

ΕΘΝΙΚΟΝ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟΝ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΝ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
Β' ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΑΣ

ΜΟΝΑΔΑ ΑΚΤΙΝΟΦΥΣΙΚΗΣ

Διευθυντής: ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΚΕΛΕΚΗΣ

Μελέτη της βελτιστοποίησης εξελιγμένων τεχνικών ακτινοθεραπείας με χρήση νανοσωματιδίων

Βλαστού Ελένη, Ακτινοφυσικός

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

Αθήνα 2023

Η υλοποίηση της διδακτορικής διατριβής συγχρηματοδοτήθηκε από την Ελλάδα και την Ευρωπαϊκή Ένωση (Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο) μέσω του Επιχειρησιακού Προγράμματος «Ανάπτυξη Ανθρώπινου Δυναμικού, Εκπαίδευση και Διά Βίου Μάθηση», 2014-2020, στο πλαίσιο της Πράξης «Ενίσχυση του ανθρώπινου δυναμικού μέσω της υλοποίησης διδακτορικής έρευνας Υποδράση 2: Πρόγραμμα χορήγησης υποτροφιών ΙΚΥ σε υποψηφίους διδάκτορες των ΑΕΙ της Ελλάδας.



Επιχειρησιακό Πρόγραμμα
Ανάπτυξη Ανθρώπινου Δυναμικού,
Εκπαίδευση και Διά Βίου Μάθηση
Με τη συγχρηματοδότηση της Ελλάδας και της Ευρωπαϊκής Ένωσης



ΕΘΝΙΚΟΝ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟΝ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΝ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
Β' ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΑΣ
ΜΟΝΑΔΑ ΑΚΤΙΝΟΦΥΣΙΚΗΣ

Διευθυντής: ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΚΕΛΕΚΗΣ

Θέμα: Μελέτη της βελτιστοποίησης εξελιγμένων τεχνικών ακτινοθεραπείας με χρήση νανοσωματιδίων

Βλαστού Ελένη, Ακτινοφυσικός
ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ
Αθήνα 2023

Η υλοποίηση της διδακτορικής διατριβής συγχρηματοδοτήθηκε από την Ελλάδα και την Ευρωπαϊκή Ένωση (Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο) μέσω του Επιχειρησιακού Προγράμματος «Ανάπτυξη Ανθρώπινου Δυναμικού, Εκπαίδευση και Δια Βίου Μάθηση», 2014-2020, στο πλαίσιο της Πράξης «Ενίσχυση του ανθρώπινου δυναμικού μέσω της υλοποίησης διδακτορικής έρευνας Υποδράση 2: Πρόγραμμα χορήγησης υποτροφιών ΙΚΥ σε υποψηφίους διδάκτορες των ΑΕΙ της Ελλάδας.



Επιχειρησιακό Πρόγραμμα
Ανάπτυξη Ανθρώπινου Δυναμικού,
Εκπαίδευση και Διά Βίου Μάθηση

Με τη συγχρηματοδότηση της Ελλάδας και της Ευρωπαϊκής Ένωσης



Ημερομηνία αιτήσεως Βλαστού Ελένης: 27/10/2017

Ημερομηνία ορισμού 3μελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 30/11/2017

Μέλη της 3μελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

1. Ευσταθόπουλος Ευστάθιος (επιβλέπων)
2. Κουλουλίας Βασίλειος,
3. Καραΐσκος Παντελής

Ημερομηνία ορισμού του Θέματος: 9/02/2018

Ημερομηνία καταθέσεως της διδακτορικής διατριβής: 5/10/2022

Ημερομηνία υποστήριξης της διδακτορικής διατριβής: 22/02/2023

Πρόεδρος Ιατρικής Σχολής: Γεράσιμος Σιάσος

Μέλη της 7μελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

1. Ευσταθόπουλος Ευστάθιος, Καθηγητής, ΕΚΠΑ
2. Κουλουλίας Βασίλειος Καθηγητής, ΕΚΠΑ
3. Καραΐσκος Παντελής, Καθηγητής, ΕΚΠΑ
4. Μπαμίδης Παναγιώτης, Καθηγητής, ΑΠΘ
5. Μαζωνάκης Μιχάλης, Αν.Καθηγητής, Παν.Κρήτης
6. Παντελής Ευάγγελος, Αν.Καθηγητής, ΕΚΠΑ
7. Πλατώνη Καλλιόπη, Επ.Καθηγήτρια, ΕΚΠΑ

Βαθμός: ΑΡΙΣΤΑ

Όρκος του Ιπποκράτη

Ορκίζομαι στον Απόλλωνα τον Ιατρό και στον Ασκληπιό και στην Υγεία και στην πανάκεια και σ' όλους τους Θεούς επικαλούμενος την μαρτυρία τους, να τηρήσω πιστά κατά τη δύναμη και την κρίση μου αυτό τον όρκο και το συμβόλαιό μου αυτό. Να θεωρώ αυτόν που μου δίδαξε αυτή την τέχνη ίσο με τους γονείς μου και να μοιραστώ μαζί μου τα υπάρχοντά μου και τα χρήματά μου αν έχει ανάγκη φροντίδας.

Να θεωρώ τους απογόνους του ίσους με τ' αδέρφια μου και να τους διάζω την τέχνη αυτή αν θέλουν να τη μάθουν, χωρίς αμοιβή και συμβόλαιο και να μεταδώσω με παραγγελίες, οδηγίες και συμβουλές όλη την υπόλοιπη γνώση μου και στα παιδιά μου και στα παιδιά εκείνου με δίδαξε και στους άλλους μαθητές που έχουν κάνει γραπτή συμφωνία μαζί μου και σ' αυτούς που έχουν ορκισθεί στον ιατρικό νόμο και σε κανέναν άλλο και να θεραπεύω τους πάσχοντες κατά τη δύναμή μου και την κρίση μου χωρίς ποτέ, εκουσίως, να τους βλάψω ή να τους αδικήσω. Και να μη δώσω ποτέ σε κανένα, έστω κι αν μου το ζητήσει, θανατηφόρο φάρμακο, ούτε να δώσω ποτέ τέτοια συμβουλή. Ομοίως να μη δώσω ποτέ σε γυναίκα φάρμακο για ν' αποβάλει. Να διατηρήσω δε τη ζωή μου και την τέχνη μου καθαρή και αγνή. Και να μη χειρουργήσω πάσχοντες από λίθους αλλά ν' αφήσω την πράξη αυτή για τους ειδικούς. Και σ' όποια σπίτια κι αν μπω, να μπω για την ωφέλεια των πασχόντων αποφεύγοντας κάθε εκούσια αδικία και βλάβη και κάθε γενετήσια πράξη και με γυναίκες και με άνδρες, ελεύθερους και δούλους. Και ό,τι δω ή ακούσω κατά την άσκηση του επαγγέλματός μου, ή κι εκτός, για τη ζωή των ανθρώπων, που δεν πρέπει ποτέ να κοινοποιηθεί, να σιωπήσω και να το τηρήσω μυστικό. Αν τον όρκο μου αυτό τηρήσω πιστά και δεν τον αθετήσω, είτε ν' απολαύσω για πάντα την εκτίμηση όλων των ανθρώπων για τη ζωή μου και για την τέχνη μου, αν όμως παραβώ και αθετήσω τον όρκο μου να υποστώ τα αντίθετα από αυτά.

Σύντομο Βιογραφικό Σημείωμα

Όνοματεπώνυμο: Ελένη Βλαστού

Ημ/νία γέννησης: 22.10.1988

E-mail: elenabls@med.uoa.gr

Επαγγελματική δραστηριότητα

2017 – Σήμερα:	Φυσικός Ιατρικής στο Νοσοκομείο «Παίδων Π&Α Κυριακού», τμήμα Ακτινοθεραπείας
2015 – 2017	Επιστημονική συνεργάτης του τμήματος Ιατρικής Φυσικής του Γενικού Πανεπιστημιακού νοσοκομείου «Αττικών»
2015 – 2016	Πρακτική άσκηση ακτινοφυσικού στο Γενικό Πανεπιστημιακό νοσοκομείο «Αττικών»
2014 – 2018	Επιστημονική συνεργάτης στο Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών της Ακαδημίας Αθηνών-ΙΙΕΒΕΑ

Εκπαίδευση

2015	Μεταπτυχιακό Δίπλωμα Ιατρικής φυσικής – Ακτινοφυσικής Εθνικό Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών
2014	Πτυχίο Φυσικής; Εθνικό Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Γλώσσες

- Αγγλικά Άριστη γνώση της αγγλικής γλώσσας
- Γερμανικά Καλή γνώση της γερμανικής γλώσσας

Αναγνώριση εμπειρογνώμωνων-Άδειες Ασκήσεως επαγγέλματος

- Αναγνωρισμένη εμπειρογνώμων Ιατρικής Φυσικής
- Αναγνωρισμένη εμπειρογνώμων ακτινοπροστασίας στο πεδίο Α
- Άδεια ασκήσεως επαγγέλματος εκτός περιοχής ιοντιζουσών ακτινοβολιών
- Άδεια ασκήσεως επαγγέλματος εντός περιοχής ιοντιζουσών ακτινοβολιών

Επιστημονική Δραστηριότητα

- Μέλος της ομάδα εργασίας της ΕΦΙΕ σχετικά με τη συγγραφή κατευθυντήριων οδηγιών για τα πρωτόκολλα ελέγχων ποιότητας γραμμικών επιταχυντών, Δεκέμβριος 2019

- Μελέτη ακτινοπροστασίας για εφαρμογή θεραπείας με Radium223 (XOFIGO), Γενικό Πανεπιστημιακό νοσοκομείο «Αττικών», Μάρτιος 2017

Υποτροφίες

- Υπότροφος ΙΚΥ στο πλαίσιο της Πράξης «Ενίσχυση του ανθρώπινου δυναμικού μέσω της υλοποίησης διδακτορικής έρευνας -Υποδράση 2: Πρόγραμμα χορήγησης υποτροφιών ΙΚΥ σε υποψηφίους διδάκτορες των ΑΕΙ της Ελλάδας»
- Υπότροφος ΕΣΠΑ στο πλαίσιο της πρόσκλησης ΕΔΒΜ103 για το έργο: «Μελέτη της βελτιστοποίησης εξελιγμένων τεχνικών ακτινοθεραπείας όγκων εγκεφάλου με χρήση νανοσωματιδίων χρυσού»
- Επιτυχής αξιολόγηση πρότασης (έγκριση χρηματοδότησης) στη «2^η Προκήρυξη Υποτροφιών ΕΛ.ΙΔ.Ε.Κ. για Υποψήφιους Διδάκτορες» (Α.Π. 9242/07.02.2019)

Επιστημονικές Δημοσιεύσεις

Σε επιστημονικά περιοδικά

1. **Vlastou, E.**; Pantelis, E.; Efstathopoulos, E.P.; Karaiskos, P.; Kouloulas, V.; Platoni, K. ‘Quantification of Nanoscale Dose Enhancement in Gold Nanoparticle-Aided External Photon Beam Radiotherapy’ *Cancers* 2022, 14, 2167. doi: 10.3390/cancers14092167
2. **Vlastou E**, Diamantopoulos S, Efstathopoulos EP. ‘Monte Carlo studies in Gold Nanoparticles enhanced radiotherapy: The impact of modelled parameters in dose enhancement’, *Phys Med.* 2020 Dec; 80:57-64. doi: 10.1016/j.ejmp.2020.09.022
3. Gaitanis A., Kastis G.A., **Vlastou E.** et al., ‘Investigation of Image Reconstruction Parameters of the Mediso nanoScan PC Small-Animal PET/CT Scanner for Two Different Positron Emitters Under NEMA NU 4-2008 Standards’, *Mol Imaging Biol* (2016), doi:10.1007/s11307-016-1035-9

Σε βιβλία

1. **Vlastou E.**, Gazouli M., “Nanoparticles toxicological effects in biological systems and the environment”, Chapter 12, *Drug Delivery Nanosystems: From Bioinspiration and Biomimetics to clinical applications*, Pan Stanford Publishing.

Προσκεκλημένες ομιλίες και ανακοινώσεις σε επιστημονικά συνέδρια

1. **Έλενα Βλαστού**, «Βελτιστοποίηση ακτινοθεραπείας όγκων με νανοσωματίδια χρυσού: παράμετροι που καθορίζουν την αύξηση της δόσης στον όγκο στόχο», 5^η ημερίδα ΕΛΕΝΕΠΥ, Αθήνα, Ελλάδα, Φεβρουάριος 2023.
2. **Elena Vlastou**, “Radiation dose enhancement in external Radiotherapy of tumours labeled with gold nanoparticles”, 1st Panhellenic Congress of Medical Physics, Athens, Greece, 2022

3. **Elena Vlastou**, Stylianos Theologitis, Aikaterini Alexopoulou, Dimitrios Demenagas, Eleftherios Iliopoulos, Adam Kouvelis, “Dosimetric evaluation of setup errors in pediatric craniospinal irradiation”, 1st Panhellenic Congress of Medical Physics, Athens, Greece, 2022
4. Konstantinos Petrou, **Elena Vlastou**, Georgios Patatoukas, Nikolaos Kollaros, Efstathios P. Efstathopoulos, Kalliopi Platoni, “Monte Carlo simulation of the Varian Millennium 120-leaf Multileaf collimator in GATE platform”, 4th European Congress of Medical Physics, Dublin, Ireland, 2022
5. **Elena Vlastou**, Efstathios Efstathopoulos, Pantelis Karaiskos, Vasileios Kouloulis, Evaggelos Pantelis, Panagiotis Papadimitroulas, Konstantinos P. Chatzipapas, Stefanos Diamantopoulos, Kalliopi Platoni, "Gold nanoparticles in external beam radiotherapy: A Monte Carlo study", ECMP 2020, June 16-19, 2021
6. **E. Vlastou**, S. Diamantopoulos, E. P. Efstathopoulos, "Gold nanoparticles enhanced radiation therapy", ECR 2021, March 3-7, 2021
7. **Elena Vlastou**, Efstathios P. Efstathopoulos, Pantelis Karaiskos, Vasileios Kouloulis, Kalliopi Platoni “Gold nanoparticles: a sensitizing agent in radiation therapy”, 3rd International Congress Precision Medicine in Disease Diagnosis and Therapy, 10th -12th January 2020, Panepistimiopolis of Zographou, Athens, Greece
8. **Vlastou E**, Kouvelis Adam, Spiliopoulos Panagiotis “Radiation Therapy in paediatric cancer”, 1st Electromagnetic Fields and Health Symposium, BRFAA, 14th-15th September 2018, Athens, Greece
9. **Vlastou E**, Maria Gazouli, Agapi Ploussi, Kalliopi Platoni and Efstathios P. Efstathopoulos “Nanoparticles: nanotoxicity aspects”, International Conference on Bio-Medical Instrumentation and related Engineering and Physical Sciences (BIOMEPS), 12-13th October 2017, Athens, Greece
10. **Vlastou E.**, Antonakos.J, Simeonidou.E, Flevari.P, Leftheriotis.D, Deftereos.S, Efstathopoulos.E “Patient Effective Dose during pacemaker implantation at a flat panel and image intensifier angiography system”, 1st European Congress of Medical Physics, Athens, Greece, 1st-4th September, 2016
11. **Vlastou E.**, Antonakos J., Efstathopoulos E., Kafkas N., Makris N., Besios C., Raptou P. “ A comparison of Dose Area Product from different angiography procedures”, 1st European Congress of Medical Physics, Athens, Greece, 1st-4th September, 2016
12. Pantelis Kalavrezos, Ioannis Seimenis, George Patatoukas, Maria Dilvoi, **Elena Vlastou**, Vasileios Kouloulis, Efstathios Efstathopoulos, Kalliopi Platoni “Photon and electron beam penumbra determination using different measuring systems”, 1st European Congress of Medical Physics, Athens, Greece, 1st-4th September, 2016
13. Gaitanis A., **E. Vlastou**, P. Bouzioti, G. A. Kastis, C. D. Anagnostopoulos “The effect of image reconstruction parameters in Mediso nanoscan PC PET/CT images

obtained by two different positron emitting tracers under NEMA standards NU 4-2008”, 28th Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine, Hamburg, Germany, 10th – 14th October, 2015

14. Balafas E., Gaitanis A., Kakazanis Z., **Vlastou E.**, Stasinopoulou M., Anagnostopoulos C., Kostomitsopoulos G.N. “An intravenous catheterization method for mice undergoing dynamic micropet/CT imaging”, 45th Annual Meeting and Educational Days of Scand-LAS 2015 in Turku, Finland, 9th June – 12th June, 2015

Περιεχόμενα

Δημοσιεύσεις και Ανακοινώσεις στο πλαίσιο της διδακτορικής διατριβής.....	1
Acknowledgments.....	3
Ευχαριστίες.....	4
Περίληψη.....	8
Abstract.....	10
Σκοπός της διδακτορικής έρευνας.....	12
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	14
1. Εισαγωγή.....	14
1.1 Ακτινοθεραπεία.....	14
1.1.1 Τεχνικές εξωτερικής ΑΚΘ.....	14
1.1.2 Λειτουργία γραμμικού επιταχυντή (γ.ε.).....	16
1.2 Τεχνητά νανοσωματίδια.....	18
1.2.1 Νανοσωματίδια Χρυσού (NX).....	19
1.3 Αλληλεπίδραση της ιονίζουσας ακτινοβολίας με τα NX.....	23
1.3.1 Φυσική.....	23
1.3.2 Χημεία/Βιολογία.....	26
1.4 Χρήση NX στην ΑΚΘ.....	27
1.4.1 In vivo.....	34
1.4.2 In vitro.....	36
1.4.3 In silico.....	37
1.5 Monte Carlo (MC) μέθοδοι.....	40
1.5.1 Αλληλεπίδραση φωτονίων με την ύλη.....	41
1.5.2 Αλληλεπίδραση φορτισμένων σωματιδίων με την ύλη.....	43
1.5.3 GATE-Geant4.....	46
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	50
2. Υλικά και μέθοδοι.....	50
2.1. Προσομοίωση δεσμών φωτονίων.....	50
2.1.1. Υπολογισμός καμπυλών PDD και Προφίλ δόσεων.....	52
2.2 Μοντελοποίηση «αποικιών» NX.....	54

2.3 Χαρακτηριστικά δοσιμετρίας για τον υπολογισμό της δόσης συναρτήσει της απόστασης από τις αποικίες NX	54
2.3.1 Υπολογισμός δόσης κατά μήκος του κεντρικού άξονα της δέσμης	55
2.3.2 Υπολογισμός δόσης σε επίπεδο	56
2.3.3 Υπολογισμός ΠΕΔ	56
2.4 Υπολογισμός στατιστικής αβεβαιότητας.....	56
2.5 Χρήση Advanced Research Information System (ARIS) για την περάτωση των προσομοιώσεων.....	57
2.6 Παράμετροι που εξετάστηκαν ως προς την επίδρασή τους στον ΠΕΔ	58
2.6.1 Μέγεθος NX	58
2.6.2 Συγκέντρωση και πυκνότητα slabs NX.....	59
2.6.3 Μέγεθος πεδίου φωτονίων και βάθος εντός του ομοιώματος νερού	59
2.6.4 Απόσταση από τον κεντρικό άξονα της δέσμης φωτονίων.....	60
2.6.5 Μέγεθος πεδίου για FFF ακτινοβολήση με δέσμες φωτονίων $\leq 5 \times 5 \text{ cm}^2$, παρουσία MLC στην πορεία της δέσμης.....	60
3. Αποτελέσματα.....	62
3.1 Μοντελοποίηση δέσμης φωτονίων.....	62
3.2. ΠΕΔ συναρτήσει της απόστασης από τις αποικίες για τα διάφορα μεγέθη NX ..	65
3.3 ΠΕΔ συναρτήσει της απόστασης από τα NX για τις διάφορες συγκεντρώσεις των αποικιών NX	68
3.3.1 AuSlabs	68
3.3.2 GWMa slabs	70
3.3.3 GWMb slabs	72
3.4 ΠΕΔ συναρτήσει της πυκνότητας των αποικιών NX.....	75
3.5 Σύγκριση ΠΕΔ συναρτήσει της απόστασης από την τελευταία αποικία NX για την ίδια μάζα χρυσού.....	76
3.6 ΠΕΔ συναρτήσει του μεγέθους πεδίου των φωτονίων.....	78
3.6 ΠΕΔ συναρτήσει του βάθους των αποικιών στο ομοίωμα νερού	80
3.7 Συγκεντρωτικές τιμές μέσου ΠΕΔ στις περιοχές ενδιαφέροντος για αποικία NX πλευρικών διαστάσεων $4 \times 4 \text{ cm}^2$	82

3.8 ΠΕΔ συναρτήσει της απόστασης από τον κεντρικό άξονα της δέσμης φωτονίων	83
3.8.1 Αποικία NX $4 \times 4 \text{ cm}^2$	83
3.8.2. Αποικία AuNPs $6.8 \times 6.8 \text{ cm}^2$	84
4. Συζήτηση - Συμπεράσματα.....	91
4.1 Τιμές του ΠΕΔ που υπολογίστηκαν συναρτήσει της απόστασης από τις αποικίες NX	91
4.2 Η επίδραση του μεγέθους των NX στον ΠΕΔ	93
4.2.1 Ενίσχυση δόσης για τα διάφορα μεγέθη NX από ακτινοβολήση με δέσμη φωτονίων παρουσία του FF	93
4.2.2 Ενίσχυση δόσης για τα διάφορα μεγέθη NX από ακτινοβολήση με δέσμη φωτονίων απουσία του FF	94
4.3 Η επίδραση της συγκέντρωσης των NX στον ΠΕΔ	95
4.3.1 Από n αριθμό αποικιών σε 2n και 3n.....	96
4.3.2 Από n αριθμό αποικιών σε n+1, n+2 κ.ο.κ.....	96
4.4 Η επίδραση της πυκνότητας των slabs στον ΠΕΔ	98
4.5 Η επίδραση της μοντελοποίησης των αποικιών στον ΠΕΔ.....	99
4.6 Η επίδραση του μεγέθους του πεδίου φωτονίων στον ΠΕΔ.....	101
4.7 Η επίδραση του βάθους εντός του ομοιώματος νερού στον ΠΕΔ	102
4.8 Η επίδραση της παρουσίας του FF στην κεφαλή του γ.ε. στον ΠΕΔ.....	103
4.9 Διδιάστατες κατανομές ΠΕΔ που προέκυψαν από την ακτινοβολήση αποικιών NX	104
5. Επίλογος-Σύνοψη βασικών συμπερασμάτων	107
Λίστα εικόνων.....	110
Λίστα Πινάκων.....	115
Βιβλιογραφία	117

Δημοσιεύσεις και Ανακοινώσεις στο πλαίσιο της διδακτορικής διατριβής

Δημοσιεύσεις σε επιστημονικά περιοδικά

1. **Vlastou Elena**, Pantelis Evaggelos, Efstathopoulos Efstathios P., Karaiskos Pantelis, Kouloulis Vasileios and Platoni Kalliopi, *Quantification of Nanoscale Dose Enhancement in Gold Nanoparticle-Aided External Photon Beam Radiotherapy 2022 Cancers* **14** 2167
2. **Vlastou E.**, Diamantopoulos S. and Efstathopoulos E. P., *Monte Carlo studies in Gold Nanoparticles enhanced radiotherapy: The impact of modelled parameters in dose enhancement 2020 Phys Med* **80** 57-64.

Προσκεκλημένες ομιλίες και ανακοινώσεις σε επιστημονικά συνέδρια

1. **Έλενα Βλαστού**, «Βελτιστοποίηση ακτινοθεραπείας όγκων με νανοσωματίδια χρυσού: παράμετροι που καθορίζουν την αύξηση της δόσης στον όγκο στόχο», 5^η ημερίδα ΕΛΕΝΕΠΥ, Αθήνα, Ελλάδα, Φεβρουάριος 2023.
2. **Elena Vlastou**, *Radiation dose enhancement in external Radiotherapy of tumours labeled with gold nanoparticles*, 1st Panhellenic Congress of Medical Physics, Athens, Greece, 2022
3. Konstantinos Petrou, **Elena Vlastou**, Georgios Patatoukas, Nikolaos Kollaros, Efstathios P. Efstathopoulos, Kalliopi Platoni, *Monte Carlo simulation of the Varian Millennium 120-leaf Multileaf collimator in GATE platform*, 4th European Congress of Medical Physics, Dublin, Ireland, 2022
4. **Vlastou E.**, Efstathopoulos E., Karaiskos P., Kouloulis V., Pantelis E., Papadimitroulas P., Chatzipapas K. P., Diamantopoulos S. and Platoni K., *P112 - Gold nanoparticles in external beam radiotherapy: a Monte Carlo study*, 3rd European Congress of Medical Physics, Online, 2021
5. **E. Vlastou**, S. Diamantopoulos, E. P. Efstathopoulos, *Gold nanoparticles enhanced radiation therapy (C-11440)*, European Congress of Radiology, Online, 2021

6. **Elena Vlastou**, Efstathios P. Efstathopoulos, Pantelis Karaiskos, Vasileios Kouloulis, Kalliopi Platoni, *Gold Nanoparticles: A sensitizing agent in radiation therapy*, 3rd International Congress on Pharmacogenomics and Personalized Diagnosis and Therapy, Athens, Greece 2020

Acknowledgments

Η υλοποίηση της διδακτορικής διατριβής συγχρηματοδοτήθηκε από την Ελλάδα και την Ευρωπαϊκή Ένωση (Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο) μέσω του Επιχειρησιακού Προγράμματος «Ανάπτυξη Ανθρώπινου Δυναμικού, Εκπαίδευση και Διά Βίου Μάθηση», 2014-2020, στο πλαίσιο της Πράξης «Ενίσχυση του ανθρώπινου δυναμικού μέσω της υλοποίησης διδακτορικής έρευνας Υποδράση 2: Πρόγραμμα χορήγησης υποτροφιών ΙΚΥ σε υποψηφίους διδάκτορες των ΑΕΙ της Ελλάδας.

Η μελέτη έλαβε υποστήριξη υπολογιστικών πόρων από το Εθνικό Δίκτυο Υποδομών Τεχνολογίας και Έρευνας (GRNET) παρέχοντας πρόσβαση στο εθνικό υπέρ-υπολογιστικό σύστημα ARIS για τα έργα με IDs: GNERT, GNERT2, GNERT3.

Το έργο συγχρηματοδοτήθηκε από την Ελλάδα και την Ευρωπαϊκή Ένωση (Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο) και την Πρωτοβουλία για την Απασχόληση των Νέων (ΠΑΝ) μέσω του Επιχειρησιακού Προγράμματος «Ανάπτυξη Ανθρώπινου Δυναμικού, Εκπαίδευση και Διά Βίου Μάθηση στο πλαίσιο του έργου: «Μελέτη της βελτιστοποίησης εξελιγμένων τεχνικών ακτινοθεραπείας όγκων εγκεφάλου με χρήση νανοσωματιδίων χρυσού» (MIS:5048154).



Ευχαριστίες

Στις επόμενες σελίδες συνοψίζεται ένα δύσκολο ταξίδι πέντε περίπου χρόνων. Δε θα μπορούσα να μην ευχαριστήσω τους ανθρώπους που -ως άλλοι φάροι- ήταν εκεί, για να φωτίζουν και να δείχνουν το σωστό δρόμο.

Αρχικά θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα καθηγητή της διδακτορικής μου διατριβής κο Ευσταθόπουλο Ευστάθιο για τη στήριξη, την επιστημονική καθοδήγηση, την εμπιστοσύνη, τη συνεχή ενθάρρυνση, την υπομονή και την άριστη επικοινωνία που διατηρήσαμε όλα αυτά τα χρόνια. Οι ευκαιρίες και τα κίνητρα που μου έδωσε για να επικοινωνήσω το έργο αυτό με βοήθησαν να εξελίξω την επιστημονική μου κατάρτιση και να φέρω εις πέρας την έρευνά μου.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω τον καθηγητή κο Κουλουλία Βασίλειο για τη συμμετοχή του στην τριμελή επιτροπή μου και την υποστήριξη που μου προσέφερε.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες οφείλω στον καθηγητή κο Καραϊσκο Παντελή τόσο για την ουσιαστική παρουσία του στην επιστημονική μου πορεία από τα προπτυχιακά μου χρόνια όσο και για την καθοριστική συμβολή του σε όλα τα στάδια εκπόνησης της διδακτορικής μου διατριβής. Η καθολική στήριξη του, οι ουσιαστικές παρατηρήσεις του και η άμεση εξεύρεση λύσεων στα προβλήματα που ανέκυπταν συνέβαλαν σημαντικά στην ολοκλήρωση της παρούσας έρευνας. Θα αποτελεί για εμένα πρότυπο επιστήμονα και ανθρώπου.

Ειλικρινή ευγνωμοσύνη οφείλω στον καθηγητή κο Παντελή Ευάγγελο για την αμέριστη βοήθεια που μου προσέφερε από τα πρώτα ως τα τελευταία στάδια της έρευνας μου, για τις ώρες που αφιέρωσε για να μου μεταλαμπαδεύσει γνώσεις και να με καθοδηγήσει ώστε να προσπελαστούν τα αδιέξοδα, για το πραγματικό ενδιαφέρον με το οποίο αντιμετώπισε τις ιδέες και τους προβληματισμούς μου, για τις συζητήσεις, την ειλικρίνεια, τα εποικοδομητικά σχόλια, τις παρατηρήσεις του και τη διάθεση να είναι πάντα δίπλα μου.

Για τη συμβολή της στην εκπόνηση της ερευνάς μου, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την καθηγήτρια κα Πλατώνη Καλλιόπη. Η πίστη της σε εμένα, η καίρια βοήθεια που μου προσέφερε, οι επισημάνσεις της στο έργο μου, η πολύπλευρη στήριξη και ενθάρρυνση συνέβαλαν καθοριστικά στην ολοκλήρωση της διδακτορικής μου

διατριβής. Τόσο σε ανθρώπινο, όσο και σε επιστημονικό επίπεδο η υποστήριξη της είναι άρρηκτα συνδεδεμένη με όλα τα στάδια της ερευνητικής μου προσπάθειας.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω τους καθηγητές κο Μπαμίδη Παναγιώτη και κο Μαζωνάκη Μιχάλη που αποτέλεσαν μέλη της επταμελούς επιτροπής εξέτασης της διατριβής μου.

Ουσιαστικές ευχαριστίες για την επιστημονική καθοδήγησή, την τεχνογνωσία και το χρόνο που μου διέθεσαν οφείλω στους κο Παπαδημητρούλα Παναγιώτη, Χατζηπαπά Κωνσταντίνο και Λογοθέτη Ανδρέα οι οποίοι με εισήγαγαν στο άγνωστο για εμένα πεδίο των Monte Carlo προσομοιώσεων και με υποστήριζαν με υπομονή.

Ευχαριστώ όλα τα μέλη της μονάδας ακτινοφυσικής του Β' εργαστηρίου ακτινολογίας και ιδιαιτέρως το συνάδελφο Πατατούκα Γιώργο για την υποστήριξη, τις εποικοδομητικές συζητήσεις και την αισιόδοξη ματιά του στα ζητήματα του μικρόκοσμου! Θα ήθελα να ευχαριστήσω επίσης το συνάδελφο Διαμαντόπουλο Στέφανο για τις ώρες των επιστημονικών συζητήσεών μας, τη διάθεση του να ακούσει τους προβληματισμούς μου, για τη βοήθεια που μου προσέφερε και την κοινή ερευνητική μας διαδρομή. Ευχαριστώ το μεταπτυχιακό φοιτητή Πέτρου Κωνσταντίνο για τη συμβολή του στο τελευταίο στάδιο της έρευνάς μου. Ευχαριστώ οφείλω στην κα Κώτη Γεωργία και στο συνάδελφο Γεωργόπουλο Αναστάση για την υποστήριξη τους και την άμεση ανταπόκριση τους σε οτιδήποτε χρειάστηκε αυτά τα χρόνια.

Δε θα μπορούσα να παραλείψω από τις ευχαριστίες μου τον κο Κουβέλη Αδάμ και τους συνεργάτες μου στο τμήμα Ακτινοθεραπείας του νοσοκομείου Παίδων «Παναγιώτης & Αγλαΐα Κυριακού» για την αμέριστη υποστήριξη η οποία μου επέτρεψε να ολοκληρώσω τη διατριβή μου.

Θέλω να ευχαριστήσω την οικογένεια μου για την απρόσκοπτη στήριξη και ενθάρρυνση, την υπομονή, τη φροντίδα και την αγάπη με την οποία αντιμετώπισαν εμένα και το στόχο μου. Μιχάλη, Μαρία, Κατερίνα, «*Αν είσαι πλάι μου μπορώ...*». Ευχαριστώ οφείλω και στους φίλους μου για την αγάπη τους, τα «όχι» που ανέχτηκαν και την κατανόηση για τις φορές που ήμουν απύσχα από τις στιγμές τους. Επιφυλάσσομαι για τα ποτά, τα καλοκαίρια και τα ταξίδια που σας χρωστώ. Ίφι μου, σε ευχαριστώ που ήσουν πάντα εδώ όσο μακριά κι αν βρέθηκες.

Το ταξίδι αυτό ολοκληρώθηκε γιατί σε όλα τα λιμάνια περίμενε ένας υπομονετικός ναυπηγός. Για να φτιάξει τις ζημιές, να δώσει δύναμη, να επωμιστεί τις υποχρεώσεις της καθημερινότητας, να μου δώσει χώρο και χρόνο να φτάσω στον προορισμό μου. Αντώνη, σε ευχαριστώ για όλα.

Στα παιδιά που μάχονται...

Περίληψη

Τις τελευταίες δεκαετίες, τα Νανοσωματίδια (ΝΣ) έχουν προταθεί ως ακτινοευαίσθητοποιητές των όγκων που υπόκεινται σε ακτινοθεραπεία (ΑΚΘ) εξαιτίας μιας ευρείας γκάμας χρήσιμων ιδιοτήτων τους. Ιδιαίτερα τα νανοσωματίδια χρυσού (NX) τα οποία παρουσιάζουν μία πληθώρα πλεονεκτημάτων έναντι άλλων μεταλλικών ΝΣ, και ιδιαίτερα υψηλή βιοσυμβατότητα, φιγουράρουν ως ιδανικοί ενισχυτές της δόσης που εναποτίθεται σε έναν όγκο στόχο υπό ακτινοβολήση. Ο σκοπός της παρούσας διατριβής ήταν η ποσοτικοποίηση της ενίσχυσης της δόσης που μπορεί να προκληθεί στην εξωτερική ΑΚΘ όγκων που περιέχουν NX μέσω Monte Carlo υπολογισμών και η εκτίμηση των παραμέτρων που την επηρεάζουν.

Αρχικά, στην προγραμματιστική πλατφόρμα GATE μοντελοποιήθηκε ομοίωμα νερού και δέσμη φωτονίων ενέργειας 6 MV προερχόμενη από το γραμμικό επιταχυντή (γ.ε.) TrueBeam της εταιρίας Varian παρουσία και απουσία του φίλτρου επιπέδωσης. Στη συνέχεια NX διαφόρων μεγεθών τοποθετήθηκαν στο μοντελοποιημένο ομοίωμα νερού σε διάταξη αποικιών και ακτινοβολήθηκαν με τις προσομοιωμένες δέσμες υπό διαφορετικές συνθήκες.

Από τις ακτινοβολήσεις υπολογίστηκε η προκληθείσα αύξηση της δόσης και εκτιμήθηκε η επίδραση σε αυτήν του μεγέθους των NX, της συγκέντρωσης και της βιοκατανομής τους, σε επίπεδο νανοκλίμακας. Παράλληλα, συγκρίθηκαν οι υπολογισμοί της ενίσχυσης της δόσης από την τοποθέτηση των NX σε διαφορετικά βάθη εντός του ομοιώματος νερού. Επιπλέον μελετήθηκε η αύξηση της δόσης συναρτήσει της απόστασης από τα NX και σε διάφορες αποστάσεις από τον κεντρικό άξονα της δέσμης φωτονίων όπως προέκυψε από ακτινοβολήση του ομοιώματος νερού με πεδία φωτονίων διαφορετικών μεγεθών.

Τα αποτελέσματα της παρούσας έρευνας έδειξαν πως η παρουσία NX σε έναν όγκο μπορεί να ενισχύσει τη δόση έως και κατά 27%. Η μέγιστη ενίσχυση της δόσης σημειώθηκε στα πρώτα 100 nm από τις αποικίες και μειώθηκε με την απόσταση από αυτές. Παράλληλα, η αφαίρεση του φίλτρου επιπέδωσης από τη δέσμη του γ.ε. οδήγησε σε υψηλότερη ενίσχυση της δόσης συγκριτικά με την αύξηση που σημειώθηκε παρουσία αυτού. Ακτινοβολήση με μεγαλύτερα πεδία φωτονίων συσχετίστηκε επίσης με υψηλότερη ενίσχυση της εναποτιθέμενης δόσης. Τα βάθη στα οποία τοποθετήθηκαν οι αποικίες (2, 5 και 10 cm) αποδείχτηκαν επαρκή για την υπολογισθείσα αύξηση

δόσης. Ο αριθμός των αποικιών NX στο ομοίωμα νερού δε συσχετίστηκε γραμμικά με την αύξηση της δόσης. Η κατανομή των NX στον υπό ακτινοβολία όγκο επηρέασε σημαντικά την επαύξηση της εναποτιθέμενης ενέργειας στο νερό καθώς σημειώθηκαν φαινόμενα απορρόφησης των παραγόμενων δευτερογενών σωματιδίων από τις ίδιες τις αποικίες NX (ιδιαίτερα από τις πιο πυκνές), αλλά και από αυτές που έπονταν της πρώτης στην περίπτωση διάταξης πολλαπλών.

Πριν από την κλινική εφαρμογή μιας καθοδηγούμενης ΑΚΘ με NX πρέπει να απαντηθούν ερωτήματα που σχετίζονται με τη συγκέντρωση αυτών, τη βιοκατανομή τους, τη διαδρομή που ακολουθούν κατά την αποβολή τους από τον οργανισμό, την ενδεχόμενη τοξικότητά τους κ.λπ. . Παράλληλα, περαιτέρω διερεύνηση απαιτείται στις αλληλεπιδράσεις των σωματιδίων ενεργειών eV με την ύλη σε επίπεδο nm και στην ενσωμάτωση των μοντέλων που τις περιγράφουν στα συστήματα σχεδιασμού ΑΚΘ.

Abstract

Over the last decades, Nanoparticles (NPs) have invaded in modern radiotherapy research since they are proposed as ideal radiosensitizers. Owing to a huge variety of advantageous properties and especially due to their high biocompatibility, gold nanoparticles (AuNPs) have attracted scientific interest since they could be utilized as dose enhancement agents in modern radiotherapy techniques. The aim of this thesis was the quantification of dose enhancement that could be achieved in AuNPs loaded tumors external radiotherapy through Monte Carlo calculations and the determination of the parameters that may affect dose increase.

For this purpose, a flattened and a flattening filter free 6 MV photon beam arising from the TrueBeam® linear accelerator was modelled in GATE platform. AuNPs of different sizes were arranged in clusters and distributed in different depths in a modelled water phantom. The clusters were irradiated under the simulated photon beams.

AuNPs size, concentration and their biodistribution were examined concerning their impact in dose enhancement. Dose increase was calculated as a function of distance from clusters and photon beam central axis, while depth in phantom and photon field size were investigated as well.

The results from the research showed that dose was increased up to 27% in presence of AuNPs. The greatest dose enhancement was obtained in the first 100 nm from AuNPs clusters and was reduced with distance. Flattening filter absence led to greater dose increase, almost independently of photon field size. Distribution of AuNPs in the examined depths in water (2, 5 and 10 cm) has been proved appropriate for dose amplification. AuNPs concentration did not have a straightforward impact in dose enhancement since (self) absorption phenomenon from the clusters in water may restrict the number of secondary electrons that deposit their energy in water. The arrangement of closely packed AuNPs in clusters which could be distributed in close distances in tumor regions could possibly cause limitations in dose enhancement due to secondary particles absorption from each underneath cluster.

AuNPs driven radiotherapy needs a thorough research prior to any clinical implementation. AuNPs ideal concentration, biodistribution, excretion routes and toxicity effects should be accurately evaluated. Finally, the implementation of AuNPs distribution and the physics models that dominate in nanoscale should be precisely

defined since they should be implemented in treatment planning systems in order to perform nanodosimetric calculations and predict accurately the dose distribution in patients that undergo radiotherapy.

Σκοπός της διδακτορικής έρευνας

Η ραγδαία ανάπτυξη της Νανοτεχνολογίας των τελευταίων δεκαετιών στον τομέα της Ιατρικής έχει ανοίξει το δρόμο για τη χρήση νανοσωματιδίων και στην Ακτινοθεραπευτική Ογκολογία. Η ιδιότητα των νανοσωματιδίων να στοχεύουν επιλεκτικά σε μόρια που εκφράζονται στην επιφάνεια των καρκινικών κυττάρων καθώς και η δυνατότητα τους (λόγω του μεγέθους και του σχήματός τους) να εισέρχονται σε αυτά, τα καθιστούν ιδανικούς υποψήφιους για την ενίσχυση της αποτελεσματικότητας της ακτινοθεραπείας και επομένως για την αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης των ασθενών. Μελέτες *in vivo*, *in vitro* και *in silico* καταλήγουν στο συμπέρασμα πως η χρήση νανοσωματιδίων χρυσού (NX) ως παράγοντες "ακτινοευαισθητοποίησης" θα μπορούσε να αυξήσει την εναπόθεση ενέργειας στα καρκινικά κύτταρα με παράλληλη διαφύλαξη της ακεραιότητας των φυσιολογικών δομών, ενισχύοντας με αυτόν τον τρόπο το επιδιωκόμενο θεραπευτικό αποτέλεσμα.

Στόχος της παρούσας Διδακτορικής Διατριβής (ΔΔ) ήταν η ποσοτικοποίηση της δόσης σε έναν υπό ακτινοβολία όγκο στον οποίον έχουν εγχυθεί NX πραγματοποιώντας νανοδοσιμετρικούς υπολογισμούς. Επιπρόσθετος στόχος της μελέτης αποτέλεσε η διερεύνηση της επίδρασης των χαρακτηριστικών των NX (μέγεθος, κατανομή αυτών στον όγκο) και της συγκέντρωσής τους στην αύξηση της δόσης που μπορούν να προκαλέσουν. Επιπλέον, η έρευνα συμπεριέλαβε την εξέταση των χαρακτηριστικών της δέσμης φωτονίων όπως η παρουσία του φίλτρου επιπέδωσης (FF) στο γ.ε. και το μέγεθος του πεδίου σε συνάρτηση με την ενίσχυση της δόσης που αποδίδεται στην παρουσία NX. Τέλος, χρησιμοποιώντας τους δοσιμετρικούς υπολογισμούς στη νανοκλίμακα που πραγματοποιήθηκαν σε συνάρτηση με την απόσταση από τα NX, αποτιμήθηκε η ενίσχυση της δόσης σε περιοχές που έχουν διαστάσεις εφάμιλλες με αυτές των κυττάρων και υποκυτταρικών δομών (πυρήνας κυττάρου, μιτοχόνδρια κ.λπ.).

Μέσω των νανοδοσιμετρικών υπολογισμών, εκτιμήθηκε η ενδεχόμενη βελτιστοποίηση της ΑΚΘ μέσω της τοπικής αύξησης της δόσης που μπορεί να επιτευχθεί με τη χρήση NX. Τελικά, εξετάζοντας το φαινόμενο της ακτινοευαισθητοποίησης που μπορούν τα NX να προκαλέσουν από δοσιμετρική σκοπιά, η επιτυχία μιας νανο-καθοδηγούμενης ΑΚΘ συνίσταται σε δύο βασικές επιτεύξεις: αφενός, στον υπολογισμό της κατανομής της δόσης στον ασθενή με υψηλή

ακρίβεια και αφετέρου στην αποκλειστική ενίσχυση της δόσης στην περιοχή των όγκων στόχων χωρίς υπέρβαση των ορίων ανοχής στη δόση των υγιών ιστών που γειτνιάζουν με τους καρκινικούς.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Εισαγωγή

1.1 Ακτινοθεραπεία

Ακτινοθεραπεία (ΑΚΘ) είναι η μέθοδος θεραπείας ασθενειών με χρήση ιονίζουσών ακτινοβολιών, με εκτενέστερη εφαρμογή στην αντιμετώπιση νεοπλασιών, ενδοκρανιακών βλαβών καθώς και καλοηθών ή κακοηθών όγκων. Την τελευταία δεκαετία εκτιμάται ότι περίπου το 50% των ασθενών που πάσχουν από κάποια νεοπλασία θα υποβληθούν σε ΑΚΘ στο πλαίσιο της θεραπευτικής τους προσέγγισης^[1]. Η ΑΚΘ συνίσταται στην εναπόθεση της μέγιστης δυνατής δόσης ακτινοβολίας στον προσβεβλημένο ιστό με τη χρήση δέσμης υψηλής ενέργειας (σωματιδιακής ή ηλεκτρομαγνητικής) προκειμένου να επιτευχθεί η αναστολή της ανάπτυξης του όγκου και εντέλει, η πλήρης καταστροφή του. Έχοντας ως βασικό όπλο την εναπόθεση ενέργειας σε έναν όγκο-στόχο μέσω της παραγωγής δευτερογενών ηλεκτρονίων, ο βασικός μηχανισμός πίσω από την ΑΚΘ είναι η καταστροφή των καρκινικών κυττάρων προξενώντας βλάβη στο DNA αυτών (βλάβες σε βάσεις ή στις έλικες του DNA). Η δράση της ιονίζουσας ακτινοβολίας μπορεί να είναι άμεση (απευθείας ιονισμός του μορίου DNA) ή έμμεση μέσω της παραγωγής ελευθέρων ριζών οι οποίες είναι εξαιρετικά δραστικές και με τη σειρά τους θα προξενήσουν βλάβες στο μόριο του DNA.

