



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ

**ΣΧΟΛΗ ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΩΝ ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΩΝ ΚΑΙ
ΦΥΣΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ**

ΤΟΜΕΑΣ ΦΥΣΙΚΗΣ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**<< Υπολογισμός Σύνθετων Βλαβών DNA για
Θεραπεία Πρωτονίων με Μεθόδους Προσομοίωσης
Monte Carlo >>**

ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ : ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ ΓΕΩΡΓΑΚΙΛΑΣ

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΕΜΠ

ΔΙΑΚΑΚΗ ΜΑΡΙΑ ΕΠ. ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ

ΚΥΡΙΤΣΗΣ ΑΠΟΣΤΟΛΟΣ ΑΝ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

ΟΝΟΜΑ : ΕΥΓΕΝΙΑ ΛΑΜΠΡΟΠΟΥΛΟΥ Α.Μ.:ge15406

Αθήνα

Οκτώβριος 2023

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Με την ολοένα και περισσότερη αύξηση των κρουσμάτων καρκίνου είναι επιτακτική ανάγκη η εύρεση καινοτόμων θεραπειών . Σε αυτήν την εργασία θα μελετήσουμε την ραδιοθεραπεία με πρωτόνια και πως αυτή είναι μια καλύτερη επιλογή σε σχέση με την συμβατική θεραπεία . Στο πρώτο κεφάλαιο γίνεται μία ανάλυση της φυσικής των ιοντιζουσών ακτινοβολιών με την αλληλεπίδρασή τους με την ύλη . Στο δεύτερο κεφάλαιο γίνεται μια εισαγωγή στην βιολογία του κυττάρου καθώς και των βασικών εννοιών ραδιοβιολογίας . Στο τρίτο κεφάλαιο αναλύεται η βασική φυσική της ραδιοθεραπείας με πρωτόνια . Στο τέταρτο κεφάλαιο παρουσιάζεται το πρόγραμμα το οποίο χρησιμοποιείται στην εργασία . Στο πέμπτο κεφάλαιο βρίσκονται τα αποτελέσματα των βλαβών DNA βλαβών που προκύπτουν από ακτινοβολία πρωτονίων για διάφορες περιπτώσεις . Στο έκτο κεφάλαιο αναλύονται τα συμπεράσματα των αποτελεσμάτων . Τέλος στο παράρτημα βρίσκονται επιπλέον πληροφορίες για διάφορα θέματα της εργασίας .

ABSTRACT

With even more increasing cases of cancer, it is imperative to find new types of therapy. In this thesis we study proton radiotherapy and why proton therapy it's a better selection than conventional radiotherapy. In chapter one there is an analysis of the physics of ionizing radiation through the matter. In chapter two there is an introduction to the biology of the cell and basic concepts of radiobiology. In chapter three there is an analysis of physics of radiation therapy. In chapter four there is a presentation of the program which is used in this thesis. In chapter five there are the results of DNA damages from proton radiation. In chapter six there are the conclusions of results. Finally in the appendix there are more information about some topics of this thesis .

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κύριο Αλέξανδρο Γεωργακίλα καθηγητή του τομέα Φυσικής της ΣΕΜΦΕ και τον κύριο Σπυρίδων Καλοσπύρο υποψήφιο διδάκτορα για την πολύτιμη βοήθειά τους πάνω σε αυτήν την εργασία .

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ:

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 ΙΟΝΤΙΖΟΥΣΕΣ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΕΣ ΚΑΙ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥΣ ΜΕ ΤΗΝ ΥΛΗ

- 1.1) Εισαγωγή στις ιοντίζουσες ακτινοβολίες σελ.7
- 1.2) Απώλεια Ενέργειας Βαρέων Φορτισμένων Σωματιδίων σελ.11
- 1.3) Αλληλεπίδρασεις Φωτονίων και ύλης σελ.12
 - 1.3.1) Φωτοηλεκτρικό φαινόμενο σελ. 12
 - 1.3.2) Σκέδαση Compton σελ.13
 - 1.3.3) Δίδυμη Γένεση σελ.14
 - 1.3.4) Εξασθένιση των ακτίνων- γ σελ.15

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΡΑΔΙΟΒΙΟΛΟΓΙΑΣ

- 2.1) ΤΟ ΕΥΚΑΡΙΩΤΙΚΟ ΚΥΤΤΑΡΟ σελ.16
- 2.2) Η δομή του DNA σελ.20
- 2.3) Βλάβες στο DNA και επιδιόρθωση σελ.21
- 2.4) Απορρόφηση ακτινοβολίας και αλληλεπίδραση με την βιολογική ύλη σελ.25
- 2.5) Μονάδες Ακτινοβολιών σελ.28
- 2.6) Σχετική Βιολογική Επίδραση (RBE) σελ.32
- 2.7) Γραμμικό Τετραγωνικό Μοντέλο σελ.32

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΠΡΩΤΟΝΙΑ

- 3.1) Κατανομή Βάθους – Δόσης διαφόρων σωματιδίων σελ.35
- 3.2) Αλληλεπιδράσεις πρωτονίων σελ.35
- 3.3) Ρυθμός απώλειας ενέργειας σελ.36

- 3.4) Εμβέλεια σελ. 38
- 3.5) Ενέργεια και εμβέλεια στραγγαλισμού σελ. 39
- 3.5.1) Θεωρία του Bohr σελ. 41
- 3.5.2) Θεωρία Landau σελ.42
- 3.5.3) Θεωρία Vanilov σελ.43
- 3.6) Πολλαπλή Σκέδαση Coulomb (MSC) σελ.43
- 3.7) LET πρωτονίων σελ.46
- 3.8) Είδη όγκων που χρησιμοποιείται η θεραπεία πρωτονίων σελ.48
- 3.9) Πλεονεκτήματα θεραπείας πρωτονίων σελ.49
- 3.10) Περιοχές όπου υπάρχουν κέντρα πρωτονίων στον κόσμο σελ.53
- 3.11) Μειονεκτήματα και μελλοντικές προκλήσεις της θεραπείας με πρωτόνια σελ.55

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 ΤΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ MCDS

- 4.1) Εισαγωγή στις μεθόδους Monte Carlo σελ.56
- 4.2) Το Πρόγραμμα MCDS σελ.58

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ σελ.60

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6 ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ ΚΑΙ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ σελ. 85

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7 ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ σελ. 88

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α ΑΡΧΕΙΟ ΕΞΟΔΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ MCDS σελ.88

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Β ΜΙΑ ΑΝΑΛΥΤΙΚΟΤΕΡΗ ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΑΚΤΙΝΙΚΩΝ ΒΛΑΒΩΝ ΣΕ ΚΥΤΤΑΡΑ ΚΑΙ ΙΣΤΟΥΣ σελ.107

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Γ FLASH PROTON THERAPY σελ..108

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ σελ.110

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 Ιοντίζουσες ακτινοβολίες και αλληλεπίδραση με την ύλη

1.1)Εισαγωγή στις ιοντίζουσες ακτινοβολίες

Οι ιοντίζουσες ακτινοβολίες είναι εκείνες οι ακτινοβολίες που έχουν ικανή ενέργεια ώστε κατά την αλληλεπίδραση τους με την ύλη προκαλούν ιοντισμό των ατόμων της . Με το ιοντισμό γίνεται βίαιη αφαίρεση ενός ηλεκτρονίου από το ουδέτερο άτομο λόγω εξωτερικού αιτίου και παράγεται ένα θετικό ιόν και ένα ελεύθερο ηλεκτρόνιο .Λόγω του ιοντισμού των ατόμων ή και μορίων και της διάσπασης χημικών δεσμών έχουν δυσμενή επίδραση οι βιολογικοί οργανισμοί .Στις ιοντίζουσες ακτινοβολίες ανήκουν οι Η/Μ όπως οι γ και X , σωματίδια - α , σωματίδια- β , τα νετρόνια και κάποια σωματίδια που παράγονται τεχνητά ή αποτελούν συνιστώσα της κοσμικής ακτινοβολίας .{1} ,{2},{3} ,{9}

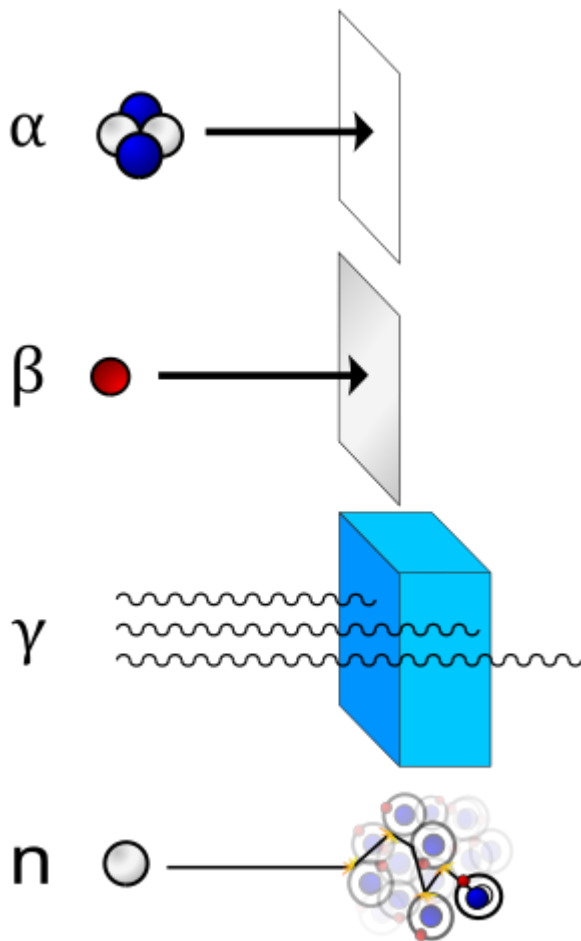
Πιο συγκεκριμένα :

- **Σωματίδια - α** : είναι πολύ βαριά και ταξιδεύουν αργά μέσα στην ύλη. Συνεπώς υπάρχει μεγάλη πιθανότητα να αλληλεπιδράσουν με άτομα στην πορεία τους . Σε κάθε αλληλεπίδραση χάνουν μέρος της ενέργειας τους με αποτέλεσμα να χάνουν γρήγορα όλη τους την ενέργεια και να διεισδύουν σε μικρές αποστάσεις . Δεν μπορούν να διαπεράσουν ένα κομμάτι χαρτί ή την επιφάνεια του δέρματος . Θεωρούνται επικίνδυνα για την υγεία όταν εισέλθουν

στον οργανισμό μας με την κατάποση ή την εισπνοή αντίστοιχου υλικού που τα εκπέμπει .

- **Σωματίδια -β**: είναι πολύ ελαφρύτερα από τα σωματίδια -α και ταξιδεύουν πολύ πιο γρήγορα . Αλληλεπιδρούν πιο αργά με την ύλη και διεισδύουν σε μεγαλύτερες αποστάσεις μέσα στη ύλη .Δεν διαπερνούν λεπτά στρώματα πλαστικού ή μετάλλου. Είναι επικίνδυνα όπως τα σωματίδια -α και διεισδύουν περίπου μέχρι 1 cm στους ιστούς .
- **Ακτίνες Χ και γ** : είναι Η/Μ ακτινοβολίες υψηλής ενέργειας που αλληλεπιδρούν ελάχιστα με την ύλη .Επομένως ταξιδεύουν σε μεγάλες αποστάσεις στο μέσο και θεωρούνται επικίνδυνες για τον άνθρωπο . Η καλύτερη προστασία από αυτές γίνεται με πολλά στρώματα μόλυβδου ή άλλου πυκνού μέσου .
- **Νετρόνια** : χάνουν την ενέργεια τους με σειρά αλληλεπιδράσεων η σημασία των οποίων εξαρτάται κυρίως από την ενέργεια . Για τον λόγο αυτόν χωρίζονται σε 3 ομάδες : τα γρήγορα , τα μεσαία και τα θερμικά . Είναι τρομερά διεισδυτικά και η καλύτερη θωράκιση από αυτά γίνεται με πολλά στρώματα από μπετόν .

{4}

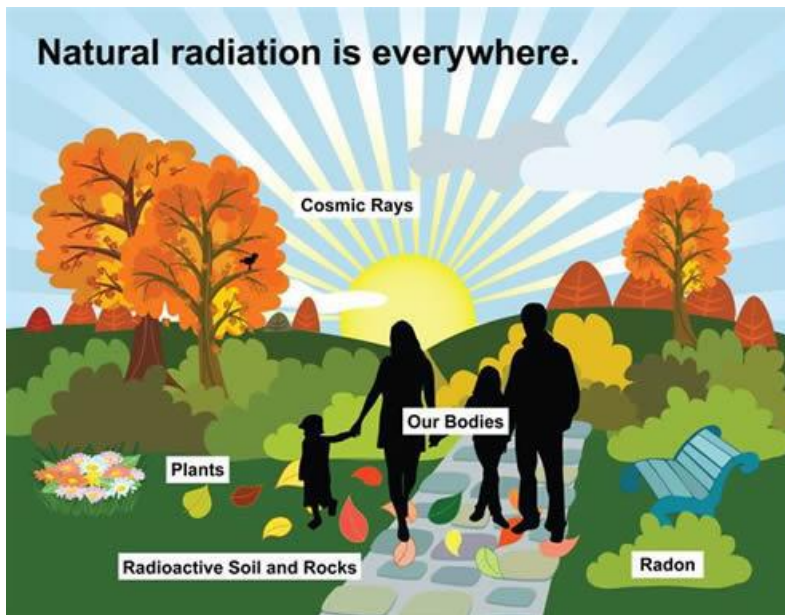


Εικόνα 1.1

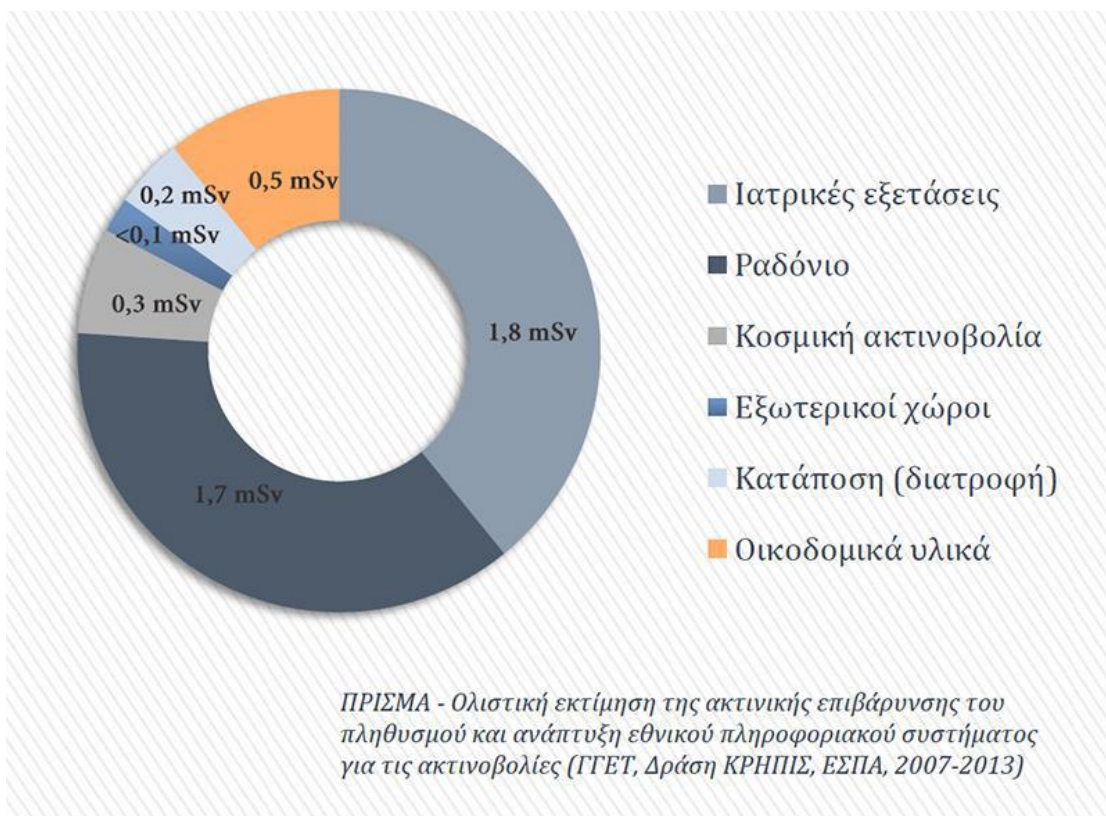
Όλοι οι άνθρωποι δέχονται ακτινοβολία από ένα αρκετά μεγάλο σύνολο πηγών που βρίσκονται γύρω μας είτε φυσικές είτε τεχνητές. Η ακτινοβολία επιδρά στον οργανισμό με πολύπλοκους τρόπους άλλοτε ευεργετικά και άλλοτε βλαβερά . Η δράση της εξαρτάται από το είδος την ένταση και την ενέργεια που μεταφέρει . Παρακάτω βλέπουμε τις φυσικές και τεχνητές πηγές ακτινοβολίας :

Φυσικές πηγές	Τεχνητές Πηγές
Ραδόνιο	Ακτινογραφίες
Κοσμική	Πυρηνική Ιατρική
Γήινη	Προϊόντα Κατανάλωσης
Εσωτερική (^{40}K , ^{14}C , ^{87}Rb , Βαρέα ισότοπα)	Πυρηνικοί Αντιδραστήρες

{6} , {9}

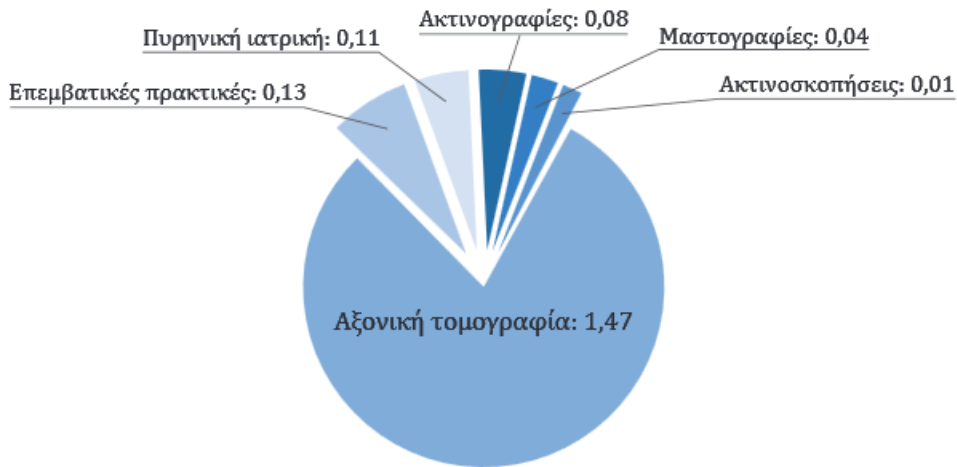


Εικόνα 1.2 Φυσικές πηγές ακτινοβολίας



Εικόνα 1.3

Μέση ετήσια ενεργός δόση ανά άτομο του πληθυσμού από τις ιατρικές διαγνωστικές πρακτικές (mSv)



Εικόνα 1.4

1.2) Απώλεια Ενέργειας Βαρέων Φορτισμένων Σωματιδίων

Βαρέα Σωματίδια είναι τα σωματίδια που είναι βαρύτερα από τα ηλεκτρόνια δηλαδή τα πρωτόνια , τα πιόνια , σωματίδια -α και ελαφρύς πυρήνες . Τα βασικά χαρακτηριστικά όταν ένα φορτισμένο σωματίδιο διαπερνά την ύλη είναι η απώλεια ενέργειας από το σωματίδιο και η εκτροπή του από την προσπίπτουσα διεύθυνση . Τα παραπάνω φαινόμενα είναι αποτελέσματα των διαδικασιών όπως των ανελαστικών συγκρούσεων με τα ατομικά ηλεκτρόνια του υλικού και της ελαστικής σκέδασης του πυρήνα κατά κύριο λόγο . Όμως υπάρχουν και άλλες διαδικασίες όπως η εκπομπή ακτινοβολίας Cherenkov και πιο σπάνια είτε από πυρηνικές αντιδράσεις ή φαινόμενα ακτινοβολίας πέδησης .

Ο υπολογισμός της απώλειας ενέργειας που περιλαμβάνει και κβαντικά φαινόμενα δίνεται από τον τύπο Bethe – Bloch :

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

(εξ . 1.1)

{5}

Όπου :

- $2\pi N_{\alpha} r_e^2 m_e c^2 = 0,1535 \text{ MeV cm}^2/g$
- r_e = ακτίνα του ηλεκτρονίου και ισούται με την τιμή $2,817 \times 10^{-13} \text{ cm}$
- m_e = μάζα του ηλεκτρονίου
- N_A = αριθμός Avogadro
- I = μέσο δυναμικό διέγερσης δηλαδή η μέση ενέργεια που χρειάζεται για να ιονιστεί το άτομο στο μέσο
- Z = ατομικός αριθμός του απορροφούμενου υλικού
- A = ατομικό βάρος του απορροφούμενου υλικού
- ρ = πυκνότητα του απορροφούμενου υλικού z = φορτίο προσπίπτον σωματιδίου σε μονάδες του ηλεκτρονίου
- $\beta = \frac{v}{c}$ για το προσπίπτον σωματίδιο
- $\gamma = \frac{1}{\sqrt{(1-\beta)^2}}$
- δ = διόρθωση πυκνότητας σημαντικό για υψηλές ενέργειες

- C = διόρθωση φλοιού σημαντική για χαμηλές ενέργειες
- $W_{\max} = \frac{2m_e c^2 \eta^2}{1+s^2+2s\sqrt{1+\eta^2}}$ και $s = \frac{m_e}{M}$ $\eta = \beta\gamma$ είναι η μέγιστη ενέργεια που μεταφέρεται σε μία μόνο κρούση .Αν $M \gg 2m_e$ τότε ισχύει $W_{\max} \cong 2m_e c^2 \eta^2$

{5}

1.3)Αλληλεπίδρασεις Φωτονίων και ύλης

Για ενέργειες φωτονίων από 1 keV έως 10 MeV έχουμε τα εξής είδη αλληλεπιδράσεων : Φωτοηλεκτρικό φαινόμενο , Σκέδαση Compton και Δίδυμη γένεση .Παρακάτω εξηγούνται πιο αναλυτικά αυτά τα φαινόμενα .

1.3.1)Φωτοηλεκτρικό φαινόμενο :

Το Φωτοηλεκτρικό φαινόμενο επικρατεί σε χαμηλές ενέργειες όπου το προσπίπτον φωτόνιο απορροφάται από ένα άτομο αποσπώντας από αυτό ένα ηλεκτρόνιο . Κατά τη εκπομπή του ηλεκτρονίου το άτομο απομακρύνεται αλλά με πολύ χαμηλή κινητική ενέργεια . Η κινητική ενέργεια του εκπεμπόμενου ηλεκτρονίου είναι ίση με την ενέργεια του φωτονίου μείον την ενέργεια συνδέσεως του ηλεκτρονίου με το άτομο δηλαδή με την ενέργεια ιονισμού του εκπεμπόμενου ηλεκτρονίου . Η σχέση που περιγράφει τα παραπάνω είναι η εξής :

$$T = E_{\gamma} - B_e \quad (\text{εξ 1.3.1})$$

Το ηλεκτρόνιο που εκπέμπεται λόγω του φαινομένου ονομάζεται φωτοηλεκτρόνιο .Αν ένα φωτόνιο πετύχει να αποσπάσει ένα εσωτερικό ηλεκτρόνιο , το κενό στη ηλεκτρονιακή δομή πρέπει να συμπληρωθεί με μετάβαση ενός εξωτερικού ηλεκτρονίου στο κενό .Έτσι είτε αυτή η μετάβαση συνοδεύεται από την εκπομπή ακτινών Χ ενέργειας που χαρακτηρίζουν το άτομο αυτό είτε γίνεται η εκπομπή ενός ηλεκτρονίου Auger .

Η μικροσκοπική διατομή του φωτοηλεκτρικού φαινομένου εξαρτάται έντονα από τον ατομικό αριθμό με αναλογικό τρόπο $\sigma_{pe} \sim Z^n$ ενώ για ακτίνες γ λίγων δεκάδων keV ισχύει η σχέση $\sigma_{pe} \propto \frac{Z^5}{E_{\gamma}^{3.5}}$ (εξ. 1.2)

1.3.2) Σκέδαση Compton

Όταν οι ενέργειες είναι μεγαλύτερες από την αιχμή απορρόφησης του φλοιού K το φωτοηλεκτρικό φαινόμενο μειώνεται και κυριότερη αιτία εξασθένησης της δέσμης φωτονίων γίνεται η σκέδαση τους από ηλεκτρόνια . Πρόκειται δηλαδή για την ελαστική σκέδαση ενός φωτονίου με ένα ηλεκτρόνιο .

Σε αυτήν την σκέδαση έχουμε διατήρηση ενέργειας και ορμής και με την χρήση της σχετικιστικής μηχανικής έχουμε τις εξής σχέσεις :

$$T = E_{\gamma} - E'_{\gamma} = E - mc^2 \quad (\text{εξ. 1.3.1})$$

$$p_{\gamma} = \frac{E_{\gamma}}{c} \quad , \quad p_{\gamma}' = \frac{E_{\gamma}'}{c}$$

Με την χρήση του νόμου των ημιτόνων

$$pc^2 = E\gamma^2 - E\gamma'^2 - 2E\gamma E\gamma' \cos \theta = E^2 - m^2c^4 \quad (\text{εξ. 1.3.2})$$

$$E^2 = p^2c^2 + m^2c^4 \quad (\text{εξ. 1.3.3})$$

Εάν κάνουμε απαλοιφή του E στις δύο εξισώσεις προκύπτει η σχέση:

$$E\gamma' = \frac{E\gamma}{1 + \left(\frac{E\gamma}{mc^2}\right)(1 - \cos \theta)} \quad (\text{εξ. 1.3.4})$$

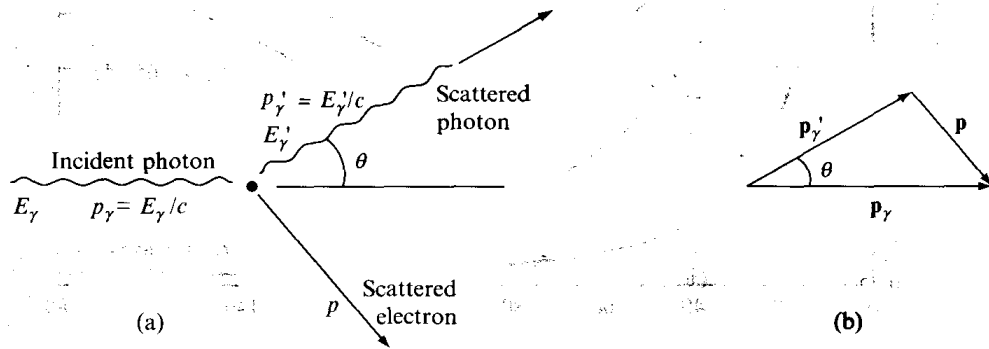


Figure 5.7 (a) Geometry of Compton scattering; (b) vector relationship between the three momentum vectors \mathbf{p}_γ , \mathbf{p}'_γ and \mathbf{p} .

Εικόνα 1.5 Η Γεωμετρία της Σκέδασης Compton καθώς και η διανυσματική σχέση των διανυσμάτων ορμής

1.3.3) Δίδυμη Γένεση

Για ενέργειες φωτονίων μεγαλύτερες από 1,02 MeV είναι δυνατό να πραγματοποιηθεί το φαινόμενο της δίδυμης γένεσης .

Κατά την δίδυμη γένεση το φωτόνιο εξαφανίζεται και παράγονται στην θέση του ένα ζεύγος $e^- - e^+$.Η διαδικασία περιγράφεται από την σχέση :

γ (πυρήνας) $\rightarrow e^+ + e^-$ (πυρήνας) η οποία μπορεί να πραγματοποιηθεί πιο εύκολα στο πεδίο Coulomb ενός βαρύ πυρήνα.

Η ολική κινητική ενέργεια που μπορεί να αποκτήσει το ζεύγος $e^- - e^+$ είναι ίση με την διαφορά της ενέργειας των φωτονίων και των 1,02 MeV . Δηλαδή $T_- + T_+ = E_\gamma - 2mc^2 = E_\gamma - 1,02$ (εξ. 1.4)

Μετά τον σχηματισμό τους τα σωματίδια αυτά κινούνται και χάνουν την ενέργειά τους και αυτό γίνεται λόγω συγκρούσεων με άτομα του περιβάλλοντος μέσου .Αφού το e^+ επιβραδυνθεί σε πολύ χαμηλές ενέργειες συνενώνεται με ένα e^- και τα δύο σωματίδια

εξαϋλώνονται. Αυτή η εξαϋλωση έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή δύο φωτονίων με το καθένα να έχει την χαρακτηριστική ενέργεια των 0,511 MeV. {6} ,{7} ,{8}

1.3.4)Εξασθένιση των ακτίνων- γ :

Όταν μία δέσμη φωτονίων είναι καλά ευθυγραμμισμένη όλοι οι τρεις τρόποι που περιγράφηκαν παραπάνω προκαλούν εξασθένιση όσο η δέσμη διαπερνά μέσα στην ύλη .

Η εξάρτηση της έντασης των φωτονίων σε μία απορροφούμενη στρώση υπολογίζεται από μια καλά ευθυγραμμισμένη δέσμη , θεωρώντας μια τέτοια δέσμη έντασης ακτίνας I φωτονίων ανά δευτερόλεπτο τα οποία προσπίπτουν σε μία λεπτή λωρίδα πάχους dx , της οποίας η ατομική πυκνότητα είναι N .

Η ολική αλληλεπίδραση της διατομής είναι σ και ο ρυθμός της μείωσης των φωτονίων από την δέσμη δίνεται από τον εξής τύπο :

$$dI = -N\sigma I dx \quad (\text{εξ. 1.5})$$

Η ολική διατομή είναι συνεισφορά των διατομών των 3 αλληλεπιδράσεων δηλαδή $\sigma = \sigma_{pe} + Z\sigma_c + \sigma_{pp}$ όπου

σ_{pe} από το φωτοηλεκτρικό φαινόμενο, σ_c από σκέδαση Compton και σ_{pp} από την δίδυμη γένεση.

Εάν ολοκληρώσουμε την σχέση δίνεται μια εκθετική μεταβολή της έντασης των φωτονίων ,δηλαδή :

$$dI = -N\sigma I dx \xrightarrow{\mu=N\sigma} \frac{dI}{I} = -\mu dx$$

$$\int_{I_0}^I \frac{dI}{I} = \int_0^x -\mu dx \Rightarrow \ln \frac{I}{I_0} = -\mu x \xrightarrow{e} \frac{I}{I_0} = \exp(-\mu x) \Rightarrow$$

$$I = I_0 \exp(-\mu x) \quad (\text{εξ 1.5})$$

Όπου:

- I_0 = η αρχική ένταση
- x = το βάθος σε μονάδες μήκους

- $\mu = N\sigma$ ο γραμμικός συντελεστής εξασθένισης με διαστάσεις $[\mu\eta\kappa\omicron\varsigma]^{-1}$

{8}

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 : ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΡΑΔΙΟΒΙΟΛΟΓΙΑΣ

2.1) Το ευκαριωτικό κύτταρο

Σύμφωνα με την κυτταρική θεωρία η θεμελιώδης δομική και λειτουργική μονάδα όλων των οργανισμών είναι το κύτταρο ,καθώς και ότι κάθε κύτταρο προέρχεται από ένα κύτταρο . Τα κύτταρα με κριτήριο την ύπαρξη ή όχι μεμβράνης που περιβάλλει την ύπαρξη ή όχι μεμβράνης που περιβάλλει το γενετικό υλικό αλλά και την πολυπλοκότητα της κατασκευής διακρίνονται σε προκαρυωτικά και ευκαρυωτικά . {10}

Όλοι οι πιο σύνθετοι πολυκύτταροι οργανισμοί συμπεριλαμβανομένων των φυτών , των ζώων και των μυκήτων δημιουργούνται και απαρτίζονται από ευκαριωτικά κύτταρα . Εξ' ορισμού όλα τα ευκαριωτικά κύτταρα περιέχουν πυρήνα και αυτό το χαρακτηριστικό συμβαδίζει με την ύπαρξη μέσα στα κύτταρα ποικίλων άλλων οργανιδίων τα περισσότερα από τα οποία περικλείονται από μεμβράνη και είναι κοινά σε όλους τους ευκαρυωτικούς οργανισμούς .{11}

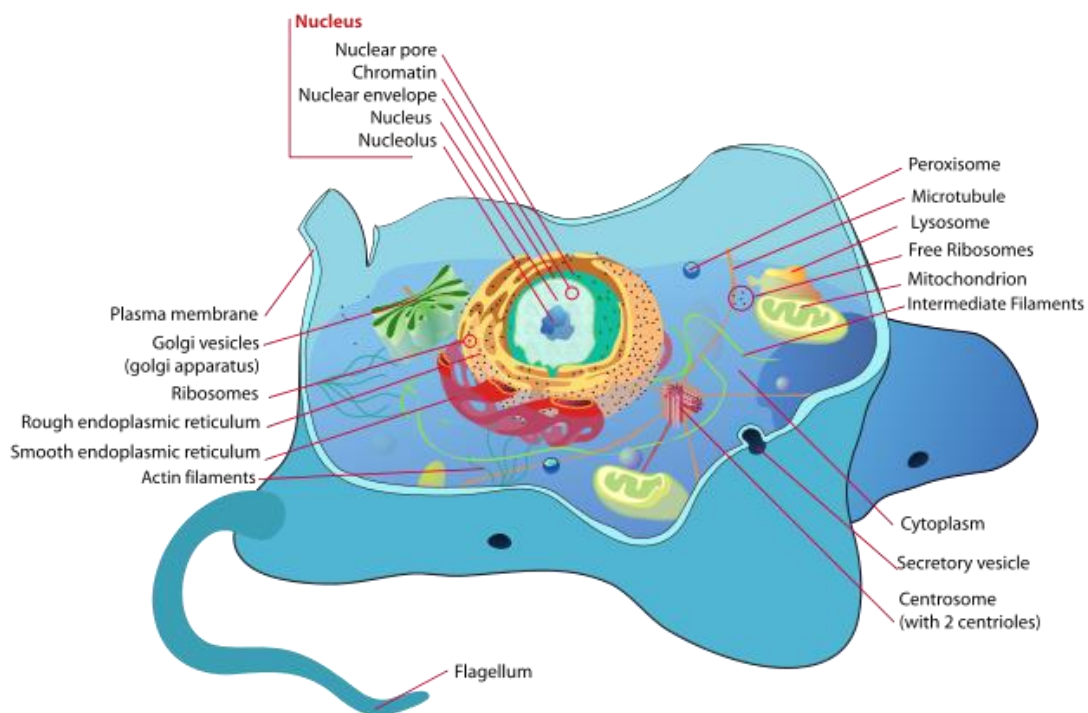
Τα κύτταρα περιέχουν έναν αριθμό από δομές που ονομάζονται οργανίδια . Εκτελούν ειδικές λειτουργίες για το κύτταρο . Τα οργανίδια αιωρούνται στο κυτταρόπλασμα του οποίου το μεγαλύτερο μέρος είναι ένα διαφανές αραιό διάλυμα νερού διάφορων μορίων και ηλεκτρολυτών .

Κυριότερα μέρη του ευκαρυωτικού κυττάρου :

Πυρήνας	Είναι ένα μεγάλο σφαιρικό σώμα το οποίο λειτουργεί ως το κέντρο
----------------	---

	<p>ελέγχου του κυττάρου . Αποτελεί το πιο σημαντικό οργανίδιο του κυττάρου . Περικλείεται από δύο ομόκεντρες μεμβράνες που συνιστούν το πυρηνικό περίβλημα και περιέχει μόρια DNA εξαιρετικά επιμήκη πολυμερή που περιέχουν κωδικοποιημένη την γενετική πληροφορία του οργανισμού. Επίσης περιέχει τους πυρηνίσκους σφαιρικά σώματα σημαντικά για τον μεταβολισμό ορισμένων χημικών ενώσεων .</p>
Ενδοπλασματικό δίκτυο	<p>Πολύπλοκο δίκτυο από πεπλατυσμένους σωληνίσκους. Μεταφέρει ύλη στο εσωτερικό του κυττάρου και λειτουργεί και ως πηγή ενζύμων σημαντικών για τον οργανισμό .</p>
Σύστημα Golgi	<p>Συγκεντρώνει και μετατρέπει ορισμένες χημικές ενώσεις κυρίως πρωτεΐνες όταν αυτές διασχίζουν το ενδοπλασματικό δίκτυο .</p>
Λυσοσώματα	<p>Μικρά οργανίδια ακανόνιστου σχήματος στα οποία διεκπεραιώνεται η ενδοκυτταρική πέψη με συνέπεια την απελευθέρωση θρεπτικών ουσιών από σωματίδια τροφής, αποδόμηση ανεπιθύμητων μορίων για ανακύκλωση μέσα στο κύτταρο ή απελευθέρωση .</p>
Μιτοχόνδρια	<p>Διακριτά οργανίδια που βρίσκονται σε όλα τα ευκαριωτικά κύτταρα και συγκαταλέγονται στα σημαντικότερα οργανίδια του κυτταροπλάσματος .Είναι οι</p>

	<p>γεννήτριες παραγωγής χημικής ενέργειας για το κύτταρο και κατά την διάρκεια αυτής της δραστηριότητας καταναλώνουν οξυγόνο και απελευθερώνεται διοξείδιο του άνθρακα .Επιπλέον περιέχουν δικό τους DNA και αναπαράγονται διαιρούμενα στα δύο .Ένα κύτταρο περιέχει χιλιάδες μιτοχόνδρια .</p>
Κεντρίλια	<p>Υπάρχουν κατά ζεύγη και παίζουν σημαντικό ρόλο στην διαίρεση του κυττάρου με σκοπό την αναπαραγωγή του με τη διαδικασία της μίτωσης .</p>
Ριβοσώματα	<p>Είναι τα κέντρα παραγωγής πρωτεϊνών . Βρίσκονται στο ενδοπλασματικό δίκτυο στην επιφάνεια του πυρήνα και στο κυτταρόπλασμα .</p>



Εικόνα2.1 Ζωικό κύτταρο με τα οργανίδιά του

{11},{6}

2.2) Η δομή του DNA

Το DNA (δεοξυριβονοκλειϊκό οξύ) είναι επιμήκης μόριο που αποτελείται από νουκλεοτίδια και είναι φορέας της γενετικής πληροφορίας όπου περιλαμβάνονται όλες οι οδηγίες για να κατευθυνθούν οι κυτταρικές διεργασίες .

