



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ
ΣΧΟΛΗ ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΩΝ
ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΩΝ
ΚΑΙ ΦΥΣΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

ΕΚΕΦΕ «ΔΗΜΟΚΡΙΤΟΣ»
ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ ΝΑΝΟΕΠΙΣΤΗΜΗΣ
ΚΑΙ ΝΑΝΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ
ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ ΠΥΡΗΝΙΚΗΣ ΚΑΙ
ΣΩΜΑΤΙΔΙΑΚΗΣ ΦΥΣΙΚΗΣ



**Διατμηματικό Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών
«Φυσική και Τεχνολογικές Εφαρμογές»**

**Προσομοίωση των επαγόμενων, σύνθετων
βλαβών στο DNA σε υγιείς και καρκινικούς
ιστούς κατά την ακτινοθεραπεία**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Της

Κυριακής Θεοδωράκη

Επιβλέπων: Αλέξανδρος Γεωργακίλας, Αναπληρωτής Καθηγητής ΕΜΠ

Αθήνα

Φεβρουάριος, 2019



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ
ΣΧΟΛΗ ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΩΝ
ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΦΥΣΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

Διατμηματικό Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών
«Φυσική και Τεχνολογικές Εφαρμογές»

**Προσομοίωση των επαγόμενων, σύνθετων
βλαβών στο DNA σε υγιείς και καρκινικούς
ιστούς κατά την ακτινοθεραπεία**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Της

Θεοδωράκη Κυριακής

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

Εγκρίθηκε από την τριμελή εξεταστική επιτροπή την

(Υπογραφή)

.....

Αλέξανδρος Γεωργακίλας

Αν. Καθηγητής Ε.Μ.Π.

(Υπογραφή)

.....

Παντελής Καραϊσκος

Καθηγητής Ε.Μ.Π.

(Υπογραφή)

.....

Μυρσίνη Μακροπούλου

Καθηγήτρια Ε.Μ.Π.

Αθήνα

Μάιος , 2019

Κυριακή Θεοδωράκη
Απόφοιτος του τμήματος Φυσικής Αθηνών του Εθνικού και Καποδιστριακού
Πανεπιστημίου Αθηνών Ε.Κ.Π.Α

© (2018) Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο. All rights Reserved. Απαγορεύεται η αντιγραφή, αποθήκευση και διανομή της παρούσας εργασίας, εξ' ολοκλήρου ή τμήματος αυτής, για εμπορικό σκοπό. Επιτρέπεται η ανατύπωση, αποθήκευση και διανομή για σκοπό μη κερδοσκοπικό, εκπαιδευτικής ή ερευνητικής φύσης, υπό την προϋπόθεση να αναφέρεται η πηγή προέλευσης και να διατηρείται το παρόν μήνυμα. Ερωτήματα που αφορούν τη χρήση της εργασίας για κερδοσκοπικό σκοπό πρέπει να απευθύνονται προς το συγγραφέα. Οι απόψεις και τα συμπεράσματα που περιέχονται σ' αυτό το έγγραφο εκφράζουν το συγγραφέα και δεν πρέπει να ερμηνευτεί ότι αντιπροσωπεύουν τις επίσημες θέσεις του Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου.

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον Δρ. Αλέξανδρο Γεωργακίλα, Αναπληρωτή Καθηγητή Ε.Μ.Π, για την πολύτιμη καθοδήγησή του, την εμπιστοσύνη στο πρόσωπό μου, τις ιδιαίτερα εύστοχες παρατηρήσεις του καθ' όλη τη διάρκεια της διεκπεραίωσης της εργασίας αυτής, καθώς και το ουσιαστικό ενδιαφέρον του. Ακόμη, θα ήθελα να ευχαριστήσω ειλικρινά την Υ.Δ. Ιφιγένεια Μαυραγάνη για την σπουδαία βοήθειά της, για την εκμάθηση των λογισμικών προσομοίωσης της διπλωματικής μου εργασίας, καθώς και για τα σχόλια και τις υποδείξεις της για την διεξαγωγή των προσομοιώσεων και τη βελτίωση της εργασίας. Επίσης, ιδιαιτέρως, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Υποψήφιο διδάκτορα Σπυρίδωνα Καλοσπύρο, ο οποίος συνέβαλε ενεργά στην κατεύθυνση της πειραματικής πορείας της εργασίας αυτής, παραχωρώντας μας ένα script που έφτιαξε ο ίδιος (ειδικό πρόγραμμα το οποίο έπαιρνε τις τιμές των δόσεων από ένα αρχείο excel και τις "έτρεχε" όλες ταυτόχρονα μέσω του MCDS). Η συμβολή του αυτή ήταν καθοριστική στην ταχύτερη ολοκλήρωση της επεξεργασίας των δεδομένων μας και άρα στην ολοκλήρωση της παρούσας εργασίας. Ακόμη, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον φίλο και συνεργάτη μου στην εκπόνηση της εργασίας αυτής, Νίκο Τσουκαλέλη, για την άψογη συνεργασία μας και για τις εποικοδομητικές συζητήσεις μας πάνω στα αποτελέσματα της επεξεργασίας των μετρήσεων. Τέλος, ευχαριστήρια οφείλω και στον Δρ. Παντελή Καραϊσκό για την παραχώρηση των κλινικών δεδομένων, αλλά και των dicom files (οπτικοποίηση αποτελεσμάτων δόσης ανά voxel για κάθε όργανο) με τη βοήθεια της συνεργάτη του Δρ.Βασιλικής Πέππα, αλλά και στον Dr. Robert Stewart, αναπληρωτή καθηγητή της ακτινοθεραπευτικής_ογκολογίας στο πανεπιστήμιο της Washington, για την παραχώρηση του λογισμικού του και την παροχή χρήσιμων δεδομένων για την έναρξη της προσομοίωσης..

Περίληψη

Είναι ευρέως γνωστό ότι η ιοντίζουσα ακτινοβολία προκαλεί μεμονωμένες και σύνθετες βλάβες στο DNA. Ειδικότερα, παίζει πολύ καθοριστικό ρόλο στον κυτταρικό θάνατο και στον νεοπλασματικό μετασχηματισμό. Σήμερα, ένας πολύ μεγάλος αριθμός ασθενών που πάσχουν από καρκίνο, ανάλογα με το στάδιο της νόσου, υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία (RT) με τη χρήση ιοντίζουσας ακτινοβολίας, με σκοπό τον μακροπρόθεσμο έλεγχο του όγκου, επιχειρώντας τις ελάχιστες επιπλοκές και παρενέργειες στους υγιείς ιστούς. Στην παρούσα εργασία, χρησιμοποιήθηκε ένα γρήγορο λογισμικό Monte Carlo (Monte Carlo Damage Simulation) ένας αλγόριθμος για την προσομοίωση των τοπικών ομαδοποιημένων βλαβών, ο οποίος καταγράφει τις κύριες τάσεις όσον αφορά στις βλάβες του DNA ύστερα από ακτινοθεραπεία στον καρκίνο. Έχοντας λάβει τα δεδομένα δόσης (κλινικά δεδομένα) από ένα ακτινοθεραπευτικό πλάνο προστάτη, τα εισάγουμε στο MCDS, με σκοπό να υπολογισθούν τα αναμενόμενα επίπεδα ομαδοποιημένων βλαβών στο DNA για τον καρκινικό στόχο (προστάτη) και τα γειτονικά υγιή όργανα. Έτσι, καθίσταται δυνατή η σύνδεση των επαγόμενων βλαβών με την κυτταρική επιβίωση. Ένα σημαντικό χαρακτηριστικό αυτού του λογισμικού είναι το γεγονός ότι πρέπει να αναγνωριστεί μόνο μία ρυθμιζόμενη παράμετρος, η δόση της ακτινοβολίας που προσέλαβαν τα κύτταρα κατά τη θεραπεία, που εξαρτάται από το LET του σωματιδίου, προκειμένου να προσομοιωθούν οι επαγόμενες βλάβες στο DNA. Εκτελώντας Monte Carlo προσομοιώσεις, υπολογίσαμε το πλήθος και το είδος των βλαβών ανά κύτταρο για μια ευρεία φασματική ζώνη δόσεων και βρήκαμε τον αριθμό των DSBs όπως και άλλων απλών και σύνθετων αλλοιώσεων του DNA (SSBs, NON-DSBs). Οι προσομοιώσεις έγιναν με δύο τρόπους επεξεργασίας των τιμών δόσης για διαφορετικά ποσοστά οξυγόνου του όγκου, καθώς και των φυσιολογικών ιστών, αλλά και για διαφορετικούς αριθμούς χρωμοσωμάτων του DNA, όπου και φάνηκε η εξάρτηση των βλαβών από τις συγκεκριμένες παραμέτρους. Παρατέθηκαν, ακόμη, τα διαγράμματα δόσης-βλαβών (DSBs, SSBs, NON-DSBs, ALL CLUSTERS), όπου παρουσιάζεται η γραμμική εξάρτηση αυτών με τη δόση, καθώς και το γράφημα του κλάσματος επιβίωσης των κυττάρων με τη δόση βάσει του LQ μοντέλου για τα τρία όργανα (όγκο προστάτη, κύστη, ορθό). Είχαμε, ακόμη, τη δυνατότητα, με τη συμβολή Ιατρικής σχολής, να οπτικοποιήσουμε τα αποτελέσματά μας (μέσω DICOM files), δηλαδή τις επαγόμενες ομαδοποιημένες βλάβες στο DNA, από τον υπολογισμό της δόση ανά voxel που απορρόφησε στη διάρκεια μιας συνεδρίας το κάθε όργανο ξεχωριστά. Συνολικά, τα αποτελέσματα, και από τους δύο τρόπους επεξεργασίας των δόσεων, είναι σε πολύ καλή συμφωνία μεταξύ τους, αλλά και με τη βιβλιογραφία, επιβεβαιώνοντας ότι το MCDS αποδίδει μία χωρική κατανομή των βλαβών του DNA με αρκετά ρεαλιστικό τρόπο. Τέλος, η μελέτη αυτή ήταν πολύ σημαντική καθώς κατέστη δυνατή η μετατροπή του DNA σε ένα εν δυνάμει βιοδοσίμετρο, δηλαδή έναν βιοδείκτη, εφόσον θα γνωρίζουμε πλέον για αυτό το βιολογικό αποτέλεσμα συναρτήσει της δόσης. Όλα τα παραπάνω θα συντελέσουν στην βελτιστοποίηση των πλάνων θεραπείας για ασθενείς με καρκίνο και τον καλύτερο έλεγχο του όγκου, αφού έχουν ως στόχο την αποτελεσματικότητα της θεραπείας και τη μείωση του δευτερογενούς καρκίνου.

Λέξεις-κλειδιά: ακτινοθεραπεία, ραδιοβιολογία, δίκλωνες θραύσεις DNA, επαγόμενες ομαδοποιημένες βλάβες DNA, κώδικας MCDS

Abstract

It is widely known that ionizing radiation causes simple and multiple damage to DNA. In particular, it plays a very important role in cell killing and neoplastic transformation. Today a very large number of cancer patients undergo radiotherapy (RT) using ionizing radiation for the purpose of long-term tumor control, trying for minimal complications and side effects in healthy tissues. In the present study, the fast Monte Carlo software MCDS (MONTE CARLO DAMAGE SIMULATION), an algorithm to simulate local condensed lesions, was used to record the main trends of DNA damage after radiation therapy to cancer.

Having received the dose data from a prostate cancer treatment plan, we introduce them to the MCDS program to quantify the expected levels of accumulated DNA damage for the cancerous target and the neighboring healthy organs. Thus, it is possible to link the induced lesions with cell survival. An important feature of this software is the fact that only one adjustable parameter, the dose of radiation received by the cells in therapy, dependent on the LET of the particle, must be recognized in order to simulate the subsequent damage to the DNA. Performing Monte Carlo simulations, we calculated the number and type of lesions per cell for a broad spectral dose range and we found the number of DSBs as well as other simple and complex DNA alterations (SSBs, NON-DSBs). The simulations were done in two ways of processing the dose values for different levels of oxygen in the tumor, as well as normal tissues, but also for different numbers of DNA chromosomes, where the dependence of the lesions on the specific parameters appeared. In addition, the function between dose and damage (DSBs, SSBs, NON-DSBs, ALL CLUSTERS) were presented in diagrams, showing their linear dependence on the dose, as well as the cell survival fraction plot of the LQ model for the three organs (prostate, bladder, rectum). We also had the opportunity, with the help of Medical school, to visualize our results (through DICOM files), which is the induced clustered DNA damage, by calculating the dose per voxel that absorbed by each organ individually during a session. Overall, the results, from both ways of processing the dose data, are in very good agreement with each other, but also with the literature, confirming that MCDS yields a spatial distribution of DNA damage in a fairly realistic way. Finally, this study was very important as it was possible to transform the DNA into a potential bio-dosimeter, which is a biomarker, since we will know about this biological effect on a dose basis. All of the above will help optimize treatment plans for cancer patients and better tumor control, as they aim at the effectiveness of treatment and the reduction of secondary cancer.

KEYWORDS: radiation therapy, radiobiology, DNA DSBs, induced clustered DNA damage, double fractures DNA MCDS code, systemic effects MCDS code

Περιεχόμενα

Κεφάλαιο 1	11
Η χρήση της ακτινοθεραπείας στον καρκίνο. Γενικές αρχές και σύγχρονες εξελίξεις	11
1.1 Εισαγωγή.....	11
1.2 Βασικές αρχές της ακτινοθεραπείας	12
1.3 Τα είδη της ακτινοθεραπείας και οι τεχνολογικές εξελίξεις.....	14
1.4 Τα είδη της ακτινοβολίας.....	18
1.4.1 Οι ακτίνες X και η παραγωγή τους.....	20
1.4.2 Η δομή ενός γραμμικού επιταχυντή.....	21
1.5 Αλληλεπίδραση της ακτινοβολία με τη βιολογική ύλη	23
1.5.1 Αλληλεπίδραση της ακτινοβολίας με τους ιστούς.....	25
1.6 Ισοδύναμη δόση.....	30
Κεφάλαιο 2	32
Η ακτινοβιολογία και η μέθοδος προσομοίωσης Monte Carlo	32
2.1 Η βιολογικές αρχές της ακτινοθεραπείας	32
2.1.1 Στοχαστικά και μη στοχαστικά αποτελέσματα της ακτινοβολίας.....	34
2.2.2 Τα 4 R της ακτινοθεραπείας	35
2.1.3 Οι καμπύλες επιβίωσης των κυττάρων – Το μοντέλο LQ.....	36
2.1.4 Πιθανότητα Επιπλοκών Φυσιολογικών Ιστών (Normal Tissue Complication Probability – NTCP)- Πιθανότητα ελέγχου του όγκου (Tumor Control Probability- TCP).....	40
2.1.4 Η επίδραση του οξυγόνου στην ακτινοθεραπεία	41
2.2 Πρωτόκολλα Θεραπείας Προστάτη αδένα	44
2.3 Η μέθοδος Monte Carlo στην Ακτινοθεραπεία	49
Κεφάλαιο 3	51
Εκτίμηση ραδιοβιολογικών επιδράσεων:	51
Το λογισμικό προσομοίωσης Monte Carlo Damage Simulation (MCDS).....	51
3.1 Τα κίνητρα για τη δημιουργία του MCDS.....	51
3.2 Το αρχείο εισόδου.....	54
3.3 Το αρχείο εξόδου	57
Κεφάλαιο 4	58
Εκτίμηση Βιολογικών Βλαβών.....	58
Α. Πρώτος τρόπος επεξεργασίας των τιμών των δόσεων (Γραμμικότητα).....	58
Α1. Ουροδόχος Κύστη.....	58
Α2. Ορθό.....	61

A3. PTV	64
B. Δεύτερος Τρόπος επεξεργασίας των τιμών των δόσεων (Script)	66
B1. Ουροδόχος Κύστη	68
B2. Ορθό	70
B3. PTV	72
Κεφάλαιο 5	74
Σχολιασμός αποτελεσμάτων -Συμπεράσματα	74
5.1 Σύγκριση των αποτελεσμάτων του MCDS 1 ^{ου} και 2 ^{ου} τρόπου επεξεργασίας δεδομένων (script)	74
5.1 . Γραμμικές Σχέσεις.....	75
5.2 Οι καμπύλες επιβίωσης σύμφωνα με το LQ model.....	80
5.3 Ο έλεγχος του καρκίνου του προστάτη, το LQ model και το MCDS. Αναγκαιότητα και μελλοντικές εξελίξεις	81
5.4 Συμπεράσματα	86
Παράρτημα Α Αρχείο Εξόδου	88
Βιβλιογραφία	102

Κεφάλαιο 1

Η χρήση της ακτινοθεραπείας στον καρκίνο. Γενικές αρχές και σύγχρονες εξελίξεις

1.1 Εισαγωγή

Ακτινοθεραπεία είναι μια μέθοδος θεραπείας του καρκίνου με τη χρήση της ιοντίζουσας ακτινοβολίας (φωτονίων, ηλεκτρονίων, πρωτονίων κλπ.).

Η χρήση της ακτινοβολίας στην αντιμετώπιση του καρκίνου διαπιστώθηκε με την ανακάλυψη των ακτίνων-X (1895). Η πρώτη επιτυχής θεραπεία ασθενούς με ακτινοβολία ανακοινώθηκε το 1899. Από το 1913 ως το 1930 υπήρξαν πολλές δημοσιεύσεις σχετικά με την ακτινοθεραπεία στον καρκίνο της μήτρας. Η Ακτινοθεραπεία εφαρμόστηκε αρχικά σε ένα περιορισμένο αριθμό θεραπειών. Ωστόσο, ένας καθηγητής στο Ινστιτούτο Ραδίου στο Παρίσι, ο Claude Regaud, αντιλήφθηκε ότι η θεραπεία μπορεί να είναι καλύτερα ανεκτή και πιο αποτελεσματική, εάν παρασχεθεί σε μικρές δόσεις, ανά ημέρα κατά τη διάρκεια αρκετών εβδομάδων [1]. Από το 1932 εφαρμόζεται ακτινοθεραπεία εξωτερικής δέσμης με ακτίνες X ενέργειας 800 ως 1.000 keV, ενώ σήμερα οι χρησιμοποιούμενες ενέργειες φτάνουν ως και 35 MeV.

Η ακτινοθεραπεία έχει τη πρώτη θέση στην αντιμετώπιση του καρκίνου, αναλαμβάνοντας περισσότερα περιστατικά από κάθε άλλη ογκολογική ειδικότητα. Εφαρμόζεται σε περισσότερο από το 50% των πασχόντων από καρκίνο σήμερα, καθώς και σε πολλές περιπτώσεις καλοήθων όγκων, όπως ακουστικά νευρινώματα, δυσπλασίες, μηνιγγιώματα κ.α., οι οποίοι είτε δεν μπορούν να χειρουργηθούν, είτε η χειρουργική τους αφαίρεση εγκυμονεί πολλούς κινδύνους.

Ανάλογα με τον καρκινικό τύπο και την έκταση της νόσου, η ακτινοθεραπεία μπορεί να χορηγηθεί σαν παρηγορητική για την ανακούφιση συμπτωμάτων σε προχωρημένο μεταστατικό στάδιο και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής, σαν κύρια στην περίπτωση συμπαγών ανεγχείρητων όγκων, ή συμπληρωματική/επικουρική για την αντιμετώπιση τυχόν υπολειμμάτων μετά από χειρουργική αφαίρεση και τη μείωση της πιθανότητας επανεμφάνισης του όγκου.

Ανάλογα με τη θέση της πηγής της ιοντίζουσας ακτινοβολίας, διακρίνονται τρεις μέθοδοι ακτινοθεραπείας, η ακτινοθεραπεία εξωτερικής δέσμης ή τηλεθεραπεία, η

ακτινοθεραπεία κλειστών πηγών ή βραχυθεραπεία και η ακτινοθεραπεία ανοιχτών πηγών [2].

Η συνηθέστερη μέθοδος ακτινοθεραπείας είναι η θεραπεία εξωτερικής δέσμης. Στη θεραπεία εξωτερικής δέσμης η πηγή βρίσκεται σε απόσταση από το σώμα του ασθενούς. Σε αυτή τη κατηγορία ανήκει η ακτινοβολία με δέσμη φωτονίων X υψηλής ενέργειας από γραμμικούς επιταχυντές ή με δέσμη φωτονίων γ από μονάδες κοβαλτίου (^{60}Co), οι οποίες 'διαπερνούν' το δέρμα και εναποθέτουν τη μέγιστη ενέργειά τους κάτω από αυτό. Για τη θεραπεία επιφανειακών όγκων ή όγκων μικρού βάθους πιο κατάλληλες είναι οι δέσμες ηλεκτρονίων, οι οποίες επίσης παράγονται από γραμμικούς επιταχυντές. Σε ειδικές περιπτώσεις, όπως ο καρκίνος του οφθαλμού, γίνεται χρήση της σωματιδιακής ακτινοβολίας, με πιο χαρακτηριστική αυτή των πρωτονίων.

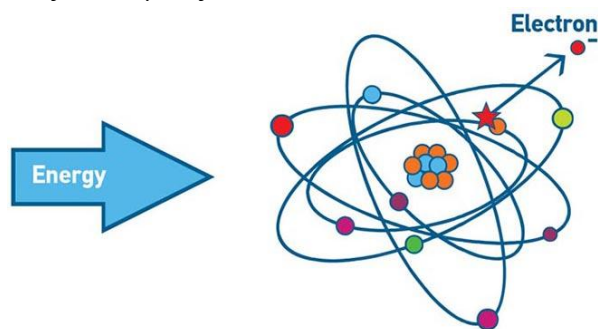
Η βραχυθεραπεία είναι μια επεμβατική μορφή θεραπείας κατά την οποία ραδιενεργές πηγές τοποθετούνται μέσα στο προσβεβλημένο όργανο. Οι πηγές αυτές παραμένουν στον ασθενή για συγκεκριμένο χρονικό διάστημα, έτσι ώστε να πραγματοποιηθεί η αναγκαία κατανομή της δόσης στον όγκο-στόχο.

Τέλος η ακτινοθεραπεία ανοιχτών πηγών αφορά στη θεραπευτική χορήγηση ραδιοϊσοτόπων στη συστηματική κυκλοφορία με έγχυση ή κατάποση.

1.2 Βασικές αρχές της ακτινοθεραπείας

Η ακτινοθεραπεία αποσκοπεί στην ακτινοβολία του καρκινικού όγκου με ταυτόχρονη προστασία των γειτονικών υγιών ιστών. Ανάλογα με το βάθος και τη θέση του όγκου χρησιμοποιείται διαφορετικό είδος ακτινοθεραπείας αλλά και διαφορετική ενέργεια.

Σκοπός της ακτινοθεραπείας είναι η καταστροφή των καρκινικών κυττάρων. Αυτή επιτυγχάνεται με τη χρήση ιοντίζουσας ακτινοβολίας. Η ιοντίζουσα ακτινοβολία είναι ακτινοβολία υψηλής ενέργειας που μπορεί να προκαλέσει ιοντισμό, την αποβολή, δηλαδή, ηλεκτρονίου από το άτομο και τη δημιουργία ιόντων (Εικόνα 1.1). Τα ηλεκτρόνια που απελευθερώνονται από τους ιοντισμούς προκαλούν, με τη σειρά τους, δευτερεύοντες ιοντισμούς.



Εικόνα 1.1 Ο ιοντισμός του ατόμου [3]

Η ιοντίζουσα ακτινοβολία θεωρείται επικίνδυνη για τους ζωντανούς οργανισμούς καθώς μπορεί να προκαλέσει καρκίνο με την αλλοίωση των μορίων DNA. Βλάβη στο DNA μπορεί να συμβεί είτε από την άμεση είτε από την έμμεση δράση της ακτινοβολίας. Η άμεση δράση οφείλεται στα ηλεκτρόνια που παράγονται από τον ιοντισμό των ατόμων, προσκρούουν στο μόριο του DNA και δημιουργούν βλάβες και ρήξεις στις έλικες. Οι βλάβες ή ρήξεις στις έλικες του DNA μπορεί να είναι μονές, όταν παράγονται μεμονωμένα στον χρόνο και στον χώρο που κατέχουν οι έλικες, ή διπλές, όταν παράγονται σε κοντινά χρονικές στιγμές και σε γειτονικές θέσεις στις δύο έλικες. Επίσης, σημαντικές αλλοιώσεις υφίστανται και τα χρωμοσώματα. Η έμμεση δράση της ακτινοβολίας αναφέρεται στις βλάβες που επιφέρουν οι ελεύθερες ρίζες που προκύπτουν, κυρίως από την υδρόλυση του νερού.

Για τις περιπτώσεις όπου έχουμε χαμηλό LET (ακτίνες γ , X), η δραστηριότητα της ακτινοβολίας οφείλεται κυρίως στην έμμεση δράση της. Η θεραπευτική δράση της ακτινοβολίας συνίσταται στην πρόκληση καταστροφή της διπλής έλικας του DNA, και τη μείωση της ικανότητας διπλασιασμού και ανάπτυξης του κυττάρου. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα τον θάνατό του, συνήθως μετά από έναν μικρό αριθμό μιτωτικών διαιρέσεων. Η ακτινοευαισθησία των κυττάρων εξαρτάται από τη φάση του κυτταρικού κύκλου στην οποία βρίσκονται κατά τη στιγμή της ακτινοβολήσης.

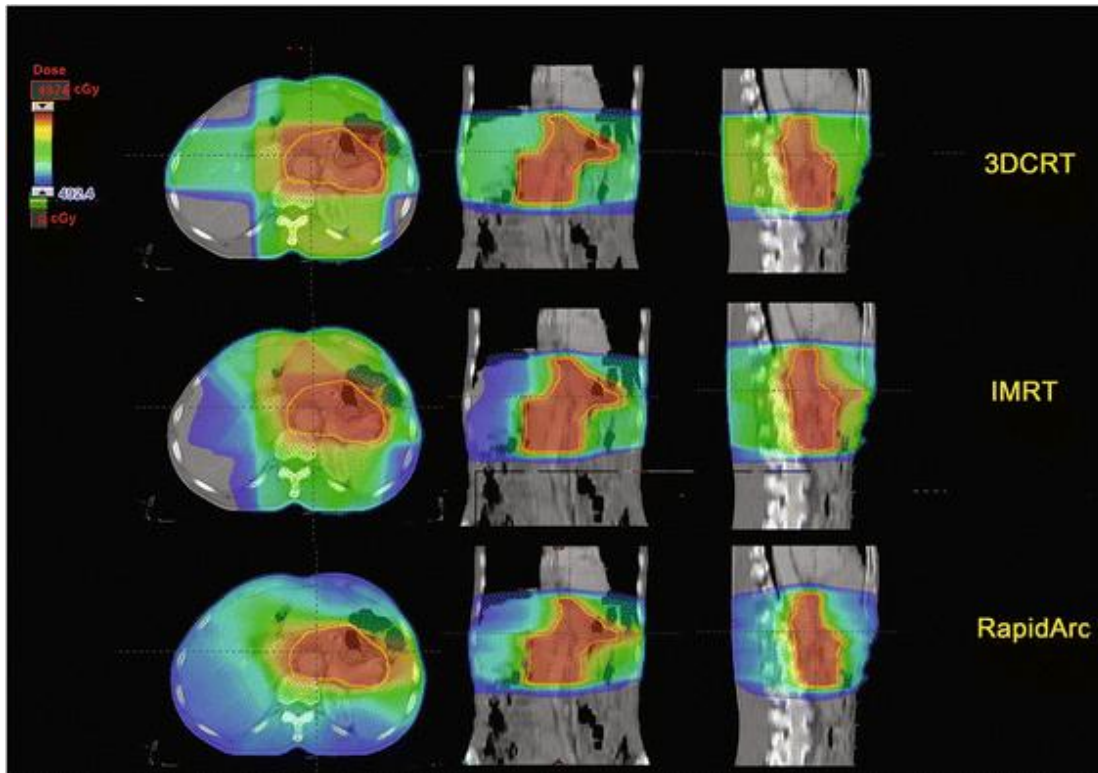
Στην ακτινοθεραπεία, μια συγκεκριμένη ποσότητα ακτινοβολίας πρέπει να δοθεί ιδανικά αποκλειστικά στον καρκινικό όγκο. Ανάλογα με το είδος της θεραπείας η θεραπευτική αυτή δόση είναι διαφορετική. Τις περισσότερες φορές η συνολική θεραπευτική δόση δεν χορηγείται σε μία συνεδρία. Η θεραπευτική δόση δίνεται σε πολλές συνεδρίες. Αυτό γίνεται γιατί τα φυσιολογικά κύτταρα «αναρρώνουν» μεταξύ των συνεδριών, σε αντίθεση με τα καρκινικά κύτταρα τα οποία δεν έχουν την ίδια ικανότητα επιδιόρθωσης των βλαβών τους στις περισσότερες περιπτώσεις. Επιπλέον, λόγω της ανακατανομής των καρκινικών κυττάρων στον κυτταρικό κύκλο, τα καρκινικά κύτταρα τα οποία βρίσκονταν σε μια σχετικά ανθεκτική φάση του κυτταρικού κύκλου κατά τη μια ακτινοβολήση μπορεί να μεταβούν σε μια πιο ακτινοευαίσθητη φάση του κύκλου πριν την επόμενη συνεδρία. Τέλος, η μεθοδολογία αυτή της ακτινοβολήσης εκμεταλλεύεται την επανοξυγόνωση καρκινικών κυττάρων μεταξύ των χορηγήσεων, τα οποία αρχικά βρίσκονταν σε συνθήκες υποξίας και επομένως εμφάνιζαν μεγαλύτερη ανοχή στην ακτινοβολία. Ο συνήθης κατακερματισμός της δόσης αναφέρεται σε χορήγηση 1.8 με 2 Gy ημερησίως, πέντε μέρες την εβδομάδα [4].

1.3 Τα είδη της ακτινοθεραπείας και οι τεχνολογικές εξελίξεις

Τα είδη της ακτινοθεραπείας που χρησιμοποιούνται σήμερα είναι η ακτινοθεραπεία εξωτερικής δέσμης ή τηλεθεραπεία και η βραχυθεραπεία. Τα συστήματα της εξωτερικής δέσμης διακρίνονται σε αυτά που χρησιμοποιούν γεννήτριες για την παραγωγή της ακτινοβολίας όπως είναι οι γραμμικοί επιταχυντές και τα συστήματα που χρησιμοποιούν ραδιενεργές πηγές για την ακτινοβολία όπως είναι οι μονάδες κοβαλτίου (Cobalt -60). Τα τελευταία χρόνια η χρήση των μονάδων κοβαλτίου τείνει να εγκαταλειφθεί.

Υπάρχουν διαφορετικά είδη ακτινοθεραπείας, η συμβατική ακτινοθεραπεία (conventional radiotherapy, CRT), η Intensity-modulated radiation therapy (IMRT), η ακτινοθεραπεία με βαριά φορτισμένα σωματίδια, όπως είναι τα πρωτόνια και η IGRT (-Image Guided Radiation Therapy) Απεικονιστικά Καθοδηγούμενη Ακτινοθεραπεία. Στην κλασική ακτινοθεραπεία η δέσμη της ακτινοβολίας έχει την ίδια ένταση, ή δύναμη, σε όλα τα σημεία του πεδίου. Συνήθως χρησιμοποιούνται 2 έως 4 πεδία για να συγκεντρώσουν τη δόση στον όγκο. Η IMRT χρησιμοποιεί ηλεκτρονικό υπολογιστή προκειμένου να κατευθύνει κατά τη διάρκεια της ακτινοβολίας τα κινούμενα φύλλα που υπάρχουν μέσα στο γραμμικό επιταχυντή. Τα φύλλα αυτά παραμένουν πιο πολύ χρόνο ανοιχτά στις περιοχές του πεδίου που στοχεύουν τον όγκο και κλειστά στις περιοχές που στοχεύουν τους φυσιολογικούς ιστούς. Με αυτόν τον τρόπο γίνεται αυτό που ονομάζουμε διαμόρφωση της έντασης, ή δύναμης, της ακτινοβολίας. Επιπλέον, οι δέσμες της ακτινοβολίας δίνονται από πολλές γωνίες, παρέχοντας έτσι μεγαλύτερη δυνατότητα για διαμόρφωση των πεδίων (Εικόνα 1.2).

Γνωρίζουμε ότι το σώμα και τα όργανα μας κινούνται, έτσι αν η IMRT συνδυαστεί με την πλοήγηση της από απεικονιστικές μεθόδους ονομάζεται απεικονιστικά καθοδηγούμενη ακτινοθεραπεία (IGRT-Image Guided Radiation Therapy). Αυτό το είδος της θεραπείας παρέχει μεγαλύτερη ακρίβεια. Η IGRT μπορεί να βελτιώσει το πόσο καλά θα στοχευθεί ο στόχος καθώς τον παρακολουθεί. Η IGRT χρησιμοποιεί μηχάνημα θεραπείας που όχι μόνο χορηγεί ακτινοβολία αλλά και λαμβάνει εικόνες του όγκου. Οι εικόνες αυτές μπορεί να ληφθούν πριν ή/και κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Αυτές οι εικόνες συγκρίνονται με αυτές που λήφθηκαν κατά τη διάρκεια του σχεδιασμού της θεραπείας και με αυτό τον τρόπο μπορεί να τροποποιηθεί η θεραπεία που χορηγείται προκειμένου να εξασφαλιστεί η σωστή στόχευση και η προστασία των κρίσιμων οργάνων γύρω από τον όγκο.



Εικόνα 1.2 Η διαφορά της κατανομής της δόσης ανάμεσα στην συμβατική ακτινοθεραπεία, στην IMRT και στην Arc [5].

Τα πλεονεκτήματα της IGRT τεχνικής είναι όπως αναφέρθηκε νωρίτερα η IGRT αυξάνει την ακρίβεια της ακτινοθεραπείας ελαττώνοντας την πιθανότητα ο όγκος να λάβει μικρότερη δόση από το επιθυμητό ή να υπέρ-ακτινοβοληθούν οι φυσιολογικοί ιστοί. Επίσης, δίνει τη δυνατότητα να μειωθούν τα απαραίτητα περιθώρια που βάζουμε γύρω από τον όγκο προκειμένου να αντισταθμιστούν οι αβεβαιότητες της θεραπείας. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα να μπορούμε να μικρύνουμε το μέγεθος των πεδίων ακτινοβολίας και κατά συνέπεια να ακτινοβολούμε λιγότερους φυσιολογικούς ιστούς και να έχουμε λιγότερες παρενέργειες. Επιπλέον, η IGRT μας δίνει τη δυνατότητα να εντοπίσουμε τυχόν αλλαγές στο μέγεθος, το σχήμα ή τη θέση ενός όγκου (π.χ. καρκίνος του πνεύμονα ή καρκίνος της κεφαλής και του τραχήλου) και να κάνουμε εγκαίρως τις απαραίτητες αλλαγές στο πλάνο της ακτινοθεραπείας.

Τέλος, η μεγάλη ακρίβεια και τα μικρότερα περιθώρια ασφαλείας μας δίνουν τη δυνατότητα να χορηγούμε, όταν χρειάζεται, μεγάλες ημερήσιες δόσεις ακτινοβολίας χωρίς να αυξάνεται ο κίνδυνος για εμφάνιση τοξικότητας. Οι μεγάλες ημερήσιες δόσεις είναι το χαρακτηριστικό σύγχρονων ακτινοθεραπευτικών τεχνικών όπως η Στερεοτακτική Ακτινοχειρουργική (SRS - Stereotactic Radiosurgery) και η Εξωκρανιακή Στερεοτακτική Ακτινοθεραπεία (SBRT - Stereotactic Body Radiotherapy)[6].

Τέλος, έχουν δημιουργηθεί νέα συστήματα όπως το CyberKnife και το Gamma Knife, τα οποία αποτελούν τα πιο σύγχρονα μηχανήματα της ακτινοθεραπείας με πολύ μεγάλη ακρίβεια και ανήκουν στην κατηγορία της Στερεοτακτικής Ακτινοχειρουργικής. Το Cyber Knife® είναι εντελώς πρωτοποριακό σύστημα ρομποτικής ιατρικής. Δημιουργήθηκε για τη θεραπευτική αντιμετώπιση παθολογικών καταστάσεων τόσο στο κεφάλι όσο και στο υπόλοιπο σώμα του ανθρώπου χρησιμοποιώντας Ρομποτική Τεχνολογία που καλείται "Στερεοτακτική Ακτινοχειρουργική υπό Απεικονιστική Καθοδήγηση" (Image-Guided Stereotactic Radiosurgery) [6].

Η χειρουργική με το Gamma Knife αποτελεί μια εναλλακτική μορφή θεραπείας έναντι της ανοιχτής χειρουργικής κρανιοτομίας. Είναι μια μη επεμβατική μέθοδος, εφαρμόζεται με τοπική αναισθησία ως θεραπεία μιας ημέρας. Με τη μέθοδο αυτή, χορηγείται υψηλή δόση ακτινοβολίας, με πολύ μεγάλη ακρίβεια, σε μικρούς ενδοκρανιακούς στόχους (όγκους ή εστιακές βλάβες), σε μια συνεδρία, αφήνοντας άθικτο τον περιβάλλοντα ιστό [7]. Η ακρίβεια της στόχευσης είναι της τάξης των 0,3 mm και για να επιτευχθεί αυτό απαιτείται η ακινητοποίηση της κεφαλής του ασθενούς και η χορήγηση ορθών συντεταγμένων X,Ψ,Z, στις βολές.

Η ακτινοβολία προέρχεται από 192 πηγές κοβαλτίου-60 που φορτώνονται στη μονάδα του γ-knife. Χωριστά, κάθε ακτίνα είναι πάρα πολύ αδύνατη για να βλάψει τον φυσιολογικό ιστό που διαπερνά στο δρόμο της προς το στόχο. Όταν οι ακτίνες συγκλίνουν στην περιοχή που έχει ορισθεί με το σχέδιο θεραπείας, αναπτύσσεται υψηλή δόση ακτινοβολίας, επαρκής για να θεραπεύσει τη στοχευμένη περιοχή.

Το Gamma Knife και το Cyber Knife είναι δύο εντελώς διαφορετικές τεχνολογίες που χρησιμοποιούνται στην Στερεοτακτική Ακτινοχειρουργική. Στον παρακάτω πίνακα φαίνονται οι διαφορές μεταξύ των δύο τεχνικών[8].