Η αποτελεσματικότητα της ΑΚΘ έγκειται σε δύο βασικές παραμέτρους: αφενός στη μέγιστη δυνατή απορρόφηση της δόσης ακτινοβολίας από τον όγκο-στόχο, και αφετέρου στην ελαχιστοποίηση της δόσης στους παρακείμενους υγιείς ιστούς για την αποφυγή επιπλοκών που ενδέχεται να οδηγήσουν σε ζωτικής σημασίας βλάβες για την υγεία του ασθενούς. Η χορήγηση της ακτινοβολίας στον ασθενή πραγματοποιείται με τη χρήση δέσμης ακτινοβολίας που παράγεται από γραμμικό επιταχυντή (γ.ε) ή με την τοποθέτηση ραδιενεργών πηγών πλησίον (ή και εντός) του όγκου στόχου, διαχωρίζοντας τα είδη της ΑΚΘ σε εξωτερική και βραχυθεραπεία αντίστοιχα.

1.1.1 Τεχνικές εξωτερικής ΑΚΘ

Η ραγδαία τεχνολογική ανάπτυξη των τελευταίων δεκαετιών έχει συμβάλει στην εξέλιξη των ακτινοθεραπευτικών πρακτικών. Τη μετάβαση από τη δισδιάστατη στην τρισδιάστατη σύμμορφη ΑΚΘ (Three Dimensional Conformal Radiation Therapy-3D-

CRT) ακολούθησε η ανάπτυξη της διαμορφούμενης έντασης ΑΚΘ (Intensity Modulated Radiation Therapy-IMRT) και ογκομετρικά διαμορφούμενης τοξοειδούς ΑΚΘ (Volumetric Modulated Arc Therapy-VMAT). Οι IMRT και VMAT τεχνικές, επιτυγχάνουν μέσω της διαμόρφωσης των δεσμών φωτονίων (πολλαπλά υποπεδία, εναλλαγές στην ταχύτητα της κεφαλής του γ.ε., αυξομειούμενος ρυθμός δόσης κ.λ.π.) το σχεδιασμό περίπλοκων πλάνων με ακόμα πιο ομοιογενείς και σύμμορφες κατανομές δόσης έναντι των 3D-CRT τεχνικών. Στοιχεύοντας στην ΑΚΘ μικρών όγκων στόχων, η στερεοτακτική ΑΚΘ και ακτινοχειρουργική (Stereotactic Body RT-Stereotactic Radiosurgery) αποτελούν συνήθεις τεχνικές που βασίζονται στη χορήγηση υψηλών δόσεων σε μικρό αριθμό συνεδριών με υψηλή ακρίβεια.

Παράλληλα, η ανάγκη για επαναληψιμότητα και ακρίβεια στη στόχευση του όγκου στόχου κατά τη διάρκεια ενός ακτινοθεραπευτικού σχήματος, εισήγαγε την απεικονιστική καθοδήγηση (Image Guided Radiation Therapy-IGRT) στην ΑΚΘ. Μέσω της IGRT, καθίσταται δυνατή η μείωση των αβεβαιοτήτων στη χορήγηση της δόσης που προκύπτουν εξαιτίας συστηματικών ή τυχαίων σφαλμάτων (ανακρίβειες στην τοποθέτηση κλίνης και ασθενούς, αυξομειώσεις στο βάρος του ασθενούς, κίνηση οργάνων πλησίον του όγκου-στόχου, αλλαγή των διαστάσεων του όγκου-στόχου κ.λ.π.). Η απεικονιστική καθοδήγηση αποδείχθηκε εξαιρετικά ωφέλιμη για τη βελτίωση της ακρίβειας στην ακτινοβολήση κινητών όγκων στόχων μέσω τεχνικών όπως η παρακολούθηση του όγκου στόχου σε πραγματικό χρόνο (real time tumor tracking) ή η προσαρμογή της ακτινοβολήσης στον αναπνευστικό κύκλο του ασθενούς (respiratory gating).

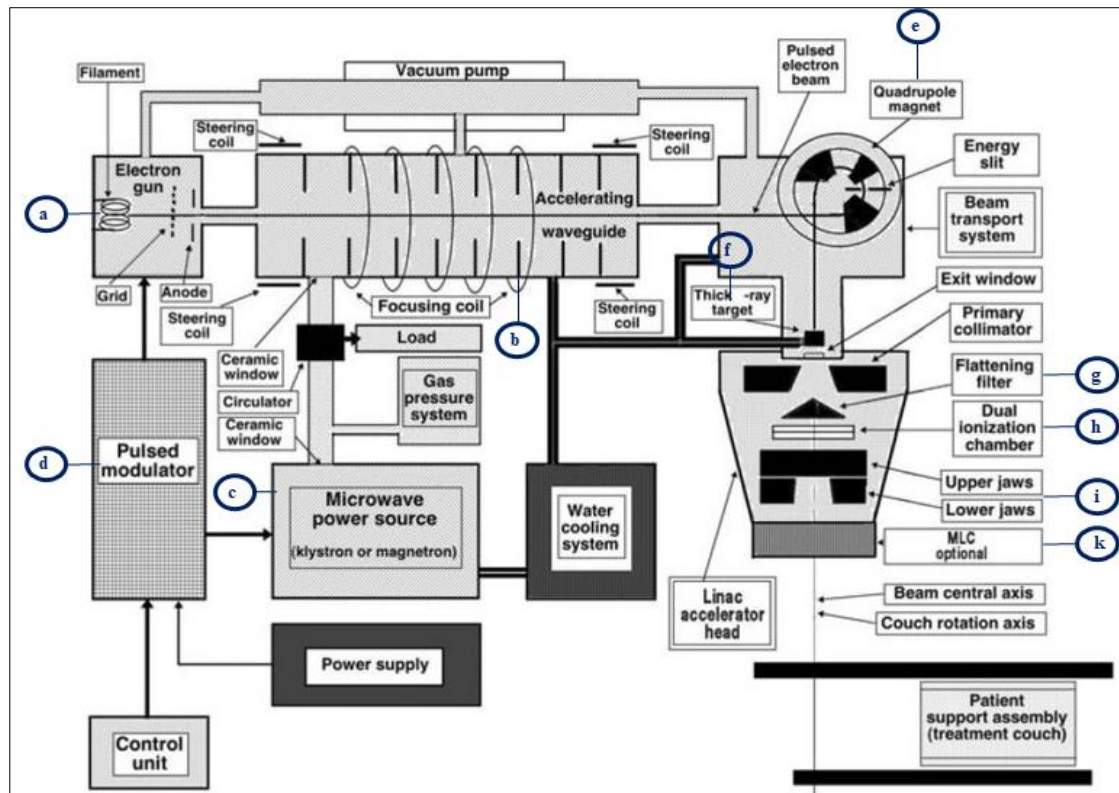
Τα δεδομένα που αντλούνται από την απεικόνιση κατά τη διάρκεια της ΑΚΘ (αλλαγές στην ανατομία του ασθενούς ή και στις διαστάσεις του όγκου), μπορούν να χρησιμοποιηθούν προκειμένου να πραγματοποιηθεί αναπροσαρμογή του πλάνου θεραπείας (Adaptive Radiotherapy). Με αυτόν τον τρόπο, επιτυγχάνεται η περαιτέρω εξατομίκευση του πλάνου με γνώμονα τα συστηματικά σφάλματα που προκύπτουν κατά τη διάρκεια ενός ακτινοθεραπευτικού σχήματος.

1.1.2 Λειτουργία γραμμικού επιταχυντή (γ.ε.)

Η λειτουργία του γ.ε. για την παραγωγή δεσμών φωτονίων υψηλών ενεργειών βασίζεται στην παραγωγή και επιτάχυνση ηλεκτρονίων. Πιο συγκεκριμένα, ηλεκτρόνια παράγονται σε μία θερμαινόμενη κάθοδο (Εικόνα 1, α) μέσω θερμιονικής εκπομπής. Στη συνέχεια, εισέρχονται στον κυματοδηγό επιτάχυνσης (Εικόνα 1, β) όπου και αλληλεπιδρούν με ηλεκτρομαγνητικό (ΗΜ) πεδίο που έχει παραχθεί από τη γεννήτρια μικροκυμάτων (Εικόνα 1, γ). Οι γεννήτριες αυτές (μπορεί να είναι Klystron ή Magnetron) συνδέονται με παλμικό διαμορφωτή (Εικόνα 1, δ) ο οποίος παράγει παλμούς μικρής διάρκειας και υψηλής τάσης.

Τα ηλεκτρόνια στον κυματοδηγό επιταχύνονται απορροφώντας ενέργεια από το παραγόμενο ΗΜ πεδίο και κατευθύνονται προς τους μαγνήτες καμπύλωσης (Εικόνα 1, ε). Εκεί, «στρέφονται» έτσι ώστε να προσανατολιστούν προς στόχο αποτελούμενο από υλικό υψηλού ατομικού αριθμού, συνήθως βολφράμιο, (Εικόνα 1, ς) προκειμένου κατά την αλληλεπίδρασή τους να παραχθούν φωτόνια μέσω του φαινομένου της πέδησης. Η δέσμη φωτονίων που έχει παραχθεί σε αυτό το στάδιο, χαρακτηρίζεται από υψηλότερη ένταση στον κεντρικό άξονα από την περιφέρειά της. Γι αυτό το λόγο, ανάμεσα στο στόχο και στα διαφράγματα παρεμβάλλεται φίλτρο επιπέδωσης (Flattening Filter - FF) κωνικού σχήματος (Εικόνα 1, ζ) ώστε η δέσμη να εξασθενήσει εντονότερα στο κεντρικό άξονά της και έτσι να αποκτήσει «ομοιογενή» ένταση.

Στην πορεία της δέσμης, ακολουθεί το σύστημα δοσιμετρίας του γ.ε. αποτελούμενο από θαλάμους ιονισμού (Εικόνα 1, η). Το σύστημα εξυπηρετεί το δοσιμετρικό έλεγχο της ακτινοβολήσης μέσω της καταγραφής των Monitor Units (MU), του υπολογισμό του ρυθμού δόσης καθώς και της παρακολούθησης της επιπεδότητας και συμμετρίας της δέσμης. Έπονται οι κατευθυντήρες (χ,γ διαφράγματα - jaws) του γ.ε. (Εικόνα 1, ι) οι οποίοι συμμορφώνουν τη δέσμη σε επιθυμητές διαστάσεις και σχήματα. Η περεταίρω διαμόρφωση της δέσμης σύμφωνα με τη συμμόρφωση αυτής στο περίγραμμα του όγκου στόχου ανάλογα με τις ανάγκες και τις ιδιαιτερότητες της εκάστοτε θεραπείας, επιτυγχάνεται με το σύστημα του πολύφυλλου κατευθυντήρα (Multileaf Collimator - MLC) (Εικόνα 1, κ).



Εικόνα 1: Επιμέρους τμήματα ενός τυπικού γ.ε. [2]

Οι γ.ε. της τελευταίας γενιάς έχουν τη δυνατότητα να παράγουν δέσμη φωτονίων ελλείψει του FF. Οι σύγχρονες ακτινοθεραπευτικές πρακτικές χρησιμοποιούν τεχνικές διαμόρφωσης της ροής των φωτονίων (π.χ. IMRT) ώστε να παραχθούν ομοιογενείς κατανομές δόσης στον ασθενή. Έτσι, το FF δεν είναι απαραίτητο στην παραγωγή της δέσμης. Επιπρόσθετα, για τα μικρά πεδία που χρησιμοποιούνται στην στερεοτακτική ΑΚΘ, ακόμα και χωρίς το FF, το πεδίο θεραπείας είναι σχεδόν επίπεδο για μερικά εκατοστά εκατέρωθεν του κεντρικού άξονα της δέσμης, καθιστώντας μη αναγκαία την παρουσία FF^[3].

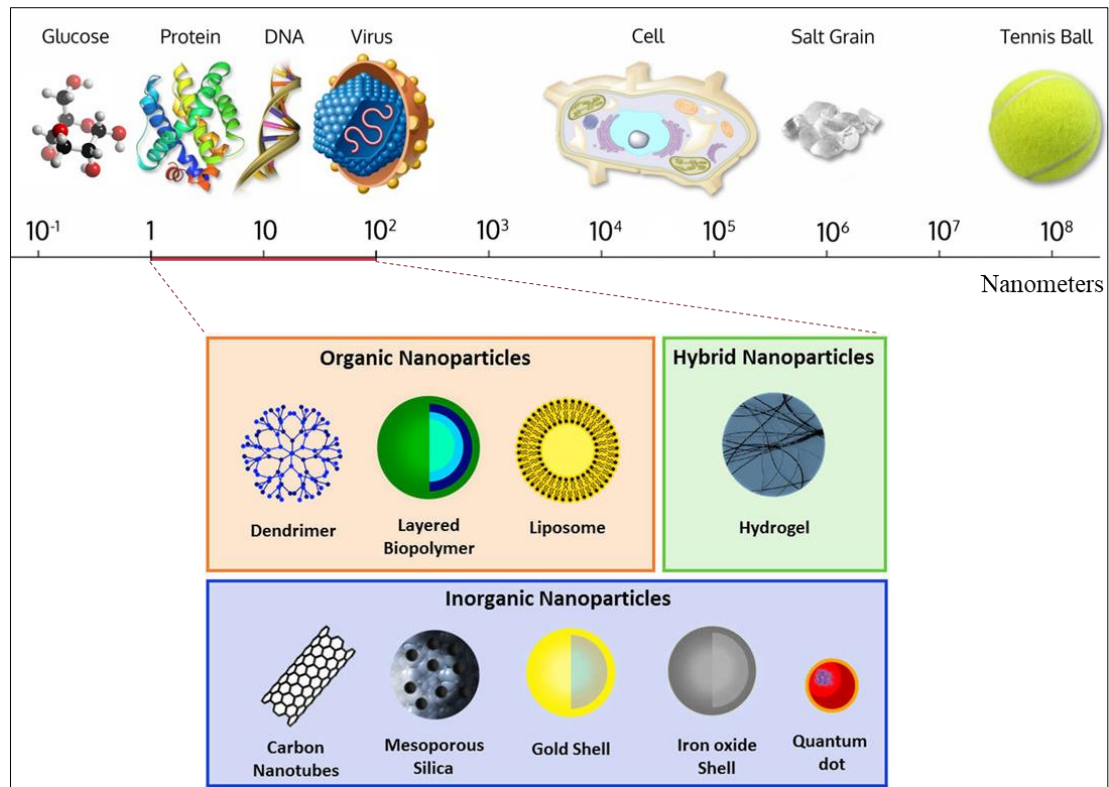
Η απουσία του FF από την πορεία της δέσμης δύναται να αυξήσει το ρυθμό δόσης και επομένως να οδηγήσει σε σημαντική μείωση του χρόνου χορήγησης του πλάνου ΑΚΘ (εφαρμογές στερεοτακτικής ακτινοχειρουργικής SRS). Τα προφίλ δόσης που παράγονται από FF free (FFF) δέσμη φωτονίων διαφέρουν από αυτά των flattened δεσμών καθώς παρατηρείται κορυφή στον κεντρικό άξονα της δέσμης (καμπανοειδής μορφή) και πιο απότομη παρασκήια. Διαφορές σημειώνονται και στο ενεργειακό φάσμα το οποίο είναι πιο μαλακό καθώς περιλαμβάνει περισσότερα φωτόνια χαμηλών ενεργειών. Η αφαίρεση του FF οδηγεί σε μείωση της σκεδαζόμενης ακτινοβολίας από την κεφαλή του γ.ε. καθώς και της δόσης εκτός πεδίου. Σημαντικές διαφορές

σημειώνονται και στην απόκριση των δοσιμέτρων κατά την ακτινοβόλησή τους με FFF δέσμη, στις ανάγκες θωράκισης των χώρων του γ.ε. καθώς και στη ραδιοβιολογία^[3].

1.2 Τεχνητά νανοσωματίδια

Τα τελευταία χρόνια, η ανάπτυξη της νανοτεχνολογίας έχει επιφέρει την εισαγωγή των τεχνητών κατασκευασμένων νανοσωματιδίων (ΝΣ - Nanoparticles - NPs) στον τομέα της (βίο)πληροφορικής, της βιομηχανίας αλλά και της ιατρικής. Με τον όρο ΝΣ αναφερόμαστε σε υλικά διαστάσεων 1 έως 100 nm (Εικόνα 2). Το μικρό τους μέγεθος και οι ποικίλες ιδιότητες που μπορούν να αποδοθούν σε αυτά τα καθιστούν «πολλά υποσχόμενους» συμμάχους στην εξέλιξη των ιατρικών πρακτικών. Σε επίπεδο διάγνωσης ασθενειών, τα ΝΣ μπορούν να λειτουργήσουν ως ανιχνευτές υψηλής ευαισθησίας τόσο *in vitro* όσο και μέσω ενίσχυση της σκιαγράφησης στις απεικονιστικές εξετάσεις. Σημαντική είναι και η συμβολή τους στις θεραπευτικές πρακτικές. Γονιδιακές θεραπείες, χειρουργικά εργαλεία και φαρμακευτικά προϊόντα για την επούλωση δερματικού ιστού είναι μερικοί από τους τομείς όπου τα ΝΣ βρίσκουν εφαρμογή. Επίσης, τα ΝΣ φαίνεται να μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως φορείς θεραπευτικών ενώσεων σε κύτταρα στόχους προκειμένου οι ουσίες να μεταφερθούν με ακρίβεια στην επιθυμητή δομή χωρίς να αλλοιωθούν οι ιδιότητές τους^[4]. Εστιάζοντας στην κλινική ογκολογία, τα ΝΣ μπορούν να στοχεύσουν καρκινικούς όγκους, να μεταφέρουν σε αυτούς θεραπευτικό ή σκιαγραφικό παράγοντα ή ακόμα και να εναποτεθούν σε αυτούς με απώτερο στόχο την ευαισθητοποίησή τους με τη χορήγηση φωτοθερμικής και φωτοδυναμικής θεραπείας, ΑΚΘ κλπ..

Τα ΝΣ στις ιατρικές εφαρμογές διαχωρίζονται, ανάλογα με τη σύστασή τους, σε οργανικά (λιποσώματα, δενδριμερή κ.α.), ανόργανα (νανοσωλήνες άνθρακα, ΝΣ πυριτίου, ΝΣ χρυσού, ΝΣ οξειδίων του σιδήρου, κβαντικές τελείες κ.α.) και υβριδικά (δομή πυρήνα - περιβλήματος) .



Εικόνα 2: Νανοκλίμακα και είδη ΝΣ που χρησιμοποιούνται σε ιατρικές εφαρμογές^[5, 6]

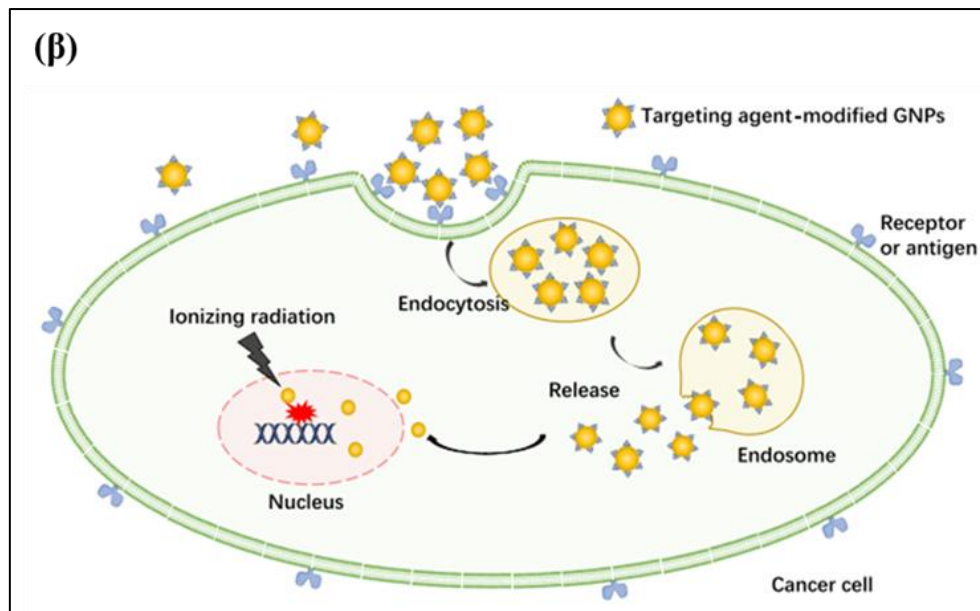
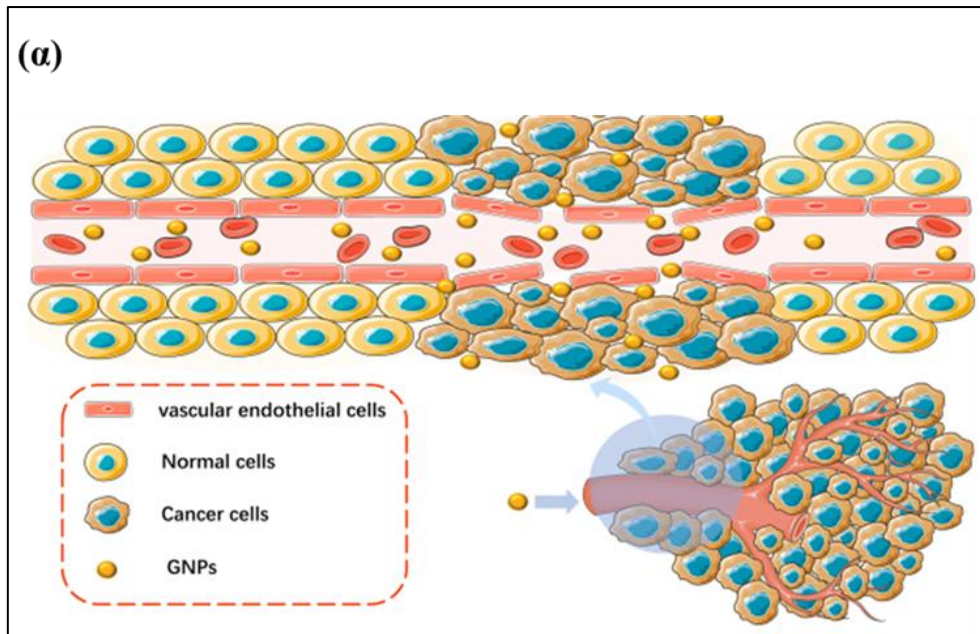
1.2.1 Νανοσωματίδια Χρυσού (NX)

Τα NX φαίνεται να αποτελούν ιδανικές νανοδομές προς χρήση στις ιατρικές εφαρμογές με μεγάλη απήχηση στην κλινική ογκολογία. Η βιοσυμβατότητά τους^[7], η δυνατότητα για επιλεκτική στόχευση και ενσωμάτωση σε καρκινικά κύτταρα^[8] και ο χαμηλός ρυθμός αποβολής τους από την κυκλοφορία^[9] είναι βασικά πλεονεκτήματα των NX σε προσεγγίσεις της κλινικής ογκολογίας. Παράλληλα, η διαπερατότητα των αγγείων της επιφάνειας των όγκων ευνοεί την εισβολή των NX στα καρκινικά κύτταρα, φαινόμενο γνωστό ως ενισχυμένη διαπερατότητα και συγκράτηση (Enhanced Permeation and Retention-EPR). Το EPR σε συνδυασμό με τις προαναφερθείσες ιδιότητες των NX τα καθιστούν κατάλληλους φορείς ενσωμάτωσης στα καρκινικά κύτταρα μέσω των αιμοφόρων αγγείων που αυτά φέρουν το οποίο ορίζει την παθητική στόχευση κυττάρων (passive targeting-Εικόνα 3α). Η παθητική στόχευση μπορεί να ενισχυθεί μέσω της χρήσης PEG, χιτοζάνης, κυτταροτοξικών φαρμάκων, πρωτεϊνών ή ραδιενεργών στοιχείων^[4]. Παράλληλα, τα NX παρουσιάζουν μεγάλη ποικιλομορφία σε σχήματα και μεγέθη (Εικόνα 4a,b) ανάλογα με τις ανάγκες που ορίζουν τη χρήση τους^[9] και χαμηλά επίπεδα τοξικότητας^[10]. Εστιάζοντας στη λειτουργικότητά τους, το περιβλήμα (Εικόνα 4c) και οι πολλαπλές θέσεις που φέρουν στην επιφάνειά τους ώστε

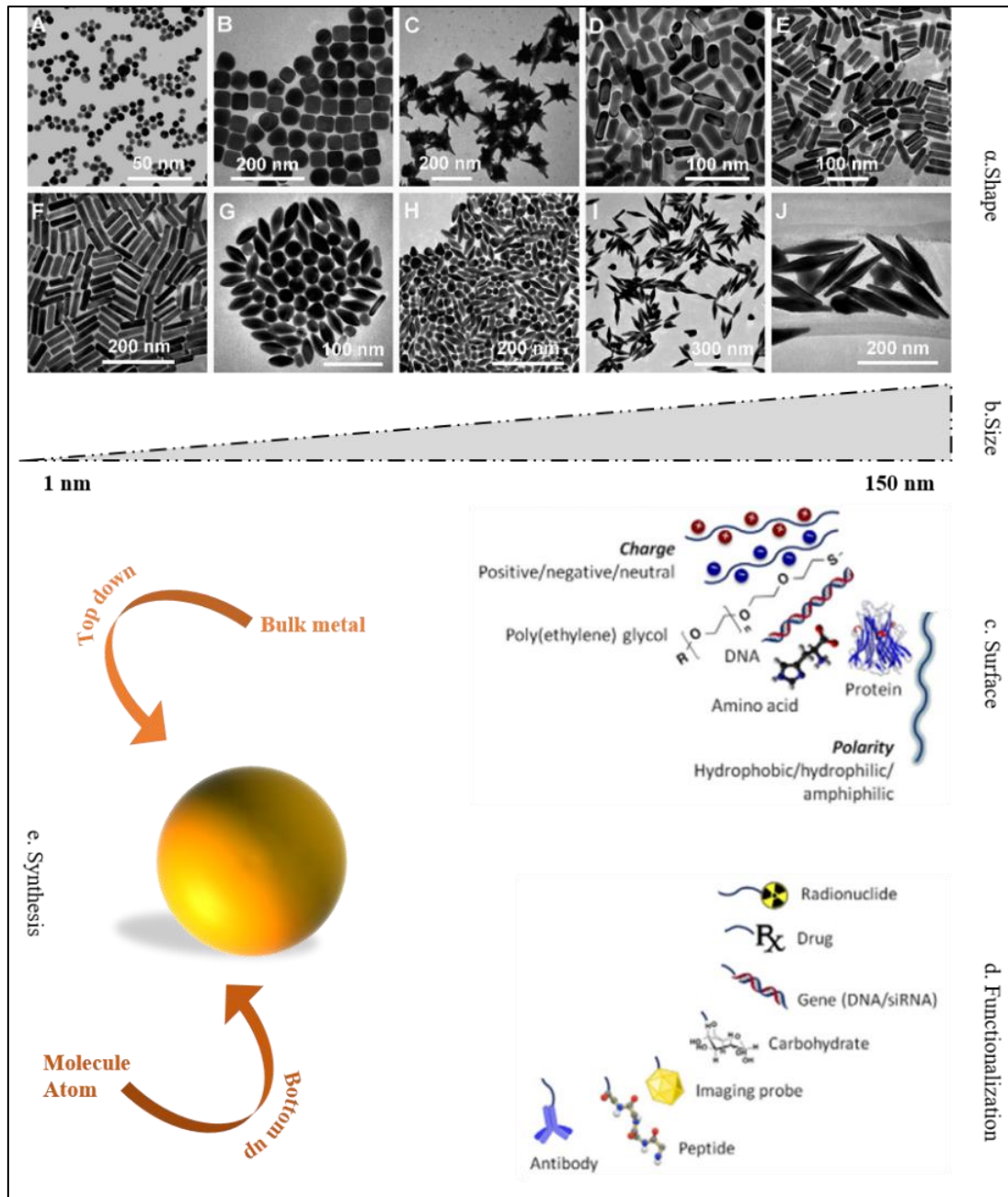
να προσδεθούν ποικίλα βιομακρομόρια σε αυτές δύνανται να αποδώσουν στα NX τις επιθυμητές κάθε φορά ιδιότητες (χημικές, ηλεκτρικές, οπτικές) και να καθορίσουν τη στόχευσή τους σε συγκεκριμένα καρκινικά κύτταρα ή στα επιθυμητά τμήματά τους μέσω ενεργητικής στόχευσης (active targeting-Εικόνα 3β). Αυτή η ευελιξία στην τροποποίηση της σύνθεσής τους^[11] και η δυνατότητα να εναποτεθούν στον πυρήνα των κυττάρων^[12] ανοίγει ένα ευρύ πεδίο μελέτης για τη χρήση των NX σε θεραπευτικές εφαρμογές της ογκολογίας είτε ως αυτούσια σκευάσματα είτε ως φορείς φαρμάκων και ραδιονουκλιδίων. Σε συνδυασμό με τα προαναφερθέντα πλεονεκτήματά των NX, ο υψηλός ατομικός αριθμός του χρυσού ($Z = 79$) και η διαφορά του μαζικού συντελεστή απορρόφησης του έναντι του νερού/μαλακού ιστού σε ένα μεγάλο εύρος ενεργειών φωτονίων τα καθιστά πιθανούς ακτινοευσθητοποιητές στον τομέα της ΑΚΘ.

Ωστόσο, ο υψηλός χρόνος ημιζωής τους στο κυκλοφορικό και η EPR δράση τους εν δυνάμει μπορούν να αποφέρουν τοξικότητα σε επίπεδο κατανομής τους στον ανθρώπινο οργανισμό. Γι αυτό το λόγο απαιτούνται λεπτομερείς μελέτες σχετικά με την in vivo τοξικολογική ανάλυση της δράσης τους. Δεν μπορεί σαφώς να παραβλεφθεί το υψηλό κόστος παραγωγής και τροποποίησής τους.

Τα NX μπορούν να παραχθούν με δύο βασικούς τρόπους (Εικόνα 4ε): τις επαγωγικές (Bottom up) και τις απαγωγικές (Top down) μεθόδους^[13]. Στις επαγωγικές μεθόδους ανήκουν η τεχνικές χημικής και θερμικής αναγωγής, όπου η σύνθεση των NX επιτυγχάνεται μέσω χημικών αντιδράσεων ανάμεσα σε άτομα, ιόντα ή μόρια. Στην απαγωγική μέθοδο, περιλαμβάνονται τεχνικές κατά τις οποίες το βασικό υλικό επεξεργάζεται έτσι ώστε να μειωθεί το μέγεθός του σε επίπεδο νανομέτρων (π.χ. φωτολιθογραφία).



Εικόνα 3: α) Παθητική και β) Ενεργητική στόχευση καρκινικών κυττάρων με ΝΧ ^[4]

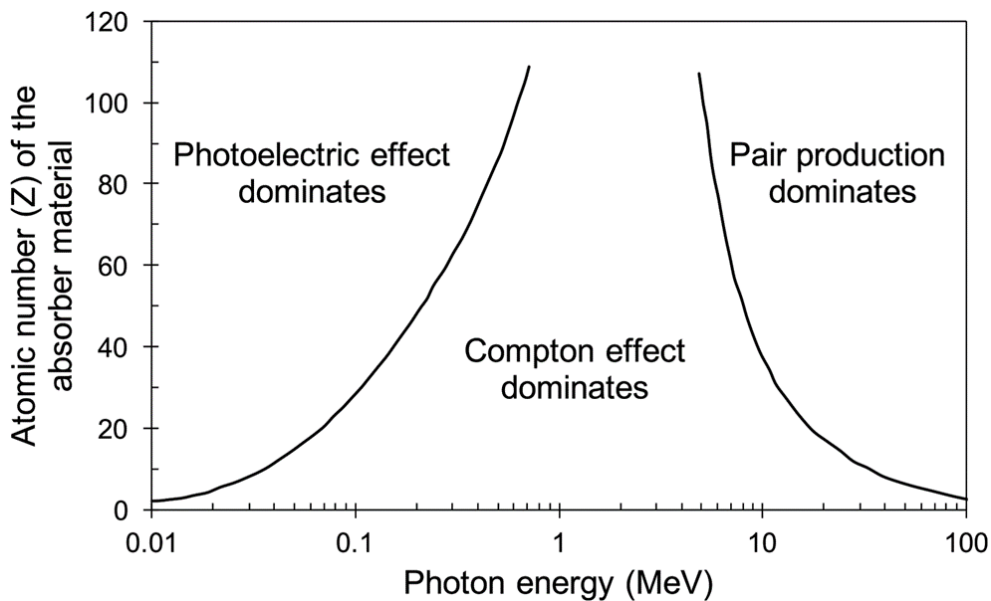


Εικόνα 4: ΝΧ στην Ιατρική ^[14, 15] (α) Διαφορετικές μορφολογίες απεικονισμένες με χρήση ηλεκτρονικού μικροσκοπίου (Α Νανόςφαιρες, Β Νάνο-κύβοι, C-F Νάνο-ράβδοι, G-J Νάνο πυραμίδες), (β) Το εύρος μεγέθους τους, (γ) Χαρακτηριστικά της επιφανείας τους που καθορίζουν την αλληλεπίδρασή τους με τα βιολογικά μόρια, (δ) Η επισήμανσή τους με τα κατάλληλα μόρια τους δίνει τις επιθυμητές ιδιότητες, (ε) Οι δύο πιο διαδεδομένοι τρόποι παρασκευής τους

1.3 Αλληλεπίδραση της ιονίζουσας ακτινοβολίας με τα ΝΧ

1.3.1 Φυσική

Όπως θα εξηγηθεί στην παρούσα ενότητα, τα φωτόνια αλληλεπιδρούν με τα ΝΧ με τους γνωστούς μηχανισμούς που διέπουν την αλληλεπίδραση φωτονίων με την ύλη (Φωτοηλεκτρικό φαινόμενο, φαινόμενο Compton, δίδυμη γένεση, σκέδαση Rayleigh). Στην Εικόνα 5 παρουσιάζεται η επικράτηση του κάθε φαινομένου συναρτήσει της ενέργειας των φωτονίων και του ατομικού αριθμού (Z) του μέσου με το οποίο αλληλεπιδρούν.

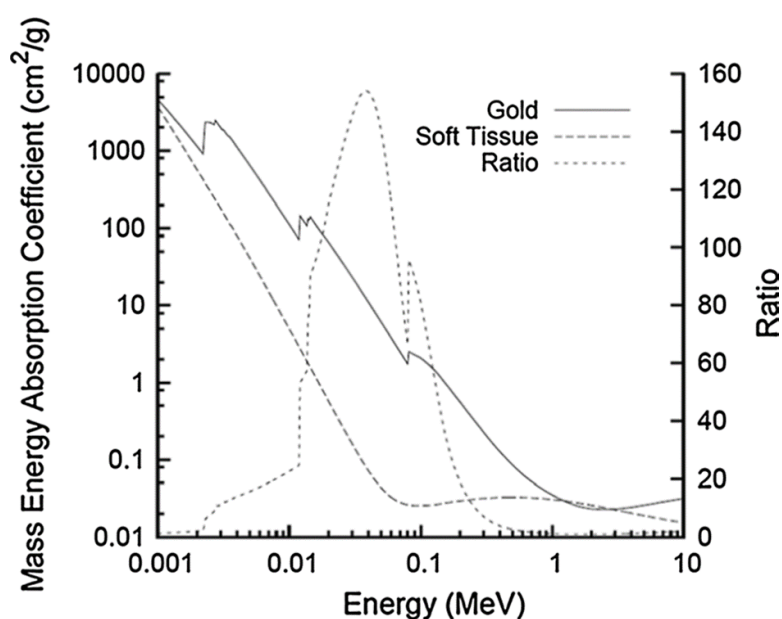


Εικόνα 5: Μηχανισμοί αλληλεπίδρασης των φωτονίων με την ύλη συναρτήσει της ενέργειάς τους και του Z του μέσου διάδοσης ^[16]

Στην περίπτωση του φωτοηλεκτρικού φαινομένου, το προσπίπτον φωτόνιο θα απορροφηθεί από e^- εσωτερικότερης στιβάδας (π.χ. K) του ατόμου του χρυσού απ' όπου και θα εκδιωχθεί, αφήνοντας το άτομο σε διεγερμένη κατάσταση. Το e^- θα αποκτήσει ενέργεια ίση με τη διαφορά της ενέργειας του προσπίπτοντος φωτονίου με την ενέργεια σύνδεσής του. Στη συνέχεια, e^- από εξωτερικότερη στιβάδα (π.χ. L, M) θα μεταπηδήσει στην εσωτερική ώστε να καλύψει το κενό που δημιουργήθηκε (αποδιέγερση). Η αποδιέγερση συνοδεύεται από εκπομπή ενέργειας ίσης με τη διαφορά των ενεργειών δέσμευσης των δύο στιβάδων μεταξύ των οποίων μετακινήθηκε το ηλεκτρόνιο. Αν η ενέργεια αυτή είναι μεγαλύτερη των 100 eV, τότε εκπέμπεται υπό τη μορφή φωτονίου (χαρακτηριστική ακτινοβολία). Σε ορισμένες περιπτώσεις όμως, η ενέργεια αυτή εκδιώκει από τη στάθμη του e^- εξωτερικότερης τροχιάς (Auger e^-). Αυτό έχει πλέον κινητική ενέργεια ίση με τη διαφορά της ενέργειας που προέκυψε κατά την

αρχική αποδιέγερση με τη δεσμευτική ενέργεια του ηλεκτρονίου. Τα Auger e^- προέρχονται από τις εξωτερικότερες στιβάδες του ατόμου και έχουν εμβέλεια μικρότερη από $\sim 1 \mu\text{m}$ ^[17, 18]. Δεδομένης της μικρή τους εμβέλεια, έχουν τη δυνατότητα να προκαλέσουν πληθώρα ιονισμών σε ένα πολύ μικρό εύρος (υψηλό Linear Energy Transfer-LET: $\sim 4 - 26 \text{ keV}/\mu\text{m}$) γι αυτό και θεωρούνται ιδιαίτερα δραστικά^[9, 19].

Η εξάρτηση της πιθανότητας αλληλεπίδρασης των φωτονίων μέσω του φωτοηλεκτρικού φαινομένου από το λόγο $(Z/E)^n$ ($n=3 - 4$) φανερώνει την επικράτηση του φαινομένου στις χαμηλές ενέργειες φωτονίων. Το φωτοηλεκτρικό φαινόμενο είναι ο κυρίαρχος μηχανισμός με τον οποίο θα αλληλεπιδράσουν με το χρυσό τα φωτόνια ενεργειών έως $\sim 300 \text{ keV}$. Παράλληλα, σε αυτές τις ενέργειες φωτονίων, ο μαζικός συντελεστής απορρόφησης του χρυσού έναντι του νερού/μαλακού ιστού είναι έως και τρεις τάξεις μεγέθους υψηλότερος (Εικόνα 6). Συμπερασματικά, γίνεται αντιληπτό ότι οι αλληλεπιδράσεις φωτονίων-χρυσού είναι πολύ περισσότερες έναντι των φωτονίων-νερού/μαλακού ιστού. Επομένως, η παρουσία NX σε έναν ακτινοβοληθέν όγκο θα αυξήσει τα δευτερογενή σωματίδια που θα παραχθούν και επομένως τη δόση που εναποτεθεί στον όγκο αυτό.



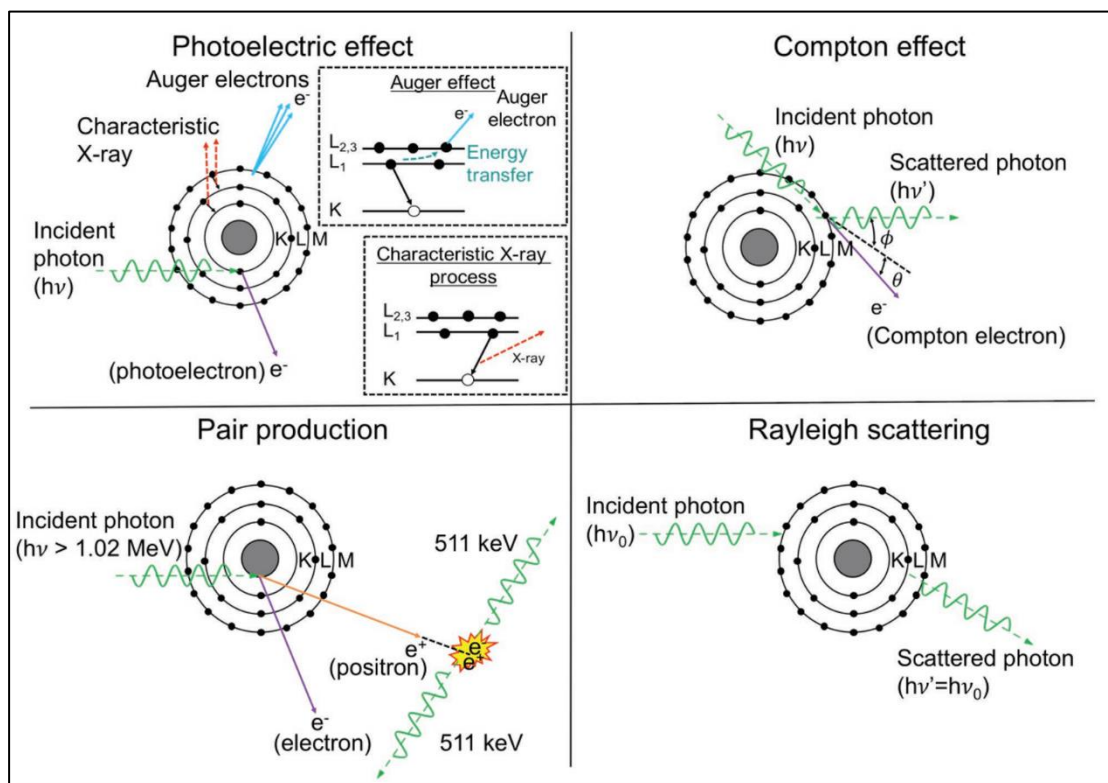
Εικόνα 6: Μαζικός συντελεστής απορρόφησης χρυσού και μαλακού ιστού (και ο λόγος αυτών) συναρτήσει της ενέργειας των φωτονίων ^[20]

Σε ενέργειες φωτονίων μεγαλύτερες των 500 keV , υπερτερεί το φαινόμενο Compton. Σε αυτή την περίπτωση, το προσπίπτον φωτόνιο μεταφέρει μέρος της ενέργειάς του σε e^- εξωτερικής στιβάδας του ατόμου το οποίο εκδιώκεται από το άτομο και με τη σειρά του μεταφέρει ενέργεια σε γειτονικά άτομα χρυσού ή μαλακού ιστού

μέσω ιονισμών και διεγέρσεων. Το αρχικό φωτόνιο σκεδάζεται με ενέργεια μικρότερη της αρχικής και μπορεί με τη σειρά του να αλληλεπιδράσει με τα άτομα χρυσού και μαλακού ιστού με έναν από τους προαναφερθέντες μηχανισμούς. Έτσι, τα σκεδαζόμενα φωτόνια φέροντας χαμηλότερη ενέργεια από την αρχική θα έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα φωτοηλεκτρικών αλληλεπιδράσεων με το χρυσό έναντι του μαλακού ιστού, προξενώντας ακόμα μεγαλύτερη αύξηση των παραχθέντων δευτερογενών ηλεκτρονίων.

Η δίδυμη γένεση αφορά φωτόνια υψηλών ενεργειών (>10 MeV) ενώ η σκέδαση Rayleigh δε συνεισφέρει στην ενίσχυση δόσης, καθώς αφορά κυρίως φωτόνια χαμηλών ενεργειών που δεν δύνανται να προξενήσουν ιονισμό στα άτομα.

Συνοψίζοντας, η παρουσία NX στο μαλακό ιστό υπό ακτινοβολία δύναται να συμβάλλει στην τοπική ενίσχυση της δόσης εξαιτίας της αύξησης των παραγόμενων δευτερογενών φωτονίων και ηλεκτρονίων. Ένας νέος κύκλος αλληλεπιδράσεων θα εκκινηθεί από τα προϊόντα των αρχικών αλληλεπιδράσεων και τελικά θα προκύψει μια πληθώρα σωματιδίων (δευτερογενή φωτόνια, φωτοηλεκτρόνια, Compton e^- , Auger e^-) γύρω από την περιοχή όπου έχουν εναποτεθεί τα NX.