Αποτελείται από δύο μακριές πολυνουκλεοδοτικές αλυσίδες που ονομάζονται είτε αλυσίδες DNA είτε κλώνοι DNA και αποτελούνται από 4 είδη νουκλεοτιδίων . Οι δύο αλυσίδες συγκροτούνται με δεσμούς υδρογόνου μεταξύ των βάσεων και των νουκλεοτιδίων .

Η δομή του νουκλετιδίου αποτελείται από μία αζωτούχο βάση και μία πεντόζη την δεοξυριβόζη που συνδέεται με μία ή περισσότερες φωσφορικές ομάδες. Οι 4 αζωτούχες βάσεις ανήκουν σε δύο κατηγορίες τις πουρίνες και τις πυριμιδίνες . Στις πουρίνες ανήκουν η αδερίνη (A) και η γουανίνη (G) και στις πυριμιδίνες η θυμίνη (T) και κυτοσίνη (C) .Οι βάσεις είναι το μόνο στοιχείο που διαφοροποιεί τα νουκλεοτίδια .

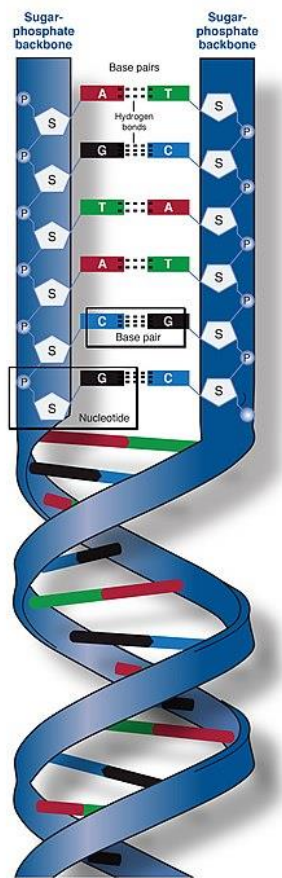
Η σύνδεση των νουκλεοτιδίων γίνεται με οποιαδήποτε σειρά σχηματίζοντας τα πολυνουκλεοτίδια και η αλληλουχία των βάσεων DNA μεταφέρει την γενετική πληροφορία ενώ τα σάκχαρα και οι φωσφορικές ομάδες έχουν δομικό ρόλο . Τα άκρα της πολυνουκλεοτιδικής αλυσίδας (μόριο DNA) είναι χημικά διαφορετική και σημειώνεται με 5' και 3' . Αυτό σημαίνει ότι η ακολουθία του DNA έχει κατευθυντικότητα και κατά σύμβαση γράφεται από τα αριστερά προς τα δεξιά με κατεύθυνση από το 5' προς το 3' άκρο .

Όταν δύο αλυσίδες DNA ονομάζονται συμπληρωματικές στην περίπτωση που η μία προκύπτει από την άλλη με αμοιβαία αντικατάσταση της A με την T και της C με την G και αλλάζοντας την κατεύθυνση του μορίου .

Πχ 5' C – G – A – T - A - A - T – G -C 3'

3' G – C – T - A -T -T – A – C – G 5'

Τα νουκλεοτίδια που ανήκουν σε διαφορετικές αλυσίδες μπορούν να αλληλεπιδράσουν μεταξύ τους ως εξής : μεταξύ αδενίνης και θυμίνης σχηματίζονται 2 δεσμοί υδρογόνου ενώ μεταξύ γουανίνης και κυτοσίνης 3 δεσμοί υδρογόνου . Τα ζεύγη A – T και G - C ονομάζονται ζεύγη βάσεων και το μήκος της αλυσίδας του DNA εκφράζεται σε bp ή σε νουκλεοτίδια (nt) . Όταν δύο συμπληρωματικές αλυσίδες DNA μεγάλου μήκους συναντηθούν ενώνονται μεταξύ τους και δημιουργούν την διπλή έλικα του DNA . {11} , {12}



Εικόνα 2.2 Η δομή του DNA

Συνοψίζοντας οι λειτουργίες του DNA ως γενετικού υλικού είναι οι εξής:

- Η αποθήκευση της γενετικής πληροφορίας αφού σε αυτό περιέχονται οι πληροφορίες που καθορίζουν όλα τα χαρακτηριστικά ενός οργανισμού οι οποίες οργανώνονται σε λειτουργικές μονάδες τα γονίδια .
- Ο αυτοδιπλασιασμός του εξασφαλίζει την διατήρηση της πληροφορίας από κύτταρο σε κύτταρο και από οργανισμό σε οργανισμό .

- Η έκφραση των γενετικών πληροφοριών που επιτυγχάνεται με τον έλεγχο της σύνθεσης των πρωτεϊνών . {13}

2.3) Βλάβες στο DNA και επιδιόρθωση

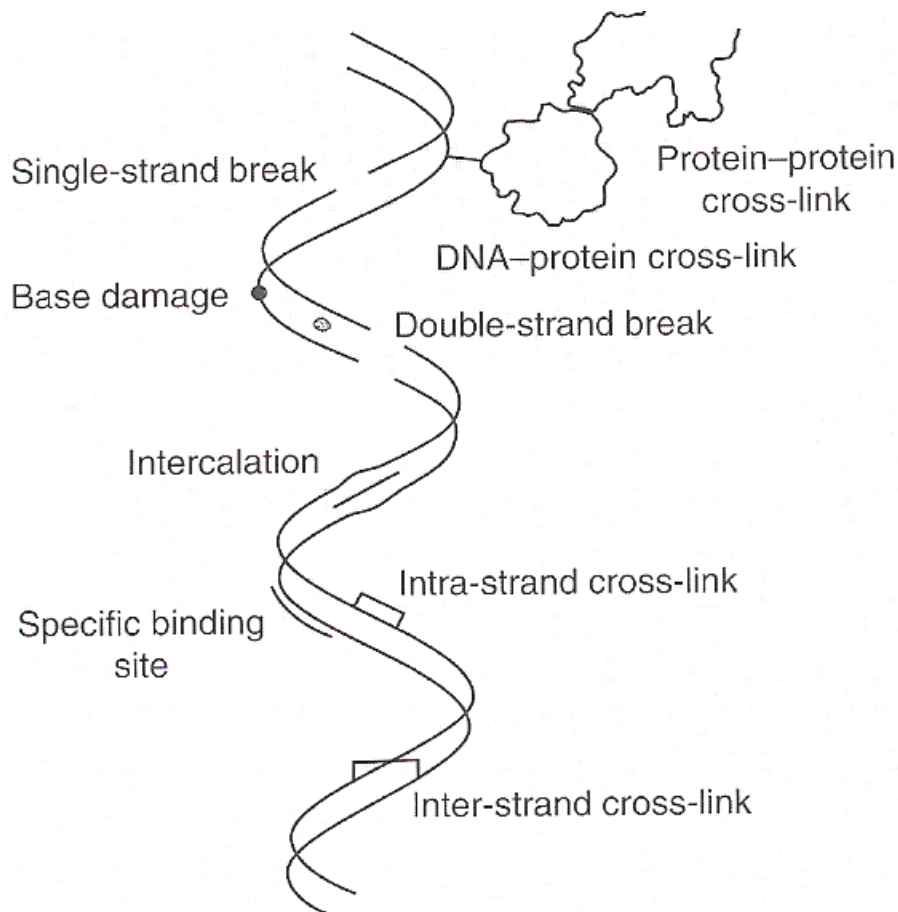
Στην προηγούμενη ενότητα είδαμε την δομή και τον ρόλο του DNA . Συνεπώς κάποια αλλαγή στην δομή του DNA και στην συνέχεια στον γενετικό κώδικα έχει βιολογική επίδραση . Υπάρχουν αρκετές αιτίες που μπορούν να προκύψουν βλάβες DNA με τις κυριότερες να είναι :

- ❖ **Αυθόρμητες** : απαμίνωση , υδρόλυση γλυκοζυτικών δεσμών
- ❖ **Δράση ακτινοβολιών** : UV , ακτίνες X , ακτίνες – γ
- ❖ **Δράση χημικών** : νιτρώδες οξύ , οξειδωτικές ελεύθερες ρίζες (H_2O_2 , O_2^- , $OH\cdot$)

Σε αυτήν την εργασία θα ασχοληθούμε με τις βλάβες λόγω ακτινοβολιών και χημικών δράσεων .

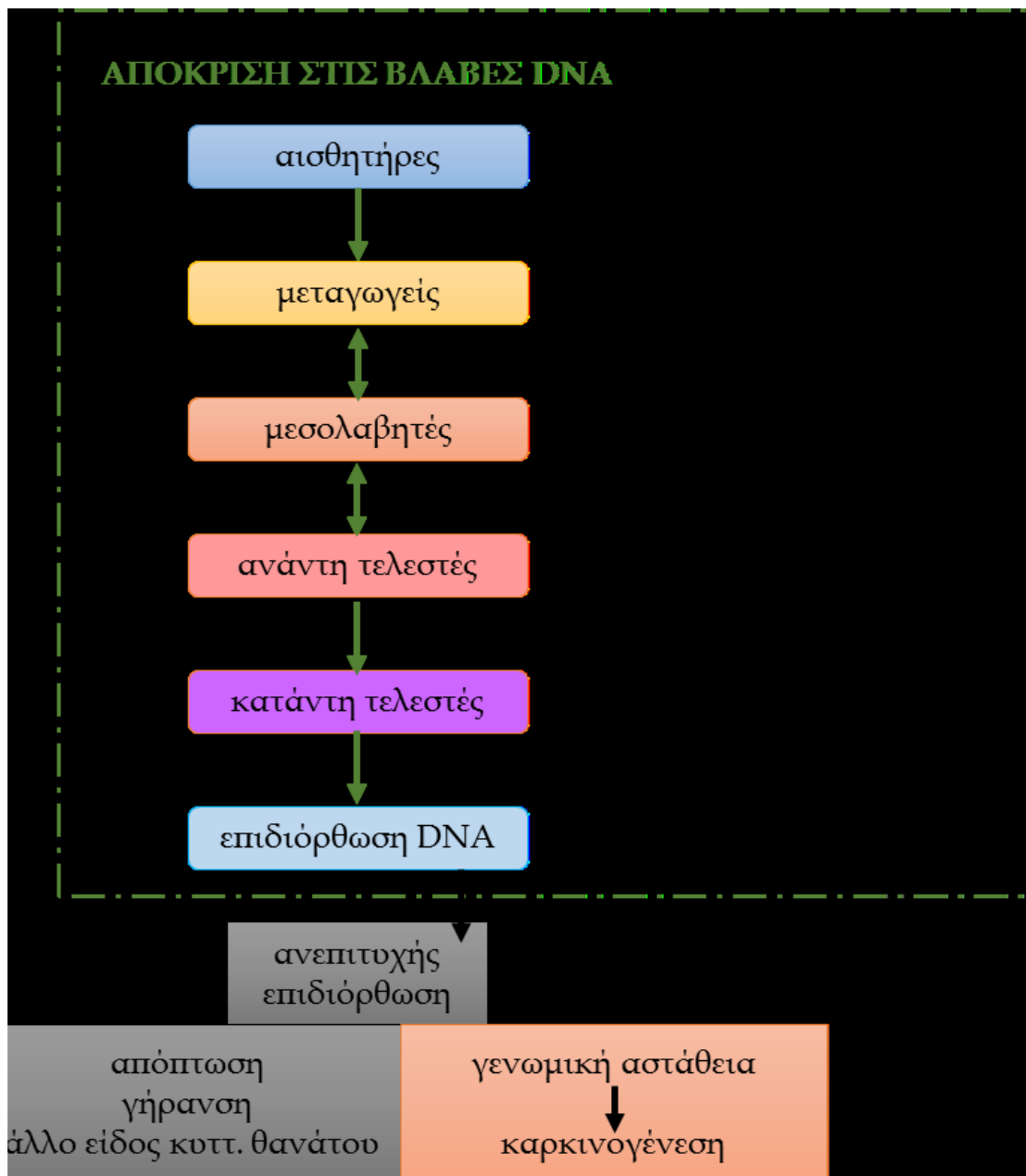
Οι πιο πιθανές βλάβες λόγω ιοντίζουσας ακτινοβολίας είναι :

1. **SSB(Single Strand Break)** : Σπάσιμο ενός κλώνου της αλυσίδας.
2. **DSB(Double Strand Break)** : Σπάσιμο και των δύο κλώνων της αλυσίδας . Εάν η ακτινοβολία προσβάλει και τους δύο κλώνους στην ίδια θέση ταυτόχρονα τότε υπάρχει πρόβλημα στην ακριβή λειτουργία των μηχανισμών επιδιόρθωσης του κυττάρου . Έτσι εάν γίνει μια λάθος αντικατάσταση βάσεων σε τέτοιου είδους θραύσεων τότε μπορεί να οδηγηθεί είτε μια μετάλλαξη είτε μία καρκινογένεση .
3. **Αλλοίωση μιας βάσης**
4. **Απώλεια μιας βάσης**
5. **Σπάσιμο του δεσμού υδρογόνου μεταξύ των δύο αλυσίδων**
6. **Εγκάρσιες συνδέσεις μεταξύ των ελίκων (διαδεσμοί -crosslinks)**

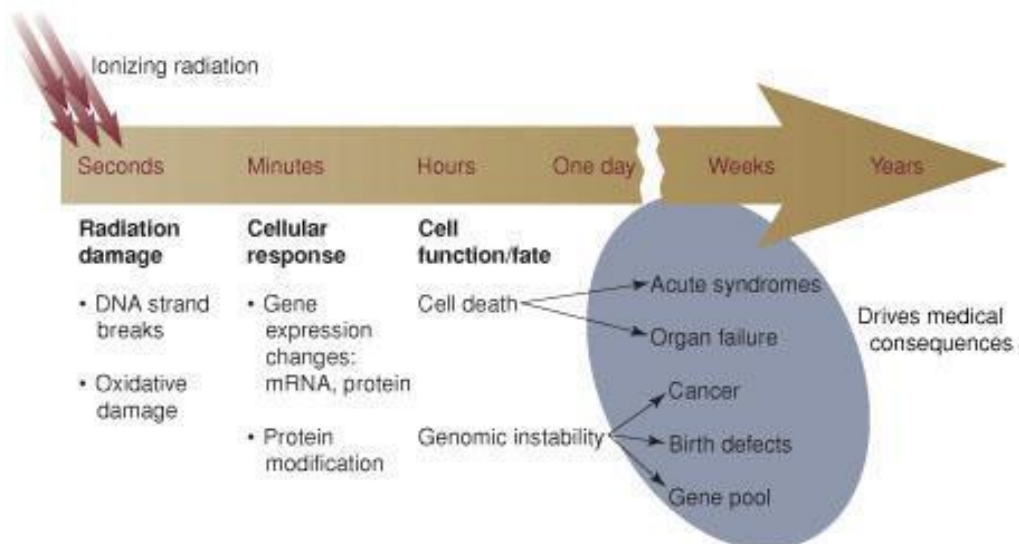


Εικόνα 2.3 Παραδείγματα βλαβών DNA από ιοντίζουσα ακτινοβολία.

Υπάρχει όμως ένα δίκτυο κυτταρικών διεργασιών όπου γίνεται η ανίχνευση των βλαβών , στέλνονται τα κατάλληλα σήματα και εν τέλει επιδιορθώνονται οι βλάβες . Αυτό γίνεται με κατάλληλες πρωτεΐνες που ελέγχουν την ακεραιότητα του DNA , ενεργοποιούν τα σημεία ελέγχου του κυτταρικού κύκλου και τους κυτταρικούς μηχανισμούς επιδιόρθωσης κατόπιν ανιχνεύσεως βλάβης προλαμβάνοντας την δημιουργία δυνητικά επιβλαβών μεταλλάξεων. Σε περίπτωση ανεπιτυχούς επιδιόρθωσης τότε είτε έχουμε απόπτωση , γήρανση κυττάρου είτε έχουμε γενωμική αστάθεια η οποία οδηγεί σε καρκινογένεση . Επίσης αν η μεταλλάξεις γίνονται σε γενετικά κύτταρα αυτές περνούν στους απογόνους .



Εικόνα 2.4 Απόκριση στις βλάβες DNA



Εικόνα 2.5 Βλάβες που προκαλούνται από ιοντίζουσα ακτινοβολία σε βάθος χρόνου .

Οι επιδιορθωτικοί μηχανισμοί είναι :

1. **MMR (Mismatch Repair):** επιδιόρθωση αταίριαστων ζευγών δηλαδή τα λάθη τοποθέτησης ενός νουκλεοτιδίου ή τυπογραφικά λάθη που εμφανίζονται κατά την αντιγραφή του DNA (προσθήκη 1-4 βάσεων/ απάλειψη 1-4 βάσεων / εισδοχή μη συμπληρωματικής βάσης) .
2. **BER (Base Excision Repair):** επιδιόρθωση με εκτομή βάσεων δηλαδή διόρθωση αλλοιώσεων μιας μόνο βάσης νουκλεοτιδίου (οξειδωση , μεθυλίωση αποπουρίνωση) και μονόκλωνες θραύσεις (SSB).Αποτελεί τον κύριο μηχανισμό για χαμηλές δόσεις (< 1 Gy)για ιοντίζουσες ακτινοβολίες.
3. **NER (Nucleotide Excision Repair):** επιδιόρθωση με εκτομή νουκλεοτιδίων βάσεων δηλαδή διόρθωση βλαβών που παραμορφώνουν το σχήμα της διπλής έλικας του DNA όπως σχηματισμό διμερών πυριμιδινών και ομοιοπολική πρόσδεση ογκωδών χημικών ομάδων .
4. **NHEJ (Non -Homologous End Joining):** μη ομόλογη ένωση των άκρων , μηχανισμός επιδιόρθωσης DDS .
5. **HR (Homologous Recombination):** ομόλογος ανασυνδιασμός , μηχανισμός επιδιόρθωσης DDS .

{1} , {14}

2.4) Απορρόφηση ακτινοβολίας και αλληλεπίδραση με την βιολογική ύλη

Η απορρόφηση της ιοντίζουσας ακτινοβολίας από βιολογικά υλικά δημιουργεί ιοντισμούς και διεγέρσεις με αποτέλεσμα την δημιουργία σχηματισμών που ονομάζονται ελεύθερες ρίζες .

Με τον όρο ελεύθερες ρίζες καλούμε τα άτομα ή μόρια που είναι ηλεκτρικά ουδέτερα με ίσους αριθμούς πρωτονίων και ηλεκτρονίων αλλά υπάρχει ένα ηλεκτρόνιο της εξωτερικής στοιβάδας το οποίο είναι ασύζευκτο δηλαδή δεν σχηματίζει ζεύγος . Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να είναι οι ελεύθερες ρίζες χημικώς εξαιρετικά δραστικές .

Στα βιολογικά υλικά το μόριο που κυριαρχεί είναι αυτό του νερού (H_2O) είναι αυτό που δέχεται κυρίως την επίδραση της ακτινοβολίας .

Η δράση της ακτινοβολίας είναι είτε **άμεση** είτε **έμμεση** . Στην άμεση δράση της ακτινοβολίας έχουμε την δημιουργία δευτερευόντων e^- που αλληλεπιδρούν με το DNA και έχουμε σπάσιμο χημικών δεσμών . Στην έμμεση δράση έχουμε την παραγωγή ελευθέρων ριζών που αλληλεπιδρούν με το βιολογικό υλικό .

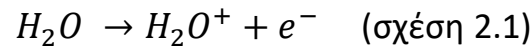
Υπάρχουν 3 στάδια αλληλεπίδρασης ακτινοβολία με την βιολογική ύλη : το φυσικό , το χημικό και το βιολογικό .Πιο συγκεκριμένα :

1. **Φυσικό στάδιο** : Αυτή η μεταφορά ενέργειας πραγματοποιείται σε χρόνο μικρότερο των 10^{-18} sec αλλά η κατανομή της εξαρτάται από το είδος και την ενέργεια της ακτινοβολίας . Αν η τιμή της LET (ακτινοβολία X , γ) είναι χαμηλή τότε η ακτινοβολία προκαλεί μικρό αριθμό ιοντισμών και διεγέρσεων ανά μm διαδρομής . Εάν όμως η τιμή της LET είναι υψηλή (σωματίδια - α , πρωτόνια , βαρέα ιόντα) παρατηρούνται πυκνοί ιοντισμοί ανά μm διαδρομής .
2. **Χημικό στάδιο** : τα ιονισμένα μόρια συμμετέχουν σε χημικές αντιδράσεις από τις οποίες προκύπτουν οι ελεύθερες ρίζες ή άλλα διεγερμένα μόρια . Αυτή η χημική

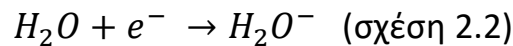
μεταβολή γίνεται στην χρονική κλίμακα μεταξύ 10^{-15} έως 10^{-3} sec .

3. **Βιολογικό στάδιο** : Αυτές οι ελεύθερες ρίζες μπορούν να ενσωματωθούν σε πολύπλοκες βιολογικές δομές σε μοριακό επίπεδο και να υπάρχει αλλαγή σε βιολογική λειτουργία . Χρειάζονται ώρες , μέρες μήνες(θάνατος κυττάρου) ή χρόνια(καρκινογένεση , κληρονομικές μεταλλάξεις) για να φανούν τα βιολογικά αποτελέσματα.

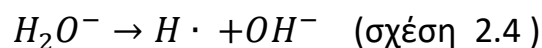
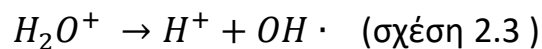
Επειδή το ανθρώπινο σώμα αποτελείται κατά 80% από νερό συνεπώς πιο πιθανό είναι ότι η ακτινοβολία θα παράξει ιοντισμούς με τα μόρια του νερού . Στην περίπτωση όπου ένα μόριο νερού μπορεί να ιοντιστεί από την ιοντίζουσα ακτινοβολία ως εξής :



και το ελεύθερο e^- μπορεί να προσληφθεί από ένα άλλο μόριο νερού και να προκύψει ένα μόριο με πλεονάζον αρνητικό φορτίο :

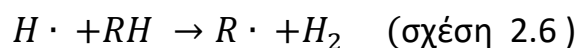
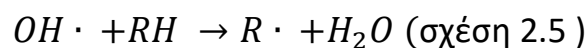


Όμως και για τα δύο ιόντα H_2O^+ και H_2O^- είναι ασταθή και διασπώνται ως εξής :



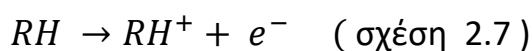
Επομένως σε κάθε περίπτωση το αποτέλεσμα είναι ένα ιόν (H^+ , OH^-) και μία ελεύθερη ρίζα ($OH \cdot$, $H \cdot$)

Στην περίπτωση ενός οργανικού υλικού μπορούμε να απλοποιήσουμε ένα σύστημα βιολογικού μορίου που περιέχει υδρογόνο ως συνδυασμό RH μιας ελεύθερης ρίζας $R \cdot$ με υδρογόνο .Οι ελεύθερες ρίζες με $H \cdot$ ή $OH \cdot$ Μπορούν να συνδυαστούν με αυτό το μόριο :

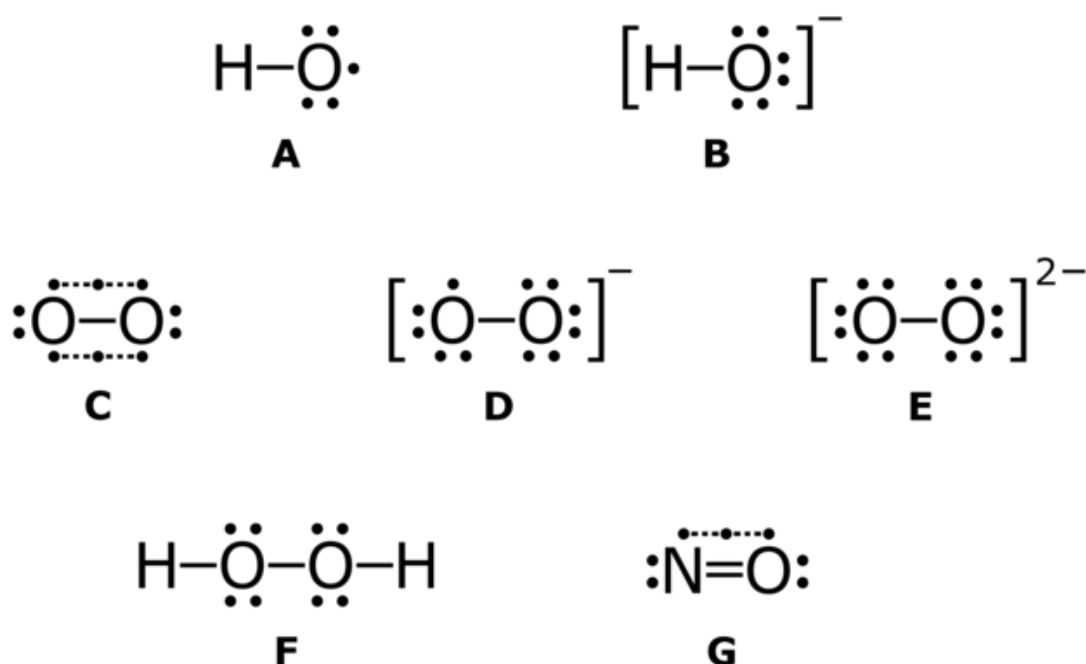


Σε κάθε περίπτωση το αποτέλεσμα είναι η παραγωγή μιας ελεύθερης ρίζας $R \cdot$ η οποία μπορεί να είναι κομμάτι ενός πιο πολύπλοκου βιολογικού συστήματος (π.χ. χρωμόσωμα) και μπορεί να αλλάζει την λειτουργία του συστήματος προκαλώντας τον θάνατό του εάν δεν μπορεί να λειτουργήσει ή εναλλακτικά να αλλάξει την γενετική πληροφορία δηλαδή μια γενετική μετάλλαξη όπου η δομή στην επόμενη γενιά θα είναι διαφορετική .

Μια εναλλακτική διαδικασία είναι όταν η ακτινοβολία δρα **άμεσα** με ένα μόριο χωρίς το ενδιάμεσο στάδιο παραγωγής των ελευθέρων ριζών από το νερό . Αυτός ο άμεσος ιοντισμός ακολουθείται από την διάσπαση :



$RH^+ \rightarrow R \cdot + H^+$ όπου πάλι έχουμε για αποτέλεσμα μια ελεύθερη ρίζα $R \cdot$.



Εικόνα 2.6 Δομή Lewis για Δραστικές μορφές Οξυγόνου (ελεύθερες ρίζες) .A ελεύθερη ρίζα υδροξυλίου. B ιόν υδροξειδίου .C διοξυγόνο τριπλής κατάστασης .D ανιόν του σουπεροξειδίου .E ιόν του υπεροξειδίου.F υπεροξείδιο του υδρογόνου.G νιτρικό οξείδιο

Μία από τις σημαντικότερες αντιδράσεις ειδικά στην ακτινοθεραπεία όταν το ακτινοβολούμενο υλικό είναι πλούσιο σε οξυγόνο με τις εξής σειρές διαδικασιών :

- Η πρώτη διαδικασία είναι : $R \cdot + O_2 \rightarrow RO_2 \cdot$ με το οργανικό $RO_2 \cdot$ να μπορεί να αντιδράσει με άλλο RH μόριο και έτσι έχουμε την αντίδραση $RO_2 \cdot + RH \rightarrow R_2OH + R \cdot$ δηλαδή πάλι έχουμε μια ελεύθερη ρίζα $R \cdot$ η οποία με την σειρά της μπορεί να αρχίσει νέες σειρές διαδικασιών παρόμοιες με εκείνες των αλυσιδωτών αντιδράσεων νετρονίων σε μία σχάση .
- Η άλλη διαδικασία είναι : $O_2 + e^- \rightarrow O_2^-$ όπου η πρόσληψη του e^- από το O_2 όχι μόνο αρχίζει μια σειρά χημικών αντιδράσεων αλλά εμποδίζει παράλληλα το ελεύθερο e^- από το να επαναπροσληφθεί με τα αρχικά ιόντα που παράγονται από την ακτινοβολία . Αυτή η βλάβη δεν μπορεί να θεραπευτεί με την επαναπρόσληψη του e^- .

Η δεύτερη ομάδα αντιδράσεων με το οξυγόνο έχει μεγάλη σημασία σε υψηλά οξυγονωμένους ιστούς με συνέπεια την μεγαλύτερη ευαισθησία στην ακτινοβόληση και με μικρότερο δείκτη επιβίωσης σε σχέση με έναν που είναι λιγότερο πλούσιος σε οξυγόνο (καρκινικός όγκος) .

{15} ,{16}

2.5) Μονάδες Ακτινοβολιών

Για να περιγράψουμε και να μετρήσουμε τα διάφορα φαινόμενα που συμβαίνουν στην φυσική ακτινοβολιών χρησιμοποιούμε ορισμένα μεγέθη και μονάδες όπως θα περιγράψουμε παρακάτω .

Έκθεση : περιγράφει ένα πεδίο φωτονίων που προσβάλλει το σώμα σε οποιοδήποτε σημείο του :

$$X = \frac{\Delta q}{\Delta m} \quad (\text{εξ 2.1})$$

Δq = άθροισμα όλων των ηλεκτρικών φορτίων για όλα τα ιόντα με το ίδιο πρόσημο τα οποία παράγονται στον αέρα όταν τα άλλα που προκύπτουν κατά την αλληλεπίδραση των φωτονίων του πεδίου του μορίου ορισμένου όγκου μάζας Δm .

Δm = μάζα μορίου ορισμένου όγκου αέρα .

Η μονάδα μέτρησης έκθεσης στο SI είναι το 1 Coulomb / kg .

Μονάδα Roentgen : όμως για την έκθεση η μονάδα μέτρησης που ευρέως χρησιμοποιείται είναι το 1 Roentgen .

$$1 R = 2,58 \times 10^{-4} \text{ Coulomb/kg}$$

Η σχέση που συνδέει την έκθεση με την μονάδα Roentgen με την έκθεση είναι : $1 X = 3876 R = 1 \text{ Coulomb/kg}$.

Ρυθμός έκθεσης : είναι ο ρυθμός με τον οποίο

απελευθερώνεται το φορτίο Δq στην $\frac{\Delta q}{\Delta m}$ ως αποτέλεσμα αλληλεπιδράσεων στην μάζα Δm :

$$\dot{X} = \frac{dX}{dt} \quad (\text{εξ. 2.2})$$

με μονάδα μέτρησης στο SI $1 \frac{\text{Coulomb}}{\text{kg} \times \text{s}}$

Όμως συμβατικά χρησιμοποιούμε τις μονάδες με Roentgen δηλαδή R/s ή mR/h .

Αποτιθέμενη Ενέργεια (ΔE_D) : Έστω όγκος ΔV ο οποίος περιέχει ύλη μάζας Δm . Ορίζουμε την αποτιθέμενη ενέργεια ως εξής :

$$\Delta E_D = E_{in} - E_{out} + Q \quad (\text{εξ. 2.3})$$

Όπου

E_{in} = το άθροισμα των κινητικών ενεργειών όλων των δυνατών ακτινοβολιών που προσβάλλουν τον όγκο ΔV .

E_{out} = το άθροισμα των κινητικών ενεργειών όλων των δυνατών ακτινοβολιών που εξέρχονται από τον όγκο ΔV .

Q = άθροισμα των μεγεθών των τυχαίων πυρηνικών αντιδράσεων που λαμβάνουν χώρα μέσα στον όγκο ΔV .

Η έννοια της αποτιθέμενης ενέργειας είναι σημαντική για τη παραγωγή βιολογικών βλαβών επειδή περιλαμβάνει όλες τις ενεργειακές συνιστώσες που είναι διαθέσιμες .

Απορροφούμενη Δόση : για την μάζα Δm συμβολίζουμε την απορροφούμενη δόση με D και ορίζεται ως ο λόγος της εναποτιθέμενης ενέργειας ανά μονάδα μάζας δηλαδή :

$$D = \frac{\Delta E_D}{\Delta m} \quad (\text{εξ. 2.5})$$

Η μονάδα μέτρησης που χρησιμοποιείται στο SI είναι το 1 gray (Gy) :

$$1 \text{ Gy} = 1 \frac{\text{J}}{\text{kg}}$$

Όμως και πάλι χρησιμοποιούμε το συμβατικό σύστημα με μονάδα μέτρησης το 1 rad (radiation absorbed dose)
 1 rad = 0,01 J / kg .

Ρυθμός απορροφούμενης δόσης : είναι η απορροφούμενη δόση ανά μονάδα χρόνου δηλαδή $\dot{D} = \frac{dD}{dt}$ (εξ. 2.6)
 Μονάδα μέτρησης στο SI είναι το 1 Gy/s.

Σχετική Βιολογική Επίδραση (RBE) : οι ακτινοβολίες διαφορετικού είδους ή /και διαφορετικών ενεργειών επάγουν διαφορετικές επιπτώσεις για την ίδια απορρόφηση . (πιο αναλυτική περιγραφή στην ενότητα)

Συντελεστής ποιότητας ακτινοβολίας Q : ουσιαστικά αποδίδει την σχετική βιολογική επίδραση με πιο αυθαίρετη και χονδρική προσέγγιση .

Συντελεστής Βαρύτητας Ακτινοβολίας W_R : ο συγκεκριμένος συντελεστής σχετίζεται με το είδος και την ενέργεια της ακτινοβολίας . Προσεγγιστικά είναι ίσος με τον μέσο συντελεστή ποιότητας της ακτινοβολίας δηλαδή με τον \bar{Q} . Μερικά παραδείγματα υπάρχουν στον παρακάτω πίνακα :

Είδος ακτινοβολίας	W_R
Φωτόνια	1
Ηλεκτρόνια και μίονια	1
Πρωτόνια και φορτισμένα πιόνια	2
Σωματίδια – α , Βαρέα ιόντα	20

Νετρόνια	W_R
Από θερμική ενέργεια έως 1 keV	5
10 keV	10
100 keV	10
500 keV	20
1 MeV	20
2,5 MeV	5
5 MeV	5

Ισοδύναμη δόση : συμβολίζεται με H και ορίζεται ως το γινόμενο της απορροφούμενης δόσης πολλαπλασιασμένο με τον συντελεστή βαρύτητας ακτινοβολίας w_R δηλαδή :

$$H = D \times W_R \quad (\text{εξ. 2.7})$$

Ρυθμός Ισοδύναμης Δόσης : είναι η ισοδύναμη δόση ανά μονάδα χρόνου δηλαδή $\dot{H} = \dot{D} \times W_R$ (εξ.2.8)

Ενεργός Δόση : είναι το σταθμισμένο άθροισμα των δόσεων σε μεμονωμένα όργανα του σώματος . Αποτελεί μέγεθος παρακολούθησης κινδύνου από διαφορετικές πηγές ακτινοβολίας . Η σχέση που ορίζεται είναι η εξής : $E_{eff} = \sum D \times w_R \times w_t$ (εξ. 2.9) όπου

w_t = συντελεστής βαρύτητας του οποίου οι τιμές εξαρτώνται από το είδος του ιστού .

Πληθυσμιακή Δόση : συμβολίζεται με H_{pop} και είναι χρήσιμη για τον υπολογισμό ισοδύναμης δόσης προς μιας ομάδας ανθρώπινου πληθυσμού .

Έστω $N(H)dH$ είναι το μέρος μιας ομάδας πληθυσμού που έλαβαν ισοδύναμο δόσης μεταξύ H και $H + dH$. Επομένως $N = \int_0^{\infty} N(H)dH$ Άρα η πληθυσμιακή δόση είναι το ολοκλήρωμα για κάθε μέλος του πληθυσμού που λαμβάνει συγκεκριμένη δόση επί την δόση αυτή :

$$H_{pop} = \int_0^{\infty} N(H)HdH \quad (\text{εξ.2.10})$$

{6} , {17}

2.5) Γραμμική Μεταβίβαση Ενέργειας (LET)

Η Γραμμική Μεταβίβαση Ενέργειας (LET) για φορτισμένα σωματίδια στο μέσο ορίζεται ως το πηλίκιο $\frac{dE}{dl}$ (εξ. 2.11) όπου :

dE = μέση ενέργεια που τοπικά μεταδίδεται στο μέσο από ένα φορτισμένο σωματίδιο μιας συγκεκριμένης ενέργειας που διαδίδεται σε μια απόσταση dl .

Η LET χρησιμοποιείται για την περιγραφή της πυκνότητας ιοντισμού των διαδρομών των σωματιδίων . Είναι η μέση ενέργεια σε keV που αφήνει ένα φορτισμένο σωματίδιο που διασχίζει μια απόσταση της τάξης του 1 μm . {17} ,{18}

2.6) Σχετική Βιολογική Επίδραση (RBE)

Όσο όμως αυξάνεται η LET της ακτινοβολίας , επίσης αυξάνεται η ικανότητα να παραχθεί βιολογική βλάβη . Η Σχετική Βιολογική Επίδραση (Relative Biological Effectiveness) συγκρίνει την δόση της υπό εξέταση δόσης με μία δόση η οποία έχει μια συγκεκριμένη τιμή , για να παραχθεί το ίδιο βιολογικό αποτέλεσμα . Η συγκεκριμένη δόση για ιστορικούς λόγους θεωρούνται τα 250 kVP ακτινών -X αλλά γενικά συνίστανται για ένα ^{60}Co ακτίνες – γ . Η σχέση που ορίζεται η RBE

$$\text{είναι: } RBE = \frac{\text{Δόση της συγκεκριμένης ακτινοβολίας}}{\text{Δόση της υπό εξέταση ακτινοβολίας}} \quad (\text{εξ.2.12})$$

Οι παράγοντες που καθορίζουν την RBE είναι :

- Το είδος της ακτινοβολίας
- Ο τύπος του κυττάρου ή του ιστού
- Η δόση
- Ο ρυθμός δόσης

Γενικά η σχέση που υπάρχει ανάμεσα στην RBE και την LET είναι ότι η RBE αυξάνεται με την LET , φτάνει σε ένα μέγιστο 3 – 8 το οποίο εξαρτάται από το επίπεδο του θανάτου του κυττάρου σε μια $LET \approx 200 \text{ keV/m}$ και τότε μειώνεται λόγω περισσευούμενης ενέργειας .

{19}

2.7) Γραμμικό Τετραγωνικό Μοντέλο

Η περιγραφή της ανταπόκρισης των ιστών στην ακτινοβολία γίνεται με την χρήση προτύπων που χρησιμοποιούν τόσο φυσικές όσο και βιολογικές παραμέτρους . Τα πρότυπα αυτά είναι χρήσιμα στο να εκτιμηθεί η βιολογική ισοδραστική απόδοση των διάφορων δόσεων ακτινοβολίας και των διάφορων σχημάτων κλασματοποίησης της δόσης που χρησιμοποιείται στην ακτινοθεραπεία .

Η κυτταρική επιβίωση σε συνάρτηση με την δόση ακτινοβολίας παριστάνεται γραφικά με τις καμπύλες δόσης - επιβίωσης . Για την

ερμηνεία αυτής της σχέσης έχει αναπτυχθεί η θεωρία του στόχου και η θεωρία του γραμμικά τετραγωνικού μοντέλου .

Η θεωρία του γραμμικά τετραγωνικού μοντέλου είναι επίσης γνωστή και ως θεωρία βλάβης πολλών ισοδύναμων διπλών στόχων με απλό ακτινικό πλήγμα ή με ξεχωριστά πλήγματα .

Η υπόθεση είναι η ύπαρξη μέσα στο κύτταρο πολλών ισοδύναμων θέσεων στόχων από τις οποίες μία μόνο εάν προσβληθεί συνεπάγεται ότι το κύτταρο καταστρέφεται . Οι στόχοι είναι διπλοί δηλαδή καθένας απαρτίζεται από ζεύγος θέσεων πχ διπλή έλικα DNA .

Επίσης θεωρούμε 2 είδη βλαβών :

1. Βλάβες με ακτινικό πλήγμα κατά την οποία καταστρέφονται για μας και οι δύο θέσεις του ζεύγους .
2. Βλάβη με ξεχωριστά πλήγματα των δύο θέσεων του ζεύγους που πρέπει να αλληλεπιδράσουν για να προκύψει θανατηφόρα βλάβη .

Στην περίπτωση που δεν αλληλεπιδράσουν ή πληγεί μόνο μία από τις δύο θέσεις τότε το κύτταρο έχει υποστεί μη θανατηφόρα βλάβη την οποία και μπορεί να επιδιορθώσει .

Για την βλάβη 1^{ου} τύπου αποδεικνύεται ότι είναι γραμμικά ανάλογη της δόσης και ισούται με $\exp(-aD)$ όπου a = θετικός συντελεστής αναλογίας . Επικρατούν σε χαμηλές δόσεις ή χαμηλό ρυθμό δόσεων .

Για την βλάβη 2^{ου} τύπου παριστάνει την τετραγωνική συνιστώσα του κυτταρικού θανάτου και ισούται με $\exp(-\beta D^2)$. Επικρατούν με αύξηση της δόσης .

Έτσι το ποσοστό επιβίωσης των κυττάρων μετά από εφάπαξ δόση D είναι : $S = \exp(-aD - \beta D^2)$ (εξ.2.13)

Το πρότυπο LQ δίνει καμπύλη επιβίωσης με συνεχώς αυξανόμενη κλίση . Στην περίπτωση που οι βλάβες που έχουν προκύψει με τους 2 ανώτερους μηχανισμούς είναι ίσες ποσοτικά μεταξύ τους τότε ισχύει η

$$\text{εξίσωση : } \exp(-aD) = \exp(-\beta D^2) \Rightarrow aD = \beta D^2 \Rightarrow D = \frac{a}{\beta}$$

(εξ.2.14)

Ο λόγος $\frac{\alpha}{\beta}$ είναι χαρακτηριστικός για διάφορα είδη κυττάρων και εκφράζει την ευαισθησία τους στον κερματισμό της δόσης . Με λίγα λόγια σύμφωνα με τον λόγο $\frac{\alpha}{\beta}$ μπορούμε να ταξινομήσουμε τους ιστούς ανάλογα με την ευαισθησία τους στην κλασματοποίηση της δόσης δηλαδή :

$\frac{\alpha}{\beta}$	Είδος ιστού
3	Φυσιολογικός ιστός
2	Νευρικός ιστός
10	Όγκοι

Η επιτυχία του LQ βασίζεται στην ακρίβεια και την αποτελεσματικότητα . Με απλές μαθηματικές σχέσεις και ελάχιστες παραμέτρους περιγράφει την εξάρτηση της ισοδραστικής δράσης από την δόση ανά συνεδρία για τους όψιμους και οξέος αντιδρώντες φυσιολογικούς ιστούς και για κακοήθεις όγκους .

Πολλοί παράγοντες επηρεάζουν την καμπύλη κυτταρικής επιβίωσης αλλά οι κυριότεροι από αυτούς είναι :

- **Ρυθμός δόσης :** όσο αυξάνεται ο ρυθμός δόσης αυξάνεται και ο αριθμός των κυττάρων που καταστρέφονται , ενώ οι καμπύλες επιβίωσης χάνουν προοδευτικά τον ώμο αποκτούν μεγαλύτερη κλίση .
- **Τιμή της LET :** όσο αυξάνεται η τιμή της LET αυξάνεται και ο αριθμός των κυττάρων που καταστρέφονται , ενώ οι καμπύλες επιβίωσης αποκτούν μεγαλύτερη κλίση .
- **Κλασματοποίηση της δόσης :** εάν η συνολική δόση κατανέμεται ανά χρονικά διαστήματα , συνήθως ημερήσια σε κλάσματα μεγέθους ίδιας δόσης ο <<ώμος >> στην καμπύλη επαναλαμβάνεται πολλές φορές .
- **Επίδραση οξυγόνου :** η παρουσία οξυγόνου (O_2) επαυξάνει την ακτινική βλάβη .

{20}

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΠΡΩΤΟΝΙΑ

3.1) Κατανομή Βάθους – Δόσης διαφόρων σωματιδίων

Συγκρίνοντας τα διάφορα σωματίδια που χρησιμοποιούνται σε ραδιοθεραπεία υπάρχουν διαφορές τόσο στο βάθος που ταξιδεύουν μέσα στην ύλη όσο και με τον τρόπο που κατανέμεται η δόση .

Για τα φωτόνια και τα νετρόνια το οποία είναι ηλεκτρικά ουδέτερα η δόση αυξάνεται ακολουθούμενη από εκθετική μείωση . Όσο ταξιδεύουν στο νερό τα ουδέτερα σωματίδια είτε αλληλεπιδρούν είτε όχι . Αν και ο αριθμός τους πέφτει εκθετικά εάν κάποιος όμως επιβιώσει είναι το ίδιο όπως μπήκαν . Η δόση μεταφέρεται από τα ατομικά ηλεκτρόνια που έχουν τεθεί σε τροχιά από τα αρχικά σωματίδια .

Τα υπόλοιπα (e^- , π^- , p , Ne) σωματίδια ταξινομημένα με αυξανόμενη μάζα είναι ηλεκτρικά φορτισμένα . Για αυτά ο αριθμός των αρχικών αυξάνεται ελαφρώς με το βάθος , αλλά η ενέργεια του καθενός μειώνεται συνεχώς με συνέπεια η δέσμη σωμάτων είναι περισσότερο είτε λιγότερο στο ίδιο βάθος . Ωστόσο τα φορτισμένα σωματίδια χάνουν περισσότερη ενέργεια ανά cm όσο επιβραδύνονται έτσι υπάρχει μεγαλύτερη δόση ενίσχυσης λίγο πριν σταματήσουν (κορυφή Bragg) . Επίσης όσο μεγαλύτερη είναι η μάζα του σωματιδίου τόσο εντονότερη είναι η κορυφή Bragg .

{ 21 }

3.2 Αλληλεπιδράσεις πρωτονίων

Τα πρωτόνια αλληλεπιδρούν με την ύλη με τους εξής τρόπους :

1. **Αλληλεπιδράσεις Coulomb με ατομικά ηλεκτρόνια** δηλαδή τα πρωτόνια επιβραδύνονται από χιλιάδες συγκρούσεις με τα ατομικά ηλεκτρόνια .
2. **Αλληλεπιδράσεις Coulomb με ατομικούς πυρήνες** δηλαδή υπάρχει εκτροπή των πρωτονίων λόγω μεγάλης μάζας του πυρήνα (απωθητική ελαστική αντίδραση Coulomb) .
3. **Πυρηνικές αντιδράσεις** όπου βλήμα πρωτονίου εισέρχεται στον πυρήνα και έχει ως αποτέλεσμα ο πυρήνας να εκπέμψει ένα

πρωτόνιο , δευτέριο , τρίτιο , ένα βαρύ ιόν ή είτε ένα είτε περισσότερα νετρόνια .

4. **Φαινόμενο πέδησης** είναι θεωρητικά πιθανό αλλά ως φαινόμενο είναι αμελητέο για θεραπευτικές δέσμες πρωτονίων .

Οι 2 πρώτες αλληλεπιδράσεις είναι απλές και εύκολα κατανοήσιμες και επιπλέον υπάρχουν περιεκτικές και καλώς ελεγχόμενες μαθηματικές θεωρίες . Για τις πυρηνικές αντιδράσεις η εικόνα που έχουμε είναι ένας συνδυασμός μοντέλων και ευτυχώς για σκοπό ακτινοθεραπειών είναι σχετικά σπάνιες και χρησιμοποιούμε απλές προσεγγίσεις .
{21} , {22}

3.3) Ρυθμός απώλειας ενέργειας

Ο ρυθμός απώλειας ενέργειας ή γραμμική ανασχετική ισχύς ορίζεται ως το πηλίκο της dE και dx όπου E είναι η ενέργεια και x η απόσταση . Επειδή είναι πιο βολικό συνήθως να εκφράζουμε τον ρυθμό απώλειας ενέργειας ως εξάρτηση της μαζικής πυκνότητας . Συνεπώς η μαζική απώλεια ισχύος ορίζεται ως :

$$\frac{S}{\rho} = \frac{-dE}{\rho dx} \quad (\text{εξ. 3.1})$$

όπου ρ = η μαζική πυκνότητα του απορροφούμενου υλικού .

Η ανασχετική ισχύς ορίζεται για δέσμη και όχι για σωματίδιο . Ο ρυθμός απώλειας ενέργειας περιγράφεται από διάφορα μαθηματικά μοντέλα με τον πιο απλό τύπο να βασίζεται στον κανόνα Bragg – Kleeman (1905) ο οποίος αρχικά προέρχεται από τα σωματίδια – α και δίνεται από την σχέση :

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

όπου : ρ = η μαζική πυκνότητα του υλικού

a = σταθερά η οποία εξαρτάται από το υλικό

E = αρχική ενέργεια της δέσμης πρωτονίων

p = σταθερά που παίρνει υπόψιν την εξάρτηση της ενέργειας των πρωτονίων ή της ταχύτητας .

Οι τιμές των a και p είναι είτε από προσαρμογή σε δεδομένα από εμπέλεια ή ανασχετική ισχύ είτε από την θεωρία .

Όμως μια πιο φυσικά ολοκληρωμένη θεωρία είναι αυτή που αναπτύχθηκε από τον Bohr (1905) και είναι βασισμένη στον υπολογισμό της ορμής απώθησης ενός ακίνητου αδέσμευτου ηλεκτρονίου και της παραμέτρου κρούσης . Ένας πιο ακριβής τύπος που λαμβάνει υπόψιν και τα **κβαντομηχανικά** φαινόμενα είναι αυτός των Bethe (1930) και Bloch (1933) :

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

Όπου : N_A = αριθμός Avogadro

r_e = κλασική ακτίνα ηλεκτρονίου

z = φορτίο του βλήματος

c = ταχύτητα του φωτός

$\beta = \frac{v}{c}$ v = ταχύτητα του βλήματος

$\gamma = (1 - \beta^2)^{-1/2}$

I = μέση ενέργεια ιονισμού του απορροφούμενου υλικού

C = συντελεστής διόρθωσης φλοιού ο οποίος είναι σημαντικός μόνο για χαμηλές ενέργειες όπου η ταχύτητα του σωματιδίου είναι κοντά στην

ταχύτητα των ατομικών ηλεκτρονίων .

δ = συντελεστής διόρθωσης πυκνότητας που προκύπτει ασπίδα απομακρυσμένων ηλεκτρονίων από κοντινότερα ηλεκτρόνια και έχει ως αποτέλεσμα την απώλεια ενέργειας για υψηλότερες ενέργειες .

Οι 2 παράγοντες διόρθωσης στον τύπο Bethe – Bloch περιλαμβάνουν τόσο την θεωρία της σχετικότητας όσο και την κβαντική μηχανική και χρειάζεται να λαμβάνονται υπόψιν σε πολύ υψηλές ή πολύ χαμηλές ενέργειες πρωτονίων όταν χρησιμοποιούνται υπολογισμοί .

Παρατηρήσεις για την εξίσωση των Bethe – Bloch :

1. Η απώλεια ενέργειας είναι ανάλογη του αντιστρόφου του τετραγώνου της ταχύτητας του σωματιδίου και το τετράγωνο του φορτίου του ιόντος ($z=1$ για τα πρωτόνια) και δεν υπάρχει εξάρτηση από την μάζα της βολής .

2. Η γραμμική ανασχετική ισχύς είναι ανάλογη της μαζικής πυκνότητας του απορροφητή δηλαδή είναι ανάλογη της πυκνότητας των ηλεκτρονίων στον απορροφητή ($N_A \frac{\rho Z}{A}$) επειδή η απώλεια ενέργειας συμβαίνει λόγω των αλληλεπιδράσεων Coulomb μεταξύ πρωτονίων και ατομικών ηλεκτρονίων .
3. Η ανασχετική ισχύς εξαρτάται από την τιμή I του υλικού η οποία με την σειρά της εξαρτάται με έναν μονοτονικό τρόπο από το Z του απορροφητή ποικίλει από 19 eV για υδρογόνο έως 820 eV για τον μόλυβδο . Η εξάρτηση όμως είναι εξασθενημένη αφού η ανασχετική ισχύς πηγαίνει λογαριθμικά με την I^{-1} .

Συνοψίζοντας τα παραπάνω είναι σαφές ότι ο ρυθμός απώλειας πρωτονίων μέσα στο ανθρώπινο σώμα εξαρτάται κυρίως από την **πυκνότητα του υλικού** η οποία ποικίλει έως και 3 τάξεις μεγέθους από τον αέρα στα πνευμόνια στο φλοιό των οστών , και την **ταχύτητα των ιόντων** στο νερό ποικίλει κατά ένα παράγοντα 60 για ενέργειες πρωτονίων μεταξύ 1 MeV και 250 MeV .

{22}

3.4) Εμβέλεια

Με τον όρο εμβέλεια εννοούμε το βάθος στο οποίο τα μισά πρωτόνια στο μέσο ηρεμούν δηλαδή με λίγα λόγια σταματούν . Υπάρχουν μικρές διακυμάνσεις στην απώλεια ενέργειας ονομάζεται στραγγαλισμός εμβέλειας μεμονωμένων πρωτονίων . Συνεπώς η εμβέλεια είναι μια εγγενής ποσότητα ορισμένη για την δέσμη και όχι για ξεχωριστά σωματίδια . Κατά κανόνα κατά μέσο όρο τα μισά από τα πρωτόνια που προσπίπτουν στον απορροφητή σταματούν και σε κάποιες περιπτώσεις λαμβάνονται υπόψιν τα μισά από τα μισά πρωτόνια που επιβιώνουν κοντά στο τέλος της εμβέλειας αμελώντας τα πρωτόνια από πυρηνικές αντιδράσεις .

Η διαδρομή των περισσότερων πρωτονίων μέσα στην ύλη είναι σχεδόν ευθεία γραμμή και κατά μέσο όρο η διαδρομή είναι ίση σχεδόν με την προβλεπόμενη διαδρομή και εμβέλεια .

Θεωρώντας έναν απλό αριθμητικό υπολογισμό της εμβέλειας δέσμης πρωτονίων με την χρήση δεδομένης ανασχετικής ισχύος πρωτονίων και εκτελώντας μια μονοδιάστατη διαδρομή πρωτονίων προκύπτει ότι τα ιόντα ταξιδεύουν μόνο σε ευθεία (παραβλέποντας την πλεγματική σκέδαση) και ότι χάνουν ενέργεια σε ένα συνεχές μέσο . Σε αυτήν την περίπτωση η εμβέλεια R υπολογίζεται ως εξής :

$$R(E) = \int_0^E \left(\frac{dE'}{dx}\right)^{-1} \quad (\text{εξ. 3.4})$$

$$dE' \approx \sum_0^E \left(\frac{dE'}{dx}\right)^{-1} dE' \quad (\text{εξ. 3.5})$$

όπου E= αρχική κινητική ενέργεια του ιόντος .

Το άθροισμα δηλώνει ότι το συνεχές μέσο προσεγγίζεται από υπολογισμούς διακριτών βημάτων .

Για τους περισσότερους κλινικούς υπολογισμούς υπολογίζουμε την εμβέλεια των πρωτονίων με χρήση αναλυτικής προσέγγισης η οποία είναι πιο γρήγορη και πιο πρακτική σε σχέση με την αριθμητική προσέγγιση . Για διάστημα από 1 mm έως 30 cm οι εμβέλειες συμβαδίζουν από 11 MeV και 220 MeV . Η εμβέλεια ακολουθεί έναν απλό κανόνα ενέργειας σύμφωνα με τους Bragg και Kleeman (1905) και η εμβέλεια δίνεται από τον κανόνα B-K δηλαδή :

$$R(E) = \alpha E^p \quad (\text{εξ.3.6})$$

όπου α = σταθερά εξαρτώμενη από το υλικό

E= αρχική ενέργεια της δέσμης πρωτονίου

p = εκθετικό που λαμβάνει υπόψιν την εξάρτηση της ενέργειας του πρωτονίου ή της ταχύτητας.

{22}

3.5) Ενέργεια και εμβέλεια στραγγαλισμού

Στις προηγούμενες ενότητες προσεγγίσαμε τον ρυθμό απώλειας ενέργειας με τη υπόθεση ότι η επιβράδυνση των ιόντων γίνεται με ομαλό και συνεχές τρόπο . Όμως στη πραγματικότητα θεωρούμε τον μέσο ρυθμό απώλειας ενέργειας

και αμελούμε τις διασπορές στους ρυθμούς απώλειας ενέργειας μεμονωμένων πρωτονίων. Για τους περισσότερους κλινικούς υπολογισμούς αυτές οι υποθέσεις είναι έγκυρες και οδηγούν σε μια αρκετά καλή 1^{ης} τάξης προσέγγιση. Ωστόσο η συσσώρευση πολλών μικρών διαφορών στην απώλεια ενέργειας εκφράζονται με την ενέργεια στραγγαλισμού ή εμβέλεια στραγγαλισμού και είναι μια φυσική διαδικασία που καθορίζει το σχήμα της καμπύλης Bragg των πρωτονίων. Άρα με το να καταλάβει κανείς την εμβέλεια στραγγαλισμού αποτελεί το << κλειδί>> για να καταλάβουμε τον χαρακτήρα της κατανομής της δόσης πρωτονίου.

Οι απορροφητές πάχους έχουν ως αποτέλεσμα μια μη συμμετρική κατανομή απώλειας ενέργειας λαμβάνοντας υπόψιν ότι οι λεπτοί απορροφητές παράγουν καμπύλες οι οποίες είναι ασύμμετρες με επικρατούσες τιμές λιγότερη από τον μέσο όρο και μακριές ουρές των μεγαλύτερων απωλειών ενέργειας.

Σύμφωνα με την θεωρία ο στραγγαλισμός της συνάρτησης πυκνότητας πιθανότητας (PDF) αν και μπορεί να υπολογιστεί αριθμητικά συνήθως χρησιμοποιούνται οι θεωρητικές προσεγγίσεις.

Για να προχωρήσουμε στις θεωρίες στραγγαλισμού θα πρέπει πρώτα να εισάγουμε κάποιες έννοιες. Αρχικά θεωρούμε την στιγμή της PDF της ενέργειας των ιόντων:

$$M_n = \int_0^{\Delta_{1max}} \Delta^n f(\Delta) d\Delta \quad (\text{εξ.3.7})$$

όπου Δ = απώλεια ενέργειας του απορροφητή ενός ιόντος που μεταδίδεται στον απορροφητή

$\Delta f(\Delta)$ = πιθανότητα της απώλειας ενέργειας να συμβεί στο διάστημα μεταξύ της Δ και $\Delta + d\Delta$

n = n τάξη της στιγμής

Άρα ισχύουν τα εξής :

Μηδενική στιγμή	Ολική σύγκρουση ενεργού διατομής
1 ^η στιγμή	Μέση ηλεκτρονική ενέργεια ανάσχεσης
2 ^η στιγμή	Αντιστοιχεί με το εύρος (διακύμανση) της κατανομής ενέργειας στραγγαλισμού
3 ^η στιγμή	Ασσυμετρία (λοξότητα)
4 ^η στιγμή	Κύρτωση

Επίσης η διακύμανση μερικές φορές υποδηλώνεται από το σ_{Δ}^2 ή 2^η στιγμή της κατανομής στραγγαλισμού $f(\Delta)$ και είναι:

$$M_2(\Delta) = \sigma_{\Delta}^2 = \bar{v} \int_0^{\Delta_{1max}} \Delta^2 f(\Delta) d\Delta \quad (\text{εξ.3.8})$$

Οι εξεταζόμενες θεωρίες για τον υπολογισμό ενέργειας στραγγαλισμού προτάθηκαν από τους Bohr (1915) , Landau (1944) και Vanilov (1957) και ισχύουν για πυκνούς ενδιάμεσους και λεπτούς απορροφητές αντίστοιχα . Το κριτήριο επιλογής μιας έγκυρης θεωρίας για έναν απορροφητή με δοσμένο πάχος βασίζεται σε μια παράμετρο μείωσης ενέργειας :

$$k = \frac{\xi}{\Delta_{1max}}$$

όπου

ξ = προσεγγιστική μέση απώλεια ενέργειας

Δ_{1max} = μέγιστη απώλεια ενέργειας πιθανή για ένα μεμονωμένο γεγονός .

3.5.1)Θεωρία του Bohr : Σύμφωνα με την θεωρία αυτή η κατανομή της ενέργειας στραγγαλισμού συμπεριφέρεται σύμφωνα με την Γκαουσιανή συνάρτηση πυκνότητας πιθανότητας :

$$f(\Delta)d\Delta = \frac{1}{\sigma_{\Delta}\sqrt{2\pi}} \exp\left(-\frac{(\Delta-\bar{\Delta})^2}{2\sigma_{\Delta}^2}\right) \quad (\text{εξ. 3.9}) \quad , \text{ όπου η}$$

διακύμανση για μη σχετικιστικά ιόντα δίνεται από τον τύπο :

$$\sigma_{\Delta}^2 = 2\pi r e^2 m_e c^2 Z^2 \frac{NZ}{\beta^2} \Delta_1^{max} \rho x \quad (\text{εξ.3.10})$$

όπου υπάρχουν οι εξής υποθέσεις :

- Ο απορροφητής έχει αρκετό πάχος όπου υπάρχουν πολλές μεμονωμένες συγκρούσεις .
- Η ταχύτητα των ιόντων δεν αυξάνεται αρκετά όταν διασχίζει τον απορροφητή .
- Ο απορροφητής είναι φτιαγμένος από αδέσμευτα ηλεκτρόνια .

Για τις περισσότερες κλινικές εφαρμογές σε θεραπεία πρωτονίων η θεωρία του Bohr παρέχει ικανοποιητική ακρίβεια. Έχουν αναφερθεί χρήσιμες προσεγγίσεις για τον υπολογισμό του σ_{Δ} ως συνάρτηση της εμβέλειας της δέσμης πρωτονίων : $\sigma_{\Delta} \approx kR_0^m$ όπου

R_0 = εμβέλεια στο νερό σε εκατοστά για μία μονοενεργητική δέσμη πρωτονίων

k = σταθερά εξαρτώμενη από το υλικό

m = εκθετικό καθορισμένο από την εμπειρία

Για πρωτόνια σε νερό έχουμε $k=0,012$ και $m=0,935$

3.5.2) Θεωρία Landau

Η θεωρία Landau υποθέτει ότι κρατάει το κεντρικό όριο και υπάρχουν σχετικά λιγότερες μεμονωμένες συγκρούσεις σε ένα ενδιάμεσο πάχος απορροφητή και χρησιμοποιείται για την προσέγγιση έκφρασης για Δ_1 :

$$f(\Delta, \rho x) d\Delta = \frac{1}{\xi} \varphi_L(\lambda_L) \quad (\text{εξ.3.11})$$

όπου $\varphi_L(\lambda_L)$ είναι παράμετρος κατά προσέγγιση της απόκλισης από την μέση απώλεια ενέργειας και ορίζεται ως εξής :

$\varphi_L(\lambda_L) = \frac{1}{\pi} \int_0^\infty \exp(-y(\ln y - \lambda_L) \sin(ny)) dy$ με την εκτίμηση της παραπάνω ολοκληρωτικής εξίσωσης να είναι απλή .

3.5.3) Θεωρία Vavilov

Η Θεωρία Vavilov είναι στην ουσία η γενίκευση της θεωρίας Landau , πιο ακριβής υπολογιστικά και εφαρμόζεται για την διόρθωση της Δ_1 και δίνεται από :

$$f(\Delta, \rho x) d\Delta = \frac{1}{\xi} \varphi_v(\lambda_v, k, \beta^2) \quad (\text{εξ. 3.12}) \quad \text{όπου}$$

$$\varphi_v(\lambda_v, k, \beta^2) = \frac{1}{\pi} e^{k(1+\gamma\beta^2)} \int_0^\infty \exp(kf_1) \cos(\lambda_v y + kf_2) dy$$

$$\lambda_v = \frac{\Delta - \bar{\Delta}}{\Delta_1^{max}} - k(1 + \beta^2 - \gamma)$$

{22}

3.6) Πολλαπλή Σκέδαση Coulomb (MSC)

Εκτός από την επιβράδυνση τους στην ύλη τα πρωτόνια σκεδάζονται κυρίως από χιλιάδες κρούσεις με τους ατομικούς πυρήνες . Η γωνιακή εκτροπή από μια και μόνο σκέδαση είναι αμελητέα . Συνεπώς το κυριότερο παρατηρούμενο φαινόμενο προκύπτει στατιστικά από μικρές αμέτρητες εκτροπές . Ο όρος Coulomb σε αυτό το είδος σκέδασης υποδηλώνει ότι η κύρια επίδραση είναι ηλεκτροστατική . Η γωνιακή κατανομή της MSC είναι πολύ κοντά με την Γκαουσιανή επειδή είναι το άθροισμα πολλών μικρών τυχαίων εκτροπών από το κεντρικό οριακό θεώρημα . Όμως στην πραγματικότητα δεν είναι Γκαουσιανή αλλά η γωνιακή κατανομή έχει Γκαουσιανό πυρήνα με μία μόνο ουρά σκέδασης . Για τους περισσότερους ραδιοθεραπευτικούς σκοπούς θέλουμε να θεωρήσουμε το Gaussian κομμάτι το οποίο περιέχει το 98 % των πρωτονίων .

Σύμφωνα με τον τύπο του Highland για την Γκαουσιανή προσέγγιση χρειαζόμαστε τη εξάρτηση από το θ_0 , την ενέργεια του πρωτονίου και το σκεδαζόμενο υλικό συνεπώς έχουμε την σχέση :

$$\theta_0 = \frac{14,1}{pv} MeV \sqrt{\frac{L}{L_R}} \left[1 + \log_{10}\left(\frac{L}{L_R}\right) \right] \quad (\text{εξ. 3.13}) \text{ rad} \quad \text{όπου}$$

pv = κινηματικός παράγοντας

L = πάχος του στόχου

L_R = το μήκος ραδιενέργειας του υλικού – στόχου και βρίσκεται από πίνακες .

Η παραπάνω σχέση όμως εφαρμόζεται σε αρκετά λεπτούς στόχους για να μην μειώνεται ο όρος pv από την αρχική του τιμή ,αν και μπορεί να γενικευτεί για αυθαίρετους παχύς στόχους .

Μια πιο αλγεβρικά πολύπλοκη θεωρία είναι αυτή του Moliere . Εδώ θα ασχοληθούμε με τη πιο απλή περίπτωση δηλαδή με έναν στόχο αποτελούμενο από ένα ατομικό στοιχείο ατομικού βάρους A και ατομικού αριθμού Z το οποίο είναι αρκετά λεπτό έτσι ώστε το προσπίπτον πρωτόνιο με φορτίο z , ορμή p , ταχύτητα v , να μην χάνει πολύ ενέργεια .

Ο στόχος μας είναι να υπολογίσουμε την κατανομή της γωνίας θ για τον χώρο των πρωτονίων για πρωτόνια γνωστής ενέργειας σε έναν στόχο πάχους t g/cm² με $t \ll$ εμβέλεια των πρωτονίων .

Βήμα 1 υπολογισμός της χαρακτηριστικής γωνίας σκέδασης :

Έχουμε $\chi_c = \frac{c_3 t}{(pv)^2}$ όπου

$$c_3 = 4\pi N_A \left(\frac{e^2}{\hbar c}\right)^2 (\hbar c)^2 \frac{z^2 Z^2}{A}$$

$N_A = 6,022 \times 10^{23}$ σταθερά Avogadro

$\frac{e^2}{\hbar c} \approx \frac{1}{137}$ σταθερά λεπτής υφής

$\hbar c \approx 197 \times 10^{-13}$ MeV

με φυσική ερμηνεία ότι κατά μέσο όρο ένα πρωτόνιο υπόκειται ακριβώς μία μόνο σκέδαση μεγαλύτερη από την χ_c κατά την διέλευση στον στόχο .

Βήμα 2 υπολογισμός προβαλλόμενης γωνίας

$$\chi_\alpha^2 = \chi_0^2 (1,13 + 3,76\alpha^2) \quad \text{όπου}$$

$$\chi_0^2 = \frac{c_2}{(pc)^2}$$

$$\alpha^2 = \frac{c_1}{\beta^2} \quad \text{η παράμετρος Born}$$

$$\beta = \frac{v}{c} \quad \text{του πρωτονίου}$$

$$c_1 = \left[\left(\frac{e^2}{\hbar c} \right) zZ^2 \right]^2$$

$$c_2 = \left[\frac{1}{0,885} \left(\frac{e^2}{\hbar c} \right) (m_e c^2) Z^{1/3} \right]^2$$

Η προβαλλόμενη γωνία είναι πολύ μικρή και οι ενεργές διατομές σκέδασης σταθεροποιούνται επειδή προβάλλεται από το πυρηνικό φορτίο από τα ατομικά επίπεδα .

Βήμα 3 υπολογισμός των ποσοτήτων

$$b = \ln \left(\frac{\chi_c^2}{1,667\chi_c^2} \right) \quad \text{και}$$

$B - \ln B = b$ η εξίσωση αυτή λύνεται με τις γνωστές αριθμητικές μεθόδους και μας δίνει την ποσότητα B που είναι και λύση το μειωμένο πάχος στόχου . Το B είναι ανάλογο με το b στην περιοχή ενδιαφέροντος .

Βήμα 4 η χαρακτηριστική γωνία Moliere πολλαπλής σκέδασης

$\theta_M = \frac{1}{\sqrt{2}} (\chi_c \sqrt{B})$ η οποία είναι ανάλογη με την θ_0 σε Γκαουσιανή προσέγγιση και είναι περίπου κατά 6% μεγαλύτερη .

Άρα για την κατανομή της γωνίας θ ορίζουμε την ποσότητα

$\theta' = \frac{\theta}{\chi_c \sqrt{B}}$ και προσεγγίζοντας την επιθυμητή συνάρτηση κατανομής $f(\theta)$ με δυναμοσειρά στην $1/B$ έχουμε

$$f = \frac{1}{2\pi\theta^2} \frac{1}{2} \left[f^0(\theta') + \frac{f'(\theta')}{B} + \frac{f^{(2)}(\theta')}{B} \right] \text{ με}$$

$$f^{(n)}(\theta') = \frac{1}{n!} \int_0^\infty y dy J_0(\theta' y) e^{\frac{y^2}{4}} \left(\frac{y^2}{4} \ln \frac{y^2}{4} \right)$$

$$\theta_0 = \theta_M = \frac{1}{\sqrt{2}} (\chi_c \sqrt{B-1,2}) \text{ (εξ.3.14)}$$

Η ολοκλήρωση της γωνιακής κατανομής $f(\theta)$ του Moliere δείχνει ότι προσεγγιστικά το 98% που πέφτει στην περιοχή είναι καλώς περιγραφόμενο από τη Γκαουσιανή .

{21}

3.7) LET πρωτονίων

Στην θεραπεία με πρωτόνια η LET είναι σημαντική γιατί όσο αυξάνεται η RBE αυξάνεται μαζί και η LET . Όταν η LET είναι υψηλή στα 10 keV/μm κοντά στο τέλος της δέσμης μαζί με τις πλευρικές περιοχές αβεβαιότητας οφειλόμενες στην πολλαπλή σκέδαση Coulomb , η τιμή της RBE μπορεί να είναι πολύ μεγαλύτερη από 1,1 δηλαδή να πάρει τιμή γύρω στο 1,5 . Όμως σε αυτήν την τιμή RBE υπάρχουν μελέτες για αυξημένο ρίσκο για τραυματισμούς στο εγκεφαλικό στέλεχος , τον ίδιο τον εγκέφαλο και στους πνεύμονες κατά την διάρκεια της θεραπείας οπότε προτείνεται η τιμή της RBE να μην ξεπερνά το 1,1 .

Συνεπώς είναι απαραίτητο να αναπτύξουμε σχέδιο βασισμένο στην LET για την αξιολόγηση και βελτιστοποίηση της θεραπείας με πρωτόνια . Για τον υπολογισμό της LET χρησιμοποιούνται αναλυτικές μέθοδοι και προσομοιώσεις Monte Carlo αλλά προφανώς προτιμώνται οι προσομοιώσεις Monte Carlo για συντομία και μεγάλη ακρίβεια .

Η LET όπως έχει οριστεί στην ενότητα 2.5 αφορά μονοενεργητικά πρωτόνια . Ωστόσο για κάθε ρεαλιστική ακτινοβολή με πρωτόνια η ενέργεια που μεταφέρεται ανά μονάδα μήκους του στόχου ποικίλει ανά περιοχή στην ύλη στόχο . Συνεπώς για κλινικές δοκιμές στην θεραπεία η LET έχει σε έναν βαθμό ένα εύρος διασποράς της αρχικής ενέργειας λόγω διαφορετικών αρχικών ενεργειών πρωτονίων , της διασποράς της αρχικής ενέργειας και της ενέργειας στραγγαλισμού . Οπότε προκύπτει μια κατανομή της LET ή μία μέση LET . Οι μέθοδοι που χρησιμοποιούμε

για τον υπολογισμό της μέσης LET προέρχονται από την μέση τιμή της διαδρομής LET (LET_t) και από την μέση τιμή της δόσης (LET_d).

Η LET_d ορίζεται ως η μέση τιμή της $S_{el} = \frac{dE}{dl}$ με έναν παράγοντα βαρύτητας με συνεισφορά της τοπικής ενέργειας που μεταφέρεται μέσω ηλεκτρονικών αλληλεπιδράσεων :

$$LET_d = \frac{\int_0^{\infty} \Phi_E(x) S_{el}^2(E) dE}{\int_0^{\infty} \Phi_E(x) S_{el}(E) dE} \quad (\text{εξ.3.15})$$

Η LET_d έχει καλύτερη συσχέτιση με την RBE .

Η LET_t ορίζεται ως η μέση τιμή της S_{el} με έναν συντελεστή βαρύτητας λόγω ροής ή διαδρομής των σωματιδίων :

$$LET_t = \frac{\int_0^{\infty} \Phi_E(x) S_{el}(E) dE}{\int_0^{\infty} \Phi_E(x) dE} \quad (\text{εξ. 3.16})$$

Όπου $\Phi_E(x)$ = φάσμα ροής των πρωτονίων σε ένα σημείο εισόδου x με μια κινητική ενέργεια που έχει τιμή μεταξύ E και E +dE .

S_{el} = ενέργεια που εξαρτάται από την ανασχετική ισχύ για αυτά τα πρωτόνια του υλικού ενδιαφέροντος .

Επειδή με τα μοντέλα 1-D υπάρχει το ζήτημα υποτίμησης της LET στην περιοχή αβεβαιότητας χρησιμοποιούνται 3- D υπολογιστικά μοντέλα και συνεπώς για κάθε ογκομετρικό στοιχείο (x, y,z) έχουμε :

$$LET_d = \frac{\sum_j \varphi_E(x,y,z,E_j) SP^2(E_j) \Delta E_j}{\sum_j \varphi_E(x,y,z,E_j) SP(E_j) \Delta E_j} \quad (\text{εξ.3.17})$$

$$LET_t = \frac{\sum_j \varphi_E(x,y,z,E_j) SP(E_j) \Delta E_j}{\sum_j \varphi_E(x,y,z,E_j) \Delta E_j} \quad (\text{εξ. 3.18})$$

Όπου $\varphi_E(x, y, z, E_j)$ = φάσμα ενέργειας πρωτονίου με ενέργεια E_j .

$SP(E_j)$ = απεριόριστη ανασχετική ισχύς του πρωτονίου με μια ενέργεια E_j .

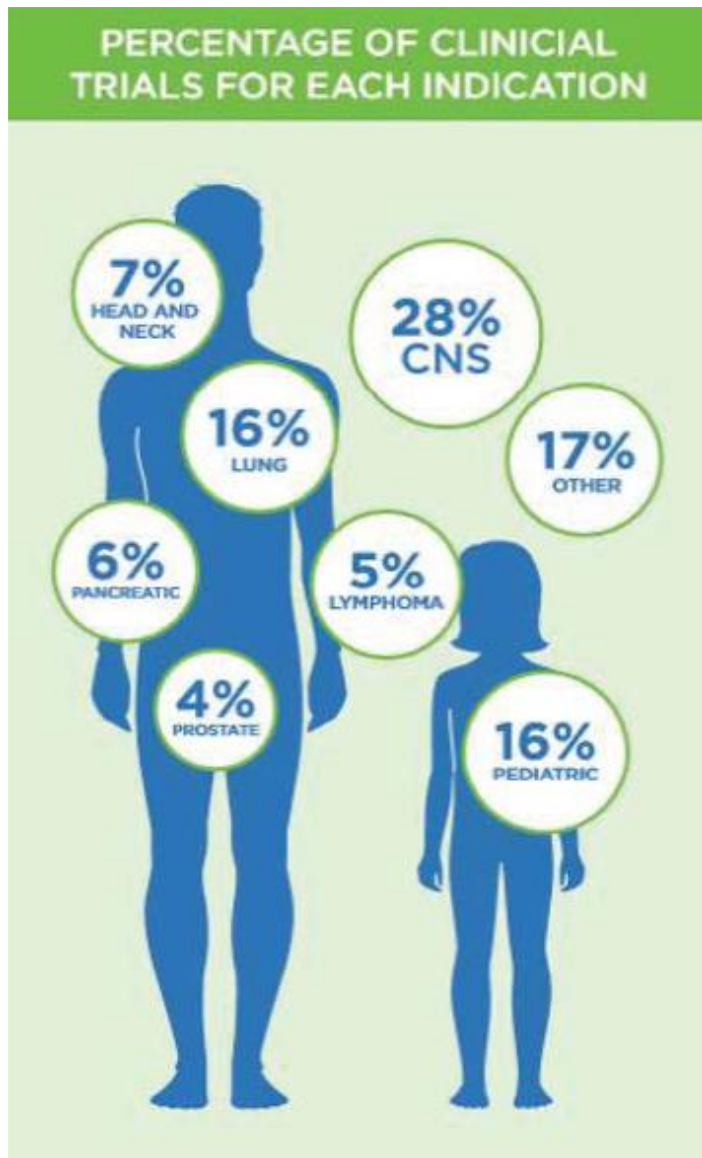
{23} , {24} , {25}

3.8) Είδη όγκων που χρησιμοποιείται η θεραπεία πρωτονίων

Η θεραπεία με πρωτόνια έχει χρησιμοποιηθεί είτε πιο ευρέως είτε σε κλινικές μελέτες για τα εξής είδη καρκίνων :

- Παιδιατρικοί καρκίνοι
- Καρκίνος του προστάτη
- Καρκίνος του πνεύμονα
- Καρκίνοι σε κεφαλή και λαιμό
- Λέμφωμα
- Όγκοι οφθαλμών
- Σαρκώματα
- Γυναικολογικοί όγκοι (καρκίνος τράχηλου μήτρας)
- Καρκίνοι Γαστρεντερικού (ήπαρ , πάγκρεας)
- Καρκίνος του μαστού
- Όγκοι εγκεφάλου
- Όγκοι που επηρεάζουν την σπονδυλική στήλη
- Όγκοι που επηρεάζουν την βάση του κρανίου

Από έρευνες που έχουν γίνει ειδικά σε ασθενείς με όγκους κοντά σε ζωτικά όργανα όπως για παράδειγμα καρκίνος του πνεύμονα , καρκίνος του οισοφάγου και ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα μπορούν να ωφεληθούν περισσότερο σχετικά με την συμβατική ακτινοθεραπεία.



Εικόνα 3.1 Ποσοστό κλινικών δοκιμών θεραπείας με πρωτόνια για διάφορα είδη καρκίνου.

{26} ,{27} ,{28}

3.9)Πλεονεκτήματα θεραπείας πρωτονίων

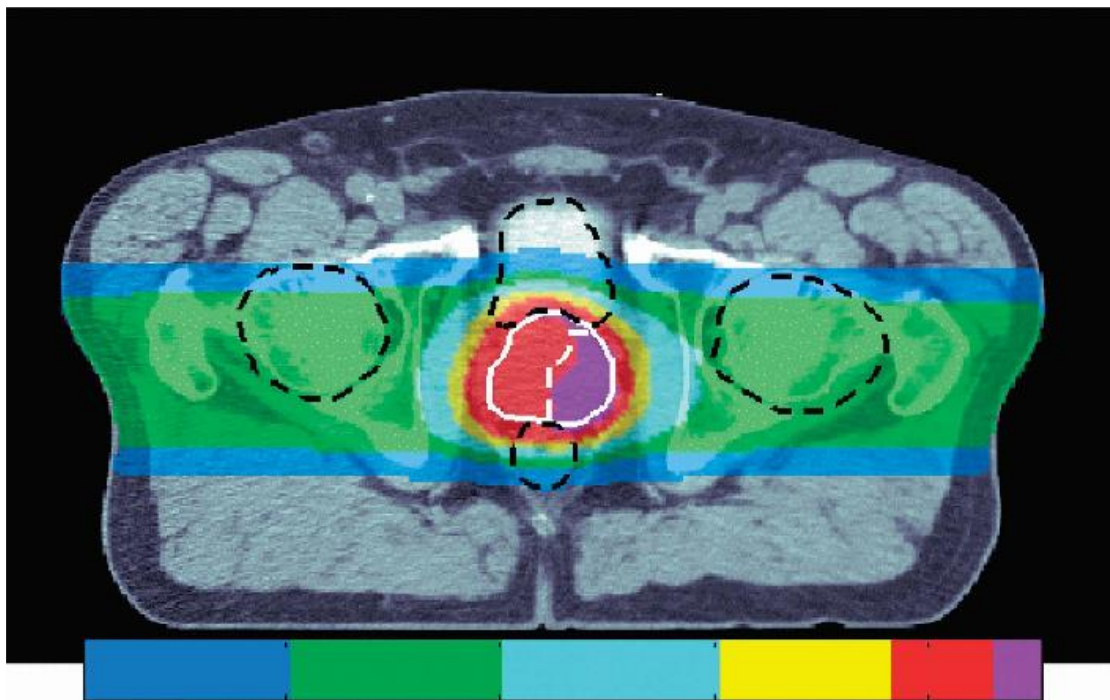
Γενικά η θεραπεία με σωματίδια όπως τα πρωτόνια εκμεταλλεύεται το γεγονός ότι εναποθέτουν το μεγαλύτερο μέρος της αρχικής ενέργειας τους όταν αυτά επιβραδύνονται κοντά στο τέλος της εμβέλειας , η λεγόμενη καμπύλη Bragg σε καμπύλη βάθους – δόσης εντός του όγκου

στόχου , σε αντίθεση με τις ακτίνες -X στις οποίες η ενέργεια μειώνεται εκθετικά με την δόση .

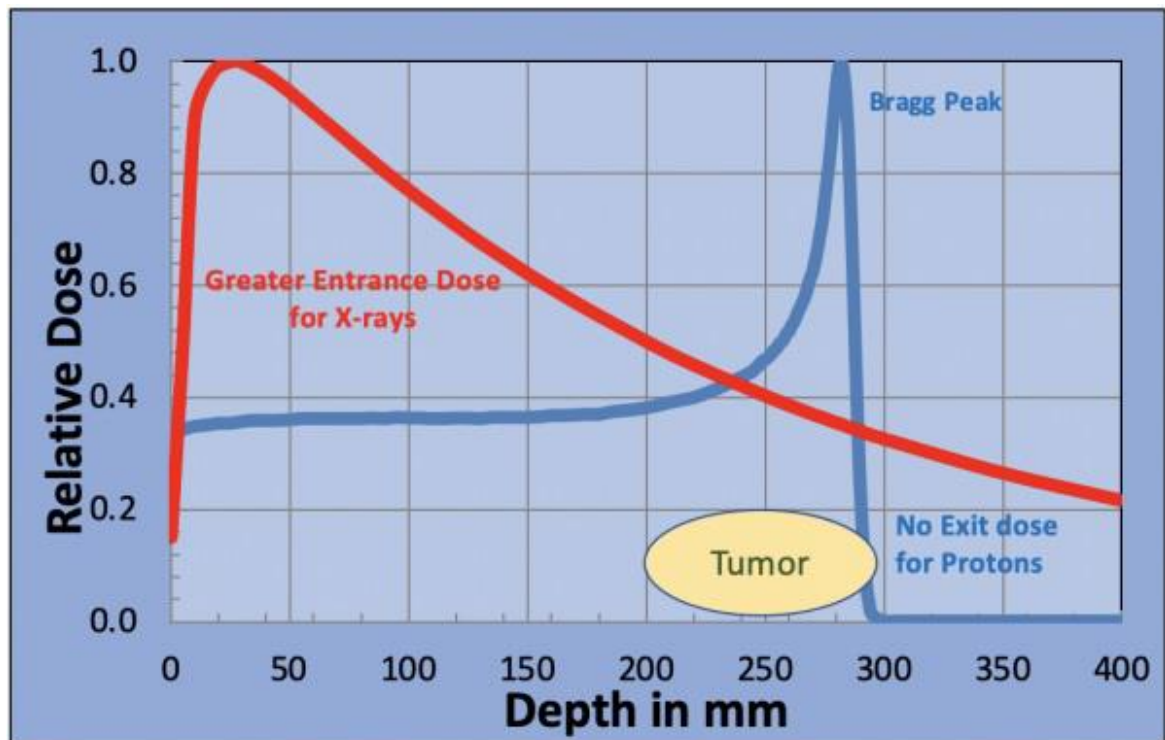
Το ίδιο συμβαίνει και με το LET δηλαδή στην είσοδο έχουν παρόμοιο με τις ακτίνες -X όμως αυτό αυξάνεται όταν τα ιόντα επιβραδύνονται κοντά στην καμπύλη Bragg .

Από τα παραπάνω προκύπτει ότι έχουμε τα ραδιοβιολογικά πλεονεκτήματα της αυξημένης RBE και της μειωμένης ακτίνας βελτίωσης της οξυγόνωσης .

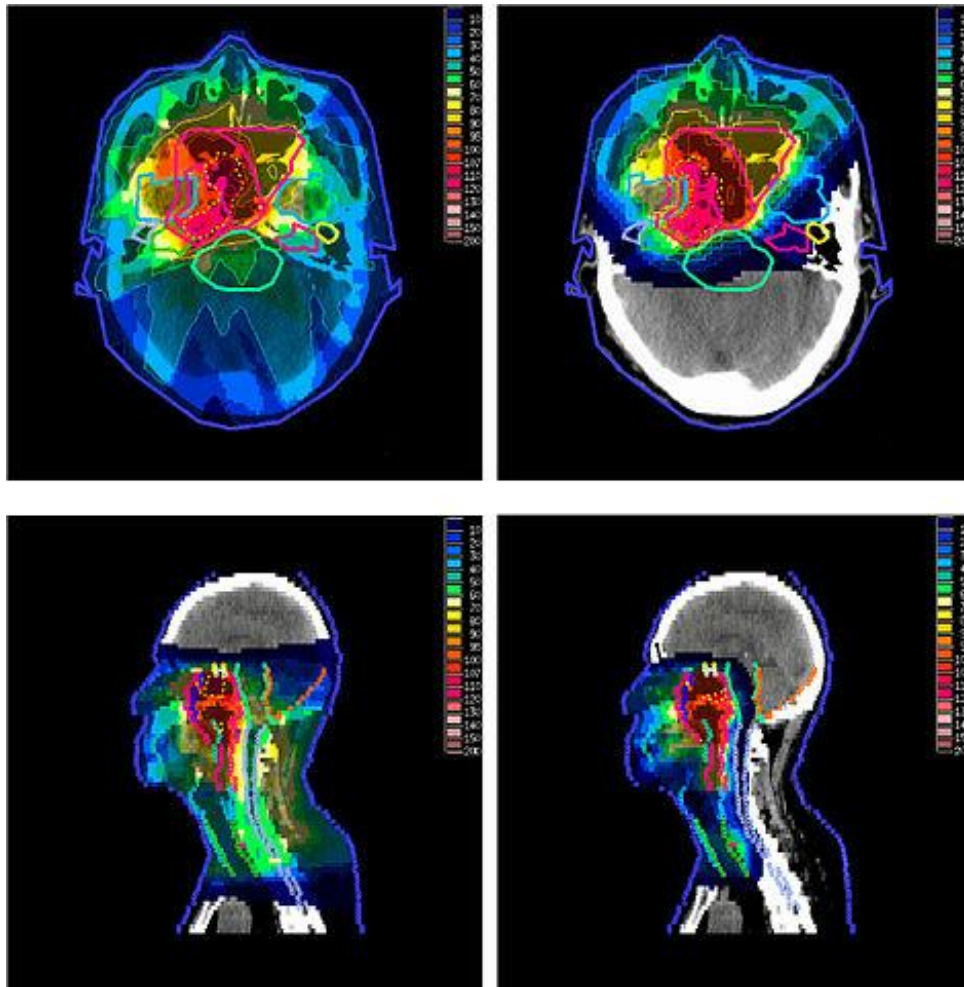
Επίσης τα πρωτόνια διεισδύουν στον ιστό σε ένα περιορισμένο βάθος λόγω καμπύλης Bragg συνεπώς αυτή η ιδιότητα εξασφαλίζει να αφήνει περισσότερο υγιή ιστό σε σχέση με τις ακτίνες -X . Για παράδειγμα αν υπάρχει όγκος στην περιοχή ελέγχου ομιλίας ή μνήμης στον εγκέφαλο προστατεύονται οι νευρολογικές λειτουργίες . Επίσης αν θέλουμε να ακτινοβολήσουμε με πρωτόνια το στήθος ή την σπονδυλική στήλη υπάρχει μικρότερη ακτινοβολία σε ζωτικά όργανα όπως η καρδιά και οι πνεύμονες . Ειδικότερα σε παιδιά με καρκίνο μειώνεται το ρίσκο της τοξικότητας από την θεραπεία . Τέλος στην περίπτωση επανεμφάνισης όγκου βοηθά στο γεγονός να αποφευχθεί η περισσότερη ακτινοβολήση σε περιοχές που παλιότερα είχαν ακτινοβοληθεί.



Εικόνα 3.2



Εικόνα 3.3 Σύγκριση σχετικών δόσεων μεταξύ ακτίνων -Χ(κόκκινο) και πρωτονίων(μπλε) συναρτήσει του βάθους .



Εικόνα 3.4 Σύγκριση εναπόθεσης ακτινοβολίας μετά από συμβατική ραδιοθεραπεία (αριστερά) και ραδιοθεραπεία με πρωτόνια (δεξιά). Παρατηρούμε ότι με ραδιοθεραπεία με πρωτόνια ακτινοβολείται λιγότερος υγιής ιστός .

{27} ,{28},{29} ,{30}

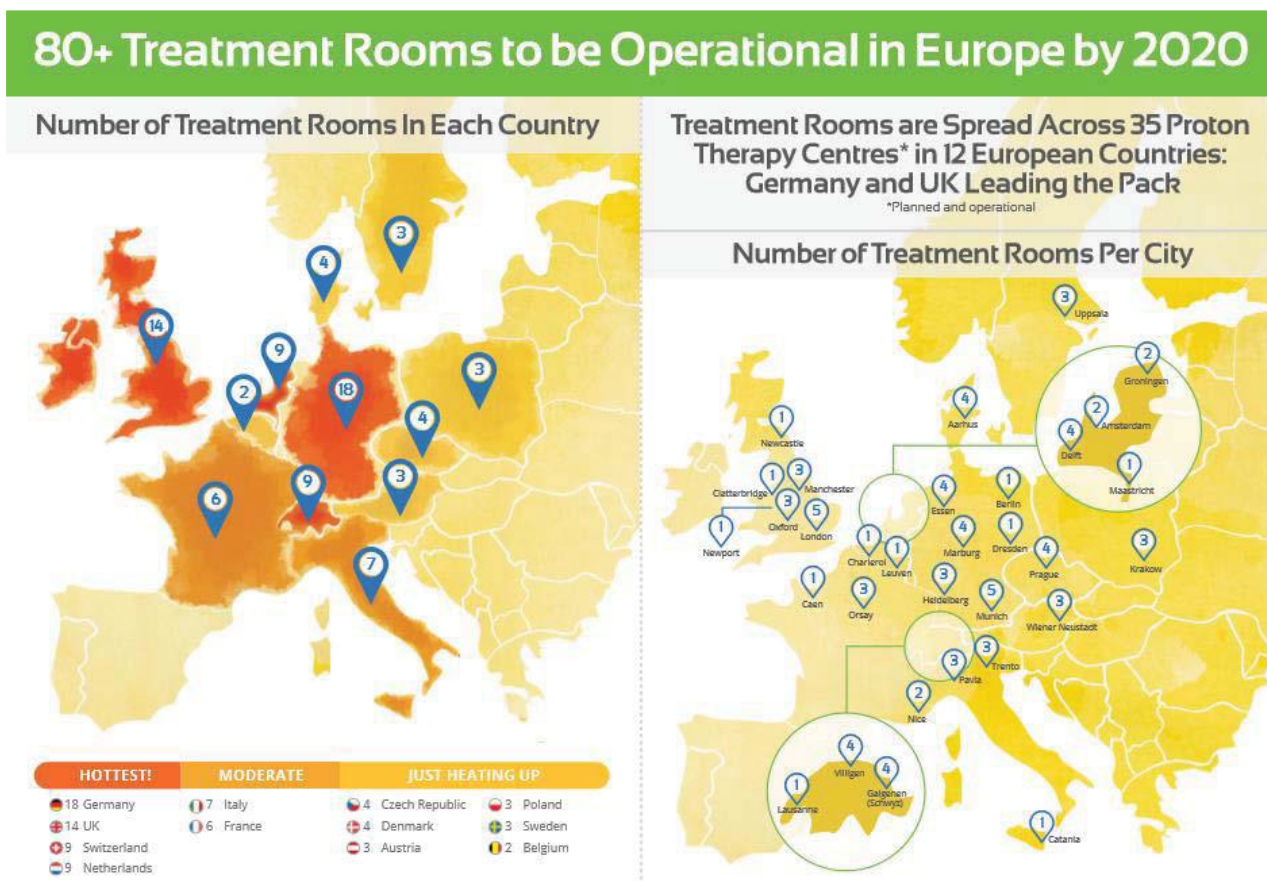
3.10) Περιοχές όπου υπάρχουν κέντρα πρωτονίων στον κόσμο

Σε όλο τον κόσμο ανοίγουν ολοένα και περισσότερα κέντρα θεραπείας με πρωτόνια .Μέχρι στιγμής υπάρχουν στις εξής χώρες :

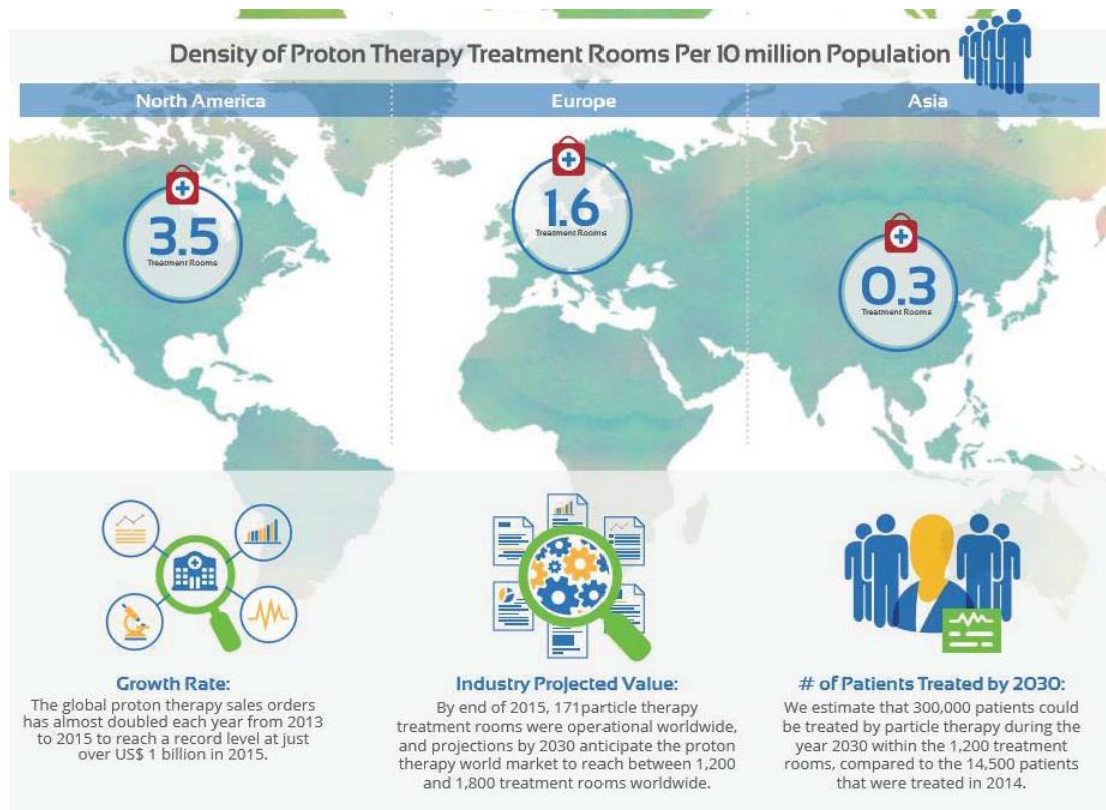
Βόρεια Αμερική
Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής (τα περισσότερα κέντρα σε αριθμό παγκοσμίως)
Καναδάς

Ευρώπη
Γερμανία (η χώρα με τους περισσότερους θαλάμους θεραπείας στην Ευρώπη)
Ηνωμένο Βασίλειο
Ελβετία
Ολλανδία
Ιταλία
Γαλλία
Τσεχία
Δανία
Αυστρία
Πολωνία
Σουηδία
Βέλγιο
Ρωσία

Ασία
Ιαπωνία
Κίνα
Κορέα
Ινδία
Ταϊλάνδη
Ταϊβάν
Σιγκαπούρη



Εικόνα 3.5 Αριθμός δωματίων θεραπείας με πρωτόνια ανά χώρα(αριστερά) και ανά πόλη(δεξιά) σε ευρωπαϊκό έδαφος



Εικόνα 3.6 Η πυκνότητα δωματίων θεραπείας με πρωτόνια ανά 10 εκατομμύρια πληθυσμό .

{26} , {31}

3.11)Μειονεκτήματα και μελλοντικές προκλήσεις της θεραπείας με πρωτόνια

Το κυριότερο μειονέκτημα της θεραπείας με πρωτόνια είναι υψηλότερο κόστος σε σύγκριση με την συμβατική ακτινοθεραπεία εξαιτίας του γεγονότος ότι τα μηχανήματα και ο εξοπλισμός είναι αρκετά πολύπλοκος και είναι ακριβή η κατασκευή και η λειτουργία της μονάδας θεραπείας .Αυτό έχει ως αποτέλεσμα του περιορισμού της έρευνας της ανάπτυξης της μέγιστης κλινικής δράσης .

Επίσης υπάρχει μικρός αριθμός των διαθέσιμων κέντρων θεραπείας με πρωτόνια με συνέπεια τα ταξίδια των ασθενών όπου υπάρχουν αυτά τα κέντρα που αντιστοιχεί σε χρόνο αρκετών εβδομάδων ή μηνών .

Επιπλέον χρειάζεται αρκετός χρόνος σχεδιασμού της θεραπείας δηλαδή επειδή χρειάζονται μερικές εβδομάδες για σχεδιαστεί η θεραπεία σε περιπτώσεις όπου χρειάζεται επείγουσα και άμεσα θεραπεία θα προταθεί η συμβατικά ακτινοθεραπεία .

Τέλος παρόλο που τα πρωτόνια έχουν πλεονεκτικά φυσικά χαρακτηριστικά έχουν ένα μεγάλο βαθμό αβεβαιότητας λόγω των σκεδαζόμενων χαρακτηριστικών . Για παράδειγμα ένας μεγάλος όγκος ιστού μακριά από τον στόχο μπορεί να λάβει θεωρητικά χαμηλότερη δόση και η δόση του όγκου υγιούς ιστού που αμέσως περιβάλλει τον στόχο μπορεί να είναι υψηλότερο για τα πρωτόνια . Είναι πιθανό να μειώσουμε την αβεβαιότητα των δεσμών που πέφτουν στον ασθενή με την χρήση των διαφραγμάτων και μικραίνοντας το μέγεθος της κηλίδας αλλά λίγα πράγματα μπορούν να γίνουν σχετικά με την πλευρική σκέδαση στον ασθενή .

{28} ,{30}

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 ΤΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ MCDS

4.1)Εισαγωγή στις μεθόδους Monte Carlo

Οι Μέθοδοι Monte Carlo είναι μια μεγάλη κατηγορία υπολογιστικών μεθόδων όπου υπάρχουν τα εξής κοινά χαρακτηριστικά :

- Χρήση τυχαίων αριθμών
- Παρατήρηση ότι αυτοί έχουν συγκεκριμένες ιδιότητες .

{39}

Πιο ουσιαστικά οι μέθοδοι Monte Carlo είναι η δημιουργία τυχαίων αντικειμένων ή διαδικασιών μέσω υπολογιστή . Αυτά τα αντικείμενα μπορούν να προκύψουν << φυσικά >> ως κομμάτι μοντελοποίησης ενός πραγματικού συστήματος όπως η μεταφορά νετρονίων ή εξέλιξη

του χρηματιστηρίου . Στις περισσότερες περιπτώσεις τα τυχαία αντικείμενα στις μεθόδους Monte Carlo εισάγονται τεχνικά για λύσουν καθαρά ντετερμινιστικά προβλήματα . Σε αυτήν την περίπτωση οι μέθοδοι Monte Carlo εμπλέκουν τυχαία δειγματοληψία από συγκεκριμένες κατανομές πιθανότητας . Είτε σε φυσικό είτε σε τεχνητό περιβάλλον μεθόδων Monte Carlo είναι η ιδέα της επανάληψης του πειράματος πολλές φορές για την διατήρηση των ποσοτήτων ενδιαφέροντος με την χρήση του Νόμου των Μεγάλων Αριθμών και άλλων μεθόδων στατιστικής συμπερασματολογίας .

Οι πιο τυπικές εφαρμογές των μεθόδων Monte Carlo είναι :

- + **Δειγματοληψία** : δηλαδή την συγκέντρωση πληροφοριών ενός τυχαίου αντικειμένου από τις παρατηρήσεις πολλών δοκιμών του.
- + **Εκτίμηση** : δηλαδή εκτίμηση συγκεκριμένων αριθμητικών ποσοτήτων που βασίζονται σε ένα μοντέλο προσομοίωσης . Ένα παράδειγμα αποτελεί η εκτίμηση πολυδιάστατων ολοκληρωμάτων μέσω μεθόδων Monte Carlo γράφοντας το ολοκλήρωμα ως αναμενόμενη τιμή μιας τυχαίας μεταβλητής .
- + **Βελτιστοποίηση** : οι μέθοδοι Monte Carlo είναι ένα ισχυρό εργαλείο για την βελτιστοποίηση πολύπλοκων εξισώσεων .

Οι μέθοδοι Monte Carlo είναι τόσο ευρέως χρησιμοποιούμενες λόγω των χαρακτηριστικών όπως :

- **Ευκολία και αποτελεσματικότητα** : οι αλγόριθμοι Monte Carlo τείνουν να είναι απλοί , ευέλικτοι και μπορούν να αναπτυχθούν . Ειδικά με την εφαρμογή τους σε φυσικά συστήματα μειώνουν τη πολυπλοκότητα των μοντέλων σε μέσω ενός συνόλου από βασικά γεγονότα και αλληλεπιδράσεις ανοίγοντας την πιθανότητα να κωδικοποιηθούν μέσω ενός συνόλου κανόνων οι οποίοι εφαρμόζονται αποτελεσματικά σε έναν υπολογιστή . Το γεγονός αυτό δίνει την δυνατότητα τα μοντέλα να εφαρμόζονται και να μελετώνται μέσω ενός υπολογιστή σε σχέση με την χρήση αναλυτικών μεθόδων . Αυτές οι εφαρμογές μπορούν να διευρυνθούν . Τέλος αλγόριθμοι μπορούν να τρέξουν σε διαφορετικούς υπολογιστές ή/ και επεξεργαστές με αποτέλεσμα την μείωση του χρόνου υπολογισμού .

- **Η τυχαιότητα είναι δύναμη** : η έμφυτη φύση της τυχαιότητας σε μία μέθοδο Monte Carlo όχι μόνο είναι ουσιαστική για την προσομοίωση τυχαίων συστημάτων αλλά αποτελεί μεγάλο πλεονέκτημα για ντετερμινιστικούς αριθμητικούς υπολογισμούς .
- **Διορατικότητα μέσω της τυχαιότητας** : με λίγα λόγια οι μέθοδοι Monte Carlo αποτελούν όχημα για την εξερεύνηση και κατανόηση της συμπεριφοράς τυχαίων συστημάτων και δεδομένων .

Ειδικότερα στην Φυσική οι εφαρμογές των μεθόδων Monte Carlo είναι ιδιαίτερα διαδεδομένες . Η πρώτη εφαρμογή ήταν η προσομοίωση της μεταφοράς νετρονίων . Επίσης η αλληλεπίδραση των φωτονίων σε βιολογικό ιστό (ο οποίος είναι πολύπλοκος , ανομοιογενής και πολυστρωματικός) με σκέδαση και απορρόφηση . Τέλος στην επιστήμη υλικών χρησιμεύουν για την ανάπτυξη και ανάλυση νέων υλικών και δομών . { 40}

4.2) Το Πρόγραμμα MCDS

Όπως και σε αυτήν την εργασία , γενικά σε ότι αφορά βιοφυσικές έρευνες για τις βλάβες DNA (SSBs , DSBs , άλλου τύπου βλάβες) οι μέθοδοι προσομοιώσεων Monte – Carlo είναι χρήσιμες για τον καθορισμό του αριθμού και της χωροταξικής δομής των ομαδοποιημένων βλαβών για επιπλέον διερεύνηση των πειραμάτων όπως το φαινόμενο του οξυγόνου και την ποιότητα της ακτινοβολίας για κυτταρικό θάνατο . Επίσης γίνεται και εκτίμηση της απόδοσης DSB που μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με την κινητική ενέργεια για τον καθορισμό της RBE για τον κυτταρικό θάνατο .

Το MCDS (**M**onte **C**arlo **D**amage **S**imulation) δημιουργήθηκε από τον αναπληρωτή καθηγητή ακτινοθεραπευτικής ογκολογίας ιατρικής σχολής του πανεπιστημίου της Washington Robert Stewart και είναι ένας γρήγορος αλγόριθμος που υπολογίζει την απόδοση των ομαδοποιημένων βλαβών μέσα στο κύτταρο το οποίο έχει ακτινοβοληθεί είτε με φωτόνια , είτε με μονοενεργητικά ηλεκτρόνια , είτε με πρωτόνια ή άλλα βαρέα ιόντα όπως ^{56}Fe .

Είναι ελεύθερο και διαθέσιμο online για εκπαιδευτικούς και ερευνητικούς σκοπούς και προσομοιώνει τις επαγόμενες και

ομαδοποιημένες βλάβες DNA τόσο σε υποξικά όσο και σε πλούσια σε οξυγόνο κύτταρα .

Ο αλγόριθμος που χρησιμοποιεί το MCDS παράγει δεδομένα DNA βλαβών παρόμοια με αυτούς που χρησιμοποιούν υπολογιστικά ακριβή αλλά και λεπτομερείς γεγονόσ προς γεγονός προσομοιώσεις .

ΑΡΧΕΙΟ ΕΙΣΟΔΟΥ

CELL: DNA=1 ndia=5 cdia=10

RADX: PAR=p KE=300 AD=1

EVO2: pO2=20

SIMCON: nocs=10000 seed=987654321

ΕΠΕΞΗΓΗΣΗ ΓΡΑΜΜΩΝ ΤΗΣ ΕΙΣΟΔΟΥ :

CELL= χαρακτηριστικό του κυττάρου παράμετροι
DNA = περιεχόμενο DNA του κυττάρου σε GPr.
ndia= διάμετρος του κυττάρου πυρήνα σε μονάδες um και χρησιμοποιείται για υπολογισμό δοσομετρικών ποσοτήτων.
cdia= διάμετρος του κυττάρου πυρήνα σε μονάδες um και πρέπει να είναι μεγαλύτερη ή ίση του ndia .

RADX παράμετροι έκθεσης στην ακτινοβολία
PAR = είδος σωματιδίου . Μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε για PAR (e , p , 1H ,2H ,4He , 12C , 56Fe) .
KE= κινητική ενέργεια σωματιδίου σε MeV.
AD = απορροφούμενη δόση σε Gy .

EVO2 περιβαλλοντική συγκέντρωση O₂
pO2= ποσοστό συγκέντρωσης οξυγόνου επί τις %

SIMCON παράμετροι ελέγχου της προσομοίωσης
nocs= σπορά για τυχαία γεννήτρια αριθμών (default 987654321)
seed=αριθμός προσομοιώσεων Monte -Carlo δηλαδή η προσομοίωση αντιπροσωπεύει βλάβη σε ένα κύτταρο .

Στην συνέχεια εκτελούμε το πρόγραμμα μέσω της εντολής run και μέσα σε λίγα δευτερόλεπτα λαμβάνουμε το αρχείο εξόδου όπως αυτό περιγράφεται στο ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α .

Ουσιαστικά στο κομμάτι SIMCON έχουμε την τυχαία γεννήτρια αριθμών γεγονός που είναι χαρακτηριστικό των αλγορίθμων Monte Carlo καθώς και τον αριθμό προσομοιώσεων Monte Carlo . Οι παράμετροι που μεταβάλλουμε για να γίνει η παραγωγή αποτελεσμάτων από το πρόγραμμα είναι η ενέργεια , το ποσοστό οξυγόνου καθώς και το είδος σωματιδίου .

{32} ,{33},{34}

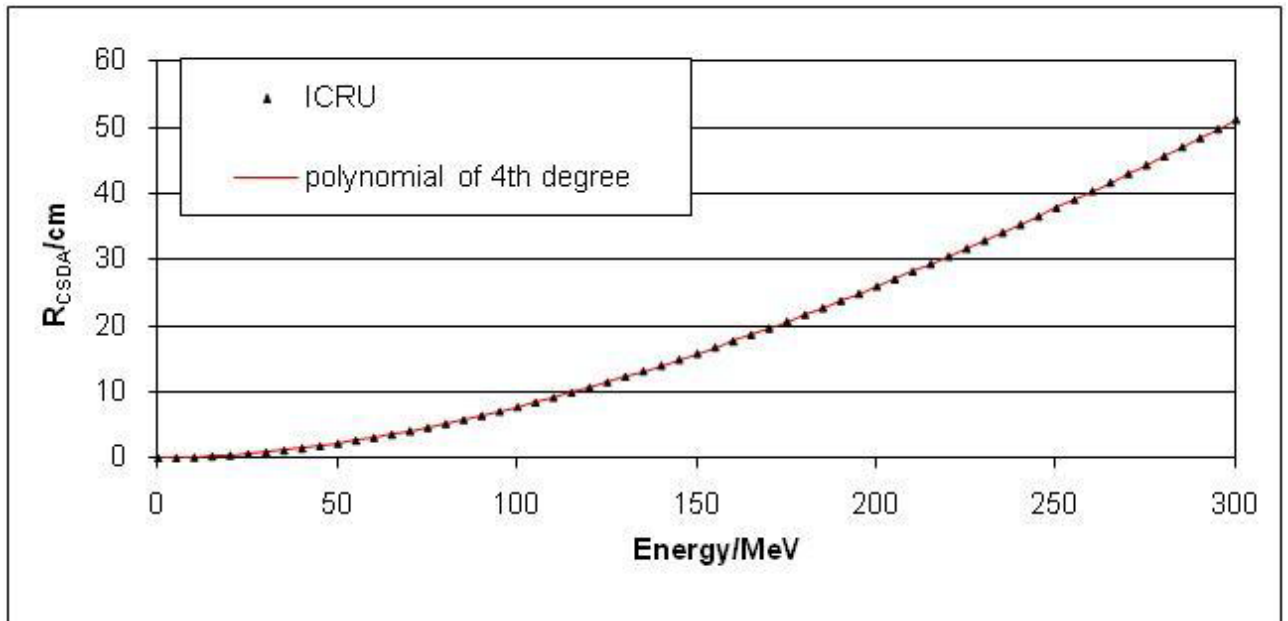
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

Έχουν γίνει προσομοιώσεις για 0% , 2% , 8% , 20% στο MCDS για ενέργειες από 30 έως 300 MeV .

Στα διαγράμματα που αναφέρονται με την έννοια **άλλου τύπου βλάβες** σημαίνουν όλες οι υπόλοιπες βλάβες πέρα από τις DSBs και SSBs που είδαμε αναλυτικότερα στο κεφάλαιο 2 .

Από την συγκεκριμένη γραφική παράσταση με βαθμονόμηση πήραμε τα εξής αποτελέσματα :



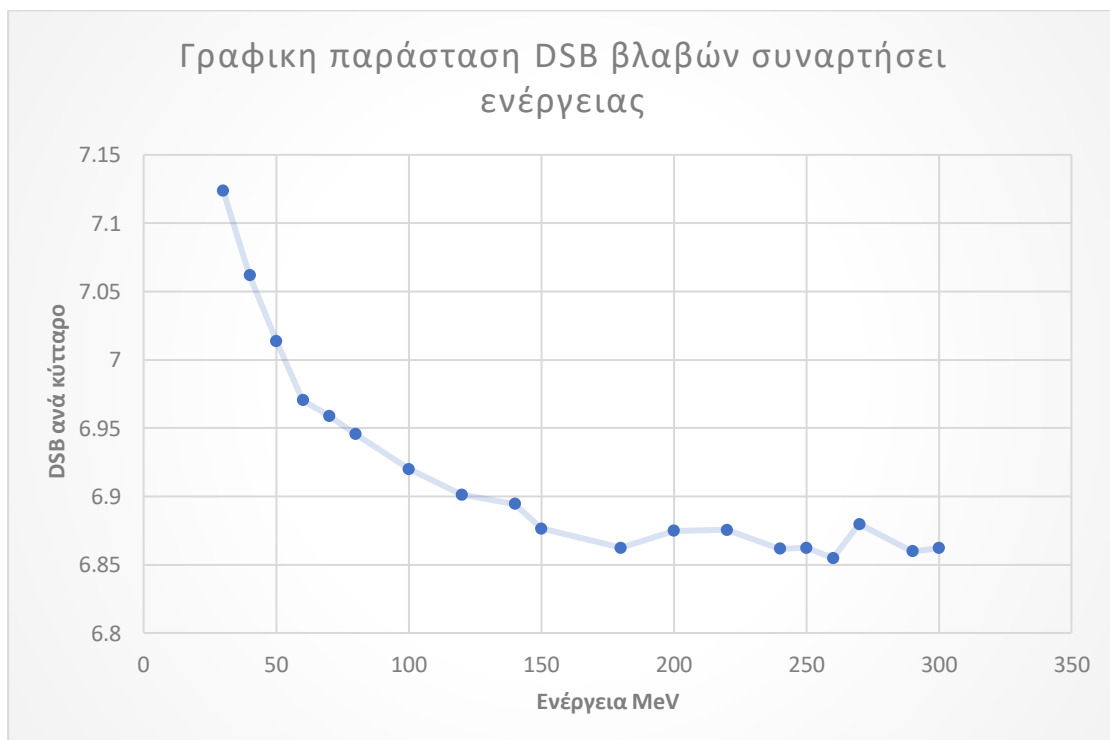
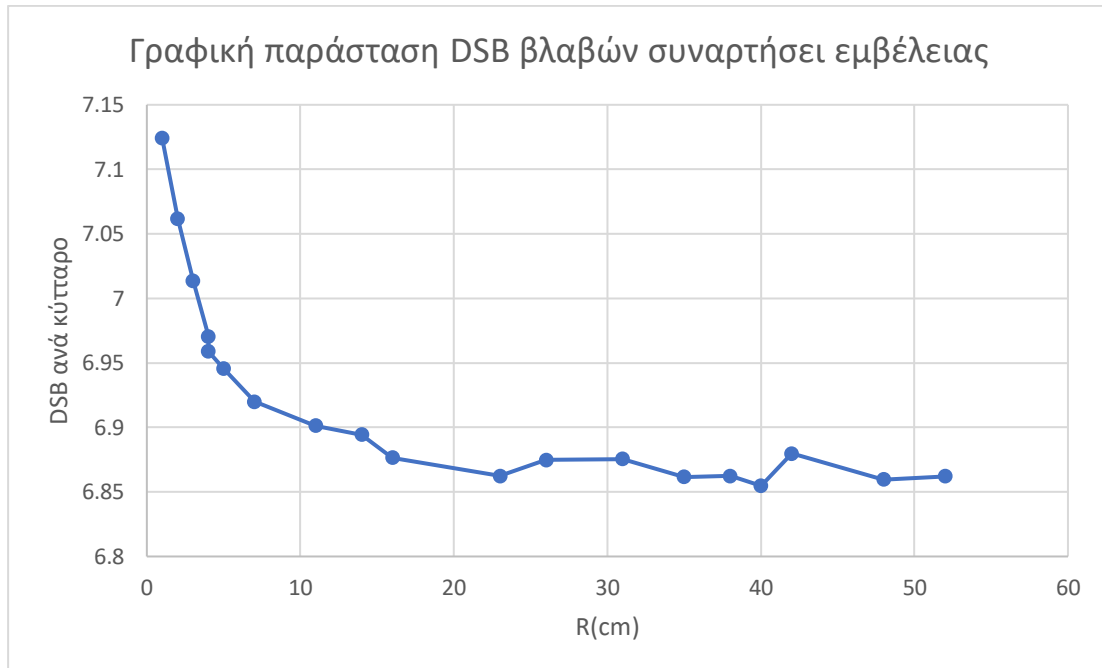
Εικόνα 5.1

{34} ,{35}

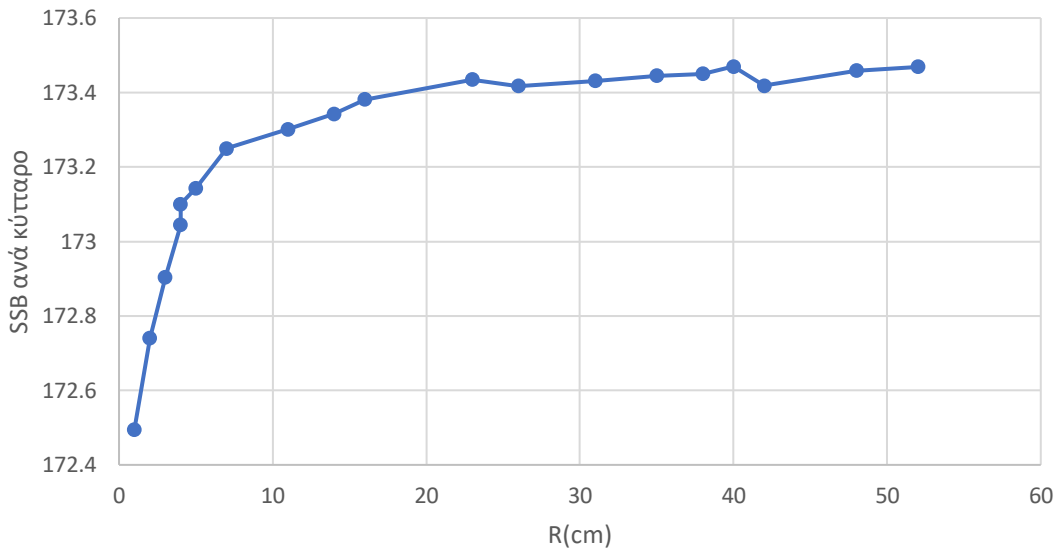
Για 2% οξυγόνο έχουμε :

E(MeV)	R(cm)	DSB	SSB	OTHER	TOTAL
30	1	7,12397	172,495	395,733	575,352
40	2	7,06185	172,74	397,496	577,298
50	3	7,01378	172,903	398,622	578,539
60	4	6,97047	173,044	399,449	579,464
70	4	6,95895	173,1	399,863	579,922
80	5	6,94543	173,143	400,318	580,406
100	7	6,91998	173,25	400,916	581,086
120	11	6,90132	173,301	401,216	581,418
140	14	6,89438	173,343	401,381	581,618
150	16	6,87647	173,381	401,589	581,846
180	23	6,86233	173,435	401,753	582,051
200	26	6,87467	173,417	401,982	582,274
220	31	6,87548	173,431	402,122	582,429
240	35	6,86155	173,445	402,082	582,388
250	38	6,86237	173,45	402,204	582,516
260	40	6,85475	173,47	402,231	582,555
270	42	6,87965	173,418	402,287	582,584
290	48	6,85972	173,459	402,352	582,67
300	52	6,86217	173,469	402,359	582,691

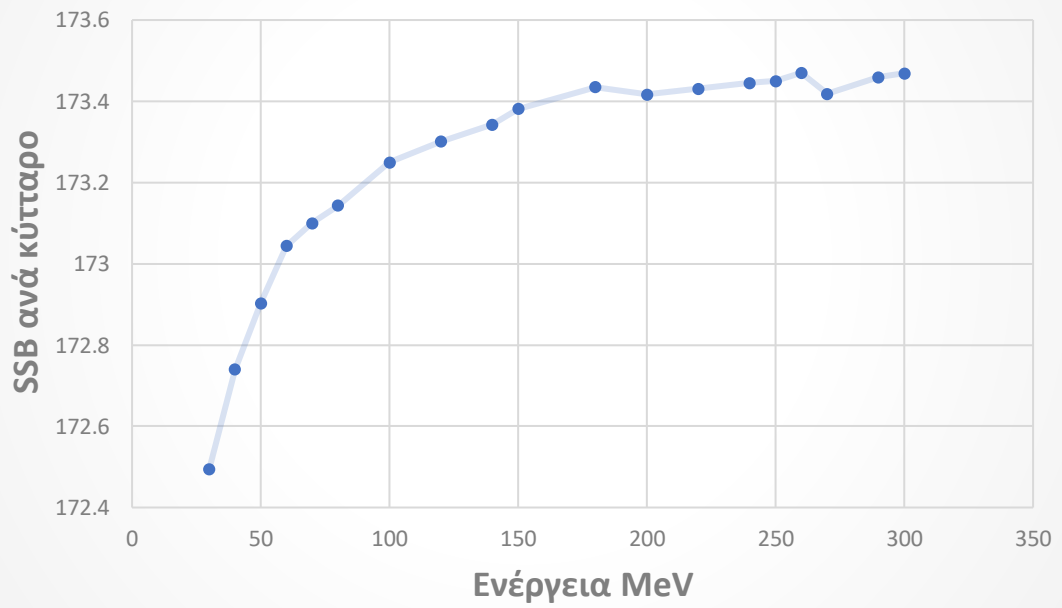
Γραφικές παραστάσεις σχέσης βλαβών ανά κύτταρο συναρτήσει εμβέλειας στο νερό .



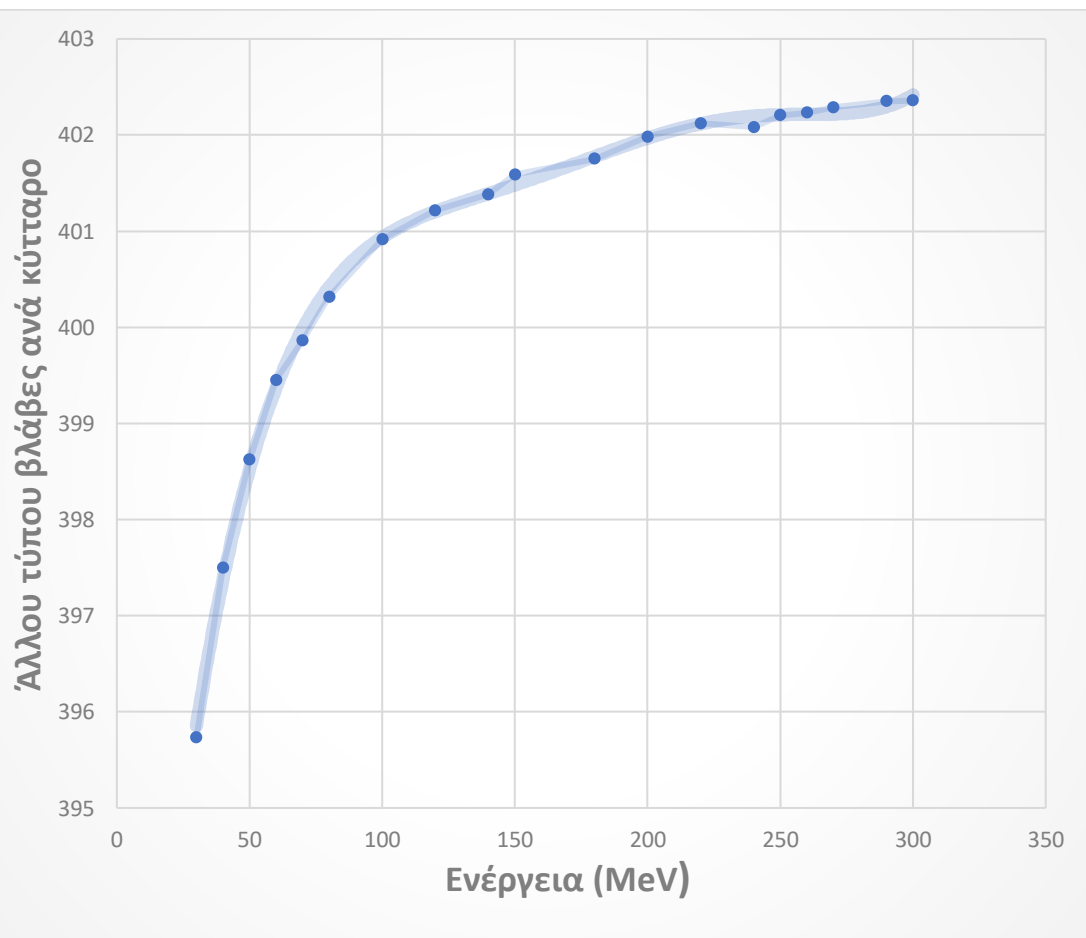
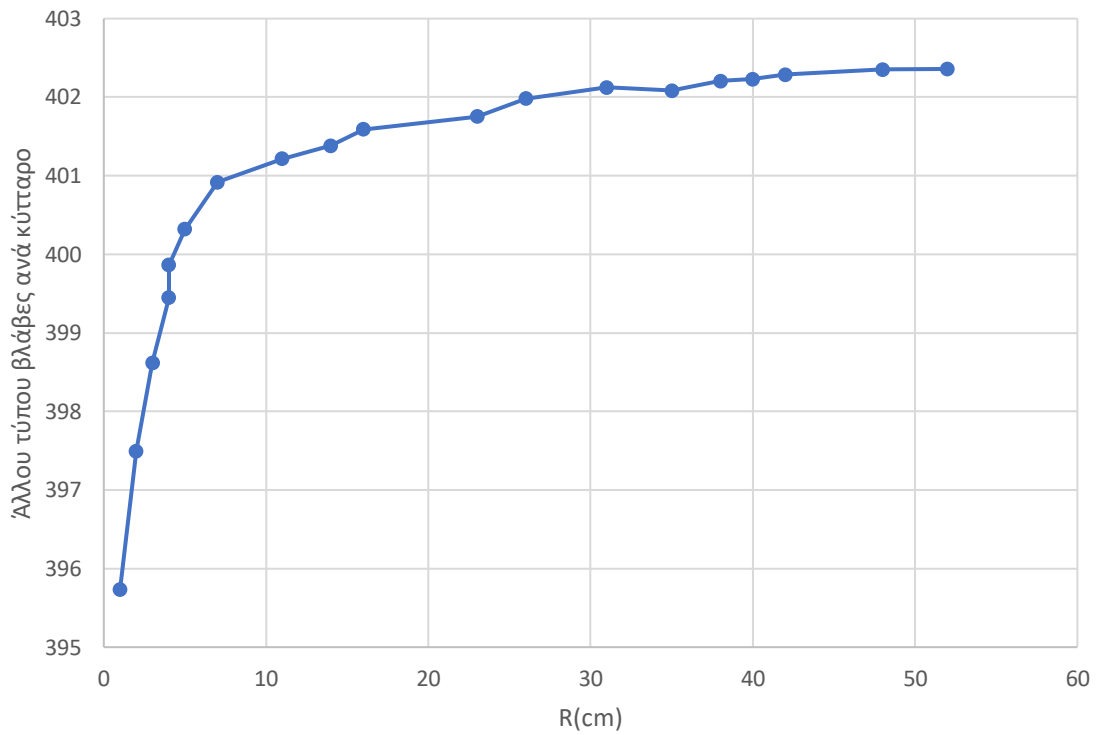
Γραφική παράσταση SSB βλαβών συναρτήσει εμβέλειας



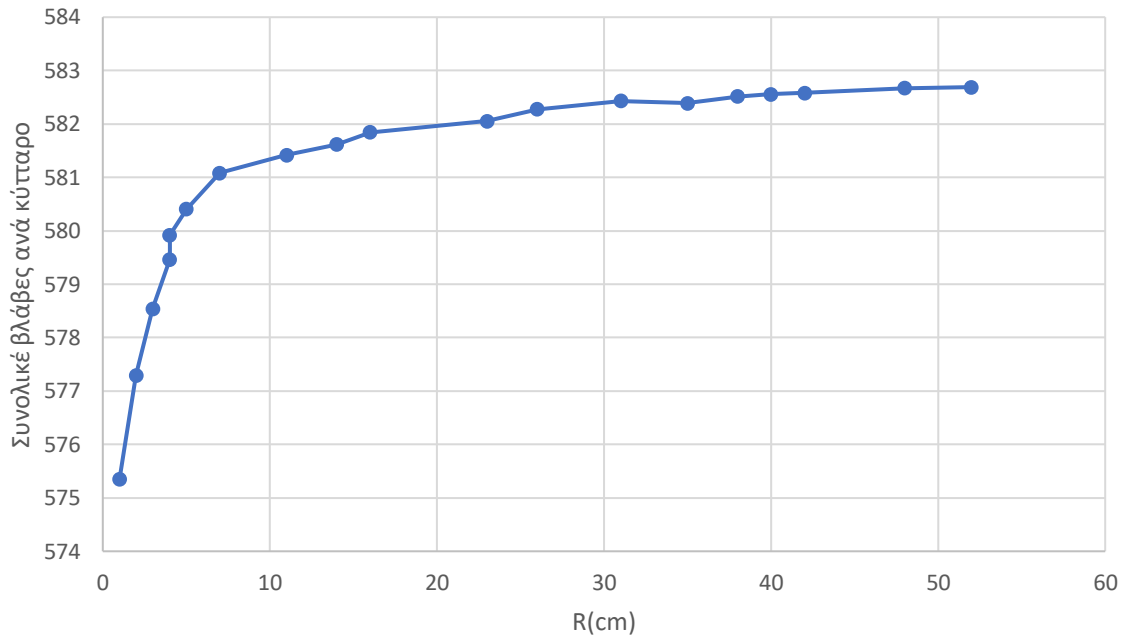
Γραφική παράσταση SSB βλαβών συναρτήσει ενέργειας



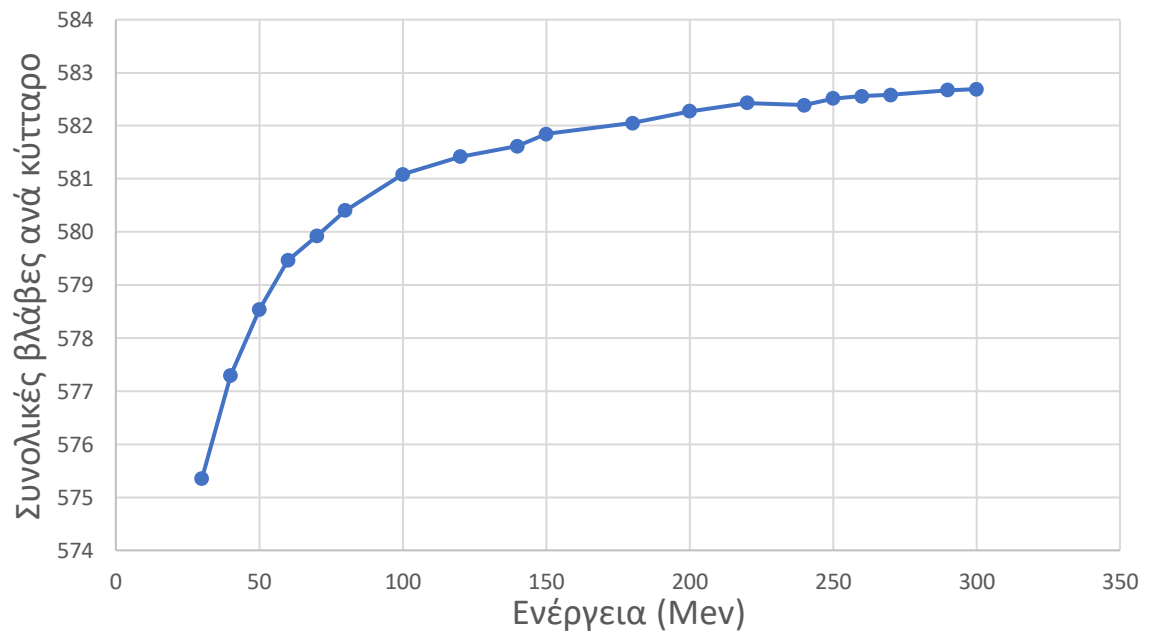
Γραφική παράσταση για τα υπόλοιπα είδη βλαβών συναρτήσει εμβέλειας



Γραφική παράσταση συνολικών βλαβών συναρτήσει
εμβέλειας



Γραφική παράσταση συνολικών βλαβών συναρτήσει
ενέργειας

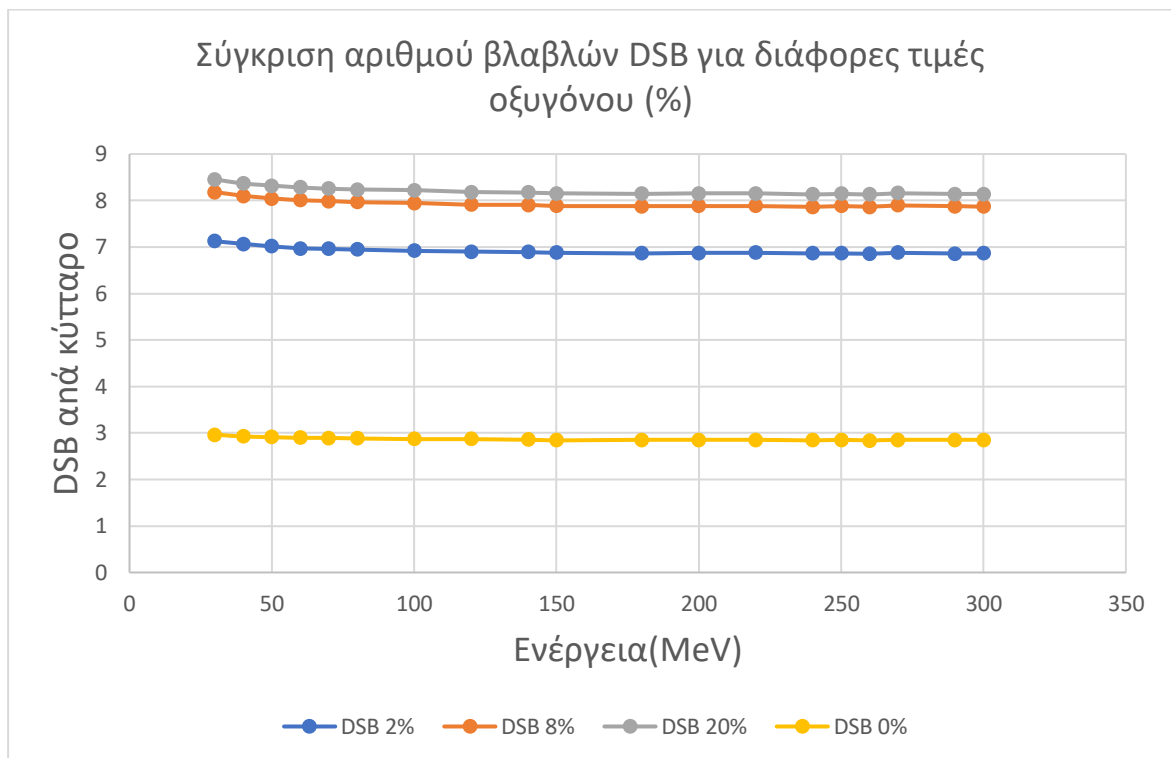


Από τις παραπάνω γραφικές παραστάσεις προκύπτει ότι υπάρχουν οι εξής διαφορές : για βλάβες DSB ξεκινά με μέγιστο αριθμό βλαβών στα 30 MeV πέφτει σταδιακά μέχρι τα 150 MeV και από εκεί σταθεροποιείται ο αριθμός τους . Αντίθετα στα υπόλοιπα είδη βλαβών έχουμε ένα ελάχιστο στα 30 MeV αυξάνεται σταδιακά μέχρι τα 150 MeV και από εκεί σταθεροποιείται . Το γεγονός αυτό εξηγείται γιατί στις DSBs βλάβες επειδή αύξηση ενέργειας του πρωτονίου μειώνει την LET το οποίο με την σειρά του δεν αφήνει μεγάλα ποσά ενέργειας στον χώρο συνεπώς είναι πιο δύσκολο να προκληθούν δύο βλάβες σε μικρότερη απόσταση μεταξύ τους . Όμως για τα υπόλοιπα είδη βλαβών όσο αυξάνεται η ενέργεια τα πρωτόνια ταξιδεύουν πιο μέσα στο κύτταρο χωρίς μεγάλες αποκλίσεις από την ευθεία τροχιά τους άρα με αύξηση των αλληλεπιδράσεων με το DNA και ως το σημείο που τους επιτρέπει η ενέργειά τους να διασχίσουν όλο το υλικό προκαλούν στατιστικά τον ίδιο αριθμό βλαβών . Όμοια συμπεριφορά είναι και για την εμβέλεια μιας που η εμβέλεια εξαρτάται από την ενέργεια .

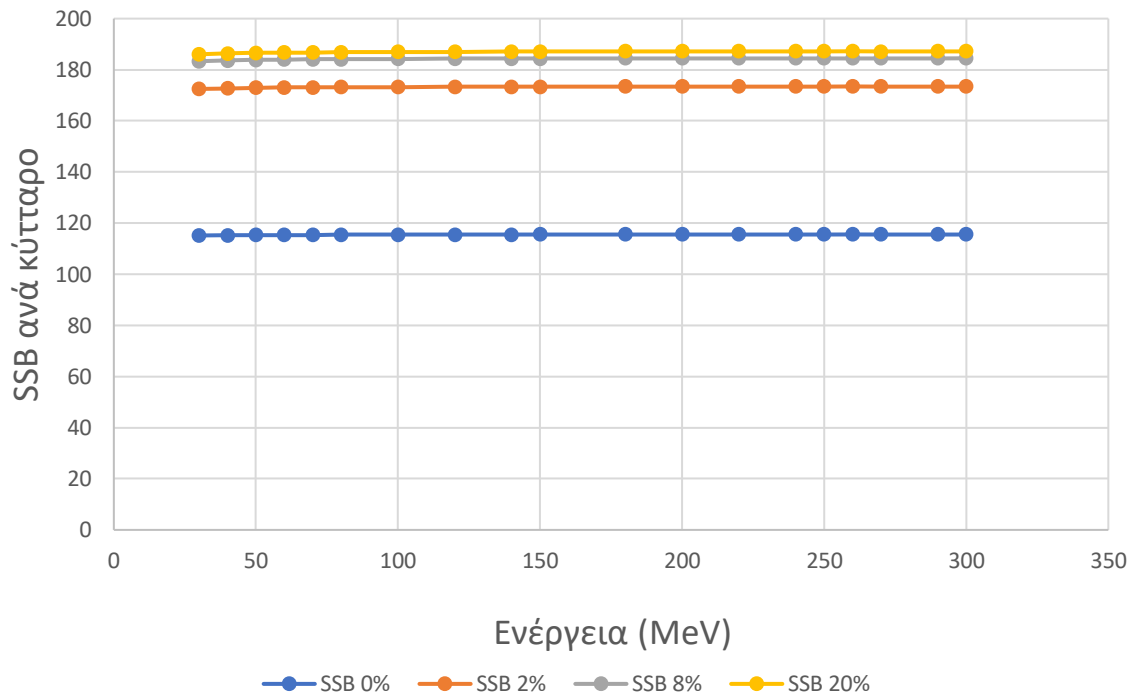
{33}

Παρόμοια μορφή έχουν και οι γραφικές για 0% , 8% , 20% .

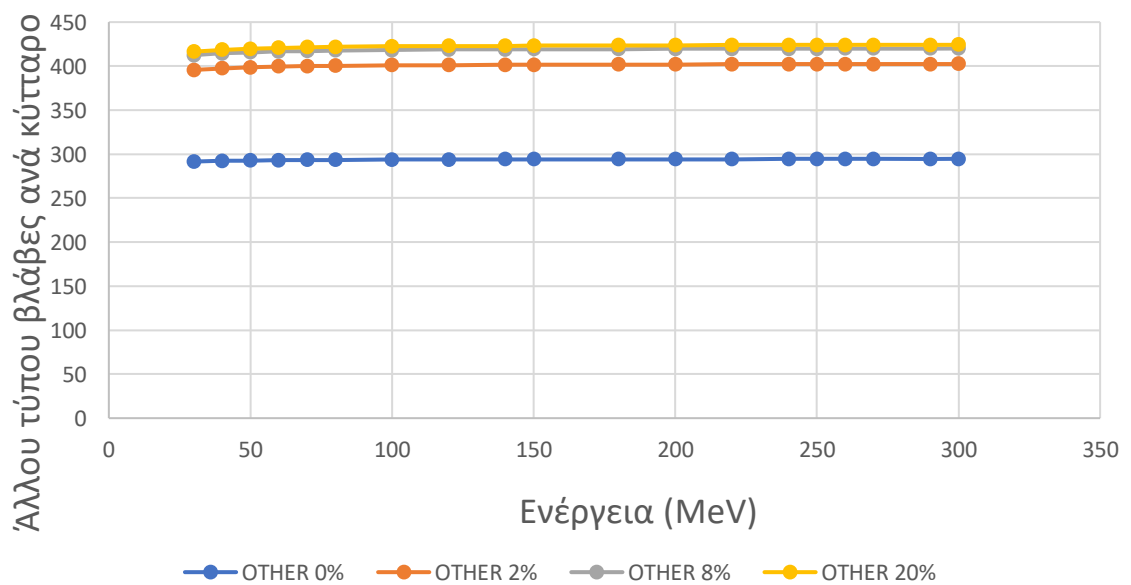
ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΓΙΑ ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΕΣ ΤΙΜΕΣ ΟΞΥΓΟΝΟΥ :

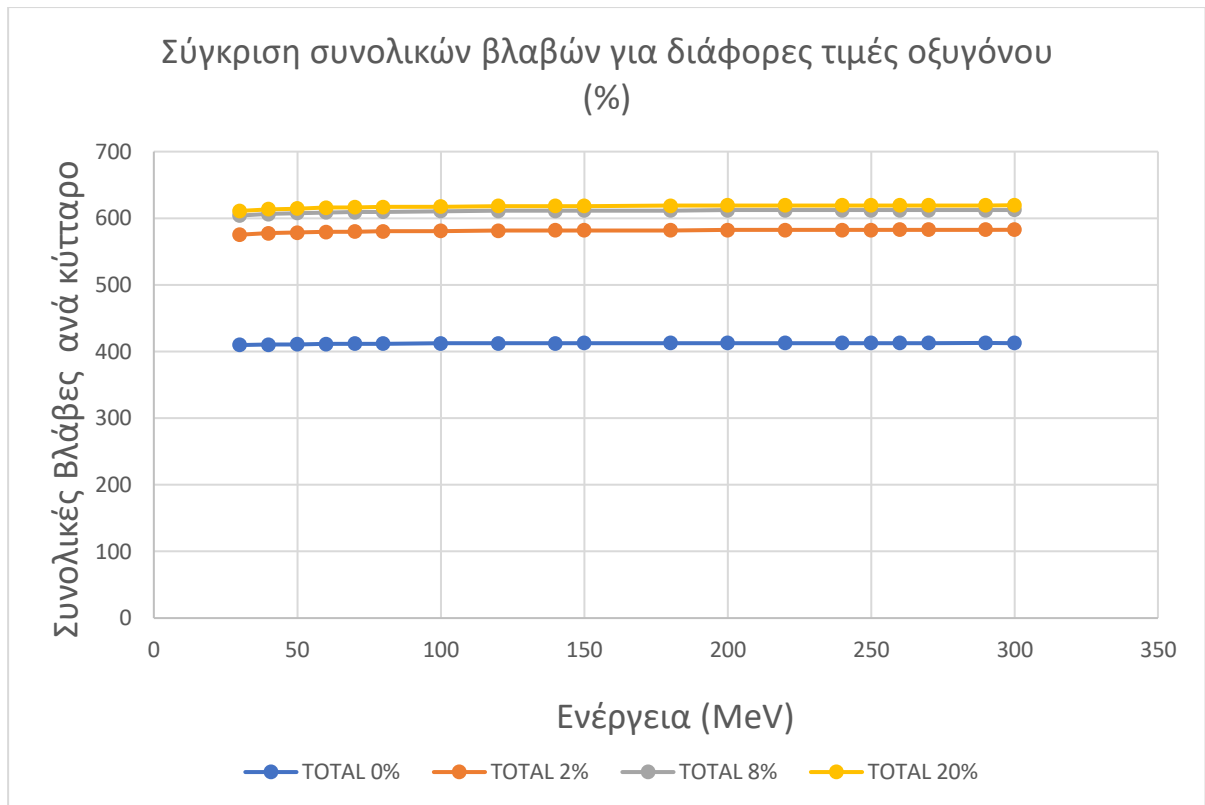


Σύγκριση αριθμου βλαβών SSB για διάφορες τιμές οξυγόνου (%)



Σύγκριση για τους υπόλοιπους τύπους βλαβών για διάφορες τιμές οξυγόνου (%)

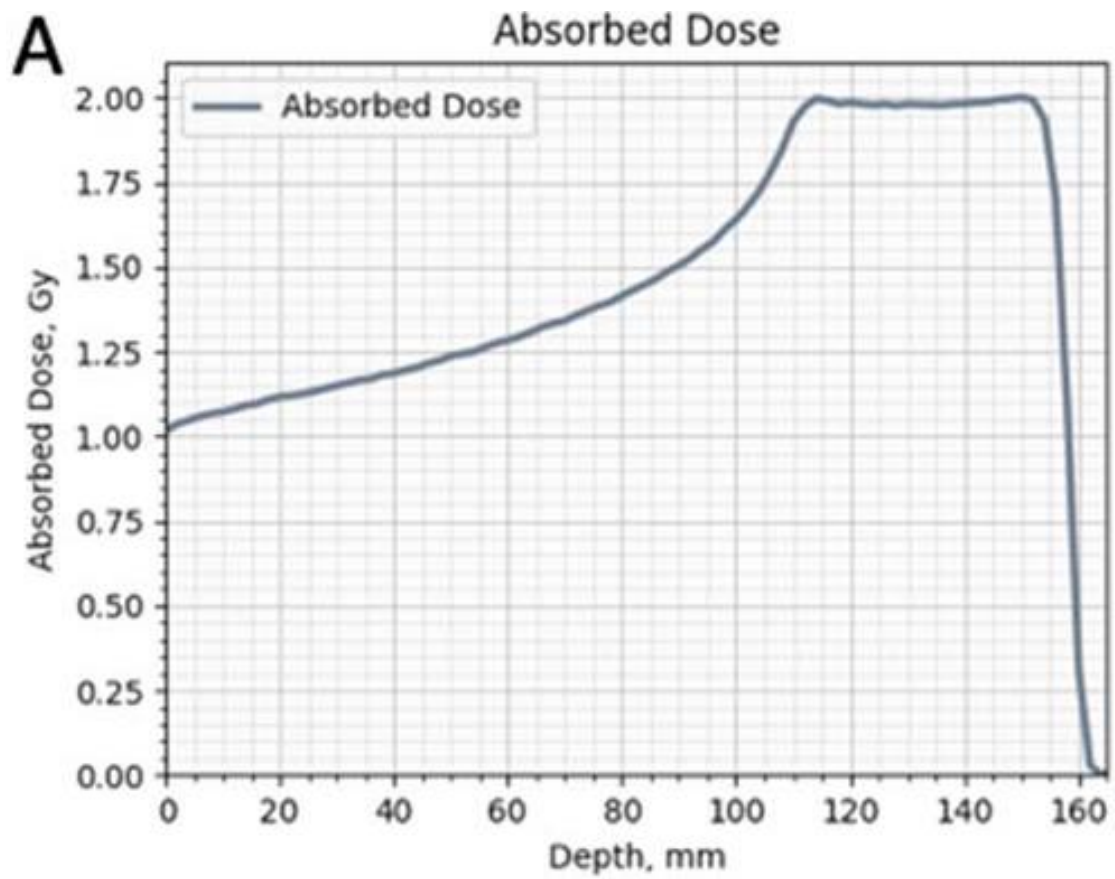




Σύμφωνα με τις γραφικές παραστάσεις παρατηρούμε ότι για όλα τα είδη βλαβών που υπάρχουν (DSB , SSB , άλλου τύπου βλάβες) όσο αυξάνεται η τιμή του οξυγόνου τόσο αυξάνεται και ο αριθμός των βλαβών . Αυτό συμβαίνει επειδή όσο μεγαλύτερο είναι το ποσοστό του οξυγόνου τόσες είναι μεγαλύτερες οι πιθανότητες για αντιδράσεις με ελεύθερες ρίζες του οξυγόνου (βλέπε κεφάλαιο 2) άρα να προκύπτουν περισσότερες βλάβες στο DNA των κυττάρων .

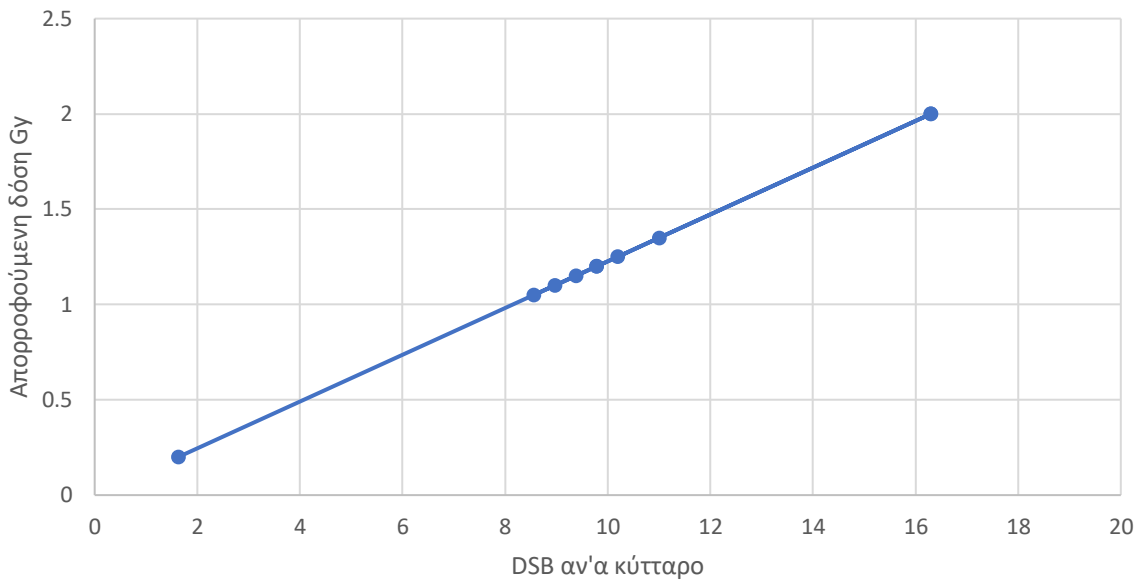
ΒΛΑΒΕΣ ΚΑΙ ΑΠΟΡΡΟΦΟΥΜΕΝΗ ΔΟΣΗ

Αποτελέσματα για 20 % οξυγόνο και μέγιστη ενέργεια 150 MeV

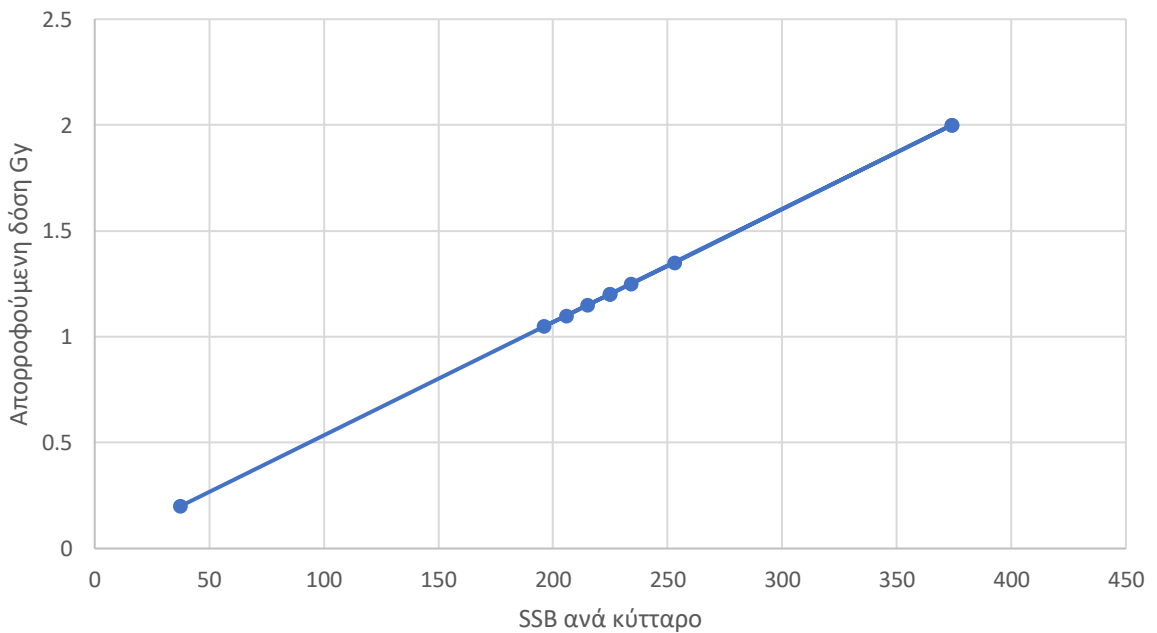


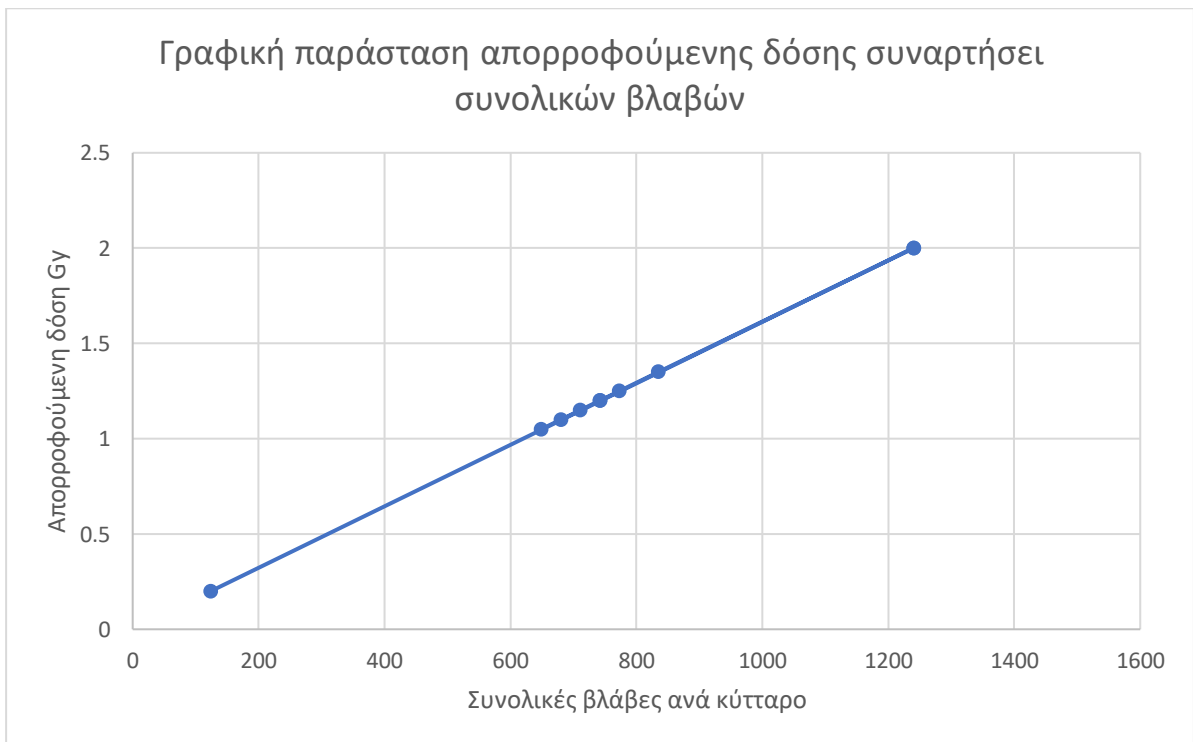
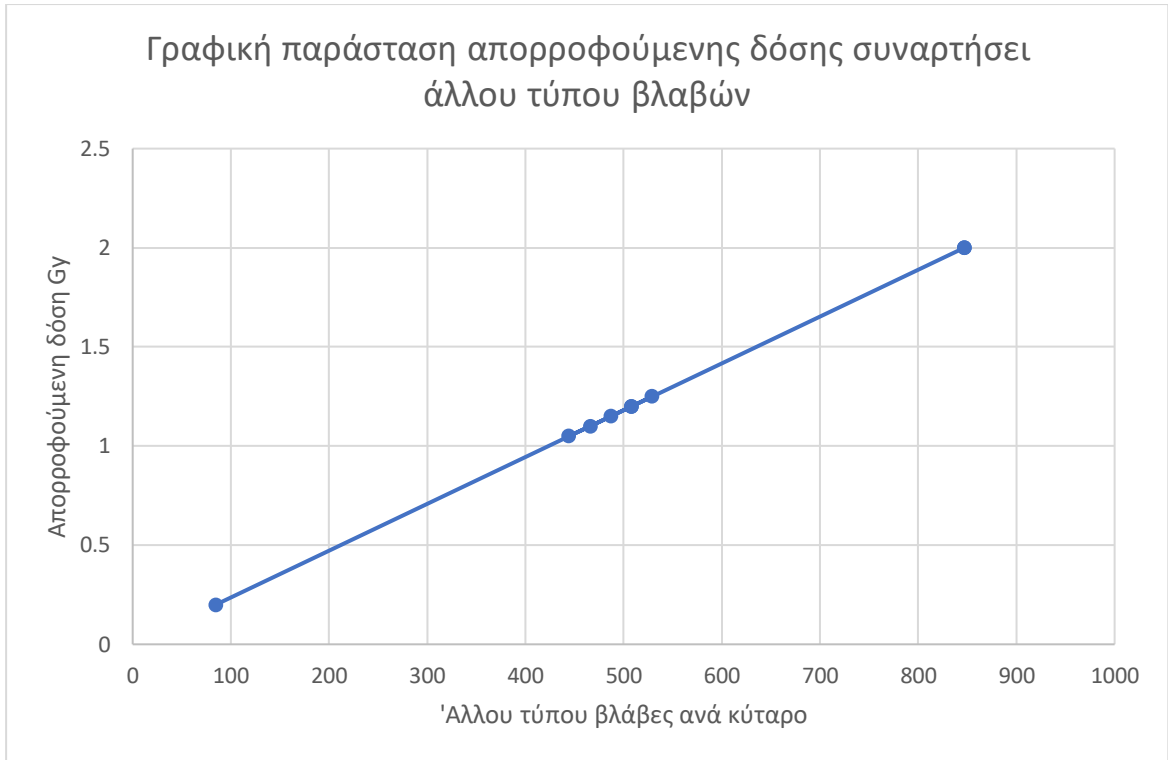
Εικόνα 5.2 Απορροφούμενη δόση συναρτήσει βάθους για πρωτόνια 150 MeV

Γραφική παράσταση απορροφούμενης δόσης συναρτήσει DSB βλαβών

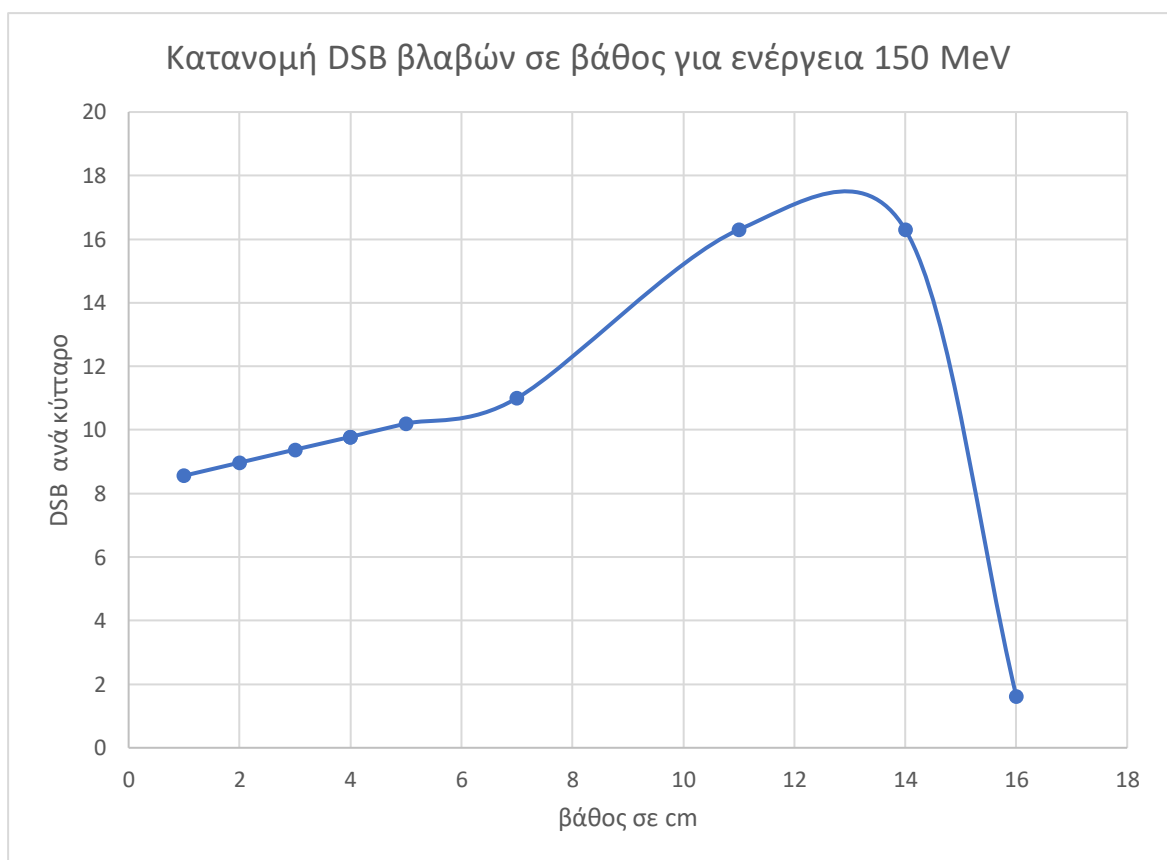


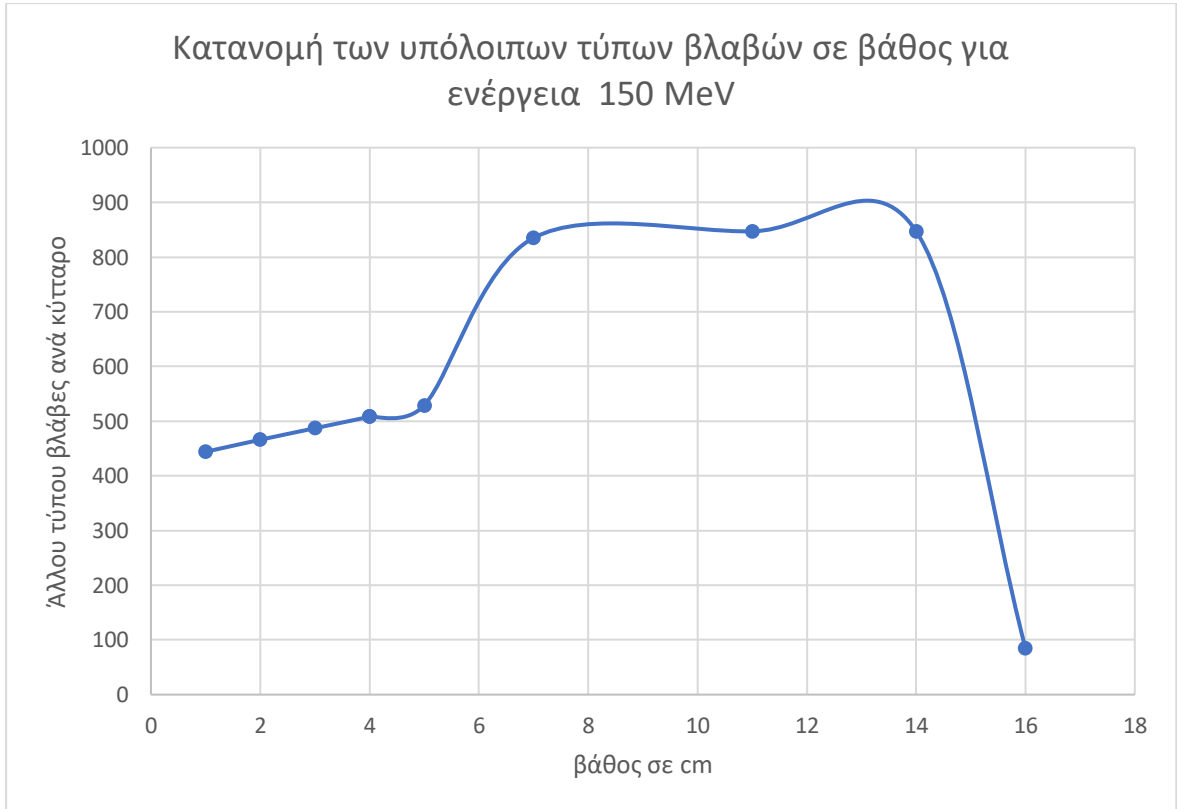
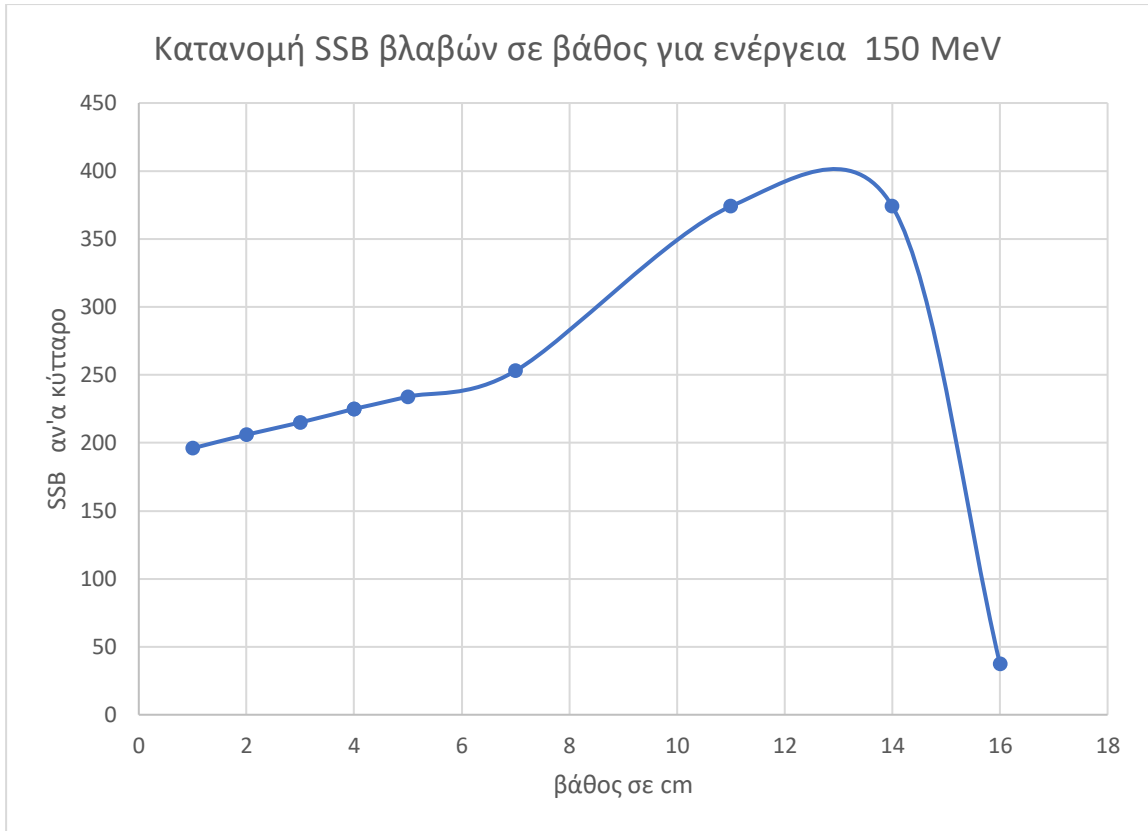
Γραφική παράσταση απορροφούμενης δόσης συναρτήσει SSB βλαβών

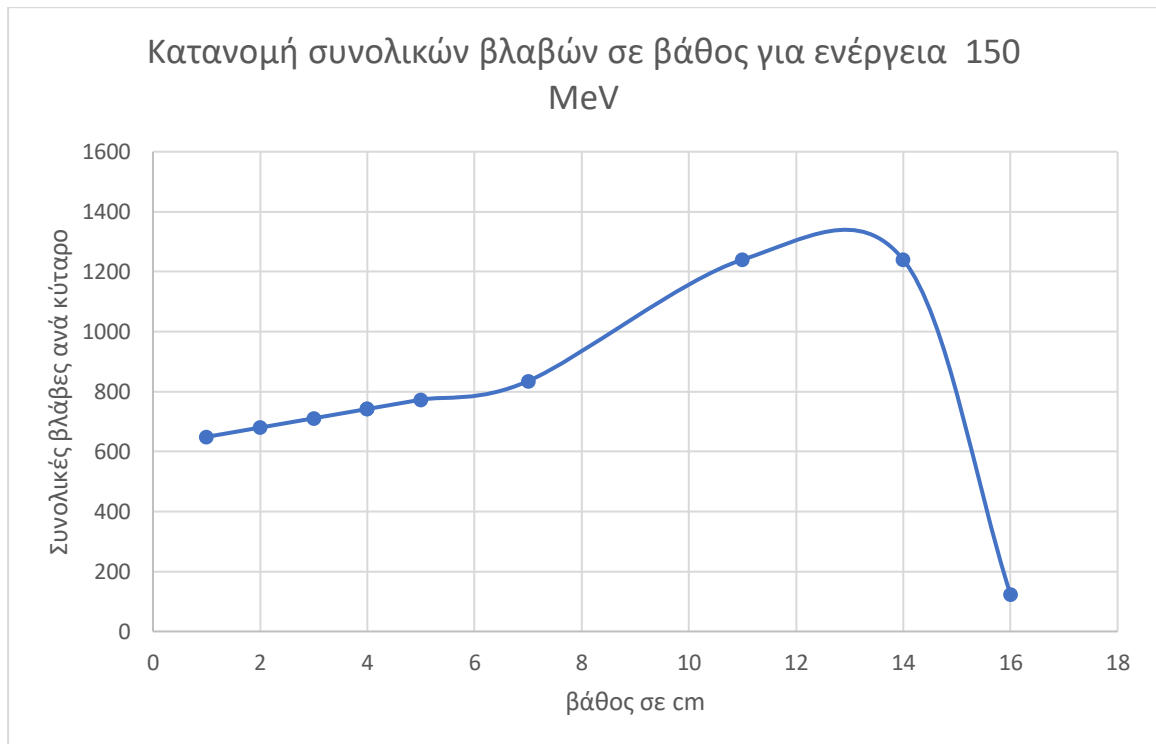




Παρατηρούμε ότι όσο αυξάνεται η τιμή της απορροφούμενης δόσης τόσο μεγαλύτερος είναι ο αριθμός των βλαβών ανεξαρτήτου είδους . Αυτό συμβαίνει διότι μεγαλύτερη δόση συνεπάγονται περισσότερες αλληλεπιδράσεις είτε άμεσες είτε έμμεσες (ελεύθερες ρίζες) . Επίσης ειδικά για τις DSBs βλάβες οι οποίες είναι πιο σημαντικές λόγο του ότι είναι δύσκολο να επιδιορθωθούν . Βέβαια σημαντικό είναι να λάβουμε και υπό όψει και πόση μέγιστη δόση μπορεί να αντέξει και η κάθε περίπτωση ασθενούς .



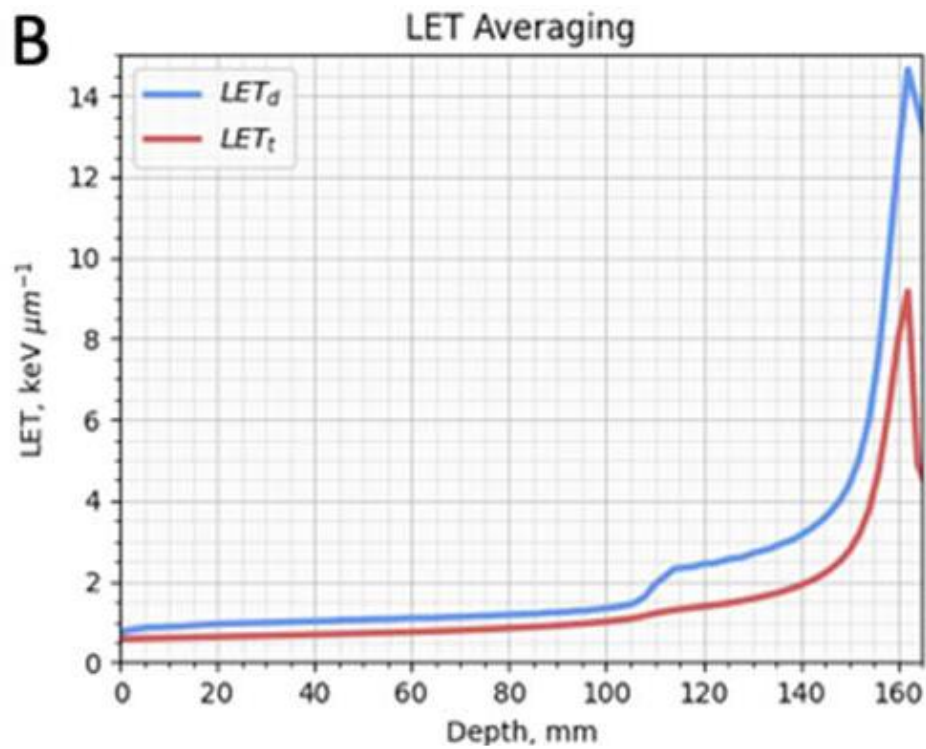




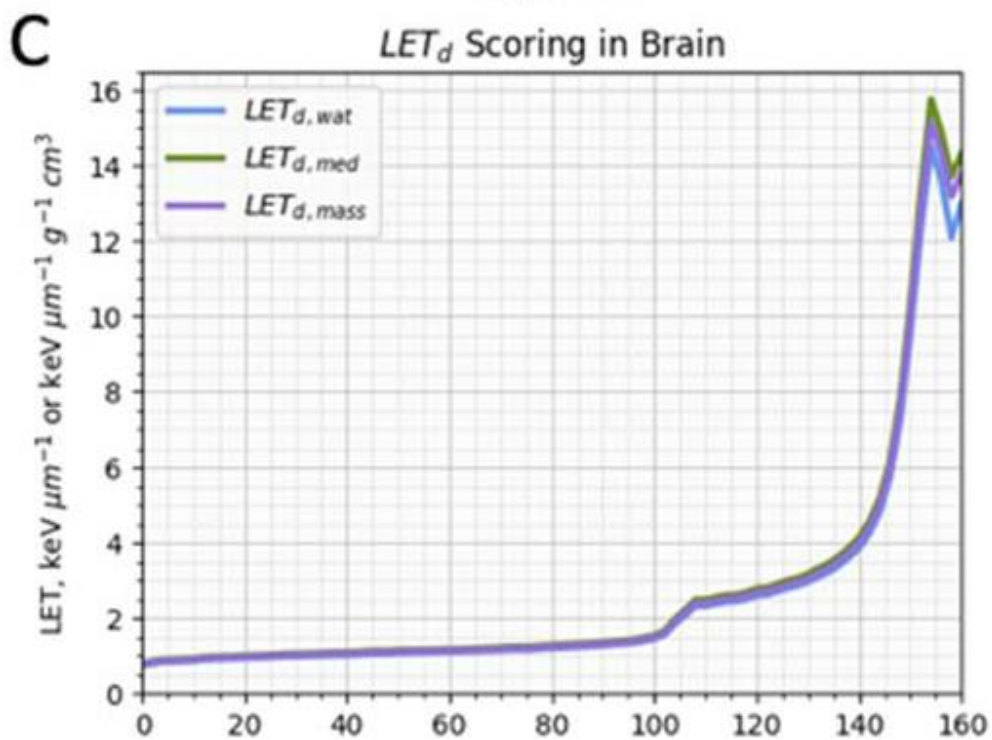
Παρατηρούμε ότι όλα τα είδη βλαβών ακολουθούν την κορυφή Bragg με το μέγιστο της να είναι στο βάθος που είναι ο στόχος. Το γεγονός αυτό μας δίνει το πλεονέκτημα όταν γνωρίζουμε σε πόσο βάθος είναι ο στόχος δηλαδή ο όγκος να υπολογίζουμε την κατάλληλη ενέργεια που χρειάζεται αλλά και το μέγιστο αυτής να εναποτίθεται στον όγκο. Αυτό όπως το δείχνουν και οι παραπάνω γραφικές παραστάσεις σημαίνει μέγιστη εναπόθεση βλαβών στον όγκο. Άρα έτσι μπορούμε να γλιτώσουμε περισσότερο υγιή ιστό από την ακτινοβολή με ταυτόχρονη μέγιστη βλάβη στον όγκο.

Όμοια αποτελέσματα και για τις υπόλοιπες τιμές οξυγόνου.

ΒΛΑΒΕΣ ΚΑΙ LET

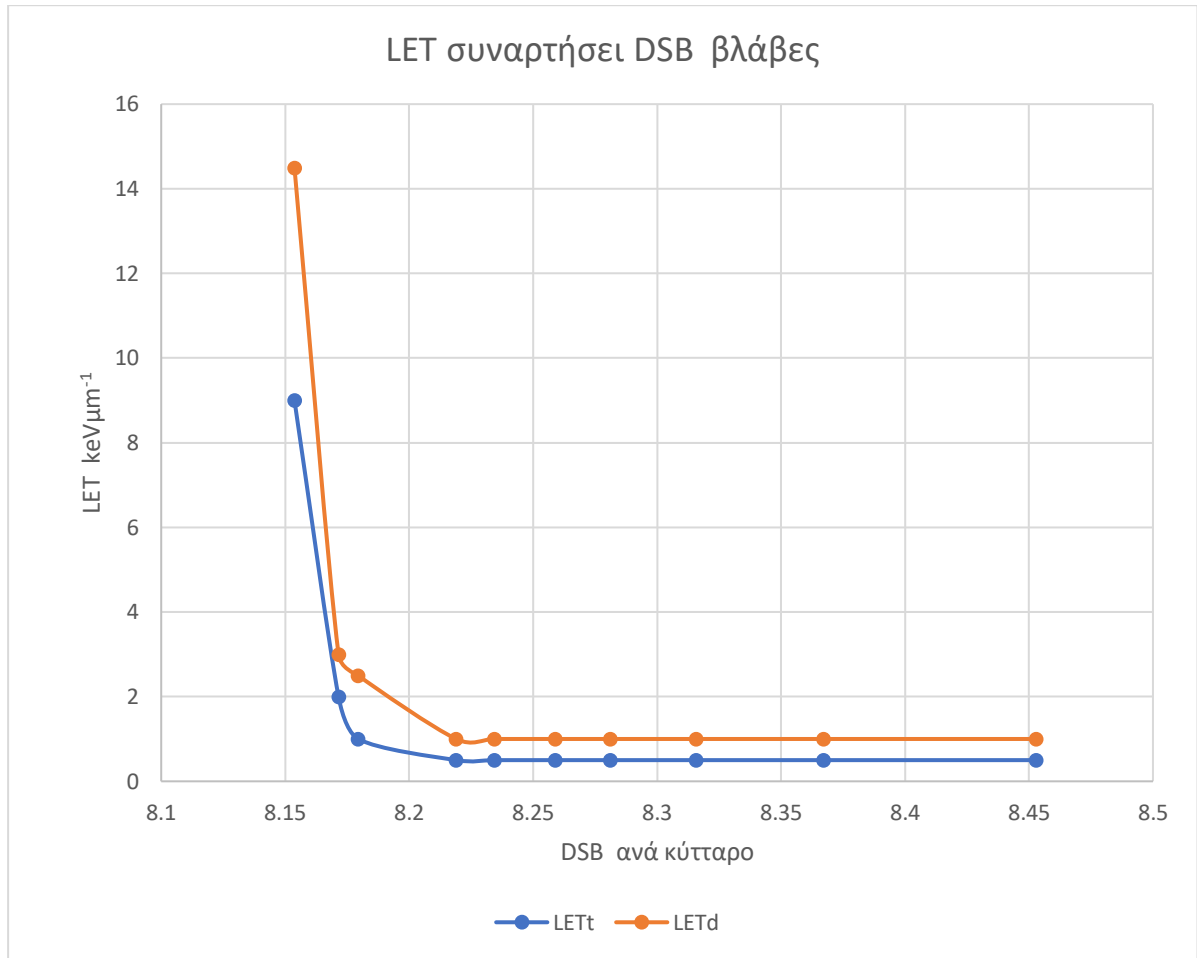


Εικόνα 5.3 LET_d LET_t συναρτήσεσι βάθους

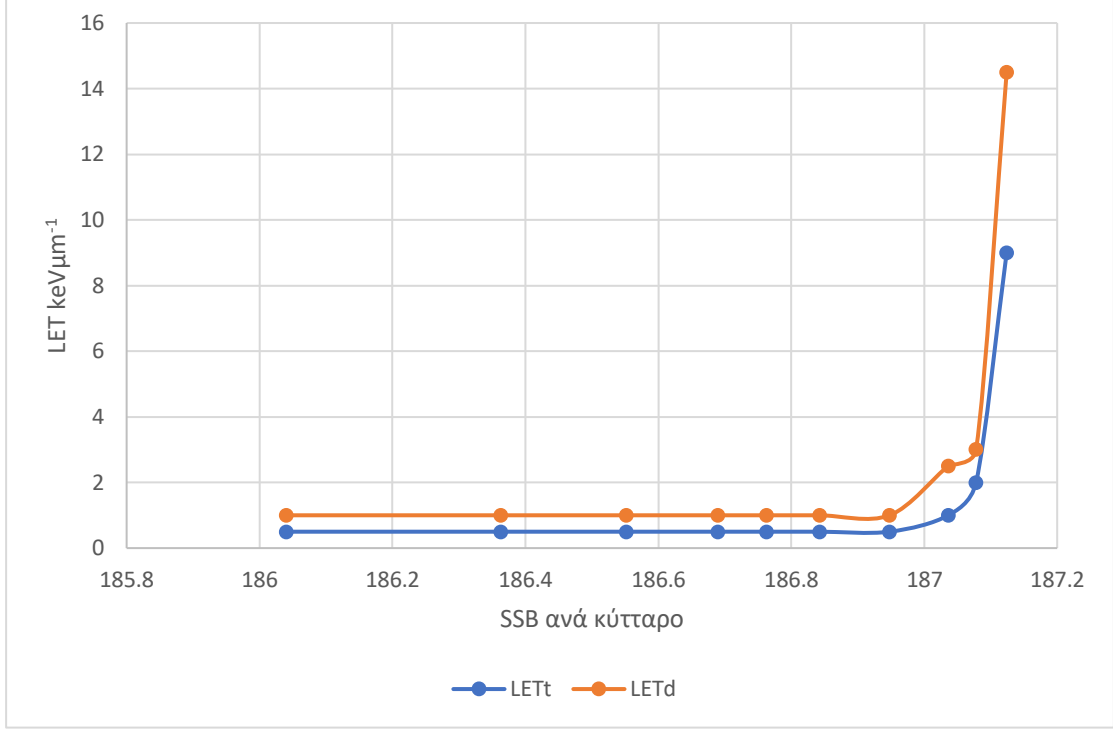


Εικόνα 5.4 LET_d νερού , μέσου , μάζας συναρτήσεσι βάθους στον εγκέφαλο

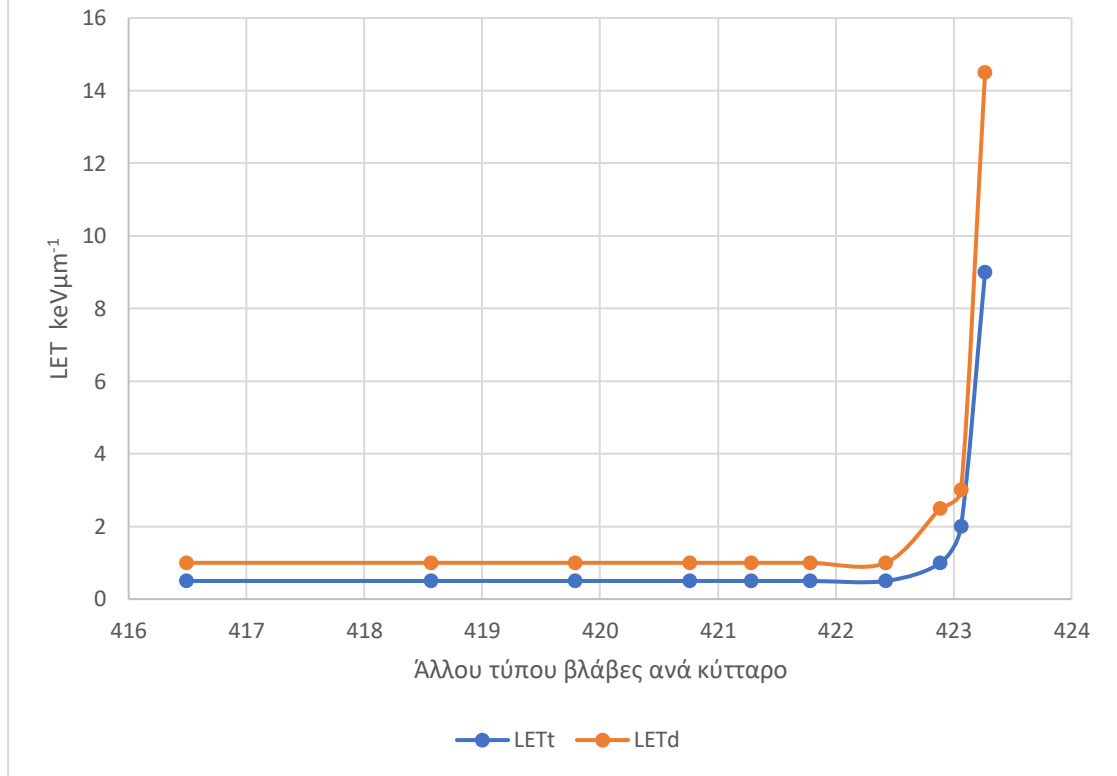
LET συναρτήσει DSB βλάβες

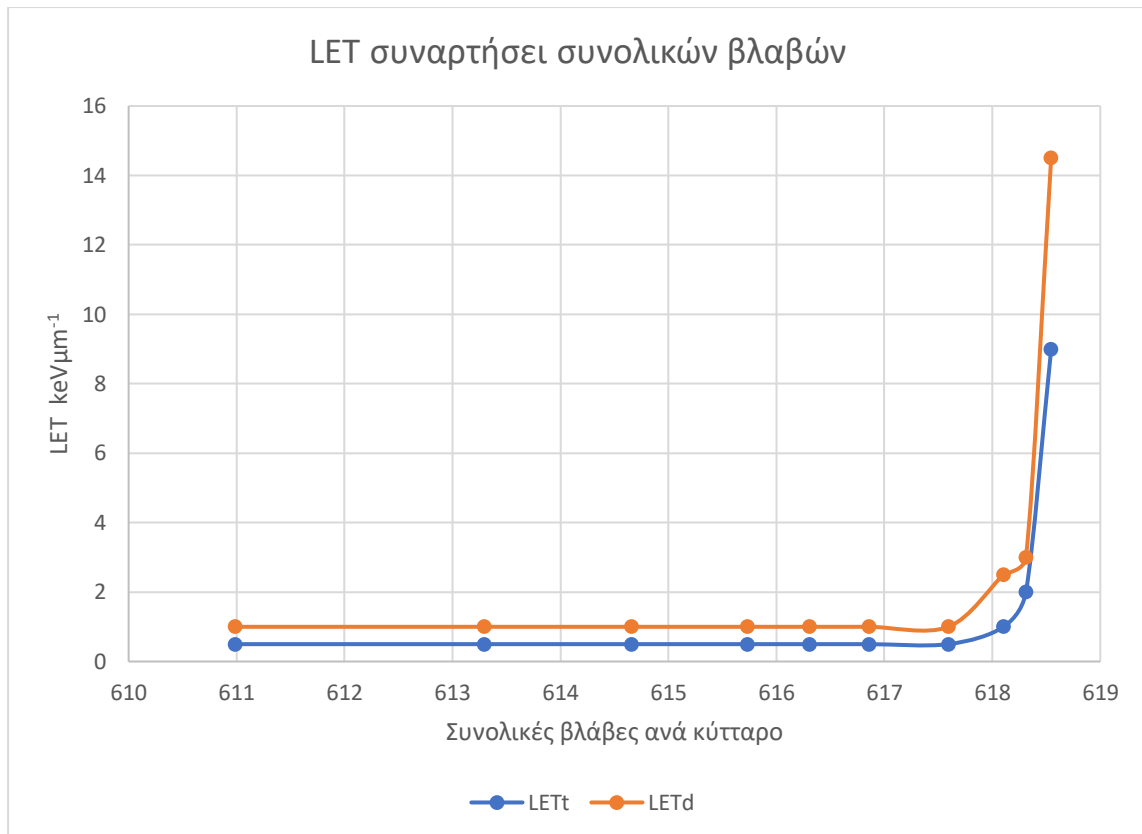


LET συναρτήσει SSB βλάβες



LET συναρτήσει υπολοίπων τύπων βλαβών





Όπως είδαμε και στις γραφικές παραστάσεις ενέργειας συναρτήσε βλαβών επιβεβαιώνεται και στις γραφικές παραστάσεις για τα δύο είδη LET δηλαδή LET_t και LET_d συναρτήσε βλαβών . Για DSBs βλάβες αύξηση της ενέργειας σημαίνει μείωση LET γιατί είναι πιο δύσκολο να αφήσει μεγάλα ποσά ενέργειας σε ένα σημείο του χώρου , ενώ αντίθετα καθώς τα πρωτόνια προχωρούν στο βάθος χωρίς μεγάλες αποκλίσεις από την ευθεία τροχιά αυξάνουν τις αλληλεπιδράσεις τους με το DNA . Επίσης είναι λογικό LET_d να είναι μεγαλύτερη από την LET_t αφού η εξάρτηση από την συνεισφορά τοπικής ενέργειας μέσω ηλεκτρονικών αλληλεπιδράσεων είναι μεγαλύτερη από την συνεισφορά λόγω ροής .

Επίσης μια άλλη παράμετρος που χρησιμοποιούμε στην ραδιοβιολογία για τον καθορισμό της RBE είναι η δόση υπολογισμένη με έναν παράγοντα βάρους εξαρτώμενη από το είδος της LET . Το μοντέλο που χρησιμοποιείται κατά κύριο λόγο είναι το εξής :

$$dose_w = D(1 + k^* \times LET) \quad (\text{εξ.5.1})$$

Όπου D= απορροφούμενη δόση

k^* = παράγοντας που εξαρτάται από το είδος της LET

LET = κατάλληλη LET που εισάγεται στην σχέση

Από πίνακες $k^* = 0,040 \mu m keV^{-1} LET_d$

$$k^* = 1.725 \mu m keV^{-1} LET_t$$

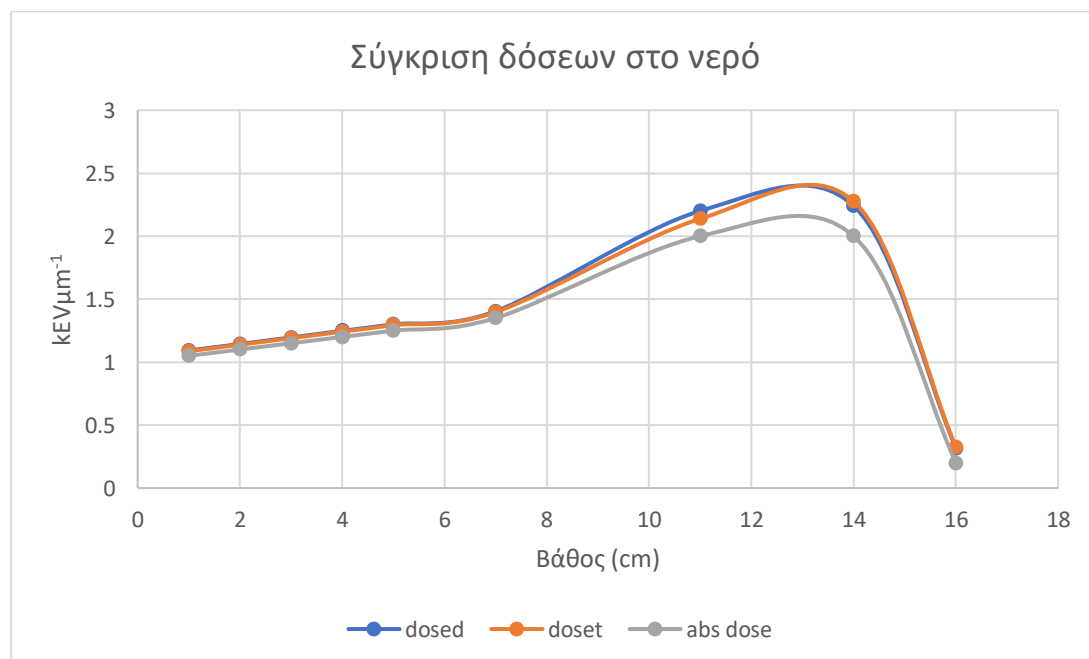
$$k^* = 1.725 \mu m keV^{-1} LET_t$$

$$k^* = 0,039 \mu m keV^{-1} g cm^{-3} LET_{brain}$$

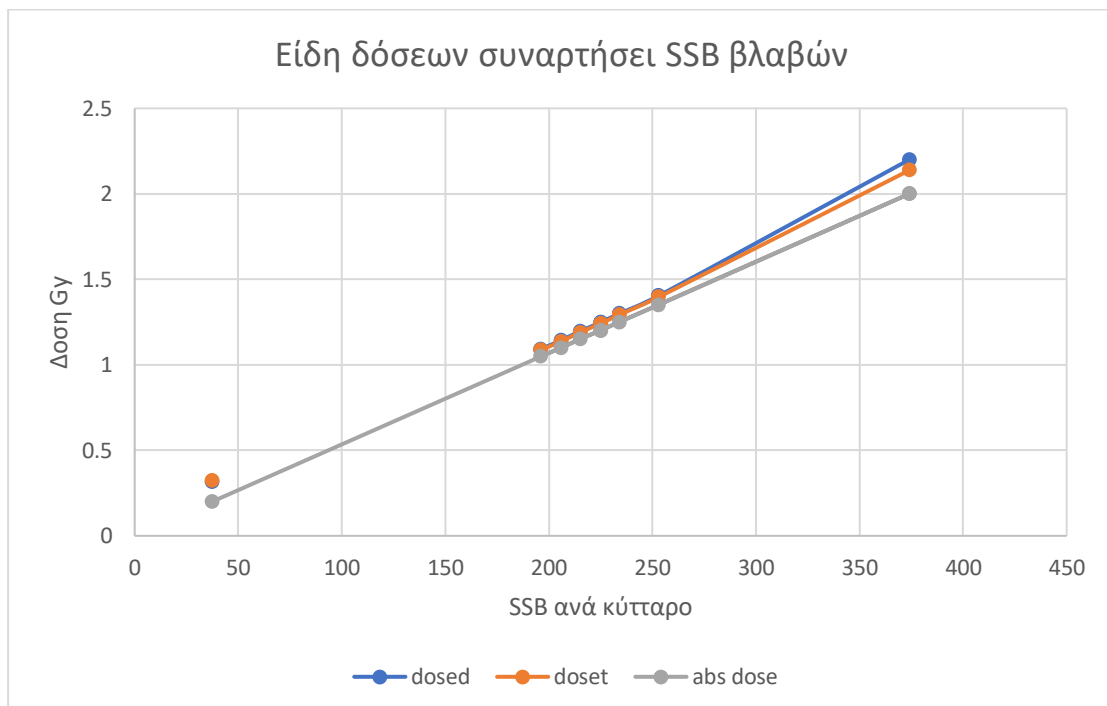
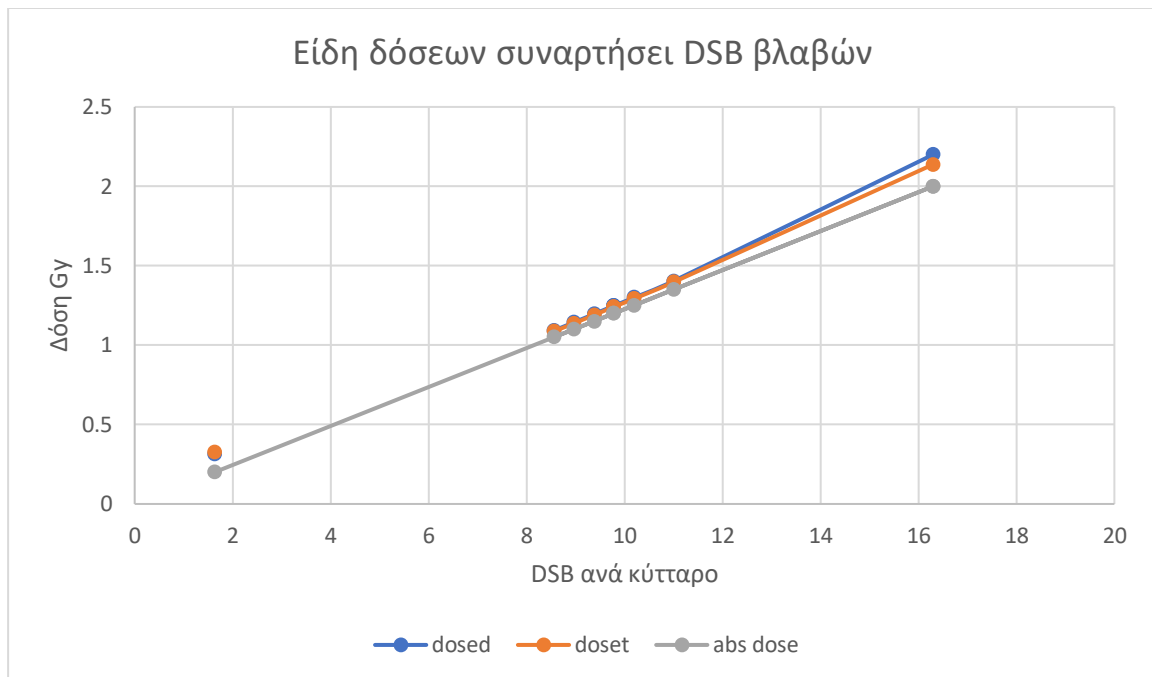
$$k^* = 0,037 \mu m keV^{-1} LET_{medium} \quad \text{οι τιμές}$$

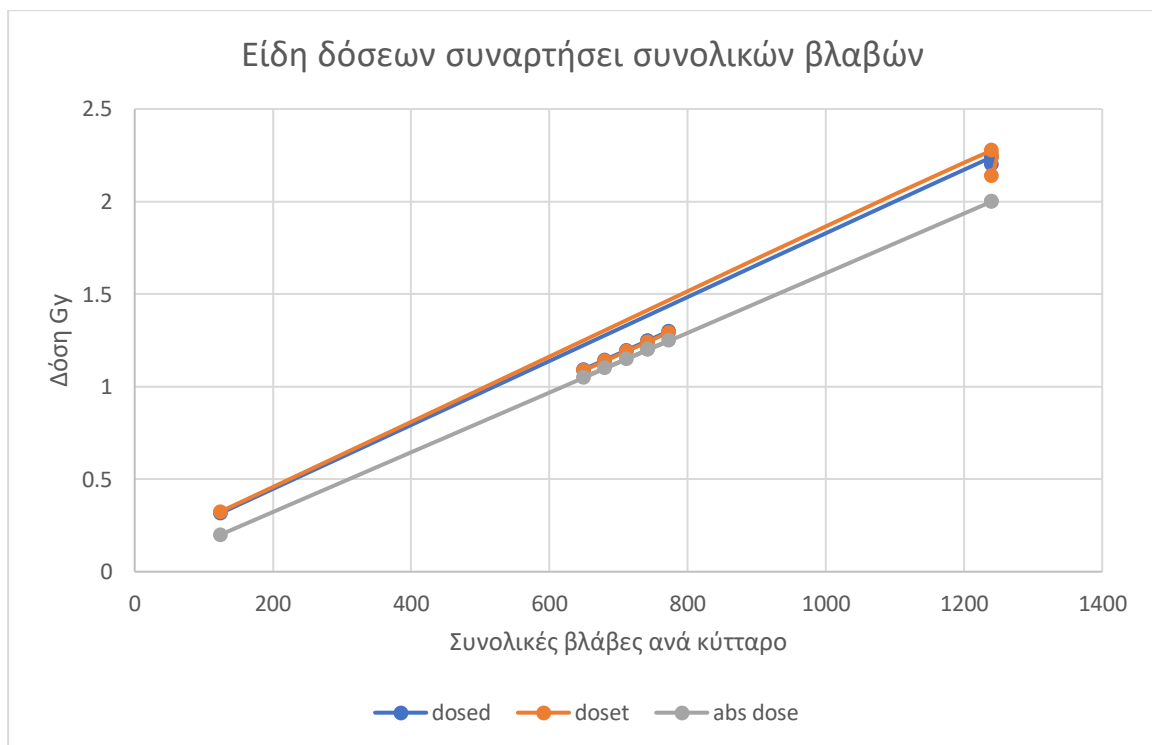
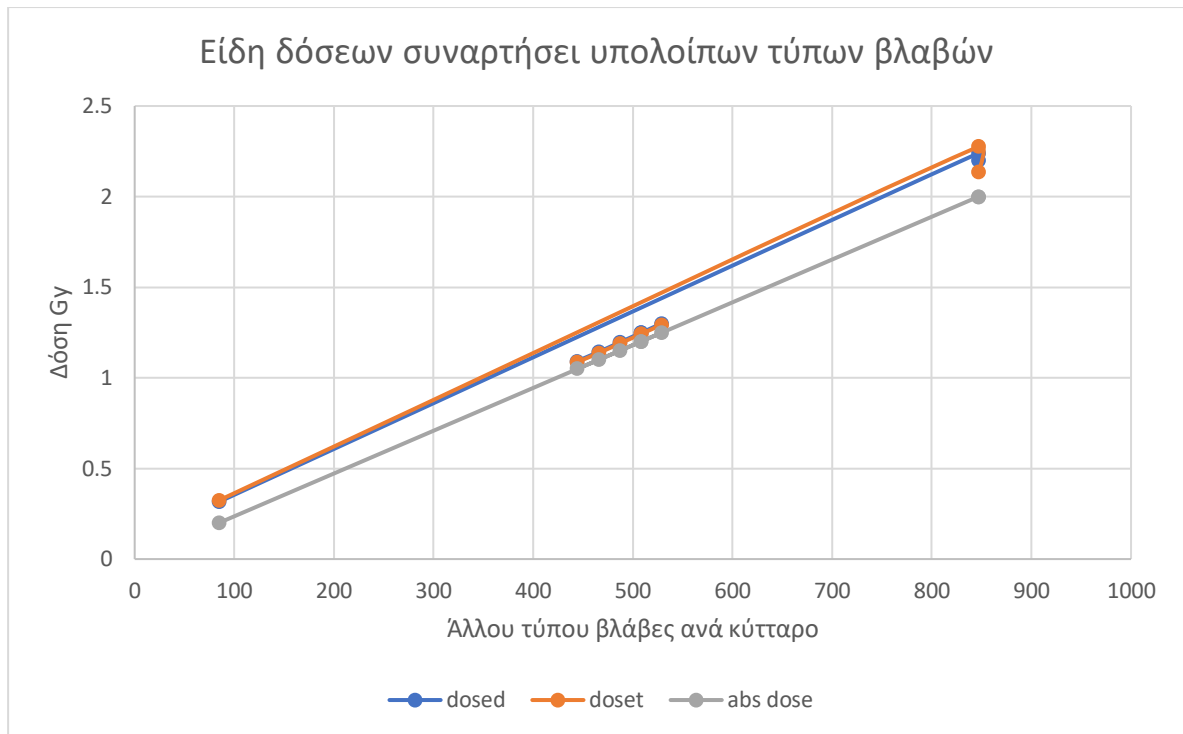
αυτές ισχύουν για RBE =1,1 .

Από τα δεδομένα υπολογίζουμε της dosed doset για LET_d και LET_t αντίστοιχα και προκύπτουν οι εξής γραφικές παραστάσεις :

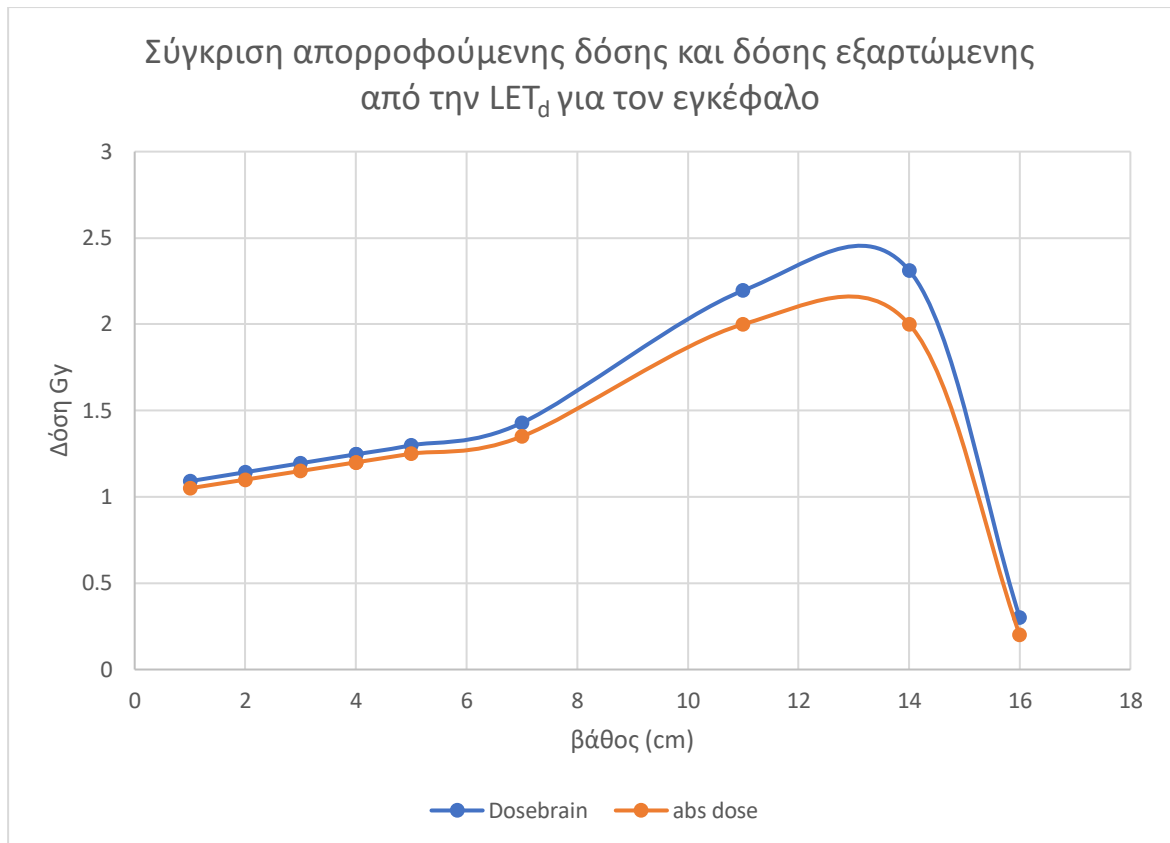


Οι δόσεις $dose_w$ με βάση τα είδη LET δηλαδή $dose_d$ $dose_t$ ακολουθεί προφανώς την καμπύλη Bragg αλλά μας δίνει μια πιο λεπτομερή περιγραφή των τιμών των απορροφούμενων δόσεων περιλαμβάνοντας την συνεισφορά των ηλεκτρονικών αλληλεπιδράσεων ή της ροής των σωματιδίων .

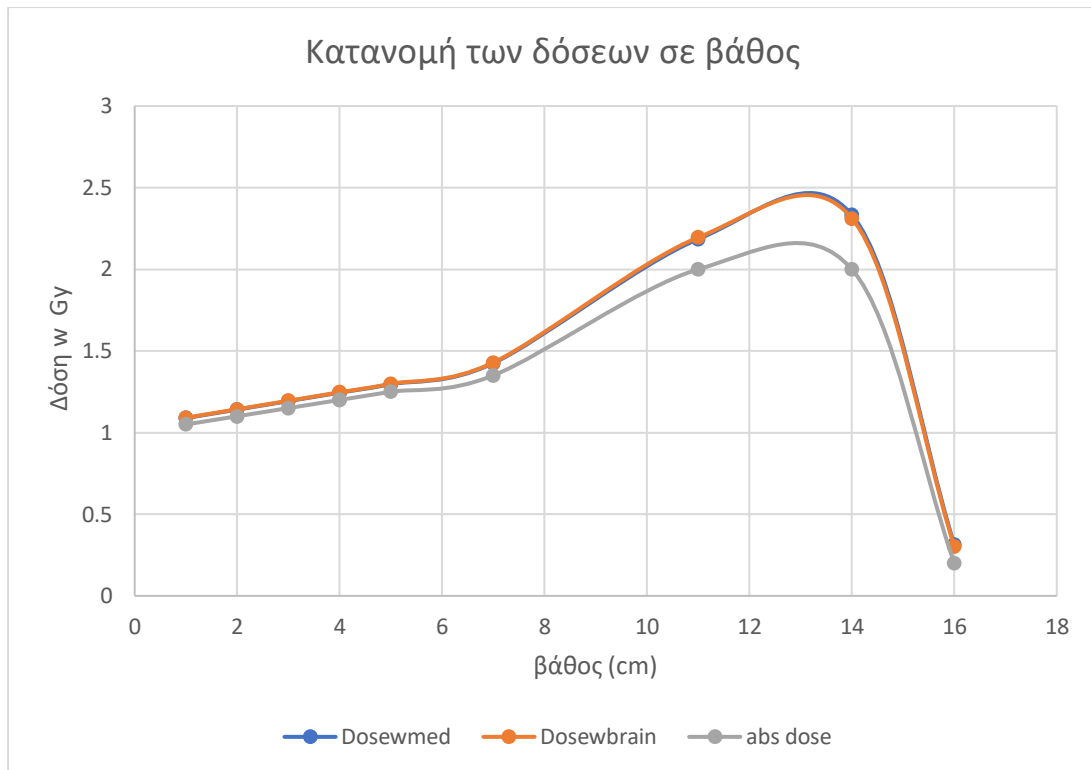




Όσο αυξάνεται η δόση αυξάνονται και οι βλάβες, όμως εδώ έχουμε και την συνεισφορά των φαινομένων των ηλεκτρονικών αλληλεπιδράσεων και της ροής των σωματιδίων για αυτό έχουν υψηλότερες τιμές από την απλή απορροφούμενη δόση.



Η δόση με παράγοντα των ηλεκτρικών αλληλεπιδράσεων έχει υψηλότερες τιμές από την απλή απορροφούμενη δόση . Αυτό μας βοηθά στο να έχουμε περισσότερη λεπτομέρεια στην κατανομή στο βάθος όταν σχεδιάζουμε την θεραπεία η συγκεκριμένη δόση που εξαρτάται από τον παράγοντα βοηθά σε μια καλύτερη εικόνα κατανομής αλλά και στο γεγονός να μην ξεπερνά η RBE την τιμή 1,1 . Σκοπός είναι να μην υπάρξει τραυματισμός στο όργανο που ακτινοβολείται και πόσο μάλιστα στον εγκέφαλο .



Μία επίσης πιο λεπτομερής κατανομή των δόσεων συναρτήσει βάθους . Παρατηρούμε ότι η δόση στον εγκέφαλο και στο μέσο με παράγοντα βάρους τις ηλεκτρονικές αλληλεπιδράσεις έχουν πιο υψηλές τιμές από την απλή απορροφούμενη δόση . Άρα με αυτήν την πιο λεπτομερή περιγραφή των διαφόρων ειδών LET εξασφαλίζουμε την συνεισφορά των παραγόντων όπως οι ηλεκτρονικές αλληλεπιδράσεις και οι ροή των σωματιδίων στην δόση ,πιο λεπτομερείς περιγραφές που δείχνουν και εξάρτηση από την RBE με συνέπεια πιο ακριβή καθορισμό της θεραπείας χωρίς σοβαρούς τραυματισμούς .

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6 ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ ΚΑΙ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Από τα παραπάνω δεδομένα προκύπτουν οι εξής παρατηρήσεις:

- ✓ Επιβεβαιώνεται η εξάρτηση της ενέργειας από την LET και πως συμπεριφέρεται ανάλογα με το είδος των βλαβών . Για για τις DSBs ότι όταν αυξάνεται η ενέργεια του πρωτονίου μειώνεται η LET οπότε είναι πιο δύσκολο να έχουμε πρόκληση δύο βλαβών σε μικρή απόσταση διότι το σωματίδιο δεν αφήνει μεγάλα ποσά ενέργειας σε ένα σημείο του χώρου .Για τα υπόλοιπα είδη

βλαβών καθώς τα πρωτόνια αυξάνεται η ενέργεια τους και δεν έχουν μεγάλες αποκλίσεις από την ευθεία τροχιά τους ταξιδεύουν μέσα στο κύτταρο προκαλώντας αλληλεπιδράσεις με μέρη του DNA και όσο η ενέργεια τους επιτρέπει να διασχίσουν το υλικό προκαλούν στατιστικά τον ίδιο αριθμό βλαβών .

- ✓ Επιβεβαιώνεται το φαινόμενο οξυγόνου . Με λίγα λόγια επιβεβαιώνεται για άλλη μια φορά όσο μεγαλύτερο είναι το ποσοστό του οξυγόνου στο κύτταρο τόσες περισσότερες βλάβες προκύπτουν .
- ✓ Όσο αυξάνεται η απορροφούμενη δόση τόσο αυξάνεται και ο αριθμός βλαβών για όλους τους τύπους βλαβών .
- ✓ Οι βλάβες ακολουθούν το διάγραμμα απορροφούμενης δόσης συναρτήσει βάθος στόχου . Οι μέγιστες τιμές παίρνονται στην διευρυμένη κορυφή Bragg όπου είναι ο στόχος όγκος . Άρα θα πάρουμε και το μεγαλύτερο δυνατό πλήγμα σε ότι αφορά τον στόχο στην απορρόφηση δόσης και ενέργειας .
- ✓ Ανάλογα το είδος των βλαβών τα είδη LET LET_d , LET_t ακολουθούν τις ίδιες κατανομές αλλά οι υψηλότερες τιμές της LET_d δείχνει την συμβολή των ηλεκτρονικών αλληλεπιδράσεων σε σχέση με την ροή των σωματιδίων .
- ✓ Στον υπολογισμό της δόσης σταθμισμένη με LET οι γραφικές παραστάσεις είναι ίδιες σε σχέση με την απορροφούμενη δόση με μόνη διαφορά ότι στην εξάρτηση από την LET_d και LET_t παίρνουν για τη ίδια απόσταση πιο υψηλή κορυφή Bragg .
- ✓ Οι δόσεις που έχουν παράγοντα βάρους την LET_d τόσο στο νερό όσο και στον εγκέφαλο και στο μέσο ακολουθούν την κορυφή Bragg .
- ✓ Τέλος όπως και στην γραφική παράσταση των διάφορων LET συναρτήσει απόστασης στο θέμα ότι LET μέσου έχει τις πιο υψηλές τιμές το ίδιο συμβαίνει και στις δόσεις με παράγοντα βάρους τις διάφορες LET .

Από τα παραπάνω προκύπτει και επιβεβαιώνεται ότι οι βλάβες ακολουθούν την καμπύλη Bragg στον στόχο συναρτήσει της απόστασης που σημαίνει την εναπόθεση των μέγιστων βλαβών και ειδικά των DSB στον στόχο όπως ακριβώς γίνεται και με την μέγιστη δόση . Αυτό το γεγονός επιβεβαιώνει το πλεονέκτημα της θεραπείας των πρωτονίων σε σύγκριση με την συμβατική ακτινοθεραπεία για

την προστασία των γύρω υγιών ιστών . Αυτό σημαίνει και λιγότερη τοξικότητα στους γύρω υγιής ιστούς άρα και λιγότερες μακροχρόνιες παρενέργειες όπως δευτερεύουσες κακοήθειες .

{35}

Όσο αφορά το φαινόμενο του οξυγόνου πράγματι όσο πλουσιότερος είναι ο όγκος σε οξυγόνο τόσο περισσότερες είναι οι βλάβες που επάγονται συνεπώς για τους υποξικούς όγκους μπορεί να γίνει χρήση ακτινοευαισθητοποιών ουσιών οι οποίες πλεονεκτούν σε σχέση του εισπνεόμενου οξυγόνου γιατί έχουν βραδύ μεταβολισμό και έτσι φτάνουν στις περιοχές του όγκου με μειωμένη αιμάτωση . Παραδείγματα τέτοιων ουσιών είναι η συνθετική ερυθροποιητίνη και τα παράγωγα της νιτροϊμιδαζόλης .

{20}

Τέλος σε ότι αφορά την δόση με παράγοντα βάρους τα διάφορα είδη LET επιβεβαιώνεται η θεωρία που περιγράφεται στο κεφάλαιο 3 δηλαδή έχουμε μια καλύτερη εικόνα για το πως κατανέμεται η δόση με πιο ακριβή αποτελέσματα για το όργανο που μας ενδιαφέρει όπως σε αυτήν την εργασία ο εγκέφαλος . Ακόμη είναι παράγοντας που εξασφαλίζει την τιμή του RBE =1.1 ώστε να μην υπάρξουν σοβαροί τραυματισμοί σε ζωτικά όργανα .

Το συμπέρασμα λοιπόν είναι ότι με την θεραπεία με πρωτόνια ανοίγονται νέοι ορίζοντες στην θεραπεία του καρκίνου με επιπλέον οφέλη για τους ασθενείς από θέματα παρενεργειών στους υγιής ιστούς αλλά και στο θέμα μεγαλύτερης ακτινοβόλησης των όγκων σε σχέση με την συμβατική θεραπεία με φωτόνια και ειδικά όταν θέλουμε να προστατέψουμε κύρια όργανα όπως καρδιά και εγκέφαλος .

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α

ΑΡΧΕΙΟ ΕΞΟΔΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ MCDS

ΑΡΧΕΙΟ ΕΞΟΔΟΥ

=====

MCDS Version 3.10A 05-DEC-2011

=====

0.820 running time (min)

987654321 random number seed

10000 number of cells (nocs)

0.0000E+00 water-equivalent material (WEM) thickness (mg/cm²)

1.0000E+00 Desired dose to the cell nucleus (Gy)

1.0000E+00 DNA content (Gbp)

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

=====

	DIAMETER	4V/S	Volume	Mass
	(um)	(um)	(um ³)	(ng)

DNA	---	---	1.021E+00	1.021E-03
-----	-----	-----	-----------	-----------

NUCLEUS	5.000E+00	3.333E+00	6.545E+01	6.545E-02
---------	-----------	-----------	-----------	-----------

CYTOPLASM	---	---	4.581E+02	4.581E-01
-----------	-----	-----	-----------	-----------

CELL	1.000E+01	6.667E+00	5.236E+02	5.236E-01
------	-----------	-----------	-----------	-----------

=====

NOTE: In human DNA, 1 Gbp=0.979 ng (not including bound H₂O). DNA volume computed using a density of 1 g/cm³.

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

- 3.00000E+02 MeV >= 1.00000E-06 MeV
- 3.00000E+02 MeV/A >= 1.00000E-06 MeV/A)
- 8.08061E+02 MeV (p*c = momentum x speed of light)
- 1.53454E-03 pm (de Broglie wavelength)
- 1.31974E+00 = T/m0c2+1 (Lorentz factor) >= 1
- 1.00000E+00 ABS(effective charge); Barkas 1963
- 6.52572E-01 beta = (v/c) <= 1
- 2.34824E+00 (zeff/beta)^2 <= 2.000E+05
- 3.56788E-01 keV/um (total stopping power in H2O)
- 3.56685E-01 keV/um (99.971% electronic)
- 1.02689E-04 keV/um (0.029% nuclear)
- 5.13421E+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=5.00 um; total distance traveled to

reach nucleus=2.500 um of H2O).

=====
=====

----- Cell ----- ----- Nucleus -----

Incident Entry Exit Entry Exit

=====
=====

KE (MeV)	3.0000E+02	3.0000E+02	3.0000E+02	3.0000E+02	3.0000E+02
(Zeff/beta)^2	2.3482E+00	2.3482E+00	2.3483E+00	2.3482E+00	2.3483E+00
LET (keV/um)	3.5679E-01	3.5679E-01	3.5679E-01	3.5679E-01	3.5679E-01
Res. Range (um)	5.1342E+05	5.1342E+05	5.1341E+05	5.1342E+05	5.1341E+05
DPUF1 (nGy-cm^2)	5.7157E-01	5.7157E-01	5.7158E-01	5.7157E-01	5.7158E-01
DPUF2 (nGy-cm^2)	---	5.7158E-01	---	5.7158E-01	---
Edep (keV)	---	2.3786E+00	---	1.1893E+00	---
YF (keV/um)	---	3.5679E-01	---	3.5679E-01	---
ZF (Gy)	---	7.2775E-04	---	2.9110E-03	---

=====
=====

LET=(Stot-Srad); absorbed dose per unit fluence (DPUF1) =
1.602*LET/rho

Avg. absorbed dose within target (i.e., DPUF2) = 2.5*pi*d*d*zf

Edep = 0.1602*ZF*PI*d*d*d/6; yf = edep/lbar =
0.25*edep*{area}/{volume}

DAMAGE FORMATION AND CLUSTERING (normoxic conditions)

- 148122 segment length, nseg (bp per cell per Gy)
- 1300 number of strand breaks, sigSb (per cell per Gy)
- 3900 number of base damages, sigBd (per cell per Gy)
- 3.0 base damage to strand break ratio, f
- 9 minimum distance between clusters, Nmin (bp)

10 maximum distance between two Sb to compose a DSB, Ndsb (bp)

0.0 fraction BI/Bd

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

2.0000E+01 % O2 concentration (=152.00 mmHg)

1.2121E-02 chemical repair probability (pcr)

9.8788E-01 O2 fixation probability (1-pcr)

1.0123E+00 Approx. HRF for SSB induction [=1/(1-pcr)]

1.0247E+00 Approx. HRF for DSB induction [1/(1-pcr)]^2

DMSO SIMULATION

5.0000E-01 fraction of non-scavengeable DNA damage (fnsd)

5.0000E-01 concentration (mol dm⁻³) at half-level (chmx)

0.0000E+00 DMSO concentration (mol dm⁻³)

TABLE 1. Percent (%) cluster yields by complexity, as classified using the scheme of Nikjoo et al. (IJRB 71,

467-483 1997 and and Radiat. Res. 156, 577-583 2001).

=====
=====

68.465	BD	- one or more Bd (no Sb)
28.790	SSB	- Sb (no auxiliary damage)
1.276	SSB+	- two Sb on the same strand
0.156	2SSB	- two or more Sb on opposite strands separated by at least 10 bp
1.140	DSB	- two Sb on opposite strands with a separation <= 10 bp

0.154 DSB+ - DSB accompanied by one (or more) additional Sb within 10 bp separation

0.018 DSB++ - more than one DSB whether within the 10 bp separation or further apart

4.740 SSBc - fraction of complex damage (SSB+ and 2SSB) among SSBs

40.188 SSBcb - fraction of complex damage (SSB+ and 2SSB) among SSBs; base damage included

13.084 DSBc - fraction of complex damage (DSB+ and DSB++) among DSBs

51.112 DSBcb - fraction of complex damage (DSB+ and DSB++) among DSBs; base damage included

=====
=====

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

=====
=====

Number of ----- DSB ----- SSB ----- OTHER -----
-- ----- ALL CLUSTERS -----

	Average	SEM	Average	SEM	Average	SEM
lesions	Average	SEM	Average	SEM	Average	SEM

=====
=====

1	---	---	1.12019E+02	3.13317E-02	3.36268E+02	
	5.87536E-02	4.48286E+02	7.06578E-02			

2	3.98382E+00	7.88097E-03	5.02569E+01	2.52007E-02		
	6.97134E+01	2.87448E-02	1.23954E+02	3.73570E-02		

3	2.49152E+00	6.32125E-03	1.73187E+01	1.59355E-02		
	1.44437E+01	1.44352E-02	3.42539E+01	2.13078E-02		

4	1.07007E+00	4.15474E-03	5.39673E+00	9.12702E-03	2.99063E+00	6.93986E-03	9.45743E+00	1.17766E-02
5	3.95133E-01	2.54893E-03	1.60095E+00	5.09879E-03	6.14650E-01	3.19612E-03	2.61073E+00	6.45568E-03
6	1.35483E-01	1.50016E-03	4.54567E-01	2.75437E-03	1.28367E-01	1.46408E-03	7.18417E-01	3.46399E-03
7	4.43000E-02	8.58903E-04	1.26067E-01	1.45214E-03	2.63667E-02	6.60363E-04	1.96733E-01	1.80506E-03
8	1.25000E-02	4.55163E-04	3.69167E-02	7.80420E-04	5.76667E-03	3.10941E-04	5.51833E-02	9.62211E-04
9	3.73333E-03	2.52215E-04	1.01667E-02	4.10572E-04	1.30000E-03	1.48511E-04	1.52000E-02	5.01918E-04
10	1.43333E-03	1.53902E-04	2.36667E-03	1.97201E-04	3.33333E-04	7.44647E-05	4.13333E-03	2.59205E-04
11	4.66667E-04	8.80726E-05	7.66667E-04	1.12784E-04	3.33333E-05	2.35690E-05	1.26667E-03	1.44751E-04
12	1.66667E-04	5.26809E-05	2.16667E-04	6.00565E-05	---	---	3.83333E-04	7.98425E-05
13	5.00000E-05	2.88646E-05	1.66667E-05	1.66667E-05	---	---	6.66667E-05	3.33283E-05
14	---	---	---	---	---	---	---	---
15	---	---	---	---	---	---	---	---
16	---	---	---	---	---	---	---	---
17	---	---	---	---	---	---	---	---
18	---	---	---	---	---	---	---	---
19	---	---	---	---	---	---	---	---
20	---	---	---	---	---	---	---	---
21	---	---	---	---	---	---	---	---
22	---	---	---	---	---	---	---	---

23	---	---	---	---	---	---	---	---
24	---	---	---	---	---	---	---	---
25	---	---	---	---	---	---	---	---
26	---	---	---	---	---	---	---	---
27	---	---	---	---	---	---	---	---
28	---	---	---	---	---	---	---	---
29	---	---	---	---	---	---	---	---
30	---	---	---	---	---	---	---	---
31	---	---	---	---	---	---	---	---
32	---	---	---	---	---	---	---	---
33	---	---	---	---	---	---	---	---
34	---	---	---	---	---	---	---	---
35	---	---	---	---	---	---	---	---
36	---	---	---	---	---	---	---	---
37	---	---	---	---	---	---	---	---
38	---	---	---	---	---	---	---	---
39	---	---	---	---	---	---	---	---
40	---	---	---	---	---	---	---	---
41	---	---	---	---	---	---	---	---
42	---	---	---	---	---	---	---	---
43	---	---	---	---	---	---	---	---
44	---	---	---	---	---	---	---	---
45	---	---	---	---	---	---	---	---
46	---	---	---	---	---	---	---	---
47	---	---	---	---	---	---	---	---
48	---	---	---	---	---	---	---	---

49	---	---	---	---	---	---	---	---
50	---	---	---	---	---	---	---	---
Total	8.13867E+00	1.07517E-02	1.87223E+02	2.42621E-02	4.24192E+02	4.37558E-02	6.19554E+02	4.55094E-02

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

SEM = standard error of the mean.

TABLE 3. Number of clusters per cell per track (DNA=1.000 Gbp, ZF=0.00291 Gy).

Number of lesions	DSB		SSB		OTHER	
	Average	SEM	Average	SEM	Average	SEM
1	---	---	3.26087E-01	9.12069E-05	9.78879E-01	1.71032E-04
2	1.15969E-02	2.29416E-05	1.46298E-01	7.33594E-05	2.02936E-01	8.36763E-05
3	7.25283E-03	1.84012E-05	5.04150E-02	4.63883E-05	4.20457E-02	4.20209E-05
4	3.11497E-03	1.20945E-05	1.57099E-02	2.65688E-05	8.70576E-03	2.02020E-05
5	1.15024E-03	7.41997E-06	4.66038E-03	1.48426E-05	1.78925E-03	9.30393E-06

6	3.94393E-04	4.36698E-06	1.32325E-03	8.01800E-06	3.73677E-04	4.26195E-06	2.09132E-03	1.00837E-05
7	1.28958E-04	2.50027E-06	3.66981E-04	4.22719E-06	7.67536E-05	1.92232E-06	5.72693E-04	5.25456E-06
8	3.63876E-05	1.32498E-06	1.07465E-04	2.27181E-06	1.67868E-05	9.05152E-07	1.60639E-04	2.80101E-06
9	1.08678E-05	7.34201E-07	2.95953E-05	1.19518E-06	3.78431E-06	4.32316E-07	4.42473E-05	1.46109E-06
10	4.17245E-06	4.48010E-07	6.88939E-06	5.74054E-07	9.70336E-07	2.16768E-07	1.20322E-05	7.54548E-07
11	1.35847E-06	2.56380E-07	2.23177E-06	3.28316E-07	9.70336E-08	6.86097E-08	3.68728E-06	4.21371E-07
12	4.85168E-07	1.53355E-07	6.30719E-07	1.74825E-07	---	---	1.11589E-06	2.32422E-07
13	1.45550E-07	8.40252E-08	4.85168E-08	0.00000E+00	---	---	1.94067E-07	9.70191E-08
14	---	---	---	---	---	---	---	---
15	---	---	---	---	---	---	---	---
16	---	---	---	---	---	---	---	---
17	---	---	---	---	---	---	---	---
18	---	---	---	---	---	---	---	---
19	---	---	---	---	---	---	---	---
20	---	---	---	---	---	---	---	---
21	---	---	---	---	---	---	---	---
22	---	---	---	---	---	---	---	---
23	---	---	---	---	---	---	---	---
24	---	---	---	---	---	---	---	---
25	---	---	---	---	---	---	---	---
26	---	---	---	---	---	---	---	---

27	---	---	---	---	---	---	---	---
28	---	---	---	---	---	---	---	---
29	---	---	---	---	---	---	---	---
30	---	---	---	---	---	---	---	---
31	---	---	---	---	---	---	---	---
32	---	---	---	---	---	---	---	---
33	---	---	---	---	---	---	---	---
34	---	---	---	---	---	---	---	---
35	---	---	---	---	---	---	---	---
36	---	---	---	---	---	---	---	---
37	---	---	---	---	---	---	---	---
38	---	---	---	---	---	---	---	---
39	---	---	---	---	---	---	---	---
40	---	---	---	---	---	---	---	---
41	---	---	---	---	---	---	---	---
42	---	---	---	---	---	---	---	---
43	---	---	---	---	---	---	---	---
44	---	---	---	---	---	---	---	---
45	---	---	---	---	---	---	---	---
46	---	---	---	---	---	---	---	---
47	---	---	---	---	---	---	---	---
48	---	---	---	---	---	---	---	---
49	---	---	---	---	---	---	---	---
50	---	---	---	---	---	---	---	---

Total 2.36917E-02 3.12984E-05 5.45008E-01 7.06271E-05
1.23483E+00 1.27374E-04 1.80353E+00 1.32478E-04

TABLE 4. Cluster Length (in base pair)

=====						
=====						
Number of ----- DSB ----- SSB ----- OTHER -----						
-- ----- ALL CLUSTERS -----						
lesions	Average	SEM	Average	SEM	Average	SEM
Average	SEM					
=====						
=====						
1	---	---	1.66667E-01	0.00000E+00	1.66667E-01	
0.00000E+00	1.66667E-01	0.00000E+00				
2	9.11139E-01	9.47772E-04	9.37813E-01	2.56589E-04	9.35375E-01	
01	2.18632E-04	9.35587E-01	1.63046E-04			
3	1.60579E+00	1.69348E-03	1.72185E+00	6.12899E-04		
1.70699E+00	6.85689E-04	1.70712E+00	4.41184E-04			
4	2.33853E+00	3.31498E-03	2.50253E+00	1.37157E-03		
2.47797E+00	1.87005E-03	2.47620E+00	1.03525E-03			
5	3.08635E+00	6.70972E-03	3.28601E+00	3.02014E-03		
3.25783E+00	5.39577E-03	3.24860E+00	2.29205E-03			
6	3.86229E+00	1.18293E-02	4.06554E+00	6.94181E-03		
4.01252E+00	1.22542E-02	4.02242E+00	5.51264E-03			
7	4.62825E+00	2.22575E-02	4.83456E+00	1.33739E-02		
4.77661E+00	2.79349E-02	4.77264E+00	1.10808E-02			
8	5.44187E+00	4.34427E-02	5.57835E+00	2.55047E-02		
5.52089E+00	6.43478E-02	5.54027E+00	2.13108E-02			
9	6.17732E+00	9.17385E-02	6.25141E+00	4.94249E-02		
6.29329E+00	1.50910E-01	6.23982E+00	4.21832E-02			

10	6.96318E+00	1.47879E-01	7.33803E+00	9.45810E-02				
	7.25833E+00	3.40595E-01	7.20161E+00	7.98574E-02				
11	7.92857E+00	2.94775E-01	7.92029E+00	1.99014E-01				
	8.25000E+00	8.33333E-02	7.93202E+00	1.61081E-01				
12	8.68333E+00	3.93190E-01	8.85897E+00	3.08848E-01	---			
---	8.78261E+00	2.39270E-01						
13	9.55556E+00	1.25585E+00	9.66667E+00	0.00000E+00	---			
---	9.58333E+00	8.88455E-01						
14	---	---	---	---	---	---	---	---
15	---	---	---	---	---	---	---	---
16	---	---	---	---	---	---	---	---
17	---	---	---	---	---	---	---	---
18	---	---	---	---	---	---	---	---
19	---	---	---	---	---	---	---	---
20	---	---	---	---	---	---	---	---
21	---	---	---	---	---	---	---	---
22	---	---	---	---	---	---	---	---
23	---	---	---	---	---	---	---	---
24	---	---	---	---	---	---	---	---
25	---	---	---	---	---	---	---	---
26	---	---	---	---	---	---	---	---
27	---	---	---	---	---	---	---	---
28	---	---	---	---	---	---	---	---
29	---	---	---	---	---	---	---	---
30	---	---	---	---	---	---	---	---
31	---	---	---	---	---	---	---	---
32	---	---	---	---	---	---	---	---

33	---	---	---	---	---	---	---	---
34	---	---	---	---	---	---	---	---
35	---	---	---	---	---	---	---	---
36	---	---	---	---	---	---	---	---
37	---	---	---	---	---	---	---	---
38	---	---	---	---	---	---	---	---
39	---	---	---	---	---	---	---	---
40	---	---	---	---	---	---	---	---
41	---	---	---	---	---	---	---	---
42	---	---	---	---	---	---	---	---
43	---	---	---	---	---	---	---	---
44	---	---	---	---	---	---	---	---
45	---	---	---	---	---	---	---	---
46	---	---	---	---	---	---	---	---
47	---	---	---	---	---	---	---	---
48	---	---	---	---	---	---	---	---
49	---	---	---	---	---	---	---	---
50	---	---	---	---	---	---	---	---

Average 1.49787E+00 1.38088E-03 6.25734E-01 2.16749E-04
3.67816E-01 9.25455E-05 4.60605E-01 9.22074E-05

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

=====
=====

Number of ----- DSB ----- SSB ----- OTHER -----
 -- ----- ALL CLUSTERS -----

lesions Average SEM Average SEM Average SEM
 Average SEM

=====
 =====

1	---	---	8.33333E-02	0.00000E+00	8.33333E-02		
	0.00000E+00	8.33333E-02	0.00000E+00				
2	4.55167E-02	7.75469E-05	4.12260E-02	1.74166E-05	4.15726E-02	1.51056E-05	4.15584E-02
	1.51056E-05	4.15584E-02	1.13008E-05				
3	3.17105E-02	4.85616E-05	2.91323E-02	1.57448E-05	2.94457E-02	1.78386E-05	2.94521E-02
	1.78386E-05	2.94521E-02	1.13949E-05				
4	2.71462E-02	5.18944E-05	2.50410E-02	1.93299E-05	2.53464E-02	2.66605E-05	2.53779E-02
	2.66605E-05	2.53779E-02	1.48676E-05				
5	2.48240E-02	6.74634E-05	2.30483E-02	2.74674E-05	2.33418E-02	4.94136E-05	2.33912E-02
	4.94136E-05	2.33912E-02	2.13696E-05				
6	2.32792E-02	8.78231E-05	2.19502E-02	4.56981E-05	2.22962E-02	8.30464E-05	2.22364E-02
	8.30464E-05	2.22364E-02	3.76470E-05				
7	2.24592E-02	1.32375E-04	2.12876E-02	6.95054E-05	2.15982E-02	1.48578E-04	2.16254E-02
	1.48578E-04	2.16254E-02	6.03325E-05				
8	2.15424E-02	2.01147E-04	2.09233E-02	1.10607E-04	2.12131E-02	2.86203E-04	2.11008E-02
	2.86203E-04	2.11008E-02	9.39958E-05				
9	2.13473E-02	3.63800E-04	2.08296E-02	1.83922E-04	2.08845E-02	5.83025E-04	2.09513E-02
	5.83025E-04	2.09513E-02	1.60291E-04				
10	2.07360E-02	4.51581E-04	1.94008E-02	2.65976E-04	1.99664E-02	9.54574E-04	1.99094E-02
	9.54574E-04	1.99094E-02	2.33818E-04				
11	2.01246E-02	8.69603E-04	1.98596E-02	5.12586E-04	1.85204E-02	1.87075E-04	1.99220E-02
	1.87075E-04	1.99220E-02	4.43452E-04				
12	1.95610E-02	9.19248E-04	1.90883E-02	6.62657E-04	---	---	---
---	1.92938E-02	5.36819E-04					

13	1.95592E-02	2.54717E-03	1.86782E-02	0.00000E+00	---	---	---	---
---	1.93389E-02	1.81454E-03						
14	---	---	---	---	---	---	---	---
15	---	---	---	---	---	---	---	---
16	---	---	---	---	---	---	---	---
17	---	---	---	---	---	---	---	---
18	---	---	---	---	---	---	---	---
19	---	---	---	---	---	---	---	---
20	---	---	---	---	---	---	---	---
21	---	---	---	---	---	---	---	---
22	---	---	---	---	---	---	---	---
23	---	---	---	---	---	---	---	---
24	---	---	---	---	---	---	---	---
25	---	---	---	---	---	---	---	---
26	---	---	---	---	---	---	---	---
27	---	---	---	---	---	---	---	---
28	---	---	---	---	---	---	---	---
29	---	---	---	---	---	---	---	---
30	---	---	---	---	---	---	---	---
31	---	---	---	---	---	---	---	---
32	---	---	---	---	---	---	---	---
33	---	---	---	---	---	---	---	---
34	---	---	---	---	---	---	---	---
35	---	---	---	---	---	---	---	---
36	---	---	---	---	---	---	---	---
37	---	---	---	---	---	---	---	---
38	---	---	---	---	---	---	---	---

39	---	---	---	---	---	---	---	---
40	---	---	---	---	---	---	---	---
41	---	---	---	---	---	---	---	---
42	---	---	---	---	---	---	---	---
43	---	---	---	---	---	---	---	---
44	---	---	---	---	---	---	---	---
45	---	---	---	---	---	---	---	---
46	---	---	---	---	---	---	---	---
47	---	---	---	---	---	---	---	---
48	---	---	---	---	---	---	---	---
49	---	---	---	---	---	---	---	---
50	---	---	---	---	---	---	---	---

Average 3.73182E-02 4.23690E-05 6.46115E-02 8.18155E-06
7.41140E-02 4.25488E-06 7.07589E-02 3.87923E-06

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

TABLE 6. Cluster composition (% Sb per cluster)

=====							
=====							
Number of	-----	DSB	-----	SSB	-----	OTHER	-----
--	-----	ALL CLUSTERS	-----		-----		-----
lesions	Average	SEM	Average	SEM	Average	SEM	
Average	SEM						
=====							
=====							

1	---	---	1.66667E+01	0.00000E+00	0.00000E+00	0.00000E+00	4.16469E+00	9.57447E-04
2	1.66667E+01	0.00000E+00	8.95353E+00	1.24202E-03	0.00000E+00	0.00000E+00	4.16577E+00	1.59085E-03
3	1.20185E+01	5.51842E-03	6.51823E+00	2.17101E-03	0.00000E+00	0.00000E+00	4.16968E+00	2.75926E-03
4	9.82015E+00	9.87461E-03	5.36153E+00	3.77457E-03	0.00000E+00	0.00000E+00	4.16988E+00	4.69030E-03
5	8.53016E+00	1.67015E-02	4.69767E+00	6.93593E-03	0.00000E+00	0.00000E+00	4.16909E+00	8.36308E-03
6	7.72684E+00	2.64252E-02	4.29411E+00	1.35486E-02	0.00000E+00	0.00000E+00	4.17314E+00	1.62846E-02
7	7.08079E+00	4.13983E-02	4.01496E+00	2.33192E-02	0.00000E+00	0.00000E+00	4.15747E+00	2.83024E-02
8	6.70177E+00	7.15522E-02	3.79289E+00	3.80642E-02	0.00000E+00	0.00000E+00	4.05511E+00	4.54389E-02
9	6.58295E+00	1.44911E-01	3.57567E+00	6.65711E-02	0.00000E+00	0.00000E+00	4.00865E+00	8.28662E-02
10	6.35659E+00	2.36365E-01	3.68545E+00	1.50685E-01	0.00000E+00	0.00000E+00	4.31452E+00	1.64129E-01
11	6.16883E+00	3.64935E-01	3.49144E+00	2.20245E-01	0.00000E+00	0.00000E+00	4.38596E+00	2.53182E-01
12	5.41667E+00	5.65118E-01	3.84615E+00	5.01113E-01	---	---	4.52899E+00	4.02210E-01
13	5.98291E+00	4.27351E-01	3.84615E+00	0.00000E+00	---	---	5.44872E+00	6.13735E-01
14	---	---	---	---	---	---	---	---
15	---	---	---	---	---	---	---	---
16	---	---	---	---	---	---	---	---
17	---	---	---	---	---	---	---	---

18	---	---	---	---	---	---	---	---
19	---	---	---	---	---	---	---	---
20	---	---	---	---	---	---	---	---
21	---	---	---	---	---	---	---	---
22	---	---	---	---	---	---	---	---
23	---	---	---	---	---	---	---	---
24	---	---	---	---	---	---	---	---
25	---	---	---	---	---	---	---	---
26	---	---	---	---	---	---	---	---
27	---	---	---	---	---	---	---	---
28	---	---	---	---	---	---	---	---
29	---	---	---	---	---	---	---	---
30	---	---	---	---	---	---	---	---
31	---	---	---	---	---	---	---	---
32	---	---	---	---	---	---	---	---
33	---	---	---	---	---	---	---	---
34	---	---	---	---	---	---	---	---
35	---	---	---	---	---	---	---	---
36	---	---	---	---	---	---	---	---
37	---	---	---	---	---	---	---	---
38	---	---	---	---	---	---	---	---
39	---	---	---	---	---	---	---	---
40	---	---	---	---	---	---	---	---
41	---	---	---	---	---	---	---	---
42	---	---	---	---	---	---	---	---
43	---	---	---	---	---	---	---	---

44	---	---	---	---	---	---	---	---
45	---	---	---	---	---	---	---	---
46	---	---	---	---	---	---	---	---
47	---	---	---	---	---	---	---	---
48	---	---	---	---	---	---	---	---
49	---	---	---	---	---	---	---	---
50	---	---	---	---	---	---	---	---

Average 1.37242E+01 4.84250E-03 1.31870E+01 1.25995E-03
0.00000E+00 0.00000E+00 4.16527E+00 4.12954E-04

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

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

{32} ,{33},{34}

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Β

ΜΙΑ ΑΝΑΛΥΤΙΚΟΤΕΡΗ ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΑΚΤΙΝΙΚΩΝ ΒΛΑΒΩΝ ΣΕ ΚΥΤΤΑΡΑ ΚΑΙ ΙΣΤΟΥΣ

ΑΚΤΙΝΙΚΕΣ ΒΛΑΒΕΣ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

Οι βλάβες που προκύπτουν στο κύτταρο από την ακτινοβολία αφορούν κυρίως την αναπαραγωγική του ικανότητα και είναι οι εξής :

Μη θανατηφόρος βλάβη	Το κύτταρο ανακάμπτει άμεσα μετά την πλήξη από την ακτινοβολία και διατηρεί φυσιολογική την αναπαραγωγική του ικανότητα .
Δυνητικά θανατηφόρος βλάβη	Το κύτταρο μπαίνει στην φάση ηρεμίας του κυτταρικού κύκλου και ακολούθως ανακάμπτει

	διατηρώντας φυσιολογική την αναπαραγωγική του ικανότητα .
Καθυστέρηση στην μίτωση	Ο κυτταρικός κύκλος καθυστερεί στις φάσεις G2 και S ανεξαρτήτως εάν η επίδραση της ακτινοβολίας είναι θανατηφόρα ή μη .
Υποθανατηφόρος βλάβη	Τα κύτταρα διατηρούν την αναπαραγωγική τους ικανότητα αλλά αναπτύσσονται με αργό ρυθμό . Κατά τον πολλαπλασιασμό τους κληροδοτούν γενετικές βλάβες στα κύτταρα απογόνους .
Θανατηφόρος βλάβη	Απώλεια της αναπαραγωγικής ικανότητας .

ΑΚΤΙΝΙΚΕΣ ΒΛΑΒΕΣ ΙΣΤΩΝ

Όλοι οι φυσιολογικοί ιστοί δεν εκδηλώνουν ίδιοι τύπου βλάβες αλλά διαφορετικές ανάλογα με την ομάδα στην οποία ανήκουν οι ιστοί που ακτινοβολούνται .

Υπάρχουν δύο κατηγορίες ιστών οι **ιεραρχικοί** και οι **ευέλικτοι** .

Σε ότι αφορά τους ιεραρχικούς ιστούς ας εξετάσουμε πρώτα την δομή τους . Οι ιεραρχικοί ιστοί αποτελούνται από τρεις κατηγορίες κυττάρων:

- Αρχέγονα ή πολυδύναμα ή στελεχιαία κύτταρα των οποίων οι μιτώσεις είναι αργές .
- Μεταβατικά εντεταλμένα ή πρόδρομα κύτταρα τα οποία εμφανίζουν έντονες μιτώσεις βρίσκονται δηλαδή υπό ανάπτυξη , πολλαπλασιασμό ή διαφοροποίηση .
- Διαφοροποιημένα κα λειτουργικά μη διαιρούμενα κύτταρα τα οποία όταν ολοκληρώνουν το κύκλο ζωής τους αντικαθίστανται από νέα ώριμα προερχόμενα από τα μεταβατικά κύτταρα .

Παραδείγματα ιεραρχικού ιστού είναι το επιθήλιο του γαστρεντερικού συστήματος , το επιθήλιο του δέρματος και ο αιμοποιητικός ιστός . Η ακτινοβολία βλάπτει αυτού του είδους ιστού προκαλώντας έναν φαύλο κύκλο ανεπαρκούς ανανέωσης κυττάρων ως εξής :

1. Καταστροφή των κυττάρων που βρίσκονται στην εντονότερη μιτωτική δραστηριότητα .
2. Αποτέλεσμα να μην υπάρχει επαρκής αντικατάσταση κυττάρων αφού ο ρυθμός καταστροφής είναι μεγαλύτερος από τον ρυθμό αντικατάστασης .
3. Υπάρχει μείωση των λειτουργικών κυττάρων .
4. Συνέπεια του προηγούμενου είναι η διέγερση της μιτωτικής δραστηριότητας των αρχέγονων κυττάρων για αντικατάσταση ώριμων κυττάρων .
5. Όμως και εκείνα τα βρίσκει η ακτινοβολία σε φάση μίτωσης και τα καταστρέφει σταδιακά .

Ο χρόνος που εκδηλώνεται η ακτινική βλάβη εξαρτάται από την φυσιολογική διάρκεια ζωής των κυττάρων του οργάνου που ακτινοβολείται . Για αυτού του είδους ιστού έχει οξείες ή άμεσες αντιδράσεις (πχ επιδερμίδα 15 -20 ημέρες) .

Ευέλικτοι ονομάζονται οι ιστοί των οποίων τα κύτταρα είναι ταυτόχρονα υπεύθυνα για την λειτουργία τους και την ανανέωση τους . Σε υπό φυσιολογικές συνθήκες τα κύτταρα αυτά εμφανίζουν πολύ μικρή μιτωτική δραστηριότητα και υπάρχει ένας βραδύς ρυθμός κυτταρικής ανανέωσης . Παραδείγματα τέτοιου ιστού είναι ο νευρικός ιστός , ο οστίτης ιστός , ήπαρ , πνεύμονες . Κατά την διάρκεια της ακτινοβολήσης ο λειτουργικός ιστός είτε αντικαθίστανται από ουλώδη είτε υφίσταται νέκρωση . Τέτοιου είδους αντιδράσεις εμφανίζονται σε διάστημα από 6 μήνες έως και χρόνια και λέγονται όψιμες αντιδράσεις . {20}

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Γ

FLASH PROTON THERAPY

Μία πιθανή μελλοντική εξέλιξη της θεραπείας με πρωτόνια είναι να γίνει με την τεχνική **FLASH** . Με αυτήν την τεχνική η δόση κατανέμεται σε όλο τον υπό θεραπεία όγκο σε λιγότερο από 1 sec . Με βάση τα στοιχεία που προκύπτουν από προ κλινικές μελέτες συνιστούν ότι σε αυτές τις υψηλές δόσεις παρέχεται περισσότερος υγιής ιστός σε σύγκριση με συμβατικού τύπου θεραπεία αλλά ταυτόχρονα να μην μειώνεται η ζημιά στα καρκινικά κύτταρα . Το φαινόμενο FLASH υπάρχει σε ρυθμό υψηλών δόσεων ακτινοβολίας πρωτονίων .

Η πρόκληση στην ραδιοθεραπεία είναι πάντα να βελτιωθεί η τιμή TCP (Tumor Control Probability) πάνω από την NTCP(Normal Tissue Complication Probability) . Γενικά η δέσμη πρωτονίων επιτρέπει παρόμοια ενσωματωμένη δόση για θεραπεία αλλά με χαμηλότερη δόση στο υγιή περιβάλλοντα ιστό . Πρόσφατα μια νέα μέθοδος για την κατανομή δόσης με πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα με ακόμα πιο επιπλέον λιγότερη επίδραση για τον υγιή ιστό με μικρή μείωση ελέγχου του όγκου με την τεχνική FLASH η οποία περιλαμβάνει το μοίρασμα της ίδιας δόσης με μικρότερα διαλλείματα χρόνου δηλαδή σε κλάσματα δευτερολέπτου αντί για λεπτού . Με αυτά τα λιγότερα διαστήματα ο ρυθμός δόσης είναι υψηλότερος . Από διάφορες μελέτες και πειράματα σε διαφορετικούς τύπους ιστού η FLASH έχει δείξει ότι αυτές οι υψηλές δόσεις παρέχουν όντως σημαντική βελτίωση του λόγου TCP/ NTCP . Σε συνδυασμό με την βελτιωμένη κατανομή δόσης που δίνει η δέσμη πρωτονίων η πρόταση είναι για βελτίωση να γίνεται θεραπεία με δόσεις FLASH με πρωτόνια .

Όμως το ζήτημα που υπάρχει με βάση τα σημερινά συστήματα θεραπείας με πρωτόνια είναι ότι πολλά από τα χαρακτηριστικά των μηχανημάτων δεν ανταποκρίνονται στις προδιαγραφές που χρειάζονται για δόσεις τύπου FLASH . Οι πειραματικές διατάξεις που έχουν κυκλοφορήσει για δόσεις τύπου FLASH έχουν περιοριστεί για μικρούς όγκους . Αυτό συμβαίνει διότι οι απαιτήσεις για την συμβατική θεραπεία με πρωτόνια ο ρυθμός δόσης είναι αρκετές τάξεις μεγέθους πιο κάτω από αυτές που χρειάζεται η FLASH . {36}

Από την πρώτη κλινική δοκιμή σε ανθρώπους για θεραπεία ενεργών μεταστάσεων σε οστά με ραδιοθεραπεία FLASH με πρωτόνια ($\geq 40\text{Gy/sec}$) δείχνει ότι αυτός ο υψηλός ρυθμός δόσεων για θεραπεία με πρωτόνια FLASH είναι εφικτός . Επίσης η αποτελεσματικότητα της θεραπείας και τα δυσμενή γεγονότα είναι σύμφωνα με τα πρότυπα φροντίδας της ραδιοθεραπείας . Τέλος είναι σημαντικό να αναφέρουμε ότι για τους περισσότερους ασθενείς έδειξε ότι έχει τις λιγότερες παρενέργειες αλλά παράλληλα το επιθυμητό θεραπευτικό αποτέλεσμα .{37}

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8

8.1)ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- {1} Μαθήματα Ιοντίζουσες Ακτινοβολίες Γεωργακίλας Αλέξανδρος
Σημειώσεις 2021
- {2} G. Knoll Radiation Detection and Measurement 3rd Edition John
Willey & Sons
- {3} Σύγχρονη Γενική Χημεία Darrell Ebbing Steven Gammon, εκδόσεις
Τραυλός 2014
- {4} Ιοντίζουσες Ακτινοβολίες εφαρμογές στην Ιατρική και την Βιολογία
Ε.Γαζής εκδόσεις Παπασωτηρίου 2002
- {5} Techniques for Nuclear and Particle Physics Experiments, William
Reo, Springer – Verlag 2nd Edition
- {6} Εισαγωγή στην Πυρηνική Τεχνολογία, John Lamarsh -Anthony
Baratta, Εκδόσεις Τζιόλα 2019
- {7} Εισαγωγή στην Πυρηνική Φυσική, Greenwood – Cottingham,
Εκδόσεις Τυπωθήτω -Γιώργος Δαρδάνος
- {8} Nuclear Physics: Principles and Applications, John Lilley , John Willey
and Sons 2001
- {9} Σημειώσεις Ραδιοβιολογίας Ακτινοπροστασίας ,Π.Πλατώνη
Β΄Εργαστήριο Ακτινολογίας Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ
- {10}Βιολογία Β Λυκείου – Γενικής Παιδείας
- {11}Βασικές Αρχές Κυτταρικής Βιολογίας Alberts κ.α 4^η έκδοση Broken
Hills Publishers 2018
- {12}Εισαγωγή στην Νανοβιοφυσική και Οπτική Απεικόνιση Διδώ Γιόβα
Εκδόσεις Συμμετρία
- {13}Βιολογία Γ΄ Λυκείου Ομάδας Προσανατολισμού Υγείας
- {14}Σημειώσεις Δομής και Χημείας Νουκλεοτιδίων και Νουκλεϊκών
Οξέων DNA/RNA , Χρήστος Κρούπης Αναπληρωτής Καθηγητής Κλινικής
Βιοχημείας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών Αττικών
Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο .

- {15} Introductory Nuclear Physics, K.Krane , John Willey and Sons
- {16} Medical Imaging Physics 4th Edition, William Hendee, Russel Ritenour ,2002, John Willey and Sons
- {17} Radiobiology for Radiologist 7th edition, Eric Hall – Amato Giaccia, LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS, a WOLTERW KLUWER business, 2012.
- {18} Basic Clinical Radiobiology, Michael Joiner – Albert van der Kogel, Hodder Arnold An Hachette UK Company, 2009
- {19} Radiation Oncology Physics: A Handbook for Teachers and Students, International Atomic Energy Agency, Vienna 2005
- {20}ΣΥΝΟΠΤΙΚΗ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ Ιωάννης Κούβαρης καθηγητής Ακτινοθεραπείας Αθήνα 2010
- {21} Proton Therapy Physics, Harald Paganetti, CRC Press Taylor and Francis Group, 2012
- {22} The physics of proton therapy Wayne Newhauser, Rui Zhang, *Phys Med Biol.* 2015 April 21; 60(8): R155–R209. doi:10.1088/0031-9155/60/8/R155.
- {23} Relative biological effectiveness in proton therapy: accounting for variability and uncertainties, Jakob Ödén , Doctoral Thesis in Medical Radiation Physics at Stockholm University , Sweden 2019
- {24}A Monte Carlo study of different LET definitions and calculation parameters for proton beam therapy, Eduard Smith, Carla Winterhalter, Tracy Underwood, Adam Aitkenhead, Jenny Richardson, Michael J Merchant, Norman Kirkby, Karen J Kirby and Randal I Mackay , *Biomed. Phys. Eng. Express* 8 (2022) 015024, <https://doi.org/10.1088/2057-1976/ac3f50>
- {25} A Critical Review of LET-Based Intensity-Modulated Proton Therapy Plan Evaluation and Optimization for Head and Neck Cancer Management, Wei Deng, Yunze Yang, Chenbin Liu, Martin Bues, Radhe Mohan, William W. Wong, Robert H. Foote, Samir H. Patel, Wei Liu, *International Journal of Particle Therapy*, Published 25 June 2021, DOI 10.14338/IJPT-20-00049.1
- {26} en.wikipedia.org/wiki/Proton_Therapy

{27} mayoclinic.org/test-procedures/proton-therapy/about/puc-20384758

{28} Proton Therapy in Clinical Practice, Hui Liu, Joe Chang, Chinese Journal of Cancer ,2011 ; Vol. 30 Issue 5 .

{29} Proton Therapy in Europe: more centers need more research British Journal of Cancer (2019) 120:777–778; <https://doi.org/10.1038/s41416-018-0329-x>

{30} hopkingmedicine.org/health/treatment-tests-and-therapies/proton-therapy


{31} faculty.washington.edu/trawets/mcnds/

{32} Monte-Carlo Simulation of Double- Strand Break Induction and Conversion after Ultrasoft X-rays Irradiation, Hsiao ,Chen, Chan, Tsai , International Journal of Molecular Sciences , 2021 .doi.org/10.3390/ijms22211171

{33}ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΑΣΚΗΣΗ ΣΤΟΝ ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟ ΒΛΑΒΩΝ ΣΤΟ DNA ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΚΑΤΟΠΙΝ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΣΗΣ ΜΕ ΣΩΜΑΤΙΔΙΑ ΜΕΣΩ ΜΕΘΟΔΩΝ MONTE -CARLO
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΒΛΑΒΩΝ DNA ΣΕΜΦΕ ΕΜΠ
ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ : ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ ΓΕΩΡΓΑΚΙΛΑΣ
ΒΟΗΘΟΣ : ΥΠΟΨΗΦΙΟΣ ΔΙΔΑΚΤΩΡΑΣ ΣΠΥΡΟΣ ΚΑΛΟΣΠΥΡΟΣ

{34} Aspects of the physical principles of the proton therapy with inclusion of nuclear interactions, W. Ulmer , A. Carabe- Fernandez <https://arxiv.org/ftp/arxiv/papers/1611/1611.04029.pdf>

{35} Radiotherapy toxicity, Dirk De Ruyscher, Gabriele Niedermann, Neil G. Burnet , Shankar Siva, Anne W. M. Lee and Fiona Hegi-Johnson , NATURE REVIEWS | **DiSeASe PRIMErS** | Article citation ID:(2019) 5:13 , <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0064-5>

{36} Technical challenges for FLASH proton therapy
Simon Jollya, , Hywel Owen^{b,c}, Marco Schippers^d, Carsten Welsch^{b,e}
<https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2020.08.005>

Received 20 January 2020; Received in revised form 3 August 2020;

Accepted 4 August 2020

Corresponding author.

E-mail address: s.jolly@ucl.ac.uk (S. Jolly).

[Physica Medica 78 \(2020\) 71–82](#)

Available online 15 September 2020

1120-1797/ © 2020 Associazione Italiana di Fisica Medica. Published by Elsevier Ltd. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license.

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

{37} Proton FLASH Radiotherapy for the Treatment of Symptomatic Bone Metastases

The FAST-01 Nonrandomized Trial

Anthony E. Mascia, PhD; Emily C. Daugherty, MD; Yongbin Zhang, MS;

Eunsin Lee, PhD; Zhiyan Xiao, PhD;

Mathieu Sertorio, PhD; Jennifer Woo, BSc; Lori R. Backus, BA; Julie M.

McDonald, CCRP; Claire McCann, PhD;

Kenneth Russell, MD; Lisa Levine, PhD; Ricky A. Sharma, MD, PhD; Dee

Khuntia, MD; Jeffrey D. Bradley, MD;

Charles B. Simone II, MD; John P. Perentesis, MD; John C. Breneman, MD

JAMA Oncol. 2023;9(1):62-69. doi:[10.1001/jamaoncol.2022.5843](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2022.5843)

Published online October 23, 2022. Corrected on March 2, 2023.

{38} why proton therapy - εκπαιδευτικό υλικό καθηγητή Μ.Κόκκορη για τα βαρέα ιόντα στο μάθημα Εφαρμογές των Ιοντίζουσών Ακτινοβολιών για την Βιολογία και την Ιατρική .

{39} Μαθηματική Μοντελοποίηση Μια Σπουδή στις Φυσικές Επιστήμες , Σταύρος Κομνηνάς , Ευάγγελος Χαρμανδάρης , Τμήμα Μαθηματικών και Εφαρμοσμένων Μαθηματικών Πανεπιστήμιο Κρήτης , Ελληνικά Ακαδημαϊκά Ηλεκτρονικά Συγγράμματα και Βοηθήματα , Αποθετήριο Κάλλιπος .

{40} Why the Monte Carlo Method is so important today, Dirk P. Kroese The University of Queensland, Tim Brereton Ulm University , Thomas Taimre The University of Queensland , Zdravko I. Botev The University of New South Wales ,

https://people.smp.uq.edu.au/DirkKroese/ps/whyMCM_fin.pdf

8.2) ΕΙΚΟΝΟΓΡΑΦΙΑ

Εικόνα 1.1 https://en.wikipedia.org/wiki/Ionizing_radiation

Εικόνα 1.2 {9}

Εικόνα 1.3 Σημειώσεις Ιατρικής Φυσικής του Αναπληρωτή Καθηγητή Π.Παπαγιάννη ,Εργαστήριο Ιατρικής Φυσικής , Ιατρική Σχολή Αθηνών

Εικόνα 1.4 Σημειώσεις Ιατρικής Φυσικής του Αναπληρωτή Καθηγητή Π.Παπαγιάννη ,Εργαστήριο Ιατρικής Φυσικής , Ιατρική Σχολή Αθηνών

Εικόνα 1.5 {8} σελ 139

Εικόνα 2.1 [https://en.wikipedia.org/wiki/Cell_\(biology\)](https://en.wikipedia.org/wiki/Cell_(biology))

Εικόνα 2.2 <https://en.wikipedia.org/wiki/DNA>

Εικόνα 2.3 Βασικές αρχές ακτινοβιολογίας , Δέσποινα Σπυροπούλου ,Επίκουρη Καθηγήτρια Ιατρικό Τμήμα Πανεπιστήμιο Πατρών

Εικόνα 2.4 {1}

Εικόνα 2.5 {9}

Εικόνα 2.6 https://en.wikipedia.org/wiki/Reactive_oxygen_species

Εικόνα 3.1 {38}

Εικόνα 3.2 Proton beam therapy and localised prostate cancer current status and controversies

J A Efstathiou*,1, P J Gray1 and A L Zietman1 0920/13

www.bjcancer.com | DOI:10.1038/bjc.2013.100

Εικόνα 3.3 The physics of proton therapy , , www.oncolink.org | © 2022 Trustees of The University of Pennsylvania

Εικόνα 3.4 https://en.wikipedia.org/wiki/Proton_therapy

Εικόνα 3.5 {38}

Εικόνα 3.6 {38}

Εικόνα 5.1 {34}

Εικόνα 5.2 {24}

Εικόνα 5.3{24}

Εικόνα 5.4{24}

Εικόνα 5.5{24}