Πίνακας 1.1: Οι διαφορές του Gamma Knife από το Cyber Knife

Gamma Knife	CyberKnife
Θεραπεύει εξειδικευμένα τον καρκίνο και άλλες ασθένειες του εγκεφάλου του κεφαλιού και του λαιμού	Μη εξειδικευμένους όγκους εγκεφάλου
Δέχεται 3-D πληροφορίες από MRI και CTs και παρέχει ακριβή θεραπεία	Είναι λιγότερο ακριβές γιατί η τοποθέτηση της κεφαλής γίνεται οπτικά.
χρησιμοποιούνται 192 πηγές στη θεραπεία	χρησιμοποιούνται πολλαπλές πηγές στη

	θεραπεία
Η θεραπεία ολοκληρώνεται σε μια συνεδρία και μπορεί να γίνει θεραπεία πολλών περιοχών σε μια μέρα	Η θεραπεία ολοκληρώνεται με μερικές ημερήσιες συνεδρίες
Ο στόχος επιβεβαιώνεται 10 φορές κάθε 10 δευτερόλεπτα	Ο στόχος επιβεβαιώνεται κάθε 10 δευτερόλεπτα

Η βραχυθεραπεία (προέρχεται από το συνθετικό «βραχύ», δηλαδή σύντομο και από το «θεραπεία»), είναι ο κλάδος της ακτινοθεραπείας που χρησιμοποιεί ραδιενεργές πηγές κοντά στην περιοχή των καρκινικών κυττάρων. Η απορροφούμενη δόση μειώνεται πολύ γρήγορα με την απόσταση από την πηγή, έτσι επιτυγχάνεται η ακτινοβολία του στόχου με υψηλή δόση με ασφαλή τρόπο σε πολύ μικρό χρονικό διάστημα. Το πλεονέκτημα της βραχυθεραπείας έναντι της εξωτερικής δέσμης είναι το ότι ο όγκος λαμβάνει υψηλή δόση ενώ προστατεύονται οι περιβάλλοντες υγιείς ιστοί. Ο γυναικολογικός καρκίνος αποτελείται από τον καρκίνο των ωθηκών, τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, του ενδομητρίου, του κόλπου και του αιδοίου. Τόσο στον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, του κόλπου όσο και στον αντίστοιχο του ενδομητρίου η βραχυθεραπεία προσφέρει θεαματικά θεραπευτικά αποτελέσματα.

Τα συστήματα που χρησιμοποιούνται στη βραχυθεραπεία είναι συστήματα μεταφόρτωσης των πηγών (afterloading devices) τα οποία τα τελευταία χρόνια παρουσιάζουν ραγδαία ανάπτυξη λόγω της χρήσης τεχνητών ραδιενεργών πηγών.

Τα είδη της βραχυθεραπείας χωρίζονται ανάλογα με τον τρόπο τοποθέτησης των πηγών σε ενδοϊστική στην οποία οι ραδιενεργές πηγές τοποθετούνται μέσα στον όγκο. Διακρίνεται στην ενδοϊστική μόνιμων εμφυτευμάτων και στην ενδοϊστική των προσωρινών εμφυτευμάτων. Μια άλλη κατηγορία είναι η ενδοκοιλιακή στην οποία οι πηγές τοποθετούνται σε κοιλότητες του σώματος π.χ. στον κόλπο και στην βραχυθεραπεία επιφάνειας όπου οι πηγές τοποθετούνται στο δέρμα.

Η βραχυθεραπεία διακρίνεται σε κατηγορίες ανάλογα με το ρυθμό δόσης της ακτινοβολίας ανά ώρα. Ο ρυθμός δόσης στη διάρκεια της βραχυθεραπείας μπορεί να χαρακτηριστεί χαμηλός (Low-Dose Rate, LDR) όταν έχει τιμή από 0,4 έως 2 Gy/hr ή 10 Gy την ημέρα. Μέσος ρυθμός δόσης 2 έως 12 Gy/hr ή 10 Gy την ώρα. Ενώ Υψηλός ρυθμός δόσης (High-Dose Rate Brachytherapy HDR) >12Gy/hr ή 10Gy το λεπτό. Το πλεονέκτημα της βραχυθεραπείας HDR είναι ότι σε αυτή υπάρχει η εμπειρία της ραδιοθεραπείας και γνωρίζουμε τη συμπεριφορά των ιστών σε αυτό το

ρυθμό. Το μειονέκτημα της είναι ο μεγάλος χρόνος θεραπείας που ανέρχεται σε 72 ή και περισσότερες ώρες για πλήρη θεραπευτική δόση [9].

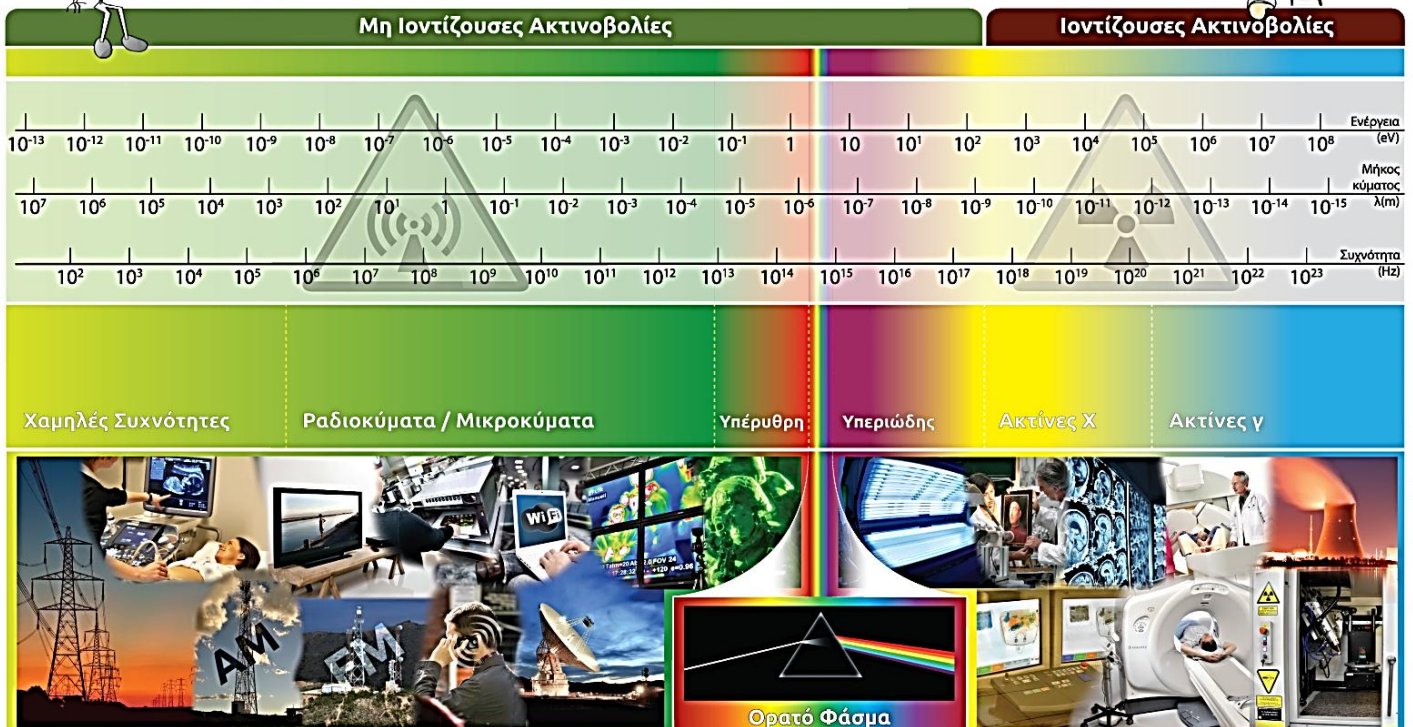
Η τοποθέτηση των εφαρμογών μπορεί να γίνει μέσα στο σώμα του όγκου ενδοϊστικά, με τη βοήθεια εφαρμογών που έχουν τη μορφή λεπτών πλαστικών καθετήρων ή μεταλλικών βελονών υπό την καθοδήγηση αξονικού ή μαγνητικού τομογράφου ή ακόμα και υπερήχων. Μετά το πέρας της τοποθέτησης των εφαρμογών, ακολουθεί ακτινολογικός έλεγχος, συνήθως με αξονική τομογραφία, κατά τον οποίο διαπιστώνεται με μεγάλη ακρίβεια η θέση των εφαρμογών στο σώμα και στον όγκο.

1.4 Τα είδη της ακτινοβολίας

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, ιοντίζουσα ονομάζεται η ακτινοβολία που μεταφέρει αρκετή ενέργεια ώστε να εισχωρήσει στην ύλη, να προκαλέσει ιοντισμό των ατόμων, να διασπάσει βίαια χημικούς δεσμούς και να προκαλέσει βιολογικές βλάβες στον ανθρώπινο οργανισμό. Ο ιοντισμός ενός ουδέτερου ατόμου είναι η βίαιη απομάκρυνση ενός ηλεκτρονίου από τις στοιβάδες του, λόγω εξωτερικού αιτίου, με αποτέλεσμα την παραγωγή δύο αντίθετα φορισμένων ιόντων, του θετικού ατόμου και του αρνητικού ηλεκτρονίου. Οι γνωστότερες ιοντίζουσες ακτινοβολίες είναι οι ακτίνες X που χρησιμοποιούνται ευρέως στην ιατρική, καθώς και οι ακτινοβολίες α, β, και γ που εκπέμπονται από τους ασταθείς πυρήνες ατόμων. Στην ακτινοθεραπεία χρησιμοποιούνται σχεδόν όλα τα είδη της ακτινοβολίας.



Η ακτινοβολία... παντού γύρω μας



Σχήμα 1.3 Το ηλεκτρομαγνητικό φάσμα: σχηματική αποτύπωση των ακτινοβολιών που απαντώνται στη φύση και παράγονται από τεχνητές πηγές (πηγή : ΕΕΑΕ) [10]

Η ακτινοβολία α είναι ακτινοβολία σωματιδιακής φύσης. Δηλαδή αποτελείται από σωματίδια α. Τα σωματίδια α αποτελούνται από δύο πρωτόνια και δύο νετρόνια. Έχει μικρή διεισδυτικότητα και μπορεί να αποκοπεί από ένα φύλλο χαρτί. Είναι δύσκολα ανιχνεύσιμη και αποτελεί σημαντικό κίνδυνο εσωτερικής έκθεσης. Λόγω των παραπάνω δεν χρησιμοποιείται στην ακτινοθεραπεία.

Η ακτινοβολία β είναι και αυτή: Σωματιδιακή ακτινοβολία που αποτελείται από αρνητικά φορτισμένα ηλεκτρόνια ή θετικά φορτισμένα ποζιτρόνια. Είναι πιο διεισδυτική από την ακτινοβολία α, αλλά μπορεί να αποκοπεί από φύλλα πλαστικού ή λεπτά μεταλλικά φύλλα. Αποτελεί κίνδυνο εξωτερικής έκθεσης ματιών και δέρματος και κίνδυνο εσωτερικής έκθεσης. Ο βαθμός ανιχνεύσης εξαρτάται από την ενέργεια των β σωματιδίων. Η ακτινοβολία αυτή χρησιμοποιείται στην θεραπεία επιφανειακών καρκινικών όγκων, κυρίως σε δερματικές αλλοιώσεις.

Τέλος, η ακτινοβολία X ή γ είναι ακτινοβολία ηλεκτρομαγνητικής ενέργειας ικανής να προκαλέσει ιοντισμό. Για θωράκιση χρειάζεται να χρησιμοποιηθεί χάλυβας, μόλυβδος ή σκυρόδεμα (ή ένας συνδυασμός). Είναι πολύ πιο διεισδυτική από την β ακτινοβολία και αποτελεί κίνδυνο εξωτερικής και εσωτερικής έκθεσης. Μπορεί να ανιχνευθεί ευκολότερα από την ακτινοβολία α και β. Η διαφορά ανάμεσα

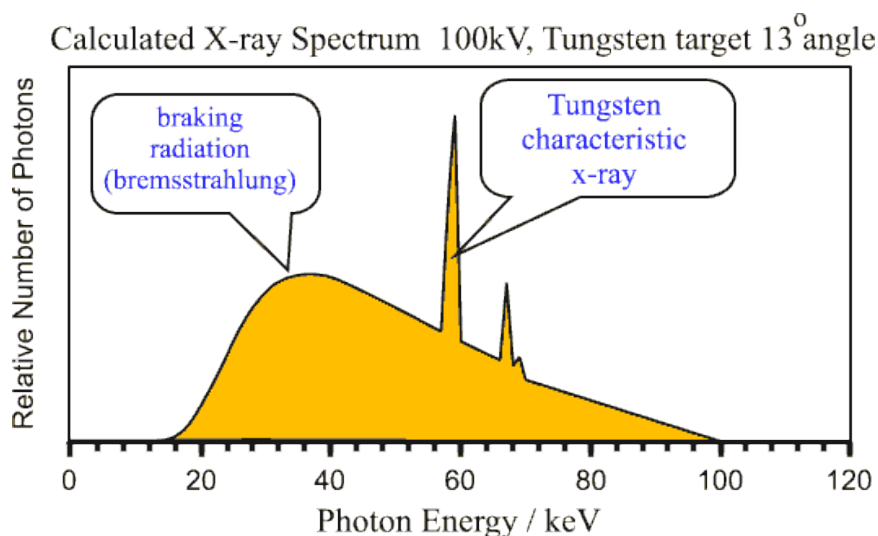
στην ακτινοβολία X και στην ακτινοβολία γ είναι ο μηχανισμός παραγωγής αλλά και στο ενεργειακό τους φάσμα [10].

1.4.1 Οι ακτίνες X και η παραγωγή τους

Οι ακτίνες X ανακαλύφθηκαν από τον Roentgen το 1895 όταν μελετούσε τις καθοδικές ακτίνες. Ο Roentgen έδωσε αυτό τον όνομα στην ακτινοβολία αυτή όσο τη μελετούσε επειδή δεν γνώριζε την φύση τους. Η ακτίνες χ άρχισαν να γίνονται κατανοητές από τους φυσικούς της εποχής μόνο όταν την κατέταξαν σε μια μορφή ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας.

Οι ακτίνες X παράγονται όταν ηλεκτρόνια μεγάλης ενέργειας αλληλεπιδρούν με την ύλη, με ταυτόχρονη μετατροπή της κινητικής ενέργειας των ηλεκτρονίων σε ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία. Μια λυχνία ακτίνων X αποτελείται κυρίως από μια πηγή ηλεκτρονίων, έναν καθοδικό σωλήνα επιτάχυνσης των ηλεκτρονίων, έναν στόχο και μια εξωτερική πηγή ενέργειας, η οποία επιταχύνει τα ηλεκτρόνια.

Το φάσμα των ακτίνων X είναι σύνθετο. Αποτελείται από ένα συνεχές φάσμα πάνω στο οποίο εμφανίζονται μερικές γραμμές (γραμμικό φάσμα). (Σχήμα 1.4) Τα δύο είδη φάσματος οφείλονται σε δύο διαφορετικές διεργασίες παραγωγής και εκπομπής των ακτίνων X.



Σχήμα 1.4 Το φάσμα των ακτίνων X [11]

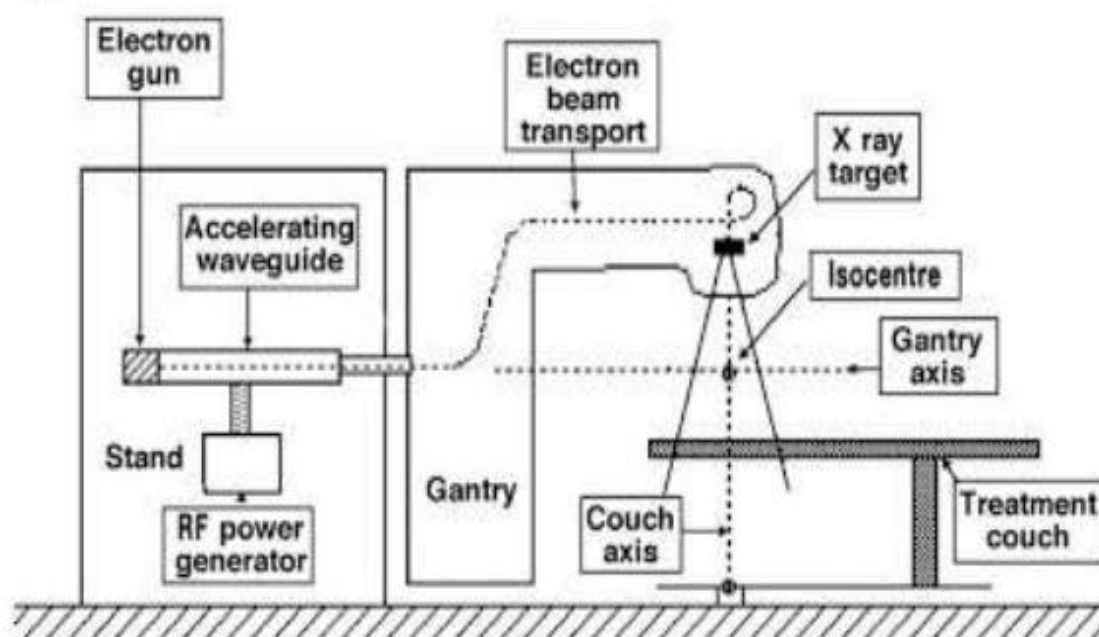
Όταν τα ηλεκτρόνια τα οποία έχουν επιταχυνθεί από τη διαφορά δυναμικού φτάσουν στην άνοδο αλληλεπιδρούν με το υλικό της ανόδου. Οι ακτίνες X παράγονται όταν η κινητική ενέργεια μετατραπεί σε ηλεκτρομαγνητική. Υπάρχουν δύο διαφορετικοί μηχανισμοί με τους οποίους παράγεται η ακτινοβολία X. Ο ένας αφορά στο φαινόμενο bremsstrahlung από το οποίο παράγεται το συνεχές φάσμα,

καθώς ηλεκτρόνια αλληλεπιδρούν με τον πυρήνα του ατόμου του στόχου μέσω δυνάμεων coulomb και μετατρέπουν την κινητική ενέργεια σε ηλεκτρομαγνητική.

Το γραμμικό φάσμα ή διαφορετικά οι χαρακτηριστικές ακτίνες X παράγονται όταν ηλεκτρόνια με κινητική ενέργεια E_0 αλληλεπιδράσουν με τα ηλεκτρόνια του ατόμου των στιβάδων K, L, ή M και ιονίσουν το άτομο. Το κενό όμως που δημιουργείται στα τροχιακά καλύπτεται από ένα εξωτερικό ηλεκτρόνιο εκπέμποντας ηλεκτρομαγνητική ενέργεια η οποία είναι χαρακτηριστική του ατόμου του στόχου.

1.4.2 Η δομή ενός γραμμικού επιταχυντή

Στους γραμμικούς επιταχυντές χρησιμοποιείται ένα ηλεκτρομαγνητικό κύμα πολύ υψηλής συχνότητας για να επιταχύνει φορτισμένα σωματίδια π.χ. ηλεκτρόνια σε πολύ υψηλές ενέργειες. Η δέσμη των ηλεκτρονίων μπορεί να χρησιμοποιηθεί απευθείας για ακτινοθεραπεία ή να χρησιμοποιηθεί για την παραγωγή ακτίνων X.



Εικόνα 1.5 Σχηματική αναπαράσταση ενός γραμμικού επιταχυντή [12]

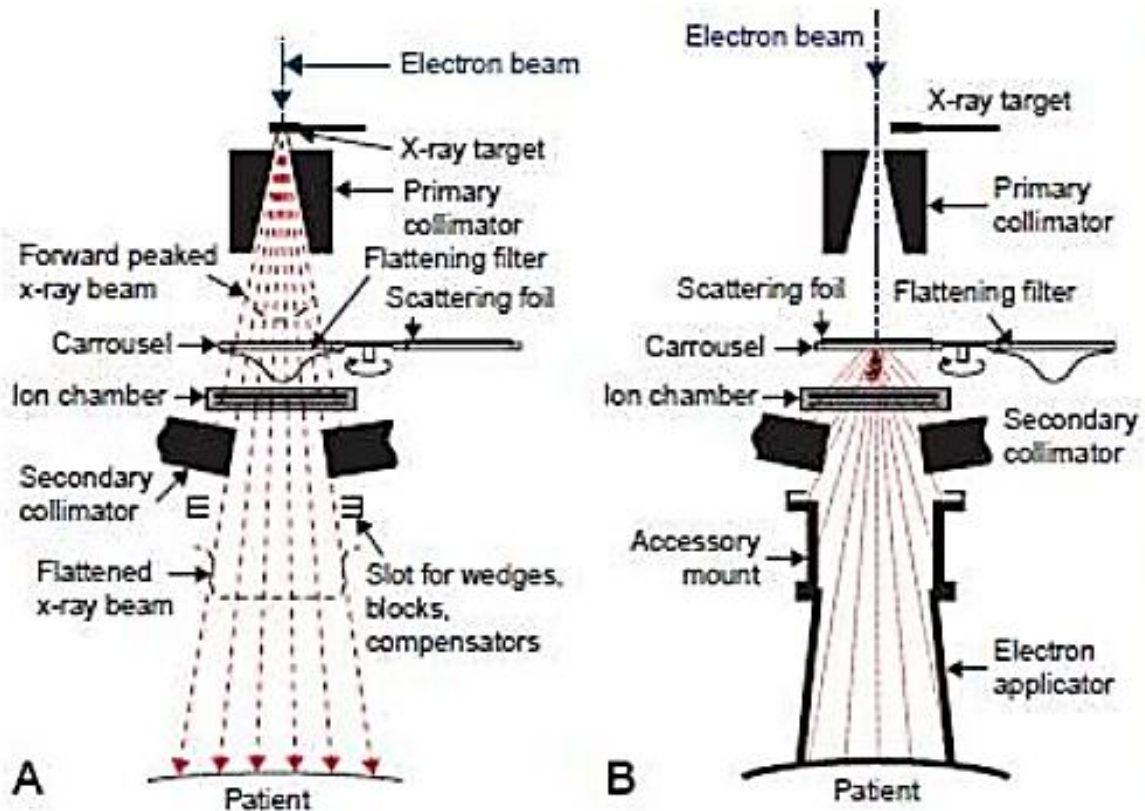
Ο επιταχυντικός σωλήνας βρίσκεται σε πολύ υψηλό κενό. Τα ηλεκτρόνια εκτοξεύονται μέσα σε αυτόν με αρχική ενέργεια περίπου 50 keV. Η ενέργεια τους αυξάνεται συνεχώς μέχρι να φτάσουν στο παράθυρο εξόδου παίρνοντας ενέργεια από το ηλεκτρομαγνητικό κύμα. Για να αυξηθεί η ενέργεια τους χρειάζεται να αυξηθεί το μήκος του επιταχυντικού σωλήνα. (Εικόνα 1.5)

Η δέσμη των ηλεκτρονίων εξέρχεται εστιασμένη με διάμετρο 3.0 mm περίπου. Στους μεγάλους επιταχυντές, ενέργειας μεγαλύτερης από 6 MV, η δέσμη

κάμπτεται κατά 90° πριν χτυπήσει τον στόχο. Για την αλλαγή της πορείας της δέσμης χρησιμοποιούνται συνήθως ηλεκτρομαγνήτες 270° , οι οποίοι κάμπτουν όλα τα ηλεκτρόνια κατά την ίδια γωνία ανεξάρτητα από τις όποιες διαφορές στην ενέργεια τους.

Για να παραχθεί δέσμη φωτονίων, τότε η αρχική δέσμη των ηλεκτρονίων οδηγείται σε έναν στόχο Βολφραμίου. Ο στόχος αυτός ψύχεται από ένα κλειστό κύκλωμα νερού. Ο στόχος αποδίδει την ενέργεια των ηλεκτρονίων υπό μορφή ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας Χ. Επειδή η ένταση της δέσμης είναι μεγαλύτερη προς τα εμπρός και προς το κέντρο παρεμβάλλεται στη δέσμη ένα κωνικό μεταλλικό φίλτρο (flattening filter) που απορροφά περισσότερα φωτόνια στο μέσον όπου η ένταση της δέσμης είναι μεγαλύτερη. Αυτό γίνεται για να έχει η δέσμη την ίδια ένταση σε ολόκληρο το πεδίο. Έπειτα ακολουθεί ένας θάλαμος ιονισμού που καταγράφει τη δόση και ταυτόχρονα, λόγω της κατασκευής του, ελέγχει τη συμμετρία του πεδίου συγκρίνοντας τη δόση σε 4 διαφορετικά σημεία του πεδίου. Τέλος τα διαφράγματα εξασφαλίζουν μεγέθη πεδίου από 2 cm X 2 cm έως 40 cm X 40 cm και είναι κατασκευασμένα από μόλυβδο ή βολφράμιο. (Εικόνα 1.6Α) [12].

Στην περίπτωση χρήσης δέσμης ηλεκτρονίων απομακρύνονται ο στόχος και το φίλτρο και στη θέση τους χρησιμοποιείται ένα σύστημα σκέδασης των ηλεκτρονίων ώστε να γίνει δυνατή η ρήση μεγαλύτερων πεδίων. Ως σκεδαστής μπορεί να χρησιμοποιηθεί ένα λεπτό φύλλο Αλουμινίου ή ένα ηλεκτρομαγνητικό σύστημα σάρωσης της δέσμης (Εικόνα 1.6 Β)[12].



Εικόνα 1.6 Σχηματική αναπαράσταση της πορείας της δέσμης στην κεφαλή του γραμμικού επιταχυντή. Η Α: για δέσμη φωτονίων και η Β: για δέσμη ηλεκτρονίων.[13]

1.5 Αλληλεπίδραση της ακτινοβολία με τη βιολογική ύλη

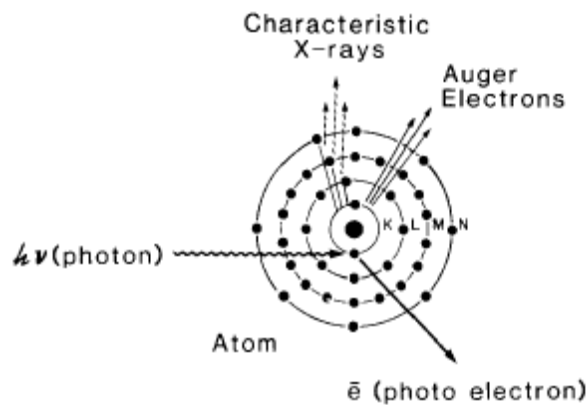
Όταν η ακτινοβολία διέρχεται από την ύλη τα φωτόνια αλληλεπιδρούν με αυτήν μέσω διαφορετικών φαινομένων. Το πρώτο βήμα αυτής της αλληλεπίδρασης είναι ο ιονισμός των ατόμων. Όταν η ακτινοβολία αλληλεπιδρά με βιολογικούς ιστούς η ενέργεια που εναποτίθεται στα κύτταρα μπορεί να καταστρέψει την αναπαραγωγική του ικανότητα. Παρόλα αυτά το μεγαλύτερο ποσοστό της ενέργειας μετατρέπεται σε θερμότητα δίχως βιολογικές επιπτώσεις.

Οι κυριότερες μορφές αλληλεπίδρασης της ακτινοβολίας με την ύλη είναι: το φωτοηλεκτρικό φαινόμενο, το φαινόμενο Compton και η δίδυμη γένεση.

Το **φωτοηλεκτρικό φαινόμενο** είναι ένα φαινόμενο κατά το οποίο ένα φωτόνιο αλληλεπιδρά με ένα άτομο και ένα τροχιακό ηλεκτρόνιο εξέρχεται. Όλη η ενέργεια του φωτονίου μεταφέρεται στο ηλεκτρόνιο που αποκτά ενέργεια ίση με:

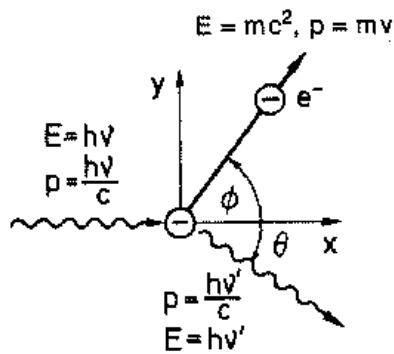
$$E_{e,kinetic} = h\nu - E_B \quad [1]$$

Φωτοηλεκτρικό φαινόμενο μπορεί να παρουσιαστεί στα ηλεκτρόνια των στιβάδων K, L, M ή N.



Εικόνα 1.7 Φωτοηλεκτρικό φαινόμενο [14]

Στο **φαινόμενο Compton**, το φωτόνιο αλληλεπιδρά με το ηλεκτρόνιο σαν να ήταν ελεύθερο. Σε αυτή την περίπτωση το ηλεκτρόνιο παίρνει μεγαλύτερη ενέργεια και εκπέμπεται σε γωνία θ . Το φωτόνιο με μειωμένη ενέργεια σκεδάζεται σε γωνία ϕ . (Εικόνα 1.15) [14].



Εικόνα 1.8 Το φαινόμενο Compton [14]

Η ενέργεια του φωτονίου και του ηλεκτρονίου εξαρτώνται από τη γωνία σκέδασης, όπως φαίνονται στις παρακάτω σχέσεις:

$$E = h\nu_0 \frac{\alpha(1-\cos\varphi)}{1+\alpha(1-\cos\varphi)} \quad [2]$$

$$h\nu' = h\nu_0 \frac{1}{\alpha(1-\cos\varphi)} \quad [3]$$

$$\cos\theta = (1 + \alpha)\tan^2\varphi/2 \quad [4]$$

Όπου $h\nu_0$, $h\nu'$ και E είναι οι ενέργειες του προσπίπτοντος φωτονίου του σκεδαζόμενου και του ηλεκτρονίου αντίστοιχα, και $\alpha = \frac{h\nu_0}{m_0c^2}$, όπου $m_0c^2 =$

0.511 MeV. Η πιθανότητα να συμβεί το φαινόμενο Compton μειώνεται όσο αυξάνεται η ενέργεια των φωτονίων.

Η **δίδυμη γένεση** μπορεί να παρουσιαστεί όταν η ενέργεια των φωτονίων είναι μεγαλύτερη από 1,02 MeV. Τα φωτόνια αλληλεπιδρούν με το ηλεκτρομαγνητικό πεδίο του πυρήνα και έτσι η ενέργεια του φωτονίου προκαλεί τη δημιουργία ενός ζεύγους ηλεκτρονίου ποζιτρονίου. Το ελάχιστο ποσό που απαιτείται για αυτή την αλληλεπίδραση οφείλεται στην ισοδύναμη μάζα ηρεμίας του ηλεκτρονίου που είναι 0,51 MeV.

Η **σκέδαση Rayleigh** εξηγείται από την κυματική φύση του φωτός. Όταν ένα ηλεκτρομαγνητικό κύμα περάσει κοντά από ένα ηλεκτρόνιο, τότε το θέτει σε ταλάντωση. Το ηλεκτρόνιο επανεκπέμπει την ενέργεια στην ίδια συχνότητα. Έτσι οι σκεδαζόμενες ακτίνες έχουν το ίδιο μήκος κύματος με τις αρχικές [14].

1.5.1 Αλληλεπίδραση της ακτινοβολίας με τους ιστούς

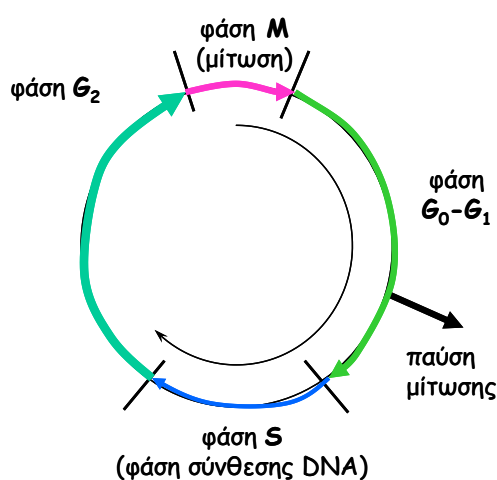
Η ακτινοβολία, όπως αναφέρθηκε και νωρίτερα, αλληλεπιδρά με βιολογικούς ιστούς και η ενέργεια που εναποτίθεται στα κύτταρα έχει ως αποτέλεσμα την καταστροφή της αναπαραγωγική τους ικανότητας. Ο τρόπος της αλληλεπίδρασης με τους ιστούς αλλά και το βάθος στο οποίο μπορεί να φτάσει μια ακτινοβολία εξαρτάται από το είδος της και την ενέργεια της. Αυτές οι διαφορές καθορίζουν το είδος της ακτινοθεραπείας που εφαρμόζεται ανάλογα με την περίπτωση [14].

ΚΥΤΤΑΡΙΚΟΣ ΚΥΚΛΟΣ

Οι βλάβες στο κύτταρο έχουν διαφορετική βαρύτητα ανάλογα με τη φάση στην οποία βρίσκεται το κύτταρο. (Εικόνα 1.17) Ο κύκλος της ζωής του κυττάρου από την στιγμή που προκύπτει από το μητρικό μέχρι να διαιρεθεί και το ίδιο, αποτελείται από πέντε κυρίως φάσεις, τις M, G0 - G1, S και G2:

1. Η μίτωση (φάση M) είναι η βραχύτερη φάση, στην οποία το κύτταρο έχοντας αναπαράγει το DNA, διαιρείται σε δύο θυγατρικά κύτταρα.

2. Αυτά περνούν στη φάση G1 (Gap1), στην οποία ή προετοιμάζονται για νέα διαίρεση, ή διαφοροποιούνται για να επιτελέσουν κάποια λειτουργία ή μένουν καθηλωμένα και αδρανή. Στην τελευταία περίπτωση λέγεται ότι βρίσκονται στη φάση G0. Από την φάση G0 μπορούν να επανενεργοποιηθούν και να ξαναμπούν στη διαδικασία της αναπαραγωγής δηλαδή στον κυτταρικό κύκλο. Κατά την φάση G1 τα κύτταρα αυξάνονται σε μέγεθος, συνθέτουν RNA και πρωτεΐνες και προετοιμάζονται για την αναπαραγωγή του DNA.
3. Η αναπαραγωγή του DNA λαμβάνει χώρα κατά την επόμενη φάση, την φάση S (Synthesis).
4. Στη συνέχεια ακολουθεί ένα διάστημα που λέγεται φάση G2, και στο οποίο το κύτταρο προετοιμάζεται για την νέα μίτωση με το διάστημα μεταξύ δύο μιτώσεων να ονομάζεται μεσόφαση [15].



Εικόνα 1.9 Ο κύκλος ζωής του κυττάρου [16]

Η βιολογική βλάβη είναι αποτέλεσμα διεργασιών, που λαμβάνουν χώρα κατά το φυσικό, το βιοχημικό και το βιολογικό στάδιο. Η φυσική φάση αποτελείται από αλληλεπιδράσεις μεταξύ των φορτισμένων σωματιδίων και των ατόμων από τα οποία αποτελείται ο ιστός. Ένα υψηλής ταχύτητας ηλεκτρόνιο χρειάζεται περίπου 10^{-18} δευτερόλεπτα για να διασχίσει ένα μόριο DNA και περίπου 10^{-14} δευτερόλεπτα για να περάσει μέσα από το κύτταρο του θηλαστικού [17].

Η χημική φάση περιγράφει την περίοδο όπου τα άτομα ή τα μόρια τα οποία έχουν υποστεί βλάβη αντιδρούν με άλλα κυτταρικά συστατικά σε γρήγορες χημικές αντιδράσεις. Ο ιοντισμός και η διέγερση οδηγούν σε διάσπαση των χημικών δεσμών και τον σχηματισμό διεγερμένων μορίων (ελεύθερες ρίζες).

Η βιολογική φάση περιλαμβάνει τις ακόλουθες αντιδράσεις. Αυτές αρχίζουν με ενζυματικές αντιδράσεις οι οποίες δρουν σε συνέχεια της χημικής βλάβης. Το μεγάλο μέρος των βλαβών, για παράδειγμα στο DNA, επιδιορθώνεται με επιτυχία. Η επιδιόρθωση αποτυγχάνει σε μερικές βλάβες και οδηγεί στον κυτταρικό θάνατο. Το βιολογικό αποτέλεσμα της ακτινοβόλησης των ιστών οφείλεται στο θάνατο των

κυττάρων του ιστού, που είναι υπεύθυνα για την ανανέωσή του. Η ακτινοευαισθησία των κυττάρων αυτών και η ανταπόκρισή τους στην ακτινοβολία, καθορίζει τις αντιδράσεις του αντίστοιχου ιστού μετά την ακτινοβολήσή του [17].

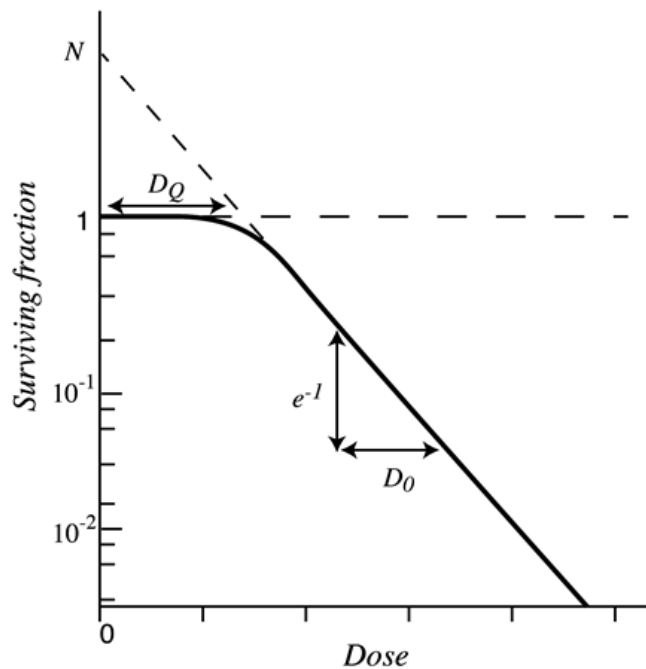
Για να γίνει μια περιγραφή της αντοχής των κυττάρων στην ακτινοβολία χρησιμοποιούνται οι καμπύλες επιβίωσης. Οι καμπύλες επιβίωσης αποτελούν γραφικές παραστάσεις δόσης – αποτελέσματος και περιγράφουν την σχέση της αναπαραγωγικής ικανότητας των ακτινοβοληθέντων κυττάρων τα οποία έχουν επιβιώσει, συναρτήσει της απορροφούμενης δόσης. Οι καμπύλες αυτές βασίζονται σε μαθηματικές εξισώσεις της θεωρίας του στόχου και συνήθως γίνονται σε λογαριθμική κλίμακα [17].

Σύμφωνα με την θεωρία του στόχου, η ιοντίζουσα ακτινοβολία μεταφέρει ενέργεια ασυνεχώς σε διακριτές ποσότητες ενέργειας, είτε με σωματιδιακή υπόσταση, είτε με την μορφή φωτονίων. Κάθε κύτταρο έχει έναν ειδικό αριθμό στόχων, που είναι δυνατό να αδρανοποιηθούν από ένα ή περισσότερα χτυπήματα. Η αδρανοποίηση όλων των στόχων οδηγεί σε αναπαραγωγικό θάνατο. Κάθε χτύπημα στόχου είναι ένα τυχαίο φαινόμενο και κάθε φορά ανεξάρτητο από προηγούμενες πλήξεις.

Κατά την θεωρία του στόχου διακρίνονται δύο μαθηματικά μοντέλα κυτταρικής επιβίωσης:

- Το μοντέλο του «ενός στόχου – ενός χτυπήματος», που εφαρμόζεται για βιολογικούς στόχους όπως είναι τα ένζυμα, οι ιοί και τα βακτηρίδια, απαιτεί ένα χτύπημα (ένας ιοντισμός) για την αδρανοποίηση ενός ευαίσθητου στόχου και την πρόκληση αναπαραγωγικού θανάτου (Εικόνα 1.10).
- Το μοντέλο των «πολλαπλών στόχων – ενός χτυπήματος», που εφαρμόζεται για βιολογικούς στόχους όπως είναι τα κύτταρα των θηλαστικών, απαιτεί την αδρανοποίηση πολλών στόχων για την πρόκληση αναπαραγωγικού θανάτου. Το μοντέλο αυτό εμφανίζει μία περιοχή «ώμου» σε χαμηλές δόσεις απορρόφησης και παρατηρείται η εκθετική σχέση σε υψηλότερες δόσεις (Εικόνα 1.18). Η περιοχή του «ώμου» παριστάνει το εύρος της δόσης, όπου συμβαίνει υπο-θανατηφόρος ή επανορθώσιμη βλάβη [17].

Το μοντέλο «πολλαπλών στόχων – ενός χτυπήματος» εφαρμόζεται σε περιπτώσεις ιοντίζουσών ακτινοβολιών χαμηλής Γραμμικής Μεταφοράς Ενέργειας L.E.T. (Linear Energy Transfer). Για ακτινοβολίες υψηλού L.E.T. χρησιμοποιείται το μοντέλο του «ενός στόχου – ενός χτυπήματος». Ο όρος L.E.T. θα χρησιμοποιηθεί εκτενώς στην παρούσα εργασία για την περιγραφή της απορροφούμενης δόσης, καθώς εκφράζει το γραμμικό ρυθμό απορρόφησης ενέργειας από το μέσο και θα περιγραφεί αναλυτικά στο Κεφάλαιο 2.



Εικόνα 1.10 Η καμπύλη επιβίωσης των κυττάρων σύμφωνα με τη θεωρία πολλαπλών στόχων [18]

Η ακτινοευαισθησία των Ιστών

Η ακτινοευαισθησία ιστών και οργάνων εξαρτάται από την ακτινοευαισθησία των κυττάρων που αποτελούν τον ιστό αυτό. Η ακτινοευαισθησία των ιστών είναι ανάλογη της μεταβολικής τους δραστηριότητας. Τα κύτταρα με υψηλά επίπεδα μεταβολικής δραστηριότητας εμφανίζουν μεγάλη ακτινοευαισθησία. Επιπλέον είναι ανάλογη του ρυθμού πολλαπλασιασμού και του αναπτυξιακού ρυθμού των ιστών. Η αύξηση του ρυθμού πολλαπλασιασμού συνεπάγεται αύξηση της ακτινοευαισθησίας. Ακόμα είναι αντιστρόφως ανάλογη της διαφοροποίησης των κυττάρων. Έτσι, τα λιγότερο διαφοροποιημένα κύτταρα είναι περισσότερο ακτινοευαίσθητα σε σχέση με τα κύτταρα υψηλής διαφοροποίησης, τα βλαστικά κύτταρα είναι περισσότερο ακτινοευαίσθητα συγκριτικά με τα ωριμότερα κύτταρα της ίδιας σειράς. Ο νευρικός ιστός είναι ο λιγότερο ακτινοευαίσθητος ιστός. Εξαιρέση αποτελούν τα λεμφοκύτταρα και τα ωκύτταρα, τα οποία είναι πολύ ακτινοευαίσθητα παρόλο που είναι διαφοροποιημένα και δεν εμφανίζουν αυξημένο ρυθμό πολλαπλασιασμού. Τέλος, η ακτινοευαισθησία είναι ανάλογη της ηλικίας των κυττάρων στον κυτταρικό κύκλο. Τα νεότερα κύτταρα είναι περισσότερο ακτινοευαίσθητα [19].

Στον Πίνακα που ακολουθεί παρουσιάζεται η σχετική ακτινοευαισθησία διαφόρων ιστών και οργάνων [19].

Δόση (Gy)	Κύτταρο - Στόχος	Βιολογικό Αποτέλεσμα
2 – 10	Λεμφοκύτταρα	Λεμφοπενία
	Σπερματοκύτταρα	Στείρωση
	Ωοκύτταρα	Στείρωση
10 – 20	Φακός	Καταρράκτης
	Στελεχιαία κύτταρα μυελού οστών	Οξεία απλασία
20 – 30	Μαλπιγγιακό σωματίο νεφρού	Αρτηριονεφροσκλήρυνση
	Πνευμονοκύτταρα II	Πνευμονίτιδα Ίνωση
	Αγγειακό στρώμα διαμέσου ιστού πνεύμονα	
30 – 40	Κεντρική φλέβα ήπατος	Ηπατοπάθεια
	Μυελός οστών	Υποπλασία
40 – 50	Καρδιά	Περικαρδίτιδα
50 – 60	ΓΕΣ	Απόφραξη
		Νέκρωση
	Νωτιαίος μυελός	Μυελοπάθεια
60 – 70	Εγκέφαλος	Εγκεφαλοπάθεια
	Ορθό	Έλκος
	Ουροδόχος κύστη	Έλκος

Όπως φαίνεται, μεγαλύτερη ακτινοευαισθησία έχουν ο λεμφικός και αιμοποιητικός ιστός, ενώ στα όργανα την μεγαλύτερη ακτινοευαισθησία έχουν οι νεφροί, ο φακός και το λεπτό έντερο. Την μικρότερη ακτινοευαισθησία έχουν ο οστικός και νευρικός ιστός ενώ στα όργανα την μικρότερη ακτινοευαισθησία έχουν ο εγκέφαλος και η καρδιά [19].

1.6 Ισοδύναμη δόση

Μονάδα μέτρησης της απορρόφησης ενέργειας που προέρχεται από ιοντίζουσα ακτινοβολία από την ύλη είναι το Gray, με σύμβολο Gy. Ισούται με την απορρόφηση ενέργειας ενός Joule από ύλη με μάζα ένα χιλιόγραμμα. Συνήθως, στην πράξη χρησιμοποιείται το mGy και το μGy.

Η επίδραση στους ζωντανούς οργανισμούς μπορεί να διαφέρει ανάλογα με το είδος της ακτινοβολίας και άλλες παραμέτρους της έκθεσης και για την αποτίμηση των επιδράσεων σε ζωντανούς οργανισμούς χρησιμοποιείται η μονάδα Sievert (Sv) αντί της Gy.

Το μέγεθος που χρησιμοποιείται είναι η ισοδύναμη δόση και αποτελεί το μέτρο της επίδρασης της ακτινοβολίας στον άνθρωπο. Ορίζεται από τη σχέση

$$D_q = q \cdot D$$

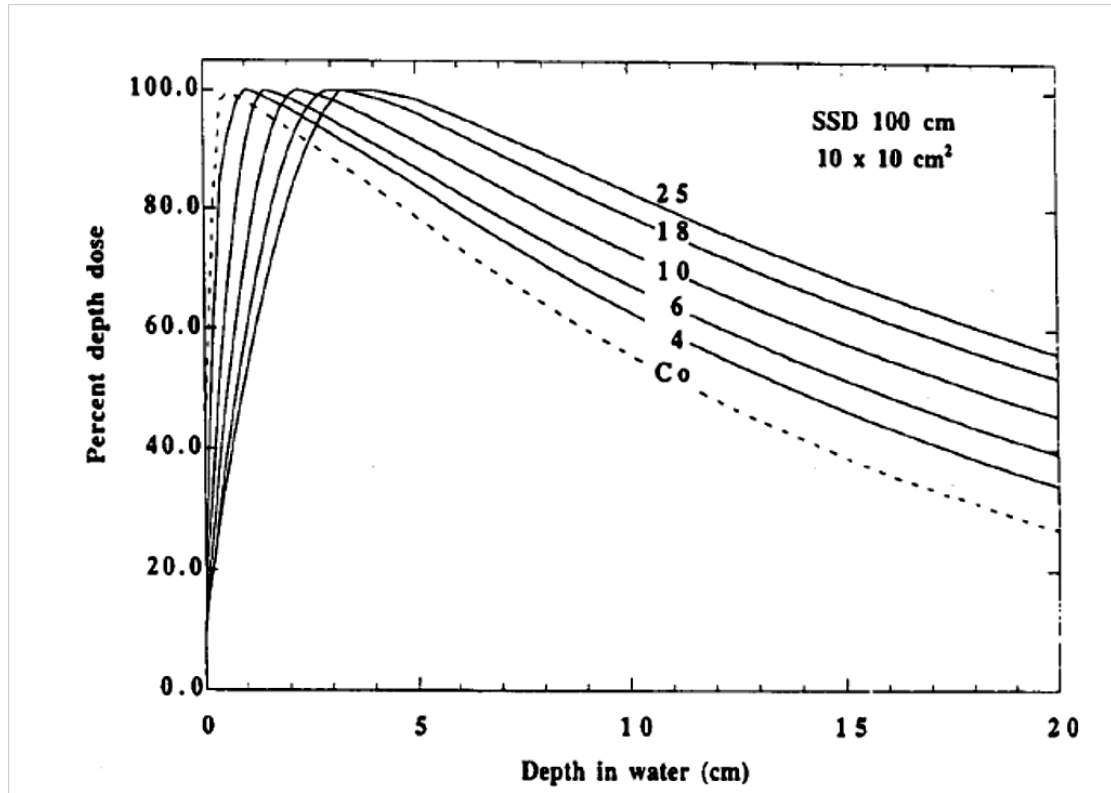
Όπου q ένας ποιοτικός παράγοντας της βιολογικής επίδρασης των διαφόρων τύπων της ακτινοβολίας στον άνθρωπο. Η μονάδα μέτρησης της ισοδύναμης δόσης είναι το rem (Roentgen Equivalent Man) [14]. Τα τελευταία χρόνια για τη μέτρηση της απορροφούμενης δόσης από ιοντίζουσα ακτινοβολία χρησιμοποιείται στο διεθνές σύστημα μονάδων (SI) χρησιμοποιείται η μονάδα **centigray** (cGy) που είναι υποπολλαπλάσιο του Gray (Gy, 1cGy =0.01Gy). Το Gy ορίζεται ως η απορρόφηση ενέργειας 1 Joule ιοντίζουσας ακτινοβολίας από ένα κιλό ύλης (1 J/kg). Μονάδα της ισοδύναμης δόσης στο SI είναι το Sievert (Sv), με τη σχέση ισοδυναμίας:

$$1 \text{ Sv} = 100 \text{ rem}$$

Ο παράγοντας q παίρνει τις παρακάτω τιμές:

- q=1 για ακτίνες-γ και ηλεκτρόνια,
- q=10 για σωματίδια-α, πρωτόνια και δευτέρια,
- q= 20 για βαρείς πυρήνες
- $2 < q < 10$ για νετρόνια ανάλογα με την κινητική τους ενέργεια

Για τον υπολογισμό της θεραπείας χρησιμοποιούνται οι καμπύλες PDD (η % δόση βάθους κανονικοποιημένη στη μέγιστη τιμή δόσης) που περιγράφουν την εναπόθεση της ενέργειας ανάλογα με την ενέργεια της δέσμης που χρησιμοποιείται και το βάθος [14].



Εικόνα 1.11 Καμπύλη PDD (Percentage depth dose) σε νερό για πεδίο 10 X10 cm και SSD =100 cm για διαφορετικές ενέργειες ακτίνων X [14].

Κεφάλαιο 2

Η ακτινοβιολογία και η μέθοδος προσομοίωσης Monte Carlo

2.1 Η βιολογικές αρχές της ακτινοθεραπείας

Ακτινοβιολογία είναι η επιστήμη που μελετά τους μηχανισμούς και τα αποτελέσματα της επίδρασης της ιοντίζουσας ακτινοβολίας στο κύτταρο και κατ' επέκταση στους ιστούς και τα όργανα. Η ιοντίζουσα ακτινοβολία προκαλεί παραγωγή ελευθέρων ριζών που στη συνέχεια προκαλούν βλάβη σε κυτταρικούς στόχους, όπως DNA, RNA, ένζυμα και μεμβράνες. Το βιολογικό αποτέλεσμα της ιοντίζουσας ακτινοβολίας εξαρτάται από πολλούς παράγοντες. Εξαρτάται από την απορροφούμενη δόση, από το ρυθμό δόσης, αλλά και τον όγκο του υπό ακτινοβολία ιστού και τις ιδιότητές του.

Για την περιγραφή της απορροφούμενης δόσης θα χρησιμοποιηθούν οι όροι: Γραμμική Μεταφορά Ενέργειας L.E.T. (Linear Energy Transfer) και Σχετική Βιολογική Αποτελεσματικότητα (R.B.E.).

Η LET εκφράζει το γραμμικό ρυθμό απορρόφησης ενέργειας από το μέσο μέσω του οποίου διαδίδεται ένα φορτισμένο σωματίδιο. Η μονάδα μέτρησης της LET είναι τα keV/μm.

$$LET = \frac{dE}{dx} \quad (5)$$

Όπου dE : είναι η απώλεια της ενέργειας φορτισμένου σωματιδίου λόγω συγκρούσεων όταν διασχίζει διαδρομή μήκους dx .

Κάποιες χαρακτηριστικές τιμές της LET για ακτινοβολίες που χρησιμοποιούνται στην ακτινοθεραπεία φαίνονται στον παρακάτω Πίνακα 2.1.

Πίνακας 2.1 Οι τιμές LET για διάφορες ακτινοβολίες [12]

Ακτινοβολία	LET (keV/μm)
250 kVp ακτίνες X	2
Ακτίνες γ cobalt-60	0.3
3 MeV ακτίνες X	0.3
1 MeV δέσμες ηλεκτρονίων	0.25
14 MeV νετρόνια	12
Βαριά φορτισμένα σωματίδια	100-200
1 keV ηλεκτρόνια	12.3

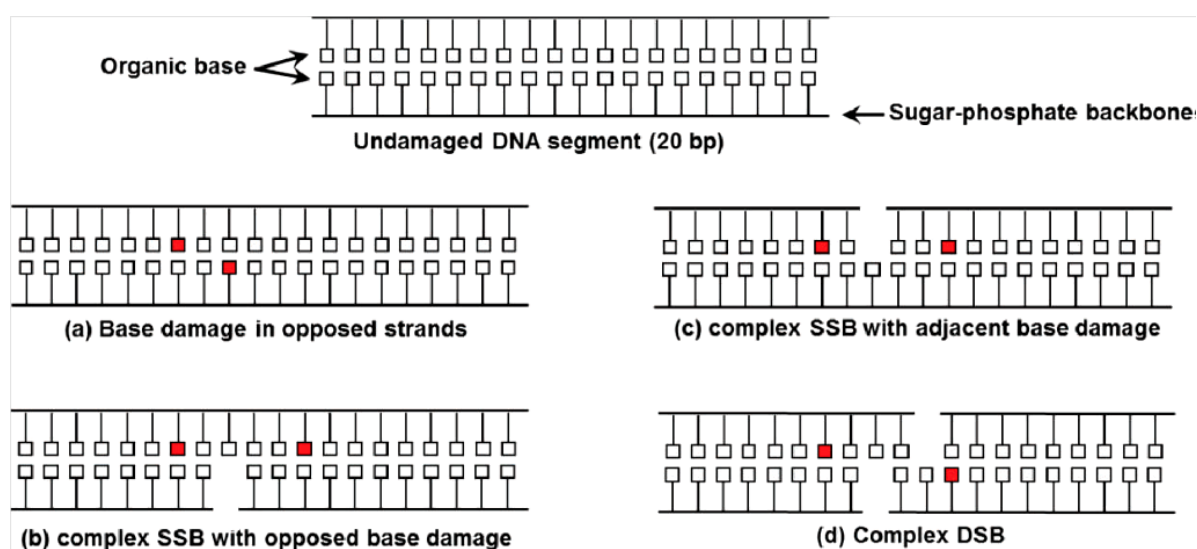
Οι ακτίνες X και γ θεωρούνται χαμηλού LET (sparsely ionizing), ενώ τα νετρόνια, τα πρωτόνια και τα φορτισμένα σωματίδια έχουν υψηλό LET (densely ionizing).

Η ακτινοβολία μπορεί να προκαλέσει μια πληθώρα βλαβών στη διπλή έλικα του DNA, με χαρακτηριστικά παραδείγματα θραύση σε μια από τις δύο έλικες ή μονόκλωνες θραύσεις (SSB- single strand break), θραύση και στις δύο έλικες, δίκλωνες θραύσεις (DSB-double strand break), παρένθεση θραύσματος, διασταύρωση σε μια έλικα και διασταύρωση μεταξύ των ελίκων (Εικόνα 2.1). Ενδομοριακή και διαμοριακή σύνδεση μεταξύ DNA ή μεταξύ DNA- πρωτεΐνης, αλλοίωση των οργανικών βάσεων, απώλεια μιας βάσης. Άλλες βλάβες μπορεί να είναι το σπάσιμο των δεσμών υδρογόνου που προκαλεί μόνιμη παραμόρφωση της δομής του DNA και «τυπογραφικά» λάθη της πολυμεράσης κατά την αντιγραφή του DNA.

Υψηλές δόσεις ιοντίζουσας ακτινοβολίας προκαλούν κυρίως θραύσεις των κλώνων του DNA (SSB ή/και DSB), ενώ χαμηλές προκαλούν αλλοιώσεις των κλώνων, όπως αλλοίωση ή απώλεια βάσης ή σακχάρους και αλκαλικά ευαίσθητα ή

και θερμικώς ευαίσθητα σημεία. Επίσης, όσο αυξάνεται το LET της ακτινοβολίας, τόσες περισσότερες DSB, SSB και non-DSB (OTHER) βλάβες επάγονται στον ακτινοβολούμενο ιστό εξαιτίας της μεγαλύτερης εναπόθεσης ενέργειας που οδηγεί σε περισσότερους ιονισμούς και διεγέρσεις [20] [21].

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



Εικόνα 2.1 Βλάβες του DNA[21]

Έπειτα από την ακτινοβόληση ενός κυττάρου υπάρχουν τέσσερα ενδεχόμενα. Το πρώτο είναι η ακτινοβολία να περάσει από το κύτταρο χωρίς να προξενήσει καμία βλάβη. Μια άλλη περίπτωση είναι η ακτινοβολία να προξενήσει βλάβη την οποία επιδιορθώνει το κύτταρο. Ακόμα, η ακτινοβολία μπορεί να προξενήσει κυτταροκτόνο βλάβη. Τέλος, η χειρότερη περίπτωση είναι η ακτινοβολία να προκαλέσει κυτταρική βλάβη την οποία όχι μόνο αδυνατεί το κύτταρο να την επιδιορθώσει, αλλά αναπαράγεται.

2.1.1 Στοχαστικά και μη στοχαστικά αποτελέσματα της ακτινοβολίας

Σύμφωνα με την Διεθνή Επιτροπή Ακτινοπροστασίας (International Commission on Radiological Protection – I.C.R.P.), οι βιολογικές αντιδράσεις λόγω επίδρασης της ακτινοβολίας διακρίνονται σε στοχαστικές και μη στοχαστικές.

Στοχαστικά αποτελέσματα είναι εκείνα για τα οποία η πιθανότητα εμφάνισης τους και όχι η σοβαρότητά τους είναι συνάρτηση της δόσης χωρίς ύπαρξη κατώφλιου. Το πιο σημαντικό στοχαστικό αποτέλεσμα είναι ο καρκίνος. Τα στοχαστικά αποτελέσματα προέρχονται από ένα κύτταρο, που υπέστη βλάβη, αλλά δεν έχασε την αναπαραγωγική του ικανότητα. Στα στοχαστικά αποτελέσματα ανήκουν τα απώτερα σωματικά αποτελέσματα (συνέπειες στον άνθρωπο) και τα γενετικά αποτελέσματα (κληρονομικές συνέπειες). Σε αυτήν την κατηγορία ανήκουν η καρκινογένεση, οι μεταλλάξεις και οι χρωμοσωμικές ανωμαλίες [12].

Η πιθανότητα να συμβεί ένα στοχαστικό αποτέλεσμα είναι συνάρτηση της δόσης της ακτινοβολίας, και δεν έχει κατώφλι, δηλαδή δεν υπάρχει κάποια τιμή της δόσης κάτω από την οποία δεν παρατηρούνται τέτοια αποτελέσματα. Για τον περιορισμό των στοχαστικών αποτελεσμάτων, το ετήσιο όριο για ακτινοβολήση ολόκληρου του σώματος είναι τα 50 mSv (5 rem).

Μη στοχαστικά αποτελέσματα είναι εκείνα για τα οποία η σοβαρότητά τους είναι συνάρτηση της δόσης και υπάρχει κάποιο κατώφλι. Πχ. Καταρράκτης ματιών, βλάβες στα αιμοσφαίρια, βλάβες στη γονιμοποίηση. Τα μη στοχαστικά αποτελέσματα ανιχνεύονται μόνο αν η δόση υπερβεί το κατώφλι. Στα μη στοχαστικά αποτελέσματα ανήκουν τα άμεσα αποτελέσματα, αλλά και οι πιθανές συγγενείς μεταλλάξεις, που είναι δυνατό να εμφανιστούν μετά από ακτινοβολήση κατά την διάρκεια της ενδομητρίου ζωής (απώτερα αποτελέσματα) [12]. Για την αποφυγή των μη στοχαστικών αποτελεσμάτων το ετήσιο όριο ισοδύναμης δόσης για όλους τους ιστούς (εκτός από τον φακό του ματιού) είναι 0,5 Sv (50 rem), ενώ για τα μάτια το ετήσιο όριο είναι 0,3 Sv (30 rem) [10].

2.2.2 Τα 4 R της ακτινοθεραπείας

Τα 4 R της ακτινοθεραπείας-σύμφωνα με τον Withers, προκύπτουν από τους όρους επαναποικισμός (Repopulation), επανακατανομή (Redistribution), επανοξυγόνωση (Reoxygenation) και ενδογενής ακτινοευαισθησία (intrinsic Radiosensitivity). Αυτοί είναι οι βιολογικοί παράγοντες που επηρεάζουν την ανταπόκριση των φυσιολογικών και των νεοπλασματικών ιστών στην ακτινοθεραπεία.

Η Επιδιόρθωση (Repair): Όπως αποδεικνύεται από την κυτταρική αποκατάσταση μερικές ώρες ή λεπτά μετά την έκθεση στην ακτινοβολία

Ανακατανομή (Redistribution): Τα κύτταρα τα όποια επιβιώνουν μετά από την πρώτη δόση της ακτινοβολίας έχουν την τάση να είναι σε μια ανθεκτική φάση του

κυτταρικού κύκλου και μέσα σε λίγες μπορεί να προχωρήσουν σε μια πιο ευαίσθητη φάση

Επαναποικισμός (Repopulation): Κατά την διάρκεια ενός εκτεταμένου σχήματος ακτινοθεραπείας, τα κύτταρα τα οποία επιβιώνουν της ακτινοβόλησης είναι δυνατόν να πολλαπλασιαστούν και έτσι να αυξηθεί ο αριθμός των κυττάρων που πρέπει να θανατωθεί.

Επανοξυγόνωση (Reoxygenation) σε ένα όγκο: Τα κύτταρα τα οποία επιβιώνουν μιας πρώτης δόσης ακτινοβολίας τείνουν να είναι υποξικά, αλλά αργότερα η παροχή οξυγόνου τους μπορεί να βελτιωθεί. Αυτό οδηγεί σε αύξηση της ακτινοευαισθησίας.

Από τα παραπάνω, η επιδιόρθωση και ο επαναποικισμός οδηγούν σε αύξηση της ακτινοανθεκτικότητας του ιστού σε μια επόμενη ακτινοθεραπευτική συνεδρία, ενώ η επανακατανομή και η επανοξυγόνωση μπορεί να οδηγήσουν σε αύξηση της ακτινοευαισθησίας του ιστού.

Σχετικά πρόσφατα προστέθηκε και ένα πέμπτο «R» στους εν λόγω παράγοντες: η ευαισθησία στην ακτινοβολία (ακτινοευαισθησία) (Radiosensitivity). Έτσι, για παράδειγμα, σε ένα συγκεκριμένο σχήμα ακτινοθεραπείας το αιμοποιητικό σύστημα μπορεί να αντιδρά περισσότερο έντονα από τους νεφρούς [9].

2.1.3 Οι καμπύλες επιβίωσης των κυττάρων – Το μοντέλο LQ

Τις τελευταίες δεκαετίες γίνεται προσπάθεια να γίνουν κατανοητοί οι θεμελιώδεις μηχανισμοί που εμπλέκονται στην έναρξη και την εξέλιξη της νόσου του καρκίνου. Ένα ισχυρό όπλο στη μελέτη βιολογικών συστημάτων, όπως ο καρκινικός όγκος, είναι η μαθηματική μοντελοποίηση της ανάπτυξής τους και απόκρισής τους σε θεραπευτική αγωγή. Η μοντελοποίηση μπορεί να συνεισφέρει στην καλύτερη κατανόηση των βιολογικών διαδικασιών, στην επαλήθευση ή απόρριψη υποθέσεων.

Μια καμπύλη επιβίωσης κυττάρων είναι μια καμπύλη του κλάσματος των κυττάρων που επιβιώνουν ως προς τη δόση (ακτινοβολίας ή κυτταροτοξικού φαρμάκου, ή άλλων παραγόντων που θανατώνουν το κύτταρο). Οι καμπύλες αυτές σχεδιάζονται πάντοτε σε λογαριθμικό χαρτί και είναι συνήθως σιγμοειδείς. Για να αναγνωρίσουμε την ευαισθησία των κυττάρων στην ακτινοβολία θα μπορούσαμε να διαβάσουμε από την καμπύλη την δόση η οποία θανατώνει πχ το 90% των κυττάρων. Αυτό μερικές φορές ονομάζεται ED 90 (αποτελεσματική δόση 90%) [19].

Το γραμμικό τετραγωνικό μοντέλο (LQ) αναγνωρίζει ότι οι ιστοί αντιδρούν διαφορετικά σε αλλαγές στην δομή του σχήματος. Η εφαρμογή του μοντέλου LQ στους ιστούς βασίζεται στην υπόθεση ότι η σοβαρότητα της ιστικής βλάβης είναι αντιστρόφως ανάλογη της επιβίωσης των στελεχειαίων κυττάρων και ότι η επιβίωση

των στελεχειακών κυττάρων μπορεί να υπολογιστεί με την μαθηματική ανάπτυξη της καμπύλης επιβίωσης LQ, ώστε να επιτρέπει την εφαρμογή της σε κλασματοποιημένες θεραπείες.

Συγκεκριμένα, θα θεωρήσουμε δύο σχήματα θεραπείας, το πρώτο με συνολική δόση D1 η οποία χορηγείται με κλάσματα μεγέθους d1 και το δεύτερο με συνολική δόση D2 η οποία χορηγείται με κλάσμα d2. Επίσης, θεωρούμε ότι και τα δύο σχήματα χορηγούνται στην ίδια συνολική χρονική περίοδο. Για έναν ιστό με κύτταρα που έχουν καμπύλη επιβίωσης η οποία περιγράφεται από τις παραμέτρους του LQ α και β μπορούμε να δείξουμε ότι τα σχήματα είναι ίσης δράσης, για αυτόν τον ιστό, όταν ισχύει:

$$D_1\left(\frac{\alpha}{\beta} + d_1\right) = D_2\left(\frac{\alpha}{\beta} + d_2\right). \quad (6)$$

Οι παράμετροι της καμπύλης επιβίωσης εμφανίζονται σαν λόγος α/β. Αυτός ο λόγος ελέγχει το γενικό σχήμα της καμπύλης επιβίωσης, δηλαδή αρκεί αυτός ο λόγος να είναι γνωστός για έναν ιστό ώστε να εφαρμόσουμε την παραπάνω εξίσωση. Έχουν γίνει εκτιμήσεις του λόγου α/β και υπάρχουν πίνακες για πολλούς ιστούς. Εμείς, βέβαια, χρησιμοποιήσαμε απευθείας από τη βιβλιογραφία τις τιμές των α, β, όπως φαίνονται στον παρακάτω πίνακα, για τα τρία όργανα (κύστη, ορθό και προστάτη), προκειμένου να κάνουμε το διάγραμμα επιβίωσης S(d) με τη δόση (d), όπως φαίνεται και στη συνέχεια στο Κεφάλαιο 5. Οι όψιμα ανταποκρινόμενοι ιστοί, όπως έχει βρεθεί πειραματικά, έχουν χαμηλές τιμές του λόγου α/β (περίπου 3 Gy), ενώ οι άμεσα ανταποκρινόμενοι ιστοί έχουν υψηλότερες τιμές (περίπου 10 Gy). Αυτό σημαίνει ότι τα κύτταρα των όψιμα ανταποκρινόμενων ιστών έχουν πιο απότομη καμπή στις καμπύλες επιβίωσης. Οι περισσότεροι όγκοι είναι σαν τους άμεσα ανταποκρινόμενους ιστούς με τιμές α/β στα 10 Gy ή και περισσότερο.

Πίνακας 2.2: Οι συντελεστές α και β σύμφωνα με το LQ model [22], [23].

	α (Gy ⁻¹)	β (Gy ⁻²)
Προστάτης	0,15	0,0484
Ορθό	0,0484	0,0124
Ουροδόχος Κύστη	0,0878	0,0146

Το γραμμικό τετραγωνικό μοντέλο (LQ) περιγράφει τον κυτταρικό θάνατο σύμφωνα με τον παρακάτω μηχανισμό:

1. Η ακτινοβολία προκαλεί διπλή θραύση της αλυσίδας του DNA (DSBs) που είναι ανάλογη της δόσης
2. Τα DSBs μπορούν να επιδιορθωθούν με πρώτης τάξης ρυθμό σταθεράς λ. Διαφορετικά είδη DSBs μπορούν να επιδιορθώνονται με διαφορετικές τιμές της σταθεράς λ.
3. Στον αντίποδα της επιδιόρθωσης αυτής είναι οι λάθος επιδιορθώσεις των DSBs που έχουν παραχθεί από διαφορετικές τροχιές (φωτόνια). Αυτές μπορούν να προκαλέσουν θανατηφόρες βλάβες και είναι ανάλογες του τετραγώνου της δόσης, όπως φαίνεται στην εξίσωση 7. Οι δύο διαφορετικές τροχιές (φωτόνια) μπορούν να έχουν συμβεί σε διαφορετικούς χρόνους ανεξάρτητα, επιτρέποντας την επιδιόρθωση του πρώτου DSB να πραγματοποιηθεί πριν από τη λάθος επιδιόρθωση του δεύτερου. Επιπλέον, σε μια απλή διαδρομή της, η ακτινοβολία μπορεί να προκαλέσει θανατηφόρες βλάβες μέσω διαφόρων μηχανισμών των οποίων το πλήθος είναι γραμμικά ανάλογο της δόσης [24].

Έτσι, σύμφωνα με το LQ μοντέλο, το σύνολο των θανατηφόρων βλαβών (Y) και η αντίστοιχη επιβίωση (S), δίνεται από τη σχέση:

$$Y \sim aD + G\beta D^2 \quad (7)$$

όπου G: είναι ο γενικευμένος Lea-Catcheside συντελεστής χρόνου, που επηρεάζεται από το λόγο της κλασματοποίησης προς την παράταση (fractionation/protraction) n και εμφανίζεται μόνο στον παράγοντα του τετραγώνου.

Θεωρώντας ότι οι θανατηφόρες βλάβες ακολουθούν την κατανομή Poisson, το ποσοστό επιβίωσης από κύτταρο σε κύτταρο, θα είναι:

$$S = e^{-Y} \quad (8)$$

Δηλαδή, θα είναι:

$$S = e^{-ad - \beta d^2} \quad (9)$$

Ο λογάριθμος του κυτταρικού θανάτου θεωρείται αποτέλεσμα της ακτινοβόλησης, δηλαδή ισχύει:

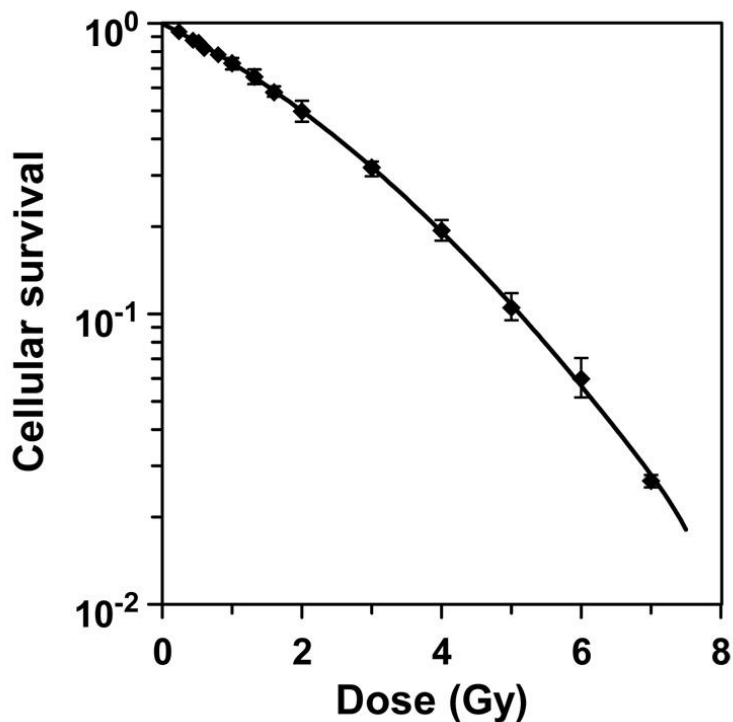
$$E = -\ln(S) \quad (10)$$

Όπου για το E για n συνεδρίες είναι:

$$E = n(ad + \beta d^2) = aD + \beta dD \quad (11)$$

Διαιρώντας με το α , προκύπτει:

$$\frac{E}{\alpha} = D\left(1 + \frac{d}{\alpha/\beta}\right)$$



Εικόνα 2.2 Η επιβίωση ακτινοβολημένων κυττάρων ωθηκών από χάμστερ CHO πέντε μέρες μετά τη θεραπεία με ακτίνες X. Η καμπύλη αντιστοιχεί στο γραμμικό τετραγωνικό πρότυπο LQ και ο αριθμός των κυττάρων που επιβίωσαν καθορίστηκε με την τεχνική Flow Cytometry [24].

Ο λόγος E/α έχει μονάδες δόσης και όταν το d τείνει στο μηδέν ισούται με D . Ακόμη, ο λόγος αυτός αποτελεί το βιολογικό αποτέλεσμα της δόσης D που χορηγείται σε n συνεδρίες ημερήσιας δόσης d με λόγο α/β , περιγράφεται από τη βιολογικά αποτελεσματική δόση, biological effective dose, BED και προκύπτει από την ακόλουθη σχέση:

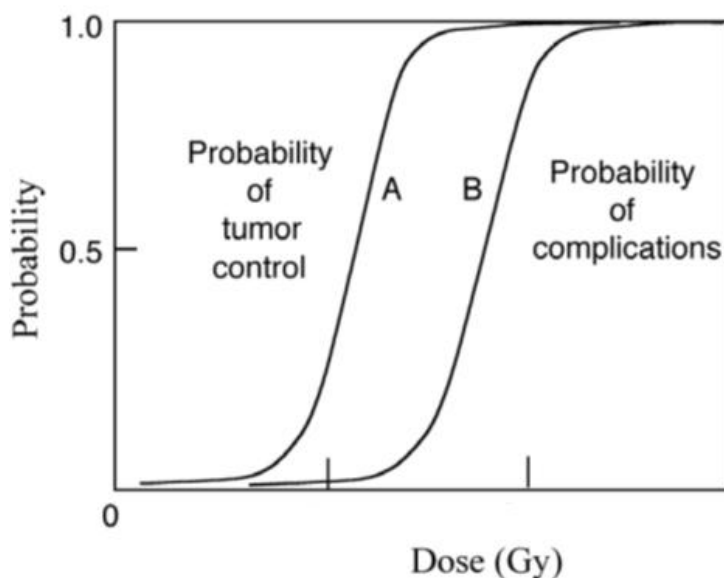
$$BED = n d \left(1 + \frac{d}{\alpha/\beta}\right) \quad (12)$$

Ο λόγος α/β έχει μεγάλες τιμές (≥ 10) για ιστούς που αναδιπλασιάζονται πολύ γρήγορα, ενώ έχει μικρές τιμές (< 5) για ιστούς που αναδιπλασιάζονται αργά.

2.1.4 Πιθανότητα Επιπλοκών Φυσιολογικών Ιστών (Normal Tissue Complication Probability

– NTCP)- Πιθανότητα ελέγχου του όγκου (Tumor Control Probability- TCP)

Ο σκοπός της ακτινοθεραπείας είναι να ακτινοβοληθεί ο όγκος με την απαραίτητη δόση ώστε να καταστραφεί, χωρίς να ακτινοβοληθούν υγιείς ιστοί με δόση που θα μπορούσε να προκαλέσει σοβαρές επιπλοκές. Προκειμένου να εκτιμηθεί το αποτέλεσμα της ακτινοθεραπείας, πρέπει να ληφθούν υπόψη κάποιοι παράμετροι που σχετίζονται με την απόκριση των υγιών ιστών, καθώς και των καρκινικών κυττάρων, στην ακτινοβολία. Το NTCP (Normal Tissue Complication Probability) είναι το μοντέλο που εκτιμά την απόκριση των υγιών ιστών, ενώ το αντίστοιχο μοντέλο για τους όγκους είναι το TCP (Tumor Control Probability). Αυτά αναπαριστώνται συνήθως με δύο σιγμοειδείς καμπύλες, όπως φαίνονται στην Εικόνα 2.3. Η μία καμπύλη αφορά την πιθανότητα ελέγχου του όγκου (TCP A) και η άλλη την πιθανότητα επιπλοκών στους υγιείς ιστούς (NTCP B). Για την επίτευξη λοιπόν του αρχικού στόχου της ακτινοθεραπείας, χρειάζεται η, όσο το δυνατό, ελαχιστοποίηση του NTCP με παράλληλη μεγιστοποίηση του TCP.



Εικόνα 2.3 Η βασική αρχή του θεραπευτικού λόγου: Η καμπύλη A αναπαριστά την πιθανότητα ελέγχου του όγκου και η καμπύλη B την πιθανότητα επιπλοκών στους υγιείς ιστούς. Η συνολική δόση δίνεται σε τμήματα των 2 Gy [12].

Η καλύτερη επιλογή ακτινοβολήσης για έναν δεδομένο όγκο προκύπτει όταν μεγιστοποιείται το TCP και ταυτόχρονα ελαχιστοποιείται το NTCP. Σε μια τυπική ακτινοθεραπεία οι τιμές αυτές είναι: $TCP \geq 0.5$ και $NTCP \leq 0.05$. Όσο πιο μακριά προς τα δεξιά είναι η καμπύλη B (NTCP) από την καμπύλη A (TCP), τόσο ευκολότερο είναι να επιτευχθεί ο σκοπός της ακτινοθεραπείας, τόσο μεγαλύτερο είναι

«το παράθυρο θεραπείας» (Therapeutic index) και τόσο μικρότερη είναι η πιθανότητα εμφάνισης επιπλοκών.

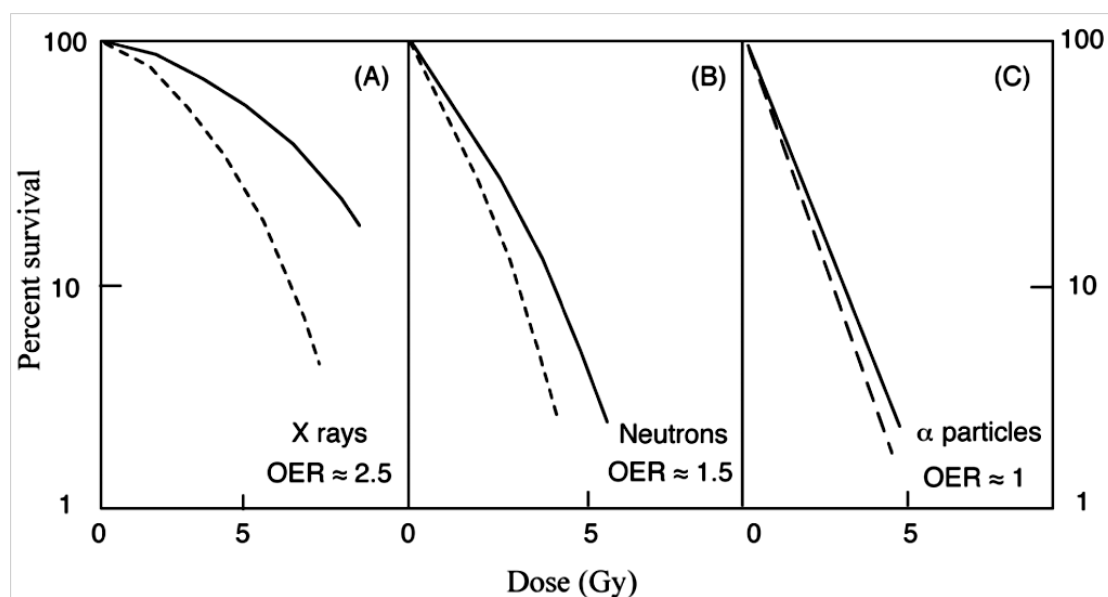
2.1.4 Η επίδραση του οξυγόνου στην ακτινοθεραπεία

Μία πολύ σημαντική παράμετρος που λαμβάνεται υπόψη στο πλάνο ακτινοθεραπείας είναι η συγκέντρωση του οξυγόνου (pO_2) στα κύτταρα. Ως γνωστόν, το οξυγόνο αποτελεί έναν ισχυρό ρυθμιστή της επαγωγής βλαβών στο DNA, καθώς είναι άρρηκτα συνδεδεμένο με την κυτταρική λειτουργία και ζωή. Συγκεκριμένα, έχει παρατηρηθεί ότι τα μειωμένα επίπεδα οξυγόνου των κυττάρων (υποξία) κατά τη διάρκεια της ακτινοβόλησης, ελαττώνουν τη συνθετότητα των συμπλεγμάτων των βλαβών (δηλαδή τον αριθμό βλαβών DNA ανά σύμπλεγμα), καθώς και την επαγωγή ομαδοποιημένων βλαβών ανά κύτταρο και ανά μονάδα δόσης της ακτινοβολίας [25]. Η υποξία του όγκου επηρεάζει την έκβαση της θεραπείας, στην προκειμένη περίπτωση ακτινοθεραπεία (όπως και σε άλλες περιπτώσεις: χημειοθεραπεία, χειρουργική επέμβαση, θεραπεία πολύ μικρών πρωτοπαθών όγκων και υποτροπών, μικρομεταστάσεων κ.α.). Ειδικότερα, η υποξία του όγκου αναγνωρίζεται ολοένα και περισσότερο ως ένας κρίσιμος επιβλαβής παράγοντας στη θεραπεία του καρκίνου, καθώς οδηγεί σε κακοήθη εξέλιξη. Αυτό συμβαίνει επειδή τα υποξικά κύτταρα όγκου είναι ανθεκτικά στην ακτινοβολία και σε πολλά αντικαρκινικά φάρμακα, κι έτσι δημιουργήθηκε η ανάγκη για εργαστηριακές μελέτες και κλινικές δοκιμές με σκοπό να υπερνικηθεί η θεραπευτική αντίσταση που προκαλείται από την υποξία. Η υποξία του όγκου είναι η κατάσταση όπου τα καρκινικά κύτταρα εμφανίζουν έλλειψη οξυγόνου. Συγκεκριμένα, η αύξηση του μεγέθους του όγκου προϋποθέτει την αύξηση της αιματικής τροφοδοσίας. Αυτό επιτυγχάνεται με τη δημιουργία νεόπλαστων αγγείων και ονομάζεται αγγειογένεση. Όμως, τα αγγεία αυτά συνήθως είναι ατελή μορφολογικά και λειτουργικά και δεν τροφοδοτούν με επάρκεια όλες τις περιοχές του όγκου με οξυγόνο και θρεπτικά συστατικά, με αποτέλεσμα να αφήνουν τμήματα του όγκου με περιοχές όπου η συγκέντρωση οξυγόνου είναι σημαντικά χαμηλότερη από ό,τι σε υγιείς ιστούς. Ακόμη, γνωρίζουμε ότι το μοριακό οξυγόνο είναι ένας ισχυρός χημικός ραδιοευαισθητοποιητής. Αυτή η ραδιοευαισθητοποίηση δεν προκύπτει από οποιαδήποτε από τις μεταβολικές ή φυσιολογικές επιδράσεις του οξυγόνου, αλλά αντικατοπτρίζει το γεγονός ότι το O_2 είναι ένα εξαιρετικά ηλεκτρόνιο-συγγενικό μόριο που συμμετέχει στις χημικές αντιδράσεις που οδηγούν στην παραγωγή βλάβης του DNA μετά την απορρόφηση ενέργειας από ιοντίζουσα ακτινοβολία [26].

Για χαμηλά LET ακτινοβολίας, τα κύτταρα που είναι ανοξικά (0% O_2) κατά τη διάρκεια της ακτινοβόλησης, είναι περίπου τρεις φορές ανθεκτικά στην ακτινοβολία από τα κύτταρα που είναι καλά οξυγονωμένα κατά τη διάρκεια της ακτινοβόλησης. Η

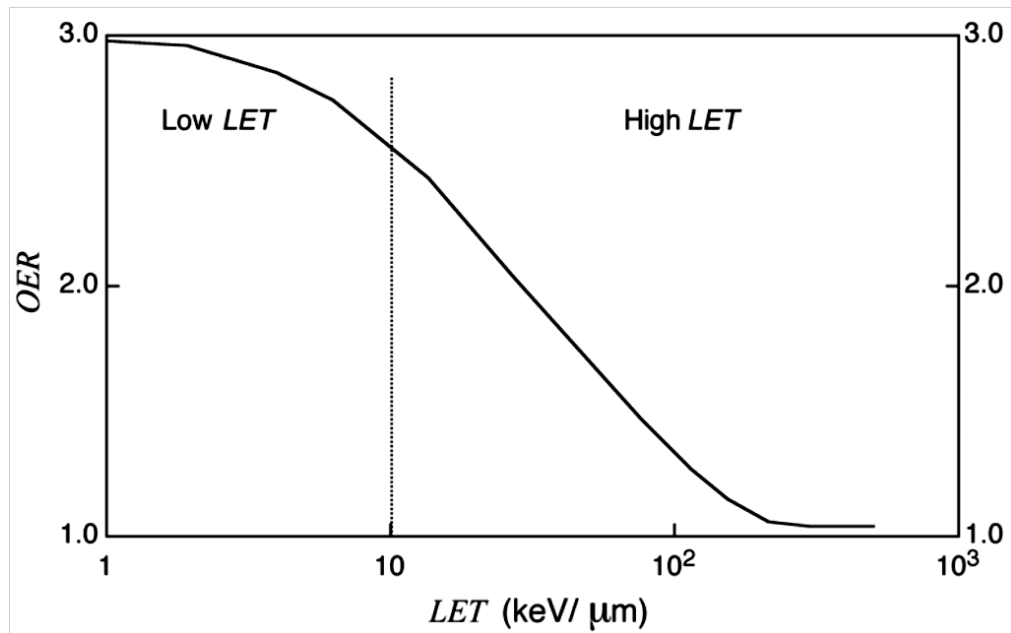
ραδιοευαισθησία αυξάνεται καθώς η τάση οξυγόνου αυξάνεται από την ανοξία στο ~10, αλλά στη συνέχεια οριοθετείται, χωρίς περαιτέρω σημαντική αύξηση, καθώς η τάση οξυγόνου αυξάνεται με βάση το φάσμα, που βρίσκεται στους υγιείς ιστούς ή ακόμα και στα κύτταρα που εκτίθενται σε οξυγόνο 100%. Επειδή οι συγκεκριμένες χημικές αντιδράσεις ολοκληρώνονται ουσιαστικά μέσα σε λίγα χιλιοστά του δευτερολέπτου μετά την ακτινοβόληση, το οξυγόνο πρέπει να υπάρχει μόνο κατά τη διάρκεια ακτινοβόλησης για να παραχθεί πλήρης ραδιοευαισθητοποίηση. Η παρουσία οξυγόνου πριν ή μετά την ακτινοβόληση δεν παίζει ρόλο [27].

Η εξάρτηση του βαθμού ευαισθητοποίησης από την τάση του οξυγόνου φαίνεται στην παρακάτω εικόνα (Εικ.2.4). Ως λόγος επαυξήσεως οξυγόνου (OER) ορίζεται ο λόγος της δόσης που απαιτείται για κάποιο βιολογικό αποτέλεσμα, υπό υποξικές συνθήκες, προς τη δόση που απαιτείται για το ίδιο βιολογικό αποτέλεσμα υπό συνθήκες επαρκούς οξυγόνωσης. Εξ ορισμού $OER=1$ σε συνθήκες ανοξίας. Όταν η μερική συγκέντρωση του οξυγόνου αυξάνεται, παρατηρείται οξεία αύξηση της ακτινοευαισθησίας (δηλαδή μειωμένο ποσοστό επιβίωσης), άρα και της τιμής του OER. Για την ακτινοβόληση με ακτίνες X, ο OER έχει τιμή περίπου 2-3 [26].



Εικόνα 2.4 Τα τυπικά ποσοστά επιβίωσης των κυττάρων για ακτίνες X, νετρόνια και σωματία α. Οι διακεκομμένες γραμμές αντιστοιχούν σε καλά οξυγονωμένα κύτταρα, ενώ οι άλλες σε υποξικά [12].

Στην περίπτωση της ακτινοθεραπείας όπου χρησιμοποιούνται ακτίνες X, ο παράγοντας OER είναι περίπου ίσος με 3 για τα περισσότερα είδη κυττάρων (Εικόνα 2.5). Όταν χρησιμοποιούνται, όμως, δόσεις μικρότερες των 3 mGy, υπάρχει περίπτωση το OER να μειωθεί.



Εικόνα 2.5 Ο λόγος OER σε συνάρτηση με τη LET. Η κάθετη γραμμή ξεχωρίζει την περιοχή χαμηλού LET ($LET < 10 \mu\text{m}$) από την περιοχή υψηλού LET ($LET > 10 \mu\text{m}$) [12].

Ο OER για ακτίνες X και για ηλεκτρόνια είναι περίπου ίσος με 3 σε υψηλές δόσεις, ενώ σε δόσεις 1 έως 2 Gy πέφτει στο 2. Επίσης, παρατηρούμε ότι ο OER μειώνεται όσο αυξάνεται το LET και πλησιάζει την τιμή $OER = 1$ όταν $LET = 150 \text{ keV/m } \mu$, όπως φαίνεται παραπάνω.

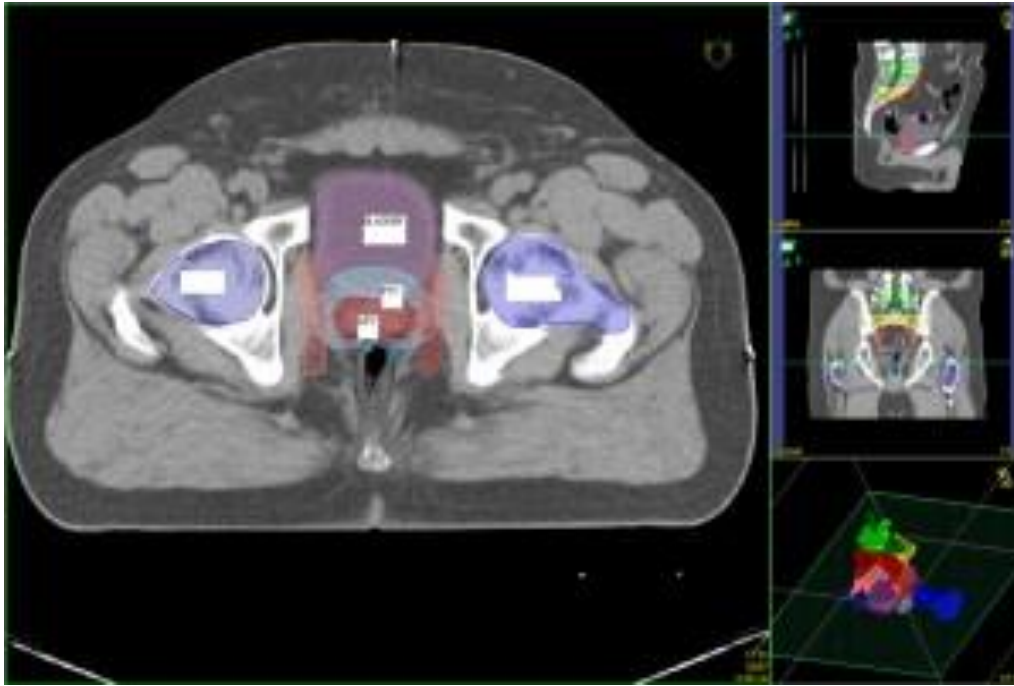
2.2 Πρωτόκολλα Θεραπείας Προστάτη αδένου

Για την πραγματοποίηση μιας ακτινοθεραπείας είναι απαραίτητη μια σειρά βημάτων. Αυτή η διαδικασία είναι ξεχωριστή για κάθε ασθενή και έχει σκοπό τη βελτιστοποίηση της θεραπείας και την προστασία των υγιών ιστών.

Αρχικά, ο ασθενής υποβάλλεται σε **αξονική τομογραφία σχεδιασμού (εξομοίωση)**, η οποία εκτελείται στην ακριβή θέση της ακτινοθεραπείας. Η θέση της θεραπείας οφείλει να είναι απλή, άνετη, να επιτρέπει την πιστή αναπαραγωγή της καθημερινά και για όλες τις συνεδρίες και να εξασφαλίζει την αξιόπιστη είσοδο των δεσμών της ακτινοβολίας στο σώμα, σύμφωνα με το σχέδιο θεραπείας.

Έπειτα, η αξονική τομογραφία μεταφέρεται στο σύστημα σχεδιασμού, όπου ο ακτινοθεραπευτής σχεδιάζει την περιοχή του όγκου που θα ακτινοβοληθεί και την θέση των φυσιολογικών οργάνων που δεν πρέπει να ακτινοβοληθούν (Εικόνα 2.8). Ο σχεδιασμός γίνεται με βάση το διεθνές πρωτόκολλο ICRU 62 . Οι περιοχές αυτές είναι:

1. **Μακροσκοπικός Όγκος Στόχος (GTV, GROSS TUMOR):** Ο κακοήθης όγκος ή η κοίτη του, εάν έχει προηγηθεί εγχείρηση, χρωματίζεται κόκκινος
2. **Κλινικός Όγκος Στόχος (CTV, CLINICAL TUMOUR VOLUME):** Περικλείει τον προηγούμενο με όριο ασφαλείας. Περιλαμβάνει τις γύρω επεκτάσεις του όγκου και τους λεμφαδενικούς σταθμούς. Χρωματίζεται ροζ.
3. **Όγκος Στόχου για σχεδιασμό Ακτινοθεραπείας (PTV, PLANNING TUMOUR VOLUME):** Περικλείει τον προηγούμενο με ένα όριο ασφαλείας. Είναι η περιοχή που θα ακτινοβοληθεί με μία ομοιόμορφη δόση ώστε να θεραπευτεί το CTV. Ζωγραφίζεται γαλάζιος.
4. **Όργανα σε κίνδυνο (OAR, ORGANS AT RISK):** Τα φυσιολογικά όργανα τα οποία δεν πρέπει να ακτινοβοληθούν πέραν μιας συγκεκριμένης δόσης. Τέτοια είναι στην περίπτωση της θεραπείας του προστάτη: ο νωτιαίος μυελός, το λεπτό έντερο και η ουροδόχος κύστη, τα οποία χρωματίζονται με διάφορα χρώματα [14].



Εικόνα 2.6 Μια εγκάρσια τομή, στην οποία έχουν σχεδιαστεί το GTV και τα ακτινοευαίσθητα όργανα OAR, πάνω στην οποία θα σχεδιαστεί το πλάνο θεραπείας για καρκίνο του προστάτη. Δεξιά φαίνονται και δύο κάθετες τομές [28].

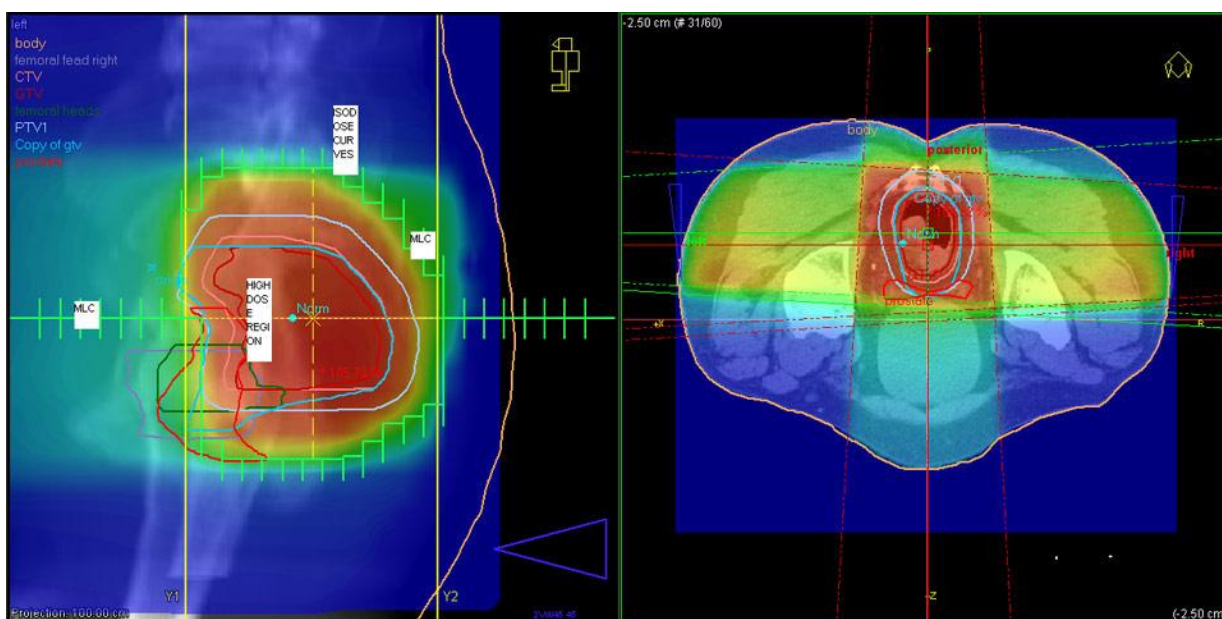
Έπειτα, ο ακτινοφυσικός εφαρμόζει τις δέσμες της ακτινοβολίας με όλα τα φυσικά, γεωμετρικά τους χαρακτηριστικά και παράγει το πλάνο θεραπείας και τις ισοδοσικές καμπύλες (isolines). Δοκιμάζονται διάφορες παράμετροι μέχρι να βελτιστοποιηθεί το πλάνο, δηλαδή να χορηγείται η μέγιστη δόση στο PTV και η ελάχιστη στους OAR. Η σύγκριση των πλάνων γίνεται αντικειμενικά με την σύγκριση των γραφικών παραστάσεων της σχέσης Δόσης – Οργάνου στα ονομαζόμενα ιστογράμματα Δόσης - Όγκου, (DOSE VOLUME HISTOGRAMS, DVH).

Μετά την τελική επεξεργασία και την επιλογή του πλάνου θεραπείας, αυτό αποστέλλεται με ηλεκτρονικό τρόπο στο λογισμικό σύστημα των γραμμικών επιταχυντών. Η ακτινοβολήση ελέγχεται από τον ηλεκτρονικό υπολογιστή.

Συγκεκριμένα, στην ακτινοθεραπεία του προστάτη χρησιμοποιείται κλασική ακτινοθεραπεία, είτε 3D τεχνική, είτε η τεχνική IMRT. Η τεχνική IMRT χρησιμοποιείται όταν πρέπει να χορηγηθεί δόση μεγαλύτερη από 78 Gy προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος επιπλοκών. Η ακτινοθεραπεία περιλαμβάνει από 35 ως 40 συνεδρίες.

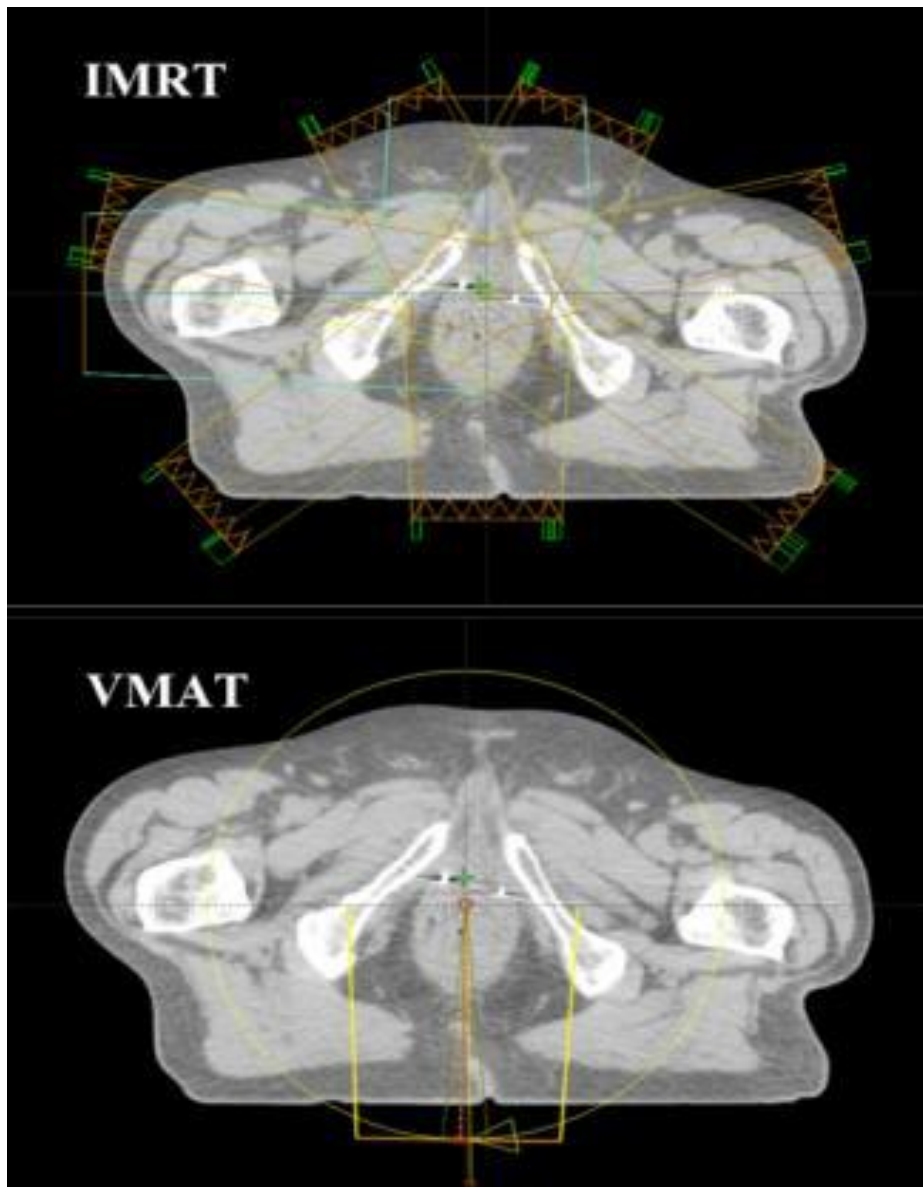
Για τη θεραπεία ακολουθείται η τεχνική τεσσάρων πεδίων (field box). Το ισόκεντρο στο πλάνο θεραπείας τοποθετείται στο μέσον του GTV. Η πάσχουσα περιοχή (PTV) ακτινοβολείται από τέσσερα πεδία φωτονίων ενέργειας 18 MeV: ένα πρόσθιο, ένα οπίσθιο, ένα δεξιό και ένα αριστερό πεδίο (Εικόνα 2.8).

Στις παρακάτω εικόνες φαίνονται τα πεδία που χρησιμοποιήθηκαν σε μία θεραπεία που πραγματοποιήθηκε στο Ιατρικό Διαβαλκανικό Κέντρο Θεσσαλονίκης [28].



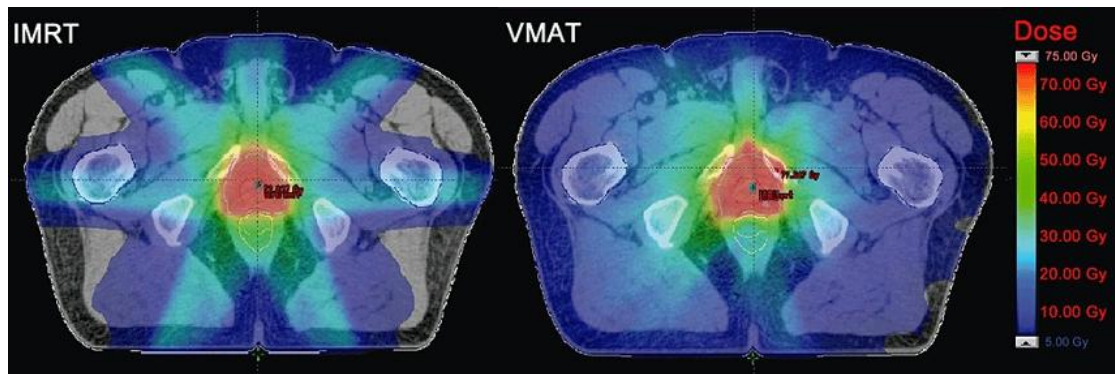
Εικόνα 2.7 Το πλάνο θεραπείας καρκίνου του προστάτη και οι ισοδοσιακές καμπύλες που δείχνουν την ακτινοβολία που δέχεται ο όγκος αλλά και οι υγιείς ιστοί [28].

Η ογκομετρικά διαμορφούμενη τοξοειδής ακτινοθεραπεία (Volumetric Intensity-Modulated Arc Therapy, VMAT) τα τελευταία χρόνια γίνεται αρκετά δημοφιλής στη θεραπεία του καρκίνου του προστάτη. Στη VMAT μπορεί να επιτευχθεί ταυτόχρονη προσαρμογή του ρυθμού της δόσης, της ταχύτητας του gantry και του πεδίου του πολύφυλλου κατευθυντήρα (MLC) [29]. Στην IMRT, η δέσμη είτε χωρίζεται σε μικρότερα αλλάζοντας το σχήμα του πολύφυλλου κατευθυντήρα, είτε (στατικό IMRT) ή διαμορφώνεται συνεχώς με τη συνεχή κίνηση του MLC (dynamic IMRT) [29].



Εικόνα 2.8 Ένα παράδειγμα της διαμόρφωσης της δέσμης στο IMRT (πάνω) και στο VMAT (κάτω) [29].

Οι δύο τεχνικές παρουσιάζουν διαφορετική κατανομή της ακτινοβολίας, στη VMAT ο όγκος των ιστών που λαμβάνει περισσότερα από 2 και 5 Gy είναι μεγαλύτερος.



Εικόνα 2.9 Η VMAT είναι πιο αποτελεσματική θεραπεία καθώς μειώνεται τα συνολικά MU κατά 24% και το χρόνο θεραπείας κατά 3 λεπτά ανά πεδίο χωρίς να αυξάνονται σημαντικά οι απαιτήσεις σχεδιασμού [30].

Μια άλλη τεχνική που ακολουθείται για καλύτερη προστασία είναι η χρήση δύο πλάγιων δεσμών και άλλων δύο υπό γωνία. Με αυτόν τρόπο δεν ακτινοβολείται η σπονδυλική στήλη (Εικόνα 2.10).



Εικόνα 2.10 Η κατανομή της δόσης σε θεραπεία με IMRT για καρκίνο του προστάτη (μωβ) με την απαραίτητη δόση. Η κίτρινη γραμμή δείχνει ότι όλο το GTV λαμβάνει την απαραίτητη δόση, ενώ οι γειτονικοί ιστοί λαμβάνουν πολύ χαμηλότερες.

2.3 Η μέθοδος Monte Carlo στην Ακτινοθεραπεία

Το Monte Carlo Damage Simulation (MCDS) είναι ένας κώδικας που δημιουργήθηκε από τους V. A. Semenenko & R.D. Stewart, ο οποίος παρέχει μια χωρική κατανομή των ομαδοποιημένων βλαβών του DNA, δηλαδή των μονόκλωνων θραύσεων (SSB), των δίκλωνων θραύσεων (DSB), καθώς και άλλων τύπων βλαβών που μας ενδιαφέρουν λιγότερο (OTHER). Η μέθοδος Monte Carlo είναι μια μέθοδος άμεσης προσομοίωσης των δυναμικών ενός συστήματος υπό έρευνα. Δηλαδή, είναι η αναπαράσταση ενός μακροσκοπικού συστήματος μέσω προσομοίωσης των μικροσκοπικών αλληλεπιδράσεών του. Η προσομοίωση προσδιορίζεται με τυχαία δειγματοληψία των σχέσεων ή των μικροσκοπικών αλληλεπιδράσεων του συστήματος έως ότου να συγκλίνουν τα αποτελέσματα. Το γεγονός ότι πολλές μικροσκοπικές αλληλεπιδράσεις μπορούν να υπολογιστούν με μαθηματικό αλγόριθμο, καθιστά δυνατή την εκτέλεση της επαναληπτικής διαδικασίας σε έναν υπολογιστή, χρησιμοποιώντας ειδικούς αλγορίθμους.

Στην περίπτωση της ακτινοθεραπείας, η διέλευση της ακτινοβολίας μέσα από ζωντανούς οργανισμούς ξεκινάει διάφορες φυσικές και χημικές διεργασίες οι οποίες προκαλούν βλάβες στα νουκλεοτίδια του DNA. Αυτές οι βλάβες μπορεί να προκαλέσουν τον κυτταρικό θάνατο ή νεοπλασματικές μεταλλάξεις. Η προσομοίωση Monte Carlo της βλάβης του DNA είναι μια βοήθεια στα πειραματικά δεδομένα γιατί παρέχει επιπλέον πληροφορίες της χωρικής διαμόρφωσης της βλάβης.

Οι προσομοιώσεις Monte Carlo είναι, προς το παρόν, ο μόνος τρόπος προσδιορισμού της επαγωγής ομαδοποιημένων βλαβών στο DNA και της χωρικής τους κατανομής [21]. Σε αυτήν την εργασία θα γίνει χρήση της μεθόδου προσομοίωσης Monte Carlo στην περίπτωση ακτινοθεραπείας για καρκίνο του προστάτη. Τα αποτελέσματα της μεθόδου είναι συγκρίσιμα με τα αποτελέσματα άλλων υπολογιστικών, πιο λεπτομερών μεθόδων, που εξομοιώνουν τη δομή της τροχιάς. Το MCDS, αν και μπορεί να προσομοιώσει τις βλάβες που προκύπτουν από ηλεκτρόνια, πρωτόνια και σωματίδια α ενέργειας έως και 1GeV, δεν μπορεί να κάνει προσομοίωση των ευθέων βλαβών που προκαλούνται από τα φωτόνια (ή άλλα ουδέτερα σωματίδια). Η μέθοδος MCDS χρησιμοποιεί μια μεθοδολογία προκειμένου να προσεγγίζει το πλήθος των ομαδοποιημένων βλαβών του DNA μέσω της

κατανομής των δευτερογενών ηλεκτρονίων που παράγονται από την απορρόφηση και τη σκέδαση των φωτονίων σε κύτταρα ή μια στρώση κυττάρων [31].

Σε αυτή την εργασία θα πραγματοποιηθούν προσομοιώσεις με τη μέθοδο MCDS για ηλεκτρόνια ενέργειας 1 MeV για να βρεθεί το πλήθος των βλαβών του DNA, των μονόκλωνων, δίκλωνων και των ομαδοποιημένων στην περίπτωση της ακτινοθεραπείας στον καρκίνο του προστάτη. Σε επόμενα κεφάλαια θα γίνει αναλυτική περιγραφή του κώδικα που χρησιμοποιήθηκε.

Κεφάλαιο 3

Εκτίμηση ραδιοβιολογικών επιδράσεων:

Το λογισμικό προσομοίωσης Monte Carlo Damage Simulation (MCDS)

Η μέθοδος Monte Carlo χρησιμοποιείται για την προσομοίωση των αποτελεσμάτων της ακτινοθεραπείας παραπάνω από 50 χρόνια. Με τη μέθοδο αυτή γίνεται η προσομοίωση της αλληλεπίδρασης της ακτινοβολίας με την ύλη και συγκεκριμένα με τους ιστούς. Αυτή η διπλωματική εργασία έχει θέμα την προσομοίωση των βλαβών στο DNA με χρήση του Monte Carlo Damage Simulation (MCDS) software που προκαλούνται από ακτινοβολία σωματιδίων και συγκεκριμένα ηλεκτρονίων.

3.1 Τα κίνητρα για τη δημιουργία του MCDS

Ο ακριβής υπολογισμός της κατανομής της δόσης κατά τη διάρκεια μιας ακτινοθεραπείας είναι ζωτικής σημασίας κατά τη διάρκεια του σχεδιασμού της (treatment planning). Ο σχεδιασμός της θεραπείας είναι αναγκαίος καθώς παρέχει τις απαραίτητες πληροφορίες ώστε να επιλεγθούν οι κατάλληλες δέσμες ως προς τη γεωμετρία, αλλά και την χρησιμοποιούμενη ενέργεια με στόχο να ακτινοβοληθεί ο όγκος GTV με την απαραίτητη δόση. Ταυτόχρονα, οι γειτονικοί ιστοί και όργανα (OAR) θα λάβουν όσο το δυνατόν μικρότερη δόση και παράλληλα θα ελεγχθεί αν υπερβαίνουν το όριο που θα μπορούσε να προκαλέσει ντετερμινιστικά αποτελέσματα, με στόχο να μην αυξάνεται η πιθανότητα των στοχαστικών αποτελεσμάτων της ακτινοβολίας.

Η ανάγκη για γρήγορο και ακριβή υπολογισμό των ραδιοβιολογικών επιδράσεων της ακτινοβολίας οδήγησε στη χρήση της μεθόδου Monte Carlo στην ακτινοθεραπεία. Αυτή η μέθοδος καθιστά δυνατή τη μελέτη των βλαβών του DNA, μελετάει τόσο το πλήθος των βλαβών όσο και τη χωρική διάταξη της ενεργειακής εναπόθεσης εντός και στην περιοχή του DNA. Επιπλέον, μελετάει και το είδος της βλάβης του DNA, δηλαδή αν αυτή είναι μονόκλωνη θραύση, δίκλωνη και γενικά τις ομαδοποιημένες βλάβες. Ακόμη, το σύνολο των βλαβών από την ακτινοβολία τόσο στους υγιείς ιστούς όσο και στα κύτταρα στόχους, όπως αναφέρθηκε στο 2^ο κεφάλαιο. Οι βλάβες του DNA μπορούν να προκαλέσουν, εν συνεχεία, χρωμοσωμικές αλλοιώσεις, νεοπλασία και κυτταρικό θάνατο.

Η μέθοδος Monte Carlo δίνει τη δυνατότητα της προσομοίωσης όλων των βλαβών. Η προσομοίωση περιλαμβάνει μια επαναλαμβανόμενη διαδικασία, κατά την οποία μπορούν να υπολογιστούν πολλές μικροσκοπικές αλληλεπιδράσεις χρησιμοποιώντας ειδικούς αλγόριθμους. Αρχικά, γίνεται μια μαθηματική περιγραφή των φυσικών μικροσκοπικών διεργασιών που συμβαίνουν κατά τη διέλευση της ακτινοβολίας από τους ιστούς, δηλαδή τις ηλεκτρομαγνητικές αλληλεπιδράσεις ηλεκτρονίων υψηλής ενέργειας. Με αυτό τον τρόπο υπολογίζεται η τροχιά που θα ακολουθήσει το σωματίδιο και όλες τις θέσεις που γίνεται εναπόθεση της ενέργειας του σωματιδίου. Κατά τη διάρκεια των τελευταίων χρόνων έχουν δημιουργηθεί πολλοί κώδικες και διαφορετικά μοντέλα φυσικής που περιγράφουν την αλληλεπίδραση της ακτινοβολίας με την ύλη σε κλίμακα χιλιοστού, όπως είναι το GEANT4 [32], το PENELOPE [33].

Όπως είναι κατανοητό κάτι τέτοιο δε θα μπορούσε να προβλεφθεί με ακρίβεια χιλιοστού από τους νόμους της μακροσκοπικής φυσικής, αλλά ούτε να μετρηθεί από ανιχνευτές πειραματικά με μεγάλη ακρίβεια. Έτσι, η μέθοδος Monte Carlo καλύπτει την τόσο μεγάλη ανάγκη ακρίβειας που απαιτείται στην ακτινοθεραπεία. Με τη μέθοδο Monte Carlo είναι δυνατός ο προσδιορισμός του αριθμού αλλά και η χωρική διαμόρφωση των σύνθετων/ομαδοποιημένων βλαβών. Τα αποτελέσματα αυτής της μεθόδου συμπληρώνουν τα θεωρητικά και τα πειραματικά αποτελέσματα.

Συγκεκριμένα, σχετικά με τις βλάβες του DNA, τα αποτελέσματα της MCDS υπολογίζουν την επίδραση του οξυγόνου και της ποιότητας της ακτινοβολίας στον κυτταρικό θάνατο. Τα αποτελέσματα της μεθόδου για τις θραύσεις διπλής έλικας, έπειτα, μπορούν να συνεκτιμηθούν με τα αποτελέσματα άλλων μοντέλων, όπως είναι το Repair – Misrepair – Fixation (RMF) και να καθοριστεί η σχετική βιολογική αποτελεσματικότητα (Relative Biological Effectiveness - RBE) για τον κυτταρικό θάνατο από διάφορους τύπους ακτινοβολίας.

Το MCDS δημιουργήθηκε από τον Robert Stewart, αναπληρωτή καθηγητή της ακτινοθεραπευτικής ογκολογίας στο πανεπιστήμιο της Washington, για να προσομοιώνει με μεγάλη ταχύτητα την επαγωγή και την ομαδοποίηση των βλαβών του DNA σε κύτταρα που ακτινοβολούνται ομοιόμορφα με ηλεκτρόνια, πρωτόνια και σωματίδια-α με ενέργειες τόσο υψηλές όσο το 1 GeV. Στην τελευταία έκδοση του MCDS (2011), οι επιτρεπόμενοι τύποι σωματιδίων έχουν επεκταθεί για να συμπεριλάβουν ιόντα μέχρι και το ^{56}Fe . Επιπλέον, έχει επεκταθεί το επιτρεπόμενο εύρος των σωματιδιακών ενεργειών, όπως φαίνεται στον παρακάτω πίνακα.

Πίνακας 3.1: [34]

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

Στον πίνακα φαίνεται η ελάχιστη κινητική ενέργεια και οι ιδιότητες ορισμένων ιόντων στο νερό, όπως υπολογίζονται από το MCDS. Η ελάχιστη κινητική ενέργεια είναι ισοδύναμη με $(Z_{\text{eff}}/\beta^2)^2 = 10,000$. Υπολογίζει την μέση ενέργεια για έναν αντιπροσωπευτικό πυρήνα κυττάρου διαμέτρου 5 mm. Επίσης, S είναι η συνολική ανασχετική ισχύς (total stopping power) και S_{rad} αντίστοιχα η radiative stopping power.

Όπως αναφέρθηκε, το MCDS προβλέπει τρεις τύπους ομαδοποιημένων βλαβών, τη βλάβη βάσης (BD), το σπάσιμο μίας μόνο αλυσίδας του DNA (SSB) και το σπάσιμο και των δύο αλυσίδων του DNA (DSB). Όταν εντοπίζεται κάποιο γεγονός με εναπόθεση ενέργειας μεγαλύτερη από 10 eV, θεωρείται ικανό να δημιουργήσει βλάβη βάσης. Αντίστοιχα, όταν η εναπόθεση ενέργειας είναι μεγαλύτερη από 17,5 eV, είναι ικανό για SSB και μεγαλύτερη από 67,5 eV για DSB. Δηλαδή, οι ενέργειες ενεργοποίησης είναι $E_{\text{BD}} > 10$ eV, $E_{\text{SSB}} > 17,5$ eV [35] και $E_{\text{DSB}} > 67,5$ eV [34], αντίστοιχα.

Η χρήση διαφορετικής δέσμης ακτινοβολίας προκαλεί διαφορετικά αποτελέσματα, καθώς αλληλεπιδρούν διαφορετικά οι δέσμες φωτονίων από τις δέσμες σωματιδίων. Οι αποδόσεις της ομαδοποίησης για τα φωτόνια και άλλα ουδέτερα σωματίδια μπορούν να υπολογιστούν για την κατανομή των δευτερευόντων φορτισμένων σωματιδίων που παράγονται σε κύτταρο μονής στρώσης ή άλλες γεωμετρίες [34].

3.2 Το αρχείο εισόδου

Τα δεδομένα του αρχείου εισόδου είναι τα παρακάτω:

CELL: DNA={R8} NDIA={R8} CDIA={R8} WEM={R8}
SIMCON: seed={I} nocs={I}
RADX: FN={C240} PAR={C5} KE={R8} MeV/A={R8} AD={R8}
EVO2: pO2={R8} mmHg={R8} m0={R8} k={R8} q={R8} r={R8}
MCDS: fbl={r8}
DMSO: CONC={R8} FNSD={R8} CHMX={R8}
{I4} = integer
{R8} = double precision real number
{C240} = alphanumeric filename <= 240 characters in length
{C5} = alphanumeric particle type (e.g., 56Fe)

Η πρώτη γραμμή περιλαμβάνει τις πληροφορίες που αφορούν στο κύτταρο, όπως είναι το DNA του κυττάρου, η διάμετρός του, η διάμετρος του πυρήνα και η ισοδύναμη απόσταση νερού.

CELL: Χαρακτηριστικά και παράμετροι του κυττάρου

1. **DNA** : το πλήθος των νουκλεοτιδίων στο DNA του πυρήνα του κυττάρου (σε Gbp: Giga base pairs)
2. **NDIA** : η διάμετρος του πυρήνα του κυττάρου (σε μm) –χρησιμοποιείται για να υπολογίσει τις μικροδοσιμετρικές ποσότητες
3. **CDIA** : η διάμετρος του κυττάρου (σε μm) – πρέπει να είναι μεγαλύτερη ή ίση από την NDIA (default CDIA=NDIA)
4. **WEM** : ισοδύναμη απόσταση νερού σωματιδίου που πρέπει να ταξιδέψει για την επιφάνεια του κυττάρου (mg/cm^2)

Η δεύτερη γραμμή περιλαμβάνει τα στοιχεία της προσομοίωσης. Με αυτήν ελέγχεται η γεννήτρια των τυχαίων αριθμών και το πλήθος των προσομοιώσεων MC.

SIMCON: "simulation control" (έλεγχος προσομοίωσης) παράμετροι

1. **seed** : seed για γεννήτρια τυχαίων αριθμών (default = 987654321)
2. **nocs** : ο αριθμός των MC προσομοιώσεων (π.χ. προσομοίωση που αντιπροσωπεύει ζημιά σε ένα κύτταρο)

Ακολουθεί η περιγραφή της ακτινοβολίας, γίνεται ανάκληση σε ένα δευτερεύον αρχείο το οποίο παρέχει πληροφορίες για το ενεργειακό φάσμα της ακτινοβολίας. Έπειτα, καθορίζεται το είδος της, δηλαδή αν αφορά σε δέσμη ηλεκτρονίων, πρωτονίων ή οποιοδήποτε άλλο είδος σωματιδίου, όπως φαίνονται στον Πίνακα 1. Στη συνέχεια, καθορίζεται η κινητική ενέργεια των σωματιδίων, καθώς και η κινητική ενέργεια ανά νουκλεόνιο και η απορροφούμενη δόση. Αν καθοριστεί ένα όνομα αρχείου σαν στοιχεία εισόδου, τότε οι πληροφορίες της δέσμης που αφορούν στο είδος (PAR) και την ενέργεια (KE) θα αγνοηθούν.

RADX: "radiation exposure" Οι παράμετροι της ακτινοβολίας)

1. **FN** : {όνομα ενός δευτερεύοντος αρχείου εισόδου που προσδιορίζει ένα πολυενεργητικό και/ή mixed τομέα ακτινοβολίας}
2. **PAR** = τύπος σωματιδίου (e.g., e, p, 1H, 2H, 4He, 12C, 56Fe, ...)
3. **KE** = κινητική ενέργεια του σωματιδίου (MeV)
4. **MeV/A** = κινητική ενέργεια που προσδιορίζεται σαν MeV ανά νουκλεόνιο (συχνά χρησιμοποιείται για μαζικά ιόντα)
5. **AD** = απορροφούμενη δόση (Gy)

Στη συνέχεια, καθορίζονται οι συνθήκες του κυττάρου, δηλαδή η συγκέντρωση του οξυγόνου. Αυτή γίνεται με 2 τρόπους, είτε ως ποσοστό είτε με τον καθορισμό της πίεσης σε mmHg. Επιπλέον, καθορίζεται κατά προσέγγιση ο μέγιστος επαυξητικός λόγος οξυγόνου (OER) για την πρόκληση SSB και η συγκέντρωση του οξυγόνου που απαιτείται για το ήμισυ του OER και κάποιοι διορθωτικοί παράγοντες για την ποιότητα της ακτινοβολίας.

EVO2: Περιβαλλοντική συγκέντρωση O₂ ("oxygen effect")

1. **pO₂** = % συγκέντρωση οξυγόνου (0 to 100%)
2. **mmHg** = εναλλακτική μέθοδος να καθορίσουμε τη συγκέντρωση του οξυγόνου (760 mmHg= 100%)
3. **m0** = κατά προσέγγιση η μέγιστη OER για επαγωγή SSB (m0*m0 = στο περίπου μέγιστη OER για DSB επαγωγή)
4. **k** = συγκέντρωση στην οποία προκύπτει το μισό του μέγιστου του OER
5. **q** = 1η παράμετρος που σχετίζεται με την ad hoc διόρθωση της ποιότητας της ακτινοβολίας
6. **r** = 1η παράμετρος που σχετίζεται με την ad hoc διόρθωση της ποιότητας της ακτινοβολίας.

Τέλος, ακολουθούν οι παράμετροι που καθορίζουν τις συνέπειες του **διμεθυλοσουλφοξειδίου** (dimethylsulfoxide, DMSO), που είναι ένας πολύ γνωστός αδρανοποιητής ελευθέρων ριζών (free radical scavenger) και για αυτό καθορίζεται η συγκέντρωσή του και τα τμήματα της μη αδρανοποιημένης βλάβης.

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

1. **CONC** = DMSO συγκέντρωση (mol dm^{-3})
2. **FNSD** = τμήμα της μη-αδρανοποιημένης DNA βλάβης
3. **CHMX** = συγκέντρωση σε μισό επίπεδο (mol dm^{-3})

Το DMSO είναι η απλούστερη οργανοσουλφινυλική ένωση. Κινείται γρήγορα μέσα από τις κυτταρικές μεμβράνες και αλλάζει την δομή των μορίων του νερού μέσα στο κύτταρο και αυξάνει την κυτταρική διαπερατότητα [35]. Ακόμη, το DMSO αποτελεί έναν δραστικό αδρανοποιητή ελευθέρων ριζών που προστατεύει τα κύτταρα από τις ακτινοβολίες, όπως η γ ή τα σωματίδια Ηλίου. Γι' αυτό το λόγο, χρησιμοποιείται για να καταστείλει την παραγωγή των δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS= Reactive Oxygen Species) που συμμετέχουν στα έμμεσα φαινόμενα της ακτινοβολίας στις θεραπείες καρκίνου. Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι μειώνει τον αριθμό των DSB κατά 32-50% και παρέχει προστασία 50 - 70% έναντι του κυτταρικού θανάτου από φωτόνια και από υψηλού LET σωματίδια.¹

MCDS: Άλλοι ρυθμιζόμενοι παράμετροι προσομοίωσης της βλάβης

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

Για να γίνει κατανοητή η διαδικασία που ακολουθείτε στην εκτέλεση της προσομοίωσης, παρακάτω ακολουθεί ένα παράδειγμα με μονοενεργειακό ηλεκτρόνιο ενέργειας 1 MeV, με συγκέντρωση οξυγόνου 5% .

!SAMPLE MCDS INPUT FILE (1 MeV e-, 5% O2 concentration)

SIMCON: nocs=10000 seed=987654321

CELL: DNA=6.4 cdia=6 ndia=6

EVO2: pO2=5

RADX: par=e ke=1 AD=1.00950156

¹ Ya-Yun Hsiao and Tzu-Hsiang Hung ,Computational evaluation of biological effects of dimethylsulphoxide for radiotherapy

3.3 Το αρχείο εξόδου

Μετά την προσομοίωση, τα αποτελέσματα εξάγονται σε ένα αρχείο, το αρχείο εξόδου. Το αρχείο εξόδου του παραδείγματος που έχει περιγραφεί νωρίτερα φαίνεται στο Παράρτημα Α.

Το αρχείο εξόδου αποτελείται από 6 Πίνακες οι οποίοι ομαδοποιούν τα αποτελέσματα της διαδικασίας. Στην εισαγωγή του παρατίθενται οι τιμές των παραμέτρων που δόθηκαν στο αρχείο εισόδου, όπως αυτές έχουν περιγραφεί στην προηγούμενη παράγραφο. Άρα, στο αρχείο φαίνονται οι παράμετροι που δόθηκαν για το σωματίδιο, το κύτταρο και το είδος της ακτινοβολίας και, επιπλέον, παρουσιάζεται και ο χρόνος διεξαγωγής της προσομοίωσης.

Στη συνέχεια, παρουσιάζονται σε έξι πίνακες τα αποτελέσματα σχετικά με τις βλάβες του γενετικού υλικού. Στον πρώτο πίνακα παρουσιάζεται το ποσοστό των ομαδοποιημένων βλαβών σε σχέση με την πολυπλοκότητά τους. Δίνεται ο αριθμός των θραύσεων μονής αλυσίδας SSB και SSB+, διπλής DSB, DSB+ DSB++ (όπου DSB+: είναι θραύση διπλής έλικας που συνοδεύεται από μια ή παραπάνω απλή θραύση εντός 10 ζευγών βάσης και DSB++: περισσότερες από μια DSB), καθώς και άλλου είδους βλάβες και το συνολικό πλήθος των βλαβών.

Στο δεύτερο πίνακα δίνεται ο αριθμός των ομαδοποιημένων των βλαβών ανά κύτταρο, υπολογίζεται ο μέσος αριθμός των βλαβών κάθε είδους, αλλά και ο συνολικός αριθμός των βλαβών και τα σφάλματά τους.

Στον τρίτο πίνακα παρουσιάζεται ο αριθμός των βλαβών ανά κύτταρο ανά κατηγορία και ανά μονοπάτι. Στον τέταρτο δίνεται το μήκος της κάθε ομαδοποιημένης βλάβης (σε ζευγάρι βάσης). Ο πέμπτος πίνακας περιέχει τη πυκνότητα των βλαβών που σχηματίζουν μια ομαδοποιημένη βλάβη (σε μονάδες βλαβών ανά νουκλεοτίδιο). Τέλος, στον έκτο πίνακα γίνεται σύνθεση της ομαδοποιημένης βλάβης σε % S_b ανά ομαδοποιημένη βλάβη.

Κεφάλαιο 4

Εκτίμηση Βιολογικών Βλαβών

Στην παρούσα εργασία θα μελετηθεί η δημιουργία επαγόμενων σύνθετων βλαβών στο DNA που προκαλείται από την ακτινοβολία κατά τη διάρκεια μιας ακτινοθεραπείας στην περίπτωση του καρκίνου του προστάτη. Προκειμένου να υπολογιστούν οι βλάβες αυτές χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό MCDS, όπως αυτό έχει αναλυθεί στα προηγούμενα κεφάλαια. Επιπλέον, χρησιμοποιήθηκε και ένα δεύτερος τρόπος για την εξαγωγή δεδομένων, ο οποίος περιλάμβανε έναν κώδικα (script) και τον οποίο ανέπτυξε σε JAVA ο υποψήφιος διδάκτωρ της Σχολής Εφαρμοσμένων Μαθηματικών και Φυσικών Επιστημών του ΕΜΠ (ΣΕΜΦΕ) Σπυρίδων Καλοσπύρος.

Αρχικά, χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό MCDS, όπως αυτό περιγράφεται στο κεφάλαιο 3. Για να γίνουν οι προσομοιώσεις αυτές χρειάζονται κάποιες πληροφορίες που αφορούν στον τύπο των κυττάρων, το είδος της ακτινοβολίας, αλλά και την οξυγόνωση, καθώς όπως έχει ήδη αναφερθεί επηρεάζει την συμπεριφορά των κυττάρων. Γνωρίζουμε ότι κατά την ακτινοθεραπεία του προστάτη ακτινοβολούνται και οι γειτονικοί υγιείς ιστοί, έτσι σε αυτή την εργασία θα υπολογιστούν οι επαγόμενες βλάβες στο DNA, τόσο των καρκινικών κυττάρων που βρίσκονται στον PTV, όσο και των γειτονικών σε αυτόν υγιών ιστών και οργάνων, που σε αυτή την περίπτωση είναι η ουροδόχος κύστη (Bladder) και το ορθό (Rectum).

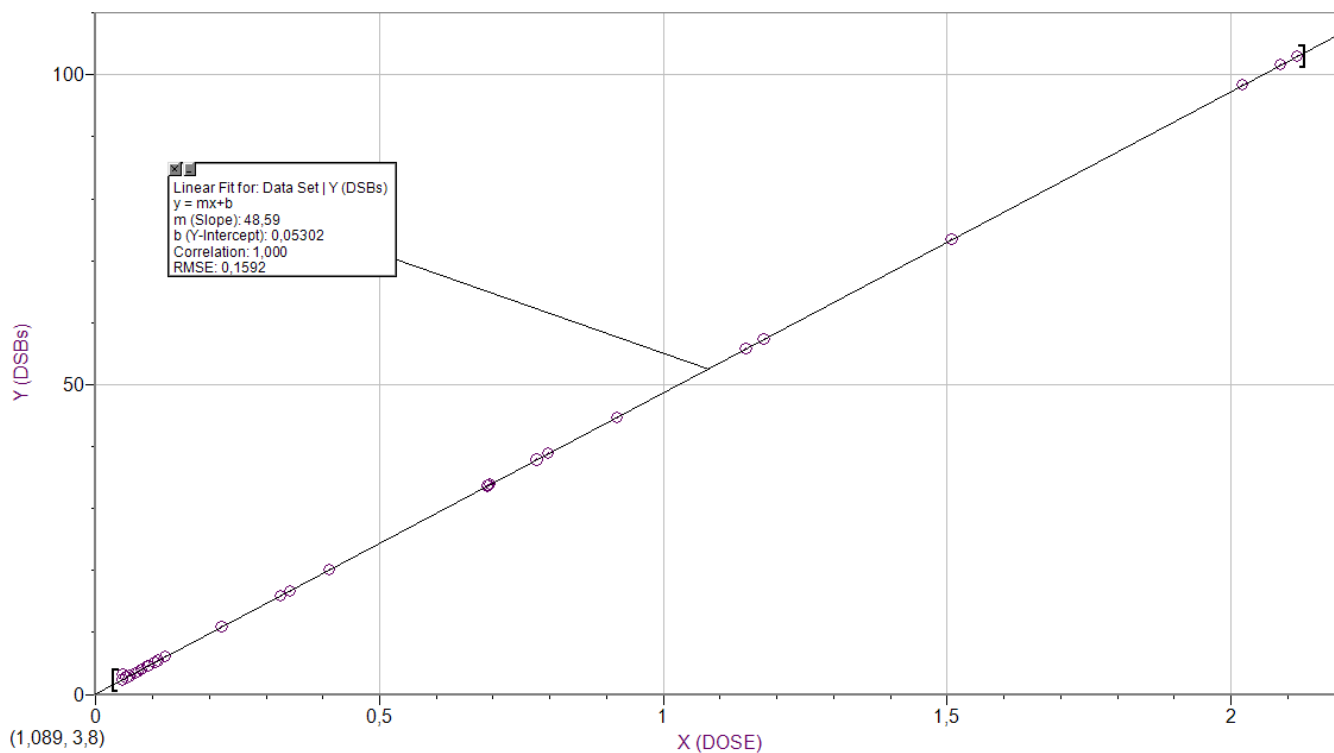
Στη συνέχεια, γνωρίζοντας ότι υπάρχει γραμμική σχέση μεταξύ των επαγόμενων βλαβών του DNA και της απορροφούμενης δόσης, για δόσεις έως και 2 Gy περίπου, χρησιμοποιήθηκαν οι τιμές που προέκυψαν από την προσομοίωση και με βάση τη γραμμική σχέση υπολογίστηκαν οι βλάβες του DNA για τις υπόλοιπες τιμές δόσης.

A. Πρώτος τρόπος επεξεργασίας των τιμών των δόσεων (Γραμμικότητα)

A1. Ουροδόχος Κύστη

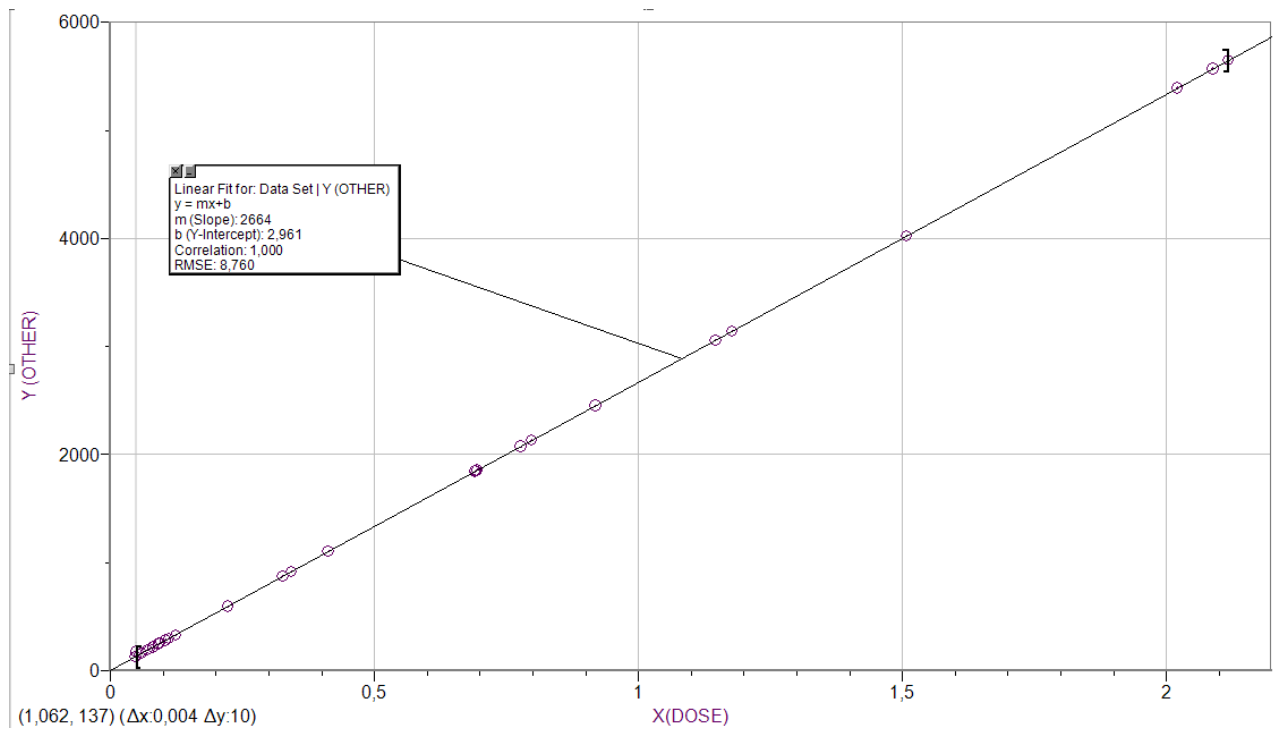
Για την προσομοίωση των βλαβών στην ουροδόχο κύστη θεωρούμε πως η διάμετρος του πυρήνα του κυττάρου είναι 6 μm , το πλήθος των νουκλεοτιδίων 6,4 Gbp, και το ποσοστό του οξυγόνου 5%. Αυτοί οι παράμετροι χρησιμοποιήθηκαν για περίπου 25 διαφορετικές τιμές δόσης, έως περίπου 2 Gy και προέκυψε αντίστοιχο πλήθος βλαβών.

Στο παρακάτω γράφημα φαίνεται το πλήθος των επαγόμενων DSBs στην ουροδόχο κύστη που έχουν προκύψει από την προσομοίωση MCDS σαν κύκλοι. Επιπλέον, με τη παρακάτω ευθεία παρουσιάζεται η γραμμική σχέση μεταξύ του πλήθους των DSBs και της απορροφούμενης δόσης (της μορφής $y = m * x + b$). Σε αυτή τη σχέση φαίνεται ότι η κλίση είναι ίση με 48,59 και $b = 0,05302$.



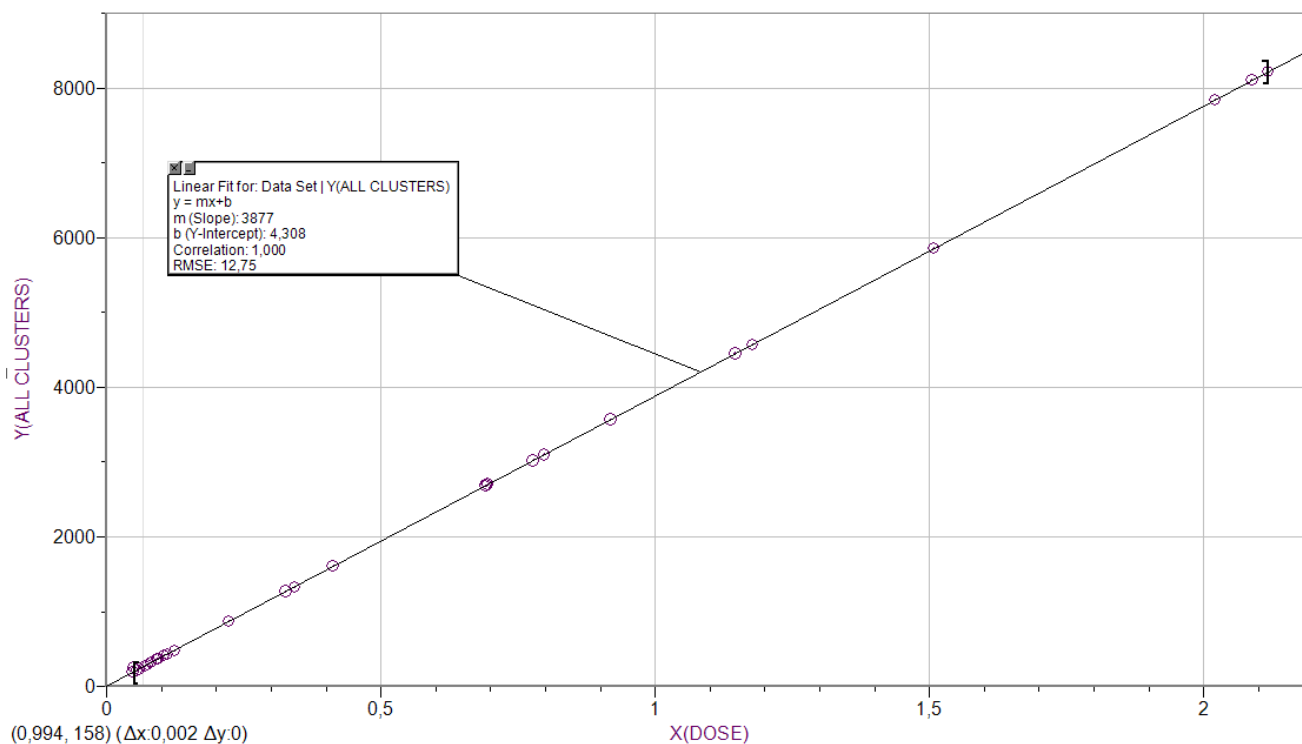
Γράφημα 1: Το πλήθος των DSB στην ουροδόχο κύστη σε συνάρτηση με την απορροφούμενη δόση

Στο γράφημα 2 φαίνεται το πλήθος των υπόλοιπων βλαβών στην ουροδόχο κύστη που έχουν προκύψει από την προσομοίωση MCDS σαν κύκλοι. Επιπλέον, με τη γραμμή παρουσιάζεται η γραμμική σχέση μεταξύ του πλήθους των βλαβών και της απορροφούμενης δόσης (της μορφής $y = m * x + b$). Σε αυτή τη σχέση φαίνεται ότι η κλίση είναι ίση με 2664 και $b = 2,961$.



Γράφημα 2: Το πλήθος των OTHER (NON-DSB) την ουροδόχο κύστη σε συνάρτηση με την απορροφούμενη δόση

Στο γράφημα 3 φαίνεται το πλήθος όλων των βλαβών στην ουροδόχο κύστη που έχουν προκύψει από την προσομοίωση MCDS σαν κύκλοι. Επιπλέον, με τη γραμμή παρουσιάζεται η γραμμική σχέση μεταξύ του πλήθους των βλαβών και της απορροφούμενης δόσης (μορφής $y = m * x + b$). Σε αυτή τη σχέση φαίνεται ότι η κλίση είναι ίση με 3877 και $b = 4,308$.

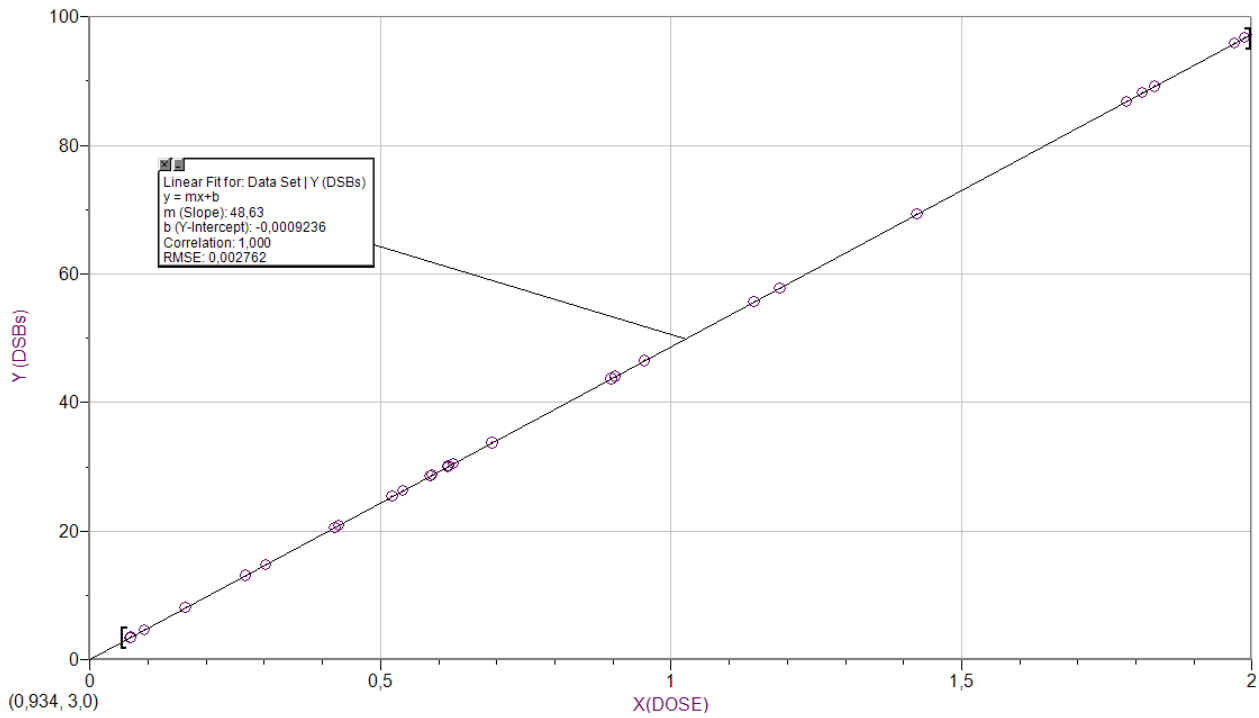


Γράφημα 3: Το πλήθος όλων των ομαδοποιημένων βλαβών στην ουροδόχο κύστη σε συνάρτηση με την απορροφούμενη δόση

A2. Ορθό

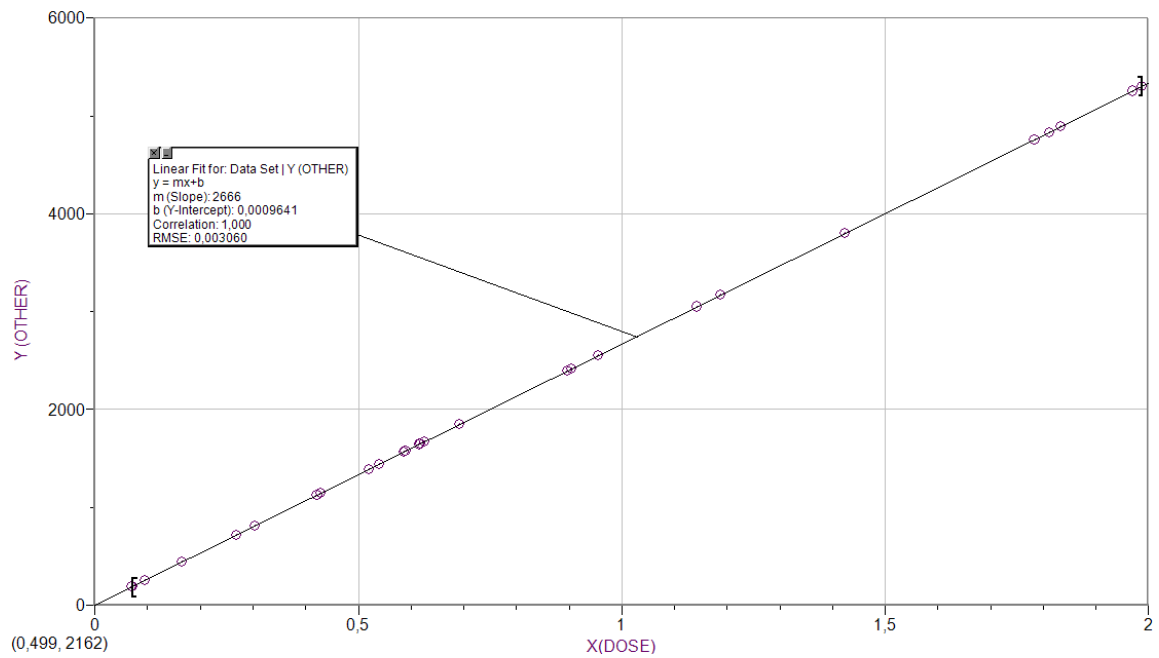
Για την προσομοίωση των βλαβών στο ορθό θεωρούμε πως η διάμετρος του πυρήνα είναι 6 μm , το πλήθος των νουκλεοτιδίων 6,4 Gbp, και το ποσοστό του οξυγόνου 5%. Αυτοί οι παράμετροι χρησιμοποιήθηκαν για περίπου 25 διαφορετικές τιμές δόσης, έως περίπου 2 Gy, και προέκυψε το αντίστοιχο πλήθος βλαβών.

Στο παρακάτω γράφημα φαίνεται το πλήθος των επαγόμενων DSBs στο ορθό που έχουν προκύψει από την προσομοίωση MCDS σαν κύκλοι. Επιπλέον, με τη γραμμή παρουσιάζεται η γραμμική σχέση μεταξύ του πλήθους των DSB και της απορροφούμενης δόσης (της μορφής $y = m * x + b$). Σε αυτή τη σχέση φαίνεται ότι η κλίση είναι ίση με 48,63 και $b = - 0,0009236$.



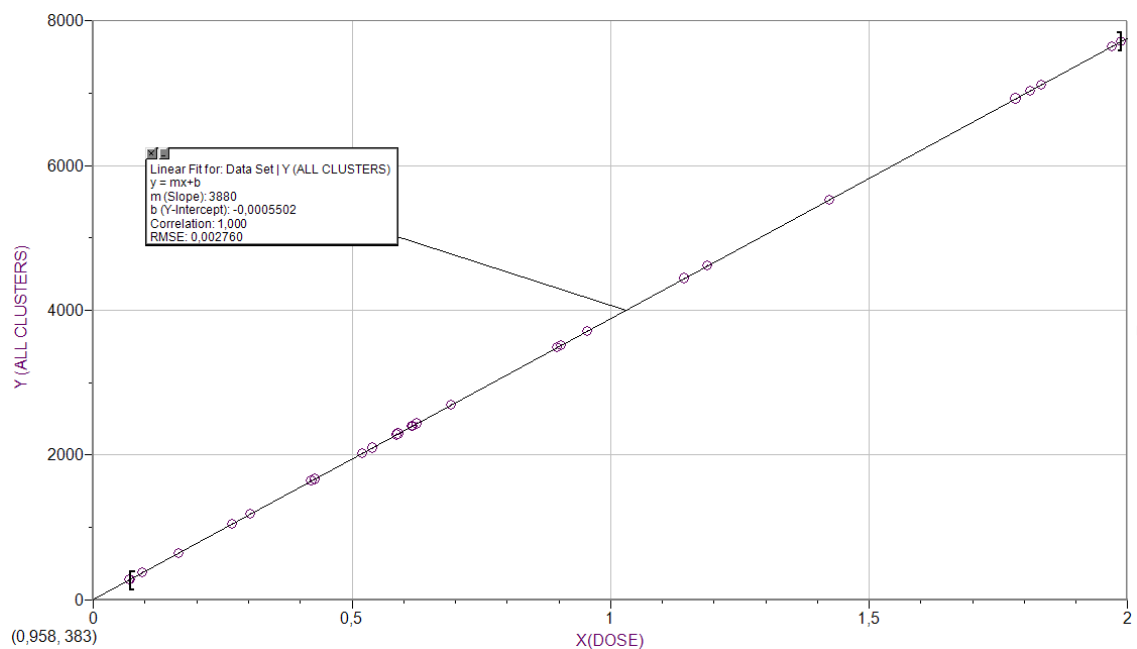
Γράφημα 4: Το πλήθος των DSB στο ορθό σε συνάρτηση με την απορροφούμενη δόση

Στο γράφημα 5 φαίνεται το πλήθος των υπόλοιπων βλαβών στο ορθό που έχουν προκύψει από την προσομοίωση MCDS σαν κύκλοι. Επιπλέον, με τη γραμμή παρουσιάζεται η γραμμική σχέση μεταξύ του πλήθους των βλαβών και της απορροφούμενης δόσης (της μορφής $y = m * x + b$). Σε αυτή τη σχέση φαίνεται ότι η κλίση είναι ίση με 2666 και $b = 0,0009641$.



Γράφημα 5: Το πλήθος των ‘OTHER’(NON-DSB) στο ορθό σε συνάρτηση με την απορροφούμενη δόση

Στο γράφημα 6 φαίνεται το πλήθος όλων των βλαβών στο ορθό που έχουν προκύψει από την προσομοίωση MCDS σαν κύκλοι. Επιπλέον, με τη ευθεία παρουσιάζεται η γραμμική σχέση μεταξύ του πλήθους των βλαβών και της απορροφούμενης δόσης (της μορφής $y = m * x + b$). Σε αυτή τη σχέση φαίνεται ότι η κλίση είναι ίση με 3877 και $b = 4,308$.



Γράφημα 6: Το πλήθος όλων των βλαβών στο ορθό σε συνάρτηση με την απορροφούμενη δόση

A3. PTV

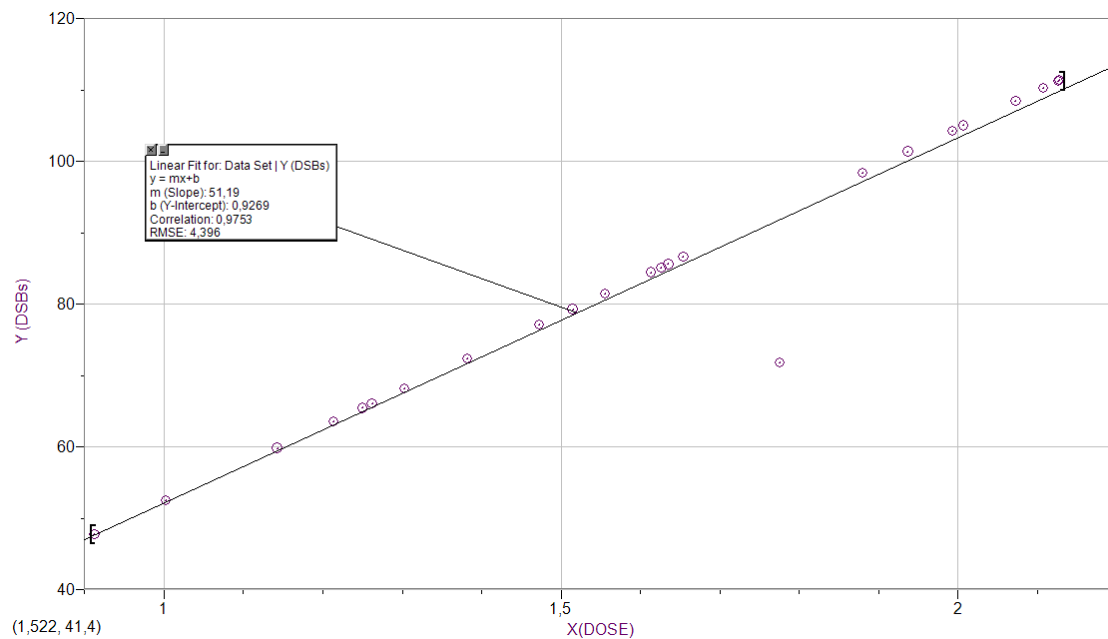
Για την προσομοίωση των βλαβών στα καρκινικά κύτταρα, δηλαδή στο PTV, θεωρούμε πως η διάμετρος του πυρήνα είναι 9,02 μm, το πλήθος των νουκλεοτιδίων (μήκος του DNA σε Gbp) είναι 10,43 Gbp, και το ποσοστό του οξυγόνου 0,5%. Παρατηρούμε ότι σε αυτή την περίπτωση που αφορά σε καρκινικά κύτταρα, το ποσοστό του οξυγόνου είναι πολύ μικρότερο. Το μήκος του DNA προέκυψε μελετώντας κάποιες γνωστές κυτταρικές σειρές για καρκινικά κύτταρα προστάτη (PTV), για τα οποία βρήκαμε τον αριθμό των χρωμοσωμάτων (πηγή: ATCC). Στη συνέχεια, και έχοντας τον αριθμό των χρωμοσωμάτων των καρκινικών κυτταρικών σειρών του PTV, υπολογίσαμε το μήκος του DNA για τα κύτταρα του PTV σε Gbp συγκρίνοντάς το με το αντίστοιχο μήκος DNA για τα υγιή που είναι 6,4 Gbp (δηλαδή 46 χρωμοσώματα). Αυτοί οι παράμετροι χρησιμοποιήθηκαν για περίπου 25 διαφορετικές τιμές δόσης, έως περίπου 2 Gy, και προέκυψε αντίστοιχο πλήθος βλαβών.

Στον ακόλουθο πίνακα φαίνονται οι κυτταρικές σειρές που μελετήσαμε για το PTV, ο αριθμός των χρωμοσωμάτων αυτών, καθώς και ο αριθμός των επαγόμενων DSBs για δόση 1 Gy.

Πίνακας 4.1: [36] [37]

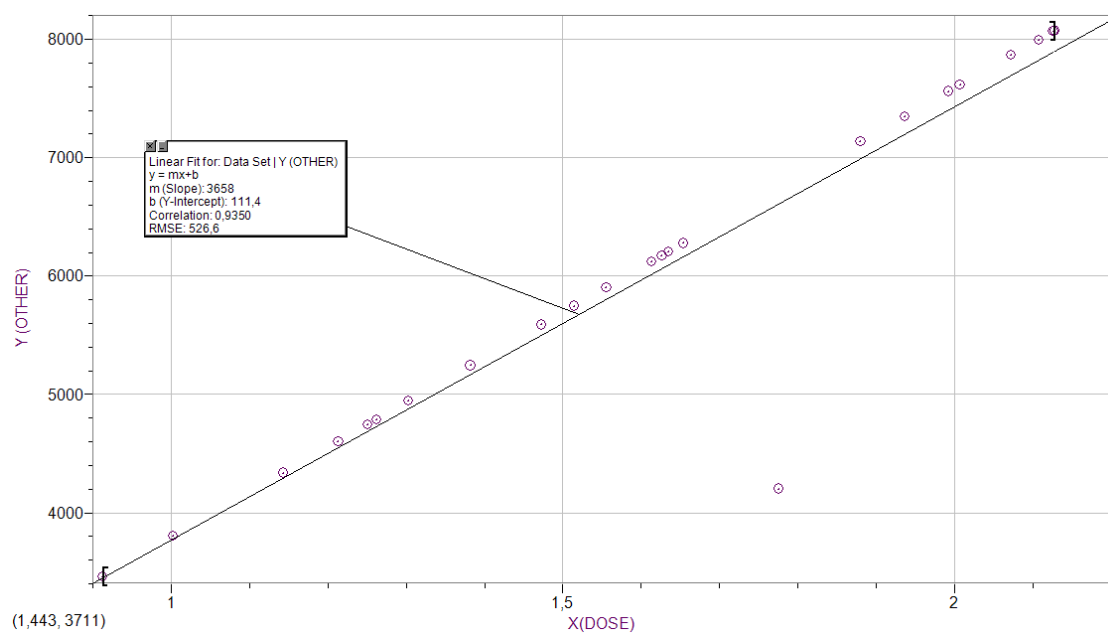
Κυτταρική Σειρά	Αριθμός Χρωμοσωμάτων	Αριθμός DSBs για δόση 1 Gy
LucaP	62-112 (MN: 78)	65
LNcaP	33-91 (MN: 76-91)	63-76
LAPC-4	79-92 (MN: 89)	74
DU-145	46-143 (MN: 64)	53
C4-28	61-90 (MN: 83)	69
PC-3	Ανευπλοειδής 55(MN:58)	46
Μέση Τιμή		67

Στο παρακάτω γράφημα φαίνεται το πλήθος των επαγόμενων DSBs στο PTV που έχουν προκύψει από την προσομοίωση MCDS σαν κύκλοι. Επιπλέον, με την παρακάτω γραμμή παρουσιάζεται η γραμμική σχέση μεταξύ του πλήθους των DSB και της απορροφούμενης δόσης (μορφής $y = m * x + b$). Σε αυτή τη σχέση φαίνεται ότι η κλίση είναι ίση με 51,19 και $b = 0,9269$.



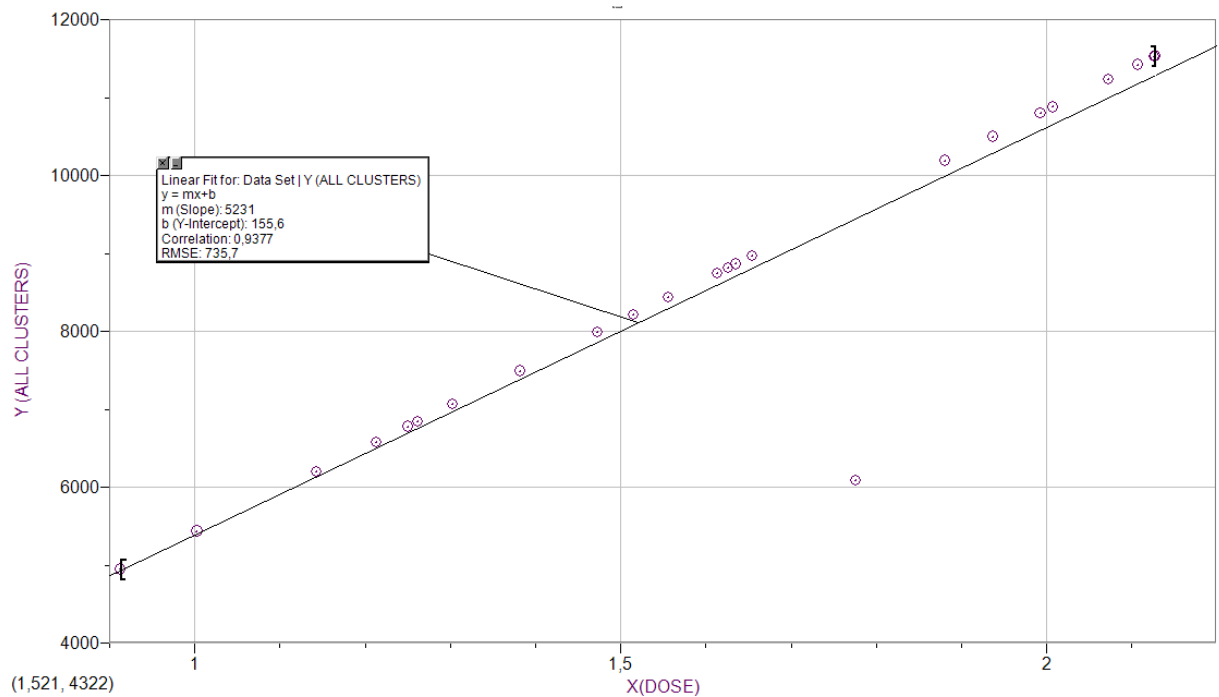
Γράφημα 7: Το πλήθος των DSB στο PTV σε συνάρτηση με την απορροφούμενη δόση

Στο γράφημα 8 φαίνεται το πλήθος των υπόλοιπων βλαβών στο PTV που έχουν προκύψει από την προσομοίωση MCDS σαν κύκλοι. Επιπλέον, με τη γραμμή παρουσιάζεται η γραμμική σχέση μεταξύ του πλήθους των βλαβών και της απορροφούμενης δόσης (της μορφής $y = m * x + b$). Σε αυτή τη σχέση φαίνεται ότι η κλίση είναι ίση με 3658 και $b = 0,9350$.



Γράφημα 8: Το πλήθος των υπόλοιπων βλαβών στο PTV σε συνάρτηση με την απορροφούμενη δόση

Στο γράφημα 9 φαίνεται το πλήθος όλων των βλαβών στο PTV που έχουν προκύψει από την προσομοίωση MCDS σαν κύκλοι. Επιπλέον, με τη γραμμή παρουσιάζεται η γραμμική σχέση μεταξύ του πλήθους των βλαβών και της απορροφούμενης δόσης (μορφής $y = m * x + b$). Σε αυτή τη σχέση φαίνεται ότι η κλίση είναι ίση με 5231 και $b = 0,9377$.



Γράφημα 9: Το πλήθος όλων των βλαβών στο PTV σε συνάρτηση με την απορροφούμενη δόση

B. Δεύτερος Τρόπος επεξεργασίας των τιμών των δόσεων (Script)

Επιπλέον, χρησιμοποιήθηκε ένας δεύτερος τρόπος επεξεργασίας των δεδομένων. Συγκεκριμένα, χρησιμοποιήθηκε ένας κώδικας στη γλώσσα προγραμματισμού JAVA.

Για να επιβεβαιώσουμε τις τιμές που έχουν προκύψει από τον πρώτο τρόπο, οι τιμές των δόσεων που έχουν χρησιμοποιηθεί στον πρώτο τρόπο αποθηκεύονται σε ένα αρχείο Excel. Το αρχείο αυτό αποτελεί το αρχείο εισόδου και ήταν δομημένο με συγκεκριμένο τρόπο. Ανάλογα με το είδος του κυττάρου, δηλαδή αν είναι καρκινικό κύτταρο ή κύτταρο της ουροδόχου κύστης ή του πρωκτού, έχει διαφορετικά

χαρακτηριστικά (μέγεθος και συγκέντρωση οξυγόνου). Αυτά τα δεδομένα εισάγονταν κατάλληλα και επεξεργάζονταν από το MCDS.

Τα αρχεία αυτά περνούσαν στο εκτελέσιμο αρχείο mcds.exe και έπειτα από μια ημέρα υπολογισμών γινόταν η εκτέλεση των 3000 περίπου προσομοιώσεων.

Τέλος, όταν ολοκληρώνονταν όλες οι Monte Carlo προσομοιώσεις και εξαγονταν όλα τα αρχεία εξόδου, δημιουργούσε αυτόματα ένα νέο αρχείο Excel. Το αρχείο Excel έφτιαχνε έναν πίνακα με τα στοιχεία που μας ενδιαφέρουν, δηλαδή από όλα τα αρχεία εξόδου έβρισκε τον Πίνακα 2 που περιέχει τις τιμές των βλαβών του DNA, και ειδικότερα, αποθήκευε μόνο τις τιμές που αντιστοιχούν στις βλάβες: DSB, τα ALL CLUSTERS και τα OTHER (NON-DSB CLUSTERS).

Παρακάτω παρατίθεται το αρχείο αυτό εξόδου και όπως προαναφέρθηκε μας ενδιαφέρουν οι τιμές των στηλών DSB, Other & All Clusters. Ο παραπάνω πίνακας είναι πολύ μεγάλος και φτάνει μέχρι τη γραμμή 980, αφού οι τιμές των δόσεων είναι πάνω από 900 και άρα 3000 για κάθε όργανο συνολικά τιμές. Στην εικόνα που ακολουθεί βλέπουμε τις τιμές αυτές μέχρι τη γραμμή 40.

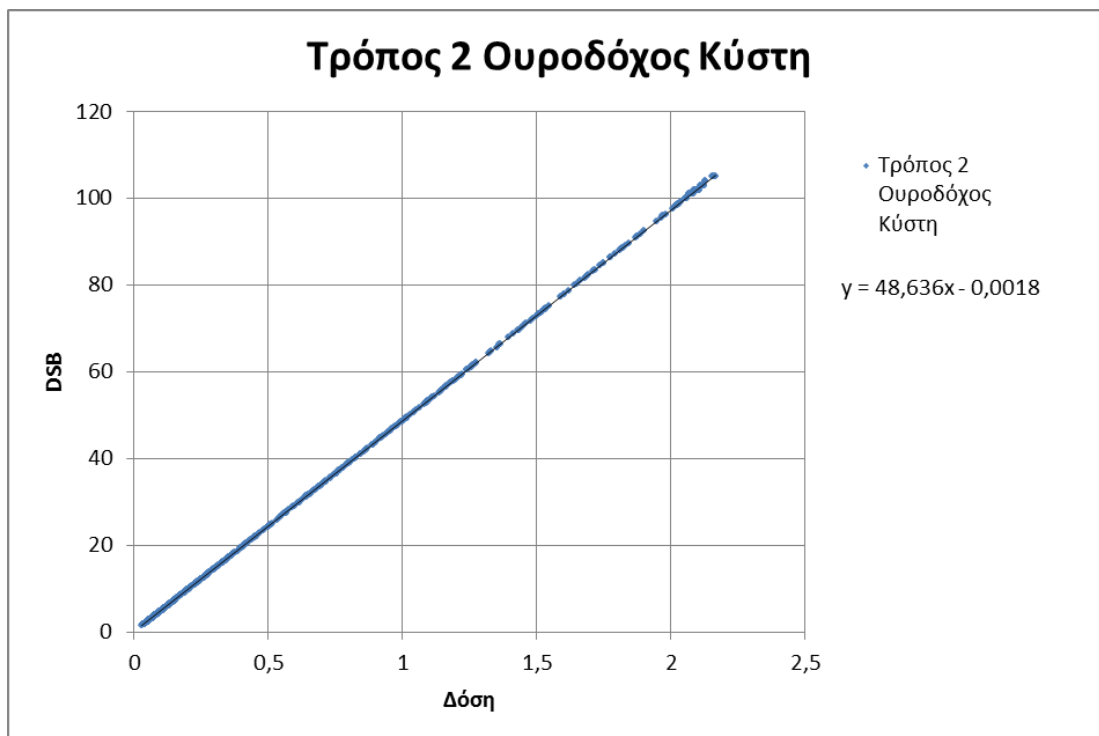
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U
1	BLADDER										RECTUM										
	DSB					Other					ALL CLUSTERS					ALL CLUSTERS					
2	Dose (Gy)	average	DSB SEM	average	SEM	average	SEM	Dose (Gy)	average	DSB SEM	average	SEM	average	SEM	Dose (Gy)	average	DSB SEM	average	SEM	average	SEM
3	2.05029	100	1.38E-01	5466	5.65E-01	7955	5.86E-01	2.07056	113	1.93E-01	8170	8.41E-01	11673	8.71E-01	0.86075	39	5.42E-02	2150	2.22E-01	3130	2.31E-01
4	2.04421	99	1.37E-01	5450	5.64E-01	7932	5.84E-01	2.06026	112	1.92E-01	8130	8.37E-01	11615	8.67E-01	0.81794	37	5.15E-02	2040	2.11E-01	2980	2.19E-01
5	2.03814	99	1.37E-01	5434	5.62E-01	7908	5.82E-01	2.10811	115	1.97E-01	8319	8.56E-01	11885	8.87E-01	1.06742	49	6.72E-02	2670	2.76E-01	3880	2.86E-01
6	2.00162	97	1.34E-01	5337	5.52E-01	7767	5.72E-01	2.10166	114	1.96E-01	8293	8.54E-01	11848	8.84E-01	0.93918	43	5.91E-02	2350	2.43E-01	3420	2.52E-01
7	1.97986	96	1.33E-01	5279	5.46E-01	7682	5.66E-01	2.05595	112	1.92E-01	8113	8.35E-01	11591	8.65E-01	0.86623	40	5.45E-02	2170	2.24E-01	3150	2.32E-01
8	1.98133	96	1.33E-01	5282	5.46E-01	7688	5.66E-01	2.1021	114	1.96E-01	8295	8.54E-01	11851	8.84E-01	0.82029	37	5.16E-02	2050	2.12E-01	2980	2.20E-01
9	2.13287	104	1.43E-01	5687	5.88E-01	8276	6.09E-01	2.07064	113	1.93E-01	8171	8.41E-01	11673	8.71E-01	0.76454	35	4.81E-02	1910	1.98E-01	2780	2.05E-01
10	2.12375	103	1.43E-01	5662	5.85E-01	8240	6.07E-01	2.07257	113	1.93E-01	8178	8.42E-01	11684	8.72E-01	1.04194	48	6.56E-02	2600	2.69E-01	3790	2.79E-01
11	2.12438	103	1.43E-01	5664	5.86E-01	8243	6.07E-01	2.09122	114	1.95E-01	8252	8.49E-01	11789	8.80E-01	0.92358	42	5.81E-02	2310	2.39E-01	3360	2.47E-01
12	2.0347	99	1.37E-01	5425	5.61E-01	7895	5.81E-01	2.05096	112	1.91E-01	8093	8.33E-01	11562	8.63E-01	0.86438	39	5.44E-02	2160	2.23E-01	3140	2.32E-01
13	2.02716	99	1.36E-01	5405	5.59E-01	7866	5.79E-01	2.07218	113	1.93E-01	8177	8.42E-01	11682	8.72E-01	0.7948	36	5.00E-02	1990	2.05E-01	2890	2.13E-01
14	2.04912	100	1.38E-01	5463	5.65E-01	7951	5.86E-01	2.15547	117	2.01E-01	8505	8.76E-01	12152	9.07E-01	0.74658	34	4.70E-02	1870	1.93E-01	2720	2.00E-01
15	1.88063	91	1.26E-01	5014	5.18E-01	7297	5.37E-01	2.09595	114	1.95E-01	8271	8.51E-01	11816	8.82E-01	0.70639	32	4.45E-02	1770	1.83E-01	2570	1.89E-01
16	2.10223	102	1.41E-01	5605	5.80E-01	8157	6.01E-01	2.08378	113	1.94E-01	8223	8.46E-01	11747	8.76E-01	0.6663	30	4.19E-02	1670	1.72E-01	2420	1.79E-01
17	2.1998	107	1.48E-01	5865	6.06E-01	8536	6.29E-01	2.11332	115	1.97E-01	8339	8.58E-01	11914	8.89E-01	1.03293	47	6.50E-02	2580	2.67E-01	3760	2.77E-01
18	2.17463	106	1.46E-01	5798	6.00E-01	8438	6.21E-01	2.11114	115	1.97E-01	8331	8.58E-01	11902	8.88E-01	0.91492	42	5.76E-02	2290	2.36E-01	3330	2.45E-01
19	2.12851	104	1.43E-01	5675	5.87E-01	8259	6.08E-01	2.14646	117	2.00E-01	8470	8.72E-01	12101	9.03E-01	0.83403	38	5.25E-02	2080	2.16E-01	3030	2.23E-01
20	2.11502	103	1.42E-01	5639	5.83E-01	8207	6.04E-01	2.16295	118	2.02E-01	8535	8.79E-01	12194	9.10E-01	0.76203	35	4.80E-02	1900	1.97E-01	2770	2.04E-01
21	2.13151	104	1.43E-01	5683	5.88E-01	8271	6.09E-01	2.11148	115	1.97E-01	8332	8.58E-01	11904	8.88E-01	0.72141	33	4.54E-02	1800	1.86E-01	2620	1.93E-01
22	2.07646	101	1.39E-01	5536	5.72E-01	8057	5.93E-01	2.08238	113	1.94E-01	8217	8.46E-01	11740	8.76E-01	0.68076	31	4.28E-02	1700	1.76E-01	2480	1.82E-01
23	2.04557	99	1.37E-01	5454	5.64E-01	7937	5.85E-01	2.11137	115	1.97E-01	8331	8.58E-01	11903	8.88E-01	0.65031	30	4.09E-02	1630	1.68E-01	2370	1.74E-01
24	2.14837	104	1.44E-01	5728	5.92E-01	8336	6.14E-01	2.11785	115	1.98E-01	8357	8.60E-01	11940	8.91E-01	1.01713	46	6.40E-02	2540	2.63E-01	3700	2.72E-01
25	2.16315	105	1.45E-01	5767	5.96E-01	8393	6.18E-01	2.14424	117	2.00E-01	8461	8.71E-01	12088	9.02E-01	0.89288	41	5.62E-02	2230	2.31E-01	3250	2.39E-01
26	2.1548	105	1.45E-01	5745	5.94E-01	8361	6.16E-01	2.141	117	2.00E-01	8448	8.70E-01	12070	9.01E-01	0.80236	37	5.05E-02	2010	2.07E-01	2920	2.15E-01
27	2.15821	105	1.45E-01	5754	5.95E-01	8374	6.17E-01	2.1498	117	2.01E-01	8483	8.73E-01	12120	9.04E-01	0.7479	34	4.71E-02	1870	1.93E-01	2720	2.00E-01
28	2.12826	103	1.43E-01	5674	5.87E-01	8258	6.08E-01	2.08075	113	1.94E-01	8211	8.45E-01	11730	8.75E-01	0.70838	32	4.46E-02	1770	1.83E-01	2580	1.90E-01
29	2.09142	102	1.40E-01	5576	5.77E-01	8115	5.98E-01	2.12565	116	1.98E-01	8388	8.63E-01	11984	8.94E-01	0.66551	30	4.19E-02	1660	1.72E-01	2420	1.78E-01
30	2.08516	101	1.40E-01	5559	5.75E-01	8091	5.96E-01	2.1183	115	1.98E-01	8359	8.60E-01	11942	8.91E-01	0.65513	30	4.12E-02	1640	1.69E-01	2380	1.76E-01
31	2.00598	98	1.35E-01	5348	5.53E-01	7783	5.73E-01	2.15053	117	2.01E-01	8486	8.74E-01	12124	9.05E-01	0.99733	46	6.28E-02	2490	2.58E-01	3630	2.67E-01
32	2.11385	103	1.42E-01	5636	5.83E-01	8202	6.04E-01	2.1322	116	1.99E-01	8414	8.69E-01	12020	8.97E-01	0.86171	39	5.42E-02	2150	2.23E-01	3130	2.31E-01
33	2.08897	102	1.40E-01	5569	5.76E-01	8105	5.97E-01	2.12344	116	1.98E-01	8379	8.63E-01	11971	8.93E-01	0.76834	35	4.83E-02	1920	1.99E-01	2790	2.06E-01
34	2.12553	103	1.43E-01	5667	5.86E-01	8247	6.07E-01	2.14106	117	2.00E-01	8449	8.70E-01	12070	9.01E-01	0.73744	34	4.64E-02	1840	1.91E-01	2680	1.98E-01
35	2.16759	105	1.45E-01	5779	5.98E-01	8411	6.19E-01	2.19818	120	2.05E-01	8674	8.93E-01	12392	9.25E-01	0.71674	33	4.51E-02	1790	1.85E-01	2610	1.92E-01
36	2.15743	105	1.45E-01	5752	5.95E-01	8371	6.17E-01	2.13013	116	1.99E-01	8405	8.65E-01	12009	8.96E-01	0.67209	31	4.23E-02	1680	1.74E-01	2440	1.80E-01
37	2.11269	103	1.42E-01	5633	5.82E-01	8197	6.04E-01	2.14218	117	2.00E-01	8453	8.70E-01	12077	9.01E-01	0.65626	30	4.13E-02	1640	1.70E-01	2390	1.76E-01
38	2.10176	102	1.41E-01	5604	5.79E-01	8155	6.01E-01	2.18238	119	2.04E-01	8612	8.86E-01	12303	9.18E-01	0.66822	31	4.20E-02	1670	1.73E-01	2430	1.79E-01
39	2.05338	100	1.38E-01	5475	5.66E-01	7967	5.87E-01	2.16424	118	2.02E-01	8540	8.79E-01	12201	9.10E-01	1.00301	46	6.31E-02	2510	2.59E-01	3650	2.69E-01
40	2.14345	104	1.44E-01	5715	5.91E-01	8317	6.13E-01	2.2027	120	2.05E-01	8692	8.95E-01	12418	9.26E-01	0.92448	42	5.82E-02	2310	2.39E-01	3360	2.48E-01

Εικόνα 4.1: Αρχείο εξόδου από 2^ο τρόπο επεξεργασίας (Script)

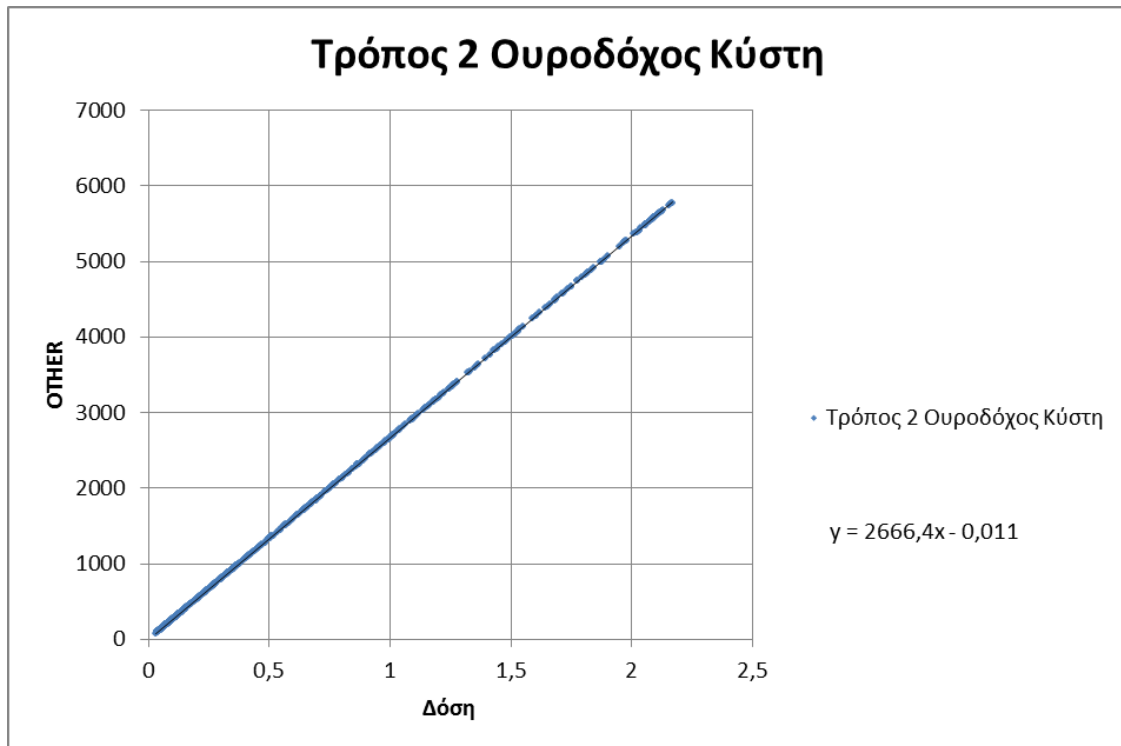
Συμπερασματικά, η χρήση του script βοήθησε να επιταχυνθούν οι υπολογισμοί. Τα αποτελέσματα είναι ορθά αφού και με τη βοήθεια του script έγιναν όλες οι προσομοιώσεις για κάθε μία τιμή δόσης από τις συνολικά 3000. Η πραγματοποίηση των προσομοιώσεων και με τους δύο τρόπους έκανε αντιληπτό πως τα αποτελέσματα του πρώτου τρόπου, παρ' ότι είναι στοχαστικός, δηλαδή προβλέπει τις βλάβες μέσω μια μαθηματικής σχέσης, είναι συγκρίσιμα με αυτά του δεύτερου τρόπου.

Το πλεονέκτημα της δεύτερης μεθόδου είναι το γεγονός ότι μπορούμε να προβλέπουμε με ακρίβεια, μέσω της μαθηματικής σχέσης που συνδέει τη δόση και τις βλάβες, την ποσότητα των βλαβών του DNA, γνωρίζοντας μόνο τη δόση. Έτσι, επιβεβαιώνεται πειραματικά η ικανότητα που έχει ο πρώτος τρόπος να μας καθορίζει τις τελικές βλάβες και τέλος μας δίνεται η δυνατότητα να προσομοιώνουμε πολύ μεγάλο πλήθος δεδομένων μέσω του MCDS που διαφορετικά θα ήταν ιδιαίτερα χρονοβόρο.

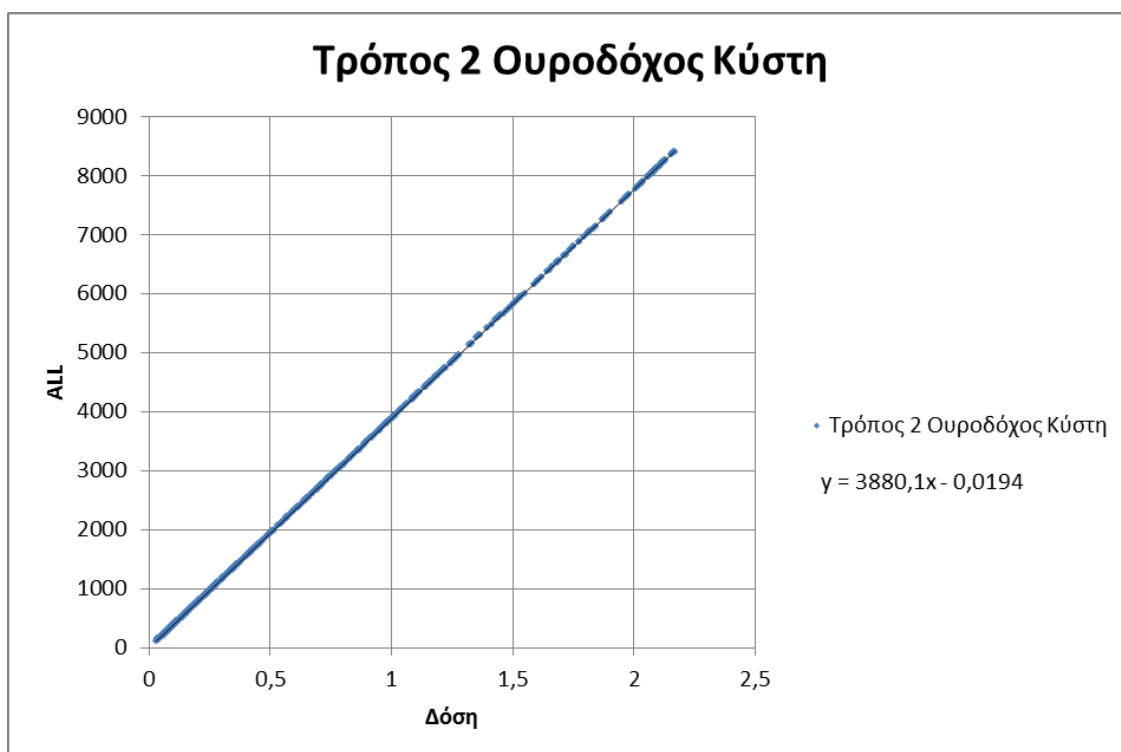
B1. Ουροδόχος Κύστη



Γράφημα 10: Το πλήθος των DSB στην ουροδόχο κύστη σε συνάρτηση με την απορροφούμενη δόση από το δεύτερο τρόπο

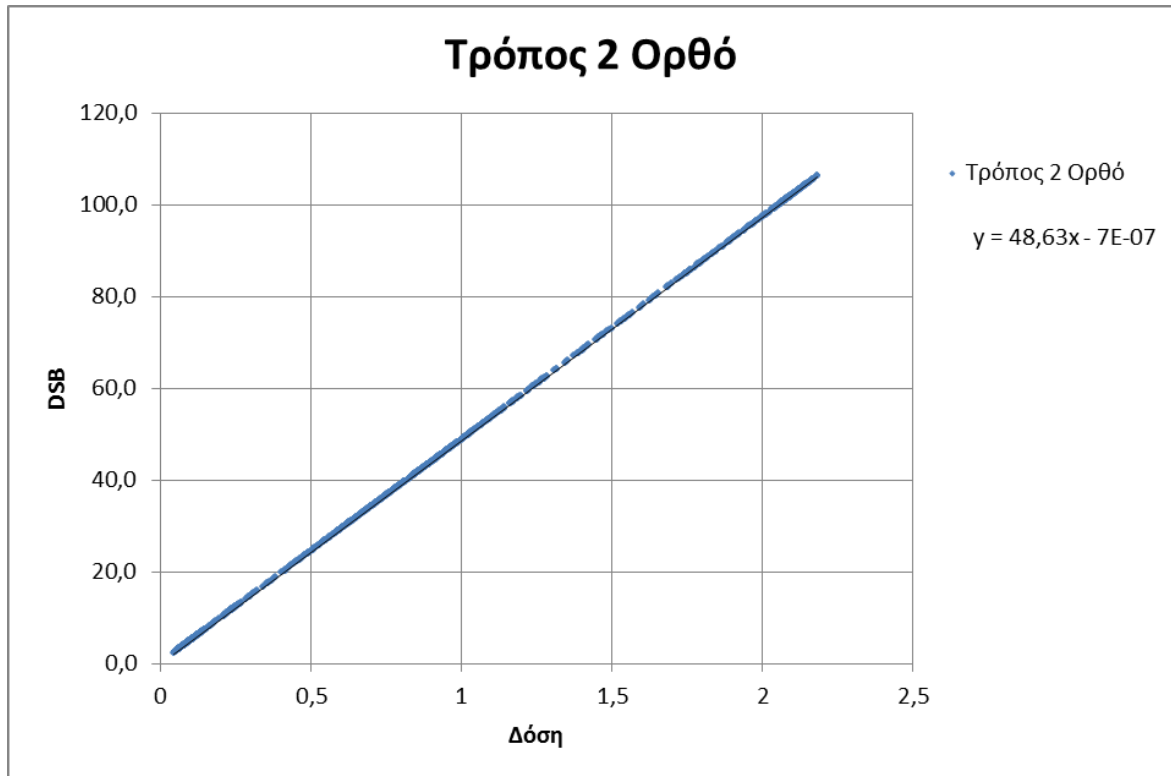


Γράφημα 11: Το πλήθος των υπόλοιπων βλαβών στην ουροδόχο κύστη σε συνάρτηση με την απορροφούμενη δόση από το δεύτερο τρόπο

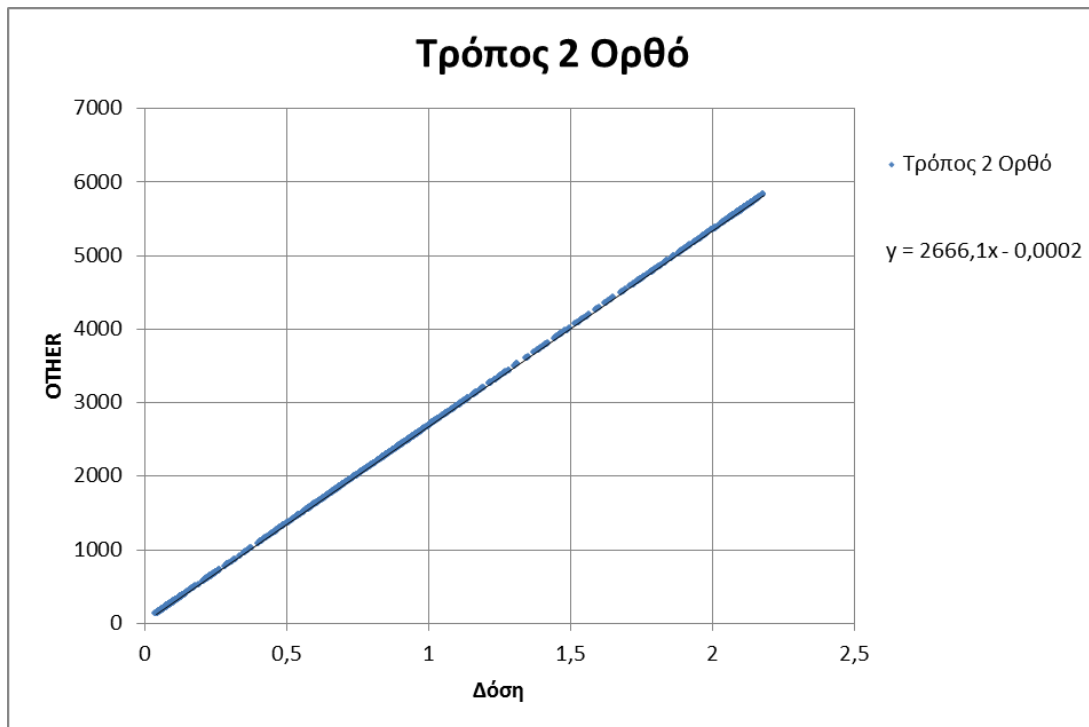


Γράφημα 12: Το πλήθος όλων των βλαβών στην ουροδόχο κύστη σε συνάρτηση με την απορροφούμενη δόση από το δεύτερο τρόπο

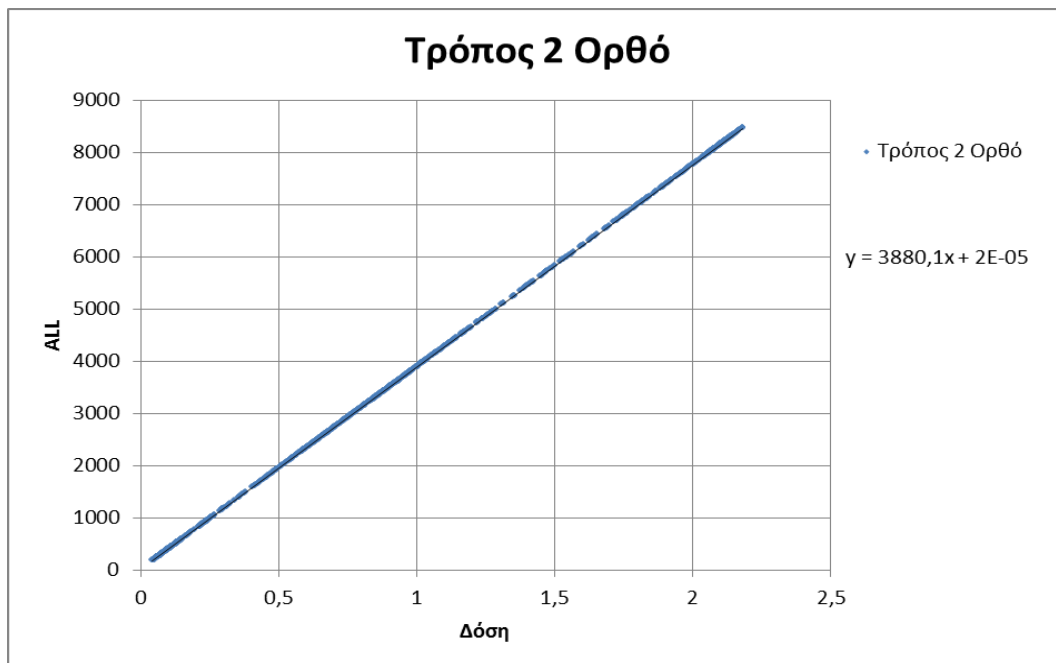
B2. Ορθό



Γράφημα 13: Το πλήθος των DSB στο ορθό σε συνάρτηση με την απορροφούμενη δόση από το δεύτερο τρόπο.

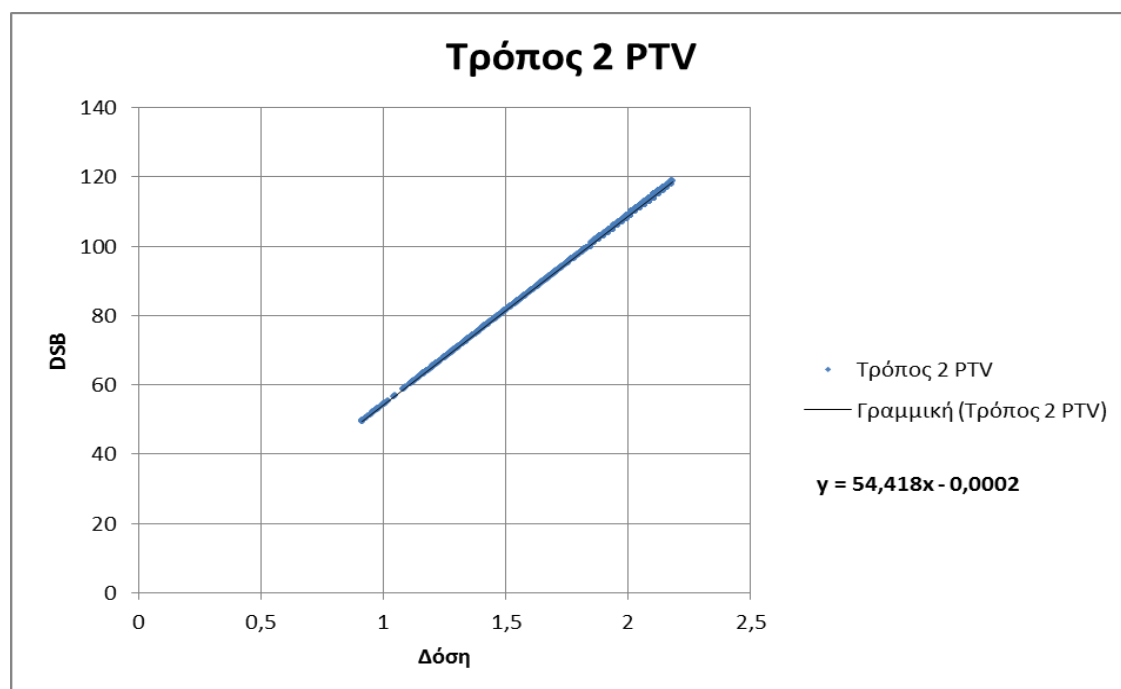


Γράφημα 14: Το πλήθος των 'OTHER' στο ορθό σε συνάρτηση με την απορροφούμενη δόση από το δεύτερο τρόπο

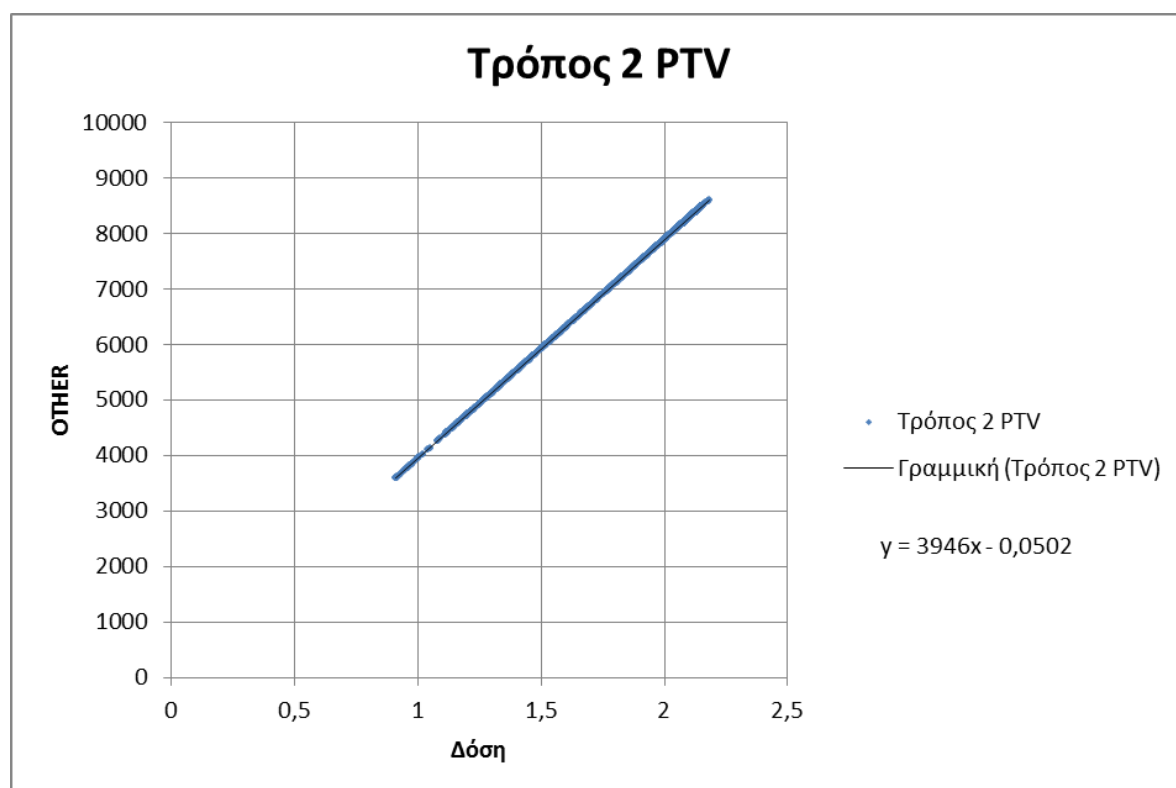


Γράφημα 15: Το πλήθος όλων των βλαβών στο ορθό σε συνάρτηση με την απορροφούμενη δόση από το δεύτερο τρόπο.

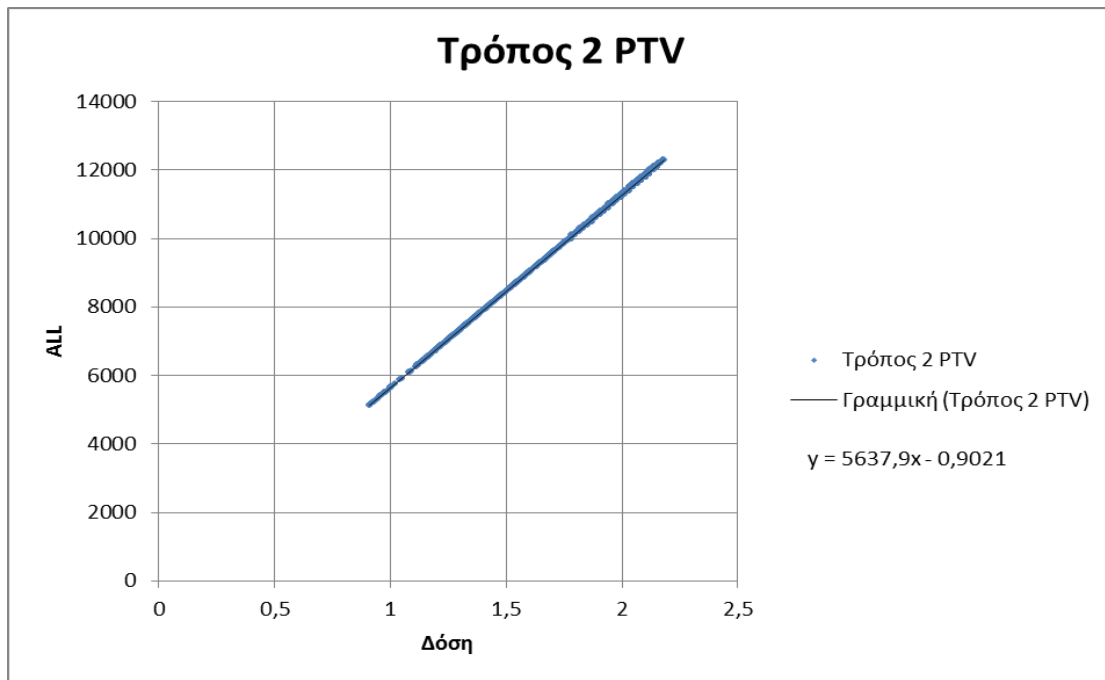
B3. PTV



Γράφημα 16: Το πλήθος των DSB στο PTV σε συνάρτηση με την απορροφούμενη δόση



Γράφημα 17: Το πλήθος των υπόλοιπων βλαβών στο PTV σε συνάρτηση με την απορροφούμενη δόση από το δεύτερο τρόπο



Γράφημα 18: Το πλήθος όλων των βλαβών στο ΡΤV σε συνάρτηση με την απορροφούμενη δόση από το δεύτερο τρόπο.

Κεφάλαιο 5

Σχολιασμός αποτελεσμάτων -Συμπεράσματα

Συνοψίζοντας τα αποτελέσματα της παρούσας εργασίας, οι δύο τρόποι που χρησιμοποιήθηκαν για να υπολογιστούν οι βλάβες του DNA είναι συγκρίσιμοι. Θα ακολουθήσει η σύγκριση των αποτελεσμάτων των δύο τρόπων που χρησιμοποιήθηκαν σε αυτή την εργασία και στη συνέχεια θα γίνει μια αναφορά στις εκτιμήσεις του LQ μοντέλου.

5.1 Σύγκριση των αποτελεσμάτων του MCDS 1^{ου} και 2^{ου} τρόπου επεξεργασίας δεδομένων (*script*)

Από την ανάλυση των αποτελεσμάτων των δύο μεθόδων που χρησιμοποιήθηκαν, επαληθεύεται και από τους δύο τρόπους η γραμμική σχέση ανάμεσα στο πλήθος των βλαβών του DNA και της απορροφούμενης δόσης για δόσεις μέχρι περίπου 2 Gy. Η γραμμική σχέση είναι εμφανής σε όλες τις περιπτώσεις βλαβών που μελετήθηκαν, δηλαδή στις δίκλωνες θραύσεις (DSB), στις υπόλοιπες βλάβες (OTHER), αλλά και στο σύνολό τους (ALL).

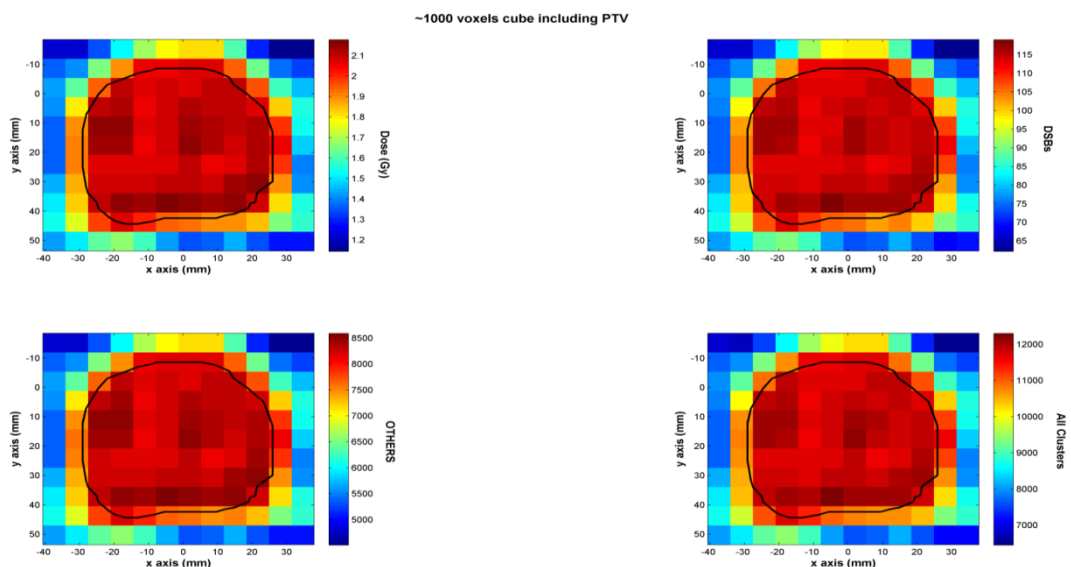
Από τις γραφικές παραστάσεις του τέταρτου κεφαλαίου, με την βοήθεια των προγραμμάτων που χρησιμοποιήθηκαν, δηλαδή του ORIGIN και του EXCEL, υπολογίστηκε και για τους δύο τρόπους η γραμμική σχέση που συνδέει τα μεγέθη και η οποία είναι της μορφής: $y = m * x + b$. Σε αυτές τις σχέσεις, επομένως, φαίνεται ο συντελεστής αναλογίας μεταξύ των δύο μεγεθών.

Στον Πίνακα 5.1 φαίνονται οι γραμμικές σχέσεις που προκύπτουν από τους δύο τρόπους για όλα τα ήδη των βλαβών που μελετήθηκαν. Παρατηρούμε ότι τα αποτελέσματα είναι συγκρίσιμα. Επιπλέον, βλέπουμε πως η μεγαλύτερη απόκλιση μεταξύ των δύο μεθόδων παρουσιάζεται στον συντελεστή αναλογίας όλων των βλαβών (ALL) που αφορούν στο PTV, δηλαδή τα καρκινικά κύτταρα. Η απόκλιση υπολογίστηκε περίπου 6% για τις δίκλωνες θραύσεις (DSB), 8% για τις υπόλοιπες βλάβες (OTHER) και το σύνολο των βλαβών (ALL).

Πίνακας 5.1: Οι γραμμικές σχέσεις όπως αυτές προέκυψαν από τις δύο μεθόδους.

5.1. Γραμμικές Σχέσεις				
		DSB	OTHER	ALL
PTV	1 ^{ος}	$Y = 51,19x \pm 0,9269$	$Y = 3658x \pm 0,9350$	$Y = 5231x \pm 0,9377$
	2 ^{ος}	$Y = 54,418x \pm 0,0002$	$Y = 3946x \pm 0,0502$	$Y = 5637,9x \pm 0,9021$
Ουροδόχος Κύστη	1 ^{ος}	$Y = 48,59x \pm 0,05302$	$Y = 2664x \pm 2,961$	$Y = 3877x \pm 4,308$
	2 ^{ος}	$Y = 48,3x \pm 0,0018$	$Y = 2666,4x \pm 0,011$	$Y = 3830,1x \pm 0,0194$
Ορθό	1 ^{ος}	$Y = 48,63x \pm 0,0009236$	$Y = 2666x \pm 0,0009641$	$Y = 3877x \pm 4,308$
	2 ^{ος}	$Y = 48,63x \pm 0,00001$	$Y = 2666,1x \pm 0,0002$	$Y = 3880,1x \pm 0,00002$

Το συμπέρασμα που μπορούμε να βγάλουμε είναι πως οι δύο μέθοδοι έχουν μικρή απόκλιση στα αποτελέσματά τους. Επιπλέον, με δεδομένο πως η δεύτερη μέθοδος είναι πιο πρακτική σχετικά με την ταχύτητα πραγματοποίησης των προσομοιώσεων, μπορούμε με αξιοπιστία να πραγματοποιήσουμε τις απαραίτητες προσομοιώσεις με τη δεύτερη μέθοδο.



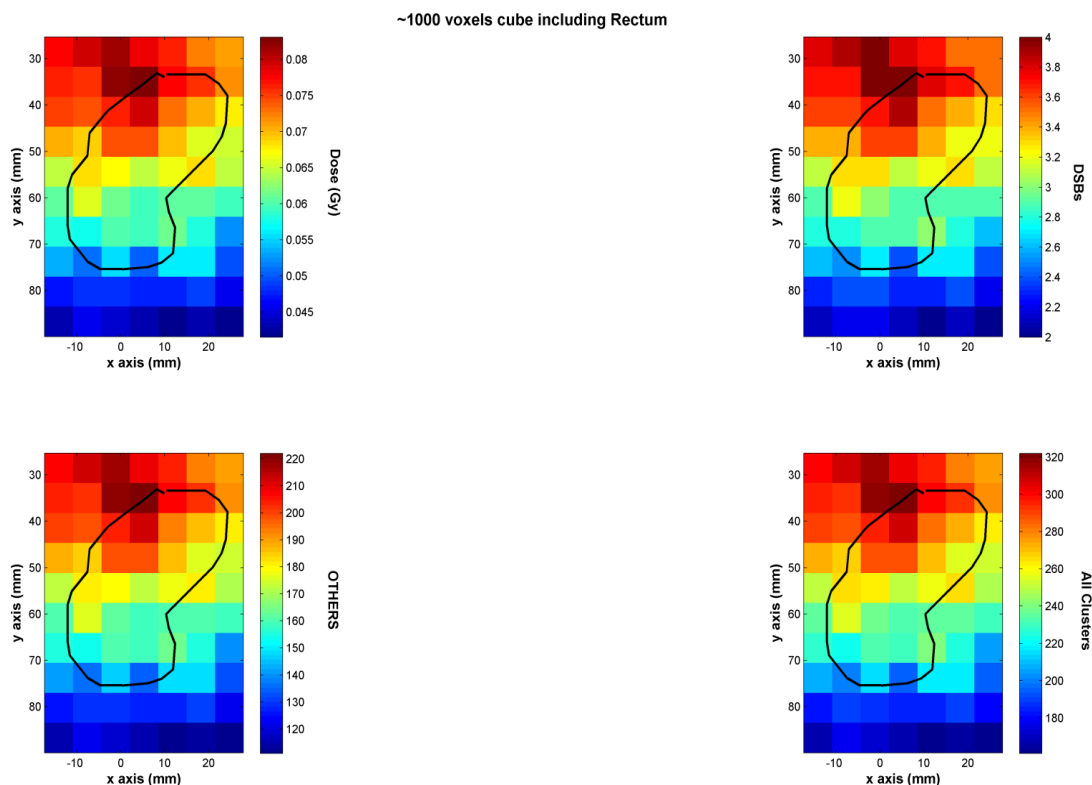
Εικόνα 5.1 Η δόση που λαμβάνει ο προστάτης και οι επαγόμενες ομαδοποιημένες βλάβες του DNA από μια συνεδρία ακτινοθεραπείας.

Στην παραπάνω εικόνα οπτικοποιούνται τα αποτελέσματα των υπολογισμών της δόσης ανά voxel που απορροφά το PTV, δηλαδή ο προστάτης και οι γειτονικοί ιστοί, ανά συνεδρία και οι επαγόμενες βλάβες του DNA. Στην πρώτη εικόνα φαίνεται ότι ολόκληρος ο όγκος του PTV λαμβάνει δόση τουλάχιστον 2 Gy. Ακόμη, παρατηρούμε ότι πολύ μικρό μέρος των γειτονικών ιστών, έξω από το PTV, λαμβάνει δόση από 1,8 έως 2 Gy. Τέλος, οι ιστοί που βρίσκονται ένα εκατοστό έξω από το PTV δέχονται δόση περίπου 1,5 Gy.

Στην διπλανή εικόνα παρουσιάζονται οι θραύσεις διπλής έλικας που προκαλούνται από την προαναφερθείσα κατανομή της δόσης στους ιστούς. Στην εικόνα φαίνεται η ίδια συμπεριφορά που παρατηρείται και στην κατανομή της δόσης, δηλαδή το PTV παρουσιάζει το μέγιστο πλήθος βλαβών DSBs πάνω από 100, ενώ αυτό μειώνεται όσο απομακρυνόμαστε από τα όρια του PTV.

Η ίδια συμπεριφορά παρατηρείται, επίσης, και στην αναπαράσταση των OTHER (NON-DSB clusters), δηλαδή των υπόλοιπων βλαβών. Στο εσωτερικό του PTV όλα τα voxels έχουν πλήθος βλαβών πάνω από 8000, ενώ αυτά που βρίσκονται ένα εκατοστό έξω από το όριο του PTV παρουσιάζουν βλάβες κάτω από 6000 περίπου.

Παρόμοια είναι τα αποτελέσματα του συνόλου των βλαβών, `ALL`. Στο εσωτερικό του PTV όλα τα voxels έχουν πλήθος βλαβών πάνω από 11000, ενώ αυτά που βρίσκονται ένα εκατοστό έξω από το όριο του PTV παρουσιάζουν βλάβες κάτω από 9000 περίπου.



Εικόνα 5.2 Η δόση που λαμβάνει το ορθό και οι επαγόμενες βλάβες του DNA από μια συνεδρία ακτινοθεραπείας.

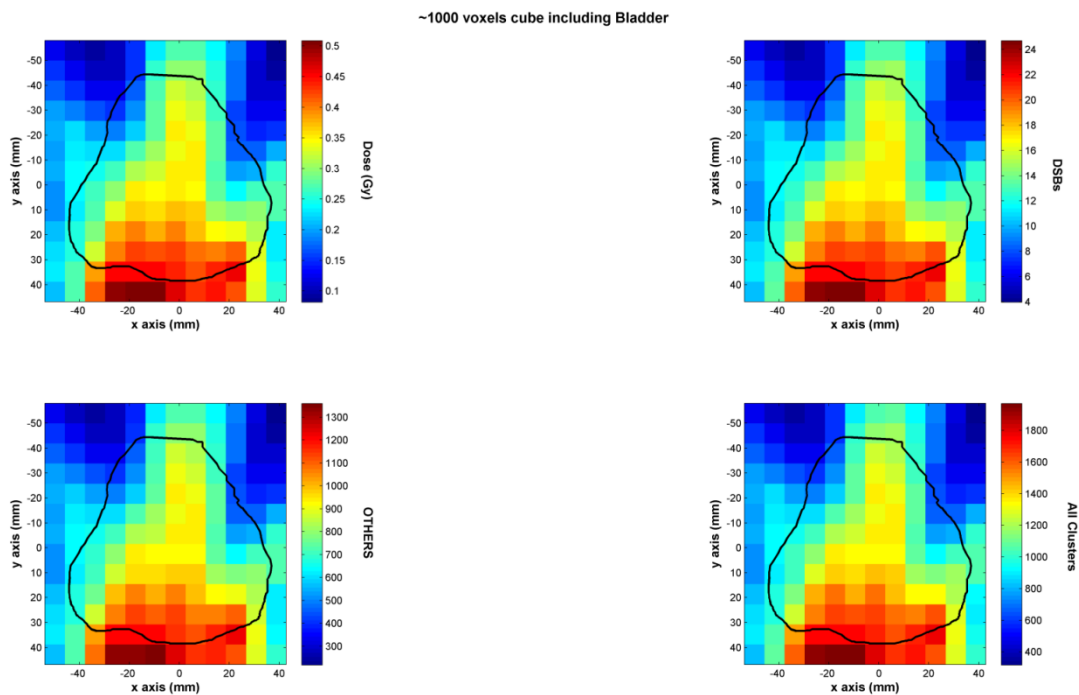
Στην παραπάνω εικόνα οπτικοποιούνται τα αποτελέσματα των υπολογισμών της δόσης ανά voxel που απορροφά το ορθό ανά συνεδρία και οι επαγόμενες βλάβες του DNA. Στην πρώτη εικόνα φαίνεται πολύ μικρό ποσοστό του ορθού λαμβάνει δόση πάνω από 0,075 Gy ανά συνεδρία, ένα άλλο μέρος, περίπου το 30 % λαμβάνει δόση από 0,065 έως 0,075 Gy, τέλος το υπόλοιπο δέχεται δόση κάτω από 0,065 Gy ανά συνεδρία.

Στην διπλανή εικόνα παρουσιάζονται οι θραύσεις διπλής έλικας που προκαλούνται από την προαναφερθείσα κατανομή. Στην εικόνα φαίνεται η ίδια συμπεριφορά που παρατηρείται και στην κατανομή της δόσης, δηλαδή μικρό ποσοστό του ορθού παρουσιάζει το μέγιστο πλήθος βλαβών DSBs πάνω από 3,5, ενώ στο υπόλοιπο τα DSBs είναι 3,2.

Η ίδια συμπεριφορά παρατηρείται επίσης και στην αναπαράσταση των OTHER, των άλλων βλαβών, δηλαδή μικρό ποσοστό του ορθού παρουσιάζει το μέγιστο πλήθος βλαβών πάνω από 210, ενώ στο μεγαλύτερο μέρος του ορθού το πλήθος των βλαβών που παρουσιάζονται είναι κάτω από 160 περίπου.

Παρόμοια είναι τα αποτελέσματα του συνόλου των βλαβών, ALL. Λίγα από τα voxels έχουν πλήθος βλαβών πάνω από 300, ενώ τα περισσότερα παρουσιάζουν κάτω από 260 περίπου βλάβες.

Τα αποτελέσματα αυτά είναι ενθαρρυντικά. Με τη θεραπεία του καρκίνου του προστάτη παρουσιάζεται τόσο οξεία, όσο και χρόνια πρωκτίτιδα. Η φλεγμονή του πρωκτού παρουσιάζεται γιατί είναι μια ακτινοευαίσθητη περιοχή και βρίσκεται κοντά στην υπό ακτινοβολία περιοχή του προστάτη. Ο πρωκτός παρουσιάζει volume effect, δηλαδή ακτινοβολείται μερικώς όταν γίνεται βραχυθεραπεία με εμφυτεύματα ή conformal ακτινοθεραπεία. Μελέτες των ιστογραμμάτων δόσης – όγκου δείχνουν πως η τοξικότητα εξαρτάται από τον όγκο του πρωκτού που λαμβάνει δόση μεγαλύτερη των 70 Gy (σε συνεδρίες ≤ 2 Gy). Επιπλέον, επηρεάζεται από τον όγκο που έχει λάβει ενδιάμεσες δόσεις (40 -50 Gy), γιατί αυτές οι περιοχές φαίνεται να επηρεάζουν το φαινόμενο της επιδιόρθωσης σε μια περιοχή υψηλής δόσης (ICRP 2011).



Εικόνα 5.3 Η δόση που λαμβάνει η ουροδόχος κύστη και οι επαγόμενες βλάβες του DNA από μια συνεδρία ακτινοθεραπείας.

Στην παραπάνω εικόνα οπτικοποιούνται τα αποτελέσματα των υπολογισμών της δόσης ανά voxel που απορροφά η ουροδόχος κύστη και οι επαγόμενες βλάβες του

DNA. Στην πρώτη εικόνα φαίνεται ότι όλη η ουροδόχος κύστη δέχεται δόση μικρότερη από 0,5 Gy ανά συνεδρία, ένα μικρό ποσοστό της ουροδόχου κύστης λαμβάνει δόση από 0,5 Gy έως 0,4 Gy ανά συνεδρία, ένα άλλο μέρος, περίπου το 30 %, λαμβάνει δόση από 0,4 έως 0,25 Gy. Τέλος, το υπόλοιπο δέχεται δόση περίπου από 0,1 Gy ανά συνεδρία.

Στην διπλανή εικόνα παρουσιάζονται οι θραύσεις διπλής έλικας που προκαλούνται από την προαναφερθείσα κατανομή. Στην εικόνα φαίνεται η ίδια συμπεριφορά που παρατηρείται και στην κατανομή της δόσης, δηλαδή μικρό ποσοστό της κύστης παρουσιάζει το μέγιστο πλήθος βλαβών DSBs πάνω από 20, ενώ στο μεγαλύτερο μέρος τα DSBs είναι κάτω από 12 ανά voxel.

Η ίδια συμπεριφορά παρατηρείται, επίσης, και στην αναπαράσταση των OTHER, των άλλων βλαβών, δηλαδή μικρό ποσοστό του ορθού παρουσιάζει το μέγιστο πλήθος βλαβών- πάνω από 1000, ενώ στο μεγαλύτερο μέρος του ορθού το πλήθος των βλαβών που παρουσιάζονται είναι κάτω από 700 περίπου ανά voxel.

Παρόμοια είναι τα αποτελέσματα του συνόλου των βλαβών, ALL. Λίγα από τα voxels έχουν πλήθος βλαβών πάνω από 1600, ενώ τα περισσότερα παρουσιάζουν κάτω από 1000 περίπου βλάβες ανά voxel.

5.2 Οι καμπύλες επιβίωσης σύμφωνα με το LQ model

Σύμφωνα με το γραμμικό – τετραγωνικό πρότυπο (linear-quadratic model) ή συντομογραφικά μοντέλο LQ, ο κυτταρικός θάνατος και οι καμπύλες επιβίωσης εξαρτώνται από τη δόση και τους αριθμούς α και β του κυττάρου. Όπως έχει ήδη αναφερθεί στο 2^ο Κεφάλαιο, οι παράμετροι της καμπύλης επιβίωσης εμφανίζονται σαν λόγος α/β . Αυτός ο λόγος ελέγχει το γενικό σχήμα της καμπύλης επιβίωσης, δηλαδή αρκεί αυτός ο λόγος να είναι γνωστός για έναν ιστό για να εφαρμόσουμε την εξίσωση.

Παρακάτω παρουσιάζεται η καμπύλη επιβίωσης των κυττάρων σε συνάρτηση με τη δόση. Σε αυτή τη γραφική χρησιμοποιήθηκαν οι τιμές δόσης μέχρι 2,2 Gy και στη συνέχεια υπολογίστηκαν, για τον προστάτη, το ορθό και την ουροδόχο κύστη, οι τιμές της επιβίωσης από τη σχέση: $S = e^{-(\alpha D + \beta D^2)}$.

Σε αυτές τις σχέσεις έχουν χρησιμοποιηθεί οι τιμές των α και β για κάθε όργανο όπως φαίνονται στον παρακάτω πίνακα.

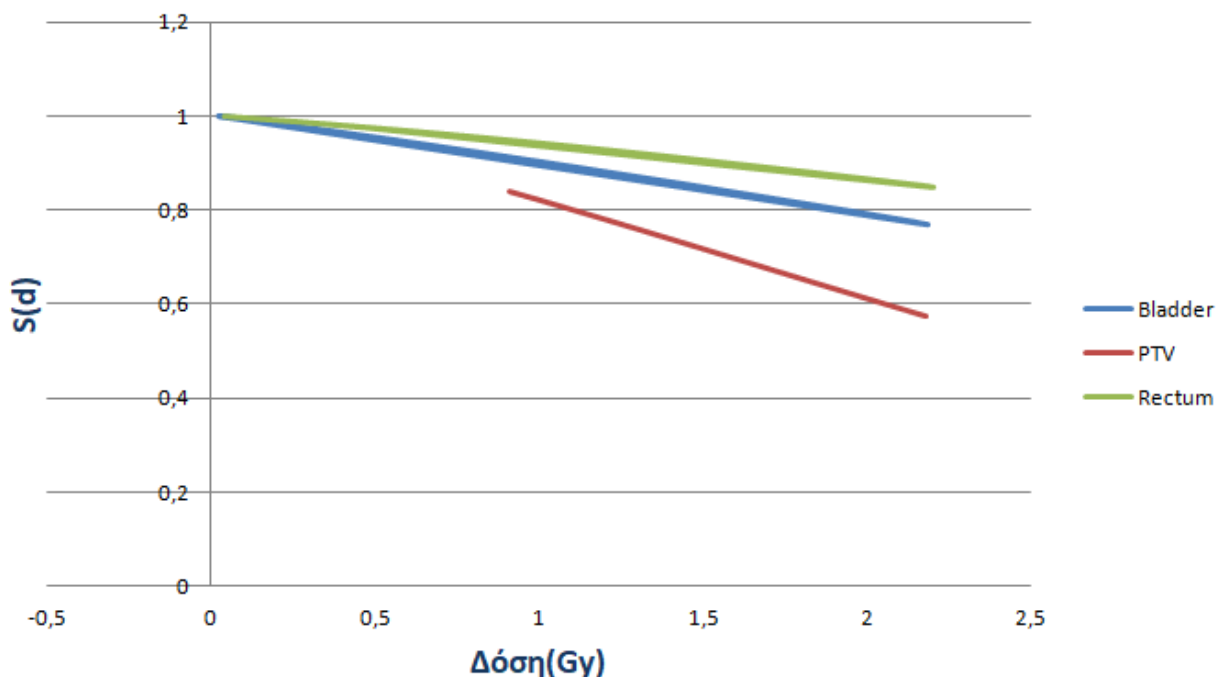
Πίνακας 5.2: Οι συντελεστές α και β σύμφωνα με το LQ model.

	α (Gy ⁻¹)	β (Gy ⁻²)
Προστάτης	0,15	0,0484
Ορθό	0,0484	0,0124
Ουροδόχος Κύστη	0,0878	0,0146

I. Μαυραγάνη, “Theoretical calculations of clustered DNA damage in tissues for radiotherapy applications”, 2016 [22] [23].

Οι τιμές αυτές χρησιμοποιήθηκαν από τη βιβλιογραφία που είχαμε στη διάθεσή μας, ώστε να κάνουμε τις καμπύλες επιβίωσης για τα τρία όργανα (ουροδόχος κύστη, ορθό και προστάτης).

Καμπύλη Επιβίωσης



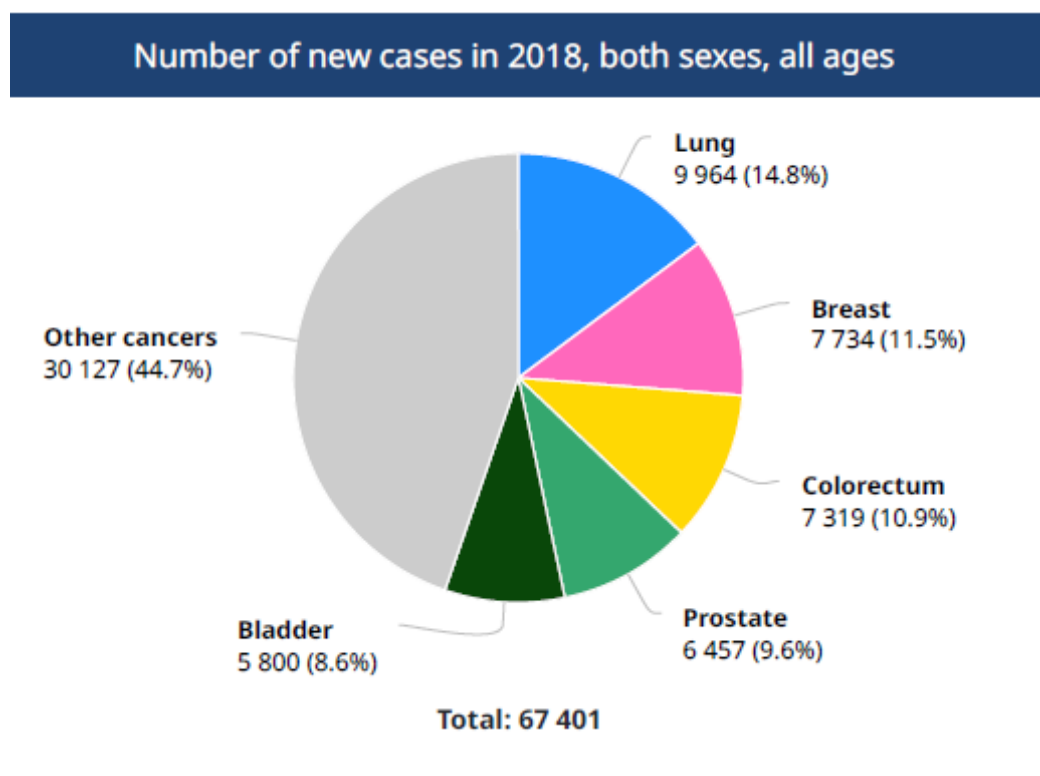
Εικόνα 5.4 Γραφική αναπαράσταση της καμπύλης επιβίωσης των κυττάρων του προστάτη, του ορθού και της ουροδόχου κύστης σε συνάρτηση με τη δόση.

Από τη γραφική αναπαράσταση της καμπύλης επιβίωσης παρατηρούμε πως με την αύξηση της δόσης μειώνεται αρκετά το ποσοστό επιβίωσης για τα κύτταρα της ουροδόχου κύστης. Αντίθετα, για τα κύτταρα του προστάτη και του ορθού το αντίστοιχο ποσοστό επιβίωσης παραμένει σχεδόν σταθερό για δόσεις μέχρι 2 Gy.

5.3 Ο έλεγχος του καρκίνου του προστάτη, το LQ model και το MCDS. Αναγκαιότητα και μελλοντικές εξελίξεις

Παγκοσμίως, ο καρκίνος του προστάτη έρχεται δεύτερος σε συχνότητα διάγνωσης στους άνδρες και είναι η πέμπτη συχνότερη μορφή καρκίνου συνολικά. Στην Ελλάδα, το 2018 η συχνότητα του καρκίνου του προστάτη παρατηρήθηκε στο 9,6% (6457 περιστατικά) [1]. Στο διάγραμμα που ακολουθεί φαίνεται η συχνότητα

κάθε είδους καρκίνου στην Ελλάδα, με το καρκίνο του προστάτη αδένα να είναι ο τέταρτος συχνότερος.



Εικόνα 5.1: Η ποσοστιαία απεικόνιση όλων των καρκίνων στην Ελλάδα ανά 100.000 πολίτες της χώρας [38].

Στον καρκίνο του προστάτη το ειδικό προστατικό αντιγόνο (PSA) είναι συνήθως αυξημένο (φυσιολογικά κυμαίνεται μεταξύ 0.1 – 4 ng/ml). Η σταδιοποίηση είναι κατά Jewett – Whitmore:

ΣΤΑΔΙΑ - περιγραφή:

A Μη ψηλαφητός

A1 Καλά διαφοροποιημένος όγκος μικρότερος από 15 mm.

A2 Διάχυτος, ασαφώς διαφοροποιημένος όγκος.

B ψηλαφητός όγκος που περιορίζεται στον προστάτη αδένα

- B1 Όγκος μικρότερος από 15 mm
- B2 Όγκος μεγαλύτερος από 15 mm
- C Εστιακός όγκος με καψική συμμετοχή
 - C1 Καψική διήθηση
 - C2 Καψική ρήξη
 - C3 Συμμετοχή των σπερματικών κυστιδίων
- D Απομακρυσμένες μεταστάσεις
 - D1 Συμμετοχή πυελικών λεμφαδένων
 - D2 Συμμετοχή εξωπυελικών λεμφαδένων [36]

Η ακτινοθεραπεία είναι μία από τις βασικές μεθόδους θεραπείας του προστάτη. Περίπου 30% των ασθενών με καρκίνο του προστάτη υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία. Η πιο κοινή μορφή θεραπείας είναι η εξωτερική ακτινοθεραπεία (EBRT) και επιπλέον με τις νέες, βελτιωμένες τεχνολογίες που χρησιμοποιούνται, η βραχυθεραπεία χρησιμοποιείται ξανά με τη χρήση προσωρινών ή μόνιμων πηγών χαμηλού και υψηλού ρυθμού δόσης [24].

Με βάση τα παραπάνω στοιχεία, αποδεικνύεται η σπουδαιότητα της μελέτης της ακτινοβιολογικής συμπεριφοράς των καρκινικών κυττάρων του προστάτη και των γειτονικών υγιών ιστών και οργάνων. Τα καρκινικά κύτταρα του προστάτη είναι πολύ ευαίσθητα στις αλλαγές του σε σχέση με άλλα καρκινικά κύτταρα [39]. Αυτή η ιδιαιτερότητα των καρκινικών κυττάρων του προστάτη είναι ο λόγος που είναι ζωτικής σημασίας η μελέτη της ανταπόκρισής τους στην ακτινοβολία.

Έχει υπολογιστεί ότι ο λόγος a/b για τον προστάτη ισούται με 1,5 Gy. Με βάση αυτό, καταλήγουμε πως η βραχυθεραπεία υψηλού ρυθμού δόσης (HDR) προκύπτει πως είναι κατάλληλη για τον καρκίνο του προστάτη. Αν γίνει κατάλληλος σχεδιασμός, η HDR μπορεί να είναι εξίσου αποδοτική με τη βραχυθεραπεία χαμηλού ρυθμού δόσης, με επιπλέον όφελος στη λειτουργικότητά της και στην αξιοπιστία χάρης στην καλή κατανομή δόσης. Παράλληλα, η εξωτερική ακτινοθεραπεία μπορεί να σχεδιαστεί με χρήση μεγαλύτερων δόσεων ανά ημέρα [24].

Από τα παραπάνω προκύπτει πως σε ακόλουθη εργασία θα μπορούσε να μελετηθεί ενδελεχώς η σχέση μεταξύ δόσης και βλαβών του DNA για δόσεις σε αυτή την περιοχή.

Είναι ευρέως αποδεκτό πως οι θραύσεις διπλής έλικας (DSBs) είναι το βασικό είδος βλάβης που είναι υπεύθυνο για τον κυτταρικό θάνατο. Αυτό ισχύει για ένα μεγάλο εύρος δόσεων και ρυθμών δόσης που χρησιμοποιούνται στην ακτινοθεραπεία.

Αν και το κλασικό LQ μοντέλο με τον όρο πρώτης τάξης για την επιδιόρθωση συχνά εξηγεί επαρκώς τα αποτελέσματα μερικών πειραμάτων της ακτινοβιολογίας, πολλές φορές προτείνεται πως οι DSB επανενώνονται με δύο ή και περισσότερους διαφορετικούς ρυθμούς. Επομένως, τα τελευταία χρόνια προτείνεται ένα νέο μοντέλο κινητικής διπλής-βλάβης (TLK model) για να παρέχει άμεση σύνδεση μεταξύ της βιοχημικής διαδικασίας των DSB και του κυτταρικού θανάτου. Το βασικό χαρακτηριστικό του TLK model είναι ότι η «οικογένεια» των πιθανών DSB διαχωρίζεται σε απλά και σύνθετα DSB, και κάθε είδος μπορεί να έχει τα δικά του χαρακτηριστικά επιδιόρθωσης [40].

Ουσιαστικά, το TLK μοντέλο χρησιμοποιείται προκειμένου να προκύψει μια LQ φόρμα που περιέχει δύο όρους επιδιόρθωσης πρώτης τάξης και να συνδέσει την ενδογενή ακτινοευαισθησία που χρησιμοποιείται στο ένα μοντέλο με τις παραμέτρους που χρησιμοποιούνται στο άλλο. Γενικά, το LQ και το TLK μοντέλο είναι χρήσιμο να χρησιμοποιούνται σαν συμπληρωματικά εργαλεία για την ανάλυση, αλλά και για την πρόβλεψη των ακτινοβιολογικών φαινομένων [40].

Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω, στη συνέχεια, με τη βοήθεια του MCDS μπορεί να εξεταστεί θεωρητικά και πρακτικά η σύνδεση μεταξύ του TLK και του LQ μοντέλου.

Τέλος, ένας κλάδος που αναπτύσσεται τα τελευταία χρόνια, είναι η βιοδοσιμετρία, δηλαδή η εκτίμηση της απορροφούμενης δόσης και της αντίστοιχης επικινδυνότητας των ιοντιζουσών ακτινοβολιών με βάση την απόκριση ενός βιολογικού δοσιμέτρου. Η βιοδοσιμετρία σε αντίθεση με τη κλασική δοσιμετρία δε χρησιμοποιεί TLD ή κάποιο άλλο φυσικό δοσίμετρο. Γνωρίζοντας τα συμπτώματα που προκύπτουν από την απορρόφηση της ακτινοβολίας μπορούμε να βάλουμε συμπεράσματα για την ακτινοβολία που έχει λάβει ο ασθενής.

Το DNA των κυττάρων είναι ο βιολογικός στόχος για την ιοντίζουσα ακτινοβολία, έτσι οποιαδήποτε μέθοδος ανάλυσης των αλλοιώσεων του κυτταρικού DNA θα μπορούσε να θεωρηθεί ως ένα βιολογικό δοσίμετρο, αν ικανοποιεί τα απαραίτητα κριτήρια [41]. Οι βλάβες αυτές μπορούν να παρατηρηθούν με διάφορες τεχνικές με τη βοήθεια βιοδεικτών. Από όλους τους βιοδείκτες οι πιο συχνοί είναι τα λεμφοκύτταρα του περιφερειακού αίματος στα οποία τα δικεντρικά χρωμοσώματα παρουσιάζουν θραύσεις του DNA [42]. Η ανάλυση της συχνότητας των θραύσεων ανά κύτταρο, που εξαρτάται από την απορροφούμενη δόση, και οι εξελίξεις στην κυτταρική και μοριακή βιολογία, κάνουν δυνατό τον υπολογισμό της έκθεσης των ασθενών στην ακτινοβολία χάρη στους βιοδείκτες

Οι μετρήσεις της βιοδοσιμετρίας μπορούν πιθανώς να είναι μια σημαντική δοσιμετρική μέθοδος που θα χρησιμοποιείται σε μακροχρόνιες μελέτες για τους κινδύνους που προκύπτουν από την έκθεση σε ακτινοβολία. Αυτές οι μελέτες

βασίζονται σε ακριβείς υπολογισμούς της δόσης από ολοσωματική ή μερική ακτινοβόληση οργάνων σε ασθενείς και υπολογίζουν την πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου [43].

Στα πλαίσια της βιοδοσιμετρίας, το MCDS μπορεί να βοηθήσει στον υπολογισμό των βλαβών του DNA και, στη συνέχεια, να υπολογιστούν οι πιθανές παρενέργειες της ακτινοθεραπείας στους υγιείς ιστούς, αλλά και η πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου.

5.4 Συμπεράσματα

Η ακτινοθεραπεία τα τελευταία χρόνια χρησιμοποιείται όλο και συχνότερα για τη θεραπεία των καρκινικών όγκων. Η ακτινοβολία, όμως, μπορεί να επάγει και δευτερογενείς καρκινογενέσεις σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε ακτινοθεραπεία. Επομένως, γίνεται κατανοητό πως είναι αναγκαίο να γίνεται μια εκτίμηση των πιθανών βλαβών που προκαλεί, όχι μόνο στις ακτινοβολούμενες περιοχές (όγκους), αλλά και στους γειτονικούς ιστούς.

Στην παρούσα εργασία, με τη χρήση της μεθόδου MCDS (MONTE CARLO DAMAGE SIMULATION), έναν αξιόπιστο υπολογιστικό τρόπο πρόβλεψης των βλαβών που πραγματοποιούνται από την ακτινοθεραπεία, μελετήσαμε τις επαγόμενες ομαδοποιημένες βλάβες για καρκινικά κύτταρα προστάτη, καθώς και για τα κύτταρα της ουροδόχου κύστης και του ορθού. Μέσα από τα αποτελέσματα των προσομοιώσεων που διεξήγαμε με δύο διαφορετικούς τρόπους επεξεργασίας των τιμών δόσης που λάβαμε (κλινικά δεδομένα), διαπιστώσαμε τη γραμμική εξάρτηση των τιμών δόσης και των επαγόμενων βλαβών του DNA. Ειδικότερα, θέτοντας ως βασική παράμετρο στο πρόγραμμα την τιμή της δόσης που λαμβάνει κάθε κύτταρο, όπως και κάποιων άλλων παραμέτρων (ποσοστό O_2 του ιστού, είδος ακτινοβολίας, χαρακτηριστικά του κυττάρου κ.α.), μπορούμε να καθορίσουμε τον αριθμό και το είδος των επαγόμενων βλαβών του DNA. Και κυρίως με τον 2ο τρόπο επεξεργασίας των δεδομένων μας- μέσω του κώδικα (script), μας δόθηκε η δυνατότητα να τρέξουμε προσομοιώσεις σε ένα μεγάλο πλήθος δεδομένων δόσης χωρίς την παρέμβαση του χρήστη, γεγονός που θα ήταν πολύ χρονοβόρο. Με τη χρήση των προσομοιώσεων Monte Carlo ήμασταν σε θέση να προβλέψουμε τα αναμενόμενα επίπεδα των κυριότερων ομαδοποιημένων βλαβών DNA στον όγκο, καθώς και τη σχέση αυτών με την επιβίωση των κυττάρων (LQ model). Οι πληροφορίες αυτές είναι απαραίτητες για την εκτίμηση-πρόβλεψη της σχετικής βιολογικής αποτελεσματικότητας (RBE), καθώς και του ελέγχου του όγκου, μέσα από ένα βελτιστοποιημένο πλάνο θεραπείας το οποίο θα στοχεύει στην ελαχιστοποίηση της δόσης που λαμβάνουν οι φυσιολογικοί ιστοί και της τοξικότητας που προκαλείται λόγω της ακτινοβολίας. Με αυτό τον τρόπο, γνωρίζουμε πλέον το βιολογικό αποτέλεσμα του DNA συναρτήσει της δόσης, καθιστώντας το ένα εν δυνάμει βιοδοσίμετρο. Η ενσωμάτωση της βιολογικής δοσιμετρίας μπορεί να αποβεί ζωτικής σημασίας για την πρόοδο της RT σε εξαιρετικά ακριβή και με απλά την απολύτως απαραίτητη δόση ως παράμετρο και τίποτα παραπάνω.

Συνοψίζοντας στα παραπάνω, συμπεραίνουμε ότι οι μελλοντικές πτυχές της ραδιοβιολογίας μπορούν να προβλεφθούν αναζητώντας τρόπους να αναλύσει τα καίρια προβλήματα και θεμελιώδη ζητήματα, όπως τον τύπο των επαγόμενων βλαβών, την καταστροφή του DNA και τους μηχανισμούς που υποκρύπτουν την επισκευή της βλάβης του DNA. Επομένως, ο ρόλος του Ιατρού Φυσικού θα πρέπει να είναι να αποκτήσει τη θεμελιώδη γνώση σχετικά με την κυτταρική και μοριακή φύση των αποτελεσμάτων της ακτινοβολίας προκειμένου να επιτευχθεί μια καλύτερη αντιμετώπιση των επιπτώσεων της θεραπείας του καρκίνου. Ίσως σε μερικά χρόνια, με την εξέλιξη της τεχνολογίας, θα μπορούσε να ενταχθεί ο υπολογισμός των επαγόμενων βλαβών στο επίπεδο του DNA στο πρωτόκολλο θεραπείας του καρκίνου του προστάτη αδένου, δηλαδή να γίνεται εξατομικευμένος υπολογισμός των καμπυλών επιβίωσης για κάθε ασθενή κατά το σχεδιασμό της θεραπείας. Έτσι, θα δίνεται η δυνατότητα να υπολογίζονται τα ποσοστά επιβίωσης των κυττάρων, τόσο του προστάτη, αλλά και των γειτονικών οργάνων, δηλαδή της ουροδόχου κύστης και του ορθού.

Παράρτημα Α Αρχείο Εξόδου

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

5.623 running time (min)
987654321 random number seed
10000 number of cells (nocs)
0.0000E+00 water-equivalent material (WEM) thickness (mg/cm²)
1.0095E+00 Desired dose to the cell nucleus (Gy)
6.4000E+00 DNA content (Gbp)

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

=====
DIAMETER 4V/S Volume Mass
(um) (um) (um³) (ng)

DNA --- --- 6.531E+00 6.531E-03
NUCLEUS 6.000E+00 4.000E+00 1.131E+02 1.131E-01
CYTOPLASM --- --- 0.000E+00 0.000E+00
CELL 6.000E+00 4.000E+00 1.131E+02 1.131E-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: e- (mass = 5.48580E-04 u = 5.10999E-01 MeV/c²)

1.00000E+00 MeV >= 1.27750E-06 MeV

1.82289E+03 MeV/u >= 2.32874E-03 MeV/u)

1.42197E+00 MeV (p*c = momentum x speed of light)

8.72030E-01 pm (de Broglie wavelength)
 2.95695E+00 = $\gamma = \frac{1}{\sqrt{1-\beta^2}}$ (Lorentz factor) ≥ 1
 1.00000E+00 ABS(effective charge); Barkas 1963
 9.41079E-01 $\beta = (v/c) \leq 1$
 1.12914E+00 $(z_{\text{eff}}/\beta)^2 \leq 2.000E+05$
 1.84239E-01 keV/um (total stopping power in H2O)
 1.82896E-01 keV/um (99.271% collisional)
 1.34323E-03 keV/um (0.729% radiative)
 4.38804E-01 CSDA range of particle (cm) in H2O

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

(WEM=0.00 um, cell=6.00 um, nucleus=6.00 um; total distance traveled to reach nucleus=0.000 um of H2O).

=====

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

Incident Entry Exit Entry Exit

=====

KE (MeV)	1.0000E+00	1.0000E+00	9.9889E-01	1.0000E+00	9.9889E-01
(Zeff/beta)^2	1.1291E+00	1.1291E+00	1.1294E+00	1.1291E+00	1.1294E+00
LET (keV/um)	1.8290E-01	1.8290E-01	1.8291E-01	1.8290E-01	1.8291E-01
Res. Range (um)	4.3880E+03	4.3880E+03	4.3820E+03	4.3880E+03	4.3820E+03
DPUF1 (nGy-cm^2)	2.9300E-01	2.9300E-01	2.9302E-01	2.9300E-01	2.9302E-01
DPUF2 (nGy-cm^2)	---	2.9301E-01	---	2.9301E-01	---
Edep (keV)	---	7.3160E-01	---	7.3160E-01	---
YF (keV/um)	---	1.8290E-01	---	1.8290E-01	---
ZF (Gy)	---	1.0363E-03	---	1.0363E-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)

- 148679 segment length, nseg (bp per cell per Gy)
- 1300 number of strand breaks, sigSb (per cell per Gy)
- 3900 number of base damages, sigBd (per cell per Gy)
- 3.0 base damage to strand break ratio, f
- 9 minimum distance between clusters, Nmin (bp)
- 10 maximum distance between two Sb to compose a DSB, Ndsb (bp)
- 0.0 fraction Bl/Bd

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

- 5.0000E+00 % O2 concentration (=38.00 mmHg)
- 4.4664E-02 chemical repair probability (pcr)
- 9.5534E-01 O2 fixation probability (1-pcr)
- 1.0468E+00 Approx. HRF for SSB induction [=1/(1-pcr)]
- 1.0957E+00 Approx. HRF for DSB induction [1/(1-pcr)]^2

DMSO SIMULATION

- 5.0000E-01 fraction of non-scavengable 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).

=====

- 68.715 BD - one or more Bd (no Sb)
- 28.667 SSB - Sb (no auxiliary damage)
- 1.219 SSB+ - two Sb on the same strand
- 0.145 2SSB - two or more Sb on opposite strands separated by at least 10 bp

- 1.096 DSB - two Sb on opposite strands with a separation \leq 10 bp
- 0.142 DSB+ - DSB accompanied by one (or more) additional Sb within 10 bp separation
- 0.016 DSB++ - more than one DSB whether within the 10 bp separation or further apart
- 4.544 SSBc - fraction of complex damage (SSB+ and 2SSB) among SSBs
- 39.059 SSBcb - fraction of complex damage (SSB+ and 2SSB) among SSBs; base damage included
- 12.587 DSBc - fraction of complex damage (DSB+ and DSB++) among DSBs
- 49.719 DSBcb - fraction of complex damage (DSB+ and DSB++) among DSBs; base damage included

=====

=====

TABLE 2. Number of clusters per cell (DNA=6.400 Gbp, AD=1.010 Gy).

=====

=====

	Number of DSB		SSB		OTHER		ALL CLUSTERS	
	Average	SEM	Average	SEM	Average	SEM	Average	SEM
1	---	---	7.16878E+02	1.97698E-01	2.15099E+03	3.75551E-01	2.86786E+03	4.49196E-01
2	2.47315E+01	5.03475E-02	3.11649E+02	1.61081E-01	4.32113E+02	1.80443E-01	7.68494E+02	2.34485E-01
3	1.48827E+01	3.90639E-02	1.03901E+02	9.83221E-02	8.65759E+01	8.99861E-02	2.05360E+02	1.31145E-01
4	6.17557E+00	2.57567E-02	3.14741E+01	5.68107E-02	1.74205E+01	4.23711E-02	5.50701E+01	7.32199E-02
5	2.22456E+00	1.53427E-02	9.09262E+00	3.06552E-02	3.49928E+00	1.92361E-02	1.48165E+01	3.85610E-02
6	7.36425E-01	8.86417E-03	2.50787E+00	1.63361E-02	7.02290E-01	8.72609E-03	3.94659E+00	2.02516E-02
7	2.37758E-01	5.04455E-03	6.67617E-01	8.32180E-03	1.41384E-01	3.87459E-03	1.04676E+00	1.04478E-02
8	7.41916E-02	2.78222E-03	1.85210E-01	4.48438E-03	2.89660E-02	1.76211E-03	2.88367E-01	5.57561E-03
9	1.83056E-02	1.40862E-03	4.86714E-02	2.28326E-03	4.19953E-03	6.71183E-04	7.11766E-02	2.75664E-03
10	8.18369E-03	9.35207E-04	1.23832E-02	1.16816E-03	1.39984E-03	3.88013E-04	2.19668E-02	1.53745E-03
11	2.15360E-03	4.81103E-04	2.69200E-03	5.37754E-04	3.23040E-04	1.86489E-04	5.16865E-03	7.44275E-04
12	7.53761E-04	2.84809E-04	1.29216E-03	3.72810E-04	1.07680E-04	1.07680E-04	2.15360E-03	4.81103E-04
13	---	---	1.07680E-04	1.07680E-04	---	---	1.07680E-04	1.07680E-04
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 4.90921E+01 6.77598E-02 1.17642E+03 1.52417E-01 2.69147E+03 2.78301E-01 3.91699E+03 2.88474E-01

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=6.400 Gbp, ZF=0.00104 Gy).

Number of lesions	DSB		SSB		OTHER		ALL CLUSTERS	
	Average	SEM	Average	SEM	Average	SEM	Average	SEM
1	---	---	7.35910E-01	2.02947E-04	2.20809E+00	3.85521E-04	2.94400E+00	4.61122E-04
2	2.53881E-02	5.16842E-05	3.19923E-01	1.65358E-04	4.43585E-01	1.85234E-04	7.88896E-01	2.40710E-04
3	1.52778E-02	4.01010E-05	1.06659E-01	1.00932E-04	8.88744E-02	9.23751E-05	2.10812E-01	1.34627E-04
4	6.33952E-03	2.64405E-05	3.23096E-02	5.83189E-05	1.78830E-02	4.34960E-05	5.65321E-02	7.51638E-05
5	2.28362E-03	1.57500E-05	9.33402E-03	3.14690E-05	3.59218E-03	1.97468E-05	1.52098E-02	3.95847E-05
6	7.55976E-04	9.09950E-06	2.57445E-03	1.67698E-05	7.20935E-04	8.95775E-06	4.05136E-03	2.07892E-05
7	2.44070E-04	5.17848E-06	6.85341E-04	8.54273E-06	1.45138E-04	3.97745E-06	1.07455E-03	1.07252E-05
8	7.61613E-05	2.85609E-06	1.90127E-04	4.60343E-06	2.97350E-05	1.80889E-06	2.96023E-04	5.72363E-06
9	1.87916E-05	1.44602E-06	4.99636E-05	2.34388E-06	4.31102E-06	6.89002E-07	7.30662E-05	2.82983E-06
10	8.40096E-06	9.60035E-07	1.27120E-05	1.19918E-06	1.43701E-06	3.98315E-07	2.25499E-05	1.57827E-06
11	2.21078E-06	4.93875E-07	2.76347E-06	5.52031E-07	3.31617E-07	1.91440E-07	5.30587E-06	7.64034E-07

12	7.73772E-07	2.92371E-07	1.32647E-06	3.82707E-07	1.10539E-07	0.00000E+00	2.21078E-06	4.93875E-07
13	---	---	1.10539E-07	0.00000E+00	---	---	1.10539E-07	0.00000E+00
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 5.03955E-02 6.95587E-05 1.20765E+00 1.56463E-04 2.76293E+00 2.85690E-04 4.02098E+00 2.96132E-04

TABLE 4. Cluster Length (in base pair)

Number of lesions	DSB		SSB		OTHER		ALL CLUSTERS	
	Average	SEM	Average	SEM	Average	SEM	Average	SEM
1	---	---	1.07680E+00	0.00000E+00	1.07680E+00	0.00000E+00	1.07680E+00	0.00000E+00
2	5.90340E+00	6.29765E-03	6.06673E+00	1.67006E-03	6.05562E+00	1.42572E-03	6.05518E+00	1.06263E-03
3	1.03852E+01	1.13331E-02	1.11369E+01	4.16874E-03	1.10475E+01	4.52848E-03	1.10447E+01	2.92113E-03
4	1.51207E+01	2.34634E-02	1.62063E+01	9.23705E-03	1.60276E+01	1.27058E-02	1.60275E+01	7.09527E-03
5	2.00336E+01	4.72151E-02	2.12696E+01	2.12474E-02	2.10410E+01	3.73493E-02	2.10370E+01	1.61894E-02
6	2.49045E+01	8.35576E-02	2.64012E+01	4.80786E-02	2.59855E+01	8.56370E-02	2.60440E+01	3.87925E-02
7	2.97882E+01	1.53084E-01	3.13965E+01	9.43584E-02	3.09350E+01	1.96046E-01	3.09546E+01	7.82924E-02
8	3.51410E+01	2.91380E-01	3.62492E+01	1.85900E-01	3.54899E+01	4.66730E-01	3.58547E+01	1.51678E-01
9	3.99666E+01	6.11774E-01	4.13839E+01	3.97409E-01	4.29340E+01	1.35779E+00	4.11021E+01	3.25662E-01
10	4.54240E+01	9.07152E-01	4.60738E+01	8.00989E-01	4.36519E+01	2.42507E+00	4.56734E+01	5.83080E-01

11	5.10404E+01	2.01360E+00	5.26771E+01	1.61031E+00	5.41990E+01	1.00694E+01	5.20903E+01	1.28910E+00
12	5.76858E+01	5.15805E+00	5.64424E+01	1.46676E+00	4.95329E+01	0.00000E+00	5.65321E+01	1.96000E+00
13	---	---	5.59937E+01	0.00000E+00	---	---	5.59937E+01	0.00000E+00
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 9.52809E+00 9.33884E-03 3.92738E+00 1.37172E-03 2.32852E+00 5.95823E-04 2.89898E+00 5.83715E-04

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

Number of lesions	DSB		SSB		OTHER		ALL CLUSTERS	
	Average	SEM	Average	SEM	Average	SEM	Average	SEM
1	---	---	5.38401E-01	0.00000E+00	5.38401E-01	0.00000E+00	5.38401E-01	0.00000E+00
2	2.92547E-01	5.10512E-04	2.65956E-01	1.15269E-04	2.67692E-01	1.00002E-04	2.67793E-01	7.45999E-05
3	2.04349E-01	3.22993E-04	1.87966E-01	1.07666E-04	1.89818E-01	1.18548E-04	1.89933E-01	7.68814E-05
4	1.75795E-01	3.71227E-04	1.61260E-01	1.29394E-04	1.63580E-01	1.79542E-04	1.63646E-01	1.00808E-04
5	1.60005E-01	4.82495E-04	1.48623E-01	1.90820E-04	1.50902E-01	3.52602E-04	1.50783E-01	1.49851E-04
6	1.50993E-01	6.25973E-04	1.40859E-01	3.11038E-04	1.43722E-01	5.68617E-04	1.43280E-01	2.63537E-04
7	1.45189E-01	8.91267E-04	1.36632E-01	4.81291E-04	1.38896E-01	1.02080E-03	1.38974E-01	4.14837E-04
8	1.39149E-01	1.34917E-03	1.34080E-01	7.63327E-04	1.37143E-01	1.90588E-03	1.35862E-01	6.49532E-04
9	1.36168E-01	2.27457E-03	1.32412E-01	1.65208E-03	1.26127E-01	3.93293E-03	1.33044E-01	1.29899E-03

10	1.31582E-01	2.71662E-03	1.30952E-01	2.72122E-03	1.39409E-01	1.02949E-02	1.31733E-01	1.94219E-03
11	1.29287E-01	5.94305E-03	1.24194E-01	4.38775E-03	1.24967E-01	1.96732E-02	1.26365E-01	3.49706E-03
12	1.27295E-01	1.25355E-02	1.24171E-01	3.20266E-03	1.40452E-01	0.00000E+00	1.26079E-01	4.64938E-03
13	---	---	1.34600E-01	0.00000E+00	---	---	1.34600E-01	0.00000E+00
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 2.41981E-01 2.89104E-04 4.21006E-01 5.27237E-05 4.80653E-01 2.73646E-05 4.59747E-01 2.47702E-05

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

TABLE 6. Cluster composition (% Sb per cluster)

Number of lesions	DSB		SSB		OTHER		ALL CLUSTERS	
	Average	SEM	Average	SEM	Average	SEM	Average	SEM
1	---	---	1.07680E+02	0.00000E+00	0.00000E+00	0.00000E+00	2.69168E+01	6.14226E-03
2	1.07680E+02	0.00000E+00	5.78568E+01	8.18241E-03	0.00000E+00	0.00000E+00	2.69271E+01	1.05178E-02
3	7.76564E+01	3.67529E-02	4.20950E+01	1.42824E-02	0.00000E+00	0.00000E+00	2.69245E+01	1.84343E-02
4	6.34109E+01	6.75957E-02	3.46208E+01	2.54211E-02	0.00000E+00	0.00000E+00	2.68982E+01	3.22732E-02
5	5.50918E+01	1.17504E-01	3.04786E+01	4.80745E-02	0.00000E+00	0.00000E+00	2.69767E+01	5.87645E-02
6	4.96854E+01	1.81681E-01	2.76111E+01	9.43013E-02	0.00000E+00	0.00000E+00	2.67750E+01	1.14303E-01
7	4.59549E+01	2.90072E-01	2.60147E+01	1.61960E-01	0.00000E+00	0.00000E+00	2.68744E+01	1.96597E-01

8	4.33668E+01	5.01810E-01	2.44082E+01	2.81727E-01	0.00000E+00	0.00000E+00	2.70032E+01	3.32346E-01
9	4.14127E+01	9.91047E-01	2.46716E+01	5.45172E-01	0.00000E+00	0.00000E+00	2.74884E+01	6.00797E-01
10	4.03801E+01	1.49757E+00	2.45377E+01	1.03298E+00	0.00000E+00	0.00000E+00	2.89191E+01	1.10206E+00
11	3.91564E+01	2.84071E+00	2.23192E+01	2.22653E+00	0.00000E+00	0.00000E+00	2.79397E+01	2.27623E+00
12	3.58934E+01	5.18076E+00	2.01900E+01	2.73360E+00	0.00000E+00	0.00000E+00	2.46767E+01	3.18090E+00
13	---	---	8.28309E+00	0.00000E+00	---	---	8.28309E+00	0.00000E+00
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 8.93137E+01 3.29785E-02 8.59016E+01 8.18626E-03 0.00000E+00 0.00000E+00 2.69190E+01 2.67530E-03

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).

Βιβλιογραφία

- [1] O. D. Enersen, “Claude Regaud biography.” [Online]. Available: <http://www.whonamedit.com/doctor.cfm/2025.html>. [Accessed: 12-Feb-2018].
- [2] Κ. Ψαρράκος, Ε. Μολυβδά-Αθανασοπούλου, Α. Γκοτζαμάνη-Ψαρράκου, and Α. Σιούντας, *Επίτομη Ιατρική Φυσική*, Δεκέμβριος. Θεσσαλονίκη: University Studio Press, 1997.
- [3] “Ionization.” [Online]. Available: <http://saltlamps.biz/ionization/>. [Accessed: 28-Feb-2018].
- [4] G. G. Steel, *Basic clinical radiobiology*, 3rd ed., vol. 340, no. 80783. London: Edward Arnold, 2002.
- [5] T. Zhang, Z. W. Liang, J. Han, J. P. Bi, Z. Y. Yang, and H. Ma, “Double-arc volumetric modulated therapy improves dose distribution compared to static gantry IMRT and 3D conformal radiotherapy for adjuvant therapy of gastric cancer,” *Radiat. Oncol.*, vol. 10, no. 1, pp. 4–11, 2015.
- [6] J. L. Meyer, L. A. Dawson, B. D. Kavanagh, J. A. Purdy, and R. Timmerman, *IMRT, IGRT, SBRT*, vol. 43, no. 1. San Francisco: S. Karger AG, 2011.
- [7] “Gamma Knife.” [Online]. Available: <https://www.hygeia.gr/>. [Accessed: 28-Feb-2018].
- [8] “Gamma Knife vs. Cyberknife.” [Online]. Available: <https://www.valleygammaknife.com/gamma-knife-vs-cyberknife/>. [Accessed: 28-Feb-2018].
- [9] Μ. Ι. Μπαλαφούτα, *Κλινική ογκολογία*. Αθήνα: Ε.Ε.Π.Ο.Ε, 2007.
- [10] “Ελληνική Επιτροπή Ατομικής Ενέργειας.” [Online]. Available: <https://eeae.gr/>.
- [11] “Australian Radiation Protection and Nuclear Safety Agency.” [Online]. Available: <https://www.arpana.gov.au/>. [Accessed: 28-Feb-2018].
- [12] E. . Podgorsak, Ed., *Radiation Oncology Physics: A Handbook for Teachers and Students*, July 2005. Vienna: International Atomic Energy Agency, Vienna, 2005.
- [13] P. D. Haijun Song, “Medical Linear Accelerators in Radiation Therapy.”
- [14] Faiz M. Khan and J. P. Gibbons, *Khan’s The Physics of Radiation Therapy E D I T I O N 5*, 5th ed. Philadelphia: LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS, a WOLTERS KLUWER business, 2014.
- [15] A. Tubiana, Maurice, Dutreix, Jean, Wambersei, *Introduction to Radiobiology*. London: Taylo & Francis, 1990.
- [16] Γ. Τσούγκος, “Αρχές Ακτινοβιολογίας.” [Online]. Available:

<https://docplayer.gr/8150503-Arhes-aktinoviologias-g-tsoygos.html>.

- [17] M. Joiner and A. van del Koger, Eds., *Basic Clinical Radiobiology Fourth Edition*. London: Edward Arnold, 2009.
- [18] T. Nomiya, “Discussions on target theory: Past and present,” *J. Radiat. Res.*, vol. 54, no. 6, pp. 1161–1163, 2013.
- [19] N. I. Κούβαρης, “Γενικές αρχές ακτινοθεραπείας,” in *ΚΛΙΝΙΚΗ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ*, Αθήνα: Ε.Ε.Π.Ο.Ε., 2007, pp. 495–525.
- [20] R. D. Stewart, “Induction, Repair and Biological Consequences of Clustered DNA Lesions,” in *Continuing Education*, 2006, pp. 00–08.
- [21] A. G. Georgakilas, P. O. Neill, and R. D. Stewart, “Induction and Repair of Clustered DNA Lesions : What Do We Know So Far ?,” vol. 109, pp. 100–109, 2013.
- [22] M. G. Wang, J.Z., “How low is the α/β ratio for prostate cancer?,” *International J. Radiat. Oncol.*, vol. 55(1), pp. 194–203, 2003.
- [23] et al Emami, B., “Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation,” *Int. J. Radiat. Oncol.*, vol. 21(1), pp. 109–122, 1991.
- [24] D. J. Brenner, “The Linear-Quadratic Model Is an Appropriate Methodology for Determining Isoeffective Doses at Large Doses Per Fraction,” *Semin. Radiat. Oncol.*, vol. 18, no. 4, pp. 234–239, 2008.
- [25] J. H. & C. D. J. Stewart, R.D., Yu, V. K., Georgakilas, A. G., Koumenis, C., Park, “, Effects of radiation quality and oxygen on clustered DNA lesions and cell death, *Radiat Res*; 176:587-602.” *Radiat Res*, pp. 587–602, 2011.
- [26] P. . Αλέξανδρος Γ. Γεωργακίλας, “Ιονίζουσες ακτινοβολίες.Βιολογικές επιπτώσεις, βλάβες DNA, επιδιορθωτικοί μηχανισμοί,” 2014.
- [27] and V. T. V. S. Rockwell, I. T. Dobrucki, E. Y. Kim, S. T. Marrison, “Hypoxia and radiation therapy: past history, ongoing research, and future promise,” *Curr. Mol. Med*, vol. 9, no. 4, pp. 442–58, 2009.
- [28] M. Θεοφανοπούλου, “Ιατρικό Διαβαλκανικό Θεσσαλονίκης.” [Online]. Available: <http://aktinotherapeutis.gr/>. [Accessed: 28-Feb-2018].
- [29] P. Bhoj Gautam, “Literature Review on IMRT and VMAT for Prostate Cancer,” *Am. J. Cancer Rev.*, vol. 2, no. 1, p. 5, 2014.
- [30] K.-H. T. and F. F. Brandon T Nguyen, Colin Hornby, Tomas Kron, Jim Cramb, Aldo Rolfo, Daniel Pham, Annette Haworth, “Optimising the dosimetric quality and efficiency of post-prostatectomy radiotherapy: A planning study comparing the performance of volumetric-modulated arc therapy (VMAT) with an optimised seven-field intensity-modulated radiotherapy (IMRT) technique,” *Radiat. Oncol.*, vol. 56, no. 2, pp. 211–219, 2012.

- [31] Y. Hsiao and R. D. Stewart, "Monte Carlo simulation of DNA damage induction by x-rays and selected radioisotopes," *Phys. Med. Biol.*, vol. 53, no. 1, pp. 233–244, 2008.
- [32] S. Agostinelli *et al.*, "Geant4—a simulation toolkit," *Nucl. Instruments Methods Phys. Res. Sect. A Accel. Spectrometers, Detect. Assoc. Equip.*, vol. 506, no. 3, pp. 250–303, Jul. 2003.
- [33] J. Baró, J. Sempau, J. M. Fernández-Varea, and F. Salvat, "PENELOPE: An algorithm for Monte Carlo simulation of the penetration and energy loss of electrons and positrons in matter," *Nucl. Inst. Methods Phys. Res. B*, vol. 100, no. 1, pp. 31–46, 1995.
- [34] V. A. Semenenko and R. D. Stewart, "Fast Monte Carlo simulation of DNA damage formed by electrons and light ions," *Phys. Med. Biol.*, vol. 51, no. 7, pp. 1693–1706, 2006.
- [35] H. Nikjoo, P. O'Neill, M. Terrissol, and D. T. Goodhead, "Quantitative modelling of DNA damage using Monte Carlo track structure method," *Radiat. Environ. Biophys.*, vol. 38, no. 1, pp. 31–38, 1999.
- [36] D. and Z. Y. Cunningham, "In vitro and in vivo model systems used in prostate cancer research," 2015.
- [37] R. E. and M. D. S. Sobel, "CELL LINES USED IN PROSTATE CANCER RESEARCH: A COMPENDIUM OF OLD AND NEW LINES—PART 1.," *J. Urol.*, vol. 173, no. 2, pp. 342–359, 2005.
- [38] "GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012." [Online]. Available: <http://globocan.iarc.fr/>. [Accessed: 28-Feb-2018].
- [39] D. J. Brenner and E. J. Hall, "Fractionation and protraction for radiotherapy of prostate carcinoma," *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 43, no. 5, pp. 1095–1101, 1999.
- [40] M. Guerrero, R. D. Stewart, J. Z. Wang, and X. A. Li, "Equivalence of the linear-quadratic and two-lesion kinetic models," *Phys. Med. Biol.*, vol. 47, no. 17, pp. 3197–3209, 2002.
- [41] R. H. Crespo, M. M. Domene, and M. J. P. Rodríguez, "Biodosimetry and assessment of radiation dose," *Reports Pract. Oncol. Radiother.*, vol. 16, no. 4, pp. 131–137, 2011.
- [42] M. M. P. Lemos-Pinto, M. Cadena, N. Santos, T. S. Fernandes, E. Borges, and A. Amaral, "A dose-response curve for biodosimetry from a 6 MV electron linear accelerator," *Brazilian J. Med. Biol. Res.*, vol. 48, no. 10, pp. 908–914, 2015.
- [43] S. L. Simon, A. Bouville, and R. Kleinerman, "Current use and future needs of biodosimetry in studies of long-term health risk following radiation exposure," *Health Phys.*, vol. 98, no. 2, pp. 109–117, 2010.

- [35] http://thesecretrealtruth.blogspot.com/2014/06/blog-post_6188.html
- [36] Jing-Yan Tian Feng-Jun Guo Guo-You Zheng Aamir Ahmad, “Prostate cancer: updates on current strategies for screening, diagnosis and clinical implications of treatment modalities”, *Carcinogenesis*, Volume 39, Issue 3, 8 March 2018, P 307–317.