το 70% των γνωστών μεταλλαξιγόνων παραγόντων είναι επίσης καρκινογόνοι - ενώσεις που προκαλούν καρκίνο. Μια ένωση που δρα τόσο ως εκκινητής όσο και ως υποκινητής αναφέρεται ως «πλήρης καρκινογόνος» επειδή η ανάπτυξη όγκου μπορεί να συμβεί χωρίς την εφαρμογή άλλης ένωσης. [40]

**Η μύηση-εκκίνηση** είναι το πρώτο βήμα στο μοντέλο των δύο σταδίων της ανάπτυξης του καρκίνου. Οι εκκινητές, εάν ήδη δεν έχουν αντιδράσει με το DNA, μεταβάλλονται (συχνά γίνονται “ηλεκτρονιο-φιλοι” ,δηλαδή αντιδρώντα που “ελκύονται” από ηλεκτρόνια μέσω ενζύμων που μεταβολίζουν στο σώμα και στη συνέχεια είναι σε θέση να προκαλέσουν αλλαγές στο DNA (μεταλλάξεις). Όταν ένα κύτταρο έχει επηρεαστεί-προσβληθεί από έναν εκκινητή είναι ευαίσθητο στο να ακολουθήσει το επόμενο στάδιο την προώθηση δηλαδή, μέχρι το θάνατό του. Μιας και η μύηση είναι το αποτέλεσμα μόνιμων γενετικών μεταβολών, οποιαδήποτε θυγατρικά κύτταρα που παράγονται από τη διαίρεση του μεταλλαγμένου κυττάρου θα φέρουν επίσης τη μετάλλαξη. [40]

**Οι προαγωγοί-προωθητές** σε αντίθεση με τους εκκινητές, δεν συνδέονται ομοιολογικά με το DNA ή με μακρομόρια εντός του κυττάρου. Πολλοί συνδέονται με υποδοχείς στην επιφάνεια των κυττάρων, προκειμένου να επηρεάσουν ενδοκυτταρικά μονοπάτια που οδηγούν έτσι σε αυξημένο πολλαπλασιασμό των κυττάρων. Υπάρχουν δύο γενικές κατηγορίες προωθητών: ειδικοί προωθητές που αλληλεπιδρούν με υποδοχείς πάνω ή μέσα σε κύτταρα-στόχους των καθορισμένων ιστών και μη εξειδικευμένοι υποκινητές που μεταβάλλουν τη συμπεριφορά του γονιδίου χωρίς την παρουσία ενός γνωστού υποδοχέα. Οι προωθητές είναι συχνά ειδικοί για ένα συγκεκριμένο ιστό ή κάποιο είδος-οργανισμό λόγω των

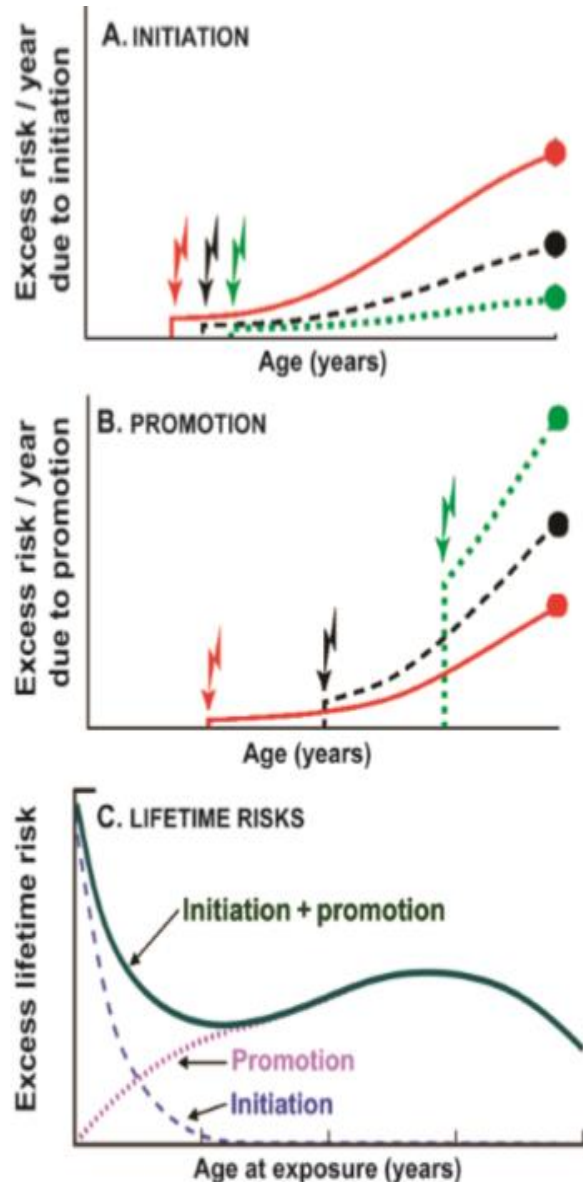


ΕΙΚΟΝΑ 2.22: ΣΤΑΔΙΑ ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗΣ ΚΑΙ ΕΞΑΠΛΩΣΗΣ

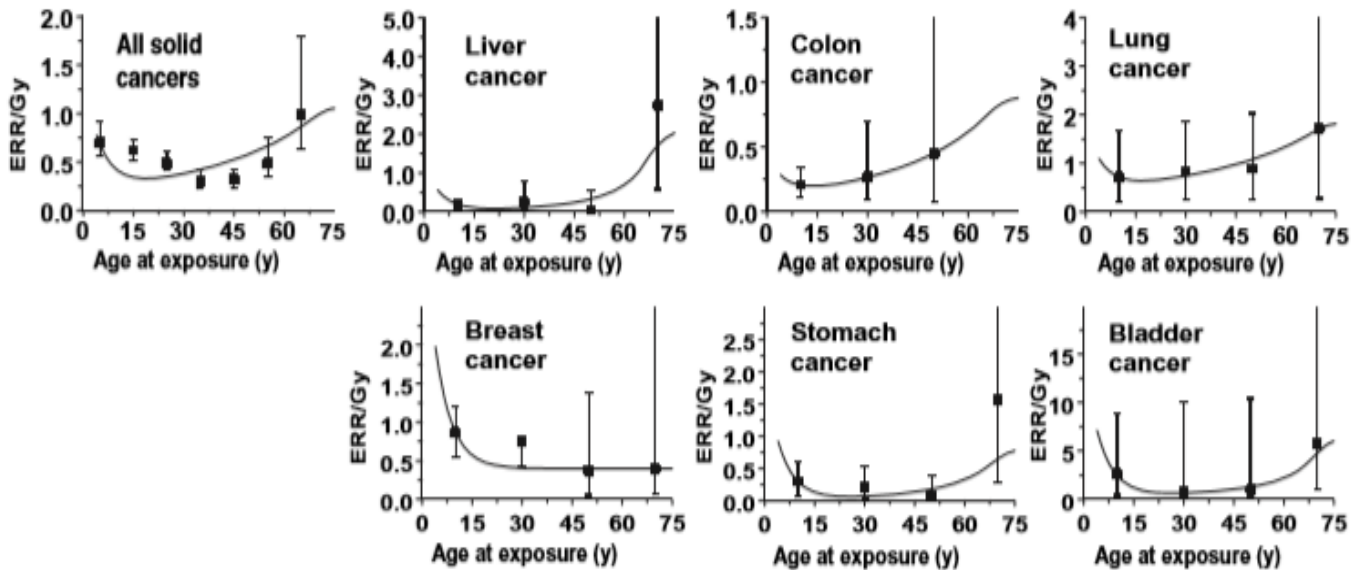
αλληλεπιδράσεων τους με υποδοχείς που υπάρχουν σε διαφορετικές ποσότητες και σε διαφορετικούς τύπους ιστού. Ενώ ο κίνδυνος της ανάπτυξης του όγκου με την εφαρμογή των προωθητών είναι εξαρτώμενος από τη δόση, υπάρχουν επιπτώσεις τόσο σε επίπεδο κατωφλίου όσο και σε επίπεδο μεγίστου που προκαλούνται από τους προωθητές. Πολύ χαμηλές δόσεις των προωθητών δεν θα οδηγήσουν σε ανάπτυξη όγκου και εξαιρετικά υψηλές δόσεις δεν θα παράγουν περισσότερο κίνδυνο από μέτρια επίπεδα έκθεσης[40]

**Σχηματικό διάγραμμα που δείχνει τους κυρίαρχους παράγοντες για τον προσδιορισμό της απόκλισης του ρίσκου στους προκαλούμενους απο ακτινοβολίες καρκίνους, με ηλικία έκθεσης.**

Τα βέλη υποδεικνύουν διαφορετικούς χρόνους έκθεσης στην ακτινοβολία και οι σταθεροί κύκλοι αντιπροσωπεύουν κινδύνους σε ένα δεδομένο σημείο ηλικίας (π.χ. 80 χρόνια). **A)** υπέρβαση κινδύνου ανά έτος λόγω της μύησης. Για μία έκθεση σε νεαρότερη ηλικία, μνημένα κύτταρα έχουν περισσότερο χρόνο να εκμεταλλεύονται το πλεονέκτημα τους σε ανάπτυξη και μεγεθος έναντι των κανονικών κυττάρων. **B)** ExcesRelativeRisk (ERR) ανά έτος λόγω ακτινοβολίας προώθησης. Άτομα που ακτινοβολούνται σε μεγαλύτερες ηλικίες, όπου υπάρχουν περισσότερα προκακοήθη κύτταρα για να δράσει η ακτινοβολία, αναμένεται να έχουν μεγαλύτερο ρίσκο-κίνδυνο που προέρχεται από τη διαδικασία της εξέλιξης. **Γ)** συνδυασμός και εξέλιξης και μύησης σε σχέση με την ηλικία και αναμενόμενος κίνδυνος κατά τη διάρκεια της ζωής ενός ατόμου.







Τα παραπάνω διαγράμματα δείχνουν ERR ανά Gy για περιστατικά καρκίνου (σε επιζήσαντες της ατομικής βόμβας στην Ιαπωνία) σε συνάρτηση με την ηλικία έκθεσης. [40]

## 2.6 ΤΑ ΕΙΔΗ ΤΗΣ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΚΑΙ ΟΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΞΕΛΙΞΕΙΣ

Η ακτινοθεραπεία που παρέχεται σε <<πακέτα>> δόσεων, βασίζεται στις διαφορετικές ραδιοβιολογικές ιδιότητες του καρκίνου και των διαφόρων φυσιολογικών ιστών. Αυτός ο τρόπος ακτινοβολήσης, δηλαδή με πολλαπλές δόσεις (πολλαπλές συνεδρίες), γενικά ενισχύει το πλεονέκτημα επιβίωσης των φυσιολογικών ιστών έναντι των καρκινικών κυττάρων. Τα φυσιολογικά κύτταρα πολλαπλασιάζονται σχετικά πιο αργά σε σύγκριση με τα ταχέως πολλαπλασιαζόμενα καρκινικά κύτταρα και συνεπώς έχουν χρόνο για να επιδιορθώσουν την καταστροφή πριν από την αντιγραφή. Οι αρχικές παρατηρήσεις των αποτελεσμάτων της ακτινοθεραπείας με πολλαπλές συνεδρίες στη δεκαετία του 1920 οδήγησαν τελικά στην ανάπτυξη αρχών που συγκρίνουν διαφορετικά προγράμματα-πλάνα

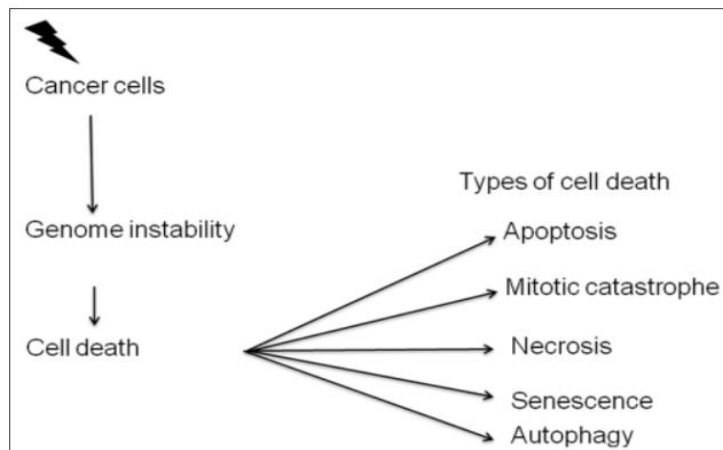
θεραπείας με βάση τη συνολική δόση, τον αριθμό των κλασμάτων και το συνολικό χρόνο θεραπείας. Τα τρέχοντα πλάνα θεραπείας βασίζονται στο πιο διορθωμένο γραμμικό-τετραγωνικό μοντέλο, που εξετάζει τους παράγοντες χρόνου και δόσης για τους μεμονωμένους τύπους όγκων και τους φυσιολογικούς ιστούς. Ένα τυπικό πλάνο ακτινοθεραπείας αποτελείται από ημερήσια κλάσματα 1,5 έως 3Gy που δίδονται σε αρκετές εβδομάδες. (πλάνο πολλαπλών δόσεων). Υπάρχουν 2 τύποι ακτινοθεραπείας εσωτερικής και εξωγενής ακτινοβολίας. Η εξωτερική ακτινοθεραπεία παραδίδεται εκτός του σώματος. Αυτό περιλαμβάνει την κατεύθυνση ακτινών ακτινοβολίας υψηλής ενέργειας στην περιοχή που στοχεύεται μέσα στο σώμα χρησιμοποιώντας διάφορες συσκευές ακτινοθεραπείας. Η εξωτερική ακτινοθεραπεία δέσμης διεξάγεται συνήθως ως διαδικασία, η οποία δεν απαιτεί παραμονή στο νοσοκομείο. Εντούτοις ίσως υπάρχουν περιστάσεις, εάν οι θεραπείες δίδονται σε συνδυασμό, (ακτινοθεραπεία, χειρουργική επέμβαση και χημειοθεραπεία) που να είναι απαραίτητη η νοσηλεία. Υπάρχουν διάφοροι τύποι εξωτερικής ακτινοθεραπείας, αλλά στην πλειονότητα των περιπτώσεων ο ασθενής θα τοποθετηθεί στον κρεβάτι θεραπείας από τους ακτινολόγους και ένα μηχάνημα ακτινοθεραπείας θα χρησιμοποιηθεί για την κατεύθυνση δέσμης ακτινοβολίας υψηλής ενέργειας στην περιοχή που θεραπεύεται.[27]. Εικόνα 2.23,2.24 [27]

Η εσωτερική ακτινοθεραπεία είναι η μορφή θεραπείας που συνεπάγεται την τοποθέτηση ραδιενεργών υλικών στο εσωτερικό του σώματος. Αυτά μπορεί να είναι είτε ραδιενεργά εμφυτεύματα (όπως μεταλλικά σύρματα, σπόροι τοποθετημένοι μέσα στο σώμα, κοντά ή πάνω στον όγκο) ή ραδιενεργά υγρά (που δίνονται είτε ως πόσιμη μορφή, κάψουλα ή ένεση). Η ακτινοθεραπεία μπορεί να εξοντώσει τα καρκινικά κύτταρα με διάφορους μηχανισμούς. Ο κύριος στόχος της ακτινοθεραπείας είναι να στερήσει από τα καρκινικά κύτταρα τη δυνατότητα πολλαπλασιασμού και τελικά να σκοτώσει τα καρκινικά κύτταρα. Τα καρκινικά κύτταρα

<b>Early cancers curable with radiation therapy alone</b>	<b>Cancers curable with radiation therapy in combination with other modalities</b>
Skin cancers (Squamous and Basal cell)	Breast carcinomas
Prostate carcinomas	Rectal and anal carcinomas
Lung carcinomas (non-small cell)	Local advanced cervix carcinomas
Cervix carcinomas	Locally advanced head and neck carcinomas
Lymphomas (Hodgkin's and low grade Non-Hodgkin's)	Locally advanced lung carcinomas
Head and neck carcinomas	Advanced lymphomas
	Bladder carcinomas
	Endometrial carcinomas
	CNS tumors
	- - -

ΕΙΚΟΝΑ 2.23 : ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑΤΑ ΚΑΤΑΠΟΛΕΜΗΣΗΣ ΚΑΡΚΙΝΩΝ ΜΕ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ.

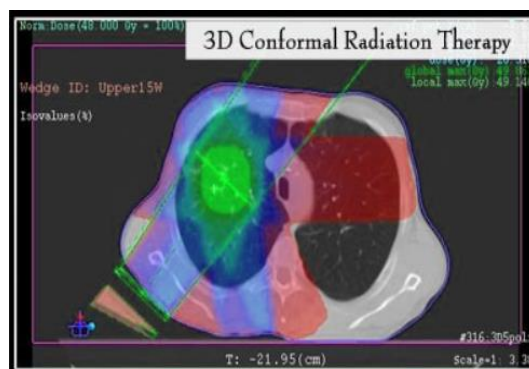
των οποίων το DNA έχει καταστραφεί σε σημείο που η αποκατάστασή του είναι αδύνατη, σταματούν να διαιρούνται και πεθαίνουν.



ΕΙΚΟΝΑ 2.24 : ΤΥΠΟΙ ΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΘΑΝΑΤΟΥ. Ο ΚΥΤΤΑΡΙΚΟΣ ΘΑΝΑΤΟΣ ΠΟΥ ΠΡΟΚΑΛΕΙΤΑΙ ΑΠΟ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑ ΕΚΦΡΑΖΕΤΑΙ ΚΥΡΙΩΣ ΜΕ ΤΟΥΣ ΔΥΟ ΠΡΩΤΟΥΣ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΥΣ ,ΑΠΟΠΤΩΣΗ ΚΑΙ ΜΙΤΩΤΙΚΟΣ ΘΑΝΑΤΟΣ.

**Τεχνολογικές εξελίξεις** Ο στόχος της ακτινοθεραπείας είναι η παροχή όσο το δυνατόν περισσότερης δόσης στον όγκο, με την παράλληλη προστασία του φυσιολογικού ιστού. Οι τεχνολογικές εξελίξεις που ενσωματώνουν νέους τρόπους απεικόνισης, ισχυρότερους υπολογιστές, νέο λογισμικό και νέα συστήματα ακτινοβολήσης όπως οι προηγμένοι γραμμικοί επιταχυντές έχουν συμβάλει στην επίτευξη αυτού του στόχου.

**3D Σύμμορφη ακτινοθεραπεία (3D Conformal radiotherapy 3DCRT):** Η 2D ακτινοθεραπεία χρησιμοποιώντας ορθογώνια πεδία βασισμένη σε απλή απεικόνιση ακτίνων X έχει αντικατασταθεί σε μεγάλο βαθμό από 3D ακτινοθεραπεία βασισμένη σε CT απεικόνιση, που επιτρέπει ακριβή εντοπισμό του όγκου και των κρίσιμων δομών κανονικών οργάνων για βέλτιστη εναπόθεση δέσμης και θωράκιση. Ο στόχος είναι να παρασχεθεί ακτινοβολία στον γενικό όγκο (volume) του όγκου (tumour) (Gross Tumour Volume ,GTV), με περιθώριο για επέκταση



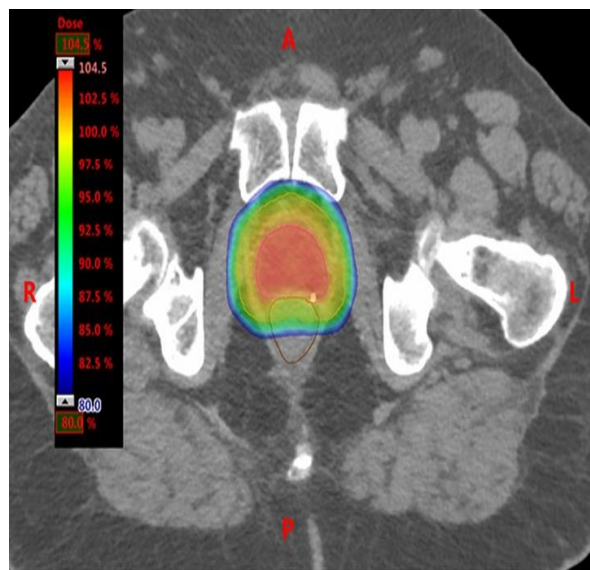
ΕΙΚΟΝΑ 2.24: ΠΡΟΣΤΑΤΗΣ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΕΙΤΑΙ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΙΚΗ ΤΗΣ 3D ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ.

μικροσκοπικού όγκου που ονομάζεται κλινικός όγκος στόχου (CTV) και μια περαιτέρω περιθώριο αβεβαιότητας από τις μεταβολές των κινήσεων των οργάνων και τρόπου λειτουργίας αυτών (των οργάνων), που ονομάζεται προγραμματισμένος όγκος στόχου (PTV). Εικόνα 2.24[42]

**Ρυθμιζόμενης έντασης ακτινοθεραπεία (Intensity modulated radiation therapy IMRT):** Το IMRT επιτρέπει στον ογκολόγο να δημιουργήσει ακανόνιστες δόσεις ακτινοβολίας που να επιδρούν με τον όγκο, αποφεύγοντας συγχρόνως τα κρίσιμα όργανα. Αυτού του είδους η ακτινοθεραπεία καθίσταται δυνατή μέσω: α) λογισμικού αντιστρόφου προγραμματισμού και β) ελεγχόμενης από τον υπολογιστή έντασης πολλαπλών ακτινών ακτινοβολίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Το IMRT είναι πλέον διαθέσιμο σε πολλά κλινικά τμήματα και μπορεί να διεξαχθεί από γραμμικούς επιταχυντές με στατικούς ή δυναμικούς πολλαπλών φύλλων κατευθυντήρες ή μηχανήματα τομοθεραπείας. Αυτό επέτρεψε βελτιώσεις στον θεραπευτικό αποτέλεσμα για αρκετές μορφές και θέσεις όγκων, όπως καρκίνου κεφαλής και τραχήλου, καρκίνου προστάτη και γυναικολογικοί καρκίνοι.[27]



ΕΙΚΟΝΑ 2.25: ΤΑ ΦΥΛΛΑ ΠΟΥ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΟΥΝΤΑΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ.



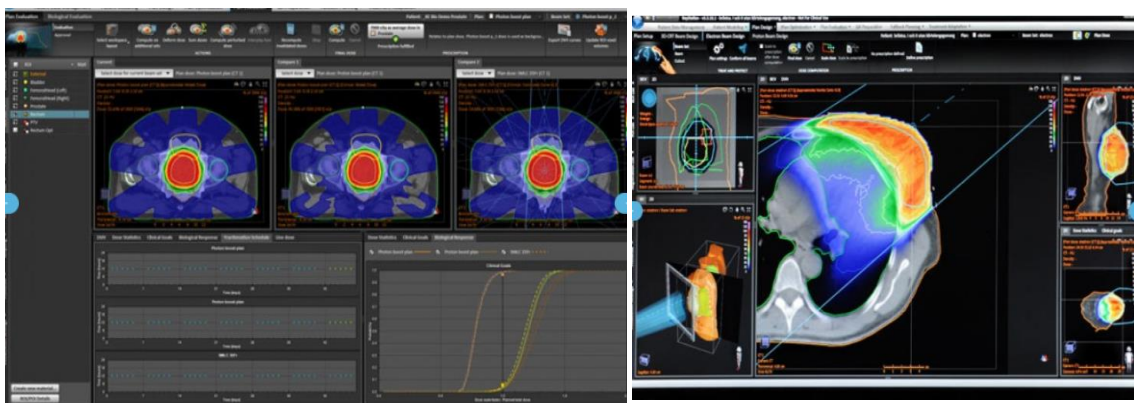
ΕΙΚΟΝΑ 2.26: ΑΞΟΝΙΚΗ ΦΕΤΑ ΜΕΣΩ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΥ CT ΣΑΡΩΣΗ. ΤΟ ΧΡΩΜΑ ΔΕΙΧΝΕΙ ΤΙΣ ΚΑΤΑΝΟΜΕΣ ΔΟΣΕΩΝ ΠΟΥ ΜΠΟΡΟΥΝ ΝΑ ΕΠΙΤΕΥΧΟΥΝ ΜΕ ΤΗ ΡΥΘΜΙΖΟΜΕΝΗΣ ΕΝΤΑΣΗΣ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ. ΣΗΜΕΙΩΣΤΕ ΤΗΝ ΟΜΟΙΟΓΕΝΗ ΚΑΛΥΨΗ ΤΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΙΣΜΕΝΟΥ ΟΓΚΟΥ-ΣΤΟΧΟΥ (ΤΙΡΚΟΥΔΑΣ ΓΡΑΜΜΗ) ΚΑΙ ΤΗΝ ΠΕΡΙΟΧΗ RECTUM (ΚΑΦΕ ΓΡΑΜΜΗ).

---

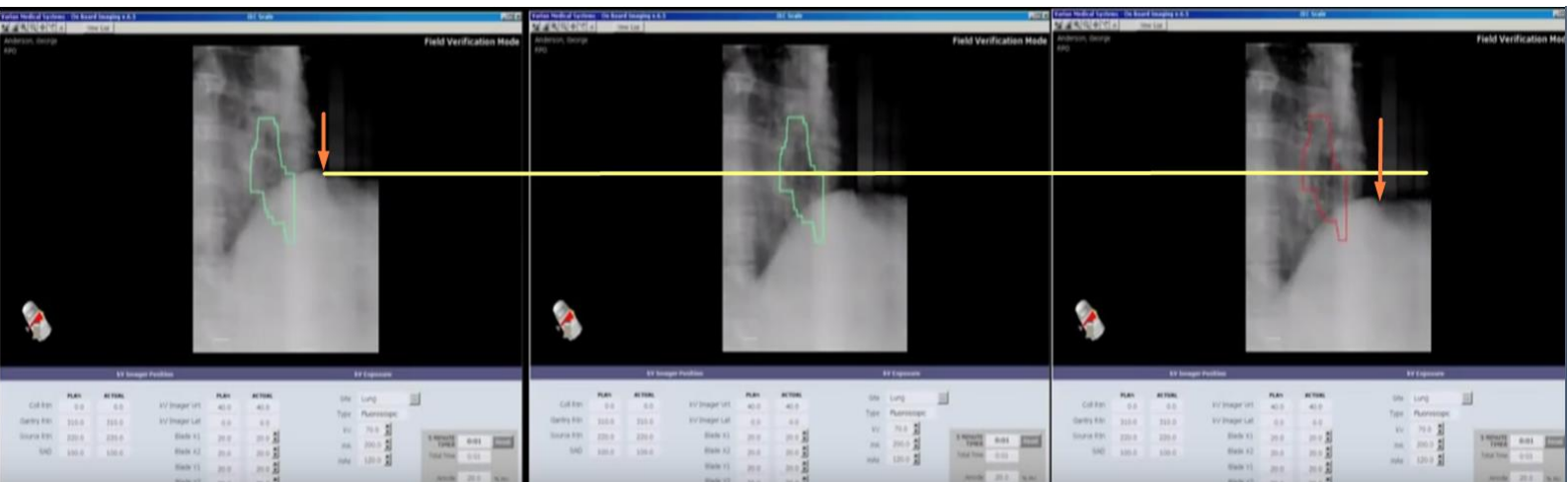
**Εικόνο-κατευθυνόμενη ακτινοθεραπεία (Image-guided radiotherapy IGRT):** Καθώς τα περιθώρια θεραπείας γίνονται αυστηρότερα και πιο στενά, η πιθανότητα να χαθεί ο όγκος, λόγω της κίνησης των οργάνων και των παραλλαγών της ρύθμισης του ασθενούς γίνεται μεγαλύτερη. Όταν οι κρίσιμες δομές, όπως υγιή κύτταρα σημαντικών οργάνων, είναι κοντά στον όγκο, ένα ελαφρύ σφάλμα θέσης μπορεί επίσης να οδηγήσει σε ακούσια ακτινοβόληση των υγιών αυτών οργάνων. Το IGRT επιτρέπει την ανίχνευση τέτοιων σφαλμάτων και διόρθωση αυτών με πληροφορίες που έχουν αποκτηθεί μέσω απεικόνισης που έχει προηγηθεί της ακτινοθεραπείας. Ένα τέτοιο παράδειγμα είναι με τις ημερήσιες CT σαρώσεις με δέσμη ακτίνων, που πραγματοποιούνται πριν από κάθε θεραπεία. Η βελτιωμένη ακρίβεια κατέστησε εφικτή τη κλιμάκωση της δόσης και αυτό επέτρεψε τη βελτίωση του θεραπευτικού έργου για αρκετές θέσεις όγκων όπως οι καρκίνοι της κεφαλής και του λαιμού και καρκίνοι του προστάτη.[13] [43] [44]Εικόνα 2.27[45]



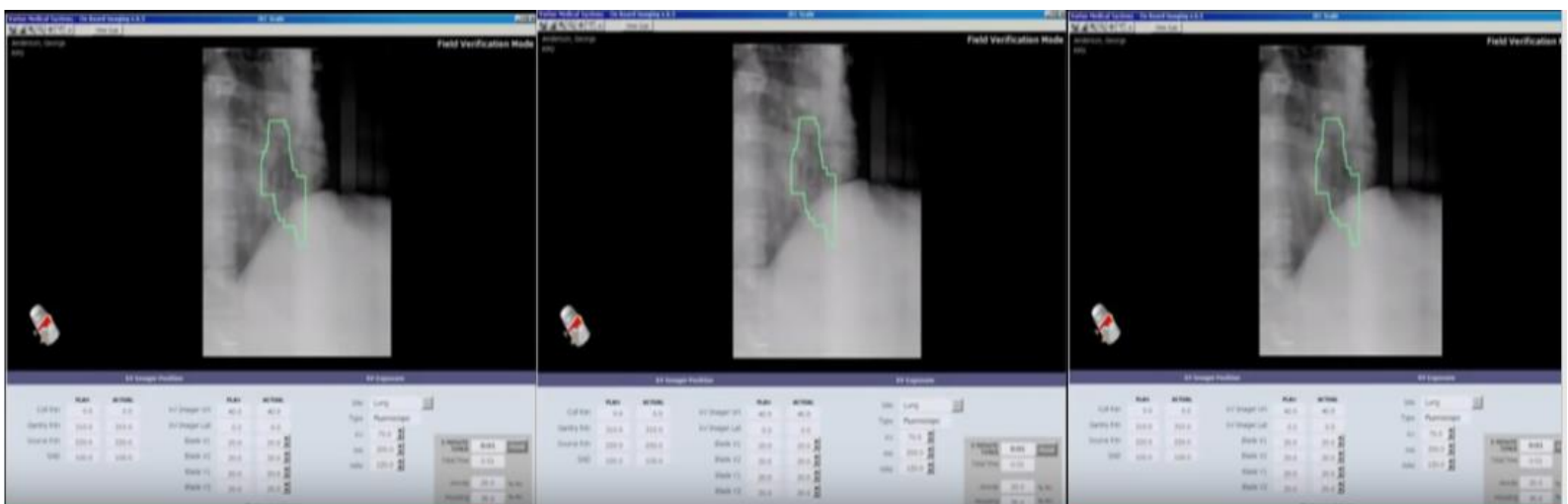
ΕΙΚΟΝΑ 2.27: Ο ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΥΤΗΣ ΧΕΙΡΙΖΕΤΑΙ ΤΗΝ ΚΟΝΣΟΛΑ ΓΙΑ ΛΕΠΤΟΜΕΡΗ ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ.



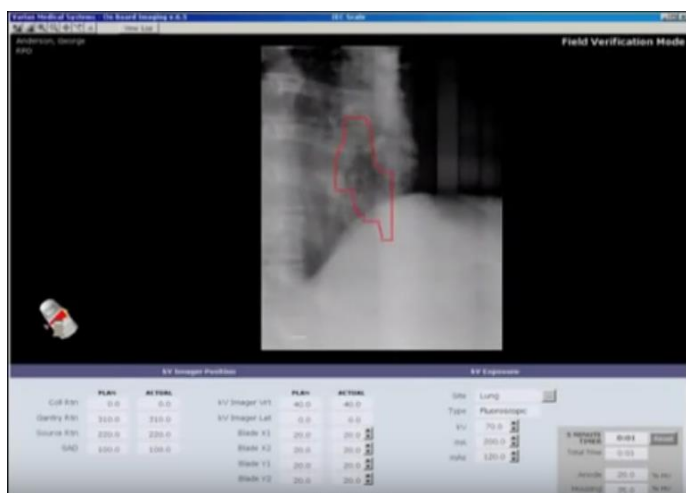
ΕΙΚΟΝΑ 2.28: ΑΠΕΙΚΟΝΙΖΕΙ ΟΤΙ ΕΜΦΑΝΙΖΕΤΑΙ ΣΤΗΝ ΟΘΟΝΗ ΤΟΥ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΗ. Ο ΓΙΑΤΡΟΣ ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΔΕΙ ΗΜΕΡΗΣΙΩΣ ΤΗΝ ΠΟΡΕΙΑ ΤΟΥ ΟΓΚΟΥ ΜΕ ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΑ, ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΔΕΙ ΤΗΝ ΚΙΝΗΣΗ ΤΩΝ ΟΡΓΑΝΩΝ ΛΟΓΩ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΩΝ ΟΠΩΣ Η ΑΝΑΠΝΟΗ ΚΑΙ ΝΑ ΡΥΘΜΙΣΕΙ ΜΕΣΩ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΗ Η ΔΟΣΗ ΝΑ ΣΤΕΛΝΕΤΑΙ ΔΙΑΚΟΠΤΟΜΕΝΑ ΕΤΣΙ ΩΣΤΕ ΝΑ ΥΠΑΡΧΕΙ ΑΜΕΣΗ ΕΝΑΠΟΘΕΣΗ ΔΟΣΗΣ ΣΤΟΝ ΟΓΚΟ ΚΑΙ ΟΧΙ ΣΕ ΜΕΓΑΛΟ ΜΕΡΟΣ ΥΓΙΩΝ ΙΣΤΩΝ ΠΟΥ ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΠΑΡΕΥΡΙΣΚΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΠΟΡΕΙΑ ΤΗΣ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑΣ ΛΟΓΩ ΤΗΣ ΚΙΝΗΣΗΣ.[25] [26]



1 → 2 → 3 →



→ 4 → 5 → 6 →

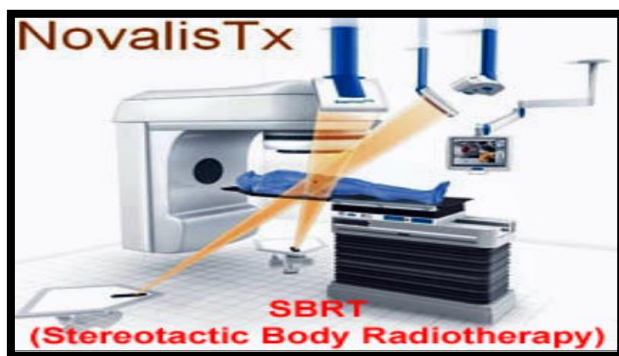


→ 7

[46]

Στις παραπάνω εικόνες δίνεται αναλυτικά η απεικόνιση θεραπείας καρκίνου του προστάτη (Ptv) με τη χρήση της τεχνικής IGRT. Στην εικόνα 1 με πράσινο τονίζεται η περιοχή που χρήζει θεραπείας (Ptv). Επίσης στην εικόνα 1 φαίνεται με άσπρο πυκνό χρώμα ο υγιής ιστός που βρίσκεται δίπλα από το υπό ακτινοβολία όργανο, δηλαδή κάτω από το βελάκι στην εικόνα 1. Όπως είναι εμφανές ο υγιής ιστός καταλαμβάνει χώρο από το όργανο που θέλουμε να ακτινοβοληθεί (βρίσκεται εντός των ορίων του πράσινου περιγράμματος), άρα θα βρεθεί στην πορεία της ακτινοβολίας κάτι που φυσικά δε θέλουμε. Στη συνέχεια βλέπουμε στην εικόνα 2 πως ο υγιής ιστός κινείται λόγω της φυσικής λειτουργίας της αναπνοής και μάλιστα μετακινείται προς τα κάτω αφήνοντας έτσι μεγαλύτερο μέρος ελεύθερο από το καρκινικό κομμάτι που κάλυπτε προηγουμένως μερικώς. Αντίστοιχα στην 3<sup>η</sup> εικόνα βλέπουμε πως ο υγιής ιστός κατεβαίνει στο πιο χαμηλό σημείο που μπορεί να φθάσει λόγω της κίνησης του αυτής (το βελάκι από την 1<sup>η</sup> φωτογραφία που σηματοδοτεί την αρχή της κίνησης του ιστού, τόσο χωρικά όσο και χρονικά, φθάνει στη μέγιστη επιμήκυνση του στην 3<sup>η</sup> εικόνα) και παρατηρούμε πως η τονισμένη με πράσινο περίγραμμα περιοχή αποκτά πλέον κόκκινο περίγραμμα που σημαίνει πως εκείνη τη χρονική στιγμή ακτινοβολείται ο στοχευόμενος όγκος. Με αυτόν τον τρόπο γίνεται κατανοητό πως έχουμε το ελάχιστο δυνατό βλαπτικό αποτέλεσμα για τον υγιή ιστό, ο οποίος μετακινείται όπως εξηγήσαμε. Ένα γεγονός που λαμβάνεται υπόψη με τη χρήση της τεχνικής IGRT, μιας και μέσω των μόνιτορ και του υπολογιστή που χρησιμοποιείται μπορούμε να ρυθμίσουμε πολλές παραμέτρους για την πιο αποτελεσματική ακτινοβολήση του εκάστοτε όγκου. Στις επόμενες φωτογραφίες (4,5,6,7,) επαναλαμβάνεται η ίδια διαδικασία που αναλύθηκε για τις εικόνες 1-3, δηλαδή της περιοδικής μετακίνησης του υγιούς ιστού, μέχρι ακόμη μία ακτινοβολήση (εικόνα 7).

**Στερεοτακτική θεραπεία ακτινοβολίας σώματος (Stereotactic body radiation therapy SBRT):** Οι παραπάνω τεχνολογικές εξελίξεις επέτρεψαν την SBRT, η οποία παρέχει ακριβώς πολύ υψηλές ατομικές δόσεις ακτινοβολίας σε λίγες μόνο συνεδρίες θεραπείας για την απομάκρυνση μικρών, σαφώς προσδιορισμένων



ΕΙΚΟΝΑ 2.29: ΤΕΧΝΙΚΗ SBRT.

---

πρωτογενών και ολιγομεταστατικών όγκων οπουδήποτε στο σώμα. Λόγω της υψηλής δόσης ακτινοβολίας, οι γειτονικοί στον όγκο ιστοί είναι πιθανόν να καταστραφούν. Ωστόσο, καθώς η ποσότητα του φυσιολογικού ιστού στην περιοχή υψηλής δόσης είναι μικρή, η κλινικά σημαντική τοξικότητα είναι χαμηλή. Η SBRT έχει δείξει εξαιρετικά αποτελέσματα στη θεραπεία του μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα σε πρώιμο στάδιο σε ασθενείς που δεν είναι σε θέση να χειρουργηθούν. Άλλοι όγκοι ικανοί να αντιμετωπιστούν με αυτή την τεχνική είναι του προστάτη, της κεφαλής, του λαιμού-αυχένα, του ήπατος, των νεφρών, ολιγομετάσταση, της σπονδυλικής στήλης. Εικόνα 2.29 [47]



ΕΙΚΟΝΑ 2.30: ΜΗΧΑΝΗΜΑ ΔΙΕΞΑΓΩΓΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕ ΤΗ ΜΕΘΟΔΟ SBRT.

**Ρομποτική ακτινοθεραπεία (Robotic radiotherapy):** Η ρομποτική ακτινοθεραπεία είναι ένα σύστημα ρομποτικής ραδιοχειρουργικής χωρίς πλαίσιο. Τα δύο κύρια στοιχεία της ρομποτικής ακτινοθεραπείας είναι η ακτινοβολία που παράγεται από ένα μικρό γραμμικό επιταχυντή και ένα ρομποτικό βραχίονα που επιτρέπει την ενέργεια να κατευθύνεται προς οποιοδήποτε μέρος του σώματος από οποιαδήποτε κατεύθυνση. Το σύστημα ρομποτικής ακτινοθεραπείας είναι μια μέθοδος ακτινοθεραπείας με σκοπό να στοχεύει ακριβέστερα τον υπό θεραπεία ιστό από την τυπική ακτινοθεραπεία. Λόγω του υψηλού κόστους, δεν είναι ευρέως διαθέσιμη, αν και ο αριθμός των κέντρων που προσφέρουν τη θεραπεία σε όλο τον κόσμο έχει αυξηθεί τα τελευταία χρόνια σε πάνω από 150, ιδιαίτερα στη Βόρεια Αμερική, την Ανατολική Ασία και την Ευρώπη. Το ρομποτικό



---

ακτινοθεραπευτικό σύστημα χρησιμοποιείται για τη θεραπεία κακοήθων και καλοήθων όγκων, καθώς και άλλων ιατρικών καταστάσεων.[48] Εικόνα 2.31 [30]



ΕΙΚΟΝΑ 2.31: ΡΟΜΠΟΤΙΚΗ ΜΟΝΑΔΑ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

**Τύποι ακτινοβολίας που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του καρκίνου: ακτινοβολία φωτονίων (ακτίνες X και ακτίνες γ), οι οποίες χρησιμοποιούνται ευρέως:** Οι δέσμες φωτονίων φέρουν χαμηλό φορτίο ακτινοβολίας και έχουν πολύ χαμηλότερη μάζα. Οι ακτίνες X και οι ακτίνες γ είναι φωτόνια που χρησιμοποιούνται σε ακτινοθεραπεία για την καταπολέμηση διαφόρων μορφών καρκίνου. Οι ακτίνες X και οι ακτίνες γάμμα είναι ιοντίζουσες ακτινοβολίες, οι οποίες θεωρούνται ηλεκτρομαγνητικές ακτινοβολίες χαμηλού LET (γραμμική μεταφορά ενέργειας) και επιπλέον αποτελούνται από σωματίδια ενέργειας χωρίς μάζα τα φωτόνια. Οι ακτίνες X παράγονται από μια συσκευή που διεγείρει τα ηλεκτρόνια (π.χ. καθοδικές λυχνίες και γραμμικούς επιταχυντές), ενώ οι ακτίνες γ προέρχονται από τη διάσπαση ραδιενεργών ουσιών (π.χ., κοβαλτίου-60, ραδίου και καϊσίου).

---

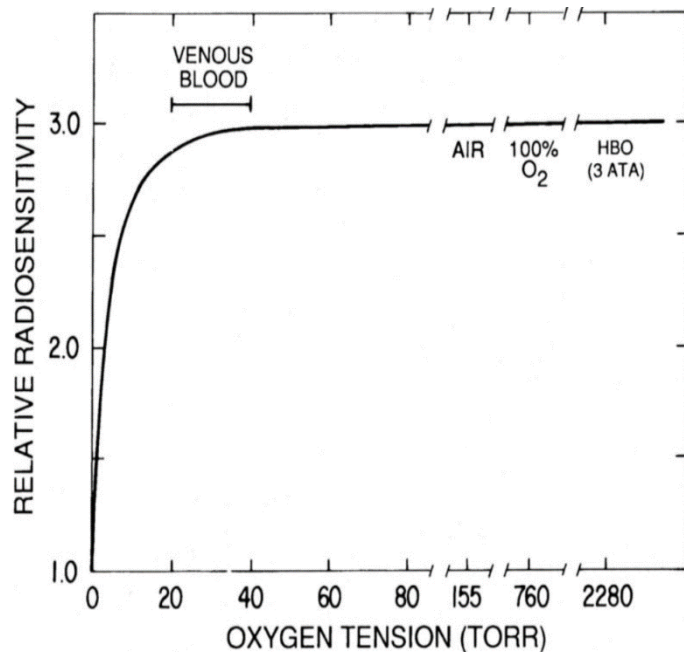
## 2.7 ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΥΠΟΞΙΑΣ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η υποξία του όγκου επηρεάζει την έκβαση της θεραπείας είτε αυτή είναι ακτινοθεραπεία, χημειοθεραπεία ή και ακόμη χειρουργική επέμβαση, όχι μόνο για την καταπολέμηση μεγάλων όγκων με εκτεταμένη νέκρωση, αλλά και για τη θεραπεία πολύ μικρών πρωτοπαθών όγκων και υποτροπών, μικρομεταστάσεων και χειρουργικών επεμβάσεων με μικροσκοπική εμπλοκή όγκου. Επειδή τα υποξικά κύτταρα όγκου είναι ανθεκτικά στην ακτινοβολία και σε πολλά αντικαρκινικά φάρμακα, πολλές από τις προσεγγίσεις για την καταστράτηγηση της θεραπευτικής αντίστασης, που προκαλείται από την υποξία, έχουν εξεταστεί σε εργαστηριακές μελέτες και κλινικές δοκιμές. Η υποξία του όγκου είναι η κατάσταση όπου τα καρκινικά κύτταρα έχουν έλλειψη οξυγόνου. Η αύξηση του μεγέθους του όγκου προϋποθέτει αύξηση της αιματικής τροφοδοσίας. Αυτό επιτελείται με τη δημιουργία νεόπλαστων αγγείων και ονομάζεται αγγειογένεση, μόνο που τα αγγεία αυτά συνήθως είναι ατελή μορφολογικά και λειτουργικά και δεν τροφοδοτούν με επάρκεια όλες τις περιοχές του όγκου με οξυγόνο και θρεπτικά συστατικά, αφήνοντας τμήματα του όγκου με περιοχές όπου η συγκέντρωση οξυγόνου είναι σημαντικά χαμηλότερη από ό, τι σε υγιείς ιστούς. Το μοριακό οξυγόνο είναι ένας ισχυρός χημικός ραδιοευαισθητοποιητής. Αυτή η ραδιοευαισθητοποίηση δεν προκύπτει από οποιαδήποτε από τις μεταβολικές ή φυσιολογικές επιδράσεις του οξυγόνου, αλλά αντικατοπτρίζει το γεγονός ότι το  $O_2$  είναι ένα εξαιρετικά ηλεκτρόνιο-συγγενικό μόριο που συμμετέχει στις χημικές αντιδράσεις που οδηγούν στην παραγωγή βλάβης του DNA μετά την απορρόφηση ενέργειας από ιοντίζουσα ακτινοβολία.

Τα κύτταρα που είναι ανοξικά κατά τη διάρκεια της ακτινοβόλησης είναι περίπου τρεις φορές ανθεκτικά στην ακτινοβολία από τα κύτταρα, που είναι καλά οξυγονωμένα κατά τον χρόνο της ακτινοβολίας. Η ραδιοευαισθησία αυξάνεται καθώς η τάση οξυγόνου αυξάνεται από την ανοξία στο  $\sim 10$ , αλλά στη συνέχεια οριοθετείται, χωρίς περαιτέρω σημαντική αύξηση, καθώς η τάση οξυγόνου αυξάνεται με βάση το φάσμα, που βρίσκεται στους υγιείς ιστούς ή ακόμα και στα κύτταρα που εκτίθενται σε οξυγόνο 100%. Επειδή οι υποκείμενες χημικές αντιδράσεις ολοκληρώνονται ουσιαστικά μέσα σε λίγα χιλιοστά του δευτερολέπτου μετά την ακτινοβόληση, το οξυγόνο πρέπει να υπάρχει μόνο κατά τη διάρκεια ακτινοβόλησης για να παραχθεί πλήρης ραδιοευαισθητοποίηση. Η παρουσία οξυγόνου

---

πριν ή μετά την ακτινοβόληση δεν παίζει ρόλο. Στο παρακάτω διάγραμμα γίνεται πιο κατανοητή η σχέση οξυγόνου και ραδιοευαισθησίας.[49]



ΕΙΚΟΝΑ 2.32: ΣΧΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΠΑΡΑΣΤΑΣΗ ΤΗΣ ΣΧΕΣΗΣ ΜΕΤΑΞΥ ΤΗΣ ΡΑΔΙΟΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΕΝΤΑΣΗΣ ΤΟΥ ΟΞΥΓΟΝΟΥ. [31]

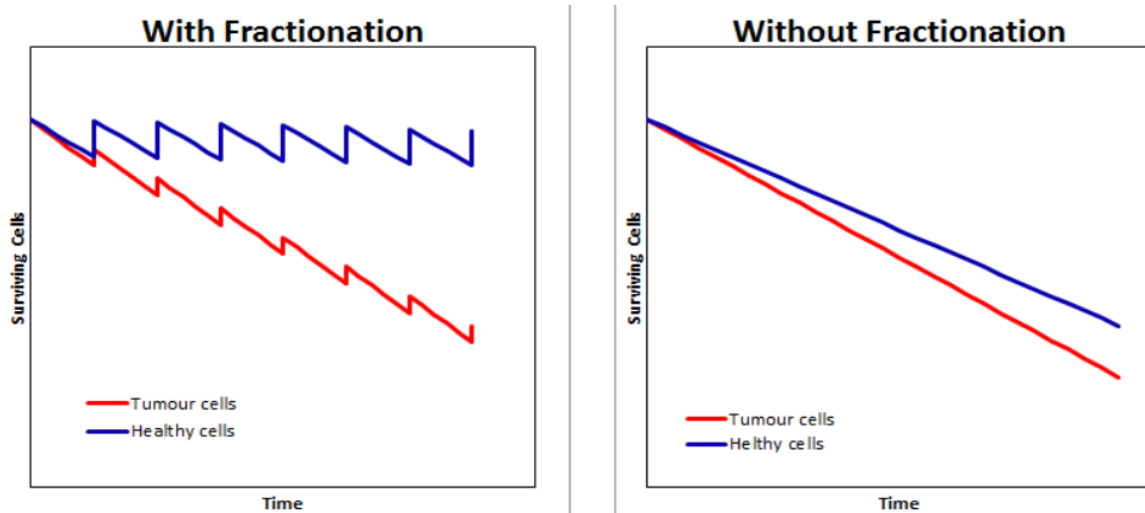
---

## 2.8 ΤΑ ΠΕΝΤΕ R ΤΗΣ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΚΑΙ Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΟΥΣ

Όπως αναφέραμε η τεχνική του καταμερισμού της θεραπείας σε κλασματοποιημένες δόσεις, δηλαδή για την επίτευξη του ίδιου βιολογικού αποτελέσματος να διαιρούμε τη συνολική δόση που θέλουμε να εναποθέσουμε στον υπό θεραπεία όγκο σε μικρότερες πολλαπλές δόσεις (πολλαπλές συνεδρίες ακτινοβόλησης), έχει σαν αποτέλεσμα τη μέγιστη προστασία των υγιών ιστών που βρίσκονται κείμενοι του όγκου και παράλληλα την καταπολέμηση του όγκου (όσο αυτή

καθίσταται δυνατή). Ο λόγος λοιπόν χρήσης αυτής της τεχνικής μπορεί να βρεθεί και να εξηγηθεί ακόμη καλύτερα από τα 5R της ακτινοθεραπείας. Προφανώς λόγω του κοινού αρχικού γράμματος <<R>> αυτά είναι : Repair, Redistribution, Reoxygenation, Repopulations, and Radiosensitivity.

**Repair (Επιδιόρθωση)** Με τη διάσπαση της δόσης ακτινοβολίας σε μικρότερα τμήματα (κλασμάτωση) τα κύτταρα έχουν χρόνο για να επιδιορθώσουν την βλάβη (αν αυτή δεν είναι καταλυτική και οδηγήσει στη θανάτωση τους). Όμως θεωρητικά αυτό θα συμβαίνει και στα καρκινικά κύτταρα, δηλαδή θα έχουν χρόνο για να επιδιορθώσουν τις βλάβες από την ακτινοβολία. Κάτι τέτοιο όμως δε συμβαίνει, γιατί η επιδιόρθωση ή μη της ζημιάς έγκειται στην ικανότητα των κυττάρων να αναγνωρίσουν ότι υπάρχει βλάβη και στη συνέχεια να ενεργοποιήσουν τους κατάλληλους μηχανισμούς επιδιόρθωσης. Η διαφορά μεταξύ υγιεινών κυττάρων και καρκινικών είναι ότι τα καρκινικά κύτταρα δεν αναγνωρίζουν πάντα ότι είναι κατεστραμμένα και δεν επισκευάζονται. Με τη διαίρεση της δόσης γίνεται κατανοητό πως τα υγιή κύτταρα αποκαθιστούν τις βλάβες τους, επιτρέποντας σε περισσότερα κύτταρα να επιβιώσουν όπως φαίνεται και στα παρακάτω διαγράμματα.



ΕΙΚΟΝΑ 2.33: ΣΤΗΝ ΠΡΩΤΗ ΕΙΚΟΝΑ ΦΑΙΝΕΤΑΙ Η ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΠΟΛΛΑΠΛΕΣ ΔΟΣΕΙΣ ΚΑΙ ΕΙΝΑΙ ΕΜΦΑΝΕΣ ΟΤΙ ΤΑ ΥΓΙΗ ΚΥΤΤΑΡΑ ΚΑΤΑΦΕΡΝΟΥΝ ΚΑΙ ΕΠΙΒΙΩΝΟΥΝ ΛΟΓΩ ΚΑΙ ΤΗΣ ΕΠΙΔΙΟΡΘΩΣΗΣ (ΤΟ <<ΠΑΝΩ ΚΑΤΩ>> ΥΠΟΔΗΛΩΝΕΙ ΤΗΝ ΠΡΟΚΛΗΣΗ ΒΛΑΒΩΝ ΚΑΙ ΤΗΝ ΑΝΤΙΣΤΟΙΧΗ ΕΠΙΔΙΟΡΘΩΣΗ ΤΟΥΣ). ΣΤΗ ΔΕΥΤΕΡΗ ΦΑΙΝΕΤΑΙ ΤΙ ΘΑ ΣΥΝΕΒΑΙΝΕ ΑΝ ΔΕ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΟΥΣΑΜΕ ΚΛΑΣΜΑΤΟΠΟΙΗΜΕΝΕΣ ΔΟΣΕΙΣ, ΟΠΟΥ ΦΑΙΝΕΤΑΙ ΠΩΣ Η ΕΠΙΒΙΩΣΗ ΤΩΝ ΥΓΙΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΕΙΝΑΙ ΠΟΛΥ ΜΙΚΡΗ. ΠΑΡΑΛΛΗΛΑ ΚΑΙ ΓΙΑ ΤΙΣ ΔΥΟ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ ΠΑΡΑΤΗΡΟΥΜΕ ΟΤΙ ΤΑ ΚΑΡΚΙΝΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ ΕΧΟΥΝ ΤΗΝ ΠΑΡΟΜΟΙΑ, ΕΠΙΘΥΜΗΤΗ ΠΟΡΕΙΑ ΟΣΟ ΑΦΟΡΑ ΤΗΝ ΕΠΙΒΙΩΣΗ ΤΟΥΣ.

**Redistribution (Ανακατονομή)** Τα κύτταρα περνούν από 4 φάσεις στη ζωή τους. Αυτές είναι γνωστές ως κυτταρικός κύκλος. Σε αυτές τις διαφορετικές φάσεις η

---

ευαισθησία τους στην ακτινοβολία είναι διαφορετική. Οι φάσεις είναι οι εξής: **M, G1, S** και **G2**. Το M είναι η φάση μίτωσης, όπου το κύτταρο χωρίζεται σε δύο νέα κύτταρα. Τότε ακολουθεί το στάδιο G1, αυτό είναι ένα κενό στάδιο. Κύτταρα που δεν διαιρούνται με επιτυχία πεθαίνουν κατά τη διάρκεια αυτού του σταδίου. Η φάση S είναι η φάση όπου το κύτταρο συνθέτει ένα αντίγραφο του DNA του καθώς προετοιμάζεται να χωριστεί σε δύο. Αυτή η φάση ακολουθείται από μια ακόμη φάση κενού σταδίου G2. Τελικά το κύτταρο ξεκινά ξανά τη φάση M. Τα κύτταρα είναι πιο ευαίσθητα στην ακτινοβολία όταν βρίσκονται στις φάσεις G2 και M, αφού έχουν δημιουργηθεί και τα δύο σύνολα DNA. Από την άλλη είναι λιγότερο ευαίσθητα στη φάση S και G1. Ο τρόπος με τον οποίο ωφελεί η διαίρεση της συνολικής δόσης, είναι ο χρόνος μεταξύ της δόσης ακτινοβολίας, που επιτρέπει στα καρκινικά κύτταρα να μεταβαίνουν στις φάσεις. Έτσι ένα καρκινικό κύτταρο σε φάση χαμηλής ευαισθησίας για την πρώτη θεραπεία θα είναι πιθανώς σε φάση υψηλότερης ευαισθησίας για την επόμενη θεραπεία. Και ούτω καθεξής.

**Reoxygenation (Επαναοξυγόνωση)** Οι όγκοι είναι βασικά μια ομάδα κυττάρων που εισβάλλουν σε έναν ιστό χωρίς κανένα αντικειμενικού σκοπό, εκτός από το να πολλαπλασιάζονται. Όταν μεγαλώνουν λοιπόν φτάνουν σε ένα σημείο όπου το οξυγόνο από το αίμα δεν μπορεί να φτάσει στα κύτταρα στο κέντρο του όγκου. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι στον όγκο δεν εισέρχονται αιμοφόρα αγγεία, όπως έχουμε εξηγήσει και παραπάνω. Τα κύτταρα χωρίς οξυγόνο εισέρχονται σε κατάσταση, όπου δεν περνούν από τις φάσεις που περιγράφονται παραπάνω. Αυτά τα κύτταρα χωρίς οξυγόνο βρίσκονται στη φάση G1, γεγονός που τα καθιστά ανθεκτικά στη θεραπεία ακτινοβολίας και έτσι αυτά τα κύτταρα πιθανότατα δεν θα πεθάνουν. Η διαίρεση σε δόσεις ξεπερνά αυτό το εμπόδιο με τη θανάτωση των κυττάρων του όγκου που βρίσκονται στην άκρη αυτού. Αυτό επιτρέπει στο οξυγόνο να ρέει στα εσωτερικά κύτταρα του όγκου που είχαν προηγουμένως αποκλειστεί από τα εξωτερικά κύτταρα που έχουν πλέον θανατωθεί. Τώρα τα κύτταρα θα έχουν και πάλι οξυγόνο και θα αρχίσουν να περνούν ξανά τον κύκλο που αναφέρθηκε και πριν με την ελπίδα, ότι η επόμενη ακτινοθεραπεία θα τα εξοντώσει και αυτά.

**Repopulation (Επαναπληθυσμός)** Ο επαναπληθυσμός είναι η απάντηση ενός ιστού στη μείωση του αριθμού των κυττάρων του. Υπάρχει μια καθυστερημένη απόκριση, μεταξύ της θανάτωσης των κυττάρων μέσω της ακτινοβολίας και του ιστού που επαναδημιουργεί τα νεκρά κύτταρα. Αυτή η απόκριση διαφέρει από ιστό σε ιστό. Κατά μέσο όρο, χρειάζονται περίπου 4 εβδομάδες για να ξεκινήσει ένας ιστός να επαναδημιουργεί κύτταρα μετά την έκθεση σε ακτινοβολία. Η

---

διαίρεση της θεραπείας σε δόσεις, βοηθά σε ορισμένες περιπτώσεις όπου ο χρόνος απόκρισης των φυσιολογικών ιστών είναι μικρότερος από τον χρόνο για να έχουν ολοκληρωθεί όλες οι συνεδρίες. Έστω ότι ο φυσιολογικός ιστός άρχισε να αναπληρώνει κύτταρα σε 4 εβδομάδες και ο συνολικός χρόνος θεραπείας είναι 6 εβδομάδες. Αυτό σημαίνει ότι τις δύο τελευταίες εβδομάδες ο φυσιολογικός ιστός αρχίζει να αποκαθιστά την ισορροπία. Αυτό μειώνει τις παρενέργειες καθώς ο φυσιολογικός ιστός στο σύνολό του επιδιορθώνεται σε κάποιο βαθμό. Παρ'όλα αυτά, ο επαναπληθυσμός μπορεί να είναι ένα δίκοπο μαχαίρι. Εάν τα νεοπλασματικά κύτταρα αρχίσουν να ανακατασκευάζονται προτού να ολοκληρωθούν όλες οι συνεδρίες, μπορεί να εμφανιστεί μια επιταχυνόμενη ανάπτυξη του εναπομείναντος όγκου προς το τέλος της θεραπείας. Έτσι, πρέπει να βρεθεί η χρυσή τομή στο μεταίχμιο μεταξύ του κατάλληλου χρόνου αποκατάστασης των υγιών ιστών και του αντίστοιχου για την αποκατάσταση των καρκινικών κυττάρων.

**Radiosensitivity (Ακτινό-Ραδιοευαισθησία)** Το 5<sup>ο</sup> και τελευταίο R, μας υπενθυμίζει ότι εκτός από τα προηγούμενα R και τους παράγοντες που λαμβάνουν υπόψη, υπάρχει μια διαφορά όσο αφορά την ακτινοευαισθησία για διαφορετικούς τύπους κυττάρων. Υπάρχουν ευαίσθητοι τύποι κυττάρων. Αυτά είναι κύτταρα όπως βλαστοκύτταρα, κύτταρα σπέρματος και ωαρίων, εντερικά κύτταρα και κύτταρα αίματος. Από την άλλη, υπάρχουν κύτταρα που δεν είναι ευαίσθητα στην ακτινοβολία όπως τα κύτταρα του νευρώνα ή του εγκεφάλου και τα καρκινικά κύτταρα όπως τα μελανώματα. Η διαφορά αυτή έγκειται γενικά στο ότι ένα κύτταρο θεωρείται ευαίσθητο στην ακτινοβολία όταν ο ιστός στον οποίο ανήκει χρειάζεται να επιδιορθώνεται συχνά. [50]

---

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 ΠΡΟΣΟΜΕΙΩΣΗ ΒΛΑΒΩΝ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΙΚΗ MONTE CARLO

---

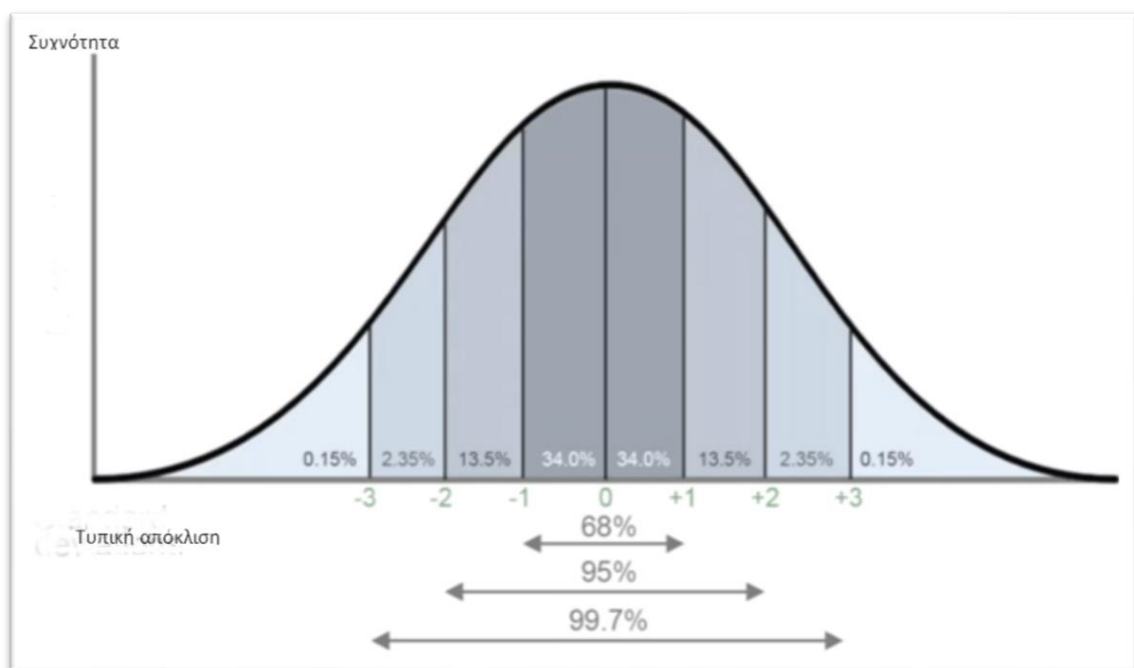
### 3.1 ΑΚΤΙΝΟΒΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ Η ΤΕΧΝΙΚΗ ΠΡΟΣΟΜΟΙΩΣΗΣ MONTE CARLO

Αρχικά θα αναλύσουμε περιληπτικώς τη μέθοδο Monte Carlo. Η Monte Carlo μέθοδος (ή προσομοίωση Monte Carlo) είναι μια στοχαστική διαδικασία όπου με χρήση τυχαίων αριθμών και τη στατιστική προσπαθούμε να λύσουμε ένα πρόβλημα. Οι προσομοιώσεις Monte Carlo χρησιμοποιούνται για να μοντελοποιήσουν την πιθανότητα διαφορετικών αποτελεσμάτων σε μια διαδικασία που δεν μπορεί εύκολα να προβλεφθεί λόγω της επέμβασης των τυχαίων αυτών μεταβλητών που αναφέραμε. Σε ένα πείραμα Monte Carlo χρησιμοποιείται προσομοίωση με μια γεννήτρια τυχαίων αριθμών. Η μέθοδος Monte Carlo παρουσιάστηκε το 1949 με την δημοσίευση των N. Metropolis και S. Ulam "Η μέθοδος Monte Carlo" στο περιοδικό Journal of the American Statistics Association. Η ιδέα αυτή ήταν γνωστή και νωρίτερα όπου κάποια προβλήματα στατιστικής λυνότουσαν με τυχαία δειγματοληψία.[51]

Πιο αναλυτικά, η προσομοίωση αυτή παρέχει στον υπεύθυνο λήψης αποφάσεων μια σειρά πιθανών αποτελεσμάτων και τις πιθανότητες που θα προκύψουν για κάθε επιλογή δράσης. Δείχνει τις ακραίες πιθανότητες, δηλαδή τα αποτελέσματα της μιας απόφασης που ενέχει ρίσκο, αλλά ταυτόχρονα και της πιο συντηρητικής απόφασης που θα μπορούσαμε να πάρουμε, μαζί με όλες τις πιθανές συνέπειες για τις αποφάσεις που θα ληφθούν κατά τη διάρκεια της <<πορείας>> μια προεπιλεγμένης απόφασης (αν ενώ έχουμε πάρει μια απόφαση, δηλαδή και αλλάξουμε στην πορεία σε άλλη, τι αποτέλεσμα θα έχουμε και με τι πιθανότητα συυπολογίζοντας και τις συνέπειες της προηγούμενης απόφασής μας). Η προσομοίωση του Monte Carlo εκτελεί ανάλυση κινδύνου κατασκευάζοντας μοντέλα πιθανών αποτελεσμάτων με αντικατάσταση μιας σειράς τιμών, μιας κατανομής πιθανότητας, για οποιονδήποτε παράγοντα που έχει εγγενή αβεβαιότητα. Στη συνέχεια υπολογίζει τα αποτελέσματα επανειλημμένως, κάθε φορά

χρησιμοποιώντας διαφορετική ομάδα τυχαίων τιμών από τις συναρτήσεις πιθανοτήτων. Ανάλογα με τον αριθμό των αβεβαιοτήτων και το φάσμα που καθορίζεται για αυτές, μια προσομοίωση του Monte Carlo θα μπορούσε να περιλαμβάνει χιλιάδες ή δεκάδες χιλιάδες υπολογισμών πριν ολοκληρωθεί. Η προσομοίωση Monte Carlo παράγει κατανομές πιθανών τιμών έκβασης. Με τη χρήση κατανομών πιθανοτήτων, οι μεταβλητές μπορούν να έχουν διαφορετικές πιθανότητες διαφορετικών αποτελεσμάτων. Οι κατανομές πιθανοτήτων είναι ένας πολύ πιο ρεαλιστικός τρόπος περιγραφής της αβεβαιότητας στις μεταβλητές μιας ανάλυσης κινδύνου. Οι κοινές κατανομές πιθανότητας περιλαμβάνουν:

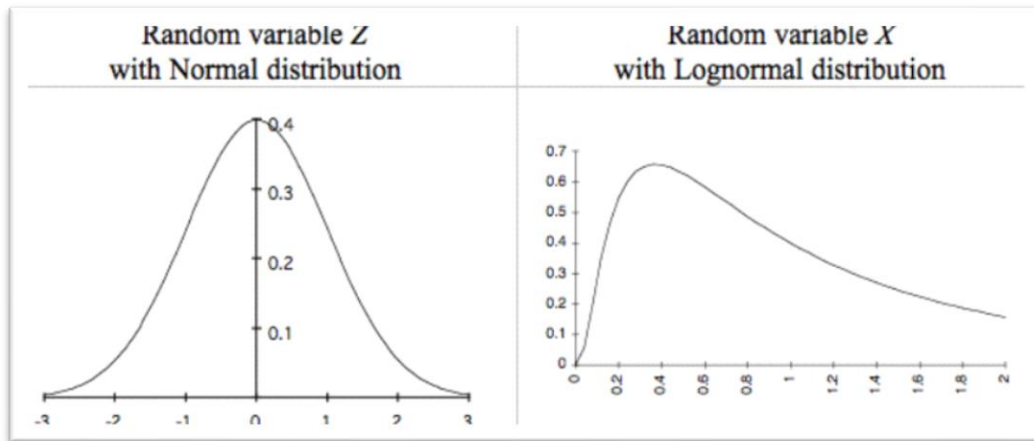
**Κανονική ή καμπύλη καμπάνας (bell curve).** Ο χρήστης απλά ορίζει τη μέση ή αναμενόμενη τιμή και μια τυπική απόκλιση για να περιγράψει τη διακύμανση του μέσου όρου. Οι τιμές στη μέση κοντά στον μέσο όρο είναι πιο πιθανό να συμβούν. Είναι συμμετρικό και περιγράφει πολλά φυσικά φαινόμενα όπως τα ύψη των ανθρώπων. Παραδείγματα μεταβλητών που περιγράφονται από τις συνηθισμένες κατανομές περιλαμβάνουν τα ποσοστά πληθωρισμού.



ΕΙΚΟΝΑ 3.1: ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΗ ΚΑΜΠΥΛΗ ΚΑΜΠΑΝΑΣ.

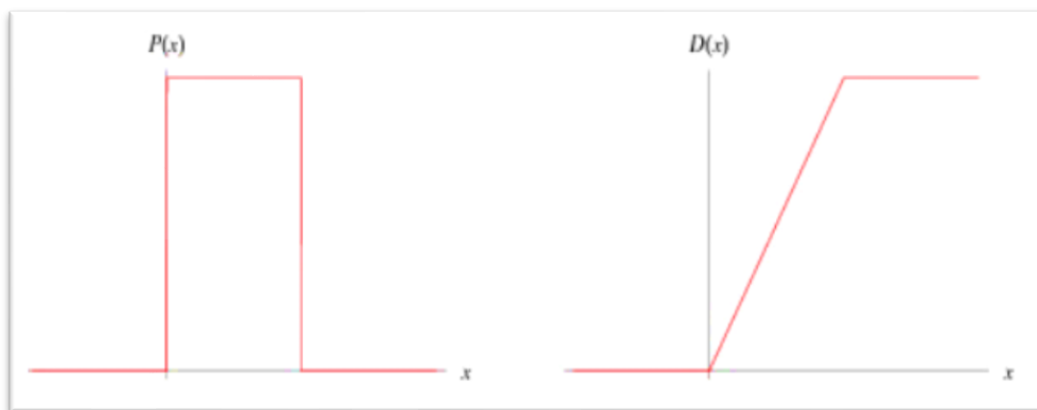


**Λογαριθμική-κανονικοποιημένη (Log-normal).** Οι τιμές είναι θετικά λοξές, δεν είναι συμμετρικές σαν την κανονική κατανομή. Χρησιμοποιείται για να αντιπροσωπεύει τιμές που δεν μεταβαίνουν υπό το μηδέν, αλλά έχουν απεριόριστη δυνατότητα να αναπτυχθούν προς τα θετικά. Παραδείγματα μεταβλητών που περιγράφονται από φυσιολογικές κατανομές περιλαμβάνουν τις τιμές των ακινήτων, τις τιμές των μετοχών και τα αποθέματα πετρελαίου.



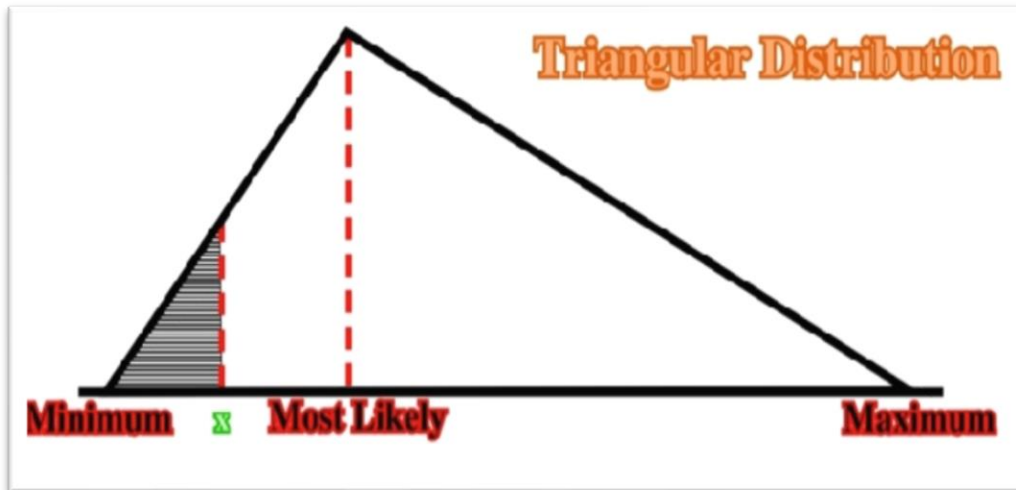
ΕΙΚΟΝΑ 3.2: ΑΡΙΣΤΕΡΑ Η ΚΑΝΟΝΙΚΗ ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΚΑΙ ΔΕΞΙΑ Η ΛΟΓΑΡΙΘΜΙΚΗ.

**Ομοιόμορφη-συνεχής (uniform).** Όλες οι τιμές έχουν ίσες πιθανότητες εμφάνισης και ο χρήστης ορίζει απλά το ελάχιστο και το μέγιστο. Παραδείγματα μεταβλητών που θα μπορούσαν να είναι ομοιόμορφα κατανεμημένα περιλαμβάνουν το κόστος κατασκευής ή τα μελλοντικά έσοδα από πωλήσεις για ένα νέο προϊόν.



ΕΙΚΟΝΑ 3.3: ΑΡΙΣΤΕΡΑ ΤΟ ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ ΤΗΣ ΠΥΚΝΟΤΗΤΑΣ ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΑΣ ΚΑΙ ΔΕΞΙΑ ΤΗΣ ΑΘΡΟΙΣΤΙΚΗΣ ΚΑΤΑΝΟΜΗΣ.

**Τριγωνική.** Ο χρήστης ορίζει τις ελάχιστες, και μέγιστες πιο πιθανές τιμές. Οι τιμές γύρω από τις πιο πιθανές είναι πιο πιθανό να συμβούν. Οι μεταβλητές που θα μπορούσαν να περιγράψουν με τριγωνική κατανομή περιλαμβάνουν το παρελθοντικό ιστορικό πωλήσεων ανά μονάδα χρόνου και επίπεδα αποθέματος.[52]



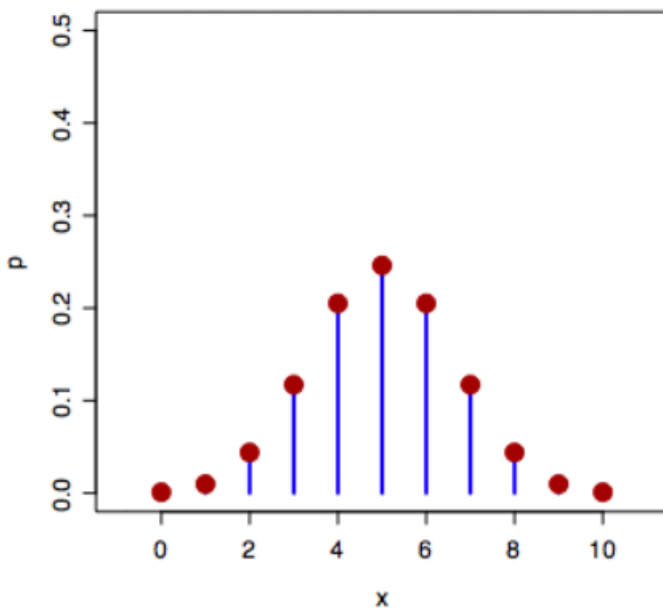
ΕΙΚΟΝΑ 3.4: ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑ ΤΡΙΓΩΝΙΚΗΣ ΚΑΤΑΝΟΜΗΣ. ΤΟ ΣΗΜΕΙΟ X ΔΗΛΩΝΕΙ ΤΟ ΣΗΜΕΙΟ ΠΟΥ ΜΕΤΡΑΜΕ ΤΗΝ ΑΘΡΟΙΣΤΙΚΗ ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΑ, ΔΗΛΑΔΗ ΤΗ ΓΡΑΜΜΟΣΚΙΑΣΜΕΝΗ ΠΕΡΙΟΧΗ ΔΙΑΙΡΕΜΕΝΗ ΜΕ ΤΟ ΣΥΝΟΛΙΚΟ ΕΜΒΑΔΟΝ ΤΟΥ ΤΡΙΓΩΝΟΥ.[34]

**Τεχνική εκτίμησης 3 σημείων (PERT).** Ο χρήστης ορίζει τις ελάχιστες και μέγιστες πιθανές τιμές, όπως και στην τριγωνική κατανομή. Οι τιμές γύρω από τις πιο πιθανές τιμές είναι πιο πιθανό να συμβούν. Ωστόσο, οι τιμές μεταξύ των πιθανότερων και των ακραίων είναι πιθανότερο να εμφανιστούν από ότι στην τριγωνική κατανομή. Ένα παράδειγμα χρήσης μιας κατανομής PERT είναι να περιγράψει τη διάρκεια μιας εργασίας σε ένα μοντέλο διαχείρισης έργου.[53]



ΕΙΚΟΝΑ 3.5: ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑ ΤΗΣ ΤΕΧΝΙΚΗΣ 3 ΣΗΜΕΙΩΝ. [35]

**Διακριτή (Discrete).** Ο χρήστης ορίζει συγκεκριμένες τιμές που μπορεί να εμφανιστούν και την πιθανότητα καθενιάς από αυτές. Ένα παράδειγμα μπορεί να είναι τα αποτελέσματα μιας αγωγής: 20% πιθανότητα θετικής απόφασης, 30% αλλαγή αρνητικής ετυμηγορίας, 40% πιθανότητα διακανονισμού και 10% πιθανότητα καταδίκης.



ΕΙΚΟΝΑ 3.6 : ΔΙΑΚΡΙΤΗ ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΩΝ ΝΑ ΕΡΘΕΙ ΚΟΡΩΝΑ ΣΕ ΠΑΙΧΝΙΔΙ ΚΟΡΩΝΑ Η ΓΡΑΜΜΑΤΑ ΜΕ ΝΟΜΙΣΜΑ.

Κατά τη διάρκεια προσομοίωσης Monte Carlo, οι τιμές λαμβάνονται τυχαία από τις κατανομές πιθανοτήτων εισόδου. Κάθε σύνολο δειγμάτων ονομάζεται επανάληψη και καταγράφεται το αποτέλεσμα που προκύπτει από αυτό το δείγμα. Η προσομοίωση του Monte Carlo γίνεται εκατοντάδες ή χιλιάδες φορές και το αποτέλεσμα είναι μια κατανομή πιθανών αποτελεσμάτων. Με αυτόν τον τρόπο, η προσομοίωση Monte Carlo παρέχει μια πολύ πιο ολοκληρωμένη εικόνα του τι μπορεί να συμβεί. Μας λέει όχι μόνο τι μπορεί να συμβεί, αλλά πόσο πιθανό είναι να συμβεί.

Πολλές δεκαετίες έρευνας στη βιοφυσική παρέχουν στοιχεία, που υποδεικνύουν ότι το ποσό και η θέση της εναποθέσασας ενέργειας μέσα ή κοντά στο DNA παράγουν πολλούς τύπους βλαβών DNA, συμπεριλαμβανομένων μονόκλωνες θραύσεις (SSB), δίκλωνες (DSB) και ομαδοποιημένες βλάβες βάσεων. Μέσω μιας διαδικασίας θραύσης και επανασύνδεσης, οι δίκλωνες θραύσεις (DSB) μετατρέπονται σε διαδικασίες χρωμοσωμικών ανταλλαγών, μικρότερης ή μεγαλύτερης κλίμακας, με πιθανότητα να προκαλέσουν φαινοτυπικές αλλοιώσεις, νεοπλασία και κυτταρικό θάνατο. Άλλοι τύποι βλαβών (εκτός από DSB), ωστόσο, μπορούν επίσης με τη σειρά τους να έχουν σημαντικές βιολογικές συνέπειες. Ως μοναδική

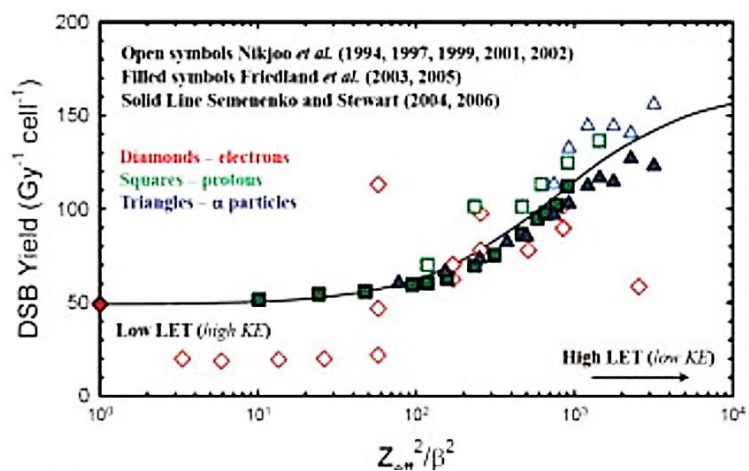
μέθοδος, που είναι σήμερα διαθέσιμη για τον προσδιορισμό του αριθμού και της χωρικής διαμόρφωσης των αλλοιώσεων όπου σχηματίζουν ένα σύμπλεγμα βλαβών, οι προσομοιώσεις Monte Carlo αποτελούν πολύ χρήσιμο συμπλήρωμα σε πειράματα που διερευνούν την βάση και τις αιτίες για τις επιδράσεις της οξυγόνου και της ποιότητας της ακτινοβολίας στον κυτταρικό θάνατο.[54]

Άρα γίνεται εύκολα κατανοητό πως οι προσομοιώσεις Monte Carlo είναι ο βασικός μας σύμμαχος για την εκτίμηση, θεωρητικά, επαγόμενων βλαβών στο DNA από την ακτινοβολία και πιο συγκεκριμένα από την ακτινοβολία Χ, όπου και μας απασχολεί στη συγκεκριμένη διατριβή, μιας και τα αποτελέσματα όπως θα δούμε και αργότερα προέρχονται από κλινικά δεδομένα ακτινοθεραπείας με ακτίνες Χ που έχουν προσομοιωθεί στο πρόγραμμα MCDS.

## 3.2 ΓΡΗΓΟΡΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ ΜΟΝΤΕ ΚΑΡΛΟ DNA DAMAGE SIMULATION (MCDS)

Η ιοντίζουσα ακτινοβολία παράγει τόσο μεμονωμένες όσο και πολλαπλές καταστροφές (MDS multiple damage sites) στο DNA όπως έχουμε αναφέρει πολλές φορές και πιο πάνω. Ο πολλαπλασιασμός των πολλαπλών αυτών καταστροφών (MDS) έχει εμπλακεί σε θανάτωση και μεταλλαξιογόνους παράγοντες που προ-

καλούνται από ακτινοβολία. Ένας γρήγορος και εύκολος, στην εφαρμογή, αλγόριθμος για την προσομοίωση της τοπικών ομαδοποιημένων βλαβών ο οποίος καταγράφει και προβλέπει τις κύριες τάσεις όσο αφορά τις βλάβες του DNA με τη χρήση λεπτομερών προσομοιώσεων τροχιάς, είναι το πρόγραμμα που χρησιμοποιήσαμε και στην εν λόγω εργασία, το MCDS (Monte Carlo Damage Simulation). Ένα σημαντικό χαρακτηριστικό του



ΠΙΝΑΚΑΣ: ΚΑΤΗΓΟΡΙΟΠΟΙΗΣΗ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΩΝ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ LET

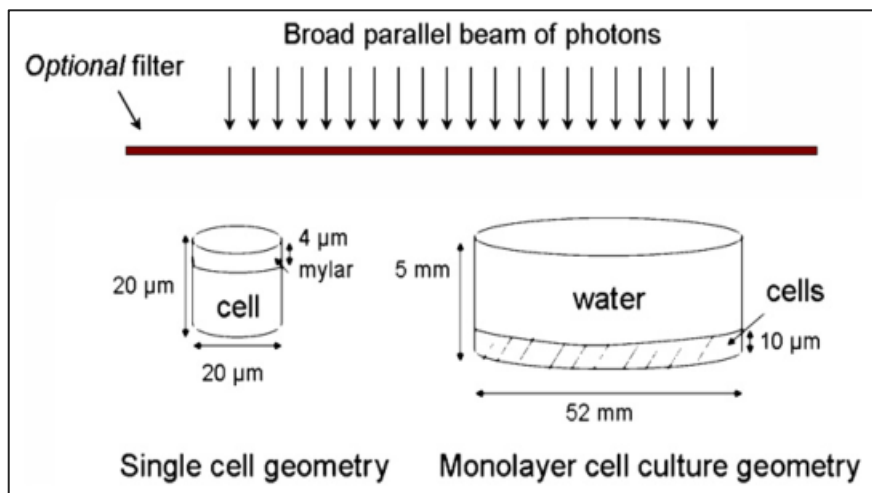
---

MCDS είναι ότι πρέπει να αναγνωριστούν μόνο τέσσερις ρυθμιζόμενες παράμετροι για την προσομοίωση του σχηματισμού βλάβης του DNA. Μια βολική πρακτική, για τον προσδιορισμό των παραμέτρων που χρησιμοποιούνται στο γρήγορο αυτό αλγόριθμο προσομοίωσης ζημιών Monte Carlo, παρέχεται για επιλεγμένες ακτινοβολίες χαμηλού και υψηλού LET. Το πρόγραμμα έχει καλή συμφωνία με το ρεαλιστικό φάσμα ζημιών και βλαβών κάτι που υποδηλώνει πως η χωρική κατανομή των βλαβών προσδιορίζεται κυρίως από ανεξάρτητα και καθαρά στοχαστικά γεγονότα και διαδικασίες. [54] Πίνακας [55]

Το MCDS (Semenenko and Stewart 2004, 2006) παρέχει εκτιμήσεις της απόδοσης (yield) της ομαδοποιημένης βλάβης μετά από ομοιόμορφη ακτινοβολία του κυττάρου από μονοενεργειακά ηλεκτρόνια, πρωτόνια ή σωματίδια  $\alpha$ . Επειδή οι αποδόσεις βλάβης στο MCDS αντιπροσωπεύουν τις ομαδοποιημένες βλάβες, που προκαλούνται από την <<επέλαση>> των δευτερογενών ηλεκτρονίων που παράγονται από το πέρασμα ενός πρωτεύοντος φορτισμένου σωματιδίου διαμέσου ή πλησίον ενός κυττάρου, οι αποδόσεις βλαβών για ένα μείγμα φορτισμένων σωματιδίων μπορούν να προσδιοριστούν με έναν παράγοντα <<βάρους>> (weighting factor) στις αποδόσεις του MCDS από την ροή των πρωτεύοντων φορτισμένων σωματιδίων. Τα κύρια φορτισμένα σωματίδια που μας ενδιαφέρουν για φωτόνια με ενέργειες λιγότερες από περίπου 10 MeV είναι τα αρχικά ηλεκτρόνια, που παράγονται μέσω φωτοηλεκτρικής απορρόφησης, αλληλεπιδράσεις σκέδασης Compton και δίδυμης γένεσης. Ηλεκτρόνια με κινητικές ενέργειες μικρότερες από 10 MeV, όπου 10 MeV είναι η μέγιστη δυνατή ενέργεια για ένα φωτόνιο, έχουν LET μεγαλύτερο από  $0,2 \text{ keV } \mu\text{m}^{-1}$ . Επειδή ο αριθμός των ιοντισμών που παράγονται σε κυτταρικούς στόχους από τα δευτερογενή ηλεκτρόνια υπερβαίνει κατά πολύ τον αριθμό των συμβάντων ιοντισμού που παράγονται μέσω πρωτογενών αλληλεπιδράσεων των φωτονίων με την ύλη, τα δευτερογενή ηλεκτρόνια είναι αυτά που είναι πιο πιθανό να διαδραματίσουν καθοριστικό ρόλο στην πρόκληση βλαβών του DNA. Αυτή η υπόθεση στηρίζεται από την παρατήρηση, ότι οι βιολογικές επιδράσεις που προκαλούνται από τα φωτόνια είναι συγκρίσιμες με αυτές που επάγονται από τα δευτερογενή ηλεκτρόνια (Nikjoo and Goodhead 1991, Ottolenghi et al 1997, Walicka et al 1998, Kellerer 2002). [54]

Οι παραπάνω παρατηρήσεις υποδηλώνουν ότι η επαγωγή ομαδοποιημένων βλαβών από φωτόνια χαμηλής ενέργειας μπορούν να υπολογιστούν με χρήση μιας μεθοδολογίας αποτελούμενης από δύο βήματα. Κατ' αρχάς, υπολογισμός του αρχικού φάσματος των δευτερογενών ηλεκτρονίων που παράγονται σε ένα βιολογικό στόχο μέσω των αλληλεπιδράσεων των προσπίπτοντων και των διάσπαρτων φωτονίων. Αυτά τα δευτερεύοντα ηλεκτρόνια μπορούν τώρα να

θεωρηθούν το «αρχικό φορτισμένο σωματίδιο» και χρησιμοποιούνται για τον υπολογισμό του φάσματος των μέσων ομαδοποιημένων αποδόσεων από τις αποδόσεις βλαβών για μονοενεργειακά ηλεκτρόνια που έχουν εκτιμηθεί με τη χρήση του MCDS. Οι δύο γεωμετρίες που χρησιμοποιήθηκαν για την προσομοίωση της επαγωγής των βλαβών σε ένα αντιπροσωπευτικό κύτταρο θηλαστικού παρουσιάζεται στο παρακάτω σχήμα.



ΕΙΚΟΝΑ 3.7: ΟΙ ΔΥΟ ΓΕΩΜΕΤΡΙΕΣ ΠΟΥ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΟΥΝΤΑΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΣΟΜΟΙΩΣΗ ΤΩΝ ΒΛΑΒΩΝ ΣΕ ΜΟΝΑ ΚΥΤΤΑΡΑ(ΑΡΙΣΤΕΡΑ) ΚΑΙ ΣΕ ΣΥΣΤΑΔΑ ΚΥΤΤΑΡΩΝ (ΔΕΞΙΑ).

### Παράμετροι του MCDS

Το λογισμικό έχει την ικανότητα να προσομοιώνει επαγωγή βλάβης για μονοενεργειακά ηλεκτρόνια, πρωτόνια και άλλα φορτισμένα σωματίδια με ατομικό αριθμό μέχρι και  $Z = 26$  (δηλαδή  ${}_{56}\text{Fe}$ ). Η ελάχιστη επιτρεπόμενη κινητική ενέργεια εξαρτάται από τον τύπο σωματιδίων. Για τα ηλεκτρόνια, η επαγωγή βλάβης μπορεί να προσομοιωθεί από περίπου 25 eV μέχρι τις ενέργειες της τάξης του GeV. Για πιο μαζικά σωματίδια, η επιτρεπόμενη ελάχιστη κινητική ενέργεια αυξάνεται με αυξανόμενο ατομικό αριθμό (π.χ. βλέπε πίνακα παρακάτω)[54]

Particle Type	Kinetic Energy		$S - S_{rad}$ (keV/ $\mu$ m)	CSDA Range ( $\mu$ m)	$\bar{z}_P$ (Gy)	
	MeV	MeV/u			MCDS	Analytic
$e^-$	$2.56 \times 10^{-5}$	–	21.13	$2 \times 10^{-3}$	$< 10^{-11}$	0.17
$^1\text{H}$	$6.47 \times 10^{-3}$	$6.47 \times 10^{-3}$	34.2	0.28	$< 10^{-4}$	0.29
$^3\text{He}^{2+}$	0.222	$7.39 \times 10^{-2}$	186	2.03	0.06	1.53
$^4\text{He}^{2+}$	0.294	$7.35 \times 10^{-2}$	186	2.70	0.14	1.53
$^{12}\text{C}^{6+}$	14.8	1.23	612	21.13	5.32	5.08
$^{14}\text{N}^{7+}$	24.7	1.76	663	30.42	5.68	5.49
$^{16}\text{O}^{8+}$	38.1	2.38	711	42.03	6.01	5.86
$^{20}\text{Ne}^{10+}$	78.4	3.92	792	73.14	6.60	6.50
$^{56}\text{Fe}^{26+}$	1750	31.3	1148	963.7	9.35	9.34

ΕΙΚΟΝΑ 3.8: ΤΑ ΣΩΜΑΤΙΔΙΑ ΚΑΙ ΟΙ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΠΟΥ ΔΕΧΕΤΑΙ ΤΟ MCDS.

Εκτός από την προσομοίωση επαγωγής βλάβης για μονοενεργειακά φορτισμένα σωματίδια, το λογισμικό έχει την ικανότητα να προσομοιώνει την πρόκληση βλάβης για αυθαίρετα μίγματα φορτισμένων σωματιδίων. Η επαγωγή ζημιών για ουδέτερα σωματίδια (φωτόνια και νετρόνια) μπορεί να προσομοιωθεί με την καταγραφή της κατανομής των δευτερευουσών φορτισμένων σωματιδίων που παράγονται μέσω των αλληλεπιδράσεων ουδέτερων σωματιδίων σε μια περιοχή στόχου που ενδιαφέρει. Ένα σημαντικό νέο χαρακτηριστικό της έκδοσης 2011 του MCDS είναι η ικανότητα να προσομοιώνει τις επιδράσεις του οξυγόνου στην επαγωγή των ομαδοποιημένων αλλοιώσεων του DNA (βλέπε Stewart et al., 2011). Παρόλο που δεν απαιτείται για την προσομοίωση της πρόκλησης βλάβης, η έκδοση 2011 του MCDS παρέχει επίσης πρόσθετες πληροφορίες σωματιδίων και δοσιμετρικών στοιχείων, συμπεριλαμβανομένης της ισχύος διακοπτόμενου σωματιδίου στο νερό, της κλίμακας CSDA, της απορροφούμενης δόσης ανά μονάδα ροής κατά μέσο όρο στον πυρήνα του κυττάρου, της ενέργειας, της μεταδιδόμενης ενέργειας και της γραμμικής ενέργειας. Εμείς για την πειραματική διαδικασία στην προκειμένη περίπτωση και μετά από έλεγχο για ορθότητα των τιμών που παίρνουμε σαν αποτέλεσμα χρησιμοποιήσαμε την έκδοση του MCDS που έγινε compile στις 5 Δεκεμβρίου 2011.

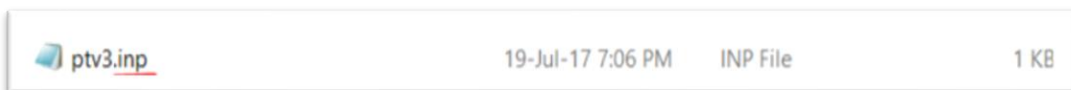
---

Το MCDS είναι ένα εκτελέσιμο (executable) αρχείο το οποίο δέχεται τιμές ως είσοδο (input) αρχεία σε μορφή πρόχειρου (notebook) τα οποία είναι κατάλληλα



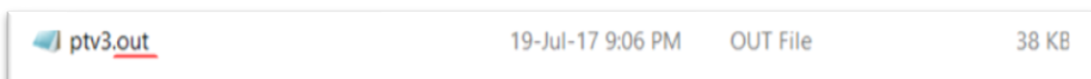
ΕΙΚΟΝΑ 3.9: ΤΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ MCDS.

δομημένα με παραμέτρους και πληροφορίες για τον τύπο της ακτινοβολίας, τη δόση, τα ποσοστά οξυγόνου, το μέγεθος του κυττάρου κλπ. Εν συνεχεία μπο



ΕΙΚΟΝΑ 3.10: ΤΟ ΑΡΧΕΙΟ INPUT (PTV3.INP) ΕΙΝΑΙ Η ΜΟΡΦΗ ΠΟΥ ΠΑΙΡΝΕΙ ΣΑΝ ΕΙΣΟΔΟ ΤΟ MCDS. ΤΟ PTV ΑΝΑΦΕΡΕΤΑΙ ΣΕ ΑΡΧΕΙΟ INPUT ΤΟ ΟΠΟΙΟ ΕΧΕΙ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΓΙΑ ΤΑ ΚΥΤΤΑΡΑ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ ΠΟΥ ΣΤΗΝ ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ ΜΑΣ ΚΑΙ ΣΤΟ ΠΕΙΡΑΜΑ ΜΑΣ ΕΙΝΑΙ ΚΑΡΚΙΝΙΚΑ.



ρούμε πολύ απλά με τη διαδικασία drag and drop, δηλαδή σέρνοντας ένα αρχείο input πάνω στο mcds.exe, να τρέξουμε το πρόγραμμα. Εν ολίγοις το πρόγραμμα είναι δομημένο έτσι ώστε να δέχεται αυτά τα αρχεία input που έχουν συγκεκριμένη μορφή και μετά από επεξεργασία αυτών να βγάζει τα αποτελέσματα στην ίδια μορφή με αυτή που του τα δώσαμε, δηλαδή αρχεία notebook (output).





ΕΙΚΟΝΑ 3.11: ΤΟ ΑΡΧΕΙΟ OUTPUT (PTV3.OUT) ΕΙΝΑΙ Η ΜΟΡΦΗ ΠΟΥ ΠΑΡΑΓΕΙ ΤΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ MCDS ΤΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ.

Για την πληρότητα μόνο μπορούμε να προσθέσουμε, πως το πρόγραμμα έχει δομηθεί σε γλώσσα προγραμματισμού Fortran. Στις παρακάτω φωτογραφίες γίνεται κατανοητή η εύκολη λειτουργία του.



 mcds.exe	05-Dec-11 5:53 PM	Application	952 KB
 ptv3.inp	19-Jul-17 7:06 PM	INP File	1 KB



Name	Date modified	Type	Size
 mcds.exe	05-Dec-11 5:53 PM	Application	952 KB
 ptv3.inp		+ Open with mcds.exe M INP File	1 KB



```

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


NGEN STIMULATION (W=1.740, K=0.3372, q=946.10, r=2.15)
5.0000E-01 % O2 concentration (-2.89 mMlg)
2.2961E-01 chemical repair probability (pcr)
7.7039E-01 O2 fixation probability (1-pcr)
1.2981E+00 Approx. HRF for SSB induction [1/(1-pcr)]
1.6849E+00 Approx. HRF for DSB induction [1/(1-pcr)]^2

INCIDENT PARTICLE: e- (mass = 5.48580E-04 u = 5.10999E-01 MeV/c^2)
1.00000E+00 MeV >= 1.27750E-00 MeV
1.82289E+03 MeV/u >= 2.32874E-03 MeV/u)
1.42197E+00 MeV (p*c = momentum x speed of light)
0.72030E-01 pm (de Broglie wavelength)
2.95695E+00 = T/#0c^2+1 (Lorentz factor) >= 1
1.00000E+00 ABS(effective charge); Barkas 1963
9.41079E-01 beta = (v/c) <= 1
1.12914E+00 (zeff/beta)^2 <= 2.000E+05
1.84239E-01 keV/um (total stopping power in H2O)
1.82896E-01 keV/um ( 99.271% collisional)
1.34323E-03 keV/um ( 0.729% radiative)
4.38804E-01 CSDA range of particle (cm) in H2O

TIME (min) ----- Clusters/(Gy-Gbp) -----
Elapsed Remaining DSB SSB TOTAL nsin sim/s
7.3E-02 6.0E-01 5.027E+00 1.508E+02 5.195E+02 1.09E+03 2.48E+02
1.4E-01 5.3E-01 5.006E+00 1.509E+02 5.196E+02 2.08E+03 2.49E+02
2.1E-01 4.7E-01 5.019E+00 1.509E+02 5.195E+02 3.07E+03 2.47E+02

```



 ptv3.out	19-Jul-17 9:06 PM	OUT File	38 KB
--	-------------------	----------	-------

---

Όπως φαίνεται και στις παραπάνω σχήματα, αρχικά παίρνουμε το αρχείο `rtv3.inp` που είναι η είσοδος για το `mcads` όπως είπαμε και προηγουμένως και μετά το “πετάμε” στο `mcads.exe` όπως φαίνεται και στη δευτερή κατά σειρά φωτογραφία (drag and drop). Στη συνέχεια το `mcads.exe` επεξεργάζεται τα δεδομένα που του δώσαμε και για αυτό εμφανίζει τη μαύρη οθόνη όπου μας δείχνει σε συγκεκριμένο χρόνο με συγκεκριμένη δόση τα SSB,DSB κλπ, όπως φαίνεται στην τρίτη κατά σειρά φωτογραφία. Κατά το τέλος της διαδικασίας αυτής (με τη μαύρη οθόνη) εμφανίζεται ένα αρχείο `rtv3.out` στο φάκελο όπου τρέξαμε το πρόγραμμα. Αυτό το αρχείο είναι αυτό το οποίο εμπεριέχει όλη τη χρήσιμη πληροφορία που χρειαζόμαστε για την επεξεργασία μετέπειτα.

Πιο συγκεκριμένα για τη διάρθρωση του αρχείου `input` πρέπει να γνωρίζουμε τις παραμέτρους που μπορεί να δεχθεί το `mcads.exe`. Περιγραφή των παραμέτρων του αρχείου `input`:

CELL: Χαρακτηριστικά και παράμετροι κυττάρου

- DNA = Το περιεχόμενο του DNA σε νουκλεοτίδια (μετριέται σε Gbp, δηλ. Giga base pairs)
- NDIA = Διάμετρος ενός νουκλεοτιδίου του κυττάρου (μετριέται σε  $\mu\text{m}$ )
- CDIA = Διάμετρος του κυττάρου (μετριέται σε  $\mu\text{m}$ ), πρέπει να ισχύει  $\text{CDIA} \geq \text{NDIA}$ . Η βασική ρύθμιση είναι  $\text{CDIA} = \text{NDIA}$
- WEM = Η απόσταση που ταξιδεύει το σωματίδιο μέσα στο κύτταρο αντιστοιχισμένη για το ταξίδι του σωματιδίου στο νερό ( $\text{mg}/\text{cm}^2$ )

SIMCON: Παράμετροι ελέγχου της προσομοίωσης

- seed = Ρύθμιση γεννήτριας τυχαίων αριθμών (το βασικό είναι = 987654321)
- nocs = Αριθμός προσομοιώσεων Monte Carlo (δηλαδή, η προσομοίωση αναπαριστά καταστροφή σε ένα κύτταρο)

RADX: Παράμετροι έκθεσης σε ακτινοβολία.

- FN = (όνομα ενός δευτερεύοντος αρχείου `input` που καθορίζει ένα πεδίο από διάφορες πολυενεργητικές ακτινοβολίες)
- PAR = Τύπος σωματιδίου ( e, p,  $^1\text{H}$ ,  $^2\text{H}$ ,  $^4\text{He}$ ,  $^{12}\text{C}$ ,  $^{56}\text{Fe}$  )
- KE = Κινητική ενέργεια σωματιδίου (MeV)
- MeV/A = Κινητική ενέργεια αντιστοιχισμένη σε MeV ανά νουκλεόνιο
- AD = Απορροφούμενη δόση(Gy)

---

EVO2: Συγκέντρωση O<sub>2</sub> στο περιβάλλον (επίδραση οξυγόνου)

- pO<sub>2</sub> = % συγκέντρωση οξυγόνου (0 to 100%)
- mmHg = Εναλλακτική μέθοδος για τον καθορισμό της συγκέντρωσης οξυγόνου (760 mmHg= 100%)
- m<sub>0</sub> = μέγιστο OER για επαγωγή SSB (m<sub>0</sub>\*m<sub>0</sub> = μέγιστο OER για DSB)
- k = συγκέντρωση για την οποία το μισό του μέγιστου OER εμφανίζεται
- q = Πρώτη παράμετρος διόρθωσης της ποιότητας της ακτινοβολίας
- r = Πρώτη παράμετρος διόρθωσης της ποιότητας της ακτινοβολίας

EMSO: Παράμετροι προσομοίωσης των επιπτώσεων του DMSO (dimethyl sulfoxide, διμεθυλοσουλφοξειδίο η απλούστερη οργανοσουλφινυλική ένωση με χημικό τύπο (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO )

- CONC = Συγκέντρωση DMSO (mol dm<sup>-3</sup>)
- FNSD = Κλάσμα μη επιδιορθωμένων βλαβών DNA
- CHMX = Συγκέντρωση μισού επιπέδου (mol dm<sup>-3</sup>)

Αρχείο input:



```
ptv3.inp - Notepad
File Edit Format View Help
!Parameters for PTV cells

CELL: DNA=10.85 NDIA=10
SIMCON: nocs=10000 seed=987654321
RADX: PAR=e KE=1 AD=1.95317
EVO2: p02=0.5
```

ΕΙΚΟΝΑ 3.12: ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΟ ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑ ΔΙΑΡΘΡΩΣΗΣ ΑΡΧΕΙΟΥ INPUT ΓΙΑ ΤΟ ΠΕΙΡΑΜΑ ΜΑΣ. ΕΙΝΑΙ PTV3.INP ΑΡΑ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΓΙΑ ΤΑ ΚΑΡΚΙΝΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ.

Το παραπάνω αρχείο περιέχει τα στοιχεία καρκινικού κυττάρου του προστάτη. Στο πείραμα και την επεξεργασία που έγινε είχαμε στοιχεία για τη δόση από ακτινοβολία X για θεραπεία καρκίνου του προστάτη. Ταυτόχρονα με τον προστάτη

μελετήσαμε και τα υγιή κύτταρα των προσκείμενων, στον προστάτη, οργάνων με τιμές δόσεων που προσλήφθηκαν και από αυτά. Παρακάτω θα ασχοληθούμε πιο αναλυτικά.

Αρχείο output:

```

ptv3.out - Notepad
File Edit Format View Help
MCDS Version 3.10A 05-DEC-2011
=====
0.687      running time (min)
987654321  random number seed
10000     number of cells (nocs)
0.0000E+00 water-equivalent material (WEM) thickness (mg/cm^2)
1.9532E+00 Desired dose to the cell nucleus (Gy)
1.9850E+01 DNA content (gpb)
=====
TARGET (cell) DEFINITION (4V/S = mean chord length)
-----
DIAMETER      4V/S      Volume      Mass
(um)          (um)      (um^3)      (ng)
-----
DNA           - - - - - 1.107E+01  1.107E-02
NUCLEUS      1.000E+01  6.667E+00  5.236E+02  5.236E-01
CYTOPLASM    - - - - - 0.000E+00  0.000E+00
CELL         1.000E+01  6.667E+00  5.236E+02  5.236E-01
=====
NOTE: In human DNA, 1 Gpb=0.979 ng (not including bound
H2O). DNA volume computed using a density of 1 g/cm^3.

INCIDENT PARTICLE: e- (mass = 5.48580E-04 u = 5.10999E-01 MeV/c^2)
1.00000E+00 MeV >= 1.27750E-06 MeV
1.82289E+03 MeV/u >= 2.32874E-03 MeV/u)
1.42197E+00 MeV (p*c = momentum x speed of light)
8.72030E-01 pm (de Broglie wavelength)
2.95695E+00 = T/m0c2+1 (Lorentz factor) >= 1
1.00000E+00 ABS(effective charge); Barkas 1963
9.41079E-01 beta = (v/c) <= 1
1.12914E+00 (Zeff/beta)^2 <= 2.000E+05
1.84239E-01 keV/um (total stopping power in H2O)
1.82896E-01 keV/um ( 99.271% collisional)
1.34323E-03 keV/um ( 0.729% radiative)
4.38804E-01 CSDA range of particle (cm) in H2O

PARTICLE TRANSPORT - Beam of radiation incident on bottom of cell culture dish
(WEM=0.00 um, cell=10.00 um, nucleus=10.00 um; total distance traveled to
=====
----- Cell ----- Nucleus -----
Incident      Entry      Exit      Entry      Exit
-----
KE (MeV)      1.0000E+00 1.0000E+00 9.9816E-01 1.0000E+00 9.9816E-01
(Zeff/beta)^2 1.1291E+00 1.1291E+00 1.1295E+00 1.1291E+00 1.1295E+00
LET (keV/um)  1.8290E-01 1.8290E-01 1.8292E-01 1.8290E-01 1.8292E-01
Res. Range (um) 4.3880E+03 4.3880E+03 4.3780E+03 4.3880E+03 4.3780E+03
DPUF1 (ngy-cm^2) 2.9300E-01 2.9300E-01 2.9304E-01 2.9300E-01 2.9304E-01
DPUF2 (ngy-cm^2) --- 2.9301E-01 --- 2.9301E-01 ---
Edep (keV) --- 1.2194E+00 --- 1.2194E+00 ---
YF (keV/um) --- 1.8290E-01 --- 1.8290E-01 ---
ZF (Gy) --- 3.7308E-04 --- 3.7308E-04 ---
=====
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)
148679 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 B1/Bd

OXYGEN SIMULATION (M0=1.740, K=0.3372, q=946.10, r=2.15)
5.0000E-01 % O2 concentration (=3.80 mmHg)
2.2961E-01 chemical repair probability (pcr)
7.7039E-01 O2 fixation probability (1-pcr)
1.2981E+00 Approx. HRF for SSB induction [=1/(1-pcr)]
1.6849E+00 Approx. HRF for DSB induction [1/(1-pcr)]^2

DMSO SIMULATION
5.0000E-01 fraction of non-scavengable DNA damage (fnstd)
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).

69.995	BD	- one or more Bd (no Sb)
28.010	SSB	- Sb (no auxiliary damage)
0.938	SSB+	- two Sb on the same strand
0.091	2SSB	- two or more Sb on opposite strands separated by at least 10 bp
0.869	DSB	- two Sb on opposite strands with a separation <= 10 bp
0.089	DSB+	- DSB accompanied by one (or more) additional Sb within 10 bp separation
0.008	DSB++	- more than one DSB whether within the 10 bp separation or further apart
3.543	SSBc	- fraction of complex damage (SSB+ and 2SSB) among SSBs
33.002	SSBcb	- fraction of complex damage (SSB+ and 2SSB) among SSBs; base damage included
10.058	DSBc	- fraction of complex damage (DSB+ and DSB++) among DSBs
42.685	DSBcb	- fraction of complex damage (DSB+ and DSB++) among DSBs; base damage included

TABLE 2. Number of clusters per cell (DNA=10.850 Gbp, AD=1.953 Gy).

Number of lesions	DSB		SSB		OTHER		ALL CLUSTERS	
	Average	SEM	Average	SEM	Average	SEM	Average	SEM
1	---	---	2.14233E+03	5.77174E-01	6.42487E+03	1.10987E+00	8.56720E+03	1.33844E+00
2	6.09712E+01	1.43241E-01	7.71632E+02	4.59382E-01	1.06862E+03	5.17775E-01	1.90122E+03	6.68950E-01
3	3.05234E+01	1.03300E-01	2.13479E+02	2.54718E-01	1.78086E+02	2.36574E-01	4.22089E+02	3.47258E-01
4	1.05041E+01	6.02823E-02	5.36515E+01	1.34587E-01	2.96817E+01	1.00396E-01	9.38374E+01	1.77371E-01
5	3.10285E+00	3.29825E-02	1.27964E+01	6.64522E-02	4.92535E+00	4.15456E-02	2.08246E+01	8.44695E-02
6	8.81936E-01	1.77225E-02	2.91742E+00	3.21780E-02	8.18360E-01	1.69770E-02	4.61771E+00	4.03518E-02
7	2.35583E-01	9.14625E-03	6.70723E-01	1.54948E-02	1.31390E-01	6.81406E-03	1.03770E+00	1.91677E-02
8	5.12137E-02	4.25178E-03	1.43752E-01	7.12092E-03	2.29579E-02	2.83845E-03	2.17923E-01	8.80161E-03
9	1.30683E-02	2.14455E-03	2.79027E-02	3.12703E-03	3.53198E-03	1.11641E-03	4.45030E-02	3.97132E-03
10	3.53198E-03	1.11641E-03	9.18315E-03	1.79871E-03	1.41279E-03	7.06291E-04	1.41279E-02	2.22946E-03
11	3.53198E-04	3.53198E-04	1.41279E-03	7.06291E-04	---	---	1.76599E-03	7.89617E-04
12	---	---	---	---	---	---	---	---
13	3.53198E-04	3.53198E-04	---	---	---	---	3.53198E-04	3.53198E-04
Total	1.06288E+02	1.82177E-01	3.19766E+03	4.09364E-01	7.70716E+03	7.93390E-01	1.10111E+04	8.21534E-01

TABLE 3. Number of clusters per cell per track (DNA=10.850 Gbp, ZF=0.00037 Gy).

Number of lesions	DSB		SSB		OTHER		ALL CLUSTERS	
	Average	SEM	Average	SEM	Average	SEM	Average	SEM
1	---	---	4.09207E-01	1.10246E-04	1.22722E+00	2.11997E-04	1.63643E+00	2.55657E-04
2	1.16461E-02	2.73606E-05	1.47390E-01	8.77469E-05	2.04117E-01	9.89005E-05	3.63153E-01	1.27776E-04
3	5.83029E-03	1.97314E-05	4.07768E-02	4.86539E-05	3.40164E-02	4.51882E-05	8.06235E-02	6.63300E-05
4	2.00640E-03	1.15146E-05	1.02480E-02	2.57075E-05	5.66952E-03	1.91767E-05	1.79239E-02	3.38798E-05
5	5.92677E-04	6.30000E-06	2.44424E-03	1.26931E-05	9.40794E-04	7.93565E-06	3.97771E-03	1.61346E-05
6	1.68459E-04	3.38519E-06	5.57258E-04	6.14634E-06	1.56316E-04	3.24278E-06	8.82032E-04	7.70762E-06
7	4.49989E-05	1.74703E-06	1.28115E-04	2.95967E-06	2.50968E-05	1.30156E-06	1.98211E-04	3.66123E-06
8	9.78237E-06	8.12135E-07	2.74581E-05	1.36017E-06	4.38520E-06	5.42174E-07	4.16257E-05	1.68120E-06
9	2.49619E-06	4.09632E-07	5.32970E-06	5.97295E-07	6.74646E-07	2.13246E-07	8.50054E-06	7.58565E-07
10	6.74646E-07	2.13246E-07	1.75408E-06	3.43573E-07	2.69858E-07	1.34909E-07	2.69858E-06	4.25851E-07
11	6.74646E-08	0.00000E+00	2.69858E-07	1.34909E-07	---	---	3.37323E-07	1.50825E-07
12	---	---	---	---	---	---	---	---
13	6.74646E-08	0.00000E+00	---	---	---	---	6.74646E-08	0.00000E+00

Total 2.03021E-02 3.47977E-05 6.10786E-01 7.81929E-05 1.47215E+00 1.51546E-04 2.10324E+00 1.56922E-04

TABLE 4. Cluster Length (in base pair)

Number of lesions	DSB		SSB		OTHER		ALL CLUSTERS	
	Average	SEM	Average	SEM	Average	SEM	Average	SEM
1	---	---	3.53198E+00	0.00000E+00	3.53198E+00	0.00000E+00	3.53198E+00	0.00000E+00
2	1.95236E+01	2.38864E-02	2.00613E+01	6.36333E-03	2.00311E+01	5.35050E-03	2.00269E+01	4.02923E-03
3	3.44218E+01	4.85296E-02	3.68308E+01	1.72465E-02	3.66013E+01	1.87827E-02	3.65533E+01	1.22283E-02
4	5.01655E+01	1.11156E-01	5.36555E+01	4.34123E-02	5.30436E+01	6.09432E-02	5.30824E+01	3.24216E-02
5	6.64373E+01	2.21131E-01	7.04547E+01	1.13526E-01	6.94958E+01	1.76230E-01	6.96116E+01	8.56504E-02
6	8.28668E+01	4.37881E-01	8.73070E+01	2.51689E-01	8.65097E+01	4.53295E-01	8.62303E+01	2.07670E-01
7	9.87867E+01	9.06154E-01	1.04045E+02	5.30896E-01	1.03913E+02	1.21222E+00	1.02905E+02	4.32503E-01
8	1.15366E+02	2.17767E+00	1.21707E+02	1.25177E+00	1.19001E+02	3.07631E+00	1.19836E+02	1.03261E+00
9	1.38034E+02	4.92013E+00	1.42576E+02	2.69303E+00	1.38454E+02	8.56784E+00	1.40884E+02	2.31250E+00
10	1.33862E+02	8.28240E+00	1.59754E+02	5.01915E+00	1.56290E+02	1.32449E+01	1.52935E+02	4.35195E+00
11	1.66003E+02	0.00000E+00	1.70418E+02	1.04353E+01	---	---	1.69535E+02	8.13123E+00
12	---	---	---	---	---	---	---	---
13	2.18983E+02	0.00000E+00	---	---	---	---	2.18983E+02	0.00000E+00
Average	2.89710E+01	3.40347E-02	1.09573E+01	4.36771E-03	6.82885E+00	1.83856E-03	8.24156E+00	1.83421E-03

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

Number of lesions	DSB		SSB		OTHER		ALL CLUSTERS	
	Average	SEM	Average	SEM	Average	SEM	Average	SEM
1	---	---	1.76599E+00	0.00000E+00	1.76599E+00	0.00000E+00	1.76599E+00	0.00000E+00
2	9.50554E-01	1.94526E-03	8.63476E-01	4.34490E-04	8.69033E-01	3.69174E-04	8.69416E-01	2.79909E-04
3	6.61532E-01	1.35068E-03	6.09896E-01	4.44288E-04	6.15026E-01	4.82471E-04	6.15958E-01	3.14869E-04
4	5.68259E-01	1.67933E-03	5.22683E-01	5.86347E-04	5.30809E-01	8.56948E-04	5.30266E-01	4.48365E-04
5	5.18752E-01	2.26792E-03	4.81827E-01	1.01285E-03	4.88671E-01	1.61110E-03	4.89042E-01	7.73477E-04
6	4.87989E-01	3.20688E-03	4.58061E-01	1.58699E-03	4.64115E-01	2.96270E-03	4.65320E-01	1.36172E-03
7	4.71386E-01	5.28488E-03	4.42981E-01	2.67980E-03	4.45220E-01	6.18715E-03	4.48974E-01	2.24840E-03
8	4.57184E-01	9.55847E-03	4.29932E-01	5.09590E-03	4.38820E-01	1.21235E-02	4.37684E-01	4.28660E-03
9	4.27470E-01	1.69005E-02	4.05646E-01	8.29363E-03	4.24959E-01	3.61692E-02	4.13702E-01	7.72907E-03
10	4.83241E-01	3.19955E-02	4.01364E-01	1.42884E-02	4.07435E-01	3.29876E-02	4.22440E-01	1.35711E-02
11	4.13317E-01	0.00000E+00	4.07040E-01	2.42233E-02	---	---	4.08296E-01	1.88053E-02
12	---	---	---	---	---	---	---	---
13	3.70288E-01	0.00000E+00	---	---	---	---	3.70288E-01	0.00000E+00
Average	8.12291E-01	1.22049E-03	1.44346E+00	1.82124E-04	1.60924E+00	8.83990E-05	1.55340E+00	8.28224E-05

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	---	---	3.53198E+02	0.00000E+00	0.00000E+00	0.00000E+00	8.83214E+01	1.94349E-02
2	3.53198E+02	0.00000E+00	1.89789E+02	3.10467E-02	0.00000E+00	0.00000E+00	8.83504E+01	3.99187E-02
3	2.54654E+02	1.58564E-01	1.38151E+02	6.04026E-02	0.00000E+00	0.00000E+00	8.82885E+01	7.82735E-02
4	2.08438E+02	3.25341E-01	1.13409E+02	1.19251E-01	0.00000E+00	0.00000E+00	8.81398E+01	1.47340E-01
5	1.80884E+02	5.53459E-01	9.99490E+01	2.59069E-01	0.00000E+00	0.00000E+00	8.83247E+01	3.10873E-01
6	1.64250E+02	9.60463E-01	9.03040E+01	4.87606E-01	0.00000E+00	0.00000E+00	8.83485E+01	6.14164E-01
7	1.51371E+02	1.72947E+00	8.57493E+01	9.35030E-01	0.00000E+00	0.00000E+00	8.97392E+01	1.11467E+00
8	1.41034E+02	3.40601E+00	7.84516E+01	1.92580E+00	0.00000E+00	0.00000E+00	8.45216E+01	2.19511E+00
9	1.31521E+02	7.16760E+00	7.79917E+01	4.03023E+00	0.00000E+00	0.00000E+00	8.74362E+01	4.56524E+00
10	1.23619E+02	9.49192E+00	7.74319E+01	7.84147E+00	0.00000E+00	0.00000E+00	8.12356E+01	7.71334E+00
11	9.63268E+01	0.00000E+00	7.22451E+01	2.02014E+01	---	---	7.70614E+01	1.63724E+01
12	---	---	---	---	---	---	---	---
13	8.15073E+01	0.00000E+00	---	---	---	---	8.15073E+01	0.00000E+00
Average	3.03388E+02	1.25815E-01	2.94056E+02	2.81005E-02	0.00000E+00	0.00000E+00	8.83236E+01	8.70177E-03

ΕΙΚΟΝΑ 3.13: ΑΠΟ ΣΕΛΙΔΑ 61-63 ΕΙΝΑΙ ΟΛΟΚΛΗΡΟ ΤΟ ΑΡΧΕΙΟ OUTPUT. ΟΠΩΣ ΦΑΙΝΕΤΑΙ ΕΜΦΑΝΙΖΕΙ ΟΛΑ ΤΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΠΟΥ ΧΡΕΙΑΖΟΜΑΣΤΕ ΚΑΙ ΜΑΣ ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΥΝ ΟΠΩΣ (DSB AVERAGE ΚΑΙ SEM, SSB AVERAGE ΚΑΙ SEM, OTHER ΚΛΠ) ΟΠΩΣ ΚΑΙ ΑΡΧΙΚΑ ΕΧΕΙ ΟΛΑ ΤΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΤΟΥ ΚΥΤΤΑΡΟΥ, ΤΗ ΔΟΣΗ, ΤΗΝ ΕΚΔΟΣΗ MCDS ΠΟΥ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΥΜΕ ΚΛΠ)

---

Το παραπάνω λοιπόν, είναι ολόκληρο το αρχείο Output που παράγεται μετά την προσομοίωση με το MCDS. Εμείς ενδιαφερόμαστε κυρίως για τον Πίνακα 2 (Table 2), όπως θα εξηγήσουμε και παρακάτω πιο αναλυτικά, στην επεξεργασία των τιμών δόσεων.

---

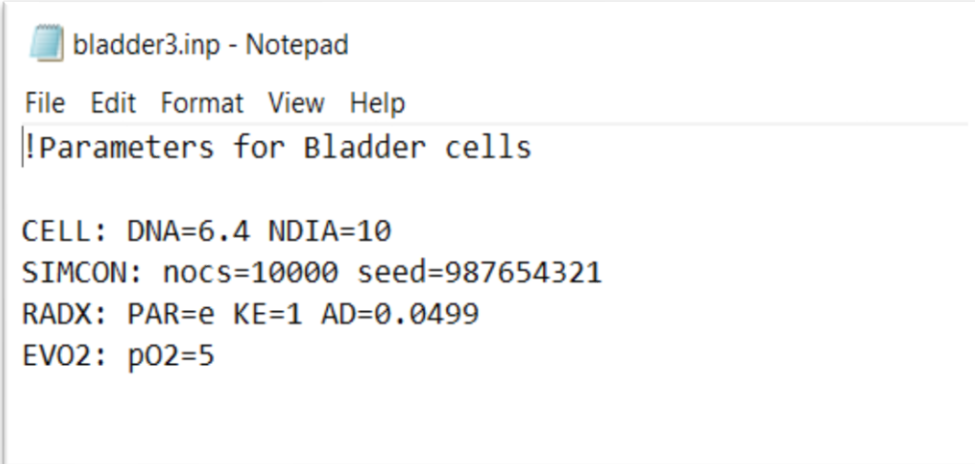
### 3.3 ΠΡΩΤΟΣ ΤΡΟΠΟΣ ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑΣ ΤΩΝ ΤΙΜΩΝ ΔΟΣΗΣ (ΓΡΑΜΜΙΚΟΤΗΤΑ)

Αρχικά θα πρέπει να αναφερθούν, ορισμένα στοιχεία για την προσομοίωση-πείραμα που διεξήγαμε. Η έρευνα που έγινε αφορά τα αποτελέσματα και τις επιπτώσεις, που έχει η θεραπεία καρκινικού όγκου στην περιοχή του προστάτη, στην επαγωγή βλαβών του DNA. Η θεραπεία έγινε με ακτινοβολία X και στην κατοχή μας είχαμε κλινικά δεδομένα για τις δόσεις που δόθηκαν για τη θεραπεία. Παράλληλα όμως έγινε και η ίδια μελέτη για τα υγιή κύτταρα οργάνων που βρίσκονται δίπλα στον προστάτη, μιας και είχαμε τις αντίστοιχες δόσεις που έλαβαν κατά τη θεραπεία. Άρα μπορέσαμε να δούμε και πως επηρεάζει μια θεραπεία τα υγιή κύτταρα. Τα όργανα λοιπόν που μας ενδιαφέρουν είναι ο προστάτης (Ptv) όπου και υφίσταται τη θεραπεία, ο πρωκτός (Rectum) και η ουροδόχος κύστη (Bladder), υπογραμμίζοντας και πάλι πως τα δύο τελευταία είναι υγιή.

Οι τιμές για τις δόσεις που δέχεται το κάθε όργανο και είχαμε στην κατοχή μας ήταν πολλές, της τάξης των 900 τιμών και παραπάνω για κάθε όργανο. Σύμφωνα με την ανάλυση που έγινε στο προηγούμενο κεφάλαιο για τη λειτουργία του MCDS, γίνεται εύκολα κατανοητό πως θα ήταν πρακτικά αδύνατο αλλά και ουσιαστικά αντιπαραγωγικό να δημιουργούσαμε κοντά στα χίλια αρχεία input (για κάθε όργανο) και μετά με τη διαδικασία drag and drop να τρέχουμε κάθε ένα ξεχωριστά μέσω του MCDS. Σύμφωνα λοιπόν με τη βιβλιογραφία ήταν και είναι γνωστό πως υπάρχει μια γραμμική σχέση που διέπει την ακτινοβολία και τις επαγόμενες, από αυτήν, βλάβες και πιο συγκεκριμένα τις DSB. Αυτή ήταν λοιπόν η βασική βοήθεια και το βασικό εργαλείο για να μπορέσουμε να προσομοιώσουμε αυτή την πληθώρα των τιμών.

---

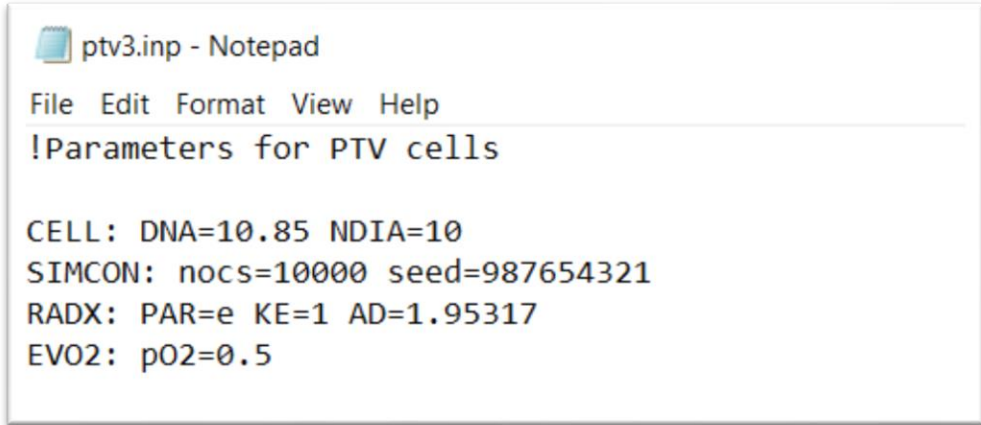
Πριν συνεχίσουμε την ανάλυση θα πρέπει να αναφέρουμε τα στοιχεία και τις παραμέτρους των αρχείων input που δημιουργήσαμε για κάθε τύπο κυττάρου (Rectum, Bladder, Ptv). Για τα Bladder, Ptv και Rectum cells (κύτταρα κύστης, προστάτη πρωκτού) χρησιμοποιήσαμε την παρακάτω δομή input αρχείων αντίστοιχα, με παραμέτρους και δεδομένα που βρέθηκαν από τη διεθνή βιβλιογραφία.



```
bladder3.inp - Notepad
File Edit Format View Help
!Parameters for Bladder cells

CELL: DNA=6.4 NDIA=10
SIMCON: nocs=10000 seed=987654321
RADX: PAR=e KE=1 AD=0.0499
EVO2: pO2=5
```

ΕΙΚΟΝΑ 3.14: ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑ INPUT ΑΡΧΕΙΟΥ ΓΙΑ BLADDER (ΚΥΣΤΗ). ΥΓΙΕΣ ΟΡΓΑΝΟ.

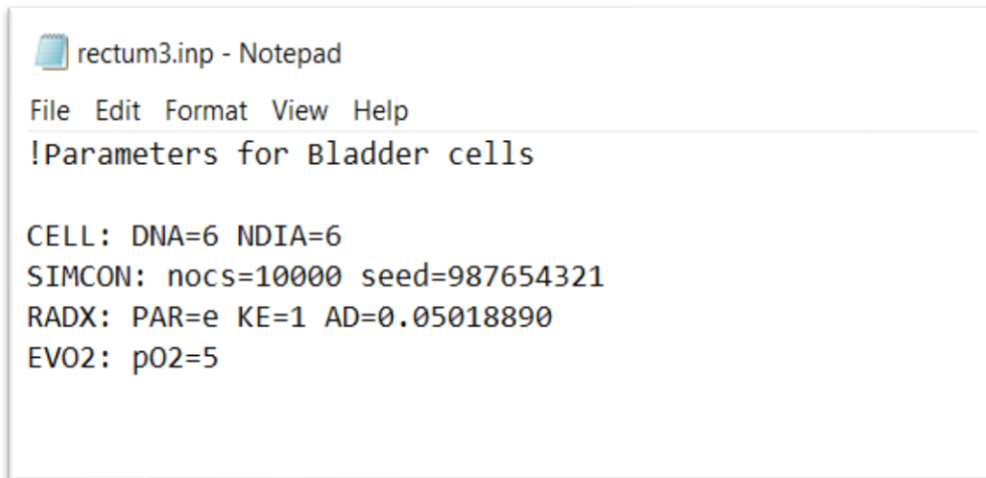


```
ptv3.inp - Notepad
File Edit Format View Help
!Parameters for PTV cells

CELL: DNA=10.85 NDIA=10
SIMCON: nocs=10000 seed=987654321
RADX: PAR=e KE=1 AD=1.95317
EVO2: pO2=0.5
```

ΕΙΚΟΝΑ 3.15: ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑ INPUT ΑΡΧΕΙΟΥ ΓΙΑ PTV (ΠΡΟΣΤΑΤΗΣ). ΥΠΟ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΟΡΓΑΝΟ.





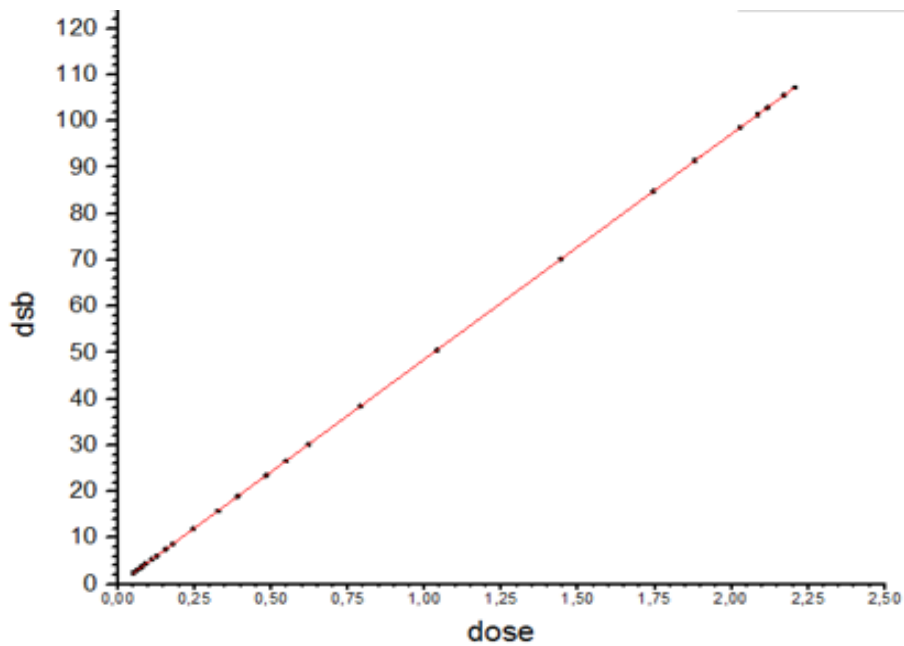
```
rectum3.inp - Notepad
File Edit Format View Help
!Parameters for Bladder cells

CELL: DNA=6 NDIA=6
SIMCON: nocs=10000 seed=987654321
RADX: PAR=e KE=1 AD=0.05018890
EVO2: pO2=5
```

ΕΙΚΟΝΑ 3.16: ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑ INPUT ΑΡΧΕΙΟΥ ΓΙΑ RECTUM (ΠΡΩΚΤΟΣ), ΥΓΙΕΣ ΟΡΓΑΝΟ.

Παρατηρώντας τις παραπάνω εικόνες βλέπουμε τις διαφορές που υπάρχουν στις παραμέτρους ανάλογα με τον τύπο του κυττάρου, αλλά και ανάλογα με το αν αυτό είναι καρκινικό ή υγιές. Για παράδειγμα βλέπουμε διαφορά στα στοιχεία του κυττάρου, που δηλώνουν το μέγεθος του, ανάμεσα στα υγιή κύτταρα (rectum NDIA=6, bladder NDIA=10), ενώ παρατηρούμε και διαφορά μεταξύ rpn και bladder ή rectum στη συγκέντρωση οξυγόνου, που είναι στοιχείο που επηρεάζεται από το αν το κύτταρο είναι καρκινικό ή υγιές (rpn pO2=0.5 ενώ bladder και rectum pO2=5, rpn καρκινικό, bladder και rectum υγιή όργανα, εξού και η μεγαλύτερη συγκέντρωση οξυγόνου). Σημαντικό είναι να σημειωθεί επίσης πως στην παράμετρο PAR βάλουμε τιμή e, δηλαδή ηλεκτρόνιο, αν και η ακτινοβολία γίνεται με ακτινοβολία X. Αυτό γίνεται, γιατί το πρόγραμμα MCDS δέχεται φορτισμένα σωματίδια ως παραμέτρους όπως αναφέραμε και πιο πάνω. Για αυτό το λόγο παραλλάξαμε και την κινητική ενέργεια, έτσι ώστε να μπορέσουμε να κάνουμε το ηλεκτρόνιο να <<μοιάζει>> με φωτόνιο, για να μπορούμε να συνεχίσουμε την επεξεργασία μας και να έχουμε αποτελέσματα με όσο το δυνατό καλύτερη ανταπόκριση στην πραγματικότητα. Συνεχίζοντας λοιπόν, αναφορικά με τη γραμμικότητα των δόσεων και των DSBs, έπρεπε να ελεγχθεί πειραματικά και μάλιστα να βρεθεί η γραμμική (μαθηματική) σχέση που διέπει τις δόσεις, που είχαμε, με τις επαγόμενες DSBs. Αφού λοιπόν δημιουργήσαμε 25 αρχεία input με το χέρι, αρχικά για bladder χρησιμοποιώντας δηλαδή 25 τιμές δόσεων οι οποίες εκλέχθηκαν συνετά από όλο το φάσμα των δόσεων που είχαμε για να μπορούμε να έχουμε <<εκπρόσωπο>> δόσης από κάθε εύρος τιμών (δηλαδή από χαμηλες δόσεις, μεσαίες, πιο υψηλές κ.ο.κ.), τρέξαμε το MCDS όπου και πήραμε τα αντίστοιχα 25 αρχεία output με τα αποτελέσματα από το table 2 που

αναφέραμε και στο προηγούμενο κεφάλαιο. Εν συνεχεία, πήραμε τις 25 δόσεις και τα αποτελέσματα για τις επαγόμενες βλάβες DSB και τις βάλαμε στο μαθηματικό πρόγραμμα Origin όπου και ελέγξαμε τη γραμμικότητα κατασκευάζοντας το παρακάτω διάγραμμα.



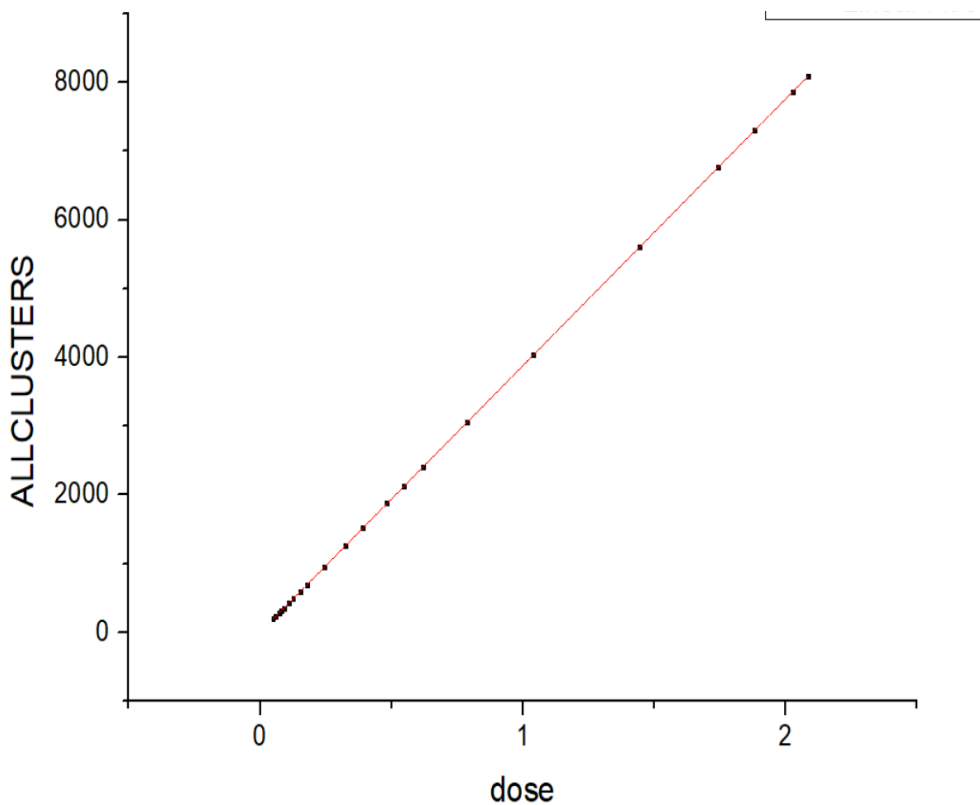
ΕΙΚΟΝΑ 3.17: BLADDER (DSB : ΔΟΣΗ).

Εύκολα παρατηρείται η γραμμικότητα μεταξύ των δύο μεγεθών από την ευθεία γραμμή. Άρα εκτός του ότι γίνεται αντιληπτό πως αύξηση της δόσης συνεπάγεται αύξηση των DSB, μπορούμε να προβλέψουμε το πλήθος των DSB γνωρίζοντας μόνο την τιμή της δόσης εξαγοντας τη μαθηματική σχέση που διέπει την απορροφούμενη δόση και τις βλάβες από την κλίση της ευθείας που κατασκευάσαμε. Η τιμή αυτή υπολογίζεται εύκολα και είναι το slope που φαίνεται σημειωμένο στον παρακάτω πίνακα που υπολογίζει αυτόματα το Origin.

Equation	y = a + b*x		
Weight	No Weighting		
Residual Sum of Squares	4,32667E-7		
Pearson's r	1		
Adj. R-Square	1		
		Value	Standard Error
dsb	Intercept	2,67326E-5	3,94802E-5
	Slope	48,63	3,37414E-5

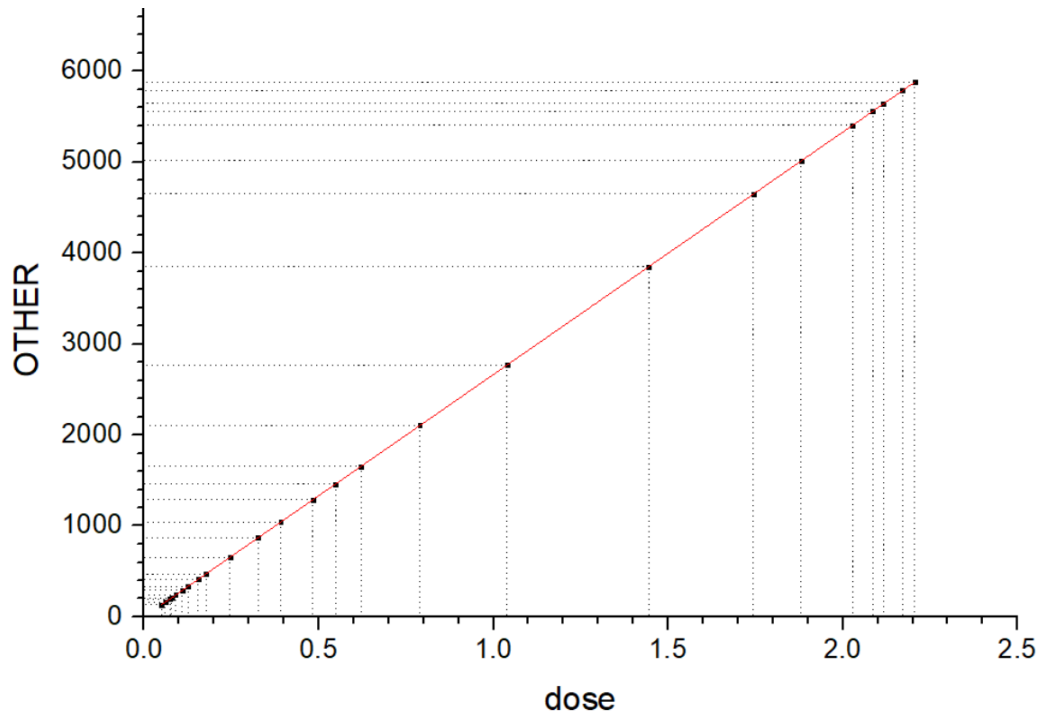
---

Η ευθεία λοιπόν που σχηματίζεται είναι της μορφής  $y = 48,63 * x$ , όπου για γνωστό  $x$  (δόση) μπορώ να βρω το ανάλογο αποτέλεσμα σε DSB. Εκτός όμως από τα DSB στην ανάλυση μας χρειαζόμαστε και τα υπόλοιπα στοιχεία του table 2 (ALL CLUSTERS, OTHER). Για αυτές τις βλάβες αποδείξαμε με την ίδια διαδικασία, πως διέπονται από γραμμικές σχέσεις με τη δόση. Τα διαγράμματα παρακάτω το αποδεικνύουν.



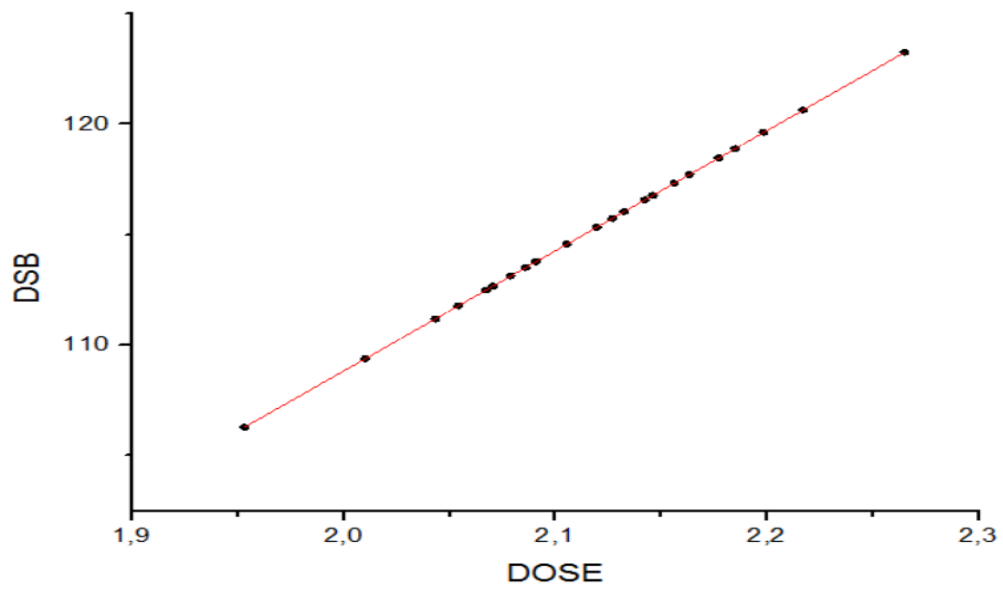
ΕΙΚΟΝΑ 3.18: BLADDER (ALL CLUSTERS : ΔΟΣΗ).

Ομοίως εργαζόμαστε και για τα άλλα όργανα, ptn και rectum, με τα αντίστοιχα διαγράμματα βλαβών συναρτήσεως των δόσεων, να φαίνονται παρακάτω.

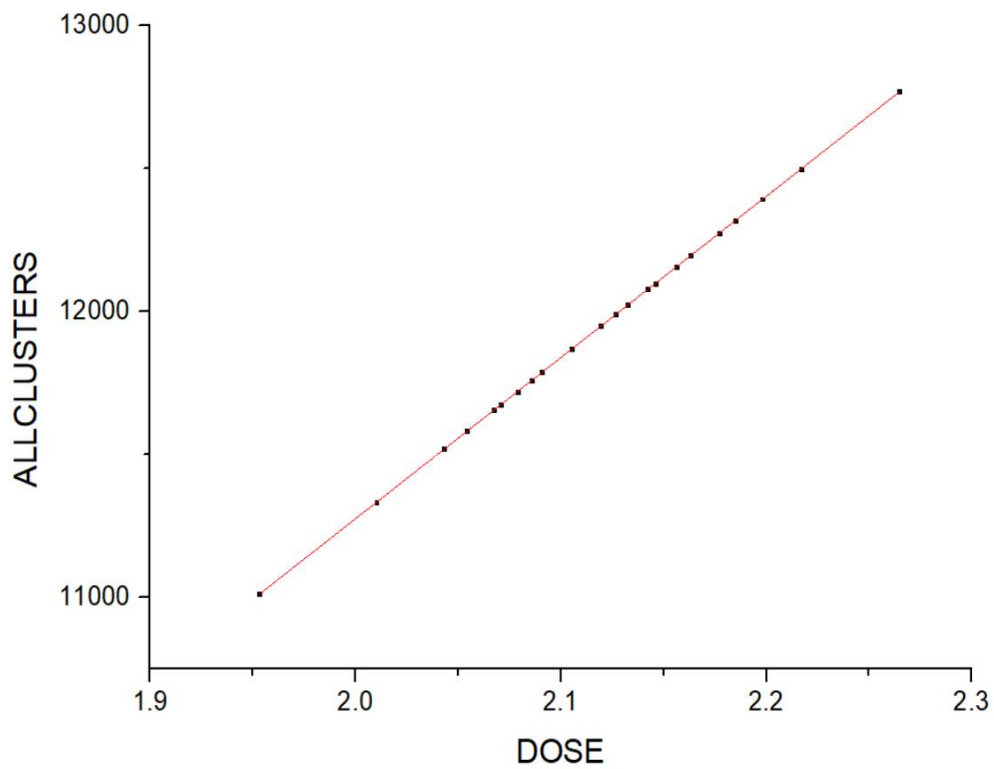


ΕΙΚΟΝΑ 3.19: BLADDER (OTHER : ΔΟΣΗ).

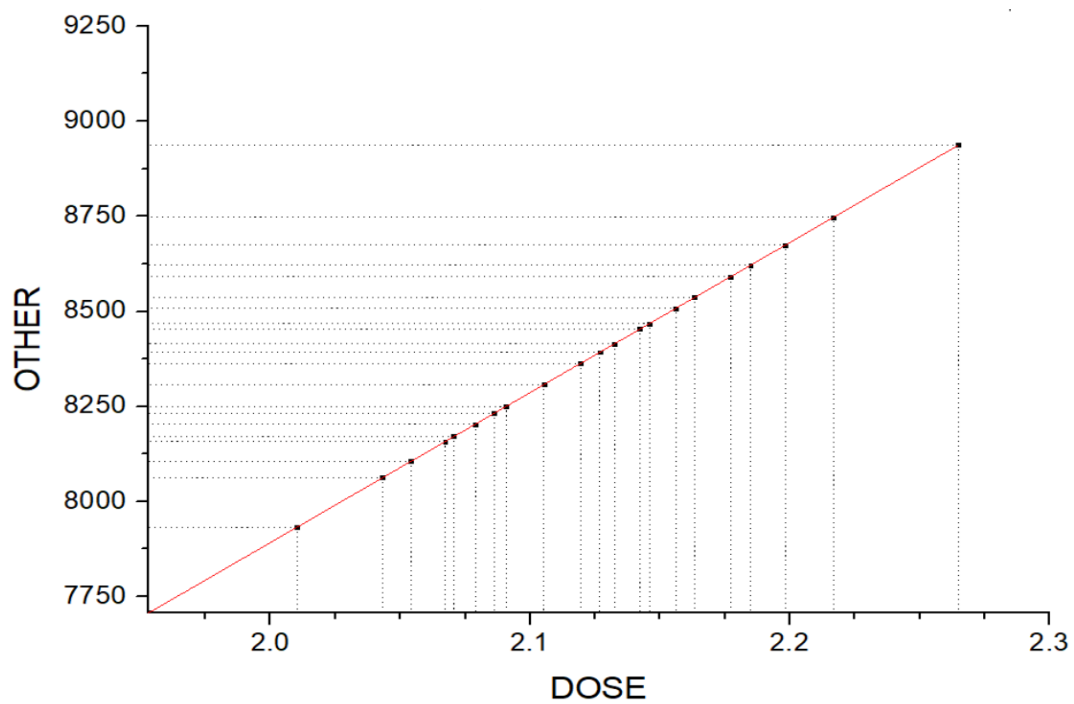
PTV



ΕΙΚΟΝΑ 3.20: PTV (DSB : ΔΟΣΗ).

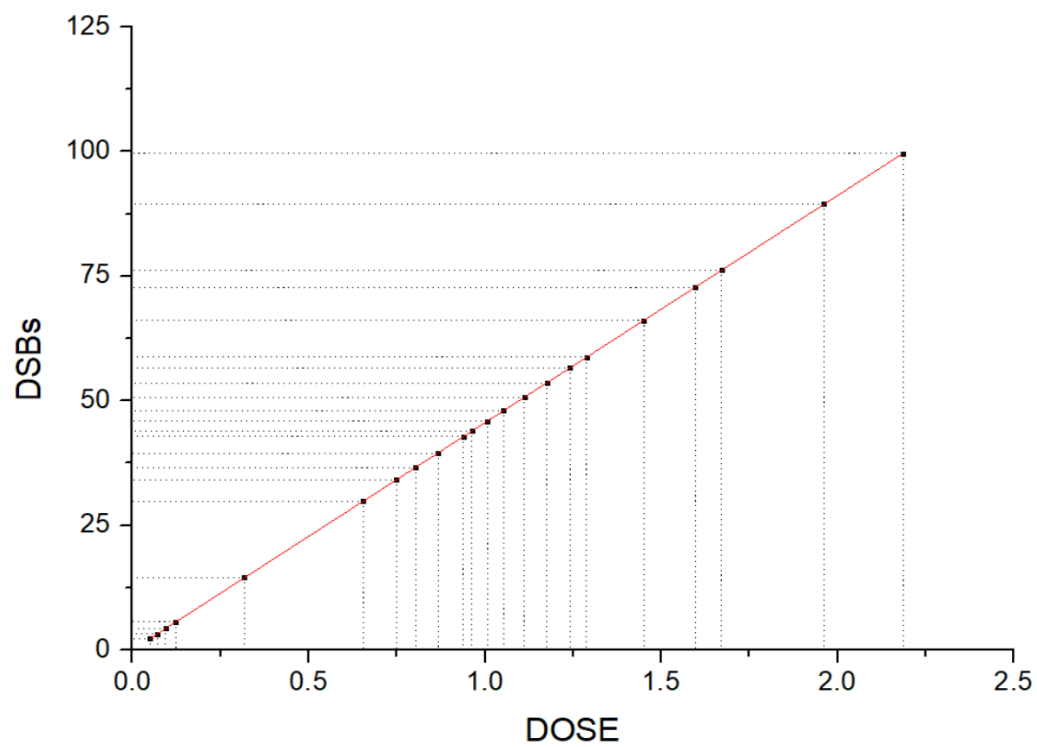


ΕΙΚΟΝΑ 3.21: PTV (ALL CLUSTERS: ΔΟΣΗ).

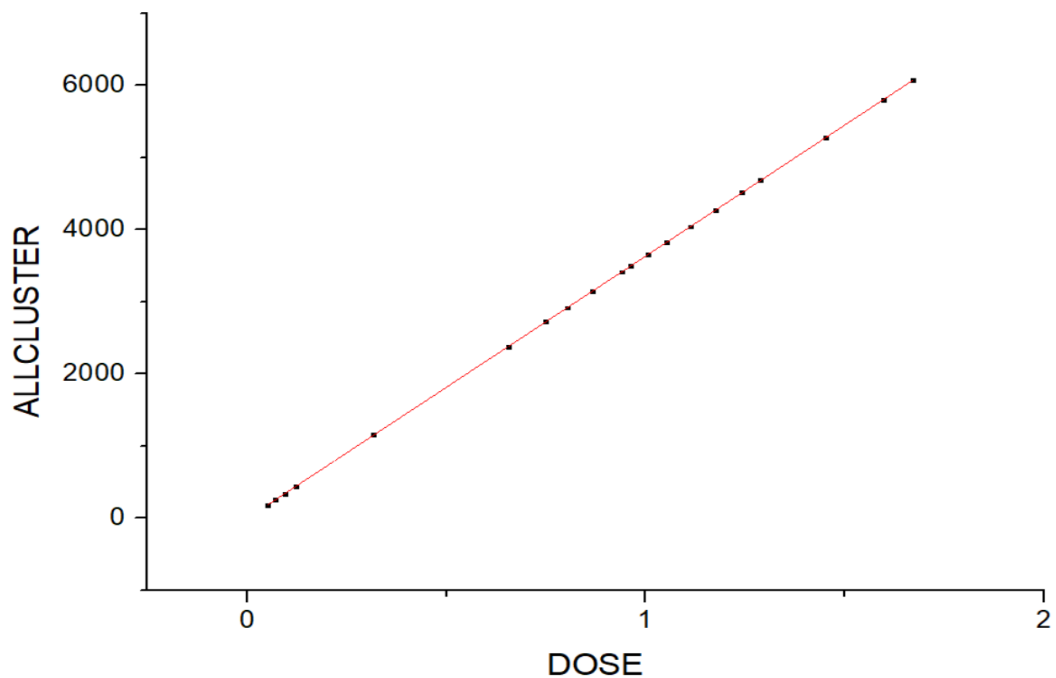


ΕΙΚΟΝΑ 3.22: PTV (OTHER : ΔΟΣΗ).

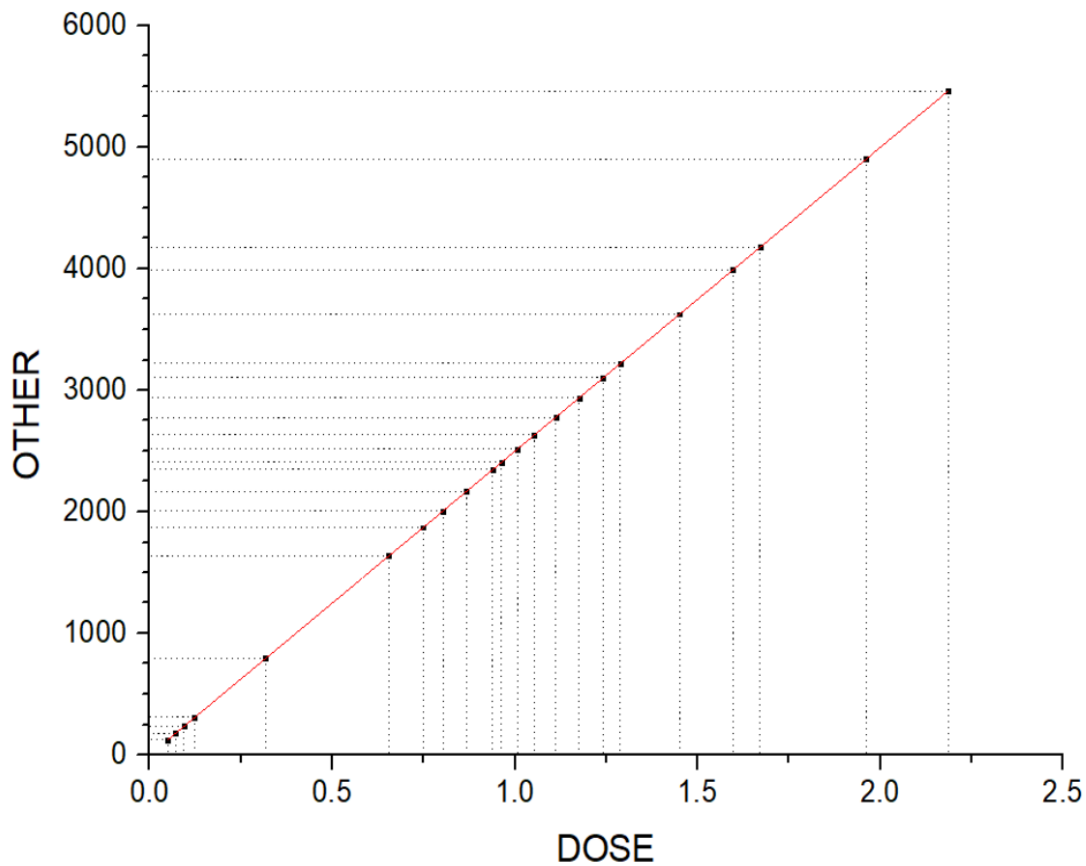
### RECTUM



EIKONA 3.23: RECTUM (DSB : ΔΟΣΗ).



EIKONA 3.24: RECTUM (ALL CLUSTERS : ΔΟΣΗ).



ΕΙΚΟΝΑ 3.25: RECTUM (OTHER : ΔΟΣΗ).

Με αυτόν τον τρόπο εύρεσης των βλαβών μπορούμε λοιπόν εύκολα γνωρίζοντας απλά τη δόση να υπολογίσουμε τις εκάστοτε βλάβες που θέλουμε αφού πρώτα έχουμε βρει τις σχέσεις γραμμικότητας μέσω του διαγράμματος μεταξύ δόσης-βλαβών. Ακόμη, επιβεβαιώσαμε πως οι επαγόμενες βλάβες του DNA από την ακτινοβολία είναι ανάλογες της δόσης. Τέλος για λόγους πληρότητας παρατίθενται συγκεντρωτικά οι γραμμικές σχέσεις που βρέθηκαν για όλες τις βλάβες και για όλα τα όργανα.

<u>DOSE=x</u>	<u>DSB</u>	<u>ALL CLUSTER</u>	<u>OTHER</u>	<u>DOSE=x</u>	<u>DSB</u>	<u>ALL CLUSTER</u>	<u>OTHER</u>	<u>DOSE=x</u>	<u>DSB</u>	<u>ALL CLUSTER</u>	<u>OTHER</u>
<u>BLADDER</u>	$y=48,63*x$	$y=3880*x$	$y=2666*x$	<u>PTV</u>	$y=54,42*x$	$y=5637,7*x$	$y=3946*x$	<u>RECTUM</u>	$y=45,59*x$	$y=3637,6*x$	$y=2499,5*x$

---

## 3.4 ΔΕΥΤΕΡΟΣ ΤΡΟΠΟΣ ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑΣ ΤΩΝ ΤΙΜΩΝ ΔΟΣΗΣ (SCRIPT-ΑΝΑΛΥΣΗ)

Ο πρώτος τρόπος επεξεργασίας των τιμών δόσης και εύρεσης των βλαβών είναι ένας πολύ καλός και αποδοτικός τρόπος διαχείρισης πληθώρας τιμών, όπως είχαμε και εμείς. Ειδικά μιας και αποδείξαμε ότι οι βλάβες του DNA (DSB, ALL CLUSTERS, OTHER) εξαρτώνται γραμμικά από τη δόση που απορροφάται από το εκάστοτε όργανο.

Ένας άλλος τρόπος επεξεργασίας των δόσεων και προσομοίωσης τους μέσω του MCDS, είναι αυτός με τη χρήση ειδικού προγράμματος που είχαμε στη διάθεση μας. Το πρόγραμμα (script) αυτό δομήθηκε σε γλώσσα προγραμματισμού JAVA και μας το προσέφερε ο διδακτορικός φοιτητής της Σχολής Εφαρμοσμένων Μαθηματικών και Φυσικών Επιστημών του ΕΜΠ (ΣΕΜΦΕ) Σπύρος Καλοσπύρος και ήταν καθορισμένο για να επιτελεί τις εξής λειτουργίες:

- Έπαιρνε από ένα αρχείο Excel τις τιμές των δόσεων, που τις είχαμε καταχωρήσει νωρίτερα με συγκεκριμένη δομή, και δημιουργούσε όλα τα αρχεία input σε έναν άλλο φάκελο. Τα αρχεία input, ανάλογα εάν αφορούσαν τα καρκινικά κύτταρα ptn ή τα υγιή bladder και rectum, είχαν διαφορετική δομή όπως είδαμε και παραπάνω (διαφορετικό μέγεθος, συγκέντρωση οξυγόνου κλπ). Αυτό είχε προγραμματιστεί από πριν στο script οπότε μόλις δημιουργούσε τα αρχεία input αυτά ήταν σωστά διαρθρωμένα και έτοιμα για το επόμενο βήμα αυτό της επεξεργασίας από το MCDS.
- Στη συνέχεια έπαιρνε τα δημιουργημένα αρχεία και τα <<πετούσε>> αυτόματα στο mcds.exe, δηλαδή έκανε τη διαδικασία drag and drop που θα κάναμε εμείς χειροκίνητα για κάθε αρχείο input, αυτόματα. Το μόνο αρνητικό είναι πως επειδή η πληθώρα των τιμών ήταν τέτοια (συνολικά και για τα τρία όργανα περίπου 3000 τιμές δόσεων) το MCDS έτρεχε σχεδόν για μία ολόκληρη μέρα στον υπολογιστή. Στο τέλος όμως είχαμε καταφέρει να τρέξουμε όλες τις τιμές των δόσεων μέσω του MCDS σε αντίθεση



---

με τον πρώτο τρόπο που βρήκαμε στοχαστικά τα αποτελέσματα π.χ. τον αριθμό των DSB.

- Τέλος αφού έτρεχε τις προσομοιώσεις Monte Carlo και αφού είχε εμφανίσει πάλι όλα τα αρχεία output, δημιούργησε ένα αρχείο Excel και έφτιαχνε έναν πίνακα με τα στοιχεία μόνο που μας ενδιέφεραν, δηλαδή από όλα τα αρχεία output έβρισκε το table 2 που όπως είπαμε και σε προηγούμενο κεφάλαιο μας ενδιέφερε και έπαιρνε όλα τα νούμερα για τα DSB, τα ALL CLUSTERS και τα OTHER.

Κατά τη διάρκεια της χρήσης του script χρειάστηκε να γίνει μια βελτίωση για να μπορέσει να εμφανίζει και τη στήλη OTHER που εμπεριέχεται σε κάθε αρχείο output στον πίνακα 2 (table 2). Μετά από προσωπική ενασχόληση αλλά και τη βοήθεια του καλού μου φίλου και φοιτητή της σχολής Ψηφιακών Συστημάτων του Πανεπιστημίου Πειραιώς, Σωτήρη Πινακούλα, καταφέραμε να το διορθώσουμε και πλέον να δουλεύει άρτια. Τέλος για την πληρότητα και πάλι να αναφέρουμε πως το script αποτελείται από δύο κλάσεις JAVA, όπου η πρώτη αντίστοιχα επιτελεί την πρώτη και τη δεύτερη από τις προηγούμενες τρεις διαδικασίες, ενώ η δεύτερη κλάση είναι επιφορτισμένη με την τελευταία διαδικασία. Για την ευκολία του χρήστη δημιουργήθηκαν εκτελέσιμα αρχεία της JAVA (jar files) έτσι ώστε η διαδικασία να γίνεται απλά <<τρέχοντας>> αυτά τα αρχεία και χωρίς να χρειάζεται ο χρήστης να έρχεται σε επαφή με τον πηγαίο κώδικα του προγράμματος.

Παρακάτω παρατίθενται οι εικόνες των προαναφερθέντων διαδικασιών για την καλύτερη κατανόηση αυτών (των διαδικασιών).

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
1	Bladder					PTV				
2	Dose (Gy)	DSB average	DSB SEM	ALL CLUSTERS average	ALL CLUSTERS SEM	Dose (Gy)	DSB average	DSB SEM	ALL CLUSTERS average	ALL CLUSTERS SEM
3	0.033732					1.940478				
4	0.052965					1.946835				
5	0.121292					1.805522				
6	0.140769					1.880128				
7	0.15216					1.909208				
8	0.165843					1.912434				
9	0.172619					1.654695				
10	0.185258					1.835753				
11	0.179572					1.966728				
12	0.185584					1.926691				
13	0.205192					1.870564				
14	0.201318					1.842675				
15	0.184433					1.686561				
16	1.850075					1.808264				
17	1.919158					1.973829				
18	2.035609					2.082085				
19	2.035609					2.002795				
20	1.21638					1.921785				
21	1.327527					1.908228				
22	1.537985					1.841742				
23										

ΕΙΚΟΝΑ 3.26: ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑ ΤΟΥ ΑΡΧΕΙΟΥ EXCEL ΠΟΥ ΔΗΜΙΟΥΡΓΟΥΜΕ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΠΑΡΑΠΑΝΩ ΜΟΡΦΗ ΑΚΡΙΒΩΣ ΜΙΑΣ ΚΑΙ ΤΟ SCRIPT ΕΙΝΑΙ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΙΣΜΕΝΟ ΝΑ ΔΗΜΙΟΥΡΓΕΙ ΑΥΤΟΜΑΤΑ ΑΡΧΕΙΑ INPUT ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΩΝΤΑΣ ΤΙΣ ΤΙΜΕΣ ΤΩΝ ΔΟΣΕΩΝ ΠΟΥ ΒΑΖΟΥΜΕ ΣΤΟ EXCEL ΑΠΟ ΤΟ ΚΕΛΙ 3 ΚΑΙ ΚΑΤΩ. ΜΕΤΑ ΤΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΠΑΙΡΝΕΙ ΑΥΤΕΣ ΤΙΣ ΤΙΜΕΣ ΤΩΝ ΔΟΣΕΩΝ ΚΑΙ ΔΗΜΙΟΥΡΓΕΙ ΑΥΤΟΜΑΤΑ ΤΑ ΑΡΧΕΙΑ INPUT ΜΕ ΤΙΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΥΣ ΠΟΥ ΕΧΟΥΜΕ ΗΔΗ ΘΕΣΕΙ ΜΕΣΑ ΣΤΟ SCRIPT. ΣΗΜΑΝΤΙΚΟ ΕΙΝΑΙ ΝΑ ΠΡΟΣΘΕΣΟΥΜΕ ΟΤΙ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΑΠΟΘΗΚΕΥΣΗ ΤΟΥ ΠΑΡΑΠΑΝΩ ΑΡΧΕΙΟΥ ΠΡΠΕΙ ΝΑ ΠΡΟΣΕΧΟΥΜΕ ΝΑ ΑΛΛΑΞΟΥΜΕ ΤΟΝ ΤΥΠΟ ΤΟΥ ΑΡΧΕΙΟΥ ΣΕ CSV ΟΡΙΟΘΕΤΗΜΕΝΟ ΜΕ ΚΟΜΜΑΤΑ ΓΙΑΤΙ ΤΟ MCDS ΔΕΝ ΑΝΑΓΝΩΡΙΖΕΙ ΚΟΜΜΑΤΑ ΣΑΝ ΥΠΟΔΙΑΣΤΟΛΗ.

##run_baldder.bat	12-Oct-17 4:21 PM	Windows Batch File	21 KB
##run_PTV.bat	12-Oct-17 4:21 PM	Windows Batch File	1 KB
#System_7__Success.txt	12-Oct-17 4:21 PM	Text Document	1 KB
_temp.txt	12-Oct-17 4:21 PM	Text Document	59 KB
bladder3.inp	12-Oct-17 4:21 PM	INP File	1 KB
bladder4.inp	12-Oct-17 4:21 PM	INP File	1 KB
bladder5.inp	12-Oct-17 4:21 PM	INP File	1 KB
bladder6.inp	12-Oct-17 4:21 PM	INP File	1 KB
bladder7.inp	12-Oct-17 4:21 PM	INP File	1 KB
bladder8.inp	12-Oct-17 4:21 PM	INP File	1 KB
bladder9.inp	12-Oct-17 4:21 PM	INP File	1 KB
bladder10.inp	12-Oct-17 4:21 PM	INP File	1 KB
bladder11.inp	12-Oct-17 4:21 PM	INP File	1 KB
bladder12.inp	12-Oct-17 4:21 PM	INP File	1 KB
bladder13.inp	12-Oct-17 4:21 PM	INP File	1 KB
bladder14.inp	12-Oct-17 4:21 PM	INP File	1 KB
bladder15.inp	12-Oct-17 4:21 PM	INP File	1 KB
bladder16.inp	12-Oct-17 4:21 PM	INP File	1 KB
bladder17.inp	12-Oct-17 4:21 PM	INP File	1 KB
bladder18.inp	12-Oct-17 4:21 PM	INP File	1 KB
bladder19.inp	12-Oct-17 4:21 PM	INP File	1 KB
bladder20.inp	12-Oct-17 4:21 PM	INP File	1 KB
bladder21.inp	12-Oct-17 4:21 PM	INP File	1 KB
bladder22.inp	12-Oct-17 4:21 PM	INP File	1 KB
bladder23.inp	12-Oct-17 4:21 PM	INP File	1 KB
bladder24.inp	12-Oct-17 4:21 PM	INP File	1 KB
bladder25.inp	12-Oct-17 4:21 PM	INP File	1 KB
bladder26.inp	12-Oct-17 4:21 PM	INP File	1 KB
bladder27.inp	12-Oct-17 4:21 PM	INP File	1 KB
bladder28.inp	12-Oct-17 4:21 PM	INP File	1 KB
bladder29.inp	12-Oct-17 4:21 PM	INP File	1 KB
bladder30.inp	12-Oct-17 4:21 PM	INP File	1 KB

ΕΙΚΟΝΑ 3.27: ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑ ΑΠΟ ΤΟ SCRIPT ΑΥΤΟΜΑΤΑ ΟΛΩΝ ΤΩΝ ΑΡΧΕΙΩΝ INPUT ΜΕ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΤΙΜΩΝ ΔΟΣΗΣ ΠΟΥ ΤΟΥ ΔΩΣΑΜΕ ΣΑΝ ΕΙΣΟΔΟ ΑΠΟ ΤΟ EXCEL (ΠΡΟΗΓΟΥΜΕΝΟ ΒΗΜΑ). ΜΕ ΤΟ SCRIPT ΟΠΩΣ ΚΑΤΑΛΑΒΑΙΝΕΙ ΚΑΝΕΙΣ ΜΠΟΡΟΥΜΕ ΑΥΤΟΜΑΤΑ ΝΑ ΔΗΜΙΟΥΡΓΗΣΟΥΜΕ ΤΟ ΣΥΝΟΛΟ ΤΩΝ ΑΡΧΕΙΩΝ INPUT ΠΟΥ ΘΕΛΟΥΜΕ (ΚΑΙ ΤΑ 3000 ΣΤΗΝ ΠΡΟΚΕΙΜΕΝΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ) ΚΑΙ ΟΧΙ ΜΟΝΟ 25 ΟΠΩΣ ΚΑΝΑΜΕ ΣΤΟΝ 1<sup>ο</sup> ΤΡΟΠΟ. ΣΤΗ ΣΥΝΕΧΕΙΑ <<ΤΡΕΧΟΥΜΕ>> ΤΑ ΔΥΟ ΑΡΧΕΙΑ .BAT ΠΟΥ ΦΑΙΝΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΑΡΧΗ ΤΗΣ ΦΩΤΟΓΡΑΦΙΑΣ ΤΑ ΟΠΟΙΑ ΘΑ ΞΕΚΙΝΗΣΟΥΝ ΤΗ ΜΑΚΡΑ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΤΗΣ ΠΡΟΣΟΜΟΙΩΣΗΣ, ΜΕΣΩ ΤΟΥ MCDS, ΑΥΤΟΜΑΤΑ ΟΛΩΝ ΤΩΝ ΑΡΧΕΙΩΝ INPUT.

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U
1	BLADDER					PTV								RECTUM							
2	Dose (Gy)	DSB average	DSB SEM	Other average	Other SEM	ALL CLUSTERS average	ALL CLUSTERS SEM	Dose (Gy)	DSB average	DSB SEM	Other average	Other SEM	ALL CLUSTERS average	ALL CLUSTERS SEM	Dose (Gy)	DSB average	DSB SEM	Other average	Other SEM	ALL CLUSTERS average	ALL CLUSTERS SEM
3	2.050287	100	1.38E-01	5466	5.65E-01	7955	5.86E-01	2.070558	113	1.93E-01	8170	8.41E-01	11673	8.71E-01	0.86075	39	5.42E-02	2150	2.22E-01	3130	2.31E-01
4	2.044214	99	1.37E-01	5450	5.64E-01	7932	5.84E-01	2.060265	112	1.92E-01	8130	8.37E-01	11615	8.67E-01	0.817937	37	5.15E-02	2040	2.11E-01	2980	2.19E-01
5	2.038144	99	1.37E-01	5434	5.62E-01	7908	5.82E-01	2.108109	115	1.97E-01	8319	8.56E-01	11885	8.87E-01	1.067424	49	6.72E-02	2670	2.76E-01	3880	2.86E-01
6	2.001624	97	1.34E-01	5337	5.52E-01	7767	5.72E-01	2.101662	114	1.96E-01	8293	8.54E-01	11848	8.84E-01	0.939176	43	5.91E-02	2350	2.43E-01	3420	2.52E-01
7	1.979859	96	1.33E-01	5279	5.46E-01	7682	5.66E-01	2.055952	112	1.92E-01	8113	8.35E-01	11591	8.65E-01	0.866226	40	5.45E-02	2170	2.24E-01	3150	2.32E-01
8	1.981326	96	1.33E-01	5282	5.46E-01	7688	5.66E-01	2.102103	114	1.96E-01	8295	8.54E-01	11851	8.84E-01	0.820291	37	5.16E-02	2050	2.12E-01	2980	2.20E-01
9	2.132867	104	1.43E-01	5687	5.88E-01	8276	6.09E-01	2.07064	113	1.93E-01	8171	8.41E-01	11673	8.71E-01	0.764542	35	4.81E-02	1910	1.98E-01	2780	2.05E-01
10	2.123748	103	1.43E-01	5662	5.85E-01	8240	6.07E-01	2.072572	113	1.93E-01	8178	8.42E-01	11684	8.72E-01	1.041936	48	6.56E-02	2600	2.69E-01	3790	2.79E-01
11	2.124379	103	1.43E-01	5664	5.86E-01	8243	6.07E-01	2.091219	114	1.95E-01	8252	8.49E-01	11789	8.80E-01	0.923581	42	5.81E-02	2310	2.39E-01	3360	2.47E-01
12	2.034696	99	1.37E-01	5425	5.61E-01	7895	5.81E-01	2.05096	112	1.91E-01	8093	8.33E-01	11562	8.63E-01	0.864384	39	5.44E-02	2160	2.23E-01	3140	2.32E-01
13	2.027157	99	1.36E-01	5405	5.59E-01	7866	5.79E-01	2.072182	113	1.93E-01	8177	8.42E-01	11682	8.72E-01	0.794804	36	5.00E-02	1990	2.05E-01	2890	2.13E-01
14	2.049117	100	1.38E-01	5463	5.65E-01	7951	5.86E-01	2.155467	117	2.01E-01	8505	8.76E-01	12152	9.07E-01	0.746581	34	4.70E-02	1870	1.93E-01	2720	2.00E-01
15	1.880633	91	1.26E-01	5014	5.18E-01	7297	5.37E-01	2.095955	114	1.95E-01	8271	8.51E-01	11816	8.82E-01	0.706393	32	4.45E-02	1770	1.83E-01	2570	1.89E-01
16	2.102231	102	1.41E-01	5605	5.80E-01	8157	6.01E-01	2.083781	113	1.94E-01	8223	8.46E-01	11747	8.76E-01	0.666303	30	4.19E-02	1670	1.72E-01	2420	1.79E-01
17	2.199804	107	1.48E-01	5865	6.06E-01	8536	6.29E-01	2.113324	115	1.97E-01	8339	8.58E-01	11914	8.89E-01	1.032925	47	6.50E-02	2580	2.67E-01	3760	2.77E-01
18	2.174629	106	1.46E-01	5798	6.00E-01	8438	6.21E-01	2.111139	115	1.97E-01	8331	8.58E-01	11902	8.88E-01	0.914924	42	5.76E-02	2290	2.36E-01	3330	2.45E-01
19	2.12851	104	1.43E-01	5675	5.87E-01	8259	6.08E-01	2.146461	117	2.00E-01	8470	8.72E-01	12101	9.03E-01	0.834026	38	5.25E-02	2080	2.16E-01	3030	2.23E-01
20	2.115024	103	1.42E-01	5639	5.83E-01	8207	6.04E-01	2.162948	118	2.02E-01	8535	8.79E-01	12194	9.10E-01	0.762032	35	4.80E-02	1900	1.97E-01	2770	2.04E-01
21	2.131509	104	1.43E-01	5683	5.88E-01	8271	6.09E-01	2.111475	115	1.97E-01	8332	8.58E-01	11904	8.88E-01	0.721411	33	4.54E-02	1800	1.86E-01	2620	1.93E-01
22	2.076457	101	1.39E-01	5536	5.72E-01	8057	5.93E-01	2.082383	113	1.94E-01	8217	8.46E-01	11740	8.76E-01	0.680755	31	4.28E-02	1700	1.76E-01	2480	1.82E-01
23	2.045574	99	1.37E-01	5454	5.64E-01	7937	5.85E-01	2.111373	115	1.97E-01	8331	8.58E-01	11903	8.88E-01	0.650307	30	4.09E-02	1630	1.68E-01	2370	1.74E-01
24	2.148369	104	1.44E-01	5728	5.92E-01	8336	6.14E-01	2.117847	115	1.98E-01	8357	8.60E-01	11940	8.91E-01	1.017133	46	6.40E-02	2540	2.63E-01	3700	2.72E-01
25	2.163154	105	1.45E-01	5767	5.96E-01	8393	6.18E-01	2.144242	117	2.00E-01	8461	8.71E-01	12088	9.02E-01	0.892878	41	5.62E-02	2230	2.31E-01	3250	2.39E-01
26	2.154795	105	1.45E-01	5745	5.94E-01	8361	6.16E-01	2.141004	117	2.00E-01	8448	8.70E-01	12070	9.01E-01	0.802364	37	5.05E-02	2010	2.07E-01	2920	2.15E-01
27	2.158213	105	1.45E-01	5754	5.95E-01	8374	6.17E-01	2.1498	117	2.01E-01	8483	8.73E-01	12120	9.04E-01	0.747901	34	4.71E-02	1870	1.93E-01	2720	2.00E-01
28	ΕΙΚΟΝΑ 3.28: Η ΠΑΡΑΠΑΝΩ ΕΙΚΟΝΑ ΔΕΙΧΝΕΙ ΤΟ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ ΟΛΗΣ ΤΗΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑΣ. ΔΗΛΑΔΗ ΑΦΟΥ ΤΕΛΕΙΩΣΕΙ Η ΠΡΟΜΟΙΩΣΗ ΟΛΩΝ																				

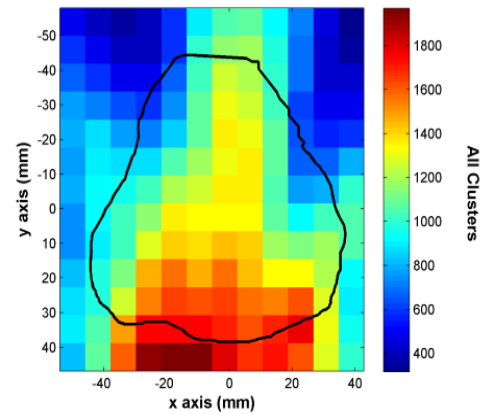
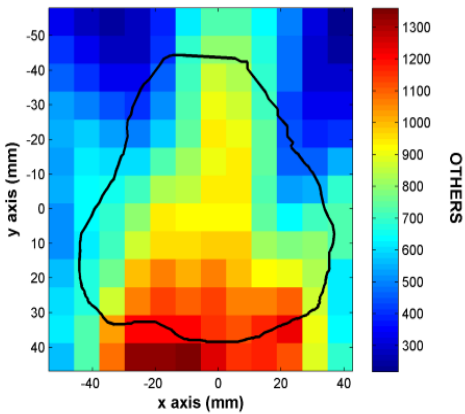
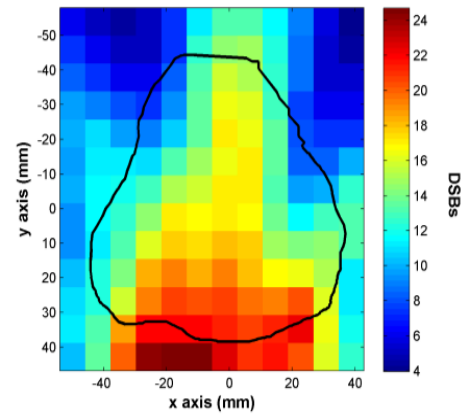
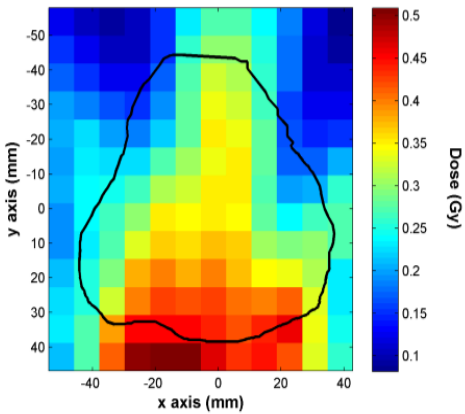
ΤΩΝ ΑΡΧΕΙΩΝ INPUT ΔΗΜΙΟΥΡΓΕΙΤΑΙ ΤΟ ΠΑΡΑΠΑΝΩ ΑΡΧΕΙΟ EXCEL ΤΟ ΟΠΟΙΟ ΠΕΡΙΕΧΕΙ ΟΛΕΣ ΤΙΣ ΒΛΑΒΕΣ ΠΟΥ ΕΠΑΓΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΚΑΘΕ ΔΟΣΗ ΚΑΙ ΓΙΑ ΚΑΘΕ ΟΡΓΑΝΟ ΕΞΧΩΡΙΣΤΑ. ΕΜΑΣ ΜΑΣ ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΥΝ ΚΥΡΙΩΣ ΟΙ ΤΙΜΕΣ ΤΩΝ ΣΤΗΛΩΝ ΜΕ ΤΟ ΠΙΟ ΕΝΤΟΝΟ ΧΡΩΜΑ (B,D,F K.O.K.). ΦΥΣΙΚΑ Ο ΠΑΡΑΠΑΝΩ ΠΙΝΑΚΑΣ ΕΙΝΑΙ ΠΟΛΥ ΜΕΓΑΛΟΣ ΚΑΙ ΦΘΑΝΕΙ ΜΕΧΡΙ ΤΗ ΓΡΑΜΜΗ 980 ΜΙΑΣ ΚΑΙ ΟΙ ΔΟΣΕΙΣ ΟΠΩΣ ΠΡΟΑΝΑΦΕΡΘΗΚΕ ΕΙΝΑΙ ΓΙΑ ΚΑΘΕ ΟΡΓΑΝΟ ΓΥΡΩ ΣΤΙΣ 900 ΑΡΑ ΣΥΝΟΛΙΚΑ 3000. ΣΤΗΝ ΕΙΚΟΝΑ ΦΑΙΝΕΤΑΙ Ο ΠΙΝΑΚΑΣ ΜΕΧΡΙ ΤΗΝ ΓΡΑΜΜΗ 28.

Συμπερασματικά, η χρήση του script βοήθησε πολύ στο να επιταχύνουμε τους υπολογισμούς μας και να μπορούμε να έχουμε αποτελέσματα, που είναι σίγουρα ορθά μιας και με το script καταφέραμε και κάναμε όλες τις προσομοιώσεις για κάθε μία τιμή δόσης από τις συνολικά 3000 που είχαμε! Η ενασχόληση και με τους δύο τρόπους έδειξε, πως τα αποτελέσματα και με τον πρώτο τρόπο, παρ' ότι είναι στοχαστικός, δηλαδή προβλέπει τις βλάβες μέσω μια μαθηματικής σχέσης, είναι αν όχι ίδια με αυτά του δεύτερου τρόπου (με τη χρήση του script) πάρα πολύ κοντά. Με τη δυνατότητα αυτή πλέον, μπορούμε να προβλέπουμε με σημαντική ακρίβεια μέσω της μαθηματικής σχέσης που συνδέει τη δόση και τις βλάβες, την ποσότητα των βλαβών του DNA, γνωρίζοντας μόνο τη δόση. Στην ουσία ο δεύτερος τρόπος επιβεβαιώνει πειραματικά την ικανότητα, που έχει ο πρώτος να μας καθορίζει τις τελικές βλάβες και τέλος μας δίνει τη δυνατότητα να προσομοιώνουμε πολύ μεγάλο πλήθος δεδομένων μέσω του MCDS που ήταν αδύνατο και αντιπαραγωγικό να γίνει χειρωνακτικά.

---

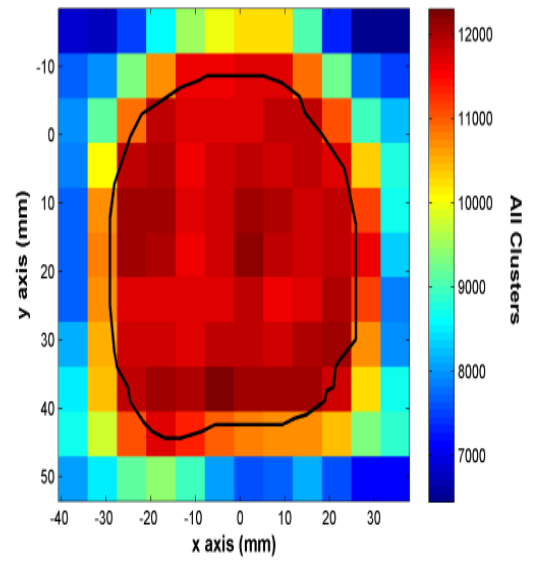
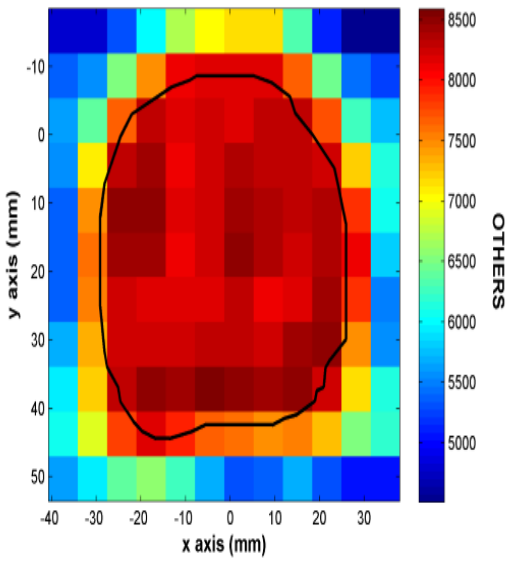
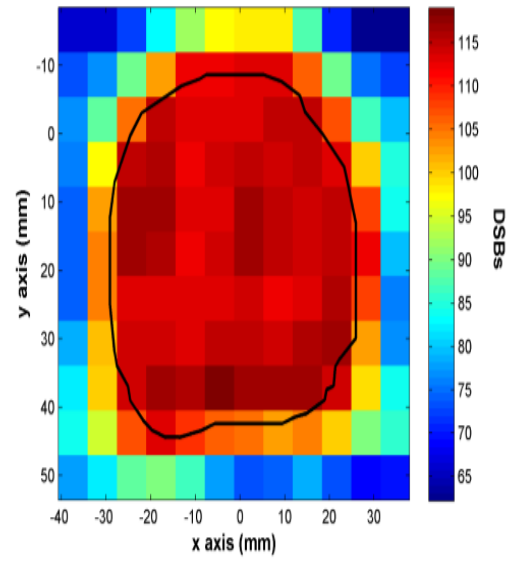
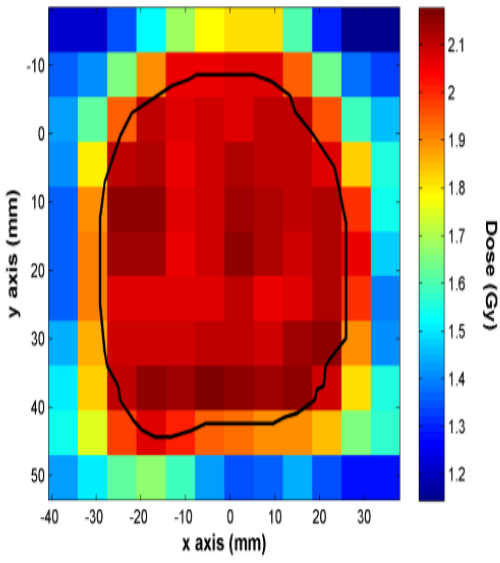
## 3.5 ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΣΕ DICOM ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΑ - ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΣΕ VOXEL

~1000 voxels cube including Bladder



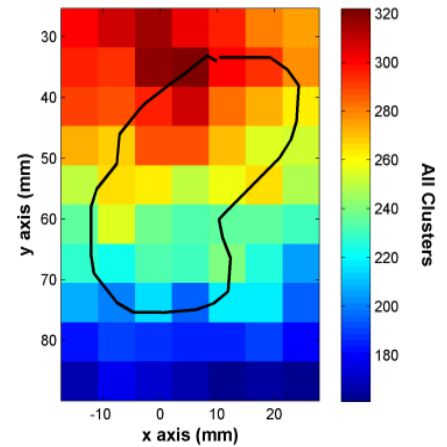
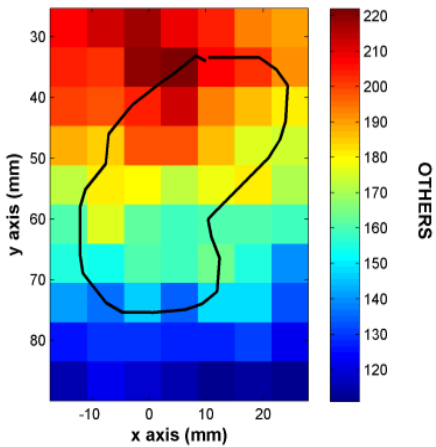
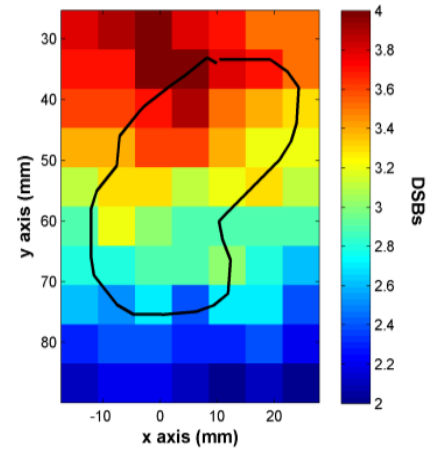
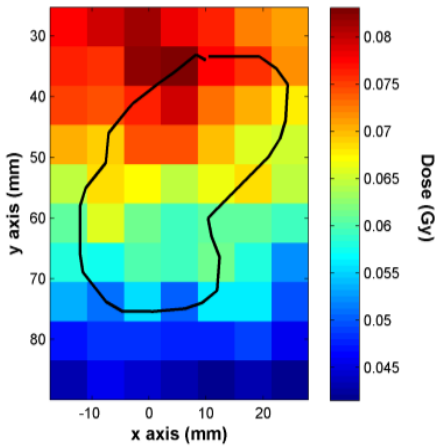
---

~1000 voxels cube including PTV



---

~1000 voxels cube including Rectum



Μέσα από τη συνεργασία με την Ιατρική Αθηνών είχαμε στην κατοχή μας την ανάλυση και αναπαράσταση των δόσεων σε διαγράμματα όπου φαίνονται οι περιοχές έντασης της ακτινοβολίας (με κόκκινο βαθύ μεγαλύτερη δόση συνεπώς και περισσότερες βλάβες DSBs, OTHERS, ALL CLUSTERS). Στην εργασία αυτή μελετήθηκαν οι εξής τιμές δόσεων:

Για PTV (προστάτης) από 1.95316774 έως 2.26492195 Gy

Για Rectum (ορθό) από 0.05018890 έως 2.18498038 Gy

Για Bladder (κύστη) από 0.04877037 έως 2.20602768 Gy

---

Με αυτά τα διαγράμματα φαίνεται εύκολα ταυτόχρονα τόσο η ένταση της δόσης όσο και η ποσότητα των βλαβών που δημιουργεί αυτή. Ακόμη επιβεβαιώνεται η γραμμικότητα που συνδέει τη δόση με τις επαγόμενες βλάβες.

---

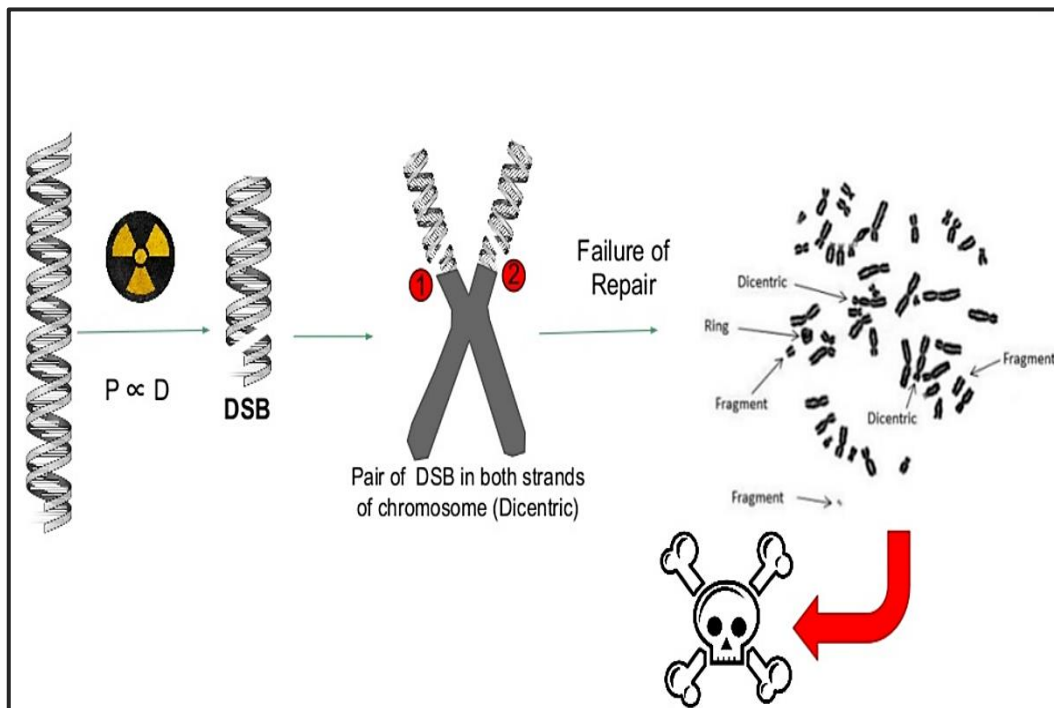
## 3.6 ΟΙ ΚΑΜΠΥΛΕΣ ΕΠΙΒΙΩΣΗΣ ΤΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ-ΜΟΝΤΕΛΟ LQ

Το εργαλείο που χρησιμοποιείται συχνότερα για ποσοτικές προβλέψεις των εξαρτήσεων της δόσης στην ακτινοθεραπεία είναι το γραμμικό-τετραγωνικό μοντέλο (L)inear-(Q)uadratic. Συνοπτικά, το LQ model έχει τις ακόλουθες χρήσιμες ιδιότητες για την πρόβλεψη των επιδράσεων των δόσεων:

- i. Είναι ένα μηχανιστικό (που γίνεται με τρόπο μηχανικό και τυπικό χωρίς να παίρνει υπόψη τις επί μέρους ιδιαιτερότητες), βιολογικά βασισμένο, μοντέλο.
- ii. Έχει αρκετά λίγες παραμέτρους για να είναι πρακτικό.
- iii. Τα περισσότερα άλλα μηχανιστικά μοντέλα κυτταρικής θανάτωσης προβλέπουν τις ίδιες εξαρτήσεις κλασματικών δόσεων, όπως και το LQ.
- iv. Έχει καλά τεκμηριωμένες προγνωστικές ιδιότητες για αποτελέσματα δόσης στο εργαστήριο.
- v. Είναι αρκετά καλά πιστοποιημένο, πειραματικά και θεωρητικά, μέχρι περίπου 10 Gy ανά κλάσμα, και θα ήταν λογικό για χρήση μέχρι περίπου 18 Gy ανά κλάσμα. Μέχρι σήμερα, δεν υπάρχουν ενδείξεις για προβλήματα κατά την εφαρμογή του LQ στην κλινική.[56]



Είναι σαφές ότι η ραδιοθεραπευτική απόκριση, τόσο για τον έλεγχο του όγκου όσο και για τις επιπλοκές, κυριαρχείται από τη θανάτωση των κυττάρων. Το LQ model είναι ένα μηχανιστικό μοντέλο θανάτωσης κυττάρων. Στο LQ model θα αναφερθούμε στις DSB και στις αλλοιώσεις βάσεων ως τις κύριες αλλοιώσεις που λαμβάνουν μέρος. Η κυτταρική θανάτωση συμβαίνει μέσω χρωμοσωμικών αλλοιώσεων, όπως είναι οι δικεντρικές ανωμαλίες, που σχηματίζονται όταν ζεύγη κοντινών DSB επανέρχονται στραβά το ένα στο άλλο. Η αύξηση του χρόνου έκθεσης επιτρέπει την επιδιόρθωση του πρώτου DSB πριν από την παραγωγή του δεύτερου και η προσέγγιση LQ ποσοτικοποιεί αυτό το αποτέλεσμα. Στην παρακάτω εικόνα φαίνεται η βάση για το μηχανιστικό μοντέλο LQ. Εικόνα 3.29 [57]



ΕΙΚΟΝΑ 3.29: Η ΜΗΧΑΝΙΣΤΙΚΗ ΒΑΣΗ ΓΙΑ ΤΟ ΜΟΝΤΕΛΟ LQ. ΑΡΧΙΚΑ Η ΠΡΟΣΠΙΠΤΟΥΣΑ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑ ΕΠΑΓΕΙ DSB. ΣΤΗ ΣΥΝΕΧΕΙΑ ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΔΗΜΙΟΥΡΓΗΘΕΙ ΖΕΥΓΟΣ DSB ΚΑΙ ΣΤΑ ΔΥΟ ΣΚΕΛΗ ΤΟΥ ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΟΣ (ΔΙΚΕΝΤΡΙΚΟ). ΟΤΑΝ ΔΕΝ ΕΠΙΤΥΓΧΑΝΕΤΑΙ Η ΕΠΙΔΙΟΡΘΩΣΗ ΤΩΝ DSB ΤΟΤΕ ΕΠΕΡΧΕΤΑΙ Ο ΚΥΤΤΑΡΙΚΟΣ ΘΑΝΑΤΟΣ.

---

**Ο φορμαλισμός του LQ model.** Το LQ model είναι το μοντέλο που περιγράφει τον κυτταρικό θάνατο, τόσο για τα καρκινικά κύτταρα όσο και για αυτά των υγιών ιστών. Ο μηχανισμός που λαμβάνει υπόψη το LQ περιγράφεται παρακάτω.

- Η πιο βασική βιολογική αρχή που χρησιμοποιείται είναι πως η ακτινοβολία επάγει ένα ζεύγος από DSB με μία μόνο τροχιά ακτινοβόλησης.
- Αυτά τα DSB μπορούν να επιδιορθωθούν με ρυθμό πρώτης τάξης σταθεράς  $\lambda$  (όπου  $\lambda = \ln 2 / T_{1/2}$ , με  $T_{1/2}$  να είναι ο χρόνος ημίσειας επιδιόρθωσης)
- Αν για το ίδιο χρονικό διάστημα στο ίδιο κύτταρο υπάρχουν πάνω από μία DSB (που έχουν δημιουργηθεί από διαφορετική ακτινοβόληση, διαφορετικά δηλαδή φωτόνια) τότε μπορεί να έχουμε το misrepair των DSB που αναφέραμε και πιο πάνω σε ένα δικεντρικό (χρωμόσωμα) και να επέλθει ο κυτταρικός θάνατος.
- Οι δύο ξεχωριστές DSB μπορούν να συμβούν σε διαφορετικούς χρόνους κατά τη διάρκεια της θεραπείας, επιτρέποντας την επιδιόρθωση του πρώτου DSB πριν από το misrepair.
- Μια τροχιά ακτινοβολίας μπορεί όμως, επίσης να προκαλέσει μια θανατηφόρα βλάβη από μόνη της.
- Το σύνολο των θανατηφόρων βλαβών για το κύτταρο, που δημιουργούνται συμβολίζεται με  $Y$  (yield) και ισούται με το άθροισμα των βλαβών που επάγονται από μία ακτίνα (τροχιά) ακτινοβόλησης (που είναι γραμμικά εξαρτώμενες από τη δόση  $\alpha D$ ) και των βλαβών που επάγονται από δύο ακτίνες ακτινοβόλησης (που είναι ανάλογες με το τετράγωνο της δόσης  $\beta D^2$ ).

$$Y = \alpha D + \beta D^2$$

- Επειδή τα δύο ξεχωριστά DSB μπορούν να επιδιορθωθούν πριν να οδηγήσουν σε ένα μη αναστρέψιμο γεγονός, ο δεύτερος όρος της εξίσωσης ( $\beta D$ ) τροποποιείται από τον παράγοντα χρόνου Lea-Catcheside ( $G$ ) για να δείξει την εξάρτηση από τη παράταση της δόσης. Για μεμονωμένα κλάσματα δόσης, το  $G = 1$ .

$$Y = \alpha D + G\beta D^2$$

Γενικότερα όμως το G μπορεί να υπολογιστεί ανάλογα με τον τρόπο ακτινοβολήσης, δηλαδή με το πόσα κλάσματα δόσης έχω, τι διαφορά υπάρχει χρονικά μεταξύ αυτών κλπ, από την παρακάτω σχέση.

$$G = (2/D^2) \int_{-\infty}^{\infty} \dot{D}(t) dt \int_{-\infty}^t e^{-\lambda(t-t')} \dot{D}(t') dt'$$

- Οι θανατηφόρες βλάβες θεωρείτο ότι ακολουθούν τη κατανομή Poisson από κύτταρο σε κύτταρο. Ως εκ τούτου, το επιζών κλάσμα (surviving fraction SF) είναι:

$$SF = e^{-Y} \quad (1)$$

$$SF = e^{-(\alpha D + \beta D^2)} \quad , \text{για } G=1 \quad (2)$$

$$SF = e^{-(\alpha D + G\beta D^2)} \quad (3)$$

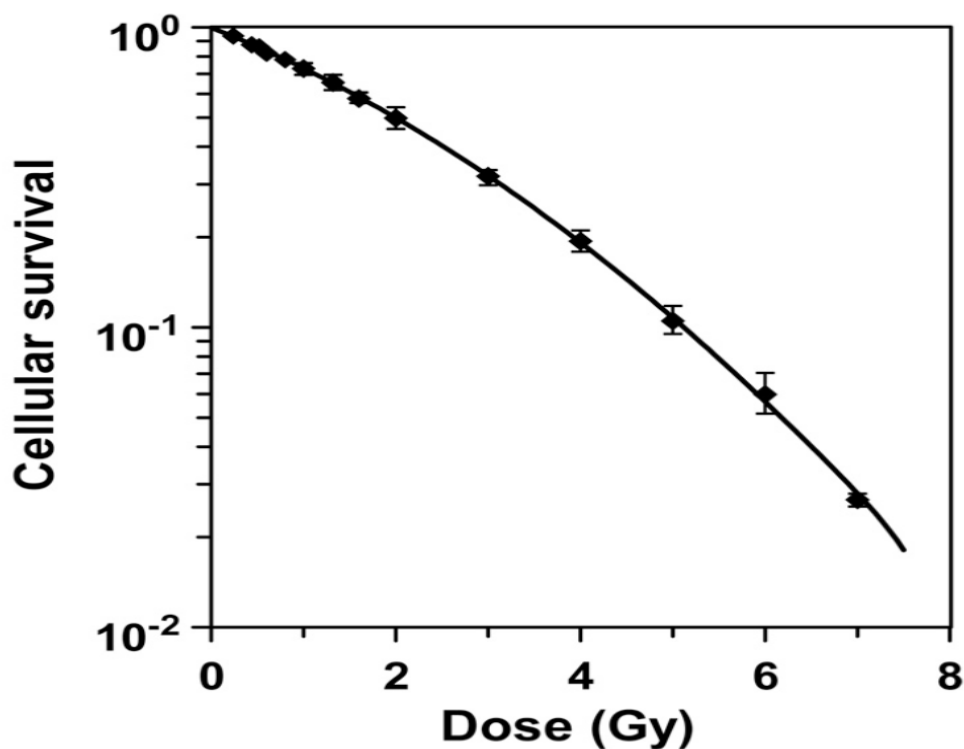
### LQ model και εύρος δόσεων

Ο στόχος εδώ είναι να καθορίσουμε μέχρι τι δόσεις είναι επαρκές το μοντέλο (LQ) ανάλογα και με τον τύπο του καρκίνου (διαφορετικό εύρος δόσεων για προστάτη και καρκίνο πνεύμονα). Δηλαδή να δούμε αν το μοντέλο επιβίωσης των κυττάρων είναι ικανό να προβλέψει ικανοποιητικά την επιβίωση σε σχέση με την πραγματικότητα.

Επομένως, το γενικό ερώτημα είναι εάν το LQ model, που περιγράφηκε στο προηγούμενο τμήμα περιγράφει τις ραδιοθεραπευτικές σχετικές δόσεις ανά κλάσμα στην περιοχή από 2 Gy έως 18 Gy, για παράδειγμα. Θα συζητήσουμε πρώτα μερικά πειραματικά δεδομένα in vitro και in vivo για να απαντήσουμε στην ερώτηση και στη συνέχεια θα συζητήσουμε μερικά εναλλακτικά μηχανιστικά μοντέλα στις εξισώσεις LQ και τον πιθανό αντίκτυπό τους, σχετικά με τις προβλέψεις που βασίζονται σε LQ.

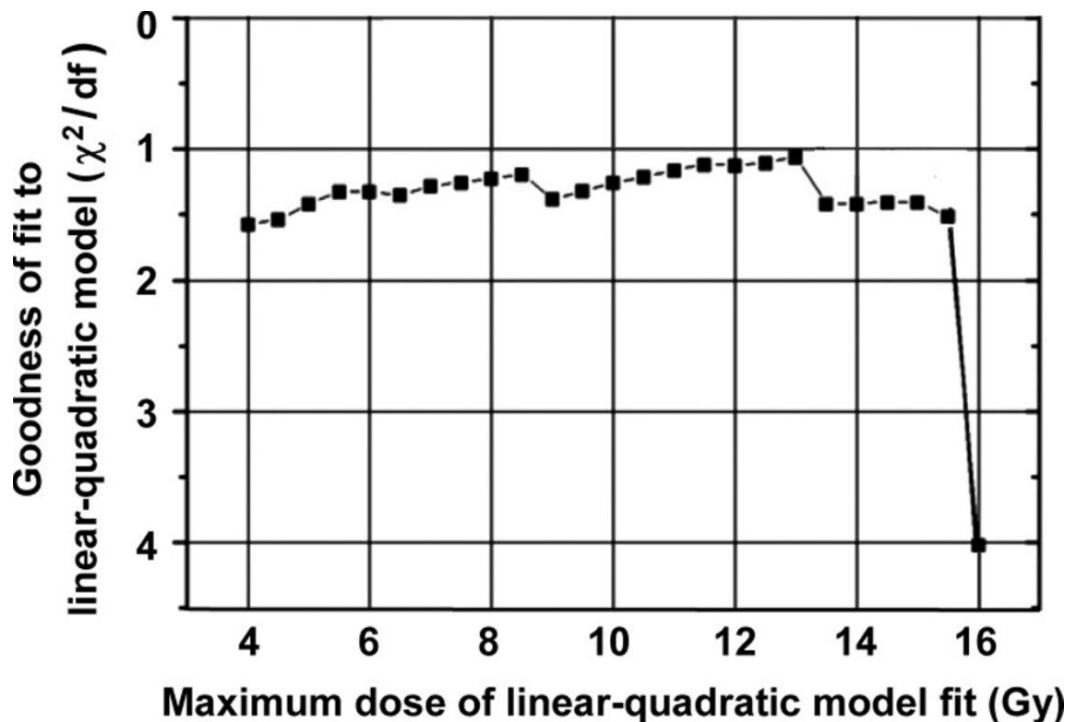
**In vitro.** Δεν είναι εύκολο να δημιουργηθούν ακριβείς μετρήσεις της κυτταρικής επιβίωσης σε υψηλές δόσεις ακτινοβολίας. Μια πρόσφατη προσέγγιση σε αυτό το πρόβλημα είναι η χρήση του DNA flow cytometry για την καταμέτρηση του

αριθμού των κυττάρων, αντί για την καταμέτρηση ομαδοποιημένων κυττάρων (colonies). Αυτή η προσέγγιση μπορεί να παράγει πολύ υψηλά στατιστικά στοιχεία και να καθορίσει ακριβείς καμπύλες επιβίωσης. Το παρακάτω σχήμα δείχνει τέτοια δεδομένα επιβίωσης για ακτινοβολημένα κύτταρα CHO (Chinese hamster ovary), δηλαδή κύτταρα ωοθηκών από χάμστερ, όπου μπορεί να φανεί ότι τα τυπικά σφάλματα μπορούν να γίνουν πολύ μικρά με αυτήν την προσέγγιση.[56]



ΕΙΚΟΝΑ 3.30: ΕΠΙΒΙΩΣΗ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΩΟΘΗΚΩΝ ΚΙΝΕΖΙΚΟΥ ΧΑΜΣΤΕΡ (CHO) ΠΟΥ ΕΧΟΥΝ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΗΘΕΙ ΑΠΟ ΑΚΤΙΝΕΣ Χ. Ο ΑΡΙΘΜΟΣ ΤΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΕΧΕΙ ΚΑΘΟΡΙΣΤΕΙ ΑΠΟ ΤΗΝ ΤΕΧΝΙΚΗ FLOW CYTOMETRY, ΠΕΝΤΕ ΜΕΡΕΣ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΗΣΗ. Η ΚΑΜΠΥΛΗ ΕΙΝΑΙ ΑΥΤΗ ΠΟΥ ΑΝΤΙΣΤΟΙΧΕΙ ΣΤΟ LQ MODEL ΜΕ ΚΑΤΑΛΛΗΛΟ FIT. [37]

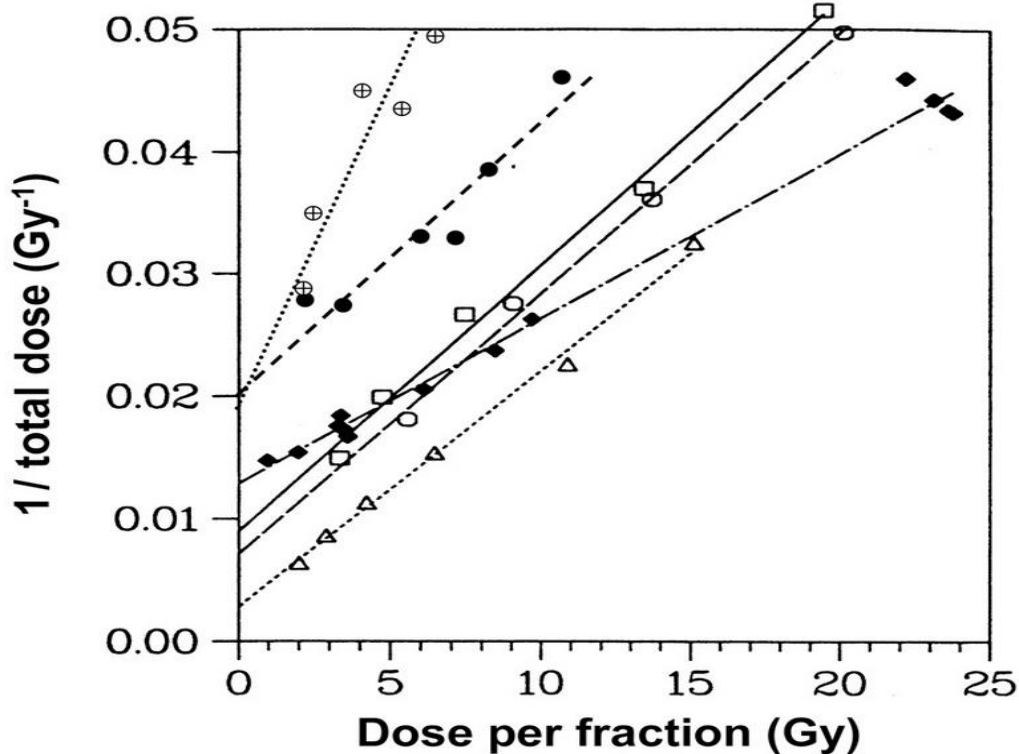
Η προσαρμογή μοντέλου μονής κλάσης LQ (Εξίσωση 3) σε αυτά τα δεδομένα σαφώς ταιριάζει πολύ καλά, δείχνοντας ότι μπορεί να προβλέψει το πρότυπο απόκρισης δόσης πάνω από το εύρος δόσης των 2 έως 7 Gy.



ΕΙΚΟΝΑ 3.31: Η ΚΑΛΗ ΠΡΟΣΑΡΜΟΓΗ ΤΟΥ ΜΟΝΤΕΛΟΥ LQ ΣΤΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΜΕΤΡΗΣΗΣ ΤΗΣ ΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΕΠΙΒΙΩΣΗΣ, ΣΕ ΣΥΝΑΡΤΗΣΗ ΜΕ ΤΗΝ ΚΛΙΜΑΚΑ ΔΟΣΕΩΝ ΠΟΥ ΕΦΑΡΜΟΣΤΗΚΕ. Η ΠΟΣΟΤΗΤΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΕΓΙΝΕ ΤΟ ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ ΕΙΝΑΙ ΤΟ  $\chi^2$  ΑΝΑ ΒΑΘΜΟ ΕΛΕΥΘΕΡΙΑΣ, ΕΠΟΜΕΝΩΣ ΟΙ ΜΙΚΡΟΤΕΡΕΣ ΤΙΜΕΣ ΑΝΤΙΠΡΟΣΩΠΕΥΟΥΝ ΤΙΣ ΚΑΛΥΤΕΡΕΣ ΠΡΟΣΑΡΜΟΓΕΣ ΣΤΟ ΜΟΝΤΕΛΟ LQ. ΓΙΑ ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑ ΤΟ ΑΡΙΣΤΕΡΟΤΕΡΟ ΣΗΜΕΙΟ ΑΝΤΙΠΡΟΣΩΠΕΥΕΙ ΜΙΑ ΚΑΛΗ ΠΡΟΣΑΡΜΟΓΗ ΤΟΥ ΜΟΝΤΕΛΟΥ LQ ΣΕ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΕΠΙΒΙΩΣΗΣ ΣΤΗΝ ΠΕΡΙΟΧΗ ΔΟΣΕΩΝ ΑΠΟ 0 GY ΕΩΣ 4 GY ΚΑΙ ΤΟ ΔΕΞΙΟ ΣΗΜΕΙΟ ΑΝΤΙΠΡΟΣΩΠΕΥΕΙ ΜΙΑ ΛΙΓΟΤΕΡΟ ΚΑΛΗ ΠΡΟΣΑΡΜΟΓΗ ΤΟΥ ΜΟΝΤΕΛΟΥ LQ ΣΤΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΕΠΙΒΙΩΣΗΣ ΣΤΗΝ ΠΕΡΙΟΧΗ ΔΟΣΕΩΝ ΑΠΟ 0 GY ΕΩΣ 16 GY. [37]

**In vivo.** Υπάρχει αρκετά ευρύ φάσμα ποσοτικών in-vivo τελικών σημείων για τα οποία είναι δυνατόν να ελεγχθεί η συμβατότητα με τις προβλέψεις LQ στην περιοχή 2 έως 20 Gy. Το παρακάτω σχήμα, για παράδειγμα, δείχνει κάποια αποτελέσματα από τον Van der Kogel (25) για βλάβη στο νωτιαίο μυελό αρουραίου, από τους Douglas και Fowler (26) για οξεία βλάβη στο δέρμα ποντικού και από την Peck and Gibbs (27) για πρόωρη και όψιμη βλάβη στο λεπτό έντερο ποντικού. Η μορφή του γραφήματος, η λεγόμενη αντιστοίχιση δόσεων  $F_e$ , είναι τέτοια ώστε, εάν εφαρμοστεί ο φορμαλισμός LQ, τα δεδομένα θα πέσουν σε ευθεία γραμμή. Παρόλο που η προσέγγιση αμοιβαίας δόσης δεν είναι μια βέλτιστη μεθοδολογία για την εκτίμηση παραμέτρων (28, 29), παρέχει μια οπτική ένδειξη για το πόσο καλά συμφωνούν τα δεδομένα in-vivo με το μοντέλο LQ, στην περιοχή ενδιαφέροντος της δόσης. Όλα τα ποσοτικά in-vivo τελικά σημεία στο Σχήμα είναι συνεπή με το μοντέλο LQ, σε ένα ευρύ φάσμα δόσεων ανά κλάσμα.

Η εκτεταμένη ανάλυση των γραμμών Fe από το Barendsen (24), χρησιμοποιώντας 12 φυσιολογικά τελικά σημεία απόκρισης των ιστών, κατέληξε στο ίδιο συμπέρασμα. Ενώ υπάρχουν πιο πολύπλοκες μέθοδοι για την αξιολόγηση της συμφωνίας με το μοντέλο LQ.

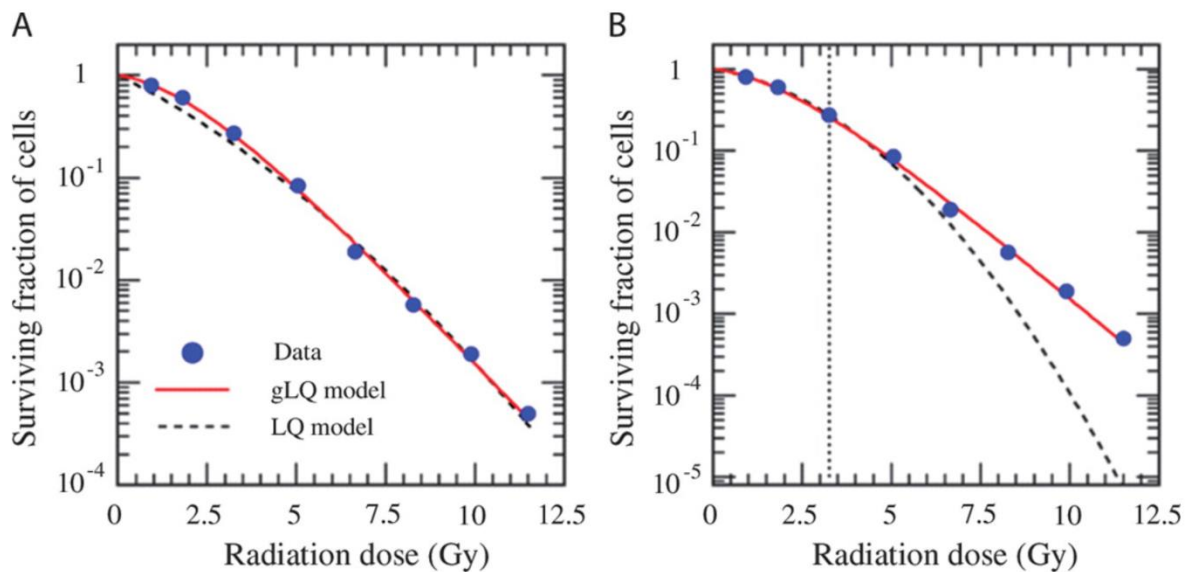


ΕΙΚΟΝΑ 3.32: ΤΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ISOEFFECT ΓΙΑ ΤΗΝ ΚΑΘΥΣΤΕΡΗΜΕΝΗ ΑΠΟΚΡΙΣΗ ΑΠΟ ΤΡΕΙΣ (□ ○ Δ) ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΕΣ ΠΕΡΙΟΧΕΣ ΤΟΥ ΝΩΤΙΑΙΟΥ ΜΥΕΛΟΥ ΤΩΝ ΑΡΟΥΡΑΙΩΝ, ΓΙΑ ΟΞΕΙΑ ΔΕΡΜΑΤΙΚΗ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ (◆) ΣΕ ΠΟΝΤΙΚΙΑ ΚΑΙ ΓΙΑ ΠΡΟΩΡΗ (●) ΚΑΙ ΟΨΙΜΗ (⊕). ΤΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΠΕΙΚΟΝΙΖΟΝΤΑΙ ΓΡΑΦΙΚΑ ΣΕ ΜΙΑ ΦΟΡΜΑ "ΑΜΟΙΒΑΙΑΣ ΔΟΣΗΣ F<sub>e</sub>" ΕΤΣΙ ΩΣΤΕ, ΕΑΝ ΑΚΟΛΟΥΘΗΣΟΥΝ ΜΙΑ ΓΡΑΜΜΙΚΗ-ΤΕΤΡΑΓΩΝΙΚΗ ΣΧΕΣΗ (LQ), ΤΑ ΣΗΜΕΙΑ ΝΑ ΠΕΦΤΟΥΝ ΣΕ ΕΥΘΕΙΑ ΓΡΑΜΜΗ. [37]

Η δακτυλογράφηση "LQ" και "ακτινοθεραπεία" στο PubMed έχει ως αποτέλεσμα πάνω από 600 αποτελέσματα, έτσι γίνεται εύκολα κατανοητό πως το LQ χρησιμοποιείται ευρέως. Ακόμη και με αυτήν την εκτεταμένη χρήση, μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι η χρήση του LQ έχει ως αποτέλεσμα σημαντική μείωση της δόσης ή υπερβολική δόση, για εναλλακτικά συστήματα κλασμάτωσης.

Ποια είναι η περιοχή δόσης ανά κλάσμα για την οποία πρέπει να χρησιμοποιηθεί το μοντέλο LQ λοιπόν; Έχει υποστηριχθεί βάσει τόσο πειραματικών όσο και θεωρητικών εκτιμήσεων, ότι το LQ είναι ένα αξιόπιστο, μηχανιστικά, εύλογο

μοντέλο για το σχεδιασμό πρωτοκόλλων στην κλίμακα δοσολογίας ανά κλάσμα, από 2 έως 10 Gy. Πάνω από 10 Gy, το μοντέλο αναμένεται να καταστεί σταδιακά λιγότερο ακριβές αλλά, βάσει στοιχείων για τα ζώα, είναι ακόμη αποδεκτό για το σχεδιασμό κλινικών δοκιμών βάσει δόσεων ανά κλάσμα από 15 έως 18 Gy.[58]

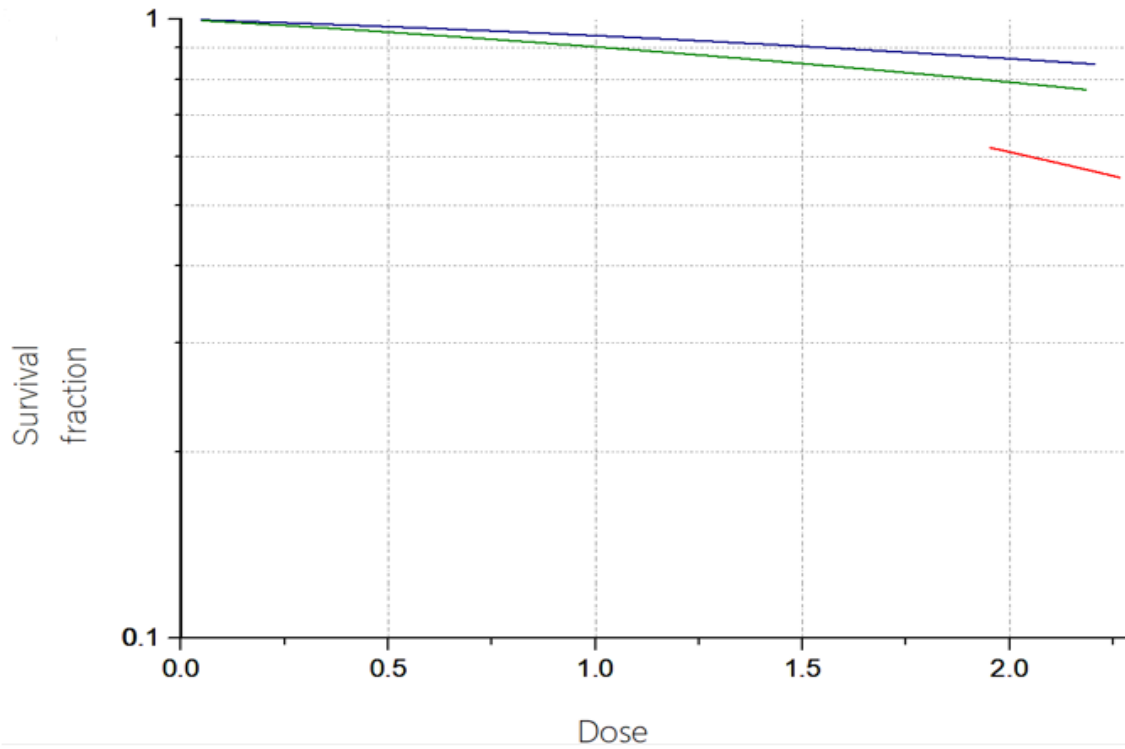


ΕΙΚΟΝΑ 3.33: ΚΑΜΠΥΛΗ ΑΠΟΚΡΙΣΗΣ ΔΟΣΗΣ ΤΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑΣ ΣΤΑ ΚΥΤΤΑΡΑ ΩΘΗΚΩΝ ΚΙΝΕΖΙΚΟΥ ΧΑΜΙΣΤΕΡ. ΤΟΣΟ ΤΑ ΣΥΜΒΑΤΙΚΑ ΜΟΝΤΕΛΑ LQ (ΔΙΑΚΕΚΟΜΜΕΝΕΣ ΚΑΜΠΥΛΕΣ) ΟΣΟ ΚΑΙ ΤΑ ΜΟΝΤΕΛΑ GENERAL LQ (ΣΤΕΡΕΕΣ ΚΑΜΠΥΛΕΣ) ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΗΚΑΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΣΑΡΜΟΓΗ ΤΩΝ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ. (Α) ΠΛΗΡΕΣ ΕΥΡΟΣ ΔΟΣΕΩΝ (0 ΕΩΣ 11,5 GY). (Β) ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΧΑΜΗΛΗΣ ΔΟΣΗΣ ( $\leq 3,25$  GY, ΟΠΩΣ ΥΠΟΔΕΙΚΝΥΕΤΑΙ ΑΠΟ ΤΗΝ ΚΑΘΕΤΗ ΔΙΑΚΕΚΟΜΜΕΝΗ ΓΡΑΜΜΗ). ΟΙ ΚΑΜΠΥΛΕΣ ΑΝΩ ΤΩΝ 3,25 GY ΣΤΟ (Β) ΑΝΤΙΠΡΟΣΩΠΕΥΟΥΝ ΤΙΣ ΠΡΟΒΛΕΨΕΙΣ ΜΟΝΤΕΛΟΥ ΠΟΥ ΒΑΣΙΖΟΝΤΑΙ ΣΕ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΧΑΜΗΛΗΣ ΔΟΣΗΣ. ΤΑ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΙΔΙΑ ΚΑΙ ΣΤΑ ΔΥΟ ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΑ. [39]

Όσο αφορά τώρα τα δικά μας πειραματικά δεδομένα δόσεων μπορούμε να υπολογίσουμε το διάγραμμα επιβίωσης χρησιμοποιώντας τον τύπο (2). Έτσι γνωρίζοντας τα  $\alpha$  και  $\beta$ , που είναι τα μόνα άγνωστα στον τύπο μας μπορούμε να βρούμε το SF. Από τη βιβλιογραφία [59] τα  $\alpha$ ,  $\beta$  είναι για κάθε όργανο:

	$\alpha$	$\beta$
Bladder	0.0878	0.0146
Rectum	0.0484	0.0124
Prostate	0.15	0.0484

Οι καμπύλες επιβίωσης παρατίθενται παρακάτω:



ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ: --- ΚΑΜΠΥΛΗ ΕΠΙΒΙΩΣΗΣ ΓΙΑ ΤΟ ΡΤV (ΠΡΟΣΤΑΤΗ)

--- ΚΑΜΠΥΛΗ ΕΠΙΒΙΩΣΗΣ ΓΙΑ ΤΟ RECTUM (ΚΩΛΟΝ)

--- ΚΑΜΠΥΛΗ ΕΠΙΒΙΩΣΗΣ ΓΙΑ ΤΟ BLADDER (ΚΥΣΤΗ)

Στον άξονα χ θα μπορούσαμε να αντικαταστήσουμε τη δόση με τα DSBs, τα OTHER ή τα ALL CLUSTERS μιας και έχουμε αποδείξει τη γραμμικότητα μεταξύ των μεγεθών αυτών και της δόσης, έτσι το διάγραμμα θα είχε την ίδια μορφή.

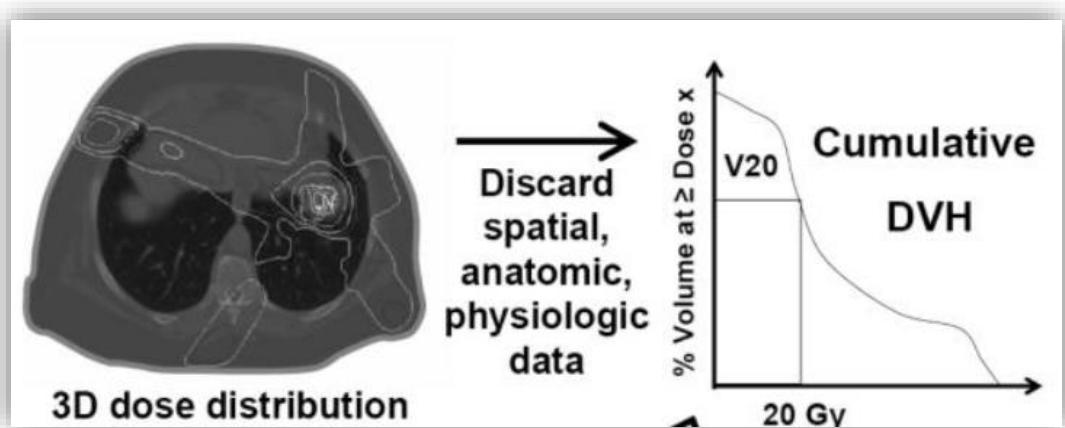


---

## 3.7 ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΑ ΕΠΙΠΛΟΚΩΝ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΙΣΤΩΝ (NORMAL TISSUE COMPLICATION – NTCP)

Η ακτινοθεραπεία στοχεύει στην καταπολέμηση του όγκου με το ελάχιστο δυνατό επιβλαβές αποτέλεσμα στους παρακείμενους υγιείς ιστούς, όπως έχουμε προαναφέρει. Για τον υπολογισμό της ακτινοθεραπείας και την εκτίμηση του αποτελέσματός της, όμως, πρέπει να ληφθούν ορισμένες παράμετροι υπόψιν που έχουν να κάνουν με την απόκριση των υγιών ιστών αλλά και των καρκινικών, στην ακτινοβολία. NTCP (Normal Tissue Complication Probability) είναι το μοντέλο που εκτιμά την απόκριση των υγιών ιστών, ενώ το αντίστοιχο μοντέλο για τους όγκους είναι το TCP (Tumor Control Probability). Για την επίτευξη λοιπόν του αρχικού στόχου της ακτινοθεραπείας, χρειάζεται η, όσο το δυνατό, ελαχιστοποίηση του NTCP με την παράλληλη μεγιστοποίηση του TCP.

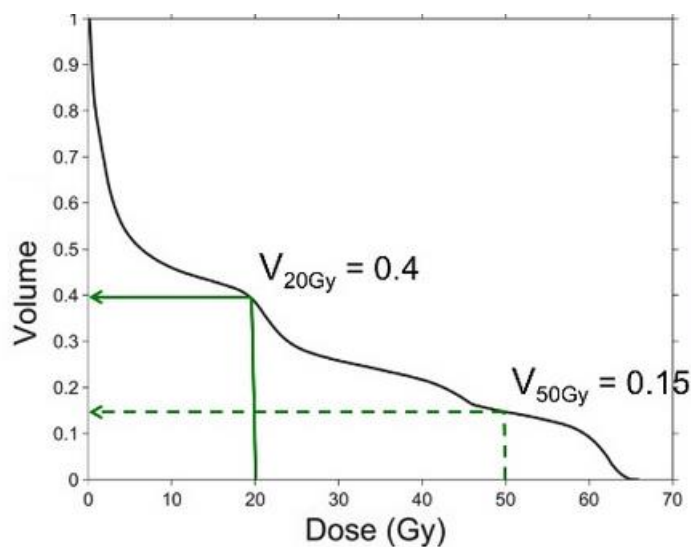
Για να αποκτήσουμε λοιπόν τις κατάλληλες παραμέτρους πρέπει να μελετήσουμε τις 3D απεικονίσεις και πιο συγκεκριμένα να τις απλοποιήσουμε έτσι ώστε να λάβουμε τις κατάλληλες πληροφορίες από τα λεγόμενα πλάνα θεραπείας, όπου θα αναλύσουμε και αργότερα. Πρέπει λοιπόν σύμφωνα και με την παρακάτω εικόνα να μετατρέψουμε τη 3D απεικόνιση σε δυσδιάστατη που ασχολείται μόνο με τον όγκο (όχι tumor), την περιοχή δηλαδή, που λαμβάνει μια ορισμένη



ΕΙΚΟΝΑ 3.34: ΜΙΑ 3D ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΜΕΤΑΤΡΕΠΕΤΑΙ ΣΕ ΕΝΑ ΙΣΤΟΓΡΑΜΜΑ ΛΕΓΟΜΕΝΟ DVH (DOSE VOLUME HISTOGRAM)

τιμή δόσης κατά τη θεραπεία (DVH), χωρίς να ασχολείται με άλλα δεδομένα (φυσιολογίας, ανατομίας οργάνου κλπ).[59]

Το DVH περιέχει την πληροφορία για τη σχέση μεταξύ δόσης και όγκου επί τις εκατό (dose, volume) για μια συγκεκριμένη δομή όπως είναι ο όγκος (tumor) ή ένα όργανο. Έτσι λοιπόν ένα σημείο πάνω στο διάγραμμα αναπαριστά την ποσότητα όγκου επί τις εκατό μιας δομής ή ενός οργάνου (V), που δέχεται τουλάχιστον μια τιμή δόσης (D), όπως φαίνεται και στο παρακάτω διάγραμμα.[60]



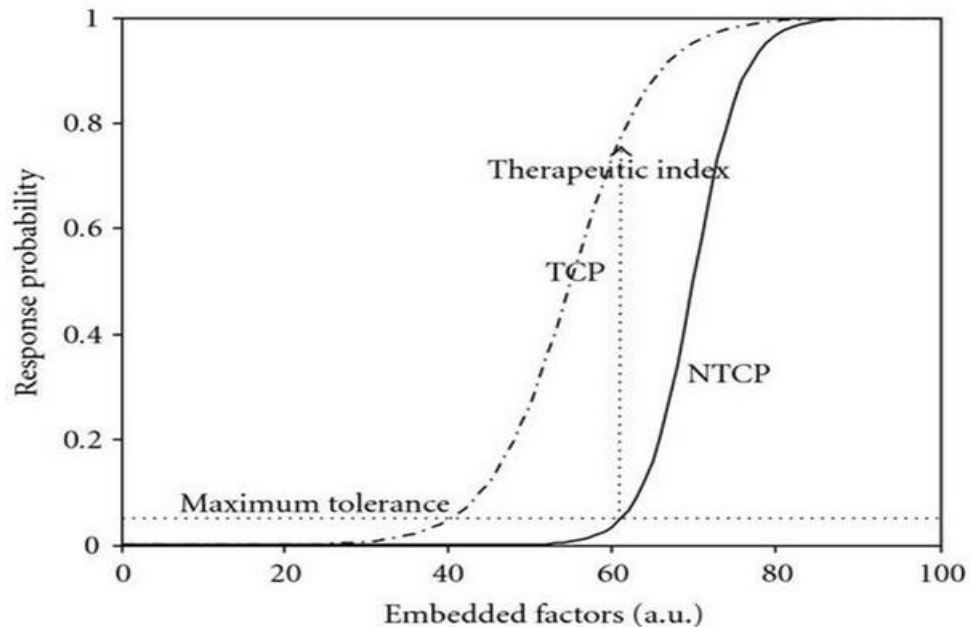
ΕΙΚΟΝΑ 3.35: ΣΧΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΠΑΡΑΣΤΑΣΗ ΤΟΥ ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΟΣ DVH. [40]

Το NTCP λοιπόν χρησιμοποιεί αυτές τις τιμές από το DVH όπως είναι το (V), ως παράγοντες και παραμέτρους πρόβλεψης για να παράγει ένα μέτρο της πιθανότητας των επιπλοκών (probability of complication). Οι ανεξάρτητες μεταβλητές που λαμβάνει υπόψιν το NTCP μπορεί να είναι η δόση (D), το όριο της δόσης που μπορεί να δεχθεί ένα όργανο, κλινικά δεδομένα (ηλικία ασθενούς, καπνιστής κ.α.) κλπ.[59]

Στο παρακάτω διάγραμμα φαίνεται και γίνεται κατανοητό ποιο πρέπει να είναι το <<παραθύρο>> θεραπείας. Αυτό βρίσκεται ανάμεσα στις δύο καμπύλες σιγμοειδής μορφής που αναπαριστούν το TCP και NTCP αντίστοιχα. Όπως φαίνεται για το TCP θέλουμε το μεγαλύτερο δυνατό αποτέλεσμα για τον έλεγχο του όγκου, ενώ για το NTCP θέλουμε το μικρότερο δυνατό αποτέλεσμα για να έχουμε όσο το δυνατό λιγότερες επιπλοκές των υγιών ιστών. Εικόνα 3.36 [59]

---

## Basic strategy of Radiation Therapy: *TCP-NTCP*



ΕΙΚΟΝΑ 3.36: ΣΙΓΜΟΕΙΔΕΙΣ ΚΑΜΠΥΛΕΣ ΑΠΟΚΡΙΣΗΣ ΠΟΥ ΑΝΑΠΑΡΙΣΤΟΥΝ ΤΟ TCP (ΑΡΙΣΤΕΡΑ) ΚΑΙ ΤΟ NTCP (ΔΕΞΙΑ).

---

## 3.8 ΠΛΑΝΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΠΡΟΣΤΑΤΗ

Η διαγνωστική απεικόνιση, συμπεριλαμβανομένης της βοήθειας και της συμβουλής διαγνωστικών ειδικών, είναι απαραίτητη για τον προγραμματισμό της ακτινοθεραπείας. Υπάρχουν τρία βασικά στάδια στον προγραμματισμό της ακτινοθεραπείας, όπου στη βιβλιογραφία αναφέρονται ως κεφάλαια (volumes). Το πρώτο είναι η καταγραφή της θέσης και της έκταση του συνολικού όγκου, δηλαδή τι μπορεί να φανεί, να ψηλαφηθεί ή να απεικονισθεί. Αυτό το στάδιο είναι

---

γνωστό ως GTV (Gross Tumour Volume). Οι εξελίξεις στην απεικόνιση συνέβαλαν στον ορισμό του GTV. Το δεύτερο κεφάλαιο ή το δεύτερο στάδιο, περιέχει το GTV, καθώς και ένα περιθώριο για την υποκλινική διάδοση της ασθένειας, όπου συνεπώς δεν μπορεί να απεικονιστεί πλήρως. Αυτό είναι γνωστό ως CTV (Clinical Target Volume). Είναι το πιο δύσκολο κομμάτι, επειδή δεν μπορεί να οριστεί με ακρίβεια για έναν συγκεκριμένο ασθενή. Παρ' όλα αυτά οι μελλοντικές εξελίξεις στην απεικόνιση, ειδικά προς την κατεύθυνση του μοριακού επιπέδου απεικόνισης, θα επιτρέψουν πιο συγκεκριμένη οριοθέτηση του CTV. Το CTV είναι σημαντικό μέρος της διαδικασίας του προγραμματισμού της ακτινοθεραπείας για να επιτευχθεί επιτυχές αποτέλεσμα. Το τρίτο κεφάλαιο ή στάδιο είναι το PTV (Planning Target Volume). Το στάδιο αυτό επιτρέπει αβεβαιότητες στον προγραμματισμό ή την διαδικασία της θεραπείας. Πρόκειται για μια γεωμετρική ιδέα που έχει σχεδιαστεί για να εξασφαλίσει ότι η δόση ακτινοθεραπείας θα παραδοθεί στο CTV. Ο σχεδιασμός της ακτινοθεραπείας πρέπει πάντα να λαμβάνει υπόψη τις κρίσιμες δομές των υγιών ιστών, γνωστές και ως όργανα σε κίνδυνο (organs at risk ORs), σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία. Οι έννοιες του GTV, του CTV και του PTV έχουν φανεί εξαιρετικά χρήσιμες στην ανάπτυξη της σύγχρονης ακτινοθεραπείας. Η προσοχή στη λεπτομέρεια στον προγραμματισμό της ακτινοθεραπείας είναι ζωτικής σημασίας και επηρεάζει τα αποτελέσματα: «ο διάβολος είναι στη λεπτομέρεια» (“the devil is in the detail”). Ο προγραμματισμός της ακτινοθεραπείας εξαρτάται επίσης από την υψηλής ποιότητας απεικόνιση. Όσο καλύτερη είναι η απεικόνιση, τόσο καλύτερα θα είναι τα αποτελέσματα της ακτινοθεραπείας. [61]

### **Έρευνες και θεωρήσεις.**

Έχουν γίνει πολλές έρευνες που συγκρίνουν πλάνα θεραπείας και τεχνικές για την καλύτερη εξαγωγή πλάνου θεραπείας για καρκίνο του προστάτη. Όπως αναφέραμε και στο προηγούμενο κεφάλαιο υπάρχουν πολλές νέες τεχνικές ακτινοθεραπείας (IMRT, IGRT, SBRT κ.α.), που με τη βοήθεια της τεχνολογίας συμβάλλουν στην επίτευξη του καλύτερου δυνατού αποτελέσματος, σύμφωνα με τις αρχές της ακτινοθεραπείας.

**MCO:** Μια νέα έρευνα που αφορά στον προγραμματισμό και την εφαρμογή ακτινοθεραπείας μέσω της τεχνικής IMRT (Intensity Modulated Radiotherapy), τόσο σε ασθενείς με προστάτη όσο και σε ασθενείς με όγκο στον εγκέφαλο και δημοσιεύθηκε στο BioMed Central, αφορά το λεγόμενο Multicriteria Plan Optimization ή MCO (βελτιστοποίηση πλάνου θεραπείας μέσω πληθώρας

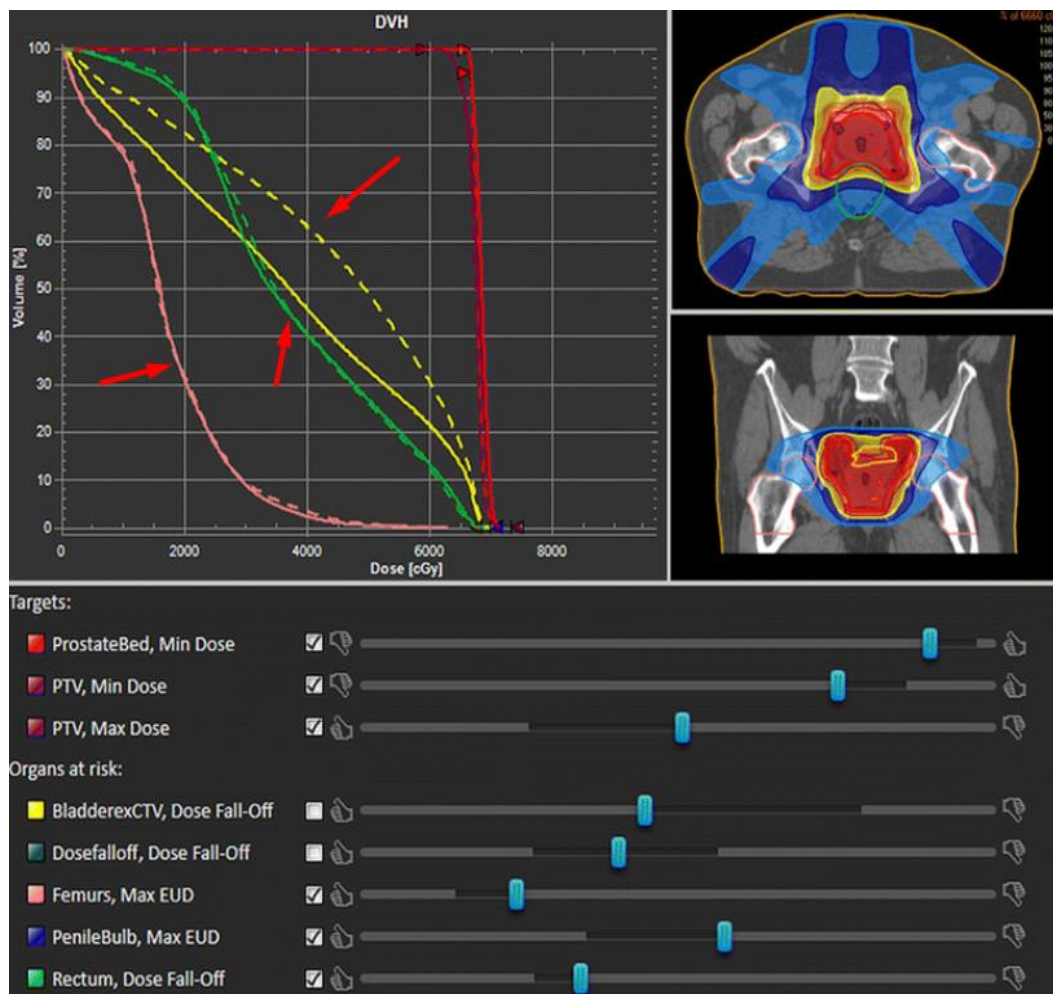
---

κριτηρίων). Στην κλινική πρακτική τα σχέδια θεραπείας παράγονται συνήθως από ειδικούς στη δοσιμετρία ή ιατρούς, μεταφράζοντας γραπτές κλινικές συνταγές σε κατανομές δόσεων. Η βελτιστοποίηση του σχεδίου θεραπείας είναι ένα πολυδιάστατο πρόβλημα, που οδηγεί σε αναπόφευκτες αποκλίσεις μεταξύ στόχων και οργάνων σε κίνδυνο (OAR), έτσι ώστε να μην μπορούν πάντα να εκπληρωθούν όλοι οι κλινικοί στόχοι.[62]

Εκτός από την αλληλεπίδραση μεταξύ γιατρών και σχεδιαστών-προγραμματιστών (planners) για κλινικές αποφάσεις, ο πραγματικός σχεδιασμός είναι συχνά αναποτελεσματικός. Ο σχεδιασμός είναι συχνά διαδικασία δοκιμής και σφάλματος (trial and error process), με την ποιότητα του τελικού πλάνου να εξαρτάται από τις δεξιότητες ή την προσωπική αντίληψη του σχεδιαστή. Οι υπεύθυνοι σχεδιασμού χρησιμοποιούν διαφορετικές δομές βοήθειας και παραμέτρους με βάση την εμπειρία και τη γνώση που έχουν. Το λογισμικό προγραμματισμού MCO εξαλείφει τη χρονοβόρα διαδικασία δοκιμής και σφάλματος για την επιλογή κατάλληλων συντελεστών στάθμισης (weighting factors), στον συμβατικό προγραμματισμό IMRT και απεικονίζει αυτές τις δοσιμετρικές αντισταθμίσεις. Η λειτουργία του προγράμματος βασίζεται μαθηματικά στο μοντέλο βελτιστοποίησης Pareto ή βελτιστοποίηση με πολλαπλά κριτήρια.

Προβλήματα βελτιστοποίησης με πολλαπλά κριτήρια μπορούν να βρεθούν σε διάφορους τομείς : παράγωγη και σχεδιασμός διαδικασιών, οικονομικά, σχεδιασμό αεροσκαφών, πετρελαϊκές βιομηχανίες, σχεδιασμό αυτοκίνητων, ή οπουδήποτε χρειάζεται να παρθεί η καταλληλότερη απόφαση για την εξισορρόπηση όλων των παραγόντων μεταξύ δυο ή περισσότερων αντικρουόμενων στόχων, όπως και στην προκειμένη περίπτωση. Εάν ένα πρόβλημα βελτιστοποίησης με πολλαπλά κριτήρια είναι καλώς ορισμένο, τότε δεν θα υπάρχει μοναδική λύση η οποία ταυτόχρονα να ελαχιστοποιεί τον κάθε στόχο στο ελάχιστο δυνατό. Σε κάθε περίπτωση ένα κριτήριο πρέπει να έχει φτάσει ένα σημείο τέτοιο ώστε κάθε προσπάθεια επιπλέον βελτιστοποίησής του να έχει ως αποτέλεσμα την υποβάθμιση άλλων κριτηρίων. Το να βρεθεί μια τέτοια λύση, και να πιστοποιηθεί το πόσο καλύτερη είναι συγκριτικά με άλλες (γενικά θα υπάρχουν πολλές) είναι ο σκοπός όταν συντίθεται και λύνεται ένα πρόβλημα βελτιστοποίησης με πολλαπλά κριτήρια.[62]

Ο προγραμματισμός MCO περιλαμβάνει τον υπολογισμό μέσω του Pareto, την πλοήγηση του σχεδίου που ακολουθεί και τη δημιουργία του σχεδίου εφαρμογής. Το στάδιο υπολογισμών μέσω του Pareto γίνεται βελτιστοποιώντας διάφορα σταθμισμένα ποσά προκαθορισμένων στόχων θεραπείας. Για  $n$  στόχους υπολογίζονται τουλάχιστον  $n + 1$  πλάνα και ο μέγιστος αριθμός πλάνων δίνεται από το λογισμικό και είναι περίπου  $4n$  (προεπιλεγμένη χρήση για τη μελέτη). Κάθε στόχος της θεραπείας απεικονίζεται στην εικόνα πλοήγησης του συστήματος προγραμματισμού θεραπείας (treatment planning system TPS). Εικόνα 3.37[62]



ΕΙΚΟΝΑ 3.37: ΤΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΤΗΣ ΠΛΟΗΓΗΣΗΣ ΤΟΥ ΜΟ: ΟΙ ΚΑΤΑΝΟΜΕΣ ΤΩΝ ΔΟΣΕΩΝ ΡΥΘΜΙΖΟΝΤΑΙ ΣΕ ΠΡΑΓΜΑΤΙΚΟ ΧΡΟΝΟ ΜΕΤΑΚΙΝΩΝΤΑΣ ΤΟΥΣ ΡΥΘΜΙΣΤΕΣ ΔΙΑΦΟΡΩΝ ΔΟΜΩΝ. ΟΙ ΔΟΣΙΜΕΤΡΙΚΕΣ ΑΛΛΑΓΕΣ ΕΜΦΑΝΙΖΟΝΤΑΙ ΕΠΙΣΗΣ ΣΤΟ ΙΣΤΟΓΡΑΜΜΑ ΟΓΚΟΥ ΔΟΣΗΣ (DVH): ΤΡΕΧΟΥΣΑ ΔΟΣΗ (ΕΥΘΕΙΑ ΓΡΑΜΜΗ), ΠΡΟΗΓΟΥΜΕΝΗ ΔΟΣΗ (ΔΙΑΚΕΚΟΜΕΝΗ).

---

Βελτιώνει την εκάστοτε αντικειμενική λειτουργία και ενημερώνει την κατανομή της δόσης σε πραγματικό χρόνο όταν μετακινείται ο ρυθμιστής. Μετά την πλοήγηση, τα πλάνα ολοκληρώνονται με προσδιορισμό αλληλουχίας πολλαπλών φύλλων διοπτήρα (multileaf collimator MLC) και υπολογισμό τελικής δόσης.

Στην παραπάνω έρευνα έγινε σύγκριση των πλάνων θεραπείας που εξάχθηκαν μέσω του MCO, ανάμεσα σε γιατρούς και ειδικούς προγραμματιστές δοσιμετρίας. Ποιοτικά οι ιδιότητες των πλάνων ήταν παρόμοιες, παρόλο που τα πλάνα που δημιουργήθηκαν από τους ιατρούς και τα κλινικά σχέδια διέφεραν όσο αφορά τους κλινικούς στόχους. Τα προερχόμενα από το γιατρό πλάνα για τον προστάτη, έδειξαν σημαντικά καλύτερη κατανομή των υψηλών δόσεων στις περιοχές του rectum και bladder (υγιείς ιστοί). [62]

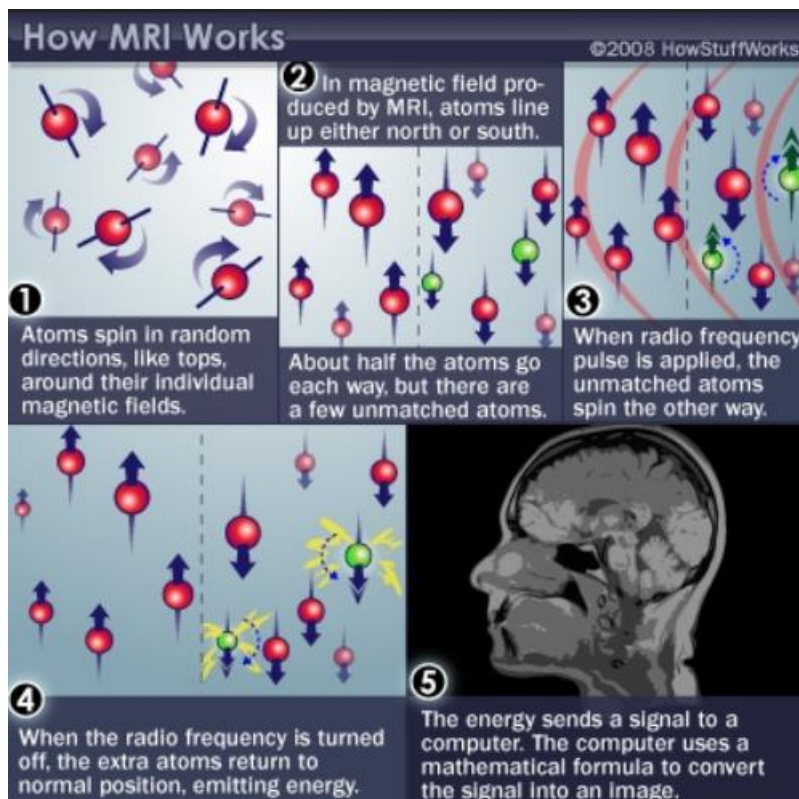
Η προτεινόμενη προσέγγιση τυποποιεί τη διαδικασία σχεδιασμού με τη χρήση ειδικών προτύπων και ενσωματώνει τους ιατρούς πιο στενά στον προγραμματισμό της θεραπείας. Τα ποιοτικά χαρακτηριστικά των πλάνων θεραπείας από τους ιατρούς, ήταν συγκρίσιμα με τα κλινικά σχέδια. Δεδομένης της μείωσης του χρόνου προγραμματισμού του πλάνου και του ίσου ή κατώτερου χρόνου προγραμματισμού των γιατρών, η προσέγγιση αυτή έχει τη δυνατότητα βελτίωσης της αποτελεσματικότητας των επιμέρους τμημάτων που αποτελούν τη διαδικασία της ακτινοθεραπείας. [62]

Έτσι λοιπόν σήμερα η τεχνολογία μας επιτρέπει να χρησιμοποιούμε στο μέγιστο ό,τι δυνατότητες μας παρέχει για την ακριβέστερη απεικόνιση του εκάστοτε όγκου με σκοπό την εξαγωγή του καλύτερου πλάνου θεραπείας. Ένα ακόμη βήμα προς αυτή την κατεύθυνση είναι και η χρήση MRI (μαγνητικής τομογραφίας) μιας και με τη βελτίωση της ορατότητας και της απεικόνισης έναντι της αξονικής τομογραφίας (CT) επιτρέπει την κατάρτιση πιο στοχευμένου πλάνου θεραπείας.

**MRI:** Ο εξεταζόμενος τοποθετείται εντός ισχυρού μαγνητικού πεδίου (τουλάχιστον 1,5 Tesla-15.000 φορές ισχυρότερο από το μαγνητικό πεδίο της γης). Υπό αυτές τις συνθήκες οι πυρήνες υδρογόνου του σώματος (που βρίσκονται σχεδόν σε όλες τις ενώσεις-νερό, λίπος και άλλες οργανικές ενώσεις) προσανατολίζονται παράλληλα ως προς της μαγνητικές γραμμές του πεδίου και εκτελούν μεταπτωτική κίνηση γύρω από τον άξονα των μαγνητικών γραμμών με συγκεκριμένη συχνότητα περιστροφής (συχνότητα Larmor). Είναι φανερό ότι για δεδομένο εξωτερικό πεδίο κάθε τύπος ατομικού πυρήνα εκτελεί μεταπτωτική κίνηση με ορισμένη συχνότητα (ιδιοσυχνότητα), που είναι διαφορετική για κάθε άτομο. Συνεπώς η μεταπτωτική αυτή κίνηση αποτελεί ένα μέσο διερεύνησης των διαφόρων

τύπων πυρήνων που εμπεριέχονται σε ένα σώμα, είτε αυτό είναι δείγμα κάποιας βιολογικής ή χημικής ουσίας είτε είναι ιστός κάποιου εξεταζόμενου.[63]

Κατά την διάρκεια της εξέτασης τα πηνία ραδιοσυχνότητας του μαγνητικού τομογράφου εκπέμπουν RF (ραδιοκύματα) με συχνότητα ίση με αυτή της περιστροφής των πυρήνων (συχνότητα Larmor). Οι πυρήνες απορροφούν την ηλεκτρομαγνητική ενέργεια και αλλάζει η κατάσταση περιστροφής τους. Μετά από την διέγερση με παλμούς RF, ενώ οι τροχιές μεταπίπτουν στην αρχική τους κατάσταση, εκπέμπουν ένα αδύνατο σήμα ραδιοσυχνότητας στην συχνότητα Larmor (με μικρές αποκλίσεις). Το αδύναμο εκπεμπόμενο σήμα RF το οποίο λαμβάνουμε είναι το σήμα μαγνητικού συντονισμού. Το σήμα αυτό φθίνει με την πάροδο του χρόνου και ονομάζεται σήμα ελεύθερης επαγωγικής απόσβεσης (Free Induction Decay). Έπειτα με την εφαρμογή μετασχηματισμού Fourier στο FID (σήμα στο πεδίο του χρόνου) λαμβάνουμε το σήμα στην τελική του μορφή, δηλαδή στο πεδίο των συχνοτήτων.[63]. Εικόνα 3.38 [64]



ΕΙΚΟΝΑ 3.38: ΤΑ ΒΗΜΑΤΑ ΤΗΣ ΜΑΓΝΗΤΙΚΗΣ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑΣ.

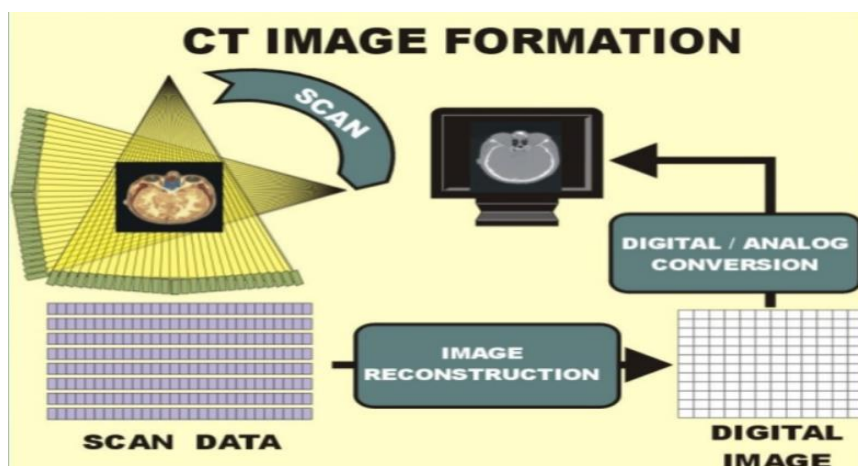


**CT:** Οι αξονικές τομογραφίες λαμβάνονται με ένα μεγάλο όργανο, που καλείται αξονικός τομογράφος. Ο εξεταζόμενος τοποθετείται σε ύπτια θέση σε ένα κινούμενο κάθισμα το οποίο αργά διέρχεται μέσω μιας κυκλικής τρύπας του μηχανήματος. Αποφεύγεται να ακτινοβοληθούν οι οφθαλμοί, γι' αυτό και το κεφάλι τοποθετείται με κλίση  $15^\circ$  προς τα κάτω. Όση ώρα ο εξεταζόμενος βρίσκεται μέσα στην κυκλική περιοχή ακτινοβολείται με ακτίνες Χ ανά τακτά χρονικά διαστήματα. Με αυτήν τη μέθοδο λαμβάνονται κάθετες λεπτές τομές (μεταξύ 0,6-10 χιλιοστών) του ανθρώπινου σώματος, οι οποίες αποτυπώνονται σε φιλμ και εκτυπώνονται σε ειδικό χαρτί, με χρώμα μαύρο - άσπρο και διαφανές.

Οι εικόνες αποθηκεύονται στον υπολογιστή και μπορούν να μεταφερθούν οπουδήποτε. Συνήθως αποθηκεύονται και σε CD που δίδεται στον ασθενή και έτσι μπορεί να γίνει διάγνωση σε οποιονδήποτε άλλον υπολογιστή με τη χρήση κατάλληλων προγραμμάτων.

Τα συμπαγή μόρια φαίνονται καλύτερα. Έτσι απεικονίζεται το εσωτερικό του σώματος και επιτρέπεται στον εξεταστή να αναζητήσει βλάβες μέσα στα όργανα ή να εντοπίσει ανωμαλίες σε σημεία που ήταν αδιανόητο να εντοπιστούν με την απλή ακτινογραφία. Υπάρχει επίσης η δυνατότητα διαμόρφωσης εντυπωσιακών εικόνων τριών διαστάσεων (3D), που βοηθούν πολύ στην ορθοπαιδική και στην αγγειολογία-καρδιολογία.

Ορισμένες φορές η εξέταση γίνεται μετά από ενδοφλέβια έγχυση σκιερής ουσίας (ιωδιούχο σκιαγραφικό), ενώ σε κάποιες ειδικές περιπτώσεις λαμβάνονται πολύ λεπτές τομές 1-2 χιλ.



ΕΙΚΟΝΑ 3.39: ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΤΗΣ ΑΞΟΝΙΚΗΣ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑΣ.

**Πλάνο Θεραπείας προστάτη βασισμένο σε MRI.** Σε μελέτη που έγινε σε 13 ασθενείς με προστάτη χρησιμοποιήθηκε MRI εν συγκρίσει με CT, για την εξαγωγή συμπεράσματος ως προς το ποια μέθοδος είναι η καλύτερη για τον προγραμματισμό πλάνου θεραπείας. [65]

Οι εικόνες φορτώθηκαν σε συγκεκριμένο προγραμματιστικό σύστημα πλάνων θεραπείας και επεξεργασίας, στον οποίο πραγματοποιήθηκε οριοθέτηση, ανασύσταση καθετήρα και προγραμματισμός θεραπείας. Ο προστάτης και οι σπερματοδόχοι θεωρήθηκαν ως το PTV της θεραπείας. Δεν υπήρχε διαφορά στον μετρημένο όγκο του προστάτη μεταξύ CT και MRI.[65]

	A	B	C	D
1	Patient	UltraSound		MRI
2	1	27.2	52.4	30.2
3	2	49.4	40.1	50.2
4	3	N/A	48.1	52.5
5	4	N/A	20.7	18.9
6	5	52	44.4	57.1
7	6	41.1	47.3	36.7
8	7	36.5	41.7	37.4
9	8	N/A	36.4	26.5
10	9	34.9	35.7	28.9
11	10	30.5	46	33.1
12	11	39.5	44.4	38.6
13	12	33.4	27.4	37.9
14	13	38.2	41.4	45.8
15	Mean	38.3	40.4	38
16	SD	7.8	8.7	11

Η ουρήθρα ορίστηκε με το σχηματισμό κύκλου με διάμετρο 3 mm γύρω από τον καθετήρα ούρων. Οι στόχοι για τον προγραμματισμό της δόσης ήταν να καλύφθει τουλάχιστον το 95% του PTV με την προκαθορισμένη δόση (PD = 1,2 Gy / παλμό και 28,8 Gy συνολικά), δηλ.  $V_{100} \geq 95\%$ , ενώ να περιορισθεί η δόση της ουρήθρας στο 140% του PD και η πρωκτική δόση σε 80%. Μια δόση υψηλότερη από την τιμή PD έγινε αποδεκτή για το πολύ 2 cm<sup>3</sup> της ουροδόχου κύστης.[65]

Για κάθε ασθενή δημιουργήθηκε ένα σύνολο τριών σχεδίων θεραπείας: 1) σχέδιο CT, 2) Σχέδιο MRI. και 3) CT-plan<sub>MRI-contours</sub>. Για όλα τα σχέδια καταγράφηκαν ο προστάτης V100 και οι άλλες σημαντικές παράμετροι του DVH για τον στόχο, δηλαδή τον προστάτη V150, V200, D90 και D100. Δεδομένου ότι τα προγράμματα θεραπείας CT και MRI βασίστηκαν σε διαφορετικούς όγκους (volumes), αλλά

---

βελτιστοποιήθηκαν με τις ίδιες παραμέτρους, θέλαμε να συγκρίνουμε την ποιότητα των βελτιστοποιημένων πλάνων. Ως εκ τούτου, υπολογίστηκαν τρεις δείκτες ποιότητας: ο αριθμός διαμόρφωσης (conformation ratio, CN), ο φυσικός λόγος της δόσης (natural dose ratio, NDR) και ο δείκτης ποιότητας (quality index, QI). Αυτοί οι δείκτες ορίζουν μαζί την ποιότητα ενός βελτιστοποιημένου πλάνου.

Για να αξιολογηθεί εάν η κάλυψη της δόσης και οι όγκοι (volumes) υψηλών δόσεων ήταν διαφορετικοί για το <<κάτω>> και <<πάνω>> τμήμα του προστάτη, οι οριοθετημένοι PTV χωρίστηκαν σε υποόγκους (υποπεριοχές), δημιουργώντας δύο νέες περιοχές ενδιαφέροντος (ROI) και για τις δύο μορφές απεικόνισης. Η διαίρεση βασίστηκε στην πιο κεντρική φέτα της CT για το PTV που ορίστηκε. Εφαρμόστηκε το LQ model.[65]

Με τον προγραμματισμό της θεραπείας με βάση τη μαγνητική τομογραφία για βραχυθεραπεία, η πιθανότητα αναντιστοιχίας της θεραπείας μειώνεται. Τα τρέχοντα κλινικά αποτελέσματά μας θα μπορούσαν να βελτιωθούν με τη χρήση σχεδιασμού βάσει μαγνητικής τομογραφίας, λαμβάνοντας υπόψη τα υψηλότερα TCP (tumour control probabilities), που επιτυγχάνονται με τα σχέδια μαγνητικής τομογραφίας. [65]

---

---

## 3.9 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Μέσα από την παραπάνω εργασία αναδεικνύεται η σημασία της εφαρμογής του MCDS για την προσομοίωση της θεραπείας του προστάτη μιας και μας δίνει τη δυνατότητα για εξαγωγή συμπερασμάτων στην επαγωγή βλαβών και την απόκριση υγιών και μη ιστών. Τα αποτελέσματα έδειξαν πως οι προσομοιώσεις και με τους δύο τρόπους επεξεργασίας των τιμών δόσης που είχαμε στην κατοχή μας και δόθηκαν σε ασθενείς (κλινικές και πραγματικές τιμές από θεραπεία προστάτη) είχαν πολύ καλή συμφωνία, εάν όχι εξαιρετική, κάτι που απέδειξε τη γραμμική εξάρτηση μεταξύ δόσεων και επαγόμενων βλαβών DNA. Πρακτικά αυτό σημαίνει πως με γνώση μόνο της τιμής μια δόσης ακτινοβολίας και ορισμένων άλλων παραμέτρων, όπως το ποσοστό οξυγόνου ενός ιστού, το είδος της ακτινοβολίας κ.α, μπορούμε να καθορίσουμε το ποσό και το είδος των επαγόμενων βλαβών του DNA ή και το αντίστροφο που είναι και πιο σημαντικό ίσως, δηλαδή γνωρίζοντας τον αριθμό και το είδος των βλαβών να έχουμε εικόνα της δόσης. Ακόμη μέσω της ανάπτυξης του κώδικα (script) για επεξεργασία των τιμών δόσης, δίνεται η δυνατότητα για την πλήρη αξιοποίηση των δυνατοτήτων του MCDS, αφού καθίσταται δυνατή η προσομοίωση πολλαπλών τιμών δόσης χωρίς την παρέμβαση του χρήστη για την εισαγωγή παραμέτρων στο πρόγραμμα.

Η μελέτη αυτή είχε ως σκοπό την εκτίμηση των τύπων της βλάβης του DNA τόσο στα κύτταρα καρκινικού στόχου (προστάτη), όσο και στα υγιή κύτταρα, προσκείμενων, στον προστάτη, οργάνων (κύστη, ορθό). Η χρήση του MCDS μας έδωσε τη δυνατότητα να προβλέψουμε αυτές τις βλάβες με τις προσομοιώσεις Monte Carlo. Ακόμη μιας και είναι δυνατή η συσχέτιση της δόσης με την επιβίωση των κυττάρων, μέσω του LQ model κατέστη δυνατή η σύνδεση των επαγόμενων βλαβών με την επιβίωση, αφού γνωρίζουμε τη γραμμική εξάρτηση δόσης-βλάβης.

Ακόμη με τη μελέτη αυτή κατέστη δυνατή η μετατροπή του DNA σε ένα εν δυνάμει βιοδοσίμετρο. Δηλαδή μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε το DNA ως βιοδοσίμετρο αφού γνωρίζουμε πλέον για αυτό, το βιολογικό αποτέλεσμα συναρτήσσει της δόσης.

Απόρροια όλων αυτών είναι η βελτιστοποίηση των πλάνων θεραπείας για ασθενείς με καρκίνο. Χρησιμοποιώντας όλη τη δυνατή πληροφόρηση που μπορούν

---

να μας παρέχουν μελέτες σαν και αυτή κάνουμε μικρά αλλά σταθερά βήματα στη δημιουργία πλάνων θεραπείας τα οποία είναι πιο ακριβή τόσο στη δόση όσο και την αποτελεσματικότητα. Με τη δημιουργία και τη χρήση νέων βιοδοσιμέτρων μπορούμε να έχουμε συνεχώς όλο και καλύτερο έλεγχο του όγκου για την αποτελεσματικότερη θεραπεία του καρκίνου.

---

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] “Electromagnetic Spectrum – Less Radiation for You.” [Online]. Available: <http://www.lessrad4u.co.nz/education/electromagnetic-spectrum/>. [Accessed: 25-Feb-2018].
- [2] “Radiobiology.” [Online]. Available: <https://www.med-ed.virginia.edu/courses/rad/radbiol/01physics/phys-04-01.html>. [Accessed: 25-Feb-2018].
- [3] Π.Α.Ασημακόπουλος, *Εισαγωγή στην Πυρηνική Φυσική*. .
- [4] “What is the radioactive particle released in the following nuclear equation  ${}_{74}^{159}\text{W} \rightarrow {}_{72}^{155}\text{Hf} + ?$  | Socratic.” [Online]. Available: <https://socratic.org/questions/what-is-the-radioactive-particle-released-in-the-following-nuclear-equation-159->. [Accessed: 25-Feb-2018].
- [5] “International Physics Masterclasses.” [Online]. Available: <http://atlas.physicsmasterclasses.org/gr/betadecay.htm>. [Accessed: 25-Feb-2018].
- [6] sciencepenguin, “THE NOBEL PRIZE OWNER – WILHELM CONRAD RÖNTGEN,” *web page*, 2014. [Online]. Available: <http://sciencepenguin.com/the-nobel-prize-owner-wilhelm-conrad-rontgen/>. [Accessed: 25-Feb-2018].
- [7] Bras Patol Med Lab, “Wilhelm Röntgen and X-rays creation.”
- [8] Πανεπιστημιακή Φυσική Hugh D. Young Εκδόσεις Παπαζήση.
- [9] Sarah Abdulla, “Production of X-rays.” [Online]. Available: <https://www.radiologycafe.com/radiology-trainees/frcr-physics-notes/production-of-x-rays>. [Accessed: 25-Feb-2018].
- [10] Χ. Παραγωγή, “ $\frac{3}{4}$  Παραγωγή ακτίνων X •,” 1913.
- [11] R. Anderson, M. Lamey, M. MacPherson, and M. Carlone, “Simulation of a medical linear accelerator for teaching purposes,” *J. Appl. Clin. Med. Phys.*, vol. 16, no. 3, p. 5139, May 2015.
- [12] “Physics of Radiation Therapy Lecture III: X-ray Production/Clinical Radiation Generators.”
- [13] “GCE Physics - nuclear medicine: range & effects of radiation; cell destruction.” Available: <http://www.frankswebpace.org.uk/ScienceAndMaths/physics/physicsGCE/D1-3.htm>. [Accessed: 25-Feb-2018].

- 
- [14] Theodoros Maragkoulas, “Φαινόμενο Compton.”
- [15] “Types of Radiation: Gamma, Alpha, Neutron, Beta & X-Ray Radiation Basics.” [Online]. Available: <https://www.mirion.com/introduction-to-radiation-safety/types-of-ionizing-radiation/>. [Accessed: 25-Feb-2018].
- [16] Dr. Dinanath Chevan and Moderator Dr.Mrinal Dey, “Basics of radiation and production of x rays.” [Online]. Available: <https://www.slideshare.net/dbc9427/basics-of-radiation-and-production-of-x-rays>. [Accessed: 25-Feb-2018].
- [17] Βασίλης Στεφανόπουλος, “Lecture Δομική και Χημική Ανάλυση Υλικών.”
- [18] “Chapter 7. Radiation and Radiation Protection (PowerPoint University of Notre Dame).” .
- [19] IAEA, “Radiation Biology: A Handbook for Teachers and Students,” 2010, p. Training Course Series No. 42.
- [20] Βιολογία (Β Γενικού Λυκείου - Γενικής Παιδείας), “ΜΙΑ ΠΕΡΙΗΓΗΣΗ ΣΤΟ ΕΣΩΤΕΡΙΚΟ ΤΟΥ ΚΥΤΤΑΡΟΥ.” [Online]. Available: <http://ebooks.edu.gr/modules/ebook/show.php/DSGL-B106/85/680,2577/>. [Accessed: 25-Feb-2018].
- [21] Joel C. Eissenberg, “Chromosome, Eukaryotic,” *web page*. [Online]. Available: <http://www.biologyreference.com/Ce-Co/Chromosome-Eukaryotic.html>. [Accessed: 25-Feb-2018].
- [22] lumenlearning, “Structure and Function of DNA | Microbiology,” *web page*. [Online]. Available: <https://courses.lumenlearning.com/microbiology/chapter/structure-and-function-of-dna/>. [Accessed: 25-Feb-2018].
- [23] “<http://www.stanfordchildrens.org/content-public/topic/images/33/125933.gif>,” *Image*. [Online]. Available: <http://www.stanfordchildrens.org/content-public/topic/images/33/125933.gif>. [Accessed: 25-Feb-2018].
- [24] E. Paux *et al.*, “A physical map of the 1-gigabase bread wheat chromosome 3B,” *Science*, vol. 322, no. 5898, pp. 101–4, Oct. 2008.
- [25] Γιώργος Τσιπολίτης, “Επίδραση Ιοντιζουσών Ακτινοβολιών.”
- [26] Eustace Kelly, “Biological effects of ionizing radiations - ppt download.” [Online]. Available: <http://slideplayer.com/slide/4576553/>. [Accessed: 25-Feb-2018].
- [27] R. Baskar, K. A. Lee, R. Yeo, and K. W. Yeoh, “Cancer and radiation therapy:

- 
- current advances and future directions," *Int J Med Sci*, vol. 9, no. 3, pp. 193–199, 2012.
- [28] Κ. Δρ Κωνσταντίνος Ε Βοργιάς, "ΕΠΙΔΙΟΡΘΩΣΗ ΤΟΥ DNA."
- [29] Ρ. . Αλέξανδρος Γ. Γεωργακίλας, "Συσχετισμός μηχανισμών επαγωγής οξειδωτικών βλαβών DNA με καρκινογένεση." [Online]. Available: <http://slideplayer.gr/slide/11467679/release/woothree>. [Accessed: 25-Feb-2018].
- [30] Professor (Dr.) Namrata Chhabra, "DNA Damage, Repair and Clinical significance," *Biochemistry for Medics (lecture notes)*. [Online]. Available: <https://www.slideshare.net/namarta28/dna-damage-and-repair-31989711>. [Accessed: 25-Feb-2018].
- [31] E. L. Gillette and S. M. Gillette, "Principles of radiation therapy.," *Semin. Vet. Med. Surg. (Small Anim).*, vol. 10, no. 3, pp. 129–34, Aug. 1995.
- [32] κ.Μπεθάνης, "ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΩΝ ΣΤΗΝ ΥΛΗ."
- [33] "File:SI Radiation dose units.png - Wikimedia Commons." [Online]. Available: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:SI\\_Radiation\\_dose\\_units.png](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:SI_Radiation_dose_units.png). [Accessed: 25-Feb-2018].
- [34] O. Desouky, N. Ding, and G. Zhou, "Targeted and non-targeted effects of ionizing radiation," *J. Radiat. Res. Appl. Sci.*, vol. 8, no. 2, pp. 247–254, Apr. 2015.
- [35] NDT Resource Center, "Stochastic Effects," *web page*. [Online]. Available: <https://www.nde-ed.org/EducationResources/CommunityCollege/RadiationSafety/biological/stochastic/stochastic.htm>. [Accessed: 25-Feb-2018].
- [36] Cyberphysics, "Effects of Ionizing Radiation," *web page*. [Online]. Available: <http://www.cyberphysics.co.uk/topics/radioact/effects.htm>. [Accessed: 25-Feb-2018].
- [37] "Characteristics of deterministic effects:" [Online]. Available: [http://www.hko.gov.hk/education/dbcp/rad\\_health/eng/r4\\_1.htm](http://www.hko.gov.hk/education/dbcp/rad_health/eng/r4_1.htm). [Accessed: 25-Feb-2018].
- [38] Λ. Ι. Φ. Π.Δημητρίου, Αναπληρωτής Καθηγητής Ιατρικής Φυσικής, Π.Παπαγιάννης, "Βιολογικά αποτελέσματα της έκθεσης σε ιονίζουσα ακτινοβολία," *Κεφάλαιο 4*.
- [39] H. Harada *et al.*, "Implications of somatic mutations in the AML1 gene in radiation-associated and therapy-related myelodysplastic syndrome/acute



- 
- myeloid leukemia.," *Blood*, vol. 101, no. 2, pp. 673–80, Jan. 2003.
- [40] N. Τσουκαλέλης, "Οι μακροπρόθεσμοι κίνδυνοι για την υγεία σε σχέση με τις χαμηλές δόσεις ακτινοβολίας."
- [41] CancerQuest, "Cancer Development," *web page*. [Online]. Available: <https://www.cancerquest.org/cancer-biology/cancer-development>. [Accessed: 25-Feb-2018].
- [42] S. C. U. & T. S. Written by Sneha Bhatt | Medically Reviewed by Dr. Sunil Shroff, "External Beam Radiation Therapy for Prostate Cancer." [Online]. Available: <http://www.medindia.net/patients/patientinfo/external-beam-radiation-therapy-for-prostate-cancer.htm>. [Accessed: 25-Feb-2018].
- [43] M. L. Peter Gorayski, Mark B Pinkham, "RACGP - Advances in radiotherapy technology for prostate cancer: What every GP should know."
- [44] Auckland Radiation Oncology, "Image Guided Radiation Therapy," *web page*. [Online]. Available: <http://aucklandradiationoncology.co.nz/treatment-techniques/image-guided-radiation-therapy>. [Accessed: 25-Feb-2018].
- [45] MedWOW Articles, "The Basis of Image Guided Radiotherapy (IGRT)," *web page*. [Online]. Available: <http://www.medwow.com/articles/imaging-equipment/the-basis-of-image-guided-radiotherapy-igrt/>. [Accessed: 25-Feb-2018].
- [46] T. C. Jaffray, DA, JP Bissonnette, "Image Guided Radiotherapy (IGRT)," 1999. [Online]. Available: [https://www.youtube.com/watch?time\\_continue=21&v=tANOY8zxp0E](https://www.youtube.com/watch?time_continue=21&v=tANOY8zxp0E). [Accessed: 25-Feb-2018].
- [47] (researchers at UT Southwestern), "Stereotactic Body Radiation Therapy is the magic cure," *web page*. [Online]. Available: [http://seniorjournal.com/NEWS/Health/2016/20160418\\_End-of-prostate-cancer.htm](http://seniorjournal.com/NEWS/Health/2016/20160418_End-of-prostate-cancer.htm). [Accessed: 25-Feb-2018].
- [48] glassb, "RECENT DEVELOPMENTS IN THE TECHNOLOGY OF RADIATION ONCOLOGY."
- [49] S. Rockwell, I. T. Dobrucki, E. Y. Kim, S. T. Marrison, and V. T. Vu, "Hypoxia and radiation therapy: past history, ongoing research, and future promise.," *Curr. Mol. Med.*, vol. 9, no. 4, pp. 442–58, 2009.
- [50] Radical Radiation Remedy, "The Five Rs of Radiotherapy." [Online]. Available: <http://www.radicalradiationremedy.com/the-five-rs-of-radiotherapy/>. [Accessed: 25-Feb-2018].

- 
- [51] Investopedia, "Monte Carlo Simulation," *web page*. [Online]. Available: <https://www.investopedia.com/terms/m/montecarlosimulation.asp>. [Accessed: 25-Feb-2018].
- [52] Universidade Fernando Pessoa, "Statistical Distribution."
- [53] David Williamson, "Better Project Management Through Beta Distribution | David J. Williamson, PhD, PMP, ITIL."
- [54] P. D. . A. P. of R. O. Robert D. Stewart, "Monte Carlo Damage Simulation (MCDS) Software." [Online]. Available: <http://faculty.washington.edu/trawets/mcdfs/>. [Accessed: 25-Feb-2018].
- [55] D. J. Carlson and A. Professor, "Challenges and opportunities for implementing biological optimization in particle therapy."
- [56] D. J. Brenner, "The linear-quadratic model is an appropriate methodology for determining isoeffective doses at large doses per fraction.," *Semin. Radiat. Oncol.*, vol. 18, no. 4, pp. 234–9, Oct. 2008.
- [57] Dr Santam Chakraborty, "To use or not to use the LQ model at 'high' radiation doses per fraction," *web page*. [Online]. Available: <https://www.slideshare.net/santam/to-use-or-not-to-use-the-lq-model-at-high-radiation-doses-58502629>. [Accessed: 25-Feb-2018].
- [58] J. Z. Wang, Z. Huang, S. S. Lo, W. T. C. Yuh, and N. A. Mayr, "A generalized linear-quadratic model for radiosurgery, stereotactic body radiation therapy, and high-dose rate brachytherapy.," *Sci. Transl. Med.*, vol. 2, no. 39, p. 39ra48, Jul. 2010.
- [59] I. Μαυραγάνη, ""Theoretical calculations of clustered DNA damage in tissues for radiotherapy applications", 2016.
- [60] E. Williams, "From Higgs to the Hospital: Normal Tissue Complication Probability Modeling in Radiation Therapy." [Online]. Available: <https://www.slideshare.net/EricWilliams21/from-higgs-to-the-hospital-normal-tissue-complication-probability-modeling-in-radiation-therapy>. [Accessed: 25-Feb-2018].
- [61] N. G. Burnet, S. J. Thomas, K. E. Burton, and S. J. Jefferies, "Defining the tumour and target volumes for radiotherapy.," *Cancer Imaging*, vol. 4, no. 2, pp. 153–61, Oct. 2004.
- [62] B. S. Müller, H. A. Shih, J. A. Efstathiou, T. Bortfeld, and D. Craft, "Multicriteria plan optimization in the hands of physicians: a pilot study in prostate cancer and brain tumors," *Radiat. Oncol.*, vol. 12, no. 1, p. 168, Dec. 2017.

- 
- [63] C. Lim *et al.*, “Pictorial review. Magnetic resonance for radiotherapy management and treatment planning in prostatic carcinoma,” *Br. J. Radiol.*, vol. 88, no. 1054, p. 20150507, Oct. 2015.
- [64] R.-(R)(MR)(ARRT) & M. E. Todd A. Gould, “Hydrogen Atoms and Magnetic Moments | HowStuffWorks.” [Online]. Available: <https://science.howstuffworks.com/mri3.htm>. [Accessed: 26-Feb-2018].
- [65] A. M. Dinkla *et al.*, “Improved tumour control probability with MRI-based prostate brachytherapy treatment planning,” *Acta Oncol. (Madr.)*, vol. 52, no. 3, pp. 658–665, Apr. 2013.

---