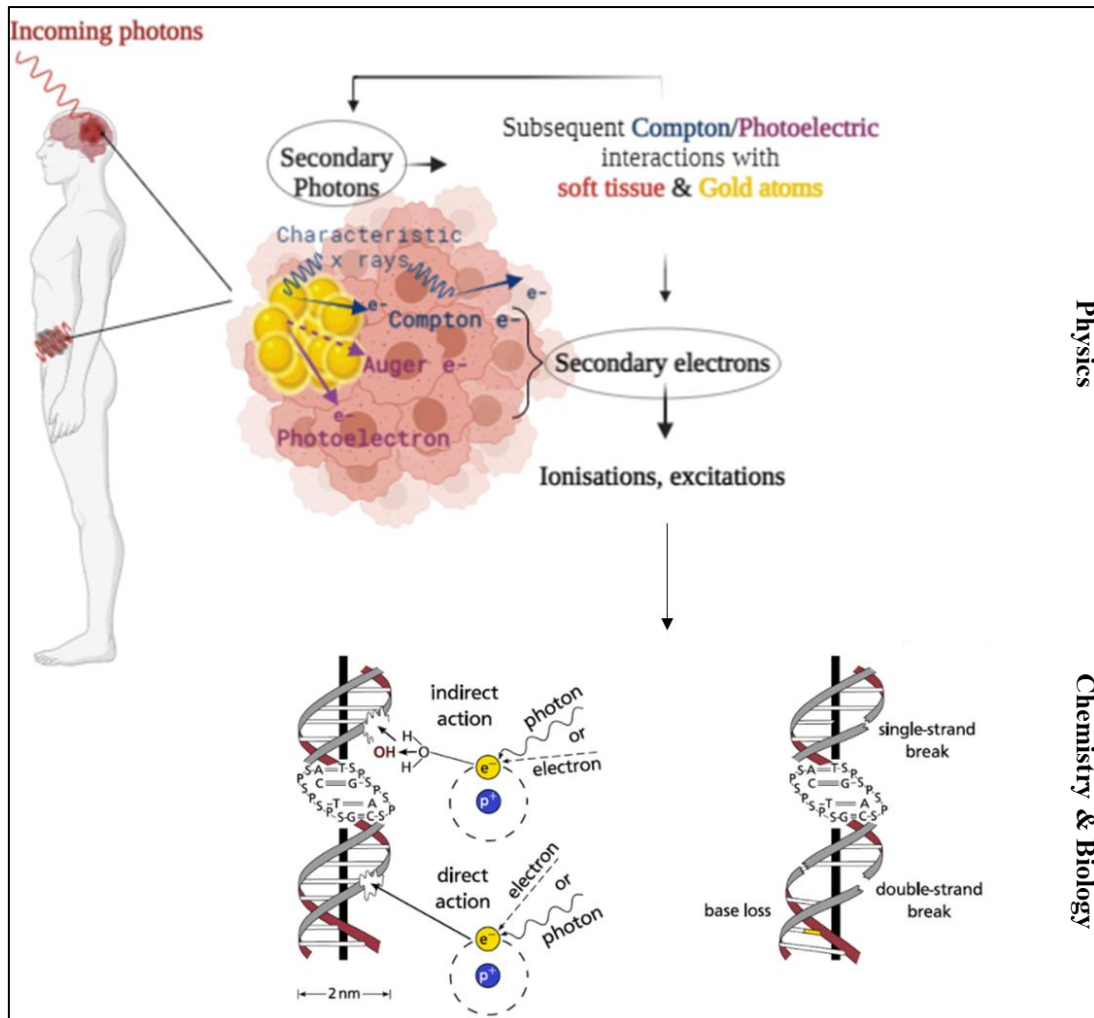


Εικόνα 7: Μηχανισμοί αλληλεπίδρασης φωτονίων με την ύλη [21]

1.3.2 Χημεία/Βιολογία

Τελικά, η αύξηση των ιονισμών των ατόμων του καρκινικού ιστού θα προκαλέσει περισσότερες βλάβες στις βασικές για τη λειτουργία του κυτταρικές δομές ενώ θα ευνοήσει την παραγωγή ελευθέρων ριζών (π.χ. ρίζα υδροξυλίου •OH) και άλλων δραστικών ειδών οξυγόνου (Reactive Oxygen Species-ROS) όπως το υπεροξειδίου του υδρογόνου H₂O₂, το ανιόν υπεροξειδίου O₂⁻ κ.α.. Οι ελεύθερες ρίζες και τα ROS ερχόμενα σε επαφή με τα γύρω βιομόρια (DNA, μιτοχόνδρια κ.λπ.) θα προκαλέσουν βλάβες σε αυτά οδηγώντας σε αύξηση του οξειδωτικού στρες και κατ' επέκταση σε περισσότερες θανατώσεις καρκινικών κυττάρων (Εικόνα 8). Οι ελεύθερες ρίζες μπορεί να αλληλεπιδράσουν και με τις κυτταρικές μεμβράνες προκαλώντας με αυτόν τον τρόπο κυτταρική απόπτωση. Η ρίζα υδροξυλίου έχει αναφερθεί επίσης ως βασικός παράγοντας για την πρόκληση κυτταρικού θανάτου μέσω της υπεροξειδωσίας των λιπιδίων που μπορεί να προκαλέσει^[9]. Παράλληλα, τα ROS μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένη οξειδωσία της μεμβράνης των μιτοχονδρίων και έτσι να προκληθεί απελευθέρωση σουπεροξειδίων στο κυτταρόπλασμα τα οποία να μετατραπούν σε μόρια H₂O₂.

Φαίνεται όμως πως η ίδια η παρουσία και μόνο των NX στον υπό ακτινοβολία όγκο μπορεί να ενισχύσει την παραγωγή οξειδωτικού στρες και ελευθέρων ριζών στα κύτταρα ενώ η επαφή της επιφάνειας των NX με το O₂ ευνοεί την παραγωγή σουπεροξειδίων και ROS^[22]. Έτσι, σημειώνεται ενισχυμένη διάχυση των δραστικών μορίων που έχουν προκύψει αφενός από την παρουσία των NX στον όγκο και αφετέρου ως απότοκο της αύξησης της δόσης που εναποτίθεται στο μαλακό ιστό. Η αύξηση στα δραστικά μόρια με τη σειρά της θα φέρει ως αποτέλεσμα ενισχυμένες βλάβες στο DNA των καρκινικών κυττάρων στα οποία έχουν εναποτεθεί τα NX και επομένως βελτιωμένο έλεγχο της νόσου^[23, 24].



Εικόνα 8: *Physics*: Αλληλεπίδραση φωτονίων με NX. Μηχανισμοί παραγωγής των δευτερογενών σωματιδίων ^[25].
Chemistry and Biology: Άμεση και έμμεση δράση της ιοντίζουσας ακτινοβολίας στο DNA (αριστερά) και βασικές βλάβες που προκαλούνται στη διπλή έλικα του DNA (δεξιά) ^[26].

1.4 Χρήση NX στην ΑΚΘ

Στην περίπτωση των διαγνωστικών εφαρμογών όπου χρησιμοποιούνται φωτόνια χαμηλών ενεργειών (1 - 200 keV), τα NX μπορούν να δράσουν ως σκιαγραφικοί παράγοντες. Επιπρόσθετα, σε θεραπευτικές εφαρμογές όπου χρησιμοποιούνται φωτόνια χαμηλών ενεργειών (π.χ. βραχυθεραπεία, προκλινικές μελέτες) η ισχυρή φωτοηλεκτρική απορρόφηση από το χρυσό μπορεί να οδηγήσει σε ιδιαίτερα σημαντική ενίσχυση της δόσης στις δομές που βρίσκονται υπό ακτινοβολία. Πράγματι *in vitro* μελέτες στη βιβλιογραφία όπου επιχειρείται η ακτινοβολία καρκινικών κυττάρων με φωτόνια keV ενεργειών αναφέρουν μείωση στο κλάσμα επιβίωσής τους παρουσία NX έναντι μόνης της ακτινοβολίας^[27-30]. Η ποσοτικοποίηση της ακτινοευαισθητοποίησης στις μελέτες αυτές, πραγματοποιείται μέσω του Παράγοντα

Ενίσχυσης της Ακτινοευαισθητοποίησης-Sensitivity Enhancement Ratio (ΠΕΑ-SER) που ισούται με το λόγο του αριθμού βλαβών DNA ή του κλάσματος επιβίωσης των κυττάρων παρουσία προς απουσία NX. Παράλληλα, MC μελέτες επιβεβαιώνουν την αυξημένη ενίσχυση δόσης στην περίπτωση της ακτινοβόλησης δομών που περιλαμβάνουν NX με φωτόνια kV ενεργειών^[31-36]. Σε αυτές, η ενίσχυση δόσης αγγίζει και το 370%. Η ενίσχυση της δόσης ποσοτικοποιείται μέσω του Παράγοντα Ενίσχυσης Δόσης-Dose enhancement factor (ΠΕΔ-DEF) που ισούται με το λόγο της δόσης που εναποτίθεται στο μέσο παρουσία NX προς τη δόση απουσία αυτών.

Δεδομένης της επικράτησης του φαινομένου Compton σε ενέργειες φωτονίων > 500 kV όπου η εξάρτηση της πιθανότητας αλληλεπίδρασης των φωτονίων με το μέσο διάδοσης από τον Z είναι πολύ μικρή, η ενίσχυση της δόσης εξαιτίας της παρουσίας NX σε έναν όγκο που ακτινοβολείται με φωτόνια MV ενεργειών προβλέπεται μικρότερη. Πράγματι, οι υπολογισμοί από MC μελέτες καταλήγουν σε πολύ μικρότερες τιμές του ΠΕΔ για ακτινοβόληση με MV φωτόνια έναντι των kV (Πίνακας 1).

Πίνακας 1: Πρωτόκολλα και αποτελέσματα από MC προσομοιώσεις ακτινοβολήσεων όγκων με NX με φωτόνια ενεργειών MV^[37]

Συγγραφείς	MC κώδικας NX	MC Νερό/ Ιστός	Ενέργεια φωτονίων	Μέγεθος/ Συγκέντρωση NX	Ευρήματα
Jones et al. 2010 ^[31]	EGS	NOREC	¹²⁵ I, ¹⁰³ Pd, ¹⁶⁹ Yb, ¹⁹² Ir, 50 kVp, 6 MV	7 mg _{NX} g ⁻¹ όγκου	¹²⁵ I, ¹⁰³ Pd, ¹⁶⁹ Yb, 50 kVp: μία έως τρεις τάξεις μεγέθους υψηλότερη η μικροσκοπική δόση γύρω από ένα NX μέχρι τα 30 μm. ¹⁹² Ir και 6 MV: το πολύ μία τάξη μεγέθους υψηλότερη η μικροσκοπική δόση γύρω από ένα NX για αποστάσεις μεγαλύτερες του 1 μm.

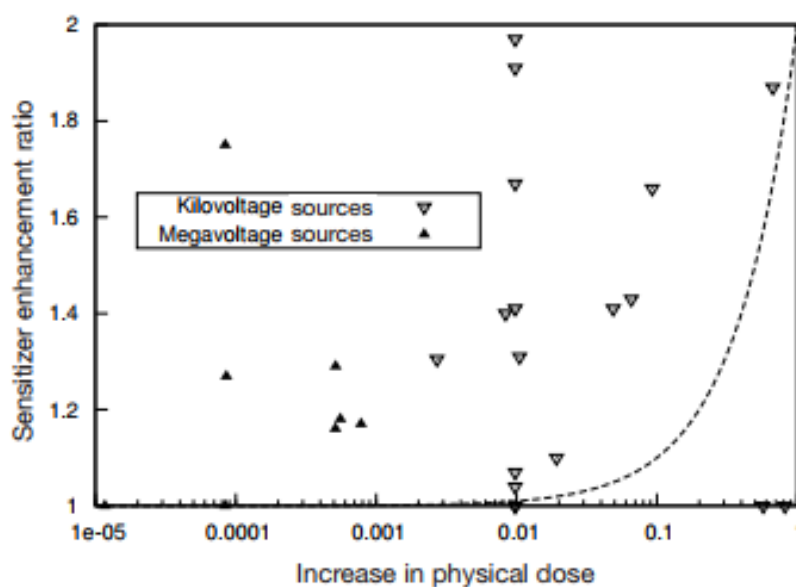
Lechtman et al. 2011 [17]	MCNP5	PENE LOPE	^{103}Pd , ^{125}I , ^{169}Yb , ^{192}Ir , 300 kVp, 6 MV	1.9, 5, 30, 100 nm διαμέτρου	Για να διπλασιαστεί η εναποτιθέμενη δόση, χρειάστηκαν 300 φορές περισσότερα NX για ακτινοβολήση με MV δέσμες φωτονίων συγκριτικά με τις πηγές βραχυθεραπείας (πιθανόν ανέφικτο κλινικά).
Leung et al. 2011 [32]		Geant4	50 kVp, 250 kVp, ^{60}Co , 6 MV	1 NX: 2, 50, 100 nm διαμέτρου	Η παρουσία NX αύξησε την παραγωγή δευτερογενών e^- -2000 φορές. Ενίσχυση αλληλεπιδράσεων με kV φωτόνια ~ 2000 –με MV φωτόνια ~ 10. Αυξανόμενη της διαμέτρου των NX, αυξήθηκε και η εναποτιθέμενη δόση εντός αυτών. Μέση εμβέλεια ηλεκτρονίων: 3 μm - 1 mm
McMahon et al. 2011 [38]	Geant4	Geant4DNA	6, 15 MV	1 NX: 2 nm διαμέτρου	Η αύξηση των ιονισμών ήταν παρεμφερής για ακτινοβολήση με kV και MV φωτόνια.
Anijdan et al. 2012 [39]		MCNP4C	18 MV	5 mg_{NX} $\text{ml}^{-1}_{\text{όγκου}}$	ΠΕΔ: 1.08 – 1.12
Amato et al. 2013 [40]		Geant4	^{192}Ir , 6 MV	0.2-10% weights	^{192}Ir : 6 - 70% είσχυση δόσης 6 MV: 1.6 - 18% ενίσχυση δόσης

Detappe et al. 2013 ^[41]	Analytical calculation		6 MV	30 mg _{NX} ml ⁻¹ _{νερού}	Η απουσία FF απέφερε μεγαλύτερη ενίσχυση της δόσης. Η επίδραση του FF στην ενίσχυση της δόσης παρουσίασε εξάρτηση από το μέγεθος του πεδίου και το βάθος μέτρησης. Η διαμόρφωση της δέσμης μείωσε την ενίσχυση δόσης συγκριτικά με το αντίστοιχο ανοιχτό πεδίο.
Douglass et al. 2013 ^[42]	Geant4	Geant4DNA	80 kVp, 6 MV	NX διαμέτρου 400 nm κατανεμημένα στο κυτταρόπλασμα, στρώμα χρυσού 300 nm γύρω από τον πυρήνα	Μία τάξη μεγέθους υψηλότερη ενίσχυση δόσης στην περίπτωση ακτινοβολήσεως με δέσμη φωτονίων 80 kVp. Η μεγαλύτερη ενίσχυση δόσης υπολογίστηκε στον πυρήνα, για την προσομοίωση του στρώματος χρυσού.
Mesbahi et al. 2013 ^[43]		MCNPX	50-120 keV, ⁶⁰ Co, 6, 18 MV	30, 50, 100 nm διαμέτρου 7 & 18 mg _{AuNPs} g ⁻¹ _{tumor}	90 keV: υψηλότερη ενίσχυση δόσης ΠΕΔ (keV): 1.4 - 3.7 ΠΕΔ (MV): ενίσχυση δόσης < 3%. Ο ΠΕΔ αυξήθηκε με τη συγκέντρωση των NX (keV), ενώ το μέγεθος των NX δεν είχε σημαντική επίδραση.

Tsiamas et al. 2013 ^[44]	Geant4	CEPXS/ ONEDANT	6 MV (παρουσία και απουσία FF)	Αποικίες 10, 100 nm πάχους	ΠΕΔ πιο υψηλός σε split-IMRT πεδία, μεγαλύτερα βάθη εντός του νερού, περιοχές εκτός του κεντρικού άξονα της δέσμης και FFF δέσμες.
Pakravan et al. 2013 ^[45]		MCNPX	6 MV (παρουσία και απουσία FF)	25, 50, 100, 200 nm διαμέτρου 12, 24, 36 mg _{NX} g ⁻¹ όγκου	1 - 10% ενίσχυση δόσης εξαρτώμενη από τη συγκέντρωση των NX και την παρουσία FF.
Zygmanski et al. 2013 ^[46]	Geant4	CEPXS/ ONEDANT	11 keV- 1MeV 50 kVp	1 κυβικό NX: 100 nm διαμέτρου, αποικία 2 × 2 μm	Ισοτροπική ενίσχυση δόσης γύρω από ένα σφαιρικό NX, εξαρτώμενη από τη προσομοιωμένη μικρο-γεωμετρία.
Lin et al. 2014 ^[47]	Geant4 DNA	TOPAS	Πρωτόνια: 10, 25, 50, 100 και 150 MeV Φωτόνια: 50, 100, 150, 200 and 250keV, 6 MV	1 AuNP: 50 nm διαμέτρου	Τα δευτερογενή e ⁻ που παρήχθησαν από φωτόνια ενεργειών kV είχαν μεγαλύτερη εμβέλεια από τα αντίστοιχα που παράγονται με MV φωτόνια και πρωτόνια.
Kakade et al. 2015 ^[33]		EGS	100, 150 kVp, 6, 15 MV	7, 18 mg _{NX} g ⁻¹ όγκου	Μέσος ΠΕΔ: 100 kVp: 1.86 και 2.91 150 kVp: 1.69 και 2.61 6, 15 MV: Αμελητέος

Lin et al. 2015 [48]	TOPAS	Protons: A spread out Bragg peak beam with 12.7 cm range and 7 cm modulation Photons: 150, 250 kVp, 6 MV	2, 10 και 20 nm διαμέτρου ομοιογενώς κατανεμημένα στα αιμοφόρα αγγεία ή προσαρτημένα στα τοιχώματά τους.	Αμελητέα ενίσχυση δόσης για πρωτόνια και φωτόνια MV σε ολόκληρη την δομή των αγγείων, αλλά υψηλή βαθμίδωση της δόσης σε περιοχές του τοιχώματος των αιμοφόρων αγγείων που θα μπορούσε να οδηγήσει σε βελτιωμένο έλεγχο της νόσου.
Koger et al. 2016 [49]	PENELOPE	20 keV-6 MeV, 100, 200, και 300 kVp σε τοξοειδή θεραπεία.	2, 20 nm διαμέτρου 0.8, 15 mg _{NX} g ⁻¹ όγκου	Η τοξοειδής θεραπεία με φωτόνια kV ενεργειών παρουσία NX παρουσίασε πλεονεκτήματα δοσιμετρικά συγκριτικά με τη συμβατική θεραπεία με φωτόνια 6 MV.
Khosravi et al. 2016 [35]	MCNP5	50, 90 keV, 2, 6 MV	15, 50, 100 nm διάμετροε 7 mg _{NX} g ⁻¹ στόχου	ΠΕΔ (keV): 1.69 - 2.66 (υψηλότερη τιμή στα 50 keV) ΠΕΔ (MV): 1.08 - 1.10
Hwang et al. 2017 [34]	MCNPX	⁶⁰ Co, 4, 6, 10,15 MV	25, 50, 75, 100, 125 nm διαμέτρου 7, 18, 30 mg _{NX} g ⁻¹ όγκου	Η συγκέντρωση των NX είχε μεγαλύτερη επίδραση στον ΠΕΔ από το μέγεθος των NX.
Keshavarz et al. 2019 [36]	MCNPX	50, 95, 250 keV και 4 MeV	20, 25, 30, 50, 70, 90, 100 nm 18 mg _{NX} g ⁻¹ όγκου	ΠΕΔ (keV): 1.06 - 2.9 (υψηλότερη τιμή στα 50 keV για NX 100 nm) ΠΕΔ (MV): 1.01 - 1.08

Ωστόσο, πειράματα *in vitro* και *in vivo* καταλήγουν σε σημαντική μείωση του κλάσματος επιβίωσης των καρκινικών κυττάρων ή των διαστάσεων του ακτινοβοληθέν όγκου ή σε σημαντικότερη αναστολή της ανάπτυξης του παρουσία των NX και στις MV ενέργειες^[28, 50-55]. Στην Εικόνα 9 παρουσιάζεται η διαφορά ανάμεσα στην προβλεπόμενη ενίσχυση της δόσης από MC μελέτες και στην αντίστοιχη ενίσχυση της ακτινοευαισθητοποίησης που μετρήθηκε *in vitro*.



Εικόνα 9: Σύγκριση της μετρούμενης ενίσχυσης δόσης (MC) με την υπολογισμένη (*in vitro*) για πηγές φωτονίων kV και MV. Η διακεκομμένη γραμμή αποτυπώνει την τάση που θα έπρεπε να ακολουθεί η ενίσχυση της δόσης αν συμβάδιζε με την ενίσχυση της ακτινοευαισθητοποίησης^[22].

Οι διαφορές μεταξύ της προβλεπόμενης ενίσχυσης δόσης και της μετρούμενης ενίσχυσης της ακτινοευαισθητοποίησης εξαιτίας της ακτινοβόλησης δομών που περιέχουν NX έχουν αποδοθεί σε ποικίλους παράγοντες. Αρχικά, η μακροσκοπική φύση των περισσότερων MC μελετών είναι αποτρεπτική στον υπολογισμό της δόσης που οφείλεται στα ε⁻ χαμηλών ενεργειών, τα οποία έχουν εμβέλεια της τάξης των μm. Παράλληλα, η βιολογική/χημική δράση των NX είναι πιθανή συνιστώσα της παρατηρούμενης αύξησης των κυτταρικών θανάτων στις πειραματικές μελέτες.

Στις επόμενες ενότητες παρουσιάζονται *in vivo*, *in vitro* και *in silico* μελέτες στη βιβλιογραφία οι οποίες έχουν ως αντικείμενο τη διερεύνηση της πιθανής ενίσχυσης του ΑΚΘ αποτελέσματος παρουσία NX. Οι μελέτες αυτές αναφέρονται σε ακτινοβόληση με πηγές φωτονίων προερχόμενες από βραχυθεραπεία ή εξωτερική ΑΚΘ (kV και κυρίως MV).

1.4.1 *In vivo*

Τα πρώτα πειραματικά δεδομένα για την ενίσχυση του ακτινοθεραπευτικού αποτελέσματος με τη χρήση NX δημοσιεύτηκαν το 2004 από τους Hainfeld et al.^[81]. Συγκεκριμένα, η ακτινοβόληση ποντικών παρουσία NX με φωτόνια 250 kVp επέφερε αύξηση του ετησίου προσδόκιμου επιβίωσης από 20% (ΑΚΘ μόνο) σε 86%. Το 2013, η ίδια ερευνητική ομάδα χρησιμοποιώντας NX μεγέθους 11 nm σε συγκέντρωση 4 g/kg_{ιστού} μέτρησε ενίσχυση δόσης ~300% έπειτα από ακτινοβόληση ποντικών με φωτόνια 100 kV^[56]. Χρησιμοποιώντας πηγή ¹³⁷Cs, οι Zhang et al. ακτινοβόλησαν ποντίκια που έφεραν καρκινικά κύτταρα τραχήλου U14 εμποτισμένα με NX 2 nm σε συγκέντρωση 5.9 mg/kg_{ιστού}^[57]. Ανάμεσα στα ευρήματα τους, αναφέρεται πως οι διαστάσεις του όγκου μειώθηκαν κατά 66% περισσότερο σε σχέση με μόνη την ΑΚΘ.

Ωστόσο, ακόμα και σε υψηλότερες ενέργειες φωτονίων, *in vivo* μελέτες σε ποντίκια υπό ακτινοβόληση με φωτόνια 6 MV στα οποία είχαν εγχυθεί NX μεγέθους 4.8 - 50 nm έδειξαν σημαντική μείωση στις διαστάσεις του καρκινικού ιστού ή και αναστολή στην αύξηση του όγκου του^[51, 52, 58-60]. Χρησιμοποιώντας δέσμη φωτονίων 6 MV προερχόμενη από γ.ε. οι Wolfe et al. ακτινοβόλησαν ποντίκια με όγκους προστάτη επισημασμένους με ραβδοειδή NX διαστάσεων 31 nm × 9 nm σε συγκέντρωση 10 mg/kg_{σωματικού βάρους}^[51]. Υπολόγισαν σημαντική καθυστέρηση στην αύξηση του όγκου ενώ τόνισαν την υπεροχή της ενεργητικής στόχευσης των NX στον όγκο έτσι ώστε να επιτευχθεί η ενσωμάτωσή τους στο κυτταρόπλασμα έναντι της παθητικής. Σε αντίστοιχη μελέτη σε όγκους ποντικών οι οποίοι περιείχαν NX μεγέθους 13 nm σε συγκέντρωση 12 μg/kg_{σωματικού βάρους} και ακτινοβόληθηκαν με φωτόνια 6 MV, παρατηρήθηκε σημαντική αναστολή της ανάπτυξης του όγκου και τονίζεται η αυξημένη αποτελεσματικότητα των μικρότερων NX εξαιτίας της δυνατότητας δημιουργίας πυκνών αποικιών (και επομένως της παραγωγής μεγαλύτερου αριθμού δευτερογενών ηλεκτρονίων) έναντι των μεγαλύτερων που δεν παρουσιάζουν την ιδιότητα αυτή^[60]. Παράλληλα σε αυτή τη μελέτη γίνεται λόγος για τη σημασία της κυκλοφορίας των NX στον οργανισμό και στο χρόνο που μεσολαβεί ανάμεσα στην έγχυσή τους και την ακτινοβόληση.

Η συμπεριφορά των NX *in vivo* καθορίζεται σημαντικά από χαρακτηριστικά όπως το μέγεθός τους, το σχήμα τους και οι ιδιότητες της επιφανείας τους. Σύμφωνα με μελέτες, αποδεικνύεται πως τα NX με μέγεθος < 6 nm αναγνωρίζονται από τα μακροφάγα του ενδοθηλιακού δικτύου και αποβάλλονται από την κυκλοφορία εντός

μερικών λεπτών από την έγχυσή τους στον οργανισμό μέσω της νεφρικής κάθαρσης^[61]. Από την άλλη, ΝΣ με διάμετρο μεγαλύτερη των 200 nm φαίνεται να εγκαθίστανται στο ήπαρ και το σπλήνα όπου και πάλι πολεμώνται από τα φαγοκύτταρα^[11]. Επομένως, προκειμένου να επιτευχθεί κυκλοφορία ικανής χρονικής διάρκειας στο κυκλοφορικό σύστημα ως ιδανικά προτείνονται ΝΣ με διάμετρο σε εύρος 30 nm - 200 nm^[62]. Ειδικότερα για ΝΧ, το μέγεθος των 100 nm είναι το μέγιστο που μπορεί να ενσωματωθεί στα κύτταρα^[27]. Σε αυτό το εύρος μεγεθών, φαίνεται πως ΝΣ 20 nm έχουν επιδείξει υψηλό βαθμό απορρόφησης από τα καρκινικά κύτταρα, έχοντας όμως αποβληθεί από αυτόν εντός 24 h^[11].

Το σχήμα των ΝΧ ενδεχομένως να καθορίζει επίσης την κυκλοφορία και απορρόφηση τους από τους καρκινικούς ιστούς. Μελέτες βιοκατανομής σφαιρικών και ραβδοειδών ΝΣ αναφέρουν πως τα ραβδοειδή ΝΣ παρουσιάζουν μεγαλύτερη συσσώρευση στους όγκους και έχουν μεγαλύτερο χρόνο κυκλοφορίας καθώς δεν παρουσιάζουν υψηλά ποσοστά φαγοκυττάρωσης από τα μακροφάγα^[63, 64].

Παράλληλα, περιβλήματα πολυμερών όπως η πολυαιθυλενική γλυκόλη (PEG) συμβάλλουν σε προστασία των ΝΧ έναντι των μακροφάγων που τείνουν να τα αναγνωρίσουν ως «επιδρομείς». Έτσι, η σταθερότητα και ο ικανός χρόνος διατήρησης τους στην κυκλοφορία μπορεί να επιτευχθεί και μέσω της χρήσης τέτοιων περιβλημάτων^[63, 65, 66]. Ωστόσο, στο πλαίσιο της ενίσχυσης της δόσης παρουσία ΝΧ σε έναν ακτινοβοληθέν όγκο, σημαντικό ποσοστό των Auger e^- ενδεχομένως απορροφηθούν από το ίδιο το περίβλημα χωρίς να εναποθέσουν την ενέργειά τους στους καρκινικούς ιστούς^[67]. Επιπρόσθετα, ο αυξημένος μεταβολικός ρυθμός των καρκινικών κυττάρων έναντι των υγιών αυξάνει τις ανάγκες τους σε γλυκόζη. Επομένως, περιβλήματα γλυκόζης στην επιφάνεια των ΝΧ ενδεχομένως να ευνοήσουν την απορρόφησή τους επιλεκτικά από τα καρκινικά κύτταρα^[68].

Ιδιαίτερο ρόλο παίζει ακόμα και το φορτίο της επιφανείας των ΝΧ καθώς καθορίζει την αλληλεπίδρασή τους με τις πρωτεΐνες ορού (υπεύθυνες για την αναγνώριση των ουσιών που εισβάλλουν στον οργανισμό και την «ενεργοποίηση» των μακροφάγων) αλλά και τη λιπιδική μεμβράνη των κυττάρων, μόρια τα οποία φέρουν αρνητικό φορτίο^[11, 21, 66]. Έτσι, θετικά φορτισμένα ΝΧ παρουσιάζουν μεγαλύτερη απορρόφηση από τα καρκινικά κύτταρα αλλά εμφανίζουν και υψηλή πιθανότητα αποβολής από τον οργανισμό αν αναγνωριστούν ως εισβολείς. Τέλος, οι αλλαγές στην επιφάνεια των ΝΧ

καθορίζουν τόσο την τελική τους διάμετρο όσο και την υδρόφιλη/υδρόφοβη φύση τους για αυτό και πρέπει να προσαρμόζονται στις ανάγκες της εκάστοτε εφαρμογής^[21].

1.4.2 *In vitro*

Οι περισσότερες μελέτες για τη διερεύνηση της ενίσχυσης της ΑΚΘ με χρήση ΝΧ, έχουν εκπονηθεί *in vitro*. Σε αυτά τα πειράματα έχει μετρηθεί το ποσοστό επιβίωσης των κυττάρων και οι βλάβες DNA στις διάφορες συνθήκες ακτινοβολήσης (απουσία και παρουσία ΝΧ). Οι Chitrani et al.^[27] μέτρησαν βλάβες DNA σε HeLa κύτταρα εμποτισμένα με ΝΧ χρησιμοποιώντας πηγές φωτονίων 105 kVp, 220 kVp και 6 MV ώστε να εκτιμήσουν την αύξηση στην ακτινοευαισθητοποίησή τους. Υπολόγισαν 66%, 43% και 17% ενίσχυση στην ακτινοευαισθητοποίηση για ΝΧ μεγέθους 50 nm αντίστοιχα για τις τρεις ενέργειες που μελετήθηκαν. Το μέγεθος των 50 nm προτάθηκε από τους ερευνητές και ως ιδανικό καθώς παρουσιάζει το μεγαλύτερο βαθμό απορρόφησης από τα κύτταρα σε ένα εύρος 14 - 74 nm. Ωστόσο, το ακριβές μέγεθος των ΝΧ το οποίο συνδυάζει την ενσωμάτωση των ΝΧ στα κύτταρα και την αυξημένη ακτινοευαισθητοποίηση που μπορούν να προκαλέσουν φαίνεται να έχει εξάρτηση και από το περίβλημα των ΝΣ αλλά και από την κυτταρική σειρά που μελετάται^[66]. Χρησιμοποιώντας διαφορετικές κυτταρικές σειρές, οι Jain et al.^[50] μέτρησαν σε κύτταρα MDA-MB-231 ενίσχυση στην ακτινοευαισθητοποίηση 41%, 29% και 16% για ακτινοβολήση με φωτόνια ενεργειών 160 kVp, 6 MV και 15 MV. Στην ίδια ερευνητική μελέτη, για κύτταρα DU145 δεν παρατηρήθηκε καμία αύξηση στην ακτινοευαισθητοποίησή τους παρουσία ΝΧ. Μείωση κατά 30% υψηλότερη (σε σύγκριση με μόνη την ΑΚΘ) στο κλάσμα επιβίωσης MDA-MB-231 κυττάρων που περιλάμβαναν ΝΧ 10 nm έπειτα από ακτινοβολήση με φωτόνια 6 MV μετρήθηκε από τους Yang et al.^[69]. Πειράματα με κυτταρική σειρά LoVo εμποτισμένη με ΝΧ 10 nm, επέδειξαν αύξηση στη μείωση του κλάσματος επιβίωσης των κυττάρων για ακτινοβολήση με φωτόνια 50 kV και 6 MV που αντιστοιχεί σε 18.3% και 35% αντίστοιχα^[54]. Οι Kazmi et al. μέτρησαν αύξηση 45% στη μείωση του ποσοστού επιβίωσης U87 κυττάρων (ακτινοβολήση με φωτόνια 6 MV) σε συγκέντρωση ΝΧ 100 μg/mL και μέγεθος 42 nm^[55]. Ακτινοβολώντας ηπατικά κύτταρα που φέρουν ΝΧ (14.4 και 30.5 nm) με ¹³⁷Cs, οι Guo et al. μέτρησαν μείωση στο κλάσμα επιβίωσης έως και 50%^[53].

Όπως αναφέρθηκε στις *in vivo* μελέτες, ομοίως για τις *in vitro*, το σχήμα των ΝΧ αποδεικνύεται πως επηρεάζει την ενσωμάτωσή τους στα κύτταρα. Αυτό γιατί καθορίζει

τη διαθέσιμη επιφάνεια των NX για πρόσδεση μορίων στόχευσης των καρκινικών κυττάρων και επομένως τις αλληλεπιδράσεις των NX με τις πρωτεΐνες ορού και τις κυτταρικές μεμβράνες^[66]. Σε ανάλογη μελέτη, για συγκέντρωση ραβδοειδών και σφαιρικών NX, σε συγκέντρωση 15 µg/mL σε HeLa κύτταρα μετά από ακτινοβόληση αυτών με 6 MV, υπολογίστηκε κυτταρική επιβίωση ~22% και ~40% έναντι ~82% στην περίπτωση ακτινοβόλησης απουσία NX, επιβεβαιώνοντας ότι τα ραβδοειδή NX ενδεχομένως να παρουσιάζουν μεγαλύτερο βαθμό ακτινοευαισθητοποίησης των κυττάρων που τα περιέχουν^[70].

Αποτελέσματα από *in vitro* μελέτες αναφέρουν πως το περίβλημα PEG ενδεχομένως να μειώσει την ενσωμάτωση των NX εντός των κυττάρων^[63]. Από την άλλη, ευρήματα δείχνουν πως χρησιμοποιώντας συγκεκριμένα πεπτίδια που προσκολλώνται στις πρωτεΐνες της επιφάνειας των κυττάρων, είναι δυνατή η στόχευση του πυρήνα και των μιτοχονδρίων έτσι ώστε να επιτευχθεί μεγαλύτερη ακτινοευαισθητοποίηση^[71].

1.4.3 *In silico*

Το φαινόμενο της ενίσχυσης της δόσης παρουσία NX στον υπό ακτινοβόληση όγκο μελετήθηκε τα τελευταία χρόνια μέσω MC προσομοιώσεων (Πίνακας 1). Οι υπολογιστικές μελέτες εξετάζουν το φαινόμενο της ενίσχυσης της δόσης είτε μακροσκοπικά είτε μικροσκοπικά. Οι πιο διαδεδομένοι κώδικες στη δοσιμετρία ακτινοθεραπευτικών προβλημάτων με NX είναι ο Geant4^[32, 38, 40, 42, 44, 48, 72, 73], ο EGSnrc^[31, 33, 74], ο MCNP-X^[34, 36, 43, 45], ο MCNP5^[17, 35]. Οι εν λόγω Condensed History (CH) κώδικες¹ χρησιμοποιήθηκαν για να περιγράψουν τις αλληλεπιδράσεις των φωτονίων με τα NX. Αν και μέχρι το 2018 δεν είχε δημιουργηθεί κανένας Track Structure (TS) κώδικας* μοντελοποίησης της μεταφοράς των ηλεκτρονίων στο χρυσό σε νανοκλίμακα, τα τελευταία χρόνια αναπτύχθηκε το μοντέλο Geant4_DNA_AU_2018, στο οποίο περιγράφεται η μεταφορά ηλεκτρονίων στο χρυσό ενεργειών έως 10 eV^[75-78]. Στο πλαίσιο της δοσιμετρίας σε νερό, πλην των CH, έχουν χρησιμοποιηθεί και TS κώδικες όπως ο Geant4-DNA, ο TOPAS, ο NOREC κ.α. έτσι ώστε να μοντελοποιηθούν οι αλληλεπιδράσεις των ηλεκτρονίων πολύ χαμηλών ενεργειών (κλίμακα eV)^[17, 31, 38, 42, 47].

¹ Αναλυτική περιγραφή για τους CH και TS κώδικες περιλαμβάνεται στην ενότητα 1.5

Στις μακροσκοπικές προσεγγίσεις, η μοντελοποίηση ακτινοβόλησης όγκων που περιέχουν NX με φωτόνια ενέργειας ≥ 4 MV αποδίδει ενίσχυση δόσης σε εύρος 1 - 18%^[32-36, 39, 40, 43, 45, 79-81]. Η ενίσχυση δόσης αποδεικνύεται σημαντικά μικρότερη από την προβλεπόμενη αύξηση δόσης που βασίζεται στην ακτινοευαισθητοποίηση που μετράται *in vitro*. Το γεγονός αυτό αναδεικνύει τη συμβολή στον κυτταρικό θάνατο φαινομένων που αποδίδονται σε χημικούς και βιολογικούς μηχανισμούς. Παράλληλα, υπογραμμίζεται η ανάγκη διερεύνησης της ενίσχυσης της δόσης μικροσκοπικά ή σε νανοκλίμακα όπου και θα μοντελοποιούνται φαινόμενα που λαμβάνουν χώρα σε κυτταρικό επίπεδο. Οι αλληλεπιδράσεις των ηλεκτρονίων χαμηλών ενεργειών, φαίνεται να είναι ιδιαίτερα σημαντικές για την εναπόθεση αυξημένης δόσης σε τοπικό επίπεδο. Ηλεκτρόνια με ενέργεια < 250 eV έχουν εμβέλεια < 20 nm στο νερό, δεδομένο το οποίο σε μία μακροσκοπική διερεύνηση δε θα αποτυπωθεί.

Οι Jones et al.^[31] ήταν από τους πρώτους που διερεύνησαν το φαινόμενο της ενίσχυσης της δόσης που οφείλεται στην παρουσία NX στην υπό ακτινοβόληση περιοχή μικροσκοπικά, χρησιμοποιώντας διαφορετικές πηγές φωτονίων. Στη μελέτη τους, οι πηγές φωτονίων χαμηλής ενέργειας (^{125}I , ^{103}Pd , ^{169}Yb , 50 kVp) οδήγησαν σε έως και 1000 φορές υψηλότερη δόση παρουσία NX. Η ακτινοβόληση με πηγή ^{192}Ir και φωτόνια 6 MV επέφερε έως και 10πλάσια δόση συγκριτικά με μόνη την ακτινοβόληση. Οι Leung et al.^[32] εξέτασαν τα χαρακτηριστικά των δευτερογενών ηλεκτρονίων που προκύπτουν από τις αλληλεπιδράσεις των φωτονίων με τα NX, για διάφορες ενέργειες, σε μικροσκοπικό επίπεδο. Η μέση εμβέλεια των ηλεκτρονίων που παρήχθησαν από πηγές φωτονίων ενέργειας 50 kVp, 250 kVp, ^{60}Co και 6 MV ήταν 2.875, 29.23, 1290 και 1090 μm αντίστοιχα. Επιπρόσθετα, κατέληξαν στο εύρημα πως η ακτινοβόληση με φωτόνια ενεργειών τάξης kV μπορεί να οδηγήσει σε παραγωγή ηλεκτρονίων έως και τρεις τάξεις μεγέθους περισσότερο έναντι της ακτινοβόλησης με MV φωτόνια. Οι Lechtman et al.^[82] υπολόγισαν στην έρευνά τους την ποσότητα NX που απαιτείται ώστε η δόση στον ακτινοβοληθέν όγκο που τα εμπεριέχει να διπλασιαστεί. Η μάζα NX που υπολογίστηκε για ακτινοβόληση με ^{125}I και φωτόνια ενέργειας 300 kV και 6 MV αντιστοιχεί σε 10 mg, 50 mg και 1500 mg NX ανά g όγκου αντίστοιχα με την τελευταία να χαρακτηρίζεται κλινικά ανέφικτη. Σε άλλη μελέτη, συγκρίνοντας ακτινοβόληση με φωτόνια 80 kV και 6 MV, υπολογίστηκε ο μικροσκοπικός ΠΕΔ σε διάφορα μέρη του κυττάρου σε εύρος 1.66 - 55.7 και 0.9 - 2.56 αντίστοιχα^[42].

Επιχειρώντας να συγκρίνουν τα οφέλη που μπορεί να προκύψουν από ακτινοθεραπευτική πρακτική χρησιμοποιώντας τοξοειδή ΑΚΘ με φωτόνια ενέργειας 50 kV και 200 keV σε όγκους εμποτισμένους με NX, οι Koger et al.^[49] ανέδειξαν την αύξηση της μέσης δόσης έναντι μόνης της ακτινοβολήσης με 6 MV. Παρόμοια αποτελέσματα για όγκους μαστού και εγκεφάλου έχουν δημοσιευτεί από τους Sung et al.^[83].

Όπως φαίνεται και από τα προαναφερθέντα, στη βιβλιογραφία έχουν δημοσιευτεί μελέτες με ποικίλα πρωτόκολλα σχετικά με τα φυσικογεωμετρικά χαρακτηριστικά των NX που έχουν μελετηθεί, την τελική συγκέντρωση τους στον υπό εξέταση όγκο, το ενεργειακό φάσμα των φωτονίων που χρησιμοποιείται για την ακτινοβολήση καθώς και τα είδη των κυτταρικών σειρών στις οποίες εμποτίζονται τα NX. Στις υπολογιστικές μελέτες προστίθεται και μία ακόμα γκάμα διαφορετικών παραμέτρων, όπως ο MC κώδικας (TS ή CH) και τα χαρακτηριστικά της προσομοίωσης (π.χ. κατώφλι παραγωγής δευτερογενών σωματιδίων, voxel size κ.λπ.), η μοντελοποίηση της κατανομής των NX στον υπό ακτινοβολήση όγκο, η περιοχή ενδιαφέροντος που βρίσκεται υπό δοσιμέτρηση κ.α. . Επιπρόσθετα, εκτός από τα πρωτόκολλα των μελετών, διαφέρει και το μέγεθος (ΠΕΔ, ΠΕΑ κ.λπ.) το οποίο χρησιμοποιείται κάθε φορά ώστε να πραγματοποιηθεί η εκτίμηση του ακτινοθεραπευτικού αποτελέσματος παρουσία NX. Συμπερασματικά, κατά τη σύγκριση μεταξύ μελετών παρουσιάζονται ποικίλα αποτελέσματα τα οποία είναι επίφοβο να συγκριθούν μεταξύ τους καθώς απορρέουν από διαφορετικά πρωτόκολλα.

1.5 Monte Carlo (MC) μέθοδοι

Οι τεχνικές MC ορίζονται ως αριθμητικές μέθοδοι οι οποίες αποδίδουν τη λύση σε μαθηματικά προβλήματα βασιζόμενες στην παραγωγή τυχαίων αριθμών^[84]. Δεδομένου ότι το αποτέλεσμα ενός προγράμματος υπολογιστή είναι εξ'ορισμού προβλέψιμο, οι αριθμοί αυτοί ονομάζονται «ψευδο-τυχαίοι», για λόγους ορθότητας. Οι ψευδοτυχαίοι αριθμοί παράγονται από μία γεννήτρια τυχαίων αριθμών (ΓΤΑ) η οποία πρέπει να επιλέγεται ανάλογα με τις ανάγκες της κάθε προσομοίωσης.

Τις τελευταίες δεκαετίες, οι MC τεχνικές αποτελούν χρήσιμα εργαλεία για τη δοσιμετρία ακτινοθεραπευτικών προβλημάτων τόσο σε ερευνητικό, όσο και σε κλινικό επίπεδο. Οι ΓΤΑ που χρησιμοποιούνται στα προβλήματα ΑΚΘ πρέπει να χαρακτηρίζονται από ομοιογενείς κατανομές ψευδοτυχαίων αριθμών σε πολλαπλές διαστάσεις. Βέβαια, όπως θα εξηγηθεί στη συνέχεια, υπάρχουν μέθοδοι ανομοιογενούς δειγματοληψίας, έτσι ώστε οι ψευδοτυχαίοι αριθμοί να κατανέμονται σύμφωνα με την επιθυμητή σταθμισμένη κατανομή πιθανότητας, απαίτηση που συναντάται σε πολλά στάδια στον αλγόριθμο που περιγράφει τις αλληλεπιδράσεις των φωτονίων. Παράλληλα, η περίοδος της ακολουθίας των αριθμών απαιτείται να είναι μεγάλη (έτσι ώστε να μην επαναχρησιμοποιείται πολλές φορές) διασφαλίζοντας κατ' αυτόν τον τρόπο την ανεξαρτησία των αποτελεσμάτων. Ο υπολογισμός βασικών δοσιμετρικών μεγεθών (ενεργειακό φάσμα δεσμών φωτονίων, KERMA, μαζικός συντελεστής απορρόφησης, MLC transmission κ.λπ.) και της κατανομής της δόσης στις περιοχές κλινικού ενδιαφέροντος με υψηλή ακρίβεια καθώς και η επιβεβαίωση των δοσιμετρικών κατανομών ιδιαίτερα περίπλοκων πλάνων θεραπείας πριν την εφαρμογή τους, είναι ορισμένοι μόνο από τους τομείς της ΑΚΘ στους οποίους βρίσκουν εφαρμογή οι MC τεχνικές. Μελέτες στη βιβλιογραφία, παρουσιάζουν την προσομοίωση διαφόρων κλινικών γ.ε. χρησιμοποιώντας ποικίλους κώδικες MC (EGSnrc, MCNP, Geant4 κ.λπ.) και πλατφόρμες (PRIMO, GATE κ.λπ.)^[85-88]. Παράλληλα, η ραγδαία ανάπτυξη της νανοτεχνολογίας έχει επιφέρει τη χρήση MC μεθόδων για τη διερεύνηση της δράσης των ΝΣ ως ακτινοευαίσθητοποιητές, είτε για την ενίσχυση της απεικονιστικής δυνατότητας διαγνωστικών εξετάσεων^[89], είτε για την ενίσχυση της δόσης στις ακτινοθεραπευτικές πρακτικές^[31].

1.5.1 Αλληλεπίδραση φωτονίων με την ύλη

Ας υποθέσουμε ότι ένα φωτόνιο ενέργειας E προσπίπτει στην επιφάνεια ενός ομοιογενούς μέσου. Τότε, η πιθανότητα $p(s)$ να αλληλεπιδράσει με το εν λόγω μέσο, έχοντας διανύσει απόσταση s δίνεται από το νόμο της εξασθένησης (Εξίσωση 1):

$$p(s)ds = \mu(E) \times e^{-\mu(E)s} ds \quad (1)$$

όπου $\mu(E)$ ο γραμμικός συντελεστής εξασθένησης του μέσου για φωτόνιο ενέργειας E . Η μέση ελεύθερη διαδρομή που θα διανύσει το φωτόνιο μέχρι να αλληλεπιδράσει με το μέσο, μπορεί να υπολογιστεί από την Εξίσωση 2:

$$\bar{s} = \int_0^{\infty} s \times p(s) ds = \mu(E) \times \int_0^{\infty} s \times e^{-\mu(E)s} ds = \frac{1}{\mu(E)} \quad (2)$$

Επομένως ο αριθμός των μέσων ελεύθερων διαδρομών που ένα φωτόνιο μπορεί να διανύσει θα δίνεται από την Εξίσωση 3:

$$\lambda = \frac{s}{\bar{s}} = \mu(E) \times s \quad (3)$$

Τελικά, ο νόμος εξασθένησης (συνάρτηση σταθμισμένης κατανομής πιθανότητας) μπορεί να εκφραστεί συναρτήσει των μέσων ελεύθερων διαδρομών σύμφωνα με την Εξίσωση 4:

$$p(\lambda)d\lambda = e^{-\lambda}d\lambda \quad (4)$$

ενώ η συνάρτηση αθροιστικής κατανομής θα δίνεται από την Εξίσωση 5:

$$P(\lambda) = \int_0^{\lambda} p(\lambda')d\lambda' = \int_0^{\lambda} e^{-\lambda'}d\lambda' = 1 - e^{-\lambda} \quad (5)$$

με $P(0)=0$ και $P(\infty)=1$

Δεδομένου του γεγονότος ότι η συνάρτηση είναι γνησίως αύξουσα στο διάστημα $[0, \infty)$ υπάρχει τυχαίος αριθμός $\xi_1 \in 0, 1$ έτσι ώστε:

$$\xi_1 = 1 - e^{-\lambda_1} \Rightarrow \lambda_1 = -\ln(1 - \xi_1) \quad (6)$$

Ο αλγόριθμος υπολογισμού του αριθμού μέσων ελεύθερων διαδρομών σε ένα μέσο με ετερογένειες είναι ο πλέον σημαντικός στις MC προσομοιώσεις ακτινοθεραπευτικών προβλημάτων και πρέπει να εντάσσεται σωστά στο υπολογιστικό περιβάλλον. Οι σχέσεις 4-6 μπορούν να χρησιμοποιηθούν ακόμα και για μη ομοιογενή μέσα,

δεδομένου ότι ο αριθμός των μέσων ελεύθερων διαδρομών που ένα φωτόνιο μπορεί να διανύσει δίνεται από την Εξίσωση 7:

$$\lambda = \sum_{Start}^P \mu_i(E) \times s_i \quad (7)$$

όπου $Start$ το σημείο έναρξης της κίνησης του φωτονίου, P το σημείο όπου το φωτόνιο θα αλληλεπιδράσει με το μέσο, i οι περιοχές διαφορετικού υλικού στο μέσο, μ_i οι διαφορετικοί γραμμικοί συντελεστές εξασθένησης s_i οι επιμέρους ευθείες που διανύει το φωτόνιο κατά την αλληλεπίδραση με τις i διαφορετικές περιοχές του μέσου.

Έχοντας υπολογίσει τον αριθμό λ_l των μηκών μέσης ελεύθερης διαδρομής του φωτονίου έως το P_l , προσδιορίζεται το είδος της αλληλεπίδρασης του φωτονίου ενέργειας E . Συγκεκριμένα για φωτόνια ενεργειών που χρησιμοποιούνται στην ΑΚΘ, οι επικρατούσες αλληλεπιδράσεις με τους αντίστοιχους συντελεστές αλληλεπίδρασης είναι η φωτοηλεκτρική απορρόφηση ($\mu_A(E)$), οι σκεδάσεις Compton ($\mu_C(E)$) και Rayleigh ($\mu_R(E)$) και η δίδυμη γένεση ($\mu_P(E)$). Ο ολικός συντελεστής αλληλεπίδρασης υπολογίζεται σύμφωνα με την Εξίσωση 8:

$$\mu(E) \equiv \mu_{tot}(E) = \mu_A(E) + \mu_C(E) + \mu_R(E) + \mu_P(E) \quad (8)$$

Το διάστημα $[0,1]$ χωρίζεται σε τέσσερα υποδιαστήματα P_0, P_1 : φωτοηλεκτρική απορρόφηση, $[P_1, P_2]$: σκέδαση Rayleigh, P_2, P_3 : σκέδαση Compton, P_3, P_4 : δίδυμη γένεση, όπου: $P_0 = 0$, $P_4 = 1$ και:

$$P_1 = P_0 + \frac{\mu_A}{\mu_{tot}}$$

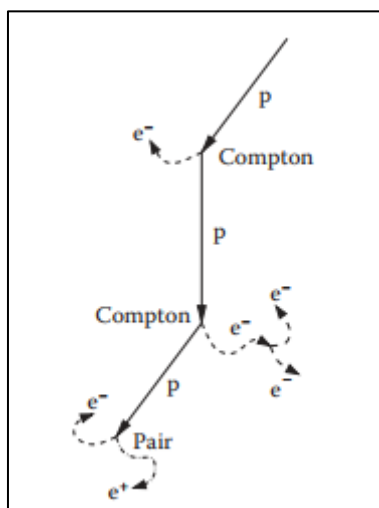
$$P_2 = P_1 + \frac{\mu_R}{\mu_{tot}}$$

$$P_3 = P_2 + \frac{\mu_C}{\mu_{tot}}$$

Χρησιμοποιώντας έναν τυχαίο αριθμό $\xi_2 \in [0, 1]$, ανάλογα με το υποδιάστημα στο οποίο βρίσκεται, ορίζεται ο τύπος της αλληλεπίδρασης του φωτονίου και εν συνεχεία προσδιορίζονται τα χαρακτηριστικά των δευτερογενών σωματιδίων που θα παραχθούν (ενέργεια, γωνία σκέδασης) ακολουθώντας τις κατανομές πιθανότητας που δίνονται από τις αντίστοιχες ενεργές διατομές. Οι νόμοι της κινηματικής περί διατήρησης της ενέργειας πρέπει να λαμβάνονται υπόψιν, ενώ τα τρία βήματα που προαναφέρθηκαν

επαναλαμβάνονται για να περιγράψουν την περαιτέρω αλληλεπίδραση των δευτερογενών σωματιδίων με την ύλη.

Κατ' αυτόν τον τρόπο περιγράφεται η «ιστορία» ενός σωματιδίου (Εικόνα 10). Η προσομοίωση της μεταφοράς του σωματιδίου σταματά όταν αυτό εγκαταλείψει την περιοχή αναφοράς, ή όταν η εναπομείνουσα ενέργειά του είναι μικρότερη από ένα καθορισμένο κατώφλι (E_{cut} - cut-off values). Σε κάθε βήμα (step) της ιστορίας του σωματιδίου, τα υπολογισμένα μεγέθη θα υποβληθούν σε μετέπειτα «άθροιση» έτσι ώστε να καταγραφεί το σύνολο των επιμέρους υπολογισμών που έλαβαν χώρα στο ογκοστοιχείο (voxel) ενδιαφέροντος. Ο αριθμός των ιστοριών των πρωτογενών σωματιδίων της προσομοίωσης ορίζεται από το χρήστη και καθορίζει το συνολικό χρόνο προσομοίωσης και τη στατιστική αβεβαιότητα των υπολογισμών στα voxel ενδιαφέροντος.



Εικόνα 10: Περιγραφή μιας πιθανής ιστορίας ενός φωτονίου^[84].

1.5.2 Αλληλεπίδραση φορτισμένων σωματιδίων με την ύλη

Η αναλογική μέθοδος προσομοίωσης όπως αυτή παρουσιάστηκε, είναι ενδεδειγμένη για την προσομοίωση των ιστοριών φωτονίων με ενέργειες εντός του εύρους που χρησιμοποιούνται στην ΑΚΘ. Τα φωτόνια αυτών των ενεργειών, χαρακτηρίζονται από μήκος ελεύθερης διαδρομής μεταξύ δύο αλληλεπιδράσεων εφάμιλλο με τα μεγέθη των γεωμετριών που προσομοιώνονται (π.χ. δεκάδες cm). Έτσι, οι αλληλεπιδράσεις φωτονίων με την ύλη που προσομοιώνονται είναι ελάχιστες, γεγονός που οδηγεί σε «λογικούς» χρόνους προσομοίωσης.

Στην περίπτωση των φορτισμένων σωματιδίων (πρωτόνια, ηλεκτρόνια) στις ακτινοθεραπευτικές ενέργειες, ο αριθμός των αλληλεπιδράσεων που αυτά πραγματοποιούν είναι πολύ μεγαλύτερος από αυτόν των φωτονίων. Έτσι, η προσομοίωση μιας ιστορίας με την αναλογική μέθοδο απαιτεί αυξημένους χρόνους υπολογισμών.

Οι κώδικες που χρησιμοποιούνται για την προσομοίωση της αλληλεπίδρασης ακτινοβολίας με την ύλη διαχωρίζονται σε: «συμπυκνωμένων ιστοριών» (CH) και «δομής τροχιάς» (TS)^[90], διαχωρισμός που βασίζεται στη μέθοδο που χρησιμοποιείται για την προσομοίωση της μεταφοράς των ηλεκτρονίων^[91]. Στις επόμενες υποενότητες αναλύονται τα βασικά χαρακτηριστικά των εν λόγω μεθόδων.

1.5.2.1 CH μέθοδοι

Στην CH μέθοδο, οι ελαστικές και ημιαστικές σκεδάσεις των ηλεκτρονίων ομαδοποιούνται σε ένα βήμα (step) καθώς κατ' αυτές είναι πολύ μικρό το ποσοστό ενέργειας που μεταφέρεται στο μέσο στο οποίο κινούνται και η διεύθυνση κίνησης μεταβάλλεται ελάχιστα.

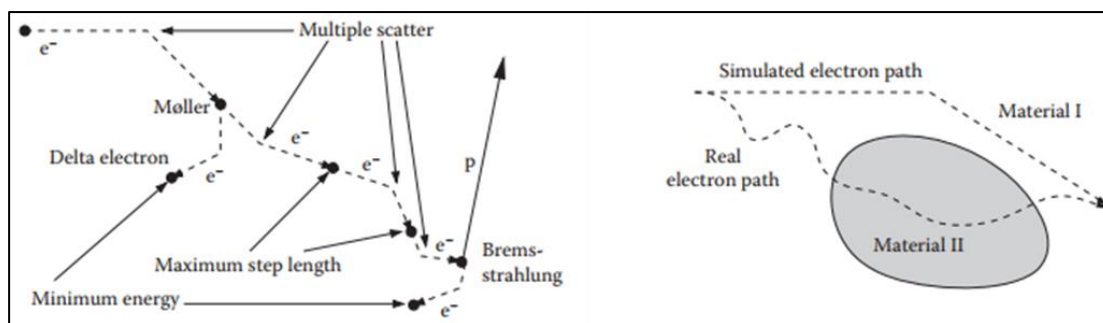
Οι CH τεχνικές, διαχωρίζουν τις συγκρούσεις των φορτισμένων σωματιδίων με την ύλη σε σκληρές (hard) και μαλακές (soft), διαχωρισμός ο οποίος βασίζεται σε ένα κατώφλι απώλειας κινητικής ενέργειας E_c . Οι συγκρούσεις αυτές, αν η ενέργεια που μεταφέρεται στα δευτερογενή ηλεκτρόνια είναι μικρότερη της E_c , θεωρούνται soft και προσομοιώνονται μέσω *συνεχούς μεταφοράς ενέργειας* από το ηλεκτρόνιο στην ύλη που περικλείεται στην τροχιά του σε ένα step. Οι διάφορες αλλαγές στη διεύθυνση κίνησης του ηλεκτρονίου συνοψίζονται σε μία μεγάλη γωνία ακολουθώντας τη *θεωρία των πολλαπλών σκεδάσεων*. Ως hard, ορίζονται οι συγκρούσεις κατά τις οποίες η ενέργεια που μεταφέρεται στα δευτερογενή ηλεκτρόνια είναι τουλάχιστον ίση με την E_c . Έτσι, η E_c αποτελεί παράλληλα και τη μέγιστη ενέργεια που μπορούν να αποκτήσουν τα δευτερογενή ηλεκτρόνια που προκύπτουν από τις soft σκεδάσεις, ενώ ορίζεται και η μέγιστη εμβέλειά τους. Προκειμένου να επιτευχθεί ακριβής προσομοίωση, η εμβέλεια αυτή θα πρέπει να είναι μικρότερη από τη χωρική ανάλυση της γεωμετρίας που μοντελοποιείται. Οι hard συγκρούσεις προσομοιώνονται με την αναλογική μέθοδο όπως περιεγράφηκε στην προηγούμενη ενότητα.

Παράλληλα, επιπλέον διαχωρισμός των CH μεθόδων είναι και αυτός των hard και soft γεγονότων παραγωγής ακτινοβολίας πέδησης. Κατ' αντιστοιχία με τον παράγοντα

E_c , σε αυτό το διαχωρισμό εμπλέκεται το κατώφλι k_c . Τόσο το E_c , όσο και το k_c θα πρέπει να επιλέγονται σταθμίζοντας το χρόνο της προσομοίωσης και την επιθυμητή ακρίβεια των αποτελεσμάτων.

Στις CH μεθόδους, και ειδικά σε περιπτώσεις προσομοίωσης διάδοσης ακτινοβολίας σε περιοχές που χαρακτηρίζονται από ετερογένειες, είναι σημαντικό να οριστεί η μέγιστη επιθυμητή απόσταση που μπορεί ένα φορτισμένο σωματίδιο να διανύσει σε ένα step. Η απόσταση αυτή μπορεί να οριστεί είτε σε μορφή μήκους βήματος (step size) είτε σε ποσοστό απώλειας ενέργειας ανά step (E_{step}). Το ζήτημα που ανακύπτει στην περίπτωση παρουσίας περιοχών αποτελούμενων από διαφορετικά υλικά στην προσομοίωση παρουσιάζεται στην Εικόνα 11. Η CH μέθοδος εξ ορισμού θα ομαδοποιήσει ένα μεγάλο αριθμό των πραγματικών τροχιών του ηλεκτρονίου (κάποιες ανήκουν στο Material I και άλλες στο Material II) σε ένα βήμα. Έτσι αν το step size του ηλεκτρονίου είναι πολύ μεγαλύτερο από την ετερογένεια (έστω Material II), υπάρχει περίπτωση να αγνοηθούν οι αλληλεπιδράσεις με το υλικό αυτής. Έτσι, ορισμένες από τις αλληλεπιδράσεις που έχουν λάβει χώρα στην πραγματικότητα δε θα αποτυπωθούν στην προσομοίωση, με αποτέλεσμα να μειώνεται η ακρίβεια των υπολογισμών. Επομένως, το step size θα πρέπει να περιοριστεί τόσο ώστε η απόσταση μεταξύ των ορίων των περιοχών που αποτελούνται από διαφορετικά υλικά να είναι πολύ μεγαλύτερη αυτού. Το ζήτημα που ανακύπτει με το ορισμό πολύ μικρών βημάτων σχετίζεται κυρίως με την αύξηση του υπολογιστικού χρόνου των προσομοιώσεων.

Καθώς η θεωρία των πολλαπλών σκεδάσεων ισχύει για ηλεκτρόνια υψηλών ενεργειών, οι CH μέθοδοι δε θεωρούνται αξιόπιστοι για την προσομοίωση της μεταφοράς ηλεκτρονίων με ενέργειες μικρότερες του 1 keV ενώ μπορούν να περιγράψουν χωρική ανάλυση έως ~ 0.1 mm. Παράλληλα, οι ενεργές διατομές που χρησιμοποιούνται στους CH κώδικες, δε λαμβάνουν υπόψιν την ηλεκτρονική δομή των ατόμων των υλικών με ρεαλιστικό τρόπο και επομένως δε θεωρούνται οι πλέον κατάλληλοι για την προσομοίωση ηλεκτρονίων χαμηλών ενεργειών. Στους κώδικες που χρησιμοποιούν CH μεθόδους ανήκουν ο EGS, ο MCNP, ο PENELOPE, ο Geant4, ο BEAMnrc κ.α. .



Εικόνα 11: Περιγραφή μιας πιθανής ιστορίας ενός ηλεκτρονίου (αριστερά). Προσομοίωση της τροχιάς ενός ηλεκτρονίου όταν αυτό συναντήσει μια διεπιφάνεια (δεξιά) ^[84].

1.5.2.2 TS μέθοδοι

Οι προσομοιώσεις με TS μεθόδους ακολουθούν τα αρχικά και τα δευτερογενή σωματίδια (από το σημείο γέννησης έως το ενεργειακό κατώφλι τους) event by event, υπό την έννοια ότι καταγράφουν τη θέση και την ενέργεια των σωματιδίων για κάθε είδους αλληλεπίδραση που λαμβάνει χώρα στο μέσο στο οποίο διαδίδονται^[92]. Σε αντίθεση με τις CH μεθόδους οι οποίες βασίζονται στην απώλεια ενέργειας του σωματιδίου ανά step, οι TS μέθοδοι χρησιμοποιούν το μήκος της ελεύθερης διαδρομής του σωματιδίου για να προβλέψουν τη θέση της επόμενης αλληλεπίδρασης και τις αντίστοιχες ενεργές διατομές για όλες τις πιθανές αλληλεπιδράσεις (ελαστική σκέδαση, ιονισμοί και διεγέρσεις κλ.π.). Οι κώδικες TS μοντελοποιούν τη μεταφορά των σωματιδίων με ενέργειες ακόμα και μικρότερες των 10 eV και μπορούν να επιτύχουν χωρική ανάλυση της τάξης των nm ή ακόμα και των angstrom. Γι αυτό το λόγο θεωρούνται κατάλληλοι κώδικες για μικροδοσιμετρικές εφαρμογές και για βιοδοσιμετρικές προσομοιώσεις σε επίπεδο DNA^[93]. Στους κώδικες που χρησιμοποιούν CH μεθόδους ανήκουν ο ο Geant4-DNA, ο KURBUC, ο NOREC, ο PARTRAC κ.α. . Ενώ οι περισσότερες από αυτές τις μεθόδους εφαρμόζονται μόνο σε συγκεκριμένα μέσα (gaseous water, liquid water), πρόσφατα στον Geant4-DNA ενσωματώθηκαν μοντέλα για την ελαστική σκέδαση, τους ιονισμούς και τις διεγέρσεις που αφορούν τη μεταφορά ηλεκτρονίων στο χρυσό^[75].

1.5.3 GATE-Geant4

Η πλατφόρμα GATE^[94] είναι μία ανοιχτού τύπου εφαρμογή, φιλική προς το χρήστη, με τη δυνατότητα να προσομοιώνει ένα ευρύ φάσμα εφαρμογών που σχετίζεται με την ιατρική απεικόνιση αλλά και τη δοσιμετρία ιονίζουσας ακτινοβολίας^[95]. Πρόκειται για ένα λογισμικό που χρησιμοποιεί τον κώδικα Geant4, καθώς σε αυτόν βασίζεται η

προσομοίωση των γεωμετριών, των μηχανισμών που διέπουν την αλληλεπίδραση των σωματιδίων με την ύλη και η οπτικοποίηση των μοντέλων. Δημιουργήθηκε από την ομάδα OpenGate collaboration^[96] και εμπλουτίζεται διαρκώς με νέες δυνατότητες και επιλογές.

Η εφαρμογή GATE αποτελείται από εκατοντάδες κλάσεις C++, ενώ παράλληλα διαθέτει μηχανισμούς ελέγχου του χρόνου, της γεωμετρίας, των ραδιενεργών πηγών και των δεδομένων που εξάγονται από τις προσομοιώσεις (Core layer). Ο χρήστης έχει τη δυνατότητα να χρησιμοποιεί τις κλάσεις αυτές για να δημιουργήσει τα επιθυμητά γεωμετρικά μοντέλα και να ορίσει τη θέση και τη συμπεριφορά τους στο χώρο (Application layer). Έτσι, με τη συγγραφή script αρχείων (μακροκώδικας), παρέχεται στο χρήστη η δυνατότητα να πραγματοποιήσει MC προσομοιώσεις με τα επιθυμητά χαρακτηριστικά, να ορίσει τα δεδομένα που απαιτείται να εξαχθούν από αυτές και να οπτικοποιήσει τις μοντελοποιημένες γεωμετρίες^[96].

Η βασική δομή στην ιεραρχία των γεωμετριών είναι ο κόσμος (world) ο οποίος ορίζει το χώρο στον οποίο θα πραγματοποιηθεί η προσομοίωση. Όλες οι γεωμετρίες που περιλαμβάνονται στο world ορίζονται ως κόρες (daughters) και αφού οριστεί το όνομα, το μέγεθος, το σχήμα και το υλικό τους τοποθετούνται σε θέσεις που ορίζονται από τις συντεταγμένες του κόσμου. Οι κόρες του κόσμου μπορούν να επαναληφθούν με τη βοήθεια των repeaters και να συνταχθούν σε γεωμετρίες (π.χ. γραμμικές, κυλινδρικές, ελλειψοειδείς κ.λπ.) ανάλογα με τις ανάγκες της εκάστοτε προσομοίωσης.

Τα υλικά των δομών της προσομοίωσης περιλαμβάνονται σε βάσεις δεδομένων που καταγράφουν τα στοιχεία και τα μίγματα αυτών. Τα στοιχεία περιγράφονται από τους ατομικούς τους αριθμούς και τα μίγματα από την πυκνότητα και την ποσοστιαία κατάληψη των επιμέρους υλικών που τα απαρτίζουν. Ο χρήστης έχει τη δυνατότητα να προσθέτει στη βάση δεδομένων τα επιθυμητά υλικά, ορίζοντας το όνομα και τα δεδομένα που προαναφέρθηκαν.

Οι πηγές ακτινοβολίας στο GATE χαρακτηρίζονται από το σχήμα τους, το είδος των σωματιδίων που εκπέμπουν (π.χ. φωτόνια, ποζιτρόνια, ιόντα κ.λπ.), από τη θέση τους στο world, την διεύθυνση κατά την οποία κατευθύνονται τα σωματίδια, το ενεργειακό τους φάσμα και την ενεργότητά τους. Οι χωρικές κατανομές από πηγή τύπου General Particle source (GPS), μπορούν να προσομοιωθούν είτε ως διδιάστατα

σχήματα (κυκλικές, ελλειψοειδείς, τετραγωνικές, ορθογώνιες και στεφανοειδείς) ή ως τρισδιάστατες δομές (σφαιροειδείς, ελλειψοειδείς, κυλινδρικές και παραλληλεπίπεδες). Οι γωνιακές κατανομές μπορούν να ρυθμιστούν ακολουθώντας υπολογισμούς βασισμένους σε αζιμουθιακές και πολικές συντεταγμένες. Ομοιώματα διαχωρισμένα σε voxels, ή και δεδομένα που προέρχονται από πραγματικές ακτινοβολήσεις μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως πηγές και να αναπαραστήσουν ρεαλιστικές συνθήκες ακτινοβολήσης.

Ως πηγή ακτινοβολήσης μπορεί να οριστεί και ένα αρχείο χώρου φάσεων (Phase space file - phsp) το οποίο περιέχει πληροφορίες για κάθε σωματίδιο το οποίο έχει εισέλθει μέσα σε αυτόν (θέση του στο επίπεδο, κινητική ενέργεια, κατεύθυνση, τύπος, σημείο στο οποίο παράχθηκε, αλληλεπίδραση από την οποία προέκυψε). Χρησιμοποιώντας αρχείο phsp μπορεί να αντικατασταθεί μεγάλο μέρος της μοντελοποίησης που απαιτείται, ειδικότερα για προσομοιώσεις περίπλοκων δομών (π.χ. κεφαλή γ.ε.).

Η περιγραφή των ηλεκτρομαγνητικών αλληλεπιδράσεων (Φωτοηλεκτρική απορρόφηση, σκέδαση Compton και Rayleigh, δίδυμη γένεση, ιονισμός και πέδηση) βασίζεται στον κώδικα Geant4. Τα «πακέτα» που περιγράφουν τη φυσική των αλληλεπιδράσεων διαχειρίζονται ηλεκτρόνια, ποζιτρόνια, φωτόνια, μυόνια, αδρόνια και ιόντα. Οι δύο βασικές υποκατηγορίες των πακέτων αυτών που διαχωρίζονται σύμφωνα με την ενέργεια των σωματιδίων πάνω από την οποία μπορούν να χρησιμοποιηθούν είναι η Standard energy package και η Low energy package (Livermore και Penelope models). Τα μοντέλα Livermore και Penelope δύνανται να χρησιμοποιηθούν για την προσομοίωση αλληλεπιδράσεων φωτονίων και ηλεκτρονίων με ενέργειες από 100 και 250 eV αντίστοιχα. Ωστόσο, αν και παρέχεται η δυνατότητα να μελετηθούν και οι ιστορίες σωματιδίων χαμηλότερων ενεργειών, η ακρίβεια των υπολογισμών είναι πιο μικρή σε σχέση με τις υψηλότερες ενέργειες^[97, 98].

Στο GATE παρέχεται η δυνατότητα ορισμού κατωφλίου ενέργειας (range cut off) για τις διαφορετικές δομές των μοντέλων που προσομοιώνονται, κάτω από την οποία τα δευτερογενή σωματίδια δε θα παραχθούν κατά τις επιμέρους αλληλεπιδράσεις. Παράλληλα, μπορούν να οριστούν και άλλες παράμετροι όπως το μέγιστο βήμα των σωματιδίων και η απώλεια ενέργειας ανά βήμα. Η ρύθμιση των παραμέτρων αυτών είναι καθοριστική για την ακρίβεια των υπολογισμών και συνεπώς για το χρόνο

ολοκλήρωσης της προσομοίωσης και θα πρέπει να προσαρμόζεται στα ζητούμενα των δοσιμετρικών απαιτήσεων.

Η συλλογή των ζητούμενων πληροφοριών από μία προσομοίωση πραγματοποιείται με τους διάφορους actors. Οι actors χαρακτηρίζονται από το μέγεθός τους και τη χωρική διακριτική τους ικανότητα και επισυνάπτονται στον υπό επεξεργασία γεωμετρικό όγκο. Στις εφαρμογές ΑΚΘ, ο DoseActor είναι εκείνος που χρησιμοποιείται για την καταγραφή της ενέργειας ή δόσης, του τετραγώνου αυτών, της στατιστικής αβεβαιότητας ανά voxel κ.λπ. , ενώ τα καταγεγραμμένα δεδομένα μπορούν να εξαχθούν ως μονοδιάστατοι, δισδιάστατοι ή τρισδιάστατοι πίνακες σε μορφή .txt, .root, .hdr, .img, .mhd, .raw αρχείων. Χρήσιμος actor στις εν λόγω εφαρμογές είναι και ο KillActor, ο οποίος χρησιμοποιείται ώστε να σταματά τη διάδοση των επιλεχθέντων σωματιδίων όταν αυτά εισέλθουν στο χώρο που επισυνάπτεται.

Τέλος το GATE δίνει τη δυνατότητα οπτικοποίησης των γεωμετριών που προσομοιώνονται όπως και της τροχιάς των σωματιδίων στον κόσμο. Αναλυτικότερες πληροφορίες για τη χρήση του GATE στις διάφορες εφαρμογές παρέχονται στον οδηγό χρηστών και στη βιβλιογραφία^[94-96, 99].

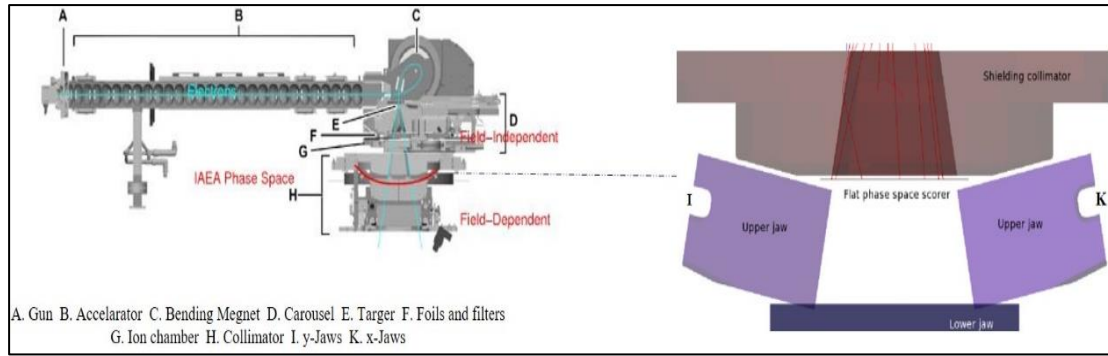
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

2. Υλικά και μέθοδοι

2.1. Προσομοίωση δεσμών φωτονίων

Το πρώτο στάδιο της ερευνητικής διαδικασίας ήταν η προσομοίωση της δέσμης φωτονίων που προέρχεται από το γ.ε. TrueBeam® της εταιρίας Varian. Σύμφωνα με τη ίδια την εταιρία, καθώς δε δημοσιεύονται στοιχεία για το κομμάτι του γ.ε. που προηγείται των άνω διαφραγμάτων, τα δεδομένα που σχετίζονται με αυτό (Field independent part) μπορούν να αντληθούν από τα αρχεία χώρου φάσεων (phsp)^[100, 101]. Τα εν λόγω αρχεία περιέχουν πληροφορίες για τα σωματίδια που έχουν καταγραφεί σε επιφάνεια που βρίσκεται σε απόσταση 73.3 cm από το ισόκεντρο του γ.ε. (Flat phsp scorer) οι οποίες σχετίζονται με το είδος τους, το στατιστικό τους βάρος, την ενέργειά τους, τη θέση και την κατεύθυνσή τους. Τα αρχεία χώρου φάσεων που χρησιμοποιήθηκαν αποτέλεσαν την πηγή ακτινοβολίας της προσομοίωσης και αφορούν το φάσμα των φωτονίων του γ.ε. με και χωρίς το FF. Η απόσταση της πηγής από το ισόκεντρο είναι ίση με 100 cm.

Η προσομοίωση των διαφραγμάτων του γ.ε. (Field dependent part) βασίστηκε στα κατασκευαστικά δεδομένα τα οποία παρέχει η εταιρία (μορφολογία, διαστάσεις, πυκνότητα υλικών, θέση αυτών σε σχέση με το ισόκεντρο κ.λπ.)^[102]. Πιο συγκεκριμένα, τα γ διαφράγματα κινούνται στην κεφαλουραία διεύθυνση (Gun Target - GT) θεωρώντας μηδενική τη στροφή του κατευθυντήρα. Η κίνησή τους είναι τοξοειδής, ενώ η απόσταση της «πηγής» από αυτά παραμένει σταθερή. Τα χ διαφράγματα κινούνται εκτελώντας μεταφορική κίνηση κάθετα στη διεύθυνση κίνησης των γ (Left Right - LR) θεωρώντας μηδενική τη στροφή του κατευθυντήρα. Η απόσταση της «πηγής» από αυτά αυξάνεται με το μέγεθος του σχηματιζόμενου πεδίου. Και τα δύο ζεύγη διαφραγμάτων αποτελούνται από κράμα βολφραμίου (95% tungsten alloy (MIL-T-21014, type II, class 3, non-magnetic)) και έχουν πυκνότητα 18 g/cm³. Οι πυκνότητες και η σύσταση των μιγμάτων που χρησιμοποιήθηκαν, δημιουργήθηκαν και καταγράφηκαν στη βιβλιοθήκη υλικών του GATE. Στην Εικόνα 12 καταγράφονται τα επιμέρους τμήματα του γ.ε. διαχωρισμένα σε Field independent και dependent.



Εικόνα 12: Επιμέρους τμήματα του γ.ε. TrueBeam® [100, 101]

Σύμφωνα με γεωμετρικούς υπολογισμούς, υπολογίστηκε κάθε φορά η θέση των διαφραγμάτων που αντιστοιχεί στις διαστάσεις των πεδίων φωτονίων που προσομοιώθηκαν. Για τα διαφράγματα y προσομοιώθηκε τοξοειδής κίνηση ακτίνας 28.16 cm, όπου κάθε φορά υπολογιζόταν γεωμετρικά και οριζόταν η επιθυμητή γωνία θ που αντιστοιχεί στο κάθε πεδίο (Εικόνα 13). Έτσι, για την προσομοίωση ακτινοβολήσης πεδίου φωτονίων $a \times b \text{ cm}^2$, το κάθε διάφραγμα y θα πρέπει να δημιουργεί γωνία θ με τον κεντρικό άξονα της δέσμης σύμφωνα με την Εξίσωση 9:

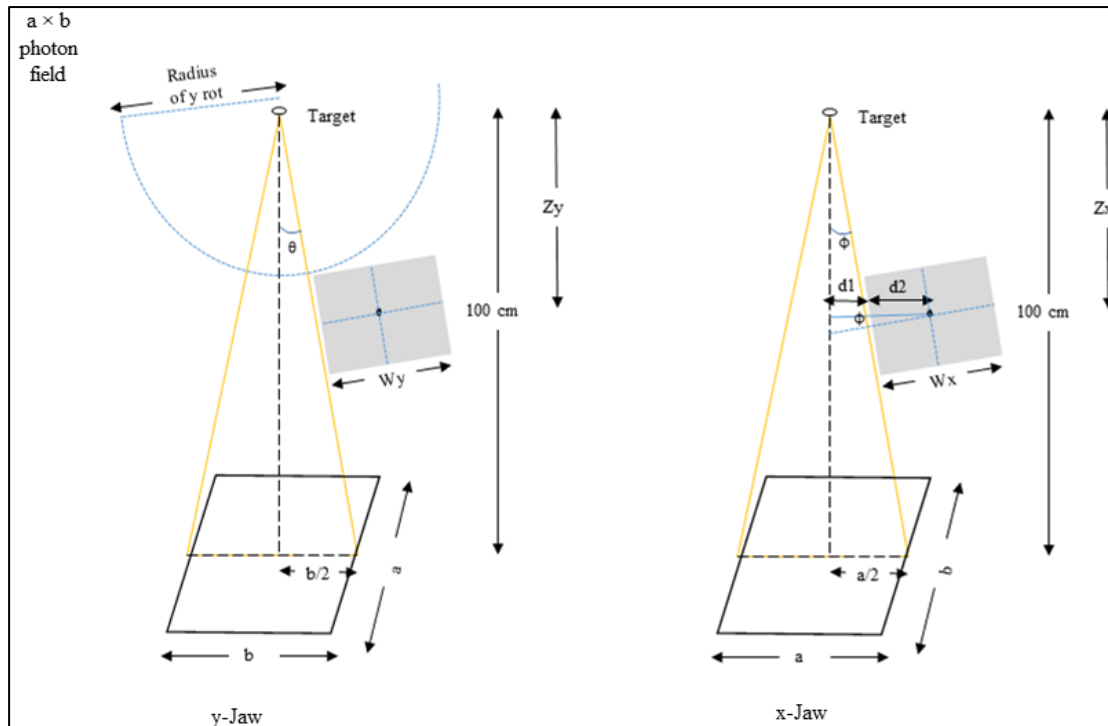
$$\theta = \arctan\left(\frac{\frac{b}{2}}{100}\right) \quad (9)$$

Αντίστοιχα υπολογιζόταν η θέση για τα διαφράγματα x . Εκτός της αντίστοιχης γωνίας φ (Εξίσωση 10), επιπλέον υπολογιζόταν σύμφωνα με την Εξίσωση 11 η μετατόπιση των διαφραγμάτων d από τον κεντρικό άξονα της δέσμης:

$$\varphi = \arctan\left(\frac{\frac{a}{2}}{100}\right) \quad (10)$$

$$d = d1 + d2 = Zx \times \tan\varphi + \cos\varphi \times \frac{Wx}{2} \quad (11),$$

όπου: Zx η απόσταση του κέντρου του διαφράγματος από την πηγή και Wx το πάχος του διαφράγματος.



Εικόνα 13: Γεωμετρική προσέγγιση του υπολογισμού της θέσης των διαφραγμάτων y και x για τη δημιουργία πεδίων φωτονίων

Παράλληλα, προσομοιώθηκε ομοίωμα νερού διαστάσεων $30 \times 30 \times 40 \text{ cm}^3$ προκειμένου να πραγματοποιηθούν οι υπολογισμοί των καμπυλών δόσης βάθους (PDD) και των αντίστοιχων προφίλ δόσης στη διεύθυνση GT (In Plane Profile-IP) και στη LR (Cross Plane Profile-CP).

2.1.1. Υπολογισμός καμπυλών PDD και Προφίλ δόσεων

Η επιβεβαίωση του μοντέλου, απαιτεί τη σύγκριση των υπολογισμένων καμπυλών δόσης με τις κλινικά μετρούμενες σε επίπεδο σχετικής δοσιμετρίας. Γι αυτό το σκοπό, προσομοιώθηκε η ακτινοβολή του ομοιώματος νερού με πεδία φωτονίων 6×6 , 10×10 και $20 \times 20 \text{ cm}^2$ ενέργειας 6 MV που προέρχονται από το γ .ε. παρουσία και απουσία του FF.

Για την κατασκευή καμπυλών δόσης βάθους, υπολογίστηκε η δόση εντός του ομοιώματος νερού, κατά μήκος του κεντρικού άξονα των δεσμών φωτονίων με τις προαναφερθείσες διαστάσεις πεδίων. Η βιβλιοθήκη που χρησιμοποιήθηκε για τη μοντελοποίηση των δεσμών φωτονίων ήταν η emStandardOpt3^[103] με production cut (μονάδες μήκους στο GATE) 0.5 mm για όλα τα είδη σωματιδίων. Η επιφάνεια του ομοιώματος τοποθετήθηκε σε απόσταση 100 cm από την πηγή (SSD 100 cm). Εντός του ομοιώματος, τοποθετήθηκε στον κεντρικό άξονα της δέσμης dose actor διάστασης

30 cm κατά μήκος του κεντρικού άξονα της δέσμης υποδιαιρεμένος σε voxels διαστάσεων $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$.

Για τον προσδιορισμό των πλευρικών προφίλ δόσης, dose actors τοποθετήθηκαν σε βάθος 10 cm εντός του ομοιώματος νερού στις δύο κάθετες διευθύνσεις στον κεντρικό άξονα της δέσμης (IP, CP). Η διάσταση των dose actors κατά μήκος της διεύθυνσης μέτρησης προσαρμόστηκε στις διαστάσεις του εκάστοτε πεδίου. Οι διαστάσεις των voxels σε αυτούς τους μετρητές ήταν $2.5 \times 2.5 \times 2.5 \text{ mm}^3$.

Προκειμένου να μειωθεί ο χρόνος προσομοίωσης, kill actors τοποθετήθηκαν σε συγκεκριμένα σημεία του κόσμου έτσι ώστε να σταματά η καταγραφή των ιστοριών των σωματιδίων όταν φτάνουν στα συγκεκριμένα επίπεδα (π.χ. πάνω από το επίπεδο του rhesp, δεξιά και αριστερά από το ομοίωμα νερού κ.λπ.). Η παύση της προσομοίωσης των αλληλεπιδράσεων αυτών των σωματιδίων στα επίπεδα των kill actors δεν είχε καμία επίδραση στη μέτρηση της δόσης εντός του ομοιώματος νερού.

Τα δεδομένα που αντλήθηκαν από την προσομοίωση συγκρίθηκαν με τις περιοδικές αντίστοιχες μετρήσεις σχετικής δοσιμετρίας του γ.ε. Vitalbeam® που βρίσκεται στο τμήμα ΑΚΘ του ΠΓΝ Αττικών. Οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν με χρήση Θαλάμου Ιονισμού τύπου Semiflex ενώ η διάταξη του ομοιώματος νερού και του θαλάμου ήταν ταυτόσημη με αυτή της προσομοίωσης.

Οι καμπύλες δόσης-βάθους κανονικοποιήθηκαν ως προς τη δόση στο d_{max} τόσο για τις μετρήσεις όσο και για τους υπολογισμούς. Τα προφίλ δόσης παρήχθησαν κανονικοποιώντας στο μέσο όρο των μετρήσεων από δύο θέσεις του ΘΙ και από δύο voxels για τις μετρήσεις και τους υπολογισμούς αντίστοιχα.

Οι διαφορές μεταξύ των υπολογισμένων και των μετρούμενων τιμών δόσης ποσοτικοποιήθηκαν σημείο-σημείο βάσει της σχετικής ποσοστιαίας διαφοράς τους (Relative Dose Difference-RDD) σύμφωνα με την Εξίσωση 12:

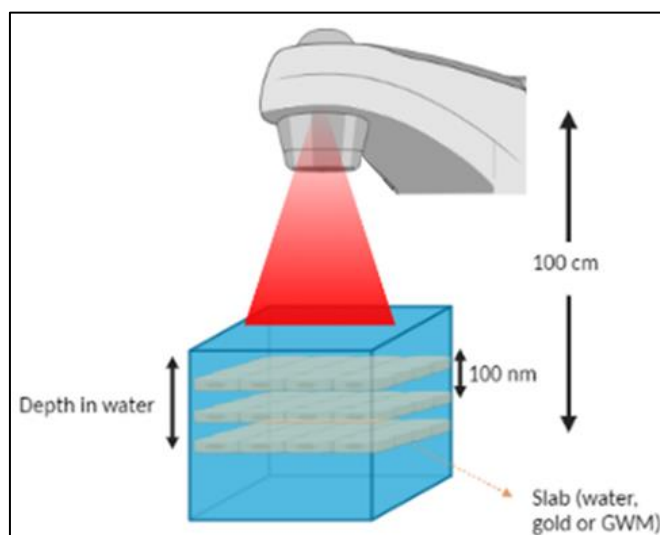
$$RDD (\%) = \frac{|D_c - D_m|}{D_m} \times 100 \quad (12),$$

όπου D_c και D_m οι υπολογισμένες και μετρούμενες τιμές δόσης αντίστοιχα.

Ο μέσος όρος των σχετικών ποσοστιαίων διαφορών χρησιμοποιήθηκε ώστε να εκτιμηθεί η διαφορά μέτρησης και προσομοίωσης ανά περιοχή ενδιαφέροντος (π.χ. build up region, flat region, penumbra κ.λπ.).

2.2 Μοντελοποίηση «αποικιών» NX

Λαμβάνοντας υπόψιν το γεγονός ότι τα NX τείνουν να δημιουργούν αποικίες όταν εισέρχονται στα κύτταρα^[104, 105], στην παρούσα ΔΔ μελετήθηκαν διαφορετικές μορφολογίες αποικιών. Η γεωμετρία αυτών βασίστηκε στο μοντέλο που προτάθηκε από τους Zygmanski et. al.^[72]. Θεωρείται πως οι αποικίες μπορούν να μοντελοποιηθούν ως λεπτά παραλληλεπίπεδα (slabs) τα οποία περιέχουν ένα ομοιογενές μίγμα αποτελούμενο από άτομα χρυσού και νερού. Σε αυτή την προσέγγιση, υπάρχει η δυνατότητα προσομοίωσης μακροσκοπικής δέσμης φωτονίων ενώ η επιφάνεια των «αποικιών» μπορεί καλύπτει όλη τη διατομή της δέσμης. Το πάχος των slabs, αντικατοπτρίζει το μέγεθος των NX που εδραιώθηκαν στην αποικία, ενώ η πυκνότητα του μίγματος χαρακτηρίζει την απορρόφηση των NX από την αποικία. Η Εικόνα 14 παρουσιάζει τη γεωμετρία της προσομοίωσης που πραγματοποιήθηκε.



Εικόνα 14: Γραφική απεικόνιση της γεωμετρίας που μοντελοποιήθηκε κατά την προσομοίωση MC^[106].

2.3 Χαρακτηριστικά δοσιμετρίας για τον υπολογισμό της δόσης συναρτήσει της απόστασης από τις αποικίες NX

Όπως προαναφέρθηκε, τα TS μοντέλα, εξαιτίας της δυνατότητας προσομοίωσης των αλληλεπιδράσεων σωματιδίων με πολύ χαμηλή ενέργεια (τάξης eV), ενδεχομένως να είναι περισσότερο ακριβή στις νανοδοσιμετρικές μελέτες^[98, 107, 108]. Ωστόσο, στη συγκεκριμένη μελέτη, η εμπλοκή στην προσομοίωση στοιχείων του μακρόκοσμου (γ.ε., ομοίωμα νερού) και του μικρόκοσμου (NX), καθιστά σχεδόν απαγορευτική χρονικά τη χρήση τέτοιων μοντέλων. Γι αυτό, στοχεύοντας στη μοντελοποίηση των

αλληλεπιδράσεων φωτονίων και ηλεκτρονίων ιδιαίτερα χαμηλών ενεργειών, για τις προσομοιώσεις που σχετίζονταν με τα NX χρησιμοποιήθηκε η βιβλιοθήκη Livermore η οποία περιλαμβάνει CH μοντέλα για την προσομοίωση των αλληλεπιδράσεων. Το κατώφλι παραγωγής δευτερογενών φωτονίων (προσδιορίζεται σε μονάδες μήκους στο GATE) ορίστηκε στα 11 nm ενώ για τα ηλεκτρόνια στα 100 eV. Οι προσομοιώσεις με τα εν λόγω χαρακτηριστικά φαίνεται να αποδίδουν αποτελέσματα εφάμιλλα με αυτά των TS μοντέλων σύμφωνα με τη βιβλιογραφία^[77, 78, 98, 108, 109]. Το maximum step size των ηλεκτρονίων στις αποικίες ορίστηκε στα 5 nm , ενώ στο ομοίωμα νερού στα 50 nm^[76]. Τα μεγέθη αυτά επιλέχθηκαν έπειτα από διερεύνηση της βιβλιογραφίας και παράλληλα ελέγχθηκαν μέσω δοκιμών σε σχέση με την ακρίβεια των αποτελεσμάτων και του χρόνου περάτωσης των προσομοιώσεων.

Ο υπολογισμός της δόσης πραγματοποιήθηκε στα voxels που έπονται των αποικιών για τρεις ξεχωριστές περιπτώσεις. Στη μια, το λεπτό slab αποτελούνταν από νερό, ενώ στην άλλη από χρυσό (AuSlab) ή από ομοιογενές μίγμα χρυσού-νερού (GWM slab). Οι πυκνότητες και η σύσταση των μιγμάτων που χρησιμοποιήθηκαν, δημιουργήθηκαν και καταγράφηκαν στη βιβλιοθήκη υλικών του GATE. Προκειμένου να μειωθεί ο χρόνος προσομοίωσης, kill actors τοποθετήθηκαν σε συγκεκριμένα επίπεδα στον κόσμο έτσι ώστε να περιοριστεί ο χώρος που θα μοντελοποιούνται οι αλληλεπιδράσεις των σωματιδίων (π.χ. πάνω από το επίπεδο του phsp, δεξιά και αριστερά από το ομοίωμα νερού κ.λπ.). Οι kill actors δεν επηρέασαν την καταγραφή της δόσης εντός του ομοιώματος νερού.

2.3.1 Υπολογισμός δόσης κατά μήκος του κεντρικού άξονα της δέσμης

Ο dose actor που χρησιμοποιήθηκε για την καταγραφή της δόσης τοποθετήθηκε στον κεντρικό άξονα της δέσμης, ακριβώς κάτω από τις μοντελοποιημένες αποικίες και είχε διαστάσεις 4 cm × 4 cm × 1 mm. Οι πλευρικές διαστάσεις του dose actor ταυτίζονταν με τις διαστάσεις της αποικίας. Η δόση μετρήθηκε συναρτήσει της απόστασης από τις αποικίες NX, από 10² έως 10⁶ nm. Η διακριτική ικανότητα του dose actor ήταν διαφορετική στο εύρος της δοσιμετρίας που πραγματοποιήθηκε. Για αποστάσεις από τα NX (0 - 2 μm], (2 - 50 μm], (50 - 100 μm] και (100 - 1000 μm], το πάχος του voxel ορίστηκε σε 100 nm, 1 μm, 10 μm και 50 μm αντίστοιχα.

Η δόση, το τετράγωνο της και η στατιστική αβεβαιότητα υπολογίστηκαν για κάθε voxel. Εξαιτίας του πολύ μικρού μεγέθους των voxels, απαιτήθηκε η προσομοίωση

αρχικού αριθμού ιστοριών της τάξης του $10^9 - 10^{12}$ έτσι ώστε η στατιστική αβεβαιότητα (Type A) στον υπολογισμό της δόσης να κυμαίνεται σε επίπεδα $< 2\%$.

2.3.2 Υπολογισμός δόσης σε επίπεδο

Σχετικά με τα δοσιμετρικά χαρακτηριστικά των μοντελοποιήσεων που αφορούν στις διδιάστατες κατανομές, το μέγεθος των voxels ήταν $2 \text{ mm} \times 2 \text{ mm} \times 2 \text{ }\mu\text{m}$, και του dose actor $6.8 \text{ cm} \times 6.8 \text{ cm} \times 2 \text{ }\mu\text{m}$. Ο dose actor τοποθετήθηκε εντός του ομοιώματος νερού, ακριβώς κάτω από τις αποικίες. Το μέγεθος των voxels και η επιθυμητή χαμηλή στατιστική αβεβαιότητα, όρισε και τον αριθμό των αρχικών ιστοριών της τάξης του $10^9 - 10^{13}$.

2.3.3 Υπολογισμός ΠΕΔ

Από τον υπολογισμό της δόσης, προσδιορίστηκε ο ΠΕΔ σε κάθε voxel k , σύμφωνα με την Εξίσωση 13:

$$ΠΕΔ_k = \frac{\text{Δόση}_k \text{ παρουσία NX}}{\text{Δόση}_k \text{ απουσία NX}} \quad (13)$$

Από τις καμπύλες ΠΕΔ – βάθους, υπολογίστηκε ο μέσος ΠΕΔ για διαφορετικές περιοχές ενδιαφέροντος οι διαστάσεις των οποίων είναι εφάμιλλες των διαστάσεων βιομορίων που αποτελούν στόχους της ιοντίζουσας ακτινοβολίας ή κυτταρικών δομών. Ο υπολογισμός της ενίσχυσης της δόσης σε περιοχές όπως τα μιτοχόνδρια ($0.5 \text{ }\mu\text{m} - 1 \text{ }\mu\text{m}$), ο πυρήνας του κυττάρου ($\sim 1 \text{ }\mu\text{m}$) ή ενδοθηλιακά ($\sim 2 \text{ }\mu\text{m}$) και σωματικά κύτταρα ($\sim 10 \text{ }\mu\text{m}$) θα μπορούσε να αποκαλύψει τη δράση των NX σε κυτταρικό επίπεδο και να συντελέσει στην ερμηνεία των διαφορών στα αποτελέσματα που σημειώνονται στη βιβλιογραφία.

Από τις 2D κατανομές δόσης, υπολογίστηκε ο ΠΕΔ συναρτήσει της απόστασης από τον κεντρικό άξονα της δέσμης στην κατεύθυνση GT και LR. Δεδομένου του πάχους του voxel ($2 \text{ }\mu\text{m}$), θεωρήθηκε πως οι εν λόγω υπολογισμοί αντιπροσωπεύουν την ενίσχυση της δόσης στα ενδοθηλιακά κύτταρα τα οποία έχουν διάμετρο εφάμιλλων διαστάσεων.

2.4 Υπολογισμός στατιστικής αβεβαιότητας

Η στατιστική αβεβαιότητα σε κάθε voxel υπολογίστηκε σύμφωνα με την Εξίσωση 14^[110]:

$$\varepsilon_k(\%) = \frac{s\bar{a}_k}{D_k} \times 100 \quad (14),$$

όπου D_k είναι η συνολική δόση σε ένα voxel k αθροισμένη από τα αποτελέσματα των επιμέρους υπολογισμών και

$s\bar{a}_k$ είναι η τυπική απόκλιση της μέσης τιμής στο voxel k η οποία υπολογίστηκε σύμφωνα με την Εξίσωση 15^[110]:

$$s\bar{a}_k = \sqrt{\frac{1}{N-1} \left(\frac{\sum_{i=1}^N d_{k,i}^2}{N} - \left(\frac{\sum_{i=1}^N d_{k,i}}{N} \right)^2 \right)} \quad (15),$$

όπου $d_{k,i}$ είναι η δόση που εναποτέθηκε στο voxel k λόγω αριθμού ιστοριών i , και N είναι το πλήθος των προσομοιωμένων ιστοριών πρωτογενών σωματιδίων.

Η στατιστική αβεβαιότητα στον υπολογισμό της δόσης σε κάθε voxel επιδιώχθηκε να παραμείνει μικρότερη του 2%, γεγονός που καθόρισε και τον αριθμό των αρχικών ιστοριών συγκεκριμένα για κάθε προσομοίωση έπειτα από δοκιμές και υπολογισμούς.

Το σφάλμα στον τελικό υπολογισμό του ΠΕΔ για κάθε voxel k υπολογίστηκε από την Εξίσωση 16 χρησιμοποιώντας τη μέθοδο της διάδοσης σφαλμάτων :

$$\delta DEF_k = \sqrt{\left(\frac{\partial DEF}{\partial D_{Au}} \delta D_{Au} \right)_k^2 + \left(\frac{\partial DEF}{\partial D_w} \delta D_w \right)_k^2} \quad (16)$$

όπου D_{Au} and D_w είναι οι εναποτιθέμενες δόσεις στο voxel k παρουσία και απουσία NX αντίστοιχα.

Αντίστοιχα υπολογίστηκε και το σφάλμα στον υπολογισμό του μέσου ΠΕΔ για τις περιοχές ενδιαφέροντος που δοσιμετρήθηκαν.

2.5 Χρήση Advanced Research Information System (ARIS) για την περάτωση των προσομοιώσεων

Όλες οι προσομοιώσεις σχεδιάστηκαν στο Virtual GATE (vGATE) όπου και πραγματοποιούνταν η οπτικοποίηση των γεωμετριών. Για τη διεξαγωγή των προσομοιώσεων χρησιμοποιήθηκε ο υπερυπολογιστής ARIS (project IDs GNERT, GNERT2, GNERT3). Από τα αρχεία .mac που περιείχαν τον κώδικα για τις προσομοιώσεις, με κατάλληλο script δημιουργούνταν αριθμημένα αντίγραφα. Αυτά ομαδοποιούνταν σε εργασίες των 40 προσομοιώσεων οι οποίες υποβάλλονταν στον

ARIS. Εξαιτίας του περιορισμού ολοκλήρωσης των εργασιών σε 24 ώρες, απαιτήθηκαν πολλαπλές υποβολές εργασιών για κάθε προσομοίωση έτσι ώστε να επιτευχθεί η επιθυμητή στατιστική αβεβαιότητα στους υπολογισμούς. Ο ARIS εκμεταλλευόμενος παράλληλα την υπολογιστική ισχύ από πολλαπλές υπολογιστικές μονάδες, παρείχε τη δυνατότητα ολοκλήρωσης των προσομοιώσεων εντός ρεαλιστικού χρονικού διαστήματος κάτι που θα ήταν ανέφικτο με τη χρήση ενός απλού υπολογιστή.

Τα αρχεία dose.txt και dosesquared.txt από τις επιμέρους εργασίες, αθροίστηκαν με τη χρήση καταλλήλου script. Ομοίως, προσδιορίστηκαν συνολικά τα εν λόγω μεγέθη ανά voxel, ο ΠΕΔ και η στατιστική αβεβαιότητα στον υπολογισμό του.

2.6 Παράμετροι που εξετάστηκαν ως προς την επίδρασή τους στον ΠΕΔ

2.6.1 Μέγεθος NX

Καθώς ο βαθμός συμπίκνωσης των NX σε μια αποικία φαίνεται να επηρεάζει την ενίσχυση της δόσης στη γεινιάζουσα περιοχή, αρχικά μελετήθηκε η περίπτωση του μέγιστου βαθμού γεινιάσης θεωρώντας πως η αποικία (AuSlab) που σχηματίζεται έχει την πυκνότητα του χρυσού (19.3 g/cm^3).

Για τις ανάγκες του προσδιορισμού του ΠΕΔ συναρτήσε της απόστασης από τις αποικίες, κατά τον κεντρικό άξονα της δέσμης, επιλέχτηκε slab πλευρικών διαστάσεων $4 \times 4 \text{ cm}^2$. Τα AuSlabs τοποθετήθηκαν σε βάθος 2 cm εντός του ομοιώματος νερού και ακτινοβολήθηκαν με $5 \times 5 \text{ cm}^2$ δέσμη φωτονίων παρουσία και ελλείψει του FF. Τα πάχη των AuSlabs (μεγέθη NX) που μελετήθηκαν και τα χαρακτηριστικά στοιχεία των ακτινοβολήσεων καταγράφονται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2: Χαρακτηριστικά ακτινοβολήσεων για τη μελέτη της επίδρασης του μεγέθους NX στον ΠΕΔ.

Μέγεθος NX (nm)	Μέγεθος πεδίου (cm^2)	Βάθος (cm)	Δέσμη φωτονίων
10			
25			
50	5×5	2	<i>flattened, FFF</i>
75			
100			

2.6.2 Συγκέντρωση και πυκνότητα slabs NX

Κατά τη μελέτη της συγκέντρωσης των αποικιών NX, προσομοιώθηκαν έως τρία AuSlabs μεγέθους 100 nm τα οποία είχαν τοποθετηθεί σε απόσταση 100 nm το ένα από το άλλο. Τα AuSlabs τοποθετήθηκαν σε βάθος 2 cm εντός του ομοιώματος νερού και ακτινοβολήθηκαν με $5 \times 5 \text{ cm}^2$ δέσμη φωτονίων με FF και FFF.

Μελετήθηκαν επιπλέον δύο ακόμα πυκνότητες αποικιών, αυτή των 18.4 g/cm^3 (GWMa) και 13.4 g/cm^3 (GWMb) οι οποίες περιέχουν 1.5 mg και 0.3 mg χρυσού αντίστοιχα. Οι αποικίες τοποθετήθηκαν σε βάθος 2 cm εντός του ομοιώματος νερού και ακτινοβολήθηκαν με $5 \times 5 \text{ cm}^2$ δέσμη φωτονίων FFF. Τα χαρακτηριστικά στοιχεία της ακτινοβολήσεως για τις επιμέρους αποικίες συνοψίζονται στον Πίνακα 3.

Πίνακας 3: Χαρακτηριστικά ακτινοβολήσεων για τη μελέτη της επίδρασης της συγκέντρωσης και της πυκνότητας των αποικιών στον ΠΕΔ.

Αποικία NX	Μάζα χρυσού (mg)	Πυκνότητα slab (g/cm^3)	Δέσμη φωτονίων	Αριθμός αποικιών
AuSlab	3	19.3	<i>flattened & FFF</i>	1,2,3
GWMa	1.5	18.4	<i>FFF</i>	1,2,3,4,6
GWMb	0.3	13.4	<i>FFF</i>	1,2,3

2.6.3 Μέγεθος πεδίου φωτονίων και βάθος εντός του ομοιώματος νερού

Για το AuSlab μεγέθους 100 nm, εξετάστηκε η επίδραση του πεδίου των φωτονίων στον ΠΕΔ. Το AuSlab τοποθετήθηκε σε βάθος 2 cm και ακτινοβολήθηκε με πεδία $5 \times 5 \text{ cm}^2$ και $10 \times 10 \text{ cm}^2$ παρουσία και απουσία του FF.

Για την ίδια αποικία, προσδιορίστηκε ο ΠΕΔ συναρτήσει του βάθους εντός του ομοιώματος νερού. Το Auslab τοποθετήθηκε σε τρία διαφορετικά βάθη εντός του ομοιώματος νερού και ακτινοβολήθηκε με πεδίο $5 \times 5 \text{ cm}^2$ με επίπεδες και FFF δέσμες. Ο Πίνακας 4 αποτυπώνει τα χαρακτηριστικά των εν λόγω προσομοιώσεων.

Πίνακας 4: Χαρακτηριστικά ακτινοβολήσεων για τη μελέτη της επίδρασης της Μέγεθος πεδίου φωτονίων και βάθος εντός του ομοιώματος νερού στον ΠΕΔ.

Μέγεθος πεδίου (cm^2)	Βάθος (cm)	Δέσμη φωτονίων	Μέγεθος NX (nm)
5×5	2, 5 και 10	<i>flattened & FFF</i>	100
10×10	2		

2.6.4 Απόσταση από τον κεντρικό άξονα της δέσμης φωτονίων

Για τα AuSlabs μεγέθους 25 και 100 nm, εξετάστηκε η επίδραση της απόστασης από τον κεντρικό άξονα της δέσμης στον ΠΕΔ. Οι αποικίες τοποθετήθηκαν σε βάθος 2 cm και ακτινοβολήθηκαν με πεδίο $5 \times 5 \text{ cm}^2$ (ορισμένο μόνο από τα διαφράγματα του γ.ε.) παρουσία και απουσία του FF. Η πρώτη προσέγγιση αφορούσε αποικίες πλευρικών διαστάσεων $4 \times 4 \text{ cm}^2$ έτσι ώστε να προβάλλονται στην επίπεδη περιοχή του πεδίου φωτονίων (περιοχή υψηλής δόσης).

Κατά τη δεύτερη προσέγγιση μοντελοποιήθηκε αποικία NX μεγέθους 100 nm με πλευρικές διαστάσεις $6.8 \times 6.8 \text{ cm}^2$, έτσι ώστε να μελετηθεί η επίδραση της αλλαγής του ενεργειακού φάσματος των φωτονίων στην περιοχή της παρασκιάς στον ΠΕΔ. Η αποικία τοποθετήθηκε σε βάθος 2 cm και ακτινοβολήθηκε με πεδίο $5 \times 5 \text{ cm}^2$ (ορισμένο μόνο από τα διαφράγματα του γ.ε.) απουσία του FF.

Ο Πίνακας 5 συνοψίζει τα χαρακτηριστικά των γεωμετριών που μελετήθηκαν για τον υπολογισμό των διδιάστατων κατανομών δόσης.

Πίνακας 5: Χαρακτηριστικά ακτινοβολήσεων για τη μελέτη της επίδρασης της απόστασης από τον κεντρικό άξονα της δέσμης φωτονίων (ορισμένη από τα διαφράγματα του γ.ε.) στον ΠΕΔ.

Μέγεθος πεδίου (cm^2)	Βάθος (cm)	Δέσμη φωτονίων	Πλευρικές διαστάσεις αποικίας (cm^2)	Μέγεθος NX (nm)
5×5	2	<i>flattened & FFF</i>	4 × 4	25, 100
			6.8 × 6.8	100

2.6.5 Μέγεθος πεδίου για FFF ακτινοβολήση με δέσμες φωτονίων $\leq 5 \times 5 \text{ cm}^2$, παρουσία MLC στην πορεία της δέσμης

Πεδία φωτονίων 5×5 , 3×3 και $2 \times 2 \text{ cm}^2$ σχεδιάστηκαν στο Treatment Planning System (TPS) Eclipse της εταιρίας Varian, έτσι ώστε τα φύλλα του MLC να βρίσκονται στα όρια του πεδίου, όπως αυτό ορίζεται από τα x, y διαφράγματα. Στη συνέχεια, τα διαφράγματα τοποθετήθηκαν εκτός του πεδίου (10 cm εκτός του γεωμετρικού πεδίου) ώστε να μελετηθεί αμιγώς η συνεισφορά του MLC στην ενίσχυση της δόσης παρουσία NX. Στην περίπτωση του $5 \times 5 \text{ cm}^2$ πεδίου φωτονίων τα φύλλα του MLC τα οποία βρίσκονταν εκτός του πεδίου ακτινοβολήσης, έκλεισαν στον κεντρικό άξονα της δέσμης, ενώ στα μικρότερα πεδία τα φύλλα έκλεισαν 5 cm εκτός.

Από το σχεδιασμό των πεδίων αυτών εξήχθησαν τα DICOM αρχεία τα οποία περιλάμβαναν τις ακριβείς θέσεις των φύλλων (προβολικά στο Ισόκεντρο). Από αυτές, και λαμβάνοντας υπ όψιν τα γεωμετρικά χαρακτηριστικά των φύλλων και τις αποστάσεις τους από το ισόκεντρο, υπολογίστηκαν οι θέσεις των φύλλων στο χώρο στο επίπεδο του MLC για το σχηματισμό των αντίστοιχων πεδίων. Οι ακριβείς θέσεις φύλλων και διαφραγμάτων, αναπαρήχθησαν στο προσομοιωμένο μοντέλο του MLC στο περιβάλλον του GATE. Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε καταγραφή 40 rhpρ αρχείων (MLC rhpρ) σε επίπεδο 30 cm πάνω από την επιφάνεια του προσομοιωμένου WP για καθένα από τα τρία πεδία φωτονίων. Ως πηγή φωτονίων για την καταγραφή των MLC rhpρ χρησιμοποιήθηκε το rhpρ αρχείο του TrueBeam® που αφορά σε ακτινοβολήση φωτονίων 6 MV (FFF).

Τέλος, μοντελοποιήθηκε AuSlab μεγέθους 100 nm με πλευρικές διαστάσεις 6.8×6.8 cm², έτσι ώστε να μελετηθεί η επίδραση της αλλαγής του ενεργειακού φάσματος των φωτονίων στην περιοχή της παρασκιάς που δημιουργείται στο προφίλ δόσης των πεδίων που σχηματίζονται αποκλειστικά από τα φύλλα του MLC στον ΠΕΔ. Η αποικία τοποθετήθηκε σε βάθος 2 cm και ακτινοβολήθηκε χρησιμοποιώντας ως πηγή τα MLC rhpρ αρχεία που καταγράφηκαν κατά την ακτινοβολήση με πεδία φωτονίων 5 × 5, 3 × 3 και 2 × 2 cm² απουσία του FF.

Στον Πίνακα 6 καταγράφονται τα χαρακτηριστικά των γεωμετριών που μελετήθηκαν για τον υπολογισμό των διδιάστατων κατανομών δόσης από πεδία φωτονίων που έχουν δημιουργηθεί αποκλειστικά από τα φύλλα του MLC.

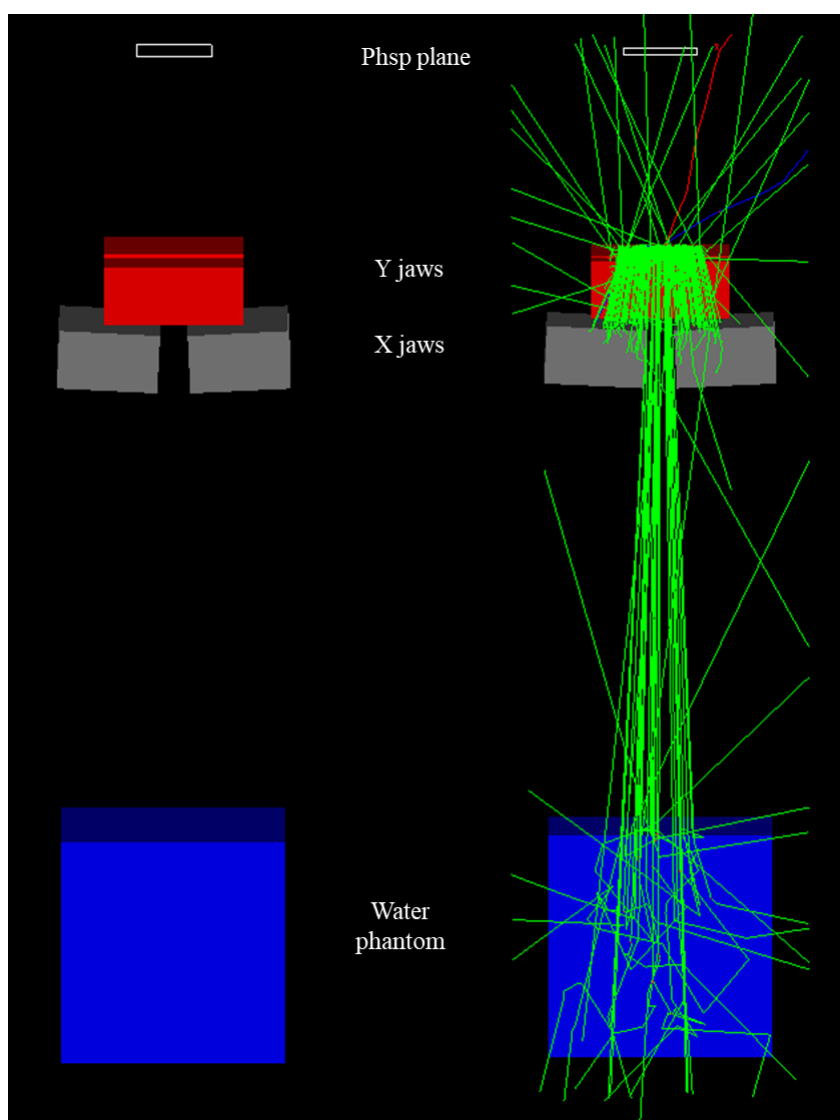
Πίνακας 6: Χαρακτηριστικά ακτινοβολήσεων για τη μελέτη της επίδρασης της απόστασης από τον κεντρικό άξονα της δέσμης φωτονίων (ορισμένης από τα φύλλα του MLC του γ.ε.) στον ΠΕΔ.

Μέγεθος πεδίου (cm ²)	Βάθος (cm)	Δέσμη φωτονίων	Πλευρικές διαστάσεις αποικίας (cm ²)	Μέγεθος NX (nm)
5 × 5	2	FFF	6.8 × 6.8	100
3 × 3				
2 × 2				

3. Αποτελέσματα

3.1 Μοντελοποίηση δέσμης φωτονίων

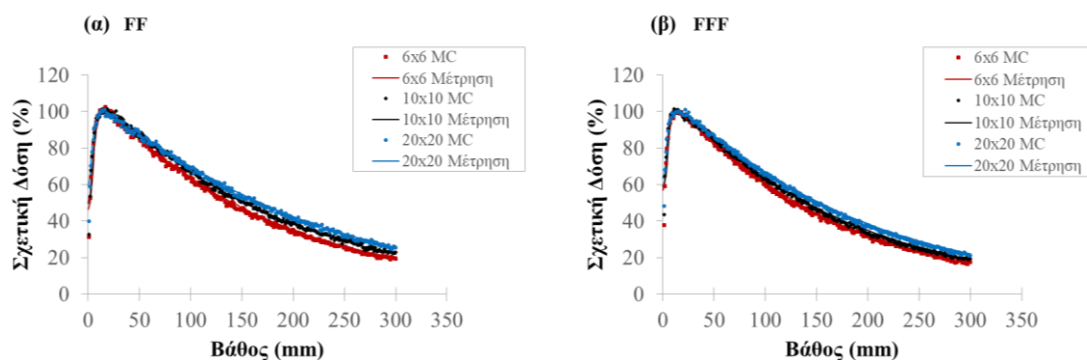
Στην Εικόνα 15 παρουσιάζεται η απεικόνιση της μοντελοποιημένης δέσμης φωτονίων και του ομοιώματος νερού όπως προέκυψαν από την προσομοίωση στο GATE. Τα y και x διαφράγματα του γ.ε. έπονται του επιπέδου όπου έχουν τοποθετηθεί τα αρχεία rhpw και το ομοίωμα νερού τοποθετούνταν κάθε φορά στην επιθυμητή απόσταση από την πηγή έτσι ώστε να μοντελοποιηθούν τα διάφορα κλινικά σενάρια.



Εικόνα 15: Μοντελοποίηση της δέσμης φωτονίων που προέρχεται από το γ.ε. TrueBeam® και του ομοιώματος νερού που χρησιμοποιήθηκε για τους δοσιμετρικούς υπολογισμούς.

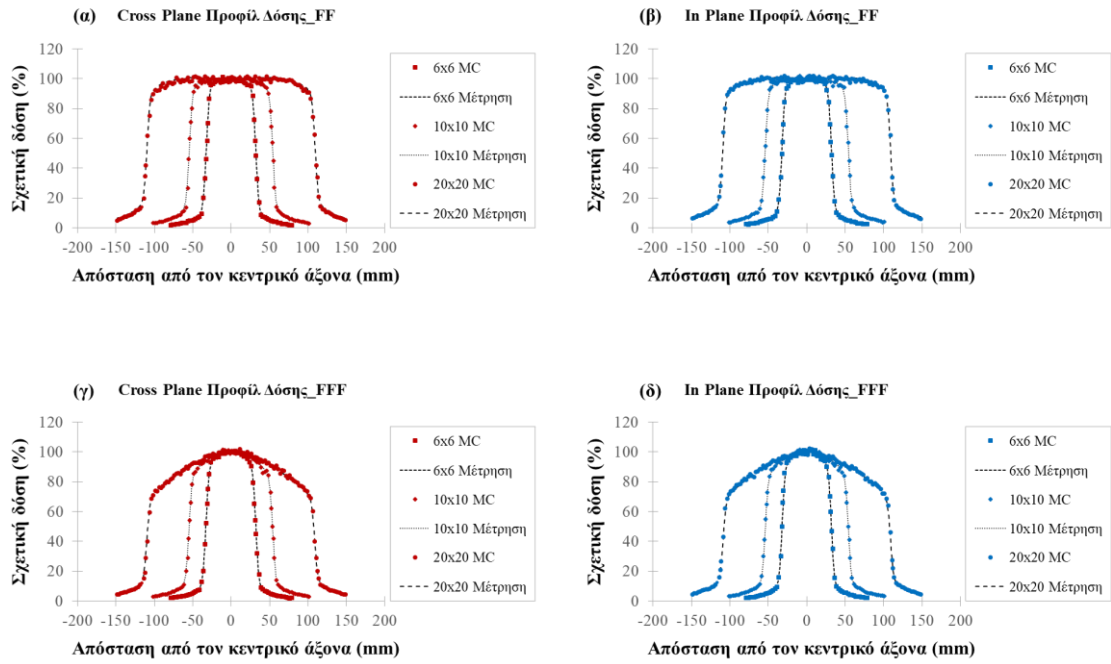
Οι καμπύλες δόσης βάθους που προέκυψαν από τους υπολογισμούς και τις αντίστοιχες μετρήσεις στο ομοίωμα νερού παρουσιάζονται στην Εικόνα 16. Οι καμπύλες βρίσκονται σε καλή συμφωνία μεταξύ τους, με την πλειονότητα των

μετρούμενων ποσοστιαίων διαφορών δόσης στα διάφορα βάθη να κυμαίνεται σε τιμές ~2%. Τα σημεία που βρίσκονται στην περιοχή βαθμίδωσης της δόσης (build up region) εμφάνισαν τις υψηλότερες διαφορές (~5-10%). Η στατιστική αβεβαιότητα ανά voxel στα διάφορα βάθη ήταν μικρότερη του 3% και δεν παρουσιάζεται στα διαγράμματα για λόγους ευκρινούς απεικόνισης των καμπυλών.



Εικόνα 16: Σύγκριση των καμπυλών δόσης βάθους (υπολογισμένων και μετρούμενων) για πεδία φωτονίων διαστάσεων 6×6 , 10×10 και $20 \times 20 \text{ cm}^2$:
(α) παρουσία (β) απουσία του FF.

Στην Εικόνα 17 παρουσιάζονται τα υπολογισμένα και μετρούμενα προφίλ δόσης (CP και IP) για τα τρία πεδία φωτονίων. Για λόγους σύγκρισης των προφίλ μεταξύ τους, αυτά διαχωρίστηκαν σε τρεις υποπεριοχές: Flat region, penumbra region, out-of-field region. Οι ποσοστιαίες διαφορές (RDDs) στη flat region δεν ξεπέρασαν το 2% για κανένα από τα υπό σύγκριση πεδία, ενώ στην περιοχή της penumbra και στην out-of-field, οι διαφορές που σημειώθηκαν ήταν 1 - 2.5% και 1 - 8% αντίστοιχα. Οι διαφορές αυξήθηκαν στις περιοχές που βρίσκονται εκτός του πεδίου, καθώς υπάρχει και αύξηση της στατιστικής αβεβαιότητας της προσομοίωσης λόγω καταγραφής μικρότερου αριθμού ιστοριών από τις περιοχές που βρίσκονται εντός πεδίου. Οι ανεκτές αυτές διαφορές υποδεικνύουν την ακρίβεια της MC προσομοίωσης των δεσμών φωτονίων και την καλή συμφωνία της δέσμης του μοντέλου και του κλινικού γ.ε.^[111]. Η στατιστική αβεβαιότητα ανά voxel δεν παρουσιάζεται στα διαγράμματα για λόγους ευκρινούς απεικόνισης των καμπυλών.



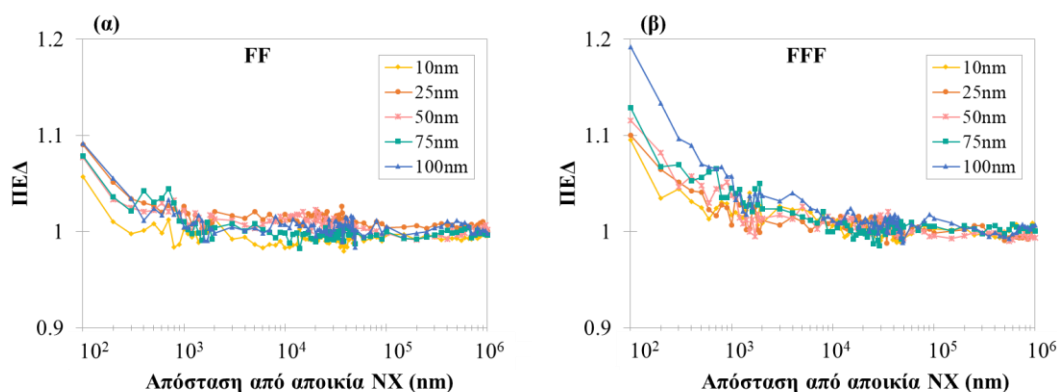
Εικόνα 17: Σύγκριση των προφίλ δόσης (υπολογισμένων και μετρούμενων) για πεδία φωτονίων διαστάσεων 6×6 , 10×10 και $20 \times 20 \text{ cm}^2$:
 (α,β) παρουσία, (γ,δ) απουσία του FF.

3.2. ΠΕΔ συναρτήσει της απόστασης από τις αποικίες για τα διάφορα μεγέθη NX

Ο ΠΕΔ συναρτήσει του μεγέθους των NX για δέσμες φωτονίων ενέργειας 6 MV, παρουσία και απουσία του FF παρουσιάζεται στην Εικόνα 18α, β αντίστοιχα. Ο ΠΕΔ υπολογίστηκε σε εύρος από 0.99 ± 0.01 έως 1.19 ± 0.02 ανάλογα με την παρουσία FF, το μέγεθος των NX και την απόσταση από την αποικία NX. Το σφάλμα στον υπολογισμό του ΠΕΔ σε κάθε voxel ήταν μικρότερο του 2% και δεν παρουσιάζεται στα διαγράμματα για λόγους ευκρίνειας.

Οι υψηλότερες τιμές για τον ΠΕΔ καταγράφηκαν στα πρώτα 100 nm από τις αποικίες, τόσο παρουσία όσο και απουσία του FF και μειώθηκαν με την απόσταση από την αποικία. Η μέγιστη τιμή του ΠΕΔ για ακτινοβολήση με flattened και FFF δέσμες φωτονίων είναι 1.09 ± 0.01 και 1.19 ± 0.02 αντίστοιχα.

Όπως φαίνεται και στην Εικόνα 18, η αφαίρεση του FF αύξησε την ενίσχυση της δόσης. Πιο συγκεκριμένα, η τιμή του ΠΕΔ σημείωσε αύξηση της τάξης του 11%. Αντίστοιχα, και η εμβέλεια της ενίσχυσης της δόσης ήταν μεγαλύτερη στην περίπτωση ακτινοβολήσης με FFF δέσμη φωτονίων καθώς παρατηρείται πως ο ΠΕΔ μειώθηκε στο 1.02 ± 0.01 σε απόσταση 1 μm και 10 μm από την αποικία NX στην περίπτωση ακτινοβολήσης αυτών με flattened και FFF δέσμη φωτονίων αντίστοιχα.



Εικόνα 18: ΠΕΔ συναρτήσει της απόστασης από AuSlabs διαφορετικών μεγεθών μετά από ακτινοβολήση με (α) flattened και (β) FFF δέσμες φωτονίων.

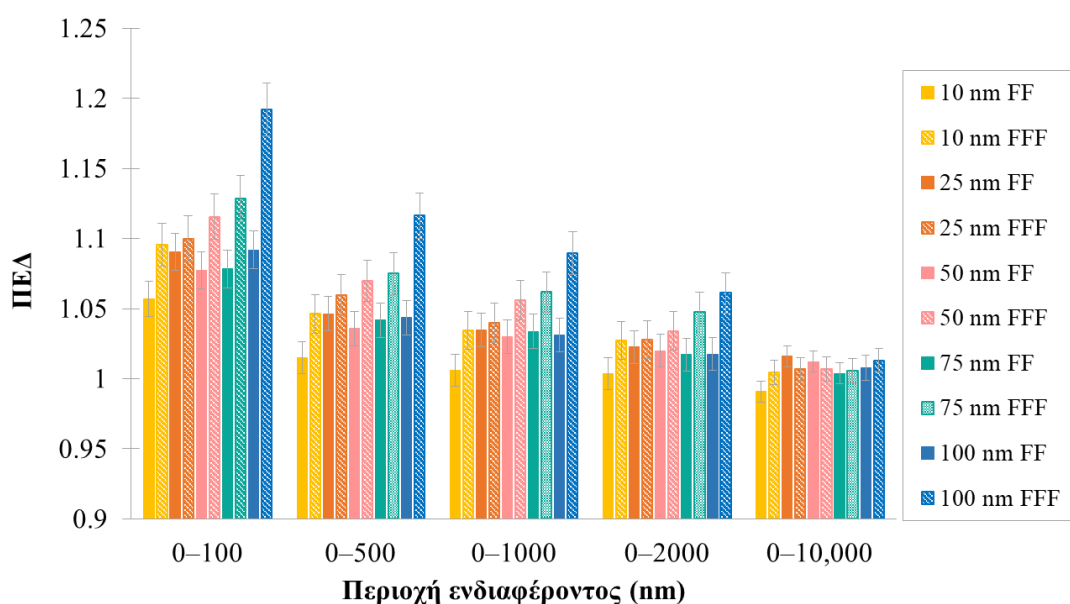
Οι αποικίες βρίσκονταν σε βάθος 2 cm εντός του ομοιόματος νερού και ακτινοβολήθηκαν με δέσμη φωτονίων $5 \times 5 \text{ cm}^2$ [106]. Το σφάλμα στον υπολογισμό του ΠΕΔ ήταν μικρότερο του 2% και δεν παρουσιάζεται στα διαγράμματα για λόγους ευκρινούς απεικόνισης των καμπυλών.

Οι μέσες τιμές του ΠΕΔ για τις περιοχές ενδιαφέροντος 0 - 100 nm, 0 - 500 nm, 0 - 1000 nm, 0 - 2000 nm, 0 - 10,000 nm καταγράφονται στον Πίνακα 7 και παρουσιάζονται γραφικά στην Εικόνα 19 τόσο για flattened όσο και για FFF δέσμες

φωτονίων. Η περιοχή 0 -100 nm αντιπροσωπεύει τις πιο κοντινές αποστάσεις στις αποικίες, ενώ οι επόμενες σχετίζονται με μεγέθη κυτταρικών δομών ενδιαφέροντος όπως τα μιτοχόνδρια (0.5 - 1 μm), ο πυρήνας του κυττάρου (~1μm), ενδοθηλιακά (~2 μm) ή και σωματικά κύτταρα (~10 μm).

Πίνακας 7: Μέσες τιμές του ΠΕΔ συναρτήσει του μεγέθους των NX για τις περιοχές ενδιαφέροντος^[106]

Μέγεθος NX (nm)	Περιοχή ενδιαφέροντος (nm)				
	0-100	0-500	0-1000	0-2000	0-10,000
<i>flattened</i>					
10	1.06 ± 0.01	1.01 ± 0.01	1.01 ± 0.01	1 ± 0.01	0.99 ± 0.01
25	1.09 ± 0.01	1.05 ± 0.01	1.03 ± 0.01	1.02 ± 0.01	1.02 ± 0.01
50	1.08 ± 0.01	1.04 ± 0.01	1.03 ± 0.01	1.02 ± 0.01	1.01 ± 0.01
75	1.08 ± 0.01	1.04 ± 0.01	1.03 ± 0.01	1.02 ± 0.01	1 ± 0.01
100	1.09 ± 0.01	1.04 ± 0.01	1.03 ± 0.01	1.02 ± 0.01	1.01 ± 0.01
<i>FFF</i>					
10	1.10 ± 0.02	1.05 ± 0.01	1.03 ± 0.01	1.03 ± 0.01	1.02 ± 0.01
25	1.10 ± 0.02	1.06 ± 0.01	1.04 ± 0.01	1.03 ± 0.01	1.01 ± 0.01
50	1.12 ± 0.02	1.07 ± 0.01	1.06 ± 0.01	1.03 ± 0.01	1.02 ± 0.01
75	1.13 ± 0.02	1.07 ± 0.01	1.06 ± 0.01	1.05 ± 0.01	1.02 ± 0.01
100	1.19 ± 0.02	1.12 ± 0.02	1.09 ± 0.02	1.06 ± 0.01	1.03 ± 0.01



Εικόνα 19: Μέσες τιμές του ΠΕΔ για τις περιοχές ενδιαφέροντος για τα μεγέθη NX που εξετάστηκαν^[106].

Τα NX μεγέθους 25 και 100 nm υπερέχουν στην ενίσχυση της δόσης για τις δέσμες με FF. Παρουσία του FF, η μεγαλύτερη διαφορά στον ΠΕΔ ανάμεσα στα μεγέθη NX

που εξετάστηκαν σημειώθηκε σε απόσταση 0 - 100 nm, για τα NX μεγέθους 10 nm και 100 nm και ήταν ίση με 3.3%.

Στην περίπτωση των FFF δεσμών, τα NX μεγέθους 100 nm προκάλεσαν τη μέγιστη ενίσχυση της δόσης. Η μέγιστη διαφορά του ΠΕΔ ανάμεσα στα NX μεγέθους 10 nm και 100 nm υπολογίστηκε στο 8.2% στην περιοχή 0 - 100 nm.

Οι διαφορές του μέσου ΠΕΔ ανάμεσα στα διάφορα μεγέθη NX μειώθηκαν με την αύξηση του υπό εξέταση όγκου νερού. Πιο συγκεκριμένα για τις περιοχές 0 - 500 nm, 0 - 1000 nm, 0 - 2000 nm, οι διαφορές ανάμεσα στα NX 10 nm και 100 nm, ήταν ίσες με 3%, 2% και 2% για την ακτινοβολία με flattened δέσμες και 7%, 6% και 3% για FFF. Ο μέσος ΠΕΔ στην περιοχή 0 - 10,000 nm ήταν ανεξάρτητος από το μέγεθος των NX παρουσία και απουσία του FF.

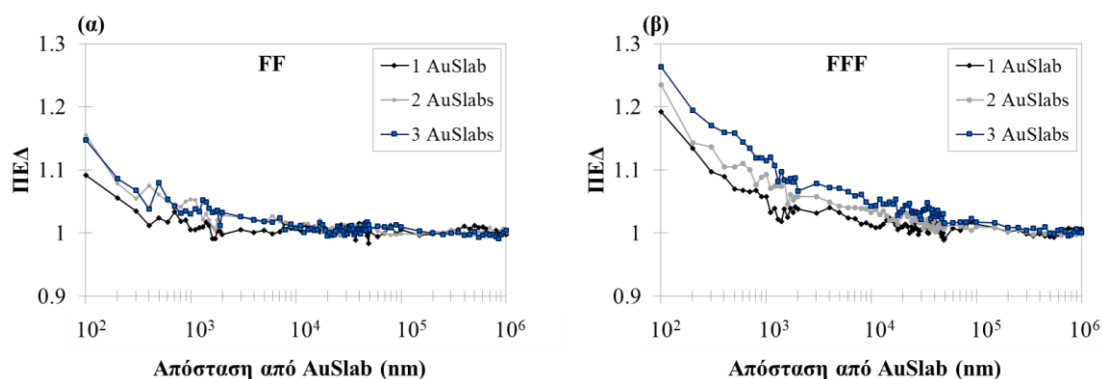
3.3 ΠΕΔ συναρτήσει της απόστασης από τα NX για τις διάφορες συγκεντρώσεις των αποικιών NX

3.3.1 AuSlabs

Στην Εικόνα 20α, β παρουσιάζονται οι τιμές του ΠΕΔ συναρτήσει της απόστασης από το τελευταίο AuSlab για μία, δύο και τρεις αποικίες NX. Για μία έως τρεις αποικίες (πάχους 100 nm) ακτινοβοληθείσες με επίπεδη δέσμη φωτονίων, ο ΠΕΔ κυμαίνεται σε ένα εύρος 0.99 ± 0.01 έως 1.15 ± 0.02 . Οι αντίστοιχες τιμές του ΠΕΔ για τις FFF δέσμες βρίσκονται στο εύρος 0.99 ± 0.01 έως 1.26 ± 0.02 . Το σφάλμα στον υπολογισμό του ΠΕΔ σε κάθε voxel ήταν μικρότερο του 2% και δεν παρουσιάζεται στα διαγράμματα για λόγους ευκρίνειας.

Οι μέγιστες διαφορές του ΠΕΔ με το διπλασιασμό και τριπλασιασμό του αριθμού των αποικιών δεν ξεπέρασαν το 6% για την ακτινοβολήση με επίπεδη δέσμη φωτονίων. Ο ΠΕΔ κυμαίνεται στα ίδια επίπεδα για ακτινοβολήση δύο και τριών αποικιών NX. Οι διαφορές μεταξύ των ΠΕΔ για τις τρεις αποικίες που μελετήθηκαν παρατηρήθηκαν έως $\sim 10 \mu\text{m}$.

Στην περίπτωση της ακτινοβολήσης με FFF δέσμη φωτονίων, οι μέγιστες διαφορές με το διπλασιασμό και τριπλασιασμό του αριθμού των αποικιών υπολογίστηκαν 6% και 8% αντίστοιχα. Οι διαφορές μεταξύ των ΠΕΔ για τις τρεις αποικίες που μελετήθηκαν σημειώθηκαν έως $\sim 50 \mu\text{m}$.



Εικόνα 20: ΠΕΔ συναρτήσει του αριθμού των AuSlabs μεγέθους 100 nm μετά από ακτινοβολήση με: (α) flattened και (β) FFF δέσμες φωτονίων.

Οι αποικίες βρίσκονταν σε βάθος 2 cm εντός του ομοιόμορφου νερού και ακτινοβολήθηκαν με δέσμη φωτονίων $5 \times 5 \text{ cm}^2$. Το σφάλμα στον υπολογισμό του ΠΕΔ ήταν μικρότερο του 2% και δεν παρουσιάζεται στα διαγράμματα για λόγους ευκρινούς απεικόνισης των καμπυλών.

Οι μέσες τιμές του ΠΕΔ για περιοχές ενδιαφέροντος 0 - 100 nm, 0 - 500 nm, 0 - 1000 nm, 0 - 2000 nm, 0 - 10,000 nm καταγράφονται στον Πίνακα 8 και

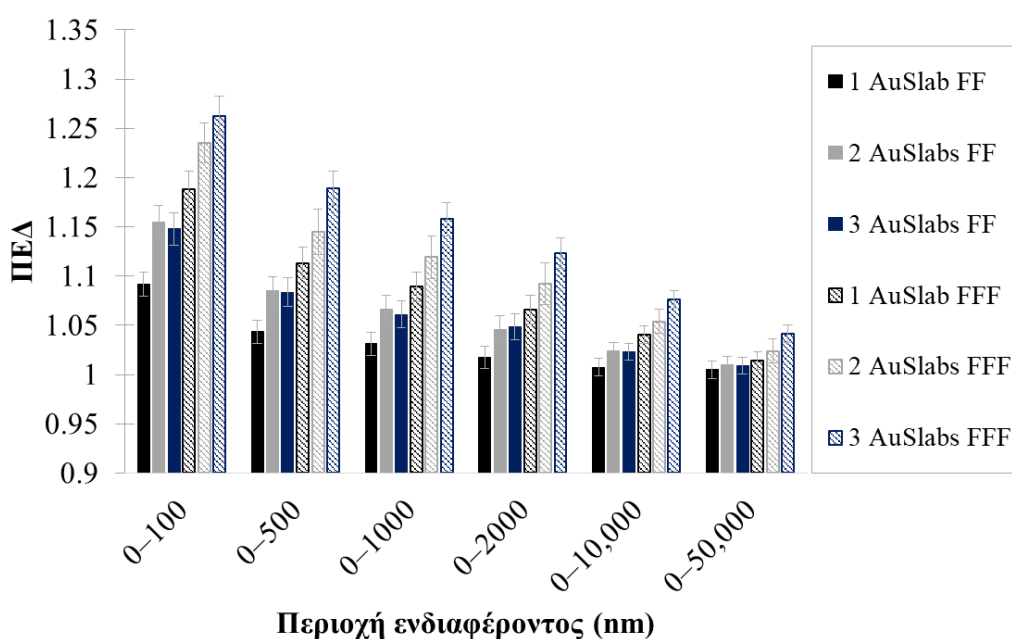
παρουσιάζονται γραφικά στην Εικόνα 21 τόσο για flattened όσο και για FFF δέσμες φωτονίων. Οι μεγαλύτερες διαφορές στο μέσο ΠΕΔ με τη συγκέντρωση σημειώθηκαν σε απόσταση 0 - 100 nm από την αποικία NX. Πιο συγκεκριμένα, σε αυτή την απόσταση από την αποικία, όταν ο αριθμός των αποικιών διπλασιάστηκε, ο ΠΕΔ αυξήθηκε κατά 6% (flattened) και 4% (FFF). Σε απόσταση 0 - 500 nm από την τελευταία αποικία, ο μέσος ΠΕΔ αυξήθηκε κατά 4% (flattened) και 3% (FFF). Για απόσταση 0 - 1 μm, η αύξηση του μέσου ΠΕΔ ήταν ίση με 3% και για τα δύο φάσματα φωτονίων. Σε εύρος 0 - 2 μm, ο μέσος ΠΕΔ αυξήθηκε κατά 3% (flattened) και 2% (FFF). Σε απόσταση 0 - 10 μm, ο μέσος ΠΕΔ παρουσίασε αύξηση 1% (flattened) και 2% (FFF). Καμία αύξηση στη μέση τιμή του ΠΕΔ δεν παρατηρήθηκε για απόσταση 0-50,000 nm με το διπλασιασμό των αποικιών.

Με τον τριπλασιασμό του αριθμού αποικιών, σε απόσταση 0 - 100 nm, ο ΠΕΔ αυξήθηκε κατά 5% (flattened) και 6% (FFF). Σε απόσταση 0 - 500 nm από την τελευταία αποικία, ο μέσος ΠΕΔ αυξήθηκε κατά 4% (flattened) και 7% (FFF). Για απόσταση 0 - 1 μm, η αύξηση του μέσου ΠΕΔ ήταν ίση με 3% (flattened) και 6% (FFF). Σε εύρος 0 - 2 μm, ο μέσος ΠΕΔ αυξήθηκε κατά 3% (flattened) και 5% (FFF). Σε απόσταση 0 - 10 μm και 0 - 50 μm, ο μέσος ΠΕΔ παρουσίασε αύξηση 1% (flattened) και 3% (FFF).

Στην περίπτωση της ακτινοβολήσης με επίπεδη δέσμη φωτονίων, η αύξηση του αριθμού των αποικιών από δύο σε τρεις δε μετέβαλε το μέσο ΠΕΔ στα εύρη των αποστάσεων που μελετήθηκαν. Η αφαίρεση του FF από τη δέσμη οδήγησε σε αύξηση του μέσου ΠΕΔ κατά 2 - 4% όταν ο αριθμός των ακτινοβοληθέντων αποικιών αυξήθηκε από δύο σε τρεις.

Πίνακας 8: Μέσες τιμές του ΠΕΔ συναρτήσει του αριθμού των AuSlabs μεγέθους 100 nm για τις περιοχές ενδιαφέροντος. Η πρώτη στήλη (#) αποτυπώνει τον αριθμό των αποικιών στο ομοίωμα νερού.

#	Περιοχή ενδιαφέροντος (nm)					
	0-100	0-500	0-1000	0-2000	0-10,000	0-50,000
<i>flattened</i>						
1	1.09 ± 0.01	1.04 ± 0.01	1.03 ± 0.01	1.02 ± 0.01	1.01 ± 0.01	1.01 ± 0.01
2	1.15 ± 0.02	1.08 ± 0.01	1.07 ± 0.01	1.05 ± 0.01	1.02 ± 0.01	1.01 ± 0.01
3	1.15 ± 0.02	1.08 ± 0.01	1.06 ± 0.01	1.05 ± 0.01	1.02 ± 0.01	1.01 ± 0.01
<i>FFF</i>						
1	1.19 ± 0.02	1.11 ± 0.02	1.09 ± 0.02	1.07 ± 0.01	1.04 ± 0.02	1.01 ± 0.02
2	1.24 ± 0.02	1.14 ± 0.02	1.12 ± 0.02	1.09 ± 0.02	1.05 ± 0.02	1.02 ± 0.01
3	1.26 ± 0.02	1.19 ± 0.02	1.16 ± 0.02	1.12 ± 0.02	1.08 ± 0.02	1.04 ± 0.01

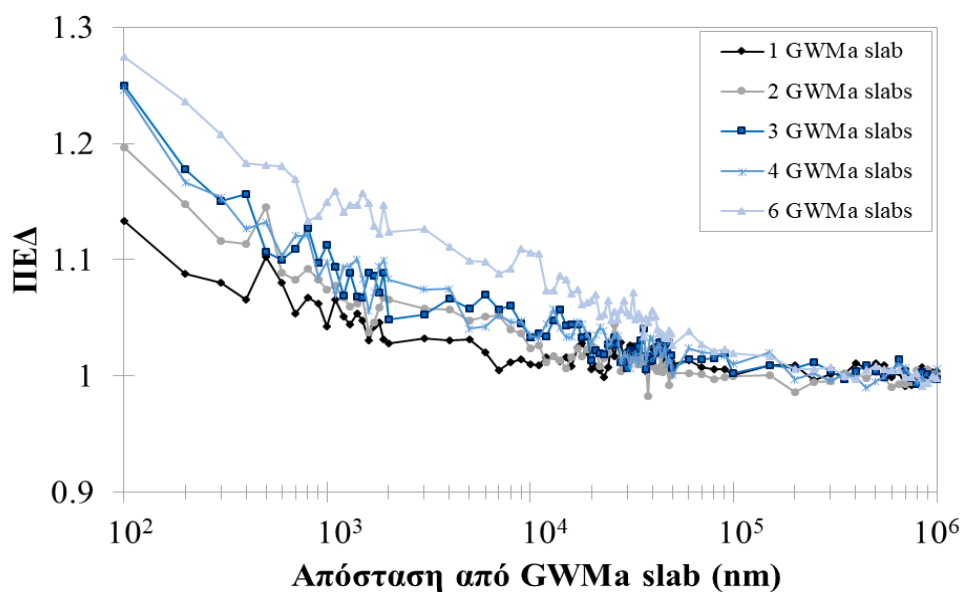


Εικόνα 21: Μέσες τιμές του ΠΕΔ για τις περιοχές ενδιαφέροντος συναρτήσει του αριθμού των AuSlabs μεγέθους 100 nm ^[106].

3.3.2 GWMa slabs

Στην Εικόνα 22 παρουσιάζονται οι τιμές του ΠΕΔ συναρτήσει της απόστασης από το τελευταίο GWMa slab για μία, δύο και τρεις αποικίες πυκνότητας 18.4 gr/cm³. Για ένα έως έξι GWMa slabs των 100 nm, ακτινοβοληθέντα με FFF δέσμη, ο ΠΕΔ κυμαίνεται σε ένα εύρος 0.99 ± 0.01 έως 1.27 ± 0.02. Το σφάλμα στον υπολογισμό του ΠΕΔ σε κάθε voxel ήταν μικρότερο του 2% και δεν παρουσιάζεται στα διαγράμματα για λόγους ευκρίνειας.

Κατά το διπλασιασμό και τριπλασιασμό του αριθμού των GWMa slabs, ο ΠΕΔ σημείωσε αύξηση έως 6% και 11%. Ακτινοβολήση τετραπλάσιου και εξαπλάσιου αριθμού GWMa slabs επέφερε έως 10% και 14% αντίστοιχα αύξηση του ΠΕΔ. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στον ΠΕΔ ανάμεσα στην ακτινοβολήση τριών και τεσσάρων GWMa slabs. Οι διαφορές μεταξύ των ΠΕΔ για τις 6 αποικίες που μελετήθηκαν, καταγράφηκαν σε απόσταση έως ~100 nm.



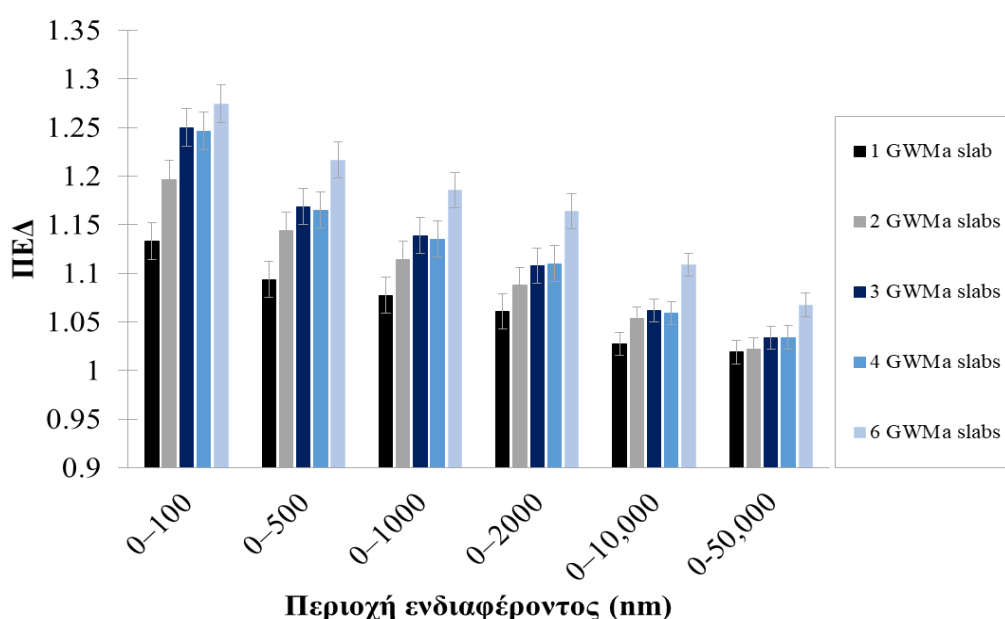
Εικόνα 22: ΠΕΔ συναρτήσεως του αριθμού των GWMa slabs μεγέθους 100 nm.

Οι αποικίες βρίσκονταν σε βάθος 2 cm εντός του ομοιώματος νερού, σε απόσταση 100 nm ή μία από την άλλη και ακτινοβολήθηκαν με FFF δέσμη φωτονίων $5 \times 5 \text{ cm}^2$. Το σφάλμα στον υπολογισμό του ΠΕΔ ήταν μικρότερο του 2% και δεν παρουσιάζεται στα διαγράμματα για λόγους ευκρινούς απεικόνισης των καμπυλών.

Οι μέσες τιμές του ΠΕΔ για περιοχές ενδιαφέροντος 0 - 100 nm, 0 - 500 nm, 0 - 1000 nm, 0 - 2000 nm, 0 - 10,000 nm καταγράφονται στον Πίνακα 9 και παρουσιάζονται γραφικά στην Εικόνα 23. Η αύξηση του ΠΕΔ με το διπλασιασμό και τριπλασιασμό των GWMa slabs, διαφοροποιείται ανάλογα με τον αριθμό των slabs που βρίσκονται εντός του ομοιώματος νερού. Πιο συγκεκριμένα, ο μέσος ΠΕΔ αυξήθηκε κατά 2 - 6%, 3 - 5%, 3 - 4%, 2 - 5% και 1 - 4% στις υποπεριοχές 0 - 100 nm, 0 - 500 nm, 0 - 1000 nm, 0 - 2000 nm, 0 - 10,000 nm και 0 - 50,000 nm αντίστοιχα όταν ο αριθμός των slabs διπλασιάστηκε. Κατά τον τριπλασιασμό του αριθμού των slabs, ο μέσος ΠΕΔ αυξήθηκε κατά 6 - 11%, 7%, 6 - 7%, 5 - 6%, 1 - 4% στις υποπεριοχές 0 - 100 nm, 0 - 500 nm, 0 - 1000 nm, 0 - 2000 nm, 0 - 10,000 nm και 0 - 50,000 nm αντίστοιχα. Σε αυτό το σενάριο (6 GMWa) παρατηρήθηκε η υψηλότερη τιμή του μέσου ΠΕΔ για την περιοχή ενδιαφέροντος 0 - 50,000 nm (~1.08).

Πίνακας 9: Μέσες τιμές του ΠΕΔ συναρτήσει του αριθμού των GWMa slabs μεγέθους 100 nm για τις περιοχές ενδιαφέροντος. Η πρώτη στήλη (#) αποτυπώνει τον αριθμό των αποικιών στο ομοίωμα νερού.

#	Περιοχή ενδιαφέροντος (nm)					
	0-100	0-500	0-1000	0-2000	0-10,000	0-50,000
1	1.13 ± 0.02	1.09 ± 0.02	1.08 ± 0.02	1.06 ± 0.02	1.03 ± 0.01	1.02 ± 0.01
2	1.20 ± 0.02	1.14 ± 0.02	1.11 ± 0.02	1.09 ± 0.02	1.05 ± 0.01	1.02 ± 0.01
3	1.25 ± 0.02	1.17 ± 0.02	1.14 ± 0.02	1.11 ± 0.02	1.07 ± 0.01	1.03 ± 0.01
4	1.25 ± 0.02	1.17 ± 0.02	1.14 ± 0.02	1.11 ± 0.02	1.06 ± 0.01	1.03 ± 0.01
6	1.27 ± 0.02	1.22 ± 0.02	1.19 ± 0.02	1.16 ± 0.02	1.11 ± 0.01	1.07 ± 0.01

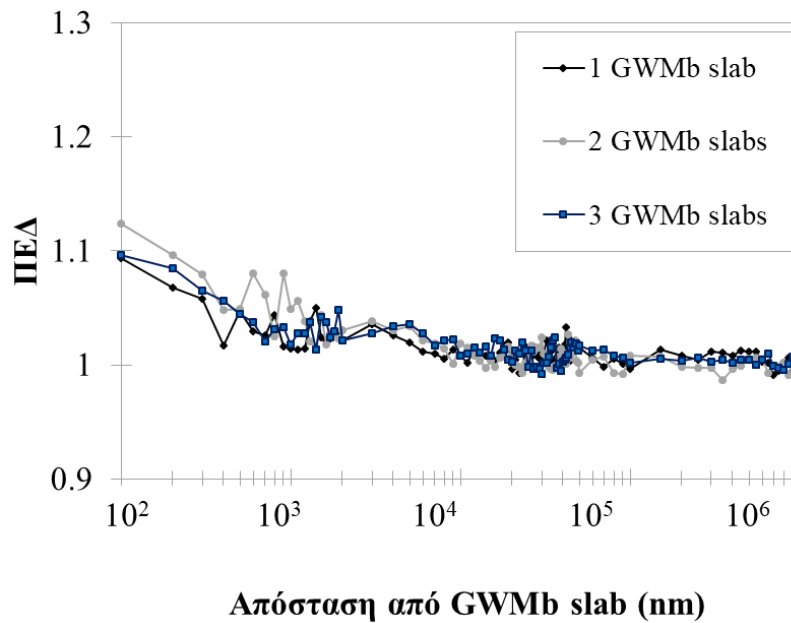


Εικόνα 23: Μέσες τιμές του ΠΕΔ συναρτήσει του αριθμού των GWMa slabs μεγέθους 100 nm.

3.3.3 GWMb slabs

Στην Εικόνα 24 παρουσιάζονται οι τιμές του ΠΕΔ συναρτήσει της απόστασης από το τελευταίο GWMb slab για μία, δύο και τρεις αποικίες πυκνότητας 13.4 g/cm³. Για ένα έως τρία GWMb slabs των 100 nm, ακτινοβοληθέντα με FFF δέσμη, ο ΠΕΔ κυμαίνεται σε ένα εύρος 0.99 ± 0.01 έως 1.12 ± 0.02. Το σφάλμα στον υπολογισμό του ΠΕΔ σε κάθε voxel ήταν μικρότερο του 2% και δεν παρουσιάζεται στα διαγράμματα για λόγους ευκρίνειας.

Κατά το διπλασιασμό και τριπλασιασμό του αριθμού των GWMb slabs, ο ΠΕΔ σημείωσε αύξηση έως 6% και 4%. Οι διαφορές μεταξύ των ΠΕΔ για τις 6 αποικίες που μελετήθηκαν παρατηρήθηκαν σε απόσταση έως ~10 μm.

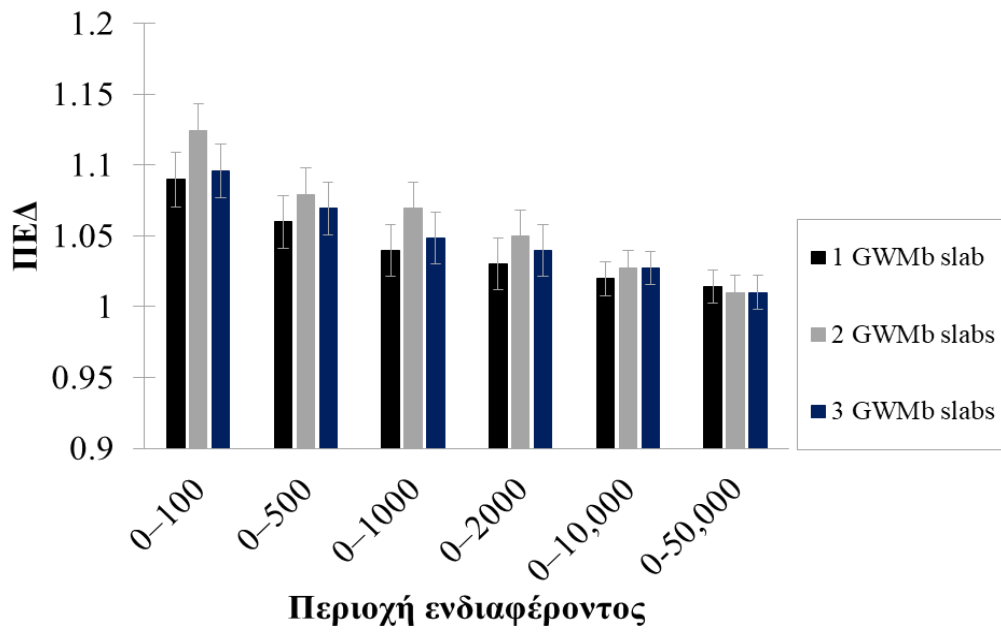


Εικόνα 24: ΠΕΔ συναρτήσει του αριθμού των GWMb slabs μεγέθους 100 nm. Οι αποικίες βρίσκονται σε βάθος 2 cm εντός του ομοιώματος νερού, σε απόσταση 100 nm και ακτινοβολήθηκαν με FFF δέσμη φωτονίων $5 \times 5 \text{ cm}^2$. Το σφάλμα στον υπολογισμό του ΠΕΔ ήταν μικρότερο του 2% και δεν παρουσιάζεται στα διαγράμματα για λόγους ευκρινούς απεικόνισης των καμπυλών.

Οι μέσες τιμές του ΠΕΔ για περιοχές ενδιαφέροντος 0 - 100 nm, 0 - 500 nm, 0 - 1000 nm, 0 - 2000 nm, 0 - 10,000 nm και 0 - 50,000 nm καταγράφονται στον Πίνακα 10 και παρουσιάζονται γραφικά στην Εικόνα 25. Παρατηρείται πως ο μέσος ΠΕΔ αυξήθηκε κατά 3%, 2%, 3% και 1% στις περιοχές 0 - 100 nm, 0 - 500 nm, 0 - 1000 nm, 0 - 2000 nm και 0 - 10,000 nm αντίστοιχα όταν ο αριθμός των GWMb slabs διπλασιάστηκε. Κατά τον τριπλασιασμό του αριθμού των slabs, ο μέσος ΠΕΔ παρουσίασε αύξηση της τάξης του 1%.

Πίνακας 10: Μέσες τιμές του ΠΕΔ συναρτήσει του αριθμού των GWMb slabs μεγέθους 100 nm για τις περιοχές ενδιαφέροντος. Η πρώτη στήλη (#) αποτυπώνει τον αριθμό των αποικιών στο ομοίωμα νερού.

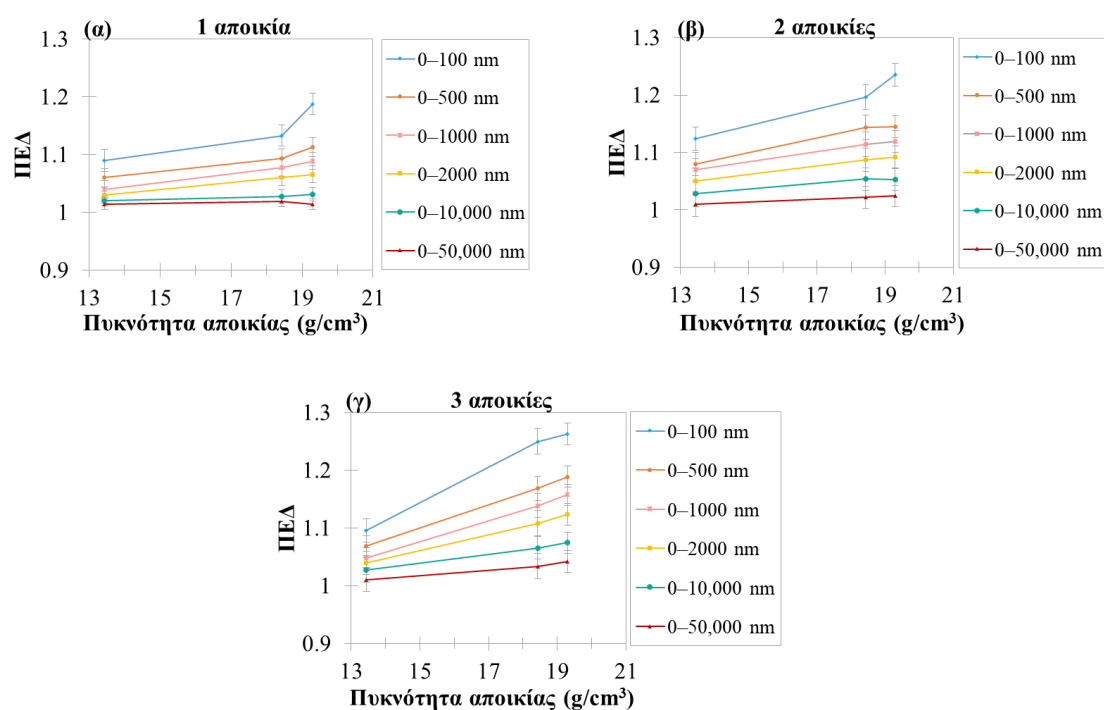
#	Περιοχή ενδιαφέροντος (nm)					
	0-100	0-500	0-1000	0-2000	0-10,000	0-50,000
1	1.09 ± 0.02	1.06 ± 0.02	1.04 ± 0.02	1.03 ± 0.02	1.02 ± 0.01	1.01 ± 0.01
2	1.12 ± 0.02	1.08 ± 0.02	1.07 ± 0.02	1.05 ± 0.02	1.03 ± 0.01	1.01 ± 0.01
3	1.10 ± 0.02	1.07 ± 0.02	1.05 ± 0.02	1.04 ± 0.02	1.03 ± 0.01	1.01 ± 0.01



Εικόνα 25: Μέσες τιμές του ΠΕΔ συναρτήσει του αριθμού των GWMb slabs μεγέθους 100 nm.

3.4 ΠΕΔ συναρτήσει της πυκνότητας των αποικιών NX

Στην Εικόνα 26 παρουσιάζονται οι μέσες τιμές του ΠΕΔ ανά περιοχή ενδιαφέροντος, για τις διαφορετικές πυκνότητες και συγκεντρώσεις αποικιών NX. Με αύξηση της πυκνότητας των αποικιών NX, ο μέσος ΠΕΔ αυξήθηκε σε όλες τις περιοχές ενδιαφέροντος, με τις μεγαλύτερες διαφορές να παρουσιάζονται στις κοντινότερες αποστάσεις από τις αποικίες. Οι διαφορές στο μέσο ΠΕΔ ανάμεσα στο GWMa και στο AuSlab βρίσκονται σε εύρος 0 - 5% ανάλογα με τον αριθμό των αποικιών στο ομοίωμα νερού. Ο μέσος ΠΕΔ στην περίπτωση του GWMb υπολογίστηκε μικρότερος του AuSlab κατά 0 - 13%.



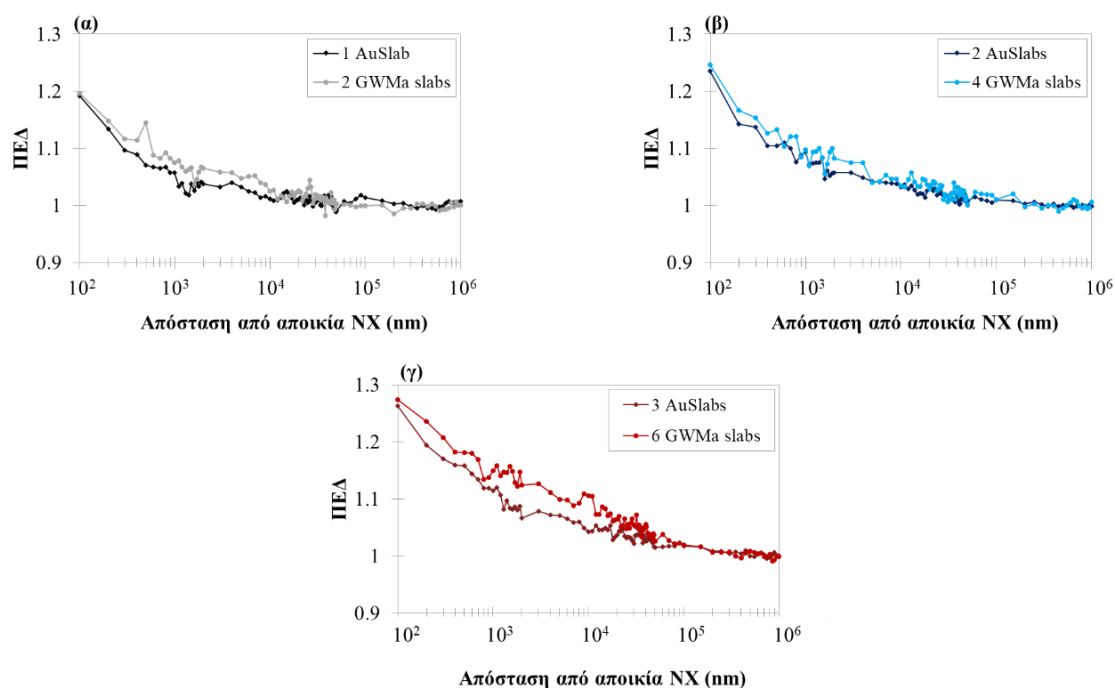
Εικόνα 26: Μέσες τιμές του ΠΕΔ συναρτήσει της πυκνότητας αποικιών μεγέθους 100 nm, για:

(α) 1 (β) 2 και (γ) 3 αποικίες.

Οι αποικίες βρίσκονταν σε βάθος 2 cm εντός του ομοιώματος νερού, σε απόσταση 100 nm και ακτινοβολήθηκαν με FFF δέσμη φωτονίων $5 \times 5 \text{ cm}^2$ [106].

3.5 Σύγκριση ΠΕΔ συναρτήσεως της απόστασης από την τελευταία αποικία NX για την ίδια μάζα χρυσού

Στην Εικόνα 27α, β, γ παρουσιάζονται οι τιμές του ΠΕΔ συναρτήσεως της απόστασης από την τελευταία αποικία NX όταν η ίδια μάζα χρυσού (3, 6, 9 mg) έχει εμποτιστεί στο ομοίωμα νερού. Σε κάθε περίπτωση, για την ίδια μάζα χρυσού, η κατανομή πολλαπλών αποικιών με μικρότερη συγκέντρωση NX σε αυτές (2n GWMa), προκαλούν υψηλότερη ενίσχυση της δόσης συγκρινόμενες με μικρότερο αριθμό αποικιών με μεγαλύτερη συγκέντρωση NX (AuSlabs). Για τα 3, 6 και 9 mg χρυσού, οι διαφορές αυτές ήταν εμφανείς σε αποστάσεις έως ~12, ~19, ~40 μm από τις αποικίες NX αντίστοιχα.



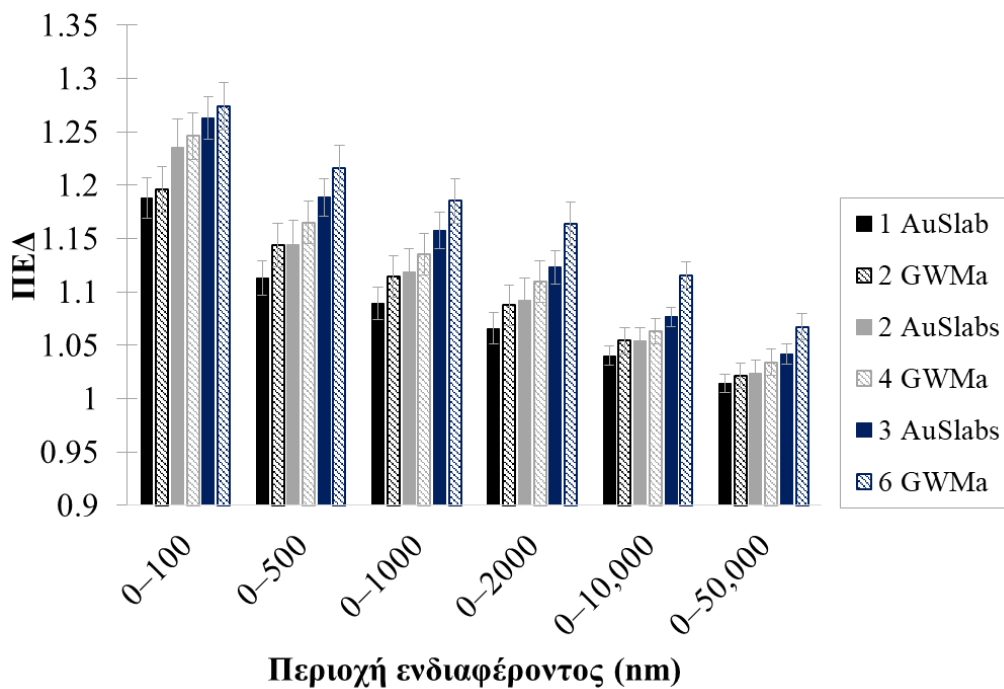
Εικόνα 27: ΠΕΔ συναρτήσεως της απόστασης από μοντέλα αποικιών NX μεγέθους 100 nm για: (α) 3 mg, (β) 6 mg, (γ) 9 mg χρυσού.

Οι αποικίες βρίσκονταν σε βάθος 2 cm εντός του ομοιώματος νερού, σε απόσταση 100 nm και ακτινοβολήθηκαν με FFF δέσμη φωτονίων $5 \times 5 \text{ cm}^2$. Το σφάλμα στον υπολογισμό του ΠΕΔ ήταν μικρότερο του 2% και δεν παρουσιάζεται στα διαγράμματα για λόγους ευκρινούς απεικόνισης των καμπυλών.

Προκειμένου να πραγματοποιηθεί μια εκτίμηση της «εμβέλειας» της ενίσχυσης δόσης, ορίστηκε η αύξηση της τάξης του 4% ως δυνητικά σημαντική. Οι μέγιστες αποστάσεις από την τελευταία αποικία NX όπου ο ΠΕΔ παραμένει $\geq 1.04 \pm 0.01$ είναι σχεδόν διπλάσιες στην περίπτωση των 2n GWMa slabs σε σχέση με τα nAuSlabs. Πιο συγκεκριμένα, για την κατανομή 3 mg χρυσού στο ομοίωμα νερού, οι αποστάσεις για 1 AuSlab και 2 GWMa είναι 4 και 9 μm αντίστοιχα. Αυξάνοντας τη μάζα του χρυσού σε 6 mg, οι αποστάσεις υπολογίστηκαν 11 μm (2 AuSlabs) και 26 μm (4 GWMa slabs).

Στην περίπτωση των 9 mg, οι αποστάσεις για 3 AuSlabs και 6 GWMa slabs είναι 36 και 70 μm αντίστοιχα.

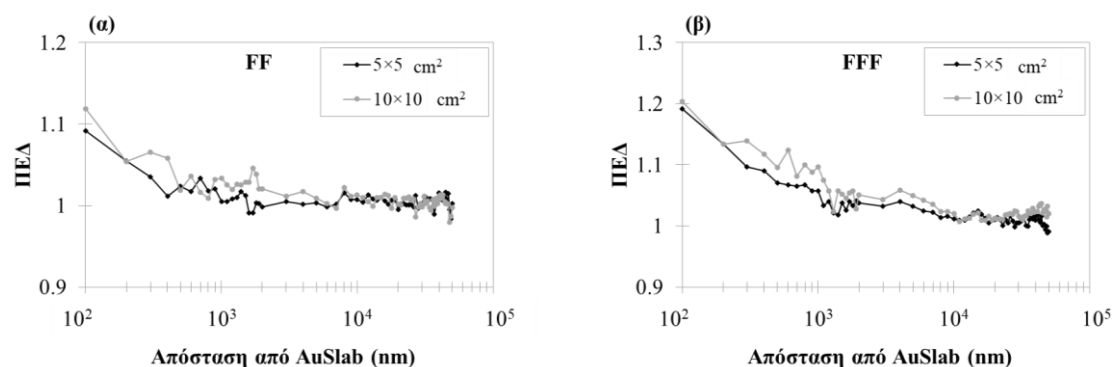
Οι μέσες τιμές του ΠΕΔ για περιοχές ενδιαφέροντος 0 - 100 nm, 0 - 500 nm, 0 - 1000 nm, 0 - 2000 nm, 0 - 10,000 nm και 0 - 50,000 nm παρουσιάζονται γραφικά στην Εικόνα 28. Ο μέσος ΠΕΔ αυξήθηκε κατά 1%, 2 - 3%, 1 - 2%, 2 - 4%, 1 - 4% και 1 - 2% στις περιοχές 0 - 100 nm, 0 - 500 nm, 0 - 1000 nm, 0 - 2000 nm, 0 - 10,000 nm και 0 - 50,000 nm αντίστοιχα όταν τα NX συγκεντρώθηκαν στα GWMa slabs αντί για τα AuSlabs.



Εικόνα 28: Μέσες τιμές του ΠΕΔ συναρτήσει του μοντέλου των αποικιών NX μεγέθους 100 nm.

3.6 ΠΕΔ συναρτήσεις του μεγέθους πεδίου των φωτονίων

Στην Εικόνα 29 α,β παρουσιάζονται οι τιμές του ΠΕΔ συναρτήσεις της απόστασης από της αποικίες NX μετά από ακτινοβολήση με πεδία φωτονίων διαφορετικών μεγεθών ($5 \times 5 \text{ cm}^2$ και $10 \times 10 \text{ cm}^2$) στο ομοίωμα νερού με (α) και χωρίς (β) το FF. Ο ΠΕΔ αυξήθηκε με το μέγεθος πεδίου. Οι διαφορές στις τιμές του ΠΕΔ που παρατηρούνται υπολογίστηκαν σε ένα εύρος 1 - 5% και 1 - 6% για flattened και FFF δέσμη φωτονίων στα διάφορα σημεία μέτρησης έως τα 10 μm περίπου. Οι διαφορές μεταξύ των δύο πεδίων δε φαίνεται να επηρεάζονται από την ύπαρξη του FF στο γ.ε. .



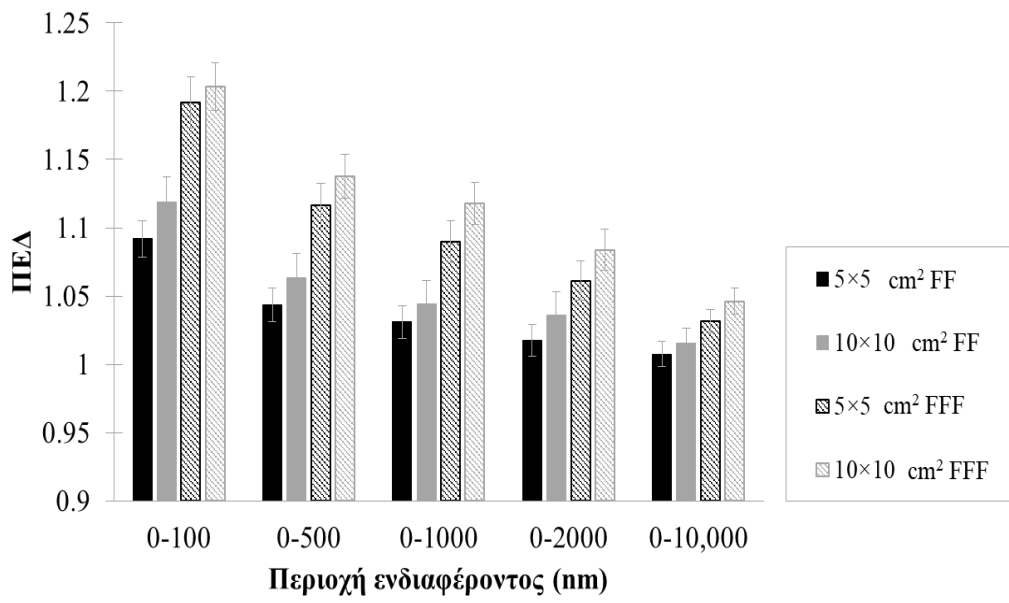
Εικόνα 29: ΠΕΔ συναρτήσεις της απόστασης από AuSlab μεγέθους 100 nm μετά από ακτινοβολήση με: (α) flattened και (β) FFF δέσμες φωτονίων.

Οι αποικίες βρισκόταν σε βάθος 2 cm εντός του ομοιώματος νερού και ακτινοβολήθηκαν με δέσμες φωτονίων 5×5 και $10 \times 10 \text{ cm}^2$. Το σφάλμα στον υπολογισμό του ΠΕΔ ήταν μικρότερο του 2% και δεν παρουσιάζεται στα διαγράμματα για λόγους ευκρινούς απεικόνισης των καμπυλών.

Οι μέσες τιμές του ΠΕΔ για της περιοχές ενδιαφέροντος 0 - 100 nm, 0 - 500 nm, 0 - 1000 nm, 0 - 2000 nm και 0 - 10,000 nm καταγράφονται στον Πίνακα 11 και παρουσιάζονται γραφικά στην Εικόνα 30. Οι τιμές του μέσου ΠΕΔ αυξήθηκαν κατά 1 - 2% (flattened) και 1 - 3% (FFF) με τη συγκεκριμένη αύξηση του μεγέθους του πεδίου ακτινοβολήσης.

Πίνακας 11: Μέσες τιμές του ΠΕΔ για την ακτινοβολήση AuSlab μεγέθους 100 nm με διαφορετικά μεγέθη πεδίων φωτονίων στις περιοχές ενδιαφέροντος.

Μέγεθος πεδίου (cm^2)	Περιοχή ενδιαφέροντος (nm)				
	0-100	0-500	0-1000	0-2000	0-10,000
	<i>flattened</i>				
5×5	1.09 ± 0.01	1.04 ± 0.01	1.03 ± 0.01	1.02 ± 0.01	1.01 ± 0.01
10×10	1.12 ± 0.02	1.06 ± 0.02	1.04 ± 0.02	1.04 ± 0.02	1.02 ± 0.01
	<i>FFF</i>				
5×5	1.19 ± 0.02	1.12 ± 0.02	1.09 ± 0.02	1.06 ± 0.01	1.03 ± 0.01
10×10	1.20 ± 0.02	1.14 ± 0.02	1.12 ± 0.02	1.08 ± 0.02	1.05 ± 0.01

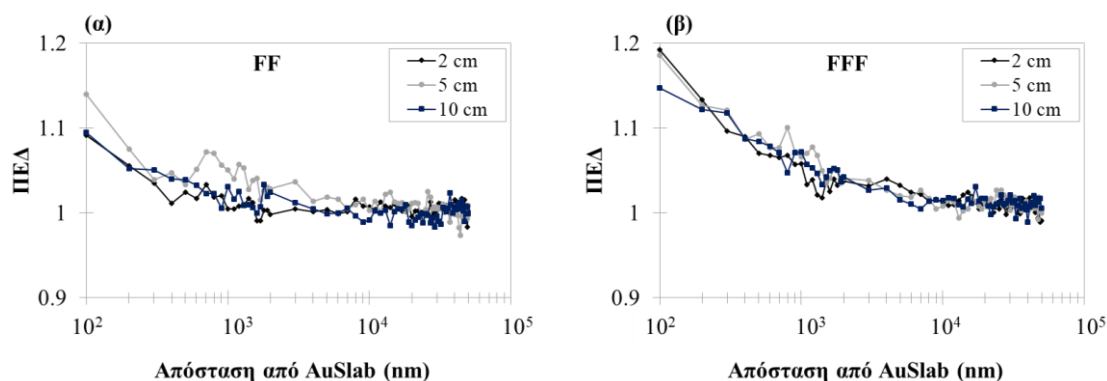


Εικόνα 30: Μέσες τιμές του ΠΕΔ για την ακτινοβολία AuSlab μεγέθους 100 nm με διαφορετικά μεγέθη πεδίων φωτονίων στις περιοχές ενδιαφέροντος.

3.6 ΠΕΔ συναρτήσσει του βάθους των αποικιών στο ομοίωμα νερού

Στην Εικόνα 31 αναπαριστώνται οι τιμές του ΠΕΔ συναρτήσσει του βάθους (2, 5 και 10 cm) στο οποίο βρίσκονται οι αποικίες NX. Οι τιμές αυτές προέκυψαν μετά την ακτινοβολήση πεδίου φωτονίων $5 \times 5 \text{ cm}^2$ με (Εικόνα 31α) και χωρίς (Εικόνα 31β) το FF.

Ο ΠΕΔ φαίνεται να είναι μεγαλύτερος σε βάθος 5 cm έναντι των 2 και 10 cm στην περίπτωση των flattened δεσμών. Οι διαφορές της τιμές του ΠΕΔ παρατηρήθηκαν σε απόσταση έως 10 μm από της αποικίες NX και υπολογίστηκαν σε ένα εύρος 1-6% ανάλογα με το σημείο της μέτρησης. Για ακτινοβολήση με FFF δέσμες φωτονίων, οι διαφορές στον ΠΕΔ ήταν αμελητέες.



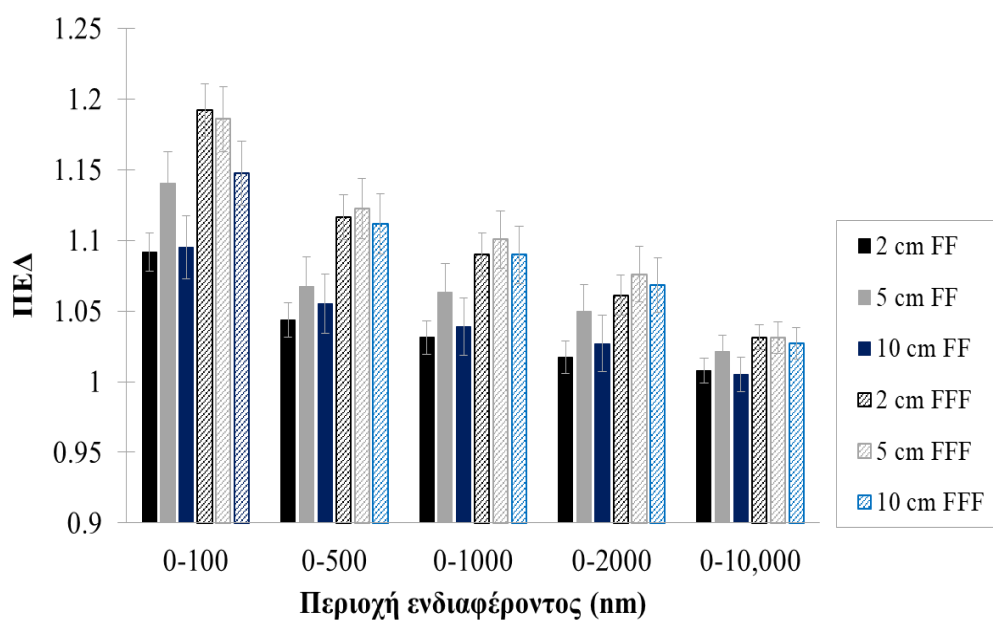
Εικόνα 31: ΠΕΔ συναρτήσσει της απόστασης από AuSlab μεγέθους 100 nm μετά από ακτινοβολήση με: (α) flattened και (β) FFF δέσμες φωτονίων.

Οι αποικίες ακτινοβολήθηκαν με δέσμη φωτονίων $5 \times 5 \text{ cm}^2$ και τοποθετήθηκαν σε βάθη 2, 5 και 10 cm εντός του ομοιώματος νερού. Το σφάλμα στον υπολογισμό του ΠΕΔ ήταν μικρότερο του 2% και δεν παρουσιάζεται στα διαγράμματα για λόγους ευκρινούς απεικόνισης των καμπυλών.

Οι μέσες τιμές του ΠΕΔ για της περιοχές ενδιαφέροντος 0 - 100 nm, 0 - 500 nm, 0 - 1000 nm, 0 - 2000 nm και 0 - 10,000 nm καταγράφονται στον Πίνακα 12 και παρουσιάζονται γραφικά στην Εικόνα 32. Ο μέσος ΠΕΔ ήταν μεγαλύτερος κατά 1 - 4% (flattened) και 1 - 3% (FFF) με την τοποθέτηση του AuSlab σε βάθος 5 cm. Ο μέσος ΠΕΔ μεταξύ των 2 και 10 cm δεν παρουσίασε διαφορές μεγαλύτερες του 1%. Μόνη εξαίρεση είναι η περιοχή 0 - 100 nm όπου ο ΠΕΔ στα 10 cm ήταν κατά 4% υψηλότερος από τα 2 cm για την ακτινοβολήση με FFF δέσμη φωτονίων.

Πίνακας 12: Μέσες τιμές του ΠΕΔ για την ακτινοβόληση AuSlab μεγέθους 100 nm σε διαφορετικά βάθη στις περιοχές ενδιαφέροντος.

Βάθος στο νερό (cm)	Περιοχή ενδιαφέροντος (nm)				
	0-100	0-500	0-1000	0-2000	0-10,000
<i>flattened</i>					
2	1.09 ± 0.01	1.04 ± 0.01	1.03 ± 0.01	1.02 ± 0.01	1.01 ± 0.01
5	1.14 ± 0.02	1.07 ± 0.02	1.06 ± 0.02	1.05 ± 0.02	1.02 ± 0.01
10	1.09 ± 0.02	1.06 ± 0.02	1.04 ± 0.02	1.03 ± 0.02	1.01 ± 0.01
<i>FFF</i>					
2	1.19 ± 0.02	1.12 ± 0.02	1.09 ± 0.02	1.06 ± 0.01	1.03 ± 0.01
5	1.19 ± 0.02	1.12 ± 0.02	1.10 ± 0.02	1.08 ± 0.02	1.03 ± 0.01
10	1.15 ± 0.02	1.11 ± 0.02	1.09 ± 0.02	1.07 ± 0.02	1.03 ± 0.01



Εικόνα 32: Μέσες τιμές του ΠΕΔ για την ακτινοβόληση AuSlab μεγέθους 100 nm σε διαφορετικά βάθη στις περιοχές ενδιαφέροντος.

3.7 Συγκεντρωτικές τιμές μέσου ΠΕΔ στις περιοχές ενδιαφέροντος για αποικία NX πλευρικών διαστάσεων $4 \times 4 \text{ cm}^2$

Στον Πίνακα 13 συνοψίζεται το εύρος του μέσου ΠΕΔ ανά περιοχή ενδιαφέροντος. Οι μεγαλύτερες τιμές σημειώθηκαν για αποστάσεις 0 - 100 nm από την αποικία των NX. Για κάθε περιοχή, η ελάχιστη τιμή του ΠΕΔ αντιστοιχεί στην ακτινοβολία της αποικίας μεγέθους 10 nm με δέσμη φωτονίων παρουσία του φίλτρου επιπέδωσης. Η μέγιστη τιμή του ΠΕΔ αντιστοιχεί στην ακτινοβολία των 6 GWMa slabs μεγέθους 100 nm με FFF δέσμη φωτονίων.

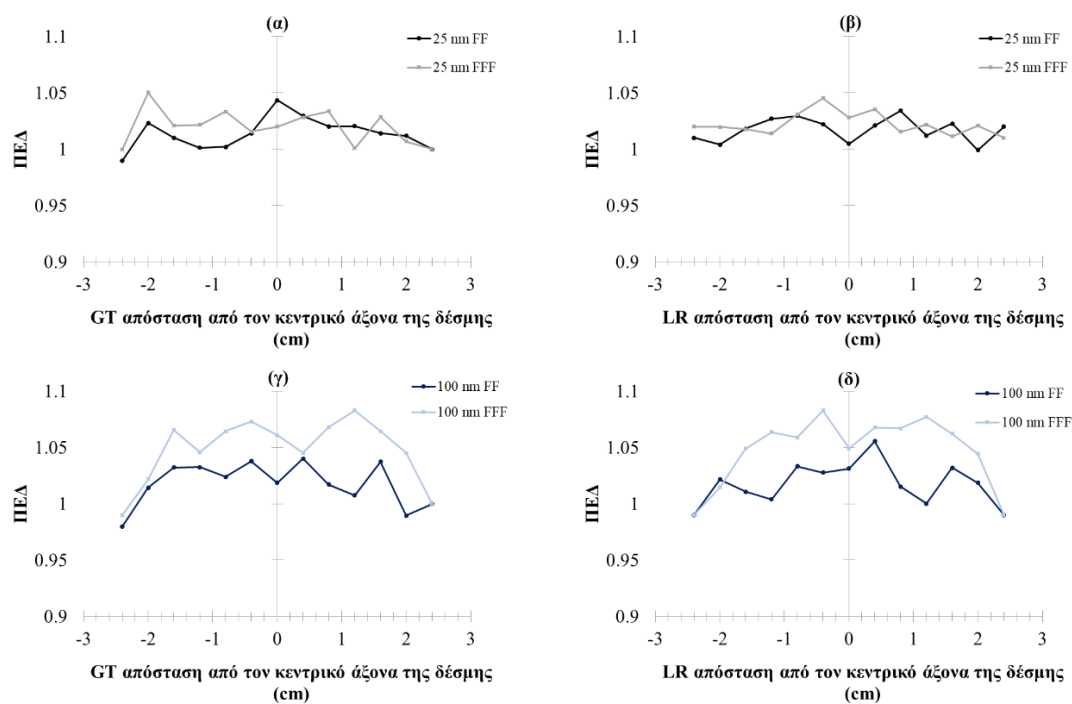
Πίνακας 13: Μέσες τιμές του ΠΕΔ που υπολογίστηκαν για αποικία NX $4 \times 4 \text{ cm}^2$ στις περιοχές ενδιαφέροντος.

ΠΕΔ	Περιοχή ενδιαφέροντος (nm)				
	0-100	0-500	0-1000	0-2000	0-10,000
min	1.06 ± 0.01	1.01 ± 0.01	1.01 ± 0.01	1 ± 0.01	0.99 ± 0.01
max	1.27 ± 0.02	1.22 ± 0.02	1.19 ± 0.02	1.16 ± 0.02	1.11 ± 0.01

3.8 ΠΕΔ συναρτήσεως της απόστασης από τον κεντρικό άξονα της δέσμης φωτονίων

3.8.1 Αποικία NX $4 \times 4 \text{ cm}^2$

Στην Εικόνα 33 παρουσιάζεται ο μέσος ΠΕΔ συναρτήσεως των πλευρικών αποστάσεων από τον κεντρικό άξονα της δέσμης φωτονίων. Οι προσομοιώσεις πραγματοποιήθηκαν για δύο μεγέθη AuNPs (25 και 100 nm). Οι αποικίες ακτινοβολήθηκαν με flattened και FFF δέσμη φωτονίων. Όπως φαίνεται και στις αντίστοιχες εικόνες, ο ΠΕΔ εμφάνισε μικρές αποκλίσεις με την απόσταση από τον κεντρικό άξονα, οι περισσότερες από τις οποίες είναι εντός της υπολογισμένης στατιστικής αβεβαιότητας (~2%). Οι μεγαλύτερες διαφορές σημειώθηκαν στην περίπτωση των NX μεγέθους 100 nm και ειδικότερα στα σημεία μέτρησης που ανήκουν σε περιοχές που δεν προβάλλονται κάτω από τα NX. Κατά τη δοσιμέτρηση περιοχής $4 \times 4 \text{ cm}^2$ ακριβώς κάτω από την αποικία NX, για μέγεθος NX 25 nm ο ΠΕΔ υπολογίστηκε σε εύρος 0.91 ± 0.04 έως 1.12 ± 0.05 και 0.91 ± 0.03 έως 1.15 ± 0.05 για flattened και FFF δέσμες φωτονίων. Τα αντίστοιχα εύρη για τα NX μεγέθους 100 nm υπολογίστηκαν 0.92 ± 0.04 έως 1.14 ± 0.05 και 0.93 ± 0.03 έως 1.18 ± 0.05 .



Εικόνα 33: ΠΕΔ συναρτήσεως της απόστασης από τον κεντρικό άξονα της δέσμης, όπως προέκυψε μετά την ακτινοβολή αποικίας NX (α,β) 25 nm, (γ,δ) 100 nm, διαστάσεων $4 \times 4 \text{ cm}^2$ με $5 \times 5 \text{ cm}^2$ δέσμη φωτονίων 6 MV. Το σφάλμα στον υπολογισμό του ΠΕΔ ήταν μικρότερο του 2% και δεν παρουσιάζεται στα διαγράμματα για λόγους ευκρινούς απεικόνισης των καμπυλών.

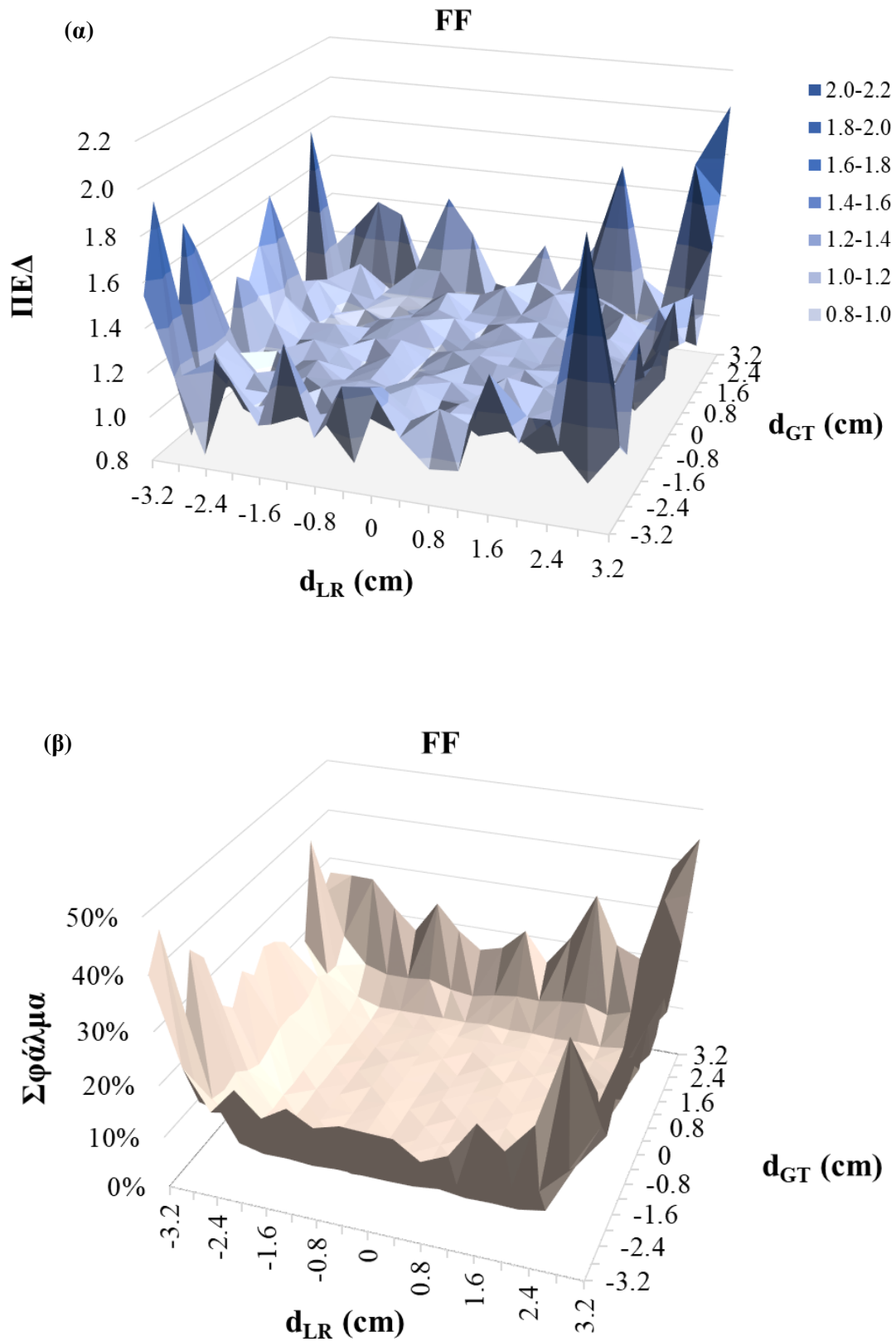
3.8.2. Αποικία AuNPs $6.8 \times 6.8 \text{ cm}^2$

3.8.2.1 Ακτινοβολήση NX με πεδίο φωτονίων $5 \times 5 \text{ cm}^2$ διαμορφωμένο μόνο από τα διαφράγματα του γ.ε.

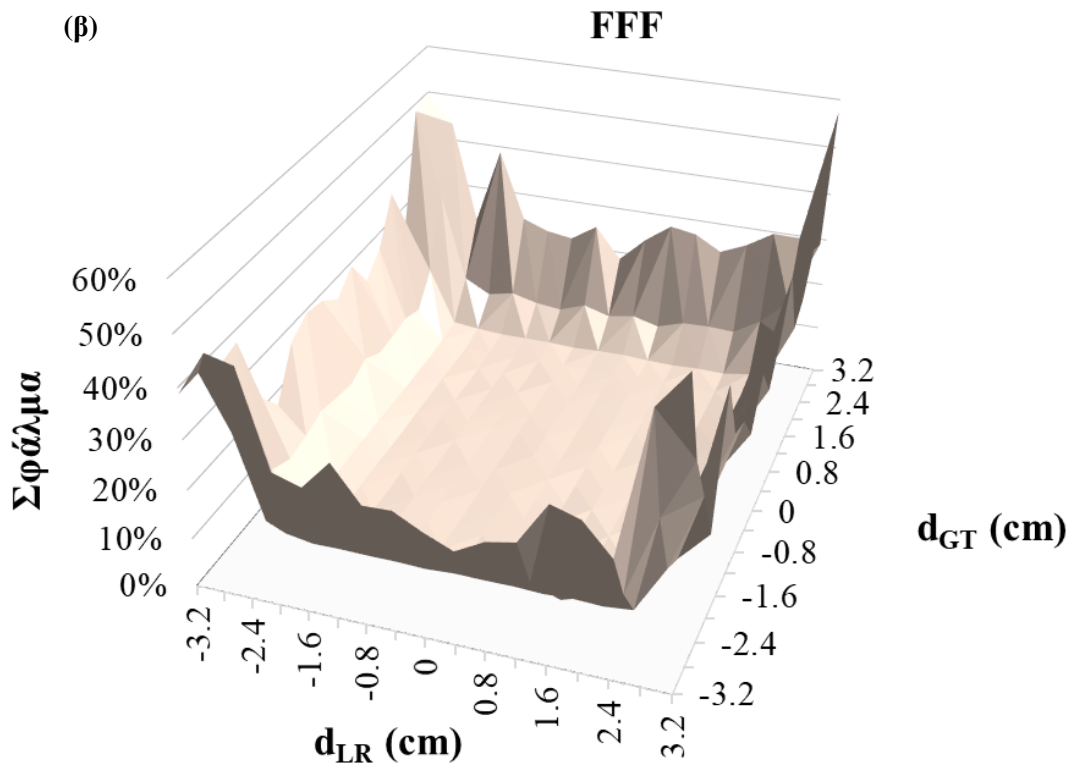
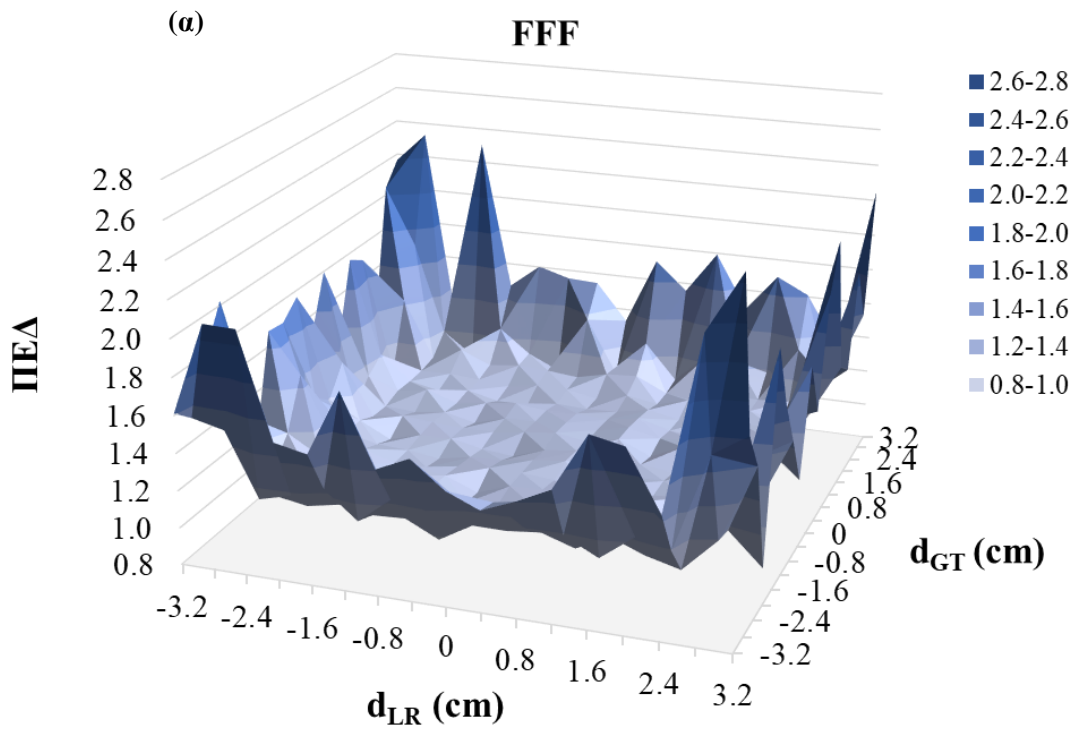
Στα διαγράμματα που ακολουθούν (Εικόνες 34, 35) παρουσιάζεται η διδιάστατη κατανομή του ΠΕΔ για αποικία διαστάσεων $6.8 \times 6.8 \text{ cm}^2$ που περιέχει NX μεγέθους 100 nm. Οι αποικίες ακτινοβολήθηκαν με flattened και FFF δέσμη φωτονίων. Όπως φαίνεται και στις Εικόνες 34, 35 ο ΠΕΔ δεν παρουσίασε υψηλές μεταβολές με την απόσταση από τον κεντρικό άξονα της δέσμης για τα σημεία που προβάλλονται στην επίπεδη περιοχή του πεδίου. Φτάνοντας στην περιοχή της παρασκιάς και στα όρια του πεδίου, παρατηρήθηκαν υψηλότερες τιμές του ΠΕΔ, το εύρος των οποίων καταγράφεται στον Πίνακα 14. Ωστόσο η αυξητική τάση του ΠΕΔ αυξανομένης της απόστασης από τον κεντρικό άξονα της δέσμης διακατέχεται από υψηλή στατιστική αβεβαιότητα εξαιτίας της καταγραφής μικρού αριθμού ιστοριών στην penumbra και umbra του πεδίου φωτονίων.

Πίνακας 14: Εύρος του ΠΕΔ για τις διάφορες περιοχές του πεδίου φωτονίων $5 \times 5 \text{ cm}^2$ το οποίο έχει οριστεί μόνο από τα διαφράγματα του γ.ε. .

Δέσμη φωτονίων	ΠΕΔ	Περιοχή ενδιαφέροντος (nm)		
		Central Region	Penumbra	Umbra
flattened	min	0.95 ± 0.03	0.96 ± 0.04	0.86 ± 0.15
	max	1.09 ± 0.04	1.14 ± 0.06	2.03 ± 0.9
FFF	min	1.01 ± 0.03	0.98 ± 0.04	0.86 ± 0.15
	max	1.12 ± 0.03	1.16 ± 0.05	2.66 ± 1.77



Εικόνα 34: (α) ΠΕΔ και (β) σφάλμα στον υπολογισμό του ΠΕΔ συναρτήσει της απόστασης από τον κεντρικό άξονα της δέσμης, όπως προέκυψε μετά την ακτινοβόληση αποικίας NX διαστάσεων $6.8 \times 6.8 \text{ cm}^2$ με $5 \times 5 \text{ cm}^2$ δέσμη φωτονίων 6 MV παρουσία του FF . Οι αποστάσεις από τον κεντρικό άξονα της δέσμης κατά τη GT και LR διεύθυνση δηλώνονται με d_{GT} και d_{LR} αντίστοιχα.



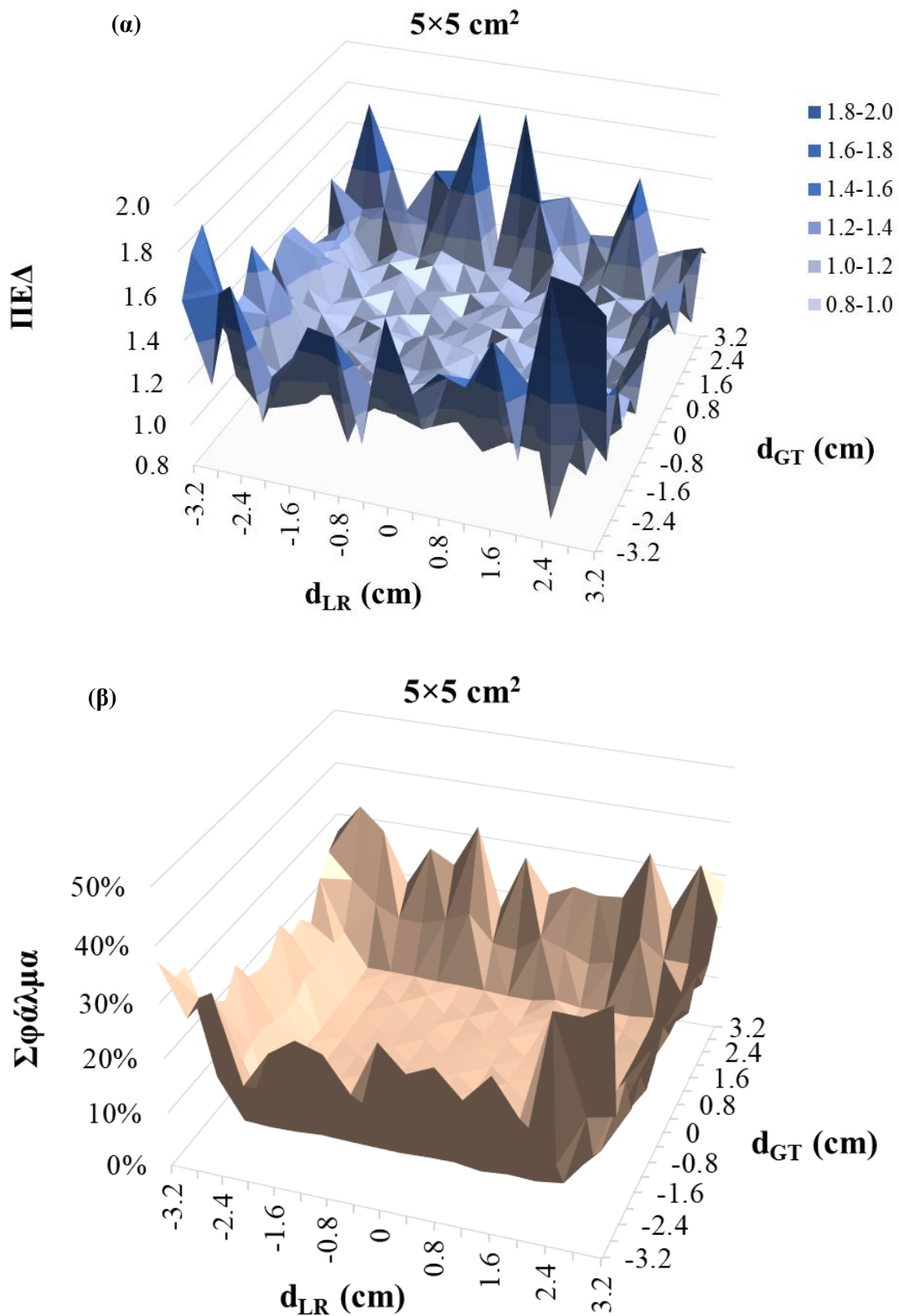
Εικόνα 35: (α) ΠΕΔ και (β) σφάλμα στον υπολογισμό του ΠΕΔ συναρτήσει της απόστασης από τον κεντρικό άξονα της δέσμης, όπως προέκυψε μετά την ακτινοβόληση αποικίας NX διαστάσεων $6.8 \times 6.8 \text{ cm}^2$ με FFF $5 \times 5 \text{ cm}^2$ δέσμη φωτονίων 6 MV. Οι αποστάσεις από τον κεντρικό άξονα της δέσμης κατά τη GT και LR διεύθυνση δηλώνονται με d_{GT} και d_{LR} αντίστοιχα.

3.8.2.2 Ακτινοβολήση NX με πεδία φωτονίων $\leq 5 \times 5 \text{ cm}^2$ διαμορφωμένα μόνο από τον MLC

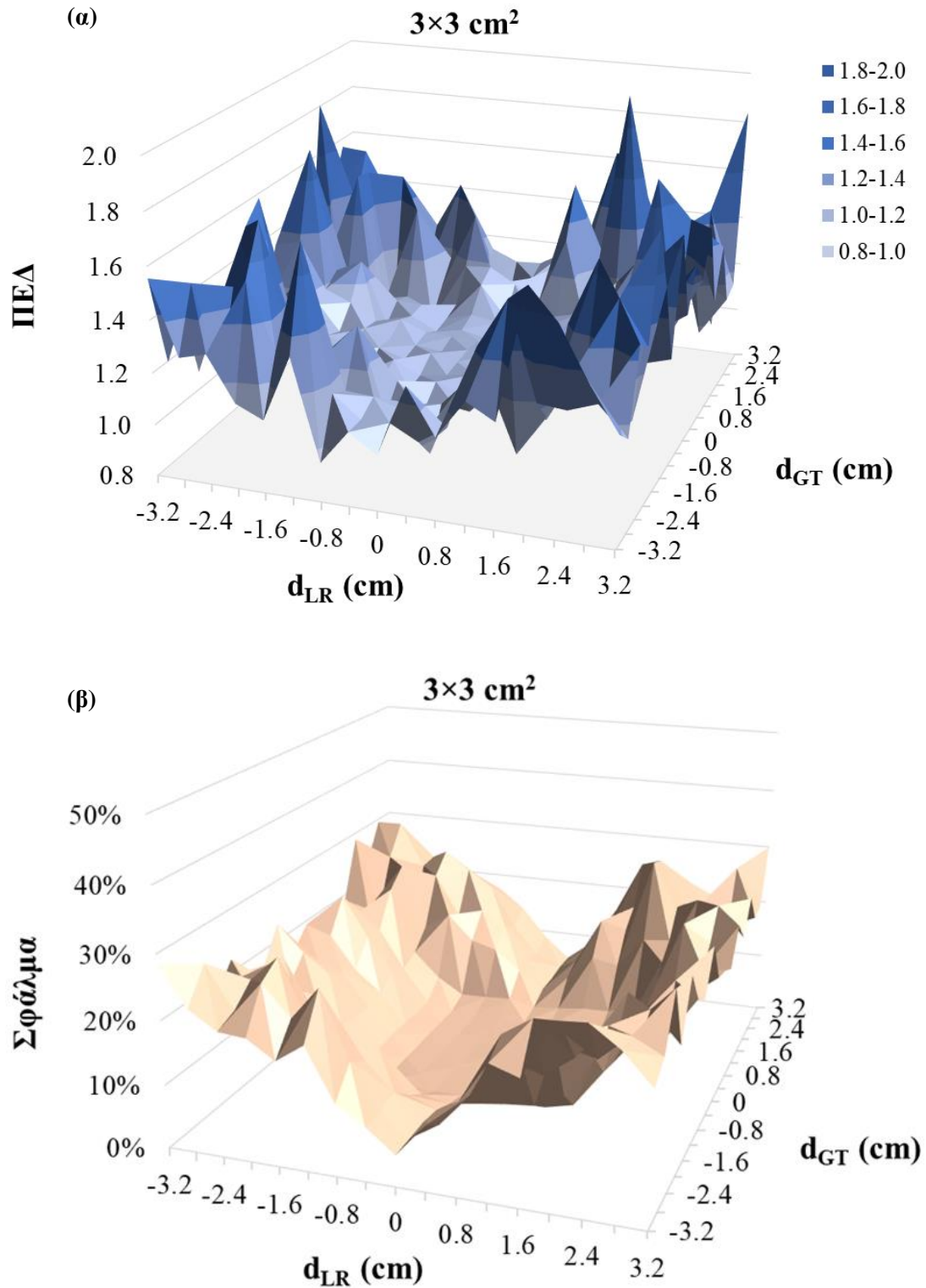
Στα διαγράμματα που ακολουθούν (Εικόνες 36 - 38) παρουσιάζεται η διδιάστατη κατανομή του ΠΕΔ για αποικία διαστάσεων $6.8 \times 6.8 \text{ cm}^2$ που περιέχει NX μεγέθους 100 nm. Οι αποικίες ακτινοβολήθηκαν με FFF δέσμες φωτονίων διαστάσεων 2×2 , 3×3 και $5 \times 5 \text{ cm}^2$ διαμορφωμένες μόνο από τα φύλλα του MLC του γ.ε. . Ο ΠΕΔ δεν παρουσίασε υψηλές μεταβολές με την απόσταση από τον κεντρικό άξονα της δέσμης για τα σημεία που προβάλλονται στην επίπεδη περιοχή του πεδίου. Στην περιοχή της παρασκιάς και στα όρια του πεδίου, παρατηρήθηκαν υψηλότερες τιμές του ΠΕΔ το εύρος των οποίων καταγράφεται στον Πίνακα 15. Ωστόσο η αυξητική τάση του ΠΕΔ αυξανόμενης της απόστασης από τον κεντρικό άξονα της δέσμης διακατέχεται από υψηλή στατιστική αβεβαιότητα εξαιτίας της καταγραφής μικρού αριθμού ιστοριών στην penumbra και umbra του πεδίου φωτονίων.

Πίνακας 15: Εύρος του ΠΕΔ για τις διάφορες περιοχές των πεδίων φωτονίων που ορίστηκαν από τα φύλλα του MLC (FFF ακτινοβολήση)

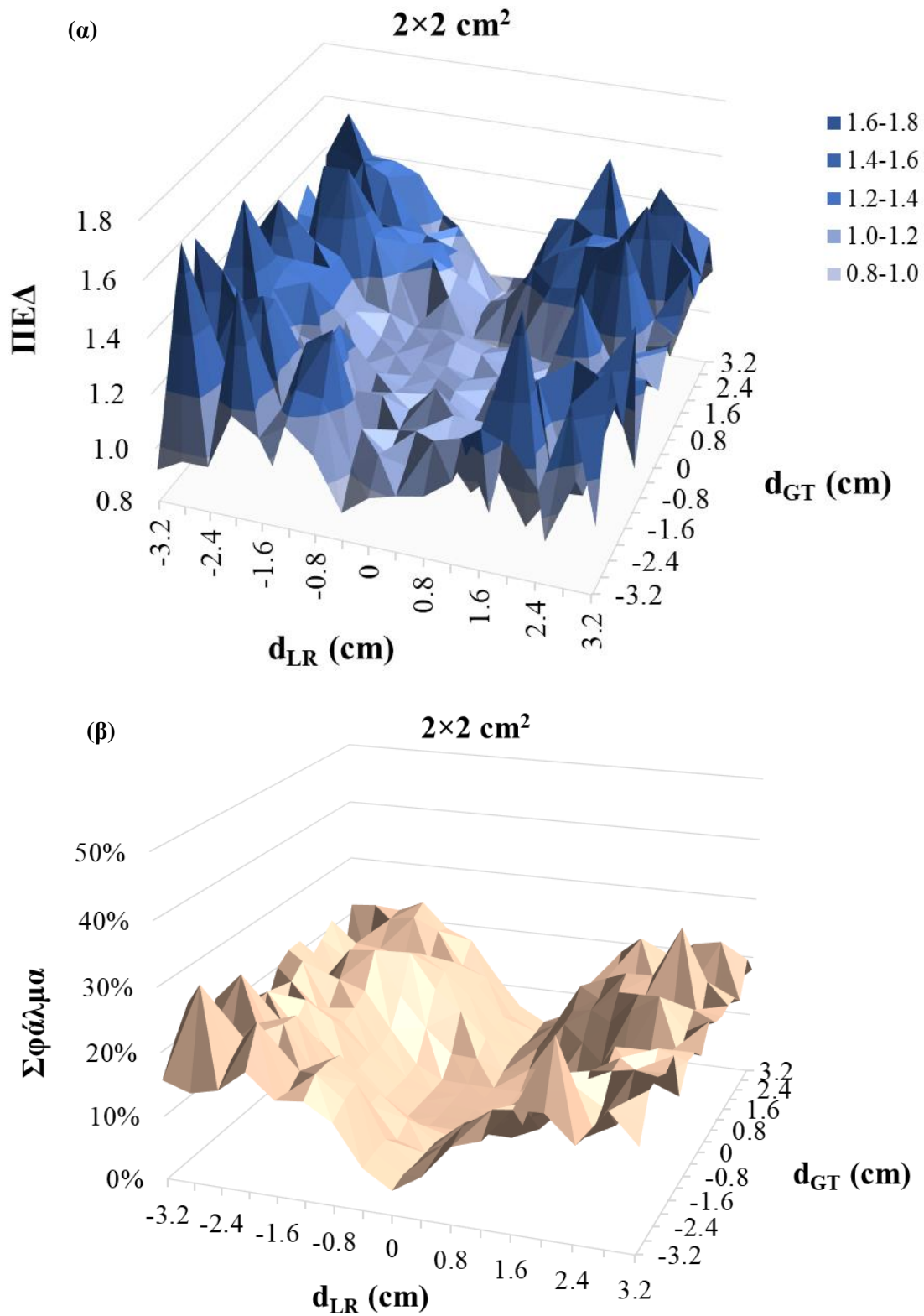
Μέγεθος Πεδίου (cm^2)	ΠΕΔ	Περιοχή ενδιαφέροντος (nm)		
		Central Region	Penumbra	Umbra
5×5	min	1.01 ± 0.04	0.96 ± 0.04	0.83 ± 0.10
	max	1.15 ± 0.04	1.17 ± 0.04	1.98 ± 0.82
3×3	min	0.99 ± 0.03	0.97 ± 0.04	0.82 ± 0.13
	max	1.10 ± 0.03	1.10 ± 0.08	1.73 ± 0.48
2×2	min	1.01 ± 0.02	0.98 ± 0.04	0.94 ± 0.05
	max	1.08 ± 0.03	1.29 ± 0.12	1.56 ± 0.34



Εικόνα 36: (α) ΠΕΔ και (β) σφάλμα στον υπολογισμό του ΠΕΔ συναρτήσει της απόστασης από τον κεντρικό άξονα της δέσμης, όπως προέκυψε μετά την ακτινοβόληση αποικίας NX διαστάσεων $6.8 \times 6.8 \text{ cm}^2$ με FFF $5 \times 5 \text{ cm}^2$ δέσμη φωτονίων 6 MV σχηματισμένη από τα φύλλα του MLC. Οι αποστάσεις από τον κεντρικό άξονα της δέσμης κατά τη GT και LR διεύθυνση δηλώνονται με d_{GT} και d_{LR} αντίστοιχα.



Εικόνα 37: (α) ΠΕΔ και (β) σφάλμα στον υπολογισμό του ΠΕΔ συναρτήσει της απόστασης από τον κεντρικό άξονα της δέσμης, όπως προέκυψε μετά την ακτινοβόληση αποικίας NX διαστάσεων $6.8 \times 6.8 \text{ cm}^2$ με FFF $3 \times 3 \text{ cm}^2$ δέσμη φωτονίων 6 MV σχηματισμένη από τα φύλλα του MLC. Οι αποστάσεις από τον κεντρικό άξονα της δέσμης κατά τη GT και LR διεύθυνση δηλώνονται με d_{GT} και d_{LR} αντίστοιχα.



Εικόνα 38: (α) ΠΕΔ και (β) σφάλμα στον υπολογισμό του ΠΕΔ συναρτήσει της απόστασης από τον κεντρικό άξονα της δέσμης, όπως προέκυψε μετά την ακτινοβόληση αποικίας NX διαστάσεων $6.8 \times 6.8 \text{ cm}^2$ με FFF $2 \times 2 \text{ cm}^2$ δέσμη φωτονίων 6 MV σχηματισμένη από τα φύλλα του MLC. Οι αποστάσεις από τον κεντρικό άξονα της δέσμης κατά τη GT και LR διεύθυνση δηλώνονται με d_{GT} και d_{LR} αντίστοιχα.

4. Συζήτηση - Συμπεράσματα

4.1 Τιμές του ΠΕΔ που υπολογίστηκαν συναρτήσει της απόστασης από τις αποικίες NX

Στην παρούσα έρευνα, οι υψηλότερες τιμές του ΠΕΔ (1.06 - 1.27) σημειώνονται στις κοντινότερες αποστάσεις από τα NX (0 - 100 nm). Αυτή η περιοχή έχει ιδιαίτερη σημασία στην κλινική πράξη καθώς αν τα NX εναποτεθούν εντός του πυρήνα των καρκινικών κυττάρων, η αύξηση της δόσης ενδεχομένως επιδράσει και στην έλικα του DNA (~ 2 nm) οδηγώντας σε αύξηση των κυτταρικών βλαβών.

Παρόμοια αποτελέσματα με την παρούσα μελέτη δημοσιεύονται και στο άρθρο των Douglass et al. όπου αναφέρεται η αυξημένη ενίσχυση της δόσης σε όλα τα μέρη του κυττάρου που παρατηρείται κατά το σενάριο όπου τα NX περικλείουν τον πυρήνα του κυττάρου έναντι της συσσώρευσής τους εντός του κυτταροπλάσματος^[42]. Παράλληλα, στην έρευνά τους, οι Cai et al. σημειώνουν πως προκειμένου να διπλασιαστεί η δόση που εναποτίθεται στα κύτταρα παρουσία NX, απαιτείται να εναποτεθεί στον πυρήνα των κυττάρων η μισή ποσότητα NX έναντι σε οποιαδήποτε άλλη περιοχή^[112].

Επιπρόσθετα, στην παρούσα έρευνα διαπιστώνεται πως οι μεγαλύτερες διαφορές στον ΠΕΔ σε σχέση με τα διαφορετικά σενάρια που μελετήθηκαν, σημειώνονται εγγύτερα στα NX και φθίνουν με την απόσταση. Το εύρημα αυτό βρίσκεται σε συμφωνία με τη βιβλιογραφία^[32, 113] και αιτιολογείται, δεδομένου πως στις κοντινότερες αποστάσεις από τα NX, τα Auger e^- ευθύνονται για την ενίσχυση της δόσης εξαιτίας της μικρής τους εμβέλειας^[114], ενώ όσο αυξάνεται η απόσταση από τις αποικίες, τα φωτοηλεκτρόνια είναι εκείνα που εναποθέτουν την ενέργειά τους στο μέσο διάδοσης^[17]. Στην έρευνά τους, οι Lechtman et al. υπολόγισαν σταθερό αριθμό παραγόμενων φωτοηλεκτρονίων κατά την αλληλεπίδραση φωτονίων 6 MV με NX διαφορετικών μεγεθών. Αυτό που διαφοροποιούνταν περισσότερο ήταν ο αριθμός των Auger e^- που απελευθερώνονταν στο μέσο καθώς και η ενέργεια που εναποτίθεται στα ίδια τα NX αντί να απελευθερωθεί στο νερό^[17]. Διαφαίνεται επομένως πως σε μεγαλύτερες αποστάσεις από τα NX το μέγεθός τους ή η συγκέντρωσή του στον όγκο δεν επιφέρει σημαντικές διαφοροποιήσεις στον ΠΕΔ εξαιτίας του σχεδόν σταθερού αριθμού των φωτοηλεκτρονίων που παράγονται, κάτι που υποστηρίζεται και στην παρούσα μελέτη.

Σαν αποτέλεσμα της μείωσης του ΠΕΔ με την απόσταση από τις αποικίες NX, ο μέσος ΠΕΔ στην περιοχή 0 - 500 nm και 0 - 1000 nm από τα NX μειώνεται κατά 3 - 9% σε σχέση με τη μέγιστη τιμή του. Κατ' αντιστοιχία, σε αποστάσεις 0 - 2000 nm και 0 - 10,000 nm, ο μέσος ΠΕΔ έχει μειωθεί κατά 5 - 12% και 8 - 15% αντίστοιχα σε σχέση με τη μέγιστη τιμή του. Το εύρος των αποστάσεων από τα NX που αντιστοιχεί στις περιοχές αυτές θα μπορούσε να αντιστοιχεί στο μέγεθος των μιτοχονδρίων (500 - 1000 nm) ή ενός ενδοθηλιακού (~1000 - 2000 nm) ή καρκινικού κυττάρου (~10 μm). Από αυτά τα ευρήματα μπορεί να εξαχθεί το συμπέρασμα πως η μακροσκοπική εκτίμηση της ενίσχυσης της δόσης υποεκτιμά την αύξηση της δόσης που σημειώνεται στις πολύ κοντινές αποστάσεις από τα NX και κατ' επέκταση τη βιολογική δράση που δύναται να προκληθεί κλινικά. Επιπρόσθετα, ο αυξημένος ΠΕΔ που υπολογίζεται εγγύτερα στα NX ενδεχομένως να μπορεί να αιτιολογήσει τον αριθμό των κυτταρικών θανάτων που έχει μετρηθεί *in vitro* και τις βλάβες που δύναται να σημειωθούν στα κύτταρα αν τα NX γειτνιάσουν πλησιέστερα στις περιοχές που θεωρούνται στόχοι της ιονίζουσας ακτινοβολίας (έλικα DNA, πυρήνας κυττάρου, μιτοχόνδρια κ.λπ.).

Τα ερευνητικά αποτελέσματα δείχνουν πως κατά το σενάριο όπου τα NX συγκεντρώνονται στον πυρήνα του κυττάρου, ενίσχυση της δόσης από 10% έως και 27% μπορεί να παρατηρηθεί σε όλα τα μέρη του κυττάρου. Στον πυρήνα θα έχει σημειωθεί η υψηλότερη ενίσχυση της δόσης η οποία θα φθίνει προχωρώντας προς την κυτταρική μεμβράνη δεδομένου ότι η ακτίνα ενός κυττάρου κυμαίνεται στα 5 - 20 μm. Αν τα NX συγκεντρώνονται έξω από το κύτταρο, τότε ο εγγύτερος στόχος είναι η κυτταρική μεμβράνη στην οποία θα παρατηρηθεί και η υψηλότερη ενίσχυση της δόσης ενώ ο πυρήνας θα έχει τη μικρότερη επίδραση από την παρουσία των NX.

Τα αποτελέσματα της έρευνας δείχνουν πως η απουσία του FF από το γ.ε., η συγκέντρωση και η βιοκατανομή των NX στον υπό ακτινοβολία όγκο έχουν τη μεγαλύτερη επίδραση στην εμβέλεια της παρατηρούμενης ενίσχυσης της δόσης. Αναλυτικότερα, απουσία του FF η απόσταση από τις αποικίες όπου ο ΠΕΔ θεωρείται αμελητέος ($d_{ΠΕΔ < 1.04}$) αυξάνεται έως και 6 φορές συγκριτικά με την ακτινοβολία με επίπεδη δέσμη φωτονίων. Επιπλέον, η $d_{ΠΕΔ < 1.04}$ αυξάνεται με την αύξηση του αριθμού των αποικιών στο ομοίωμα νερού. Για τις αποικίες όπου τα NX έχουν μοντελοποιηθεί σε αποικία ευρισκόμενα σε μεγαλύτερες αποστάσεις μεταξύ τους (ομοιογενής κατανομή χρυσού στο νερό σε χαμηλότερη πυκνότητα από αυτή του χρυσού), η

$d_{ΠΕΔ} < 1.04$ μπορεί και να διπλασιαστεί συγκριτικά με τις αποικίες όπου τα NX έχουν παρουσιάσει εγγύτερη γειτνίαση.

4.2 Η επίδραση του μεγέθους των NX στον ΠΕΔ

Το μέγεθος των NX παρουσιάζει κρίσιμη σημασία στην πιθανή ακτινοευαισθητοποίηση των όγκων στην κλινική πράξη, καθώς επηρεάζει τη δυνατότητα εγκατάστασης των NX εντός των κυττάρων, τα επίπεδα ενίσχυσης δόσης αλλά και την τοξικότητα στους εν δυνάμει υγιείς ιστούς που δύνανται αυτά να προκαλέσουν. Θα μπορούσε να υποθεθεί πως NX μεγαλύτερου μεγέθους συνδέονται με αυξημένα επίπεδα ενίσχυσης δόσης έναντι των μικρότερων. Σαφώς, το μεγαλύτερο μέγεθος εμπλέκει μεγαλύτερη ποσότητα χρυσού και επομένως αυξημένο αριθμό αλληλεπιδράσεων φωτονίων με αυτόν. Ωστόσο, αυξανόμενου του μεγέθους των NX και δεδομένης της μικρής εμβέλειας των δευτερογενών ηλεκτρονίων που παράγονται της επιμέρους αλληλεπιδράσεις, κάποια από τα Auger e- και τα φωτοηλεκτρόνια θα απορροφηθούν από τα ίδια τα NX χωρίς να εναποθέσουν την ενέργειά τους στους καρκινικούς ιστούς^[32, 115]. Πράγματι έχει αναφερθεί πως αυξανόμενου του μεγέθους των NX, αυξάνεται και η ενέργεια που εναποτίθεται μέσα σε αυτά και όχι στον καρκινικό ιστό, φαινόμενο που παρουσιάζεται ιδιαίτερα στην περίπτωση φωτονίων ενεργειών της τάξης των kV^[32]. Παράλληλα, σε άλλη ερευνητική δουλειά, ενώ σε ένα μεγάλο εύρος ενεργειών υπολογίζεται μεγάλη αύξηση των φωτοηλεκτρικών απορροφήσεων που έλαβαν χώρα κατά την αλληλεπίδραση φωτονίων με NX αυξανόμενου του μεγέθους αυτών, τονίζεται πως τα NX μεγαλύτερου μεγέθους παρουσιάζουν υψηλότερη πιθανότητα «αυτοαπορρόφησης» των δευτερογενών ηλεκτρονίων ακόμα και στην περίπτωση ακτινοβόλησης με φωτόνια ενέργειας 6 MV^[17].

4.2.1 Ενίσχυση δόσης για τα διάφορα μεγέθη NX από ακτινοβόληση με δέσμη φωτονίων παρουσία του FF

Εστιάζοντας στα αποτελέσματα από την παρούσα έρευνα, το μέγεθος των NX δεν επηρεάζει σημαντικά της τιμές του ΠΕΔ για ακτινοβόληση με δέσμες φωτονίων παρουσία του FF. Σύμφωνα και με τα προαναφερθέντα, το γεγονός αυτό μπορεί να αποδοθεί στο φαινόμενο της αύξησης της αυτοαπορρόφησης των παραγόμενων δευτερογενών ηλεκτρονίων από τα ίδια τα NX με την αύξηση του μεγέθους τους.

Τα αποτελέσματα συμφωνούν με ευρήματα από MC μελέτες στη βιβλιογραφία όπου παρατηρείται αμελητέα επίδραση του μεγέθους των NX στην ενίσχυση της δόσης που προκαλούν όταν αυτά ακτινοβολούνται με φωτόνια MV ενεργειών^[34-36, 43, 45]. Στη δουλειά των Pakravan et al. η διαφορά στον ΠΕΔ ανάμεσα σε NX μεγέθους 25 και 200 nm έπειτα από ακτινοβόληση με φωτόνια ενέργειας 6 MV ήταν μόλις 1%^[45]. Για το ίδιο ενεργειακό φάσμα φωτονίων, παρόμοιες διαφορές σημειώθηκαν στη μελέτη των Khosravi et al. συγκρίνοντας NX 15 και 100 nm^[35]. Αξίζει να σημειωθεί πως στην ίδια μελέτη, για ενέργειες φωτονίων της τάξης των 50 keV, η παρατηρούμενη διαφορά μεταξύ των ΠΕΔ ήταν 31%. Στα 50 keV, σημαντική επίδραση του μεγέθους των NX αναφέρεται από τους Keshavarz et al.^[36]. Οι ίδιοι ωστόσο για δέσμη φωτονίων 4 MV υπολόγισαν 1 - 4% αύξηση στον ΠΕΔ όταν το μέγεθος των NX αυξανόταν στο διάστημα 20 - 100 nm. Εξετάζοντας της δέσμη φωτονίων 4 MV, οι Hwang et al. υπολόγισαν διαφορά της τάξης του 1.1 % μεταξύ NX 25 και 125 nm, αλλά μόνο για την υψηλότερη συγκέντρωση NX που εξέτασαν (30 mg_{NX} /g_{tumor})^[34]. Η υψηλότερη διαφορά στην ενίσχυση της δόσης μεταξύ των μεγεθών των NX αναφέρεται στη δουλειά των Tsiamas et al. οι οποίοι διερεύνησαν διάφορα κλινικά σενάρια και την επίδραση αυτών στον ΠΕΔ για μεγέθη NX 10 και 100 nm^[44]. Σε κάθε περίπτωση, τα NX των 100 nm ευθύνονταν για μεγαλύτερη ενίσχυση δόσης έναντι των 10 nm, ιδιαίτερος στα σημεία που βρίσκονταν στην «επιφάνεια» των NX, για ακτινοβόληση με μεγάλα πεδία φωτονίων και σε περιοχές εκτός του πεδίου που ορίζεται από τη δέσμη των φωτονίων (~50% - 111% υψηλότερη για τα 100 nm).

4.2.2 Ενίσχυση δόσης για τα διάφορα μεγέθη NX από ακτινοβόληση με δέσμη φωτονίων απουσία του FF

Στην περίπτωση ακτινοβόλησης με FFF δέσμη φωτονίων, η επίδραση του μεγέθους των NX στον ΠΕΔ παρατηρείται πιο έντονη, παραμένοντας ωστόσο σε χαμηλά επίπεδα. Πιο συγκεκριμένα, η μέγιστη διαφορά του ΠΕΔ υπολογίζεται στο 8.2% και παρατηρείται σε απόσταση 0 - 100 nm από τα NX μεταξύ μεγεθών 10 (ή 25 nm) και 100 nm. Η απουσία του FF φαίνεται πως μπορεί να επιφέρει αύξηση του αριθμού των δευτερογενών σωματιδίων που δεν απορροφώνται από το χρυσό και κατορθώνουν να αλληλεπιδράσουν με το νερό και κατ' αυτόν τον τρόπο να «αποκαλύψει» τις διαφορές στην ενίσχυση της δόσης που μπορεί να προκληθεί.

Η επίδραση του μεγέθους των NX φαίνεται να μειώνεται με την απόσταση από αυτά, εύρημα που υποστηρίζεται και από δημοσιευμένες μελέτες^[44, 116]. Πράγματι έχει

εκτιμηθεί πως το μέγεθος των NX φαίνεται να καθορίζει το ποσοστό των e^- Auger που θα «παγιδευτούν» εντός αυτών ή θα διαδοθούν στους γειτνιάζοντες ιστούς ενώ ο αριθμός των φωτοηλεκτρονίων που θα αυτοαπορροφηθούν παραμένει σταθερός για τα διάφορα μεγέθη^[17]. Τα Auger e^- , εξαιτίας της μικρής τους εμβέλειας, θα εναποθέσουν την ενέργειά τους σε αποστάσεις $< 1 \mu\text{m}$ στο νερό. Από την άλλη, τα φωτοηλεκτρόνια τα οποία έχουν υψηλότερη ενέργεια από τα Auger e^- θα διαδοθούν στο νερό σε μεγαλύτερες αποστάσεις (της τάξης των mm - cm). Συμπερασματικά, οι κοντινές στα NX αποστάσεις είναι αυτές που θα επηρεαστούν από την ακτινοβολία διαφορετικών μεγεθών αυτών, γεγονός που δικαιολογεί την ύπαρξη υψηλότερων διαφορών στον ΠΕΔ πλησιέστερα στις σχηματισμένες αποικίες.

Μελέτες *in vitro* σημειώνουν πως η ακτινοευαισθητοποίηση που προκαλούν τα NX στα υπό ακτινοβολία κύτταρα παρουσιάζει αύξηση με το μέγεθος των NX, μαρτυρώντας κατ' αυτόν τον τρόπο πως και ο βιολογικός μηχανισμό ενδεχομένως συμβάλλει στη βελτιστοποίηση του ακτινοθεραπευτικού αποτελέσματος παρουσία NX σε έναν όγκο υπό ακτινοβολία^[53, 117, 118]. Πιο συγκεκριμένα, οι Guo et al. παρατήρησαν υψηλότερη εναπόθεση NX μεγέθους 30.5 nm έναντι 14.4 nm σε ηπατικά κύτταρα η οποία συνοδεύτηκε με 8% μεγαλύτερη ακτινοευαισθητοποίηση μετά από ακτινοβολία^[53]. Ευρήματα από την ακτινοβολία με φωτόνια 6 MV κυττάρων MDA-MB-231 στα οποία είχαν εγχυθεί NX 49 και 16 nm αναφέρουν παράγοντα ενίσχυσης κυτταρικής ακτινοευαισθητοποίησης 1.86 και 1.49 αντίστοιχα^[118]. Ομοίως, για την ίδια ενέργεια φωτονίων (6 MV) αυξημένη θανάτωση HeLa κυττάρων υπό την παρουσία NX 15 nm έναντι των 5 nm σημειώθηκε στη μελέτη των Rahman et al.^[117]. Συμπερασματικά, η ακτινοβολία όγκων που περιέχουν NX μεγαλύτερων μεγεθών με FFF δέσμη φωτονίων ενδεχομένως να μπορεί να συμβάλλει σε σημαντική ενίσχυση της εναποτιθέμενης δόσης και σε αύξηση των κυτταρικών θανάτων κλινικά σημαντική για τη βελτίωση του ακτινοθεραπευτικού αποτελέσματος.

4.3 Η επίδραση της συγκέντρωσης των NX στον ΠΕΔ

Όπως καταγράφεται και στην Εικόνα 20, η αύξηση του αριθμού των αποικιών μέσα στο ομοίωμα νερού έχει μεγαλύτερη επίδραση στον ΠΕΔ στις κοντινότερες αποστάσεις από τις αποικίες για τις συγκεντρώσεις που μελετήθηκαν. Παράλληλα, η ακτινοβολία των αποικιών με δέσμες φωτονίων FFF αποδίδουν μεγαλύτερες διαφορές στον ΠΕΔ με

τη συγκέντρωση αυτών, ομοίως με δημοσιευμένες μελέτες στη βιβλιογραφία^[45, 79]. Αποτελέσματα της παρούσας μελέτης δείχνουν πως η κατανομή των NX στον υπό ακτινοβολία όγκο ενδεχομένως να επηρεάζει την ενίσχυση της δόσης που θα επιτευχθεί με την αύξηση των NX.

4.3.1 Από n αριθμό αποικιών σε $2n$ και $3n$

Πιο συγκεκριμένα, για τα AuSlabs, ο ΠΕΔ αυξάνεται κατά 2 - 5% και 3 - 7% με το διπλασιασμό και τριπλασιασμό του αριθμού των αποικιών που έχει εναποτεθεί στο ομοίωμα νερού αντίστοιχα, ανάλογα με την ύπαρξη FF και την απόσταση του σημείου μέτρησης από τα NX. Για τα GWMa slabs (FFF ακτινοβολία), παρατηρείται αύξηση στον ΠΕΔ 3 - 6% και 4 - 10% με το διπλασιασμό και τριπλασιασμό των αποικιών. Η αύξηση στον ΠΕΔ με την αύξηση του αριθμού των GWMa slabs είναι μεγαλύτερη από αυτή που σημειώνεται στην περίπτωση των AuSlabs. Το εύρημα αυτό ενδεχομένως να μπορεί να αποδοθεί στο φαινόμενο της αυτοαπορρόφησης των παραγόμενων δευτερογενών ηλεκτρονίων από τις αποικίες NX με μεγαλύτερο βαθμό συσπείρωσης των NX σε αυτές^[17, 119]. Ωστόσο, στην περίπτωση των GWMb slabs (FFF ακτινοβολία), δε σημειώνεται αύξηση στον ΠΕΔ μεγαλύτερη από 3% με την αύξηση του αριθμού των αποικιών.

Συγκρίνοντας τα ευρήματα αυτά με τη βιβλιογραφία, παρατηρείται καλή ταύτιση καθώς σε δημοσιευμένες μελέτες καταγράφεται 1 - 6% αύξηση στον ΠΕΔ με τριπλασιασμό της συγκέντρωσης NX^[34, 39, 45]. Εστιάζοντας σε ακτινοβολία με φωτόνια MV ενεργειών, οι Pakravan et al. υπολόγισαν αύξηση στον ΠΕΔ της τάξης του 4% όταν η συγκέντρωση των NX τριπλασιάστηκε από 12 σε 36 mg/g_{water}^[45]. Συγκρίνοντας τον ΠΕΔ από ακτινοβολία NX συγκέντρωσης 7 και 30 mg/g_{water}, οι Hwang et al. παρατήρησαν αύξηση 1% στον υπολογισμένο ΠΕΔ^[34]. Από τις έρευνες στη βιβλιογραφία, οι Detarpe et al. ανέφεραν γραμμική αύξηση στον ΠΕΔ με τη συγκέντρωση NX^[41].

4.3.2 Από n αριθμό αποικιών σε $n+1$, $n+2$ κ.ο.κ

Για ακτινοβολία του ομοιώματος νερού παρουσία του FF στη δέσμη του γ.ε., δεν παρατηρούνται διαφορές στο μέσο ΠΕΔ όταν ο αριθμός των AuSlabs αυξάνονται από δύο σε τρία. Πιθανή εξήγηση για αυτό το εύρημα είναι η απορρόφηση των δευτερογενών e^- που παρήχθησαν από τα πρώτα δύο AuSlabs στο τρίτο ή στα στρώματα νερού που παρεμβάλλονται ανάμεσα σε αυτά. Βάσει αυτού του φαινομένου, τα e^- δεν

εναποτίθενται στη δοσιμετρούμενη περιοχή που έπεται των αποικιών και ενδεχομένως δε συνεισφέρουν στην επαύξηση της δόσης στον όγκο στόχο. Όπως φαίνεται και από την Εικόνα 21, το φαινόμενο αυτό στην περίπτωση απουσίας του FF από τη δέσμη δεν παρατηρείται στα AuSlabs καθώς καταγράφεται αύξηση στο μέσο ΠΕΔ, εύρους 2 - 4%. Διαφαίνεται επομένως πως το πλήθος των δευτερογενών σωματιδίων που δημιουργούνται εν τη απουσία του FF δύναται να ισοσταθμίσει την απορρόφηση ποσοστού αυτών από τις υποκείμενες αποικίες NX.

Το φαινόμενο της απορρόφησης των παραγόμενων δευτερογενών σωματιδίων από την τελευταία αποικία στις FFF ακτινοβολήσεις παρουσιάζεται σε υψηλότερες συγκεντρώσεις συγκριτικά με την ακτινοβολήση με επίπεδη δέσμη φωτονίων. Συμπερασματικά, μπορεί να υποθεθεί πως το πλήθος των παραγόμενων δευτερογενών e^- απουσία του FF το οποίο θα διαδοθεί στα υποκείμενα των αποικιών μόρια νερού είναι σημαντικά μεγαλύτερο από αυτό που απορροφάται από τα NX ή τα ενδιάμεσα στρώματα του μέσου.

Ελλείψει του FF, στο μοντέλο ακτινοβόλησης πολλαπλών αποικιών με μικρότερες αποστάσεις NX μεταξύ τους (GWMa slabs), η διαφορά του μέσου ΠΕΔ ανάμεσα στις δύο και τρεις αποικίες υπολογίζεται σε εύρος 1 - 4%. Επιπρόσθετα, δεν παρατηρείται καμία διαφορά στο μέσο ΠΕΔ ανάμεσα στις τρεις και τέσσερις αποικίες. Η αύξηση των αποικιών από τις 4 στις 6 αυξάνει τον ΠΕΔ έως και 9%, με τις υψηλότερες διαφορές να εμφανίζονται στις μεγαλύτερες αποστάσεις από την τελευταία αποικία. Μπορεί να εξαχθεί το συμπέρασμα πως τα χαμηλής ενέργειας e^- είναι αυτά που σημειώνουν την υψηλότερη απορρόφηση από τις αποικίες NX, γι αυτό και δε σημειώνονται υψηλές διαφορές του ΠΕΔ με τη συγκέντρωση πλησίον των αποικιών. Από την άλλη, τα φωτοηλεκτρόνια και τα Compton e^- φέροντας υψηλότερη ενέργεια, «υπερνικούν» την απορρόφηση και εναποθέτουν την ενέργειά τους στο μέσο διάδοσής τους.

Συνοψίζοντας, παρατηρείται πως η αύξηση της συγκέντρωσης των NX στον όγκο που ακτινοβολείται δεν είναι άρρηκτα συνδεδεμένη με την αύξηση του ΠΕΔ. Η βιοκατανομή των αποικιών στον ιστό και των NX σε αυτές φαίνεται να είναι κρίσιμη παράμετρος, καθοριστική για τα φαινόμενα απορρόφησης των δευτερογενών σωματιδίων από τις ίδιες τις αποικίες. Αν και δεν αποτελεί παράμετρο μελέτης της παρούσας διατριβής, από τις δημοσιευμένες MC έρευνες διαφαίνεται πως η ενέργεια

της δέσμης φωτονίων έχει καίρια σημασία στη συμπεριφορά του ΠΕΔ συναρτήσει της συγκέντρωσης των NX σε έναν ακτινοβοληθέν όγκο. Στην έρευνα των Lechtman et al. υπολογίστηκε πως προκειμένου να διπλασιαστεί ο ΠΕΔ σε όγκους που ακτινοβολούνται με φωτόνια 6 MV απαιτείται η έγχυση 2.17×10^7 NX μεγέθους 30 nm η οποία αντιστοιχεί σε 1560 - 1700 mg/g_{tumor}^[17]. Οι συγγραφείς τονίζουν πως αυτή η ποσότητα δεν είναι κλινικά εφικτή καθώς εγείρονται ζητήματα τοξικότητας των υγιών ιστών. Από την άλλη, χρησιμοποιώντας πηγή βραχυθεραπείας (¹²⁵I), η αντίστοιχη ποσότητα των απαιτούμενων NX μειώθηκε στα 1.83×10^3 . Παράλληλα, εύρημα από τους Cai et al. αναφέρει πως στην κλίμακα των kV η ποσότητα NX που απαιτείται ώστε να διπλασιαστεί ο ΠΕΔ είναι αντιστρόφως ανάλογη με τα το μέγεθος αυτών^[112]. Ομοίως, στην περίπτωση δοσιμετρίας σε GEL^[33] και σε νερό^[43] σημειώνεται ΠΕΔ της τάξης του 1.01 για συγκεντρώσεις NX 7 mg/g και 18 mg/g για ακτινοβολήση με φωτόνια ενέργειας στην κλίμακα των MV. Αντιθέτως, χρησιμοποιώντας φωτόνια των 100 kV, παρατηρήθηκε διπλασιασμός του ΠΕΔ αποδιδόμενη στην εν λόγω αύξηση της συγκέντρωσης. Στην MC προσομοίωση που σχεδίασαν οι Pargo et al. πραγματοποίησαν σύγκριση του ΠΕΔ από την ακτινοβολήση κυττάρων που περιλάμβαναν ομοιογενή κατανομή NX σε συγκεντρώσεις 5, 10, 15 και 20 mg/g_{tissue}^[120]. Διαπίστωσαν πως ο ΠΕΔ αυξάνεται με τη συγκέντρωση NX για ενέργειες φωτονίων μέχρι 90 kV, ενώ για φωτόνια υψηλότερων ενεργειών οι διαφορές στον ΠΕΔ με τη συγκέντρωση μειώνονται.

4.4 Η επίδραση της πυκνότητας των slabs στον ΠΕΔ

Σχετικά με τη διερεύνηση του ΠΕΔ για τις διαφορετικές αποικίες NX που μελετήθηκαν, όπως φαίνεται και στην Εικόνα 26, σημειώνεται αύξηση του ΠΕΔ με την πυκνότητα των slabs. Αυξανόμενης της πυκνότητας, αυξάνονται και τα άτομα χρυσού που περιλαμβάνονται στην αποικία, επομένως και οι αλληλεπιδράσεις των φωτονίων με αυτά. Έτσι, ιδιαίτερα σε κοντινές αποστάσεις από τις αποικίες (εξαιρουμένου του εύρους 0 - 100 nm), ο ΠΕΔ είναι ανάλογος με τη συγκέντρωσή των NX σε αυτές.

Στην εγγύτερη απόσταση από τα NX (0 - 100 nm) παρατηρείται πως η αύξηση του αριθμού των slabs διαφορετικής πυκνότητας μειώνει τη διαφορά του ΠΕΔ ανάμεσα στο AuSlab και το GWMa slab. Παρά την αυξημένη παραγωγή δευτερογενών ηλεκτρονίων στην περίπτωση των AuSlabs, ενδεχομένως να σημειώνεται και

αυξημένη απορρόφηση αυτών (και ιδιαίτερα όσων έχουν μικρή εμβέλεια) από τις πολλαπλές πιο «πυκνές» αποικίες (AuSlab) έναντι των αραιότερων (GWMa).

Ωστόσο, και κατά την εξέταση του slab χαμηλότερης πυκνότητας (GWMb) σημειώνονται φαινόμενα αυτοαπορρόφησης και απορρόφησης των δευτερογενών e^- από τις πολλαπλές αποικίες. Πράγματι, στην περίπτωση αυτή, καθώς αυξάνεται ο όγκος του νερού που παρεμβάλλεται ανάμεσα στα NX, αναμένεται πως ο μικρότερος αριθμός των παραγόμενων δευτερογενών σωματιδίων δεν θα ισοσταθμίσει τα φαινόμενα απορρόφησης εντός της αποικίας που τείνουν να εμφανιστούν.

Εξετάζοντας πιο «μακροσκοπικά» το μέσο ΠΕΔ σε μία περιοχή ενδιαφέροντος 0-50 μm , η επίδραση της πυκνότητας των slabs και της συγκέντρωσης των NX είναι αμελητέα.

4.5 Η επίδραση της μοντελοποίησης των αποικιών στον ΠΕΔ

Θεωρώντας πως το μοντέλο AuSlab αντιστοιχεί σε υψηλό βαθμό γειννίασης των NX, ενώ τα GWM slabs αναφέρονται σε μεγαλύτερες αποστάσεις μεταξύ των NX σε μια αποικία, μελετήθηκε ο ΠΕΔ σε περιπτώσεις όπου η ίδια μάζα χρυσού είχε εμποτιστεί στο ομοίωμα. Πιο συγκεκριμένα, συγκρίθηκε ο ΠΕΔ για n AuSlabs και $2n$ GWMa slabs, με $n=1, 2, 3$ (όπου n ο αριθμός των αποικιών). Σε κάθε περίπτωση, η ακτινοβόληση διάταξης GWMa slabs οδηγεί σε υψηλότερο ΠΕΔ έναντι των AuSlabs. Η μέγιστη διαφορά στον ΠΕΔ μεταξύ των δύο κατανομών υπολογίζεται $\sim 6.8\%$ και παρατηρείται για τη μεγαλύτερη μάζα χρυσού στο ομοίωμα.

Παράλληλα συνδυάζοντας τα ευρήματα από τις πολλαπλές αποικίες διαφορετικών πυκνοτήτων μπορεί να εξαχθεί το συμπέρασμα πως στις κοντινότερες αποστάσεις από τα NX (0 - 100 nm) η αύξηση της μάζας του χρυσού χρησιμοποιώντας τα GWMa slabs, αντιστοιχεί σε μεγαλύτερη αύξηση του ΠΕΔ συγκριτικά με το αν χρησιμοποιούνταν AuSlabs. Πιο συγκεκριμένα, ο διπλασιασμός των AuSlabs αυξάνει τον ΠΕΔ κατά 4% ενώ στην περίπτωση των GWMa, ο ΠΕΔ αυξήθηκε κατά 6%. Παράλληλα, η αντίστοιχη αύξηση στον ΠΕΔ με τον τριπλασιασμό AuSlabs και GWMa, οδηγεί σε υψηλότερο ΠΕΔ κατά 6% και 11% αντίστοιχα.

Τα αποτελέσματα αυτά είναι ενδεικτικά της σημασίας της κατανομής των NX στον υπό ακτινοβόληση όγκο για την ενίσχυση της δόσης που μπορεί να προκληθεί. Το

φαινόμενο της αυτοαπορρόφησης των παραγόμενων δευτερογενών ηλεκτρονίων αναδεικνύεται περισσότερο στα πιο «πυκνο-αποικημένα» slabs NX. Επομένως, η ευρύτερη κατανομή NX με μεγαλύτερες αποστάσεις μεταξύ τους εντός των αποικιών που δημιουργούνται ενδεχομένως να οδηγεί σε μεγαλύτερη επαύξηση της δόσης στον υπό ακτινοβολία όγκο.

Όπως προαναφέρθηκε, η κατανομή των NX στην περιοχή ακτινοβολίας επηρεάζει και τις αποστάσεις από τις αποικίες όπου παρατηρούνται αξιοσημείωτες τιμές του ΠΕΔ. Οι μεγαλύτερες διαφορές μεταξύ της «εμβέλειας» της ενίσχυσης της δόσης, παρατηρούνται για τη μεγαλύτερη μάζα χρυσού που έχει εναποτεθεί στο ομοίωμα. Σε κάθε σενάριο που εξετάστηκε, για την εναπόθεση ίδιας μάζας χρυσού στο ομοίωμα νερού, η εμβέλεια της ενίσχυσης ήταν υψηλότερη στο σενάριο διάταξης των NX σε μεγαλύτερες αποστάσεις μεταξύ τους. Η μέγιστη απόσταση από τα NX στην οποία παρατηρήθηκε ενίσχυση δόσης $\geq 4\%$ είναι τα 70 μm και αφορά τη διάταξη της μεγαλύτερης μάζας χρυσού σε GWMa slabs στο ομοίωμα νερού.

Το ζήτημα της κατανομής των NX στον ακτινοβοληθέν όγκο βρίσκεται τα τελευταία χρόνια υπό εκτενή διερεύνηση. Στη βιβλιογραφία αναφέρονται διαφορετικά υπολογιστικά μοντέλα συσσώρευσης των NX όπως μονήρη NX^[17, 32, 34, 38, 43, 45, 119, 121, 122], αποικίες NX^[44, 46, 123] και μοντέλο νερού-χρυσού (Gold-Water mixture – GWM)^[31, 33, 119, 121]. Για τα μεγέθη NX που έχουν μελετηθεί βιβλιογραφικά και για κάθε ενέργεια φωτονίων, το μοντέλο της ομοιογενούς κατανομής των NX στον όγκο (το οποίο μοιάζει ιδεατό αλλά πιθανότατα είναι μη ρεαλιστικό), παρουσιάζεται ως πιο αποδοτικό στο πλαίσιο της ενίσχυσης της δόσης που μπορεί να επιτευχθεί^[36]. Ωστόσο, δεδομένα από έρευνες αναφέρουν το μοντέλο των αποικιών ως το πιο πιθανό σχετικά με την κατανομή των NX στους όγκους^[46, 104, 105].

Οι Zhang et al. κατά τη σύγκριση μοντέλου μονήρους NX και ομοιογενούς κατανομής GWM κατέληξαν στο ότι η δεύτερη θεώρηση ενδεχομένως να υπερεκτιμά την αύξηση της δόσης κατά 16%^[119]. Στην προσπάθειά τους να εξηγήσουν αντίστοιχα ευρήματα, οι Koger et al. ανέφεραν πως στη δεύτερη περίπτωση, συμπεριλαμβάνεται στους υπολογισμούς και η δόση που εναποτίθεται στα ίδια τα NX^[121]. Ωστόσο, στην πραγματικότητα η δόση που εναποτίθεται στα NX (και κατ' επέκταση στο μίγμα χρυσού-νερού) δε συνεισφέρει στην εναποτιθέμενη στον ιστό δόση. Διαπίστωσαν δε πως για ακτινοβολία με φωτόνια στο εύρος ενεργειών 2 - 100 keV, οι διαφορές

μεταξύ των δύο μοντέλων εξαρτώνται από το μέγεθος και τη συγκέντρωσή των NX. Για ενέργειες μεγαλύτερες των 200 keV (ή μικρότερες των 2 keV), η ενίσχυση δόσης είναι περίπου ίδια και για τα δύο μοντέλα. Στην παρούσα έρευνα, προκειμένου να υπολογιστεί αμιγώς η ενίσχυση της δόσης στο νερό, σε σημεία που βρίσκονται «εκτός» του ομοιογενούς μίγματος νερού-χρυσού, δε δοσιμετρήθηκε η περιοχή των slabs καθώς η όποια ενίσχυση της δόσης καταγραφεί εκεί, συμπεριλαμβάνει και το κομμάτι της ενέργειας που εναποτίθεται εντός του χρυσού. Δύο διαφορετικά μοντέλα εξετάστηκαν και από τους Douglas et al. οι οποίοι σχεδίασαν ένα εικονικό τρισδιάστατο κύτταρο αποτελούμενο από πέντε περιοχές^[42]. Στο ένα σενάριο, θεώρησαν πως τα NX θα δημιουργήσουν αποικία 400 nm η οποία κατανεμήθηκε σε τέσσερα διαφορετικά σημεία στο κυτταρόπλασμα. Στο δεύτερο σενάριο, τα NX σχημάτισαν ένα περίβλημα πάχους 300 nm το οποίο κάλυψε τον πυρήνα. Στη δεύτερη προσομοίωση και μόνο, υπολογίστηκε στατιστικά σημαντική ενίσχυση της δόσης σε όλα τα σημεία του μοντελοποιημένου κυττάρου.

4.6 Η επίδραση του μεγέθους του πεδίου φωτονίων στον ΠΕΔ

Η δόση στο νερό η οποία οφείλεται στα σκεδαζόμενα φωτόνια αυξάνεται με το μέγεθος του πεδίου φωτονίων (για σταθερό βάθος, απόσταση από πηγή και ενέργεια φωτονίων)^[2]. Τα σκεδαζόμενα φωτόνια φέρουν χαμηλότερη ενέργεια από την πρωτογενή δέσμη φωτονίων και συνεπώς έχουν υψηλότερη πιθανότητα να αλληλεπιδράσουν με τα NX. Όπως φαίνεται και στην Εικόνα 29, η αύξηση του μεγέθους του πεδίου φωτονίων από 5×5 σε 10×10 cm² επέφερε αύξηση στον ΠΕΔ < 7% ενώ σε σχέση με το μέσο ΠΕΔ ανά περιοχή ενδιαφέροντος, η αύξηση δεν ξεπέρασε το 4%. Η μικρή αύξηση που παρατηρείται θα μπορούσε να αποδοθεί στο ότι σε αυτό το σκέλος των προσομοιώσεων, ο πολύφυλλος κατευθυντήρας και τα υπόλοιπα μέρη της κεφαλής του γ.ε. δεν έχουν συμπεριληφθεί. Έτσι, τα σκεδαζόμενα φωτόνια (τα οποία φέρουν μικρότερη ενέργεια έναντι των πρωτογενών και αυξάνονται με το μέγεθος πεδίου) από τις αλληλεπιδράσεις των φωτονίων της πρωτογενούς δέσμης με τα διάφορα μέρη του γ.ε. δεν έχουν συνεισφέρει στην ενίσχυση της δόσης.

Ωστόσο, οι μεγαλύτερες διαφορές με την αύξηση του πεδίου καταγράφονται στις κοντινότερες αποστάσεις από τις αποικίες (0 - 100 nm) το οποίο βρίσκεται σε συμφωνία με τη βιβλιογραφία^[44]. Ο μέσος ΠΕΔ σε κυτταρικό επίπεδο (0 - 1 μm και 0

- 2 μm) παρουσιάζει αύξηση εντός της στατιστικής αβεβαιότητας, εύρημα που οδηγεί στο συμπέρασμα πως η δόση θα ενισχυθεί ανεξάρτητα από το μέγεθος πεδίου όταν NX ακτινοβολούνται από την «επίπεδη» περιοχή μιας δέσμης φωτονίων. Οι υψηλότερες διαφορές στον ΠΕΔ με την αύξηση του πεδίου έχουν σημειωθεί στην έρευνα των Detarpe et al. για το μεγαλύτερο βάθος που μελετήθηκε (20 cm) όπου ο ενδοθηλιακός ΠΕΔ υπολογίστηκε σε εύρος 1.2 - 3.9 για πεδία φωτονίων διαστάσεων από 3×3 έως $14 \times 28 \text{ cm}^2$ ^[41].

4.7 Η επίδραση του βάθους εντός του ομοιώματος νερού στον ΠΕΔ

Η δόση στο νερό η οποία οφείλεται στα σκεδαζόμενα φωτόνια αυξάνεται με το βάθος εντός του ομοιώματος (για σταθερό μέγεθος πεδίου, απόσταση από πηγή και ενέργεια φωτονίων) μέχρι ένα σημείο από το οποίο κι έπειτα μειώνεται^[2]. Θεωρώντας ότι το κομμάτι των σκεδαζόμενων φωτονίων θα ευνοήσει την ενίσχυση της δόσης παρουσία NX εξαιτίας της υψηλότερης πιθανότητας αλληλεπίδρασης φωτονίων χαμηλότερης ενέργειας με τα NX και ακολουθώντας ευρήματα στη βιβλιογραφία^[41, 44, 47] μελετήθηκε η επίδραση του βάθους στο οποίο βρίσκονται οι αποικίες NX κατά την ακτινοβόλησή τους στον ΠΕΔ. Όπως αποτυπώνεται στις Εικόνες 31-32, ο ΠΕΔ είναι υψηλότερος στην περίπτωση ακτινοβόλησης των αποικιών σε βάθος 5 cm έναντι των 2 και 10 cm. Από την άλλη, ο ΠΕΔ για τα 2 cm και τα 10 cm δεν παρουσιάζει ιδιαίτερες διαφορές.

Διαφαίνεται επομένως πως η παρουσία των φωτονίων χαμηλής ενέργειας στα 5 cm είναι εντονότερη από τα 2 και τα 10 cm. Στα 2 cm, τα δευτερογενή ή σκεδαζόμενα φωτόνια που φέρουν χαμηλότερη ενέργεια από αυτά της πρωτογενούς δέσμης είναι λιγότερα από αυτά που έχουν προκύψει σε βάθος 5 cm εξαιτίας του μικρότερου αριθμού αλληλεπιδράσεων. Όπως προκύπτει από το φάσμα φωτονίων που προέρχεται από γ.ε. ενέργειας 6 MV, στα 5 cm καταγράφονται περισσότερα φωτόνια χαμηλότερων ενεργειών (< 200 keV) σε σύγκριση με το 1.5 cm^[124]. Από την άλλη, στα 10 cm τα χαμηλής ενέργειας φωτόνια που έχουν προκύψει από τις αλληλεπιδράσεις της πρωτογενούς δέσμης με το νερό έχουν πιθανόν απορροφηθεί από τα ανώτερα στρώματα νερού, με αποτέλεσμα να περιορίζεται η αυξητική τάση που επέδειξε ο ΠΕΔ με το βάθος εφόσον το φάσμα πιθανόν να «σκληραίνει». Η επίδραση του βάθους ενδέχεται να είναι μεγαλύτερη σε περιοχές εκτός του κεντρικού άξονα της δέσμης ή και για μεγαλύτερα μεγέθη πεδίων φωτονίων όπως αναφέρεται στη βιβλιογραφία^[41, 44, 47].

^{124]}. Σε αυτές τις περιπτώσεις, σημειώνονται μεγαλύτερες διαφορές του ενεργειακού φάσματος των φωτονίων οι οποίες πιθανόν να αντανακλώνται στην προκληθείσα ενίσχυση της δόσης.

Ανάγοντας τα αποτελέσματα αυτά στην κλινική ΑΚΘ, μπορεί να εξαχθεί το συμπέρασμα πως η ακτινοβολήση όγκων που βρίσκονται σε βάθος 2 - 10 cm εντός του σώματος μπορεί να οδηγήσει σε τοπική αύξηση της δόσης αν σε αυτούς έχουν εγχυθεί ΝΧ. Οι όγκοι οι οποίοι βρίσκονται ή εκτείνονται σε βάθος 5 cm ενδεχομένως να παρουσιάσουν υψηλότερη αύξηση της δόσης έναντι των 2 και 10 cm. Το εύρος των 2 - 10 cm είναι σημαντικό στην κλινική πράξη και κυρίως για ενδοκρανιακές κακοήθειες καθώς οι περισσότεροι όγκοι εγκεφάλου βρίσκονται σε αυτό το εύρος αποστάσεων από την επιφάνεια του δέρματος.

4.8 Η επίδραση της παρουσίας του FF στην κεφαλή του γ.ε. στον ΠΕΔ

Η ακτινοβολήση με δέσμες φωτονίων ελλείπει του FF από το γ.ε. φαίνεται να συνδέονται με υψηλότερες τιμές του ΠΕΔ όπως φαίνεται και στις Εικόνες 18-21 και 29-32. Το συμπέρασμα αυτό είναι σε πλήρη συμφωνία με ευρήματα *in silico* μελετών στη βιβλιογραφία ^[41, 44, 45, 113]. Επιπλέον, η ακτινοβολήση με FFF δέσμη φωτονίων φαίνεται να προκαλεί στατιστικά σημαντική διαφορά στην ενίσχυση των κυτταρικών βλαβών συγκριτικά με την ακτινοβολήση με επίπεδη δέσμη φωτονίων και *in vitro*, ειδικότερα κατά την εναπόθεση ΝΧ σε μικρότερα βάθη^[125]. Το εν λόγω εύρημα συσχετίζεται με το «μαλακότερο» ενεργειακό φάσμα των FFF δεσμών φωτονίων. Στις FFF δέσμες, η αύξηση των χαμηλής ενέργειας φωτονίων τα οποία δε φιλτράρονται από το FF συγκριτικά με τις επίπεδες δέσμες σηματοδοτεί την αύξηση της πιθανότητας αλληλεπιδράσεων των φωτονίων με τα ΝΧ και επομένως την εναπόθεση υψηλότερων επιπέδων δόσης στα παρακείμενα μόρια ιστού/νερού.

Στην παρούσα έρευνα, η απουσία του FF μπορεί να αυξήσει την ενίσχυση της δόσης έως και 2.5 φορές συγκριτικά με την παρουσία του στην πορεία της δέσμης φωτονίων, ιδιαίτερα στις κοντινότερες αποστάσεις από τα ΝΧ. Το συμπέρασμα αυτό βρίσκεται σε σύμφωνια με δημοσιευμένες υπολογιστικές μελέτες^[44, 45]. Στην έρευνα των Pakravan et al. για συγκεντρώσεις 12 - 36 mg_{NX}/g_{όγκου} (25 - 200 nm μέγεθος ΝΧ) υπολογίστηκε έως και τριπλάσια ενίσχυσης της δόσης εν τη απουσία του FF συγκριτικά με την παρουσία αυτού^[45]. Στα διαφορετικά κλινικά σενάρια που εξετάστηκαν από τους Tsiamas et al.

η αφαίρεση του FF από το γ.ε. οδήγησε σε αύξηση του ΠΕΔ της τάξης του 25%^[44]. Στην ίδια έρευνα, η επίδραση του FF φαίνεται να εξαρτάται από το μέγεθος του πεδίου φωτονίων και το βάθος στο ομοίωμα νερού όπου είχε εναποτεθεί το υπό ακτινοβολία μοντέλο. Το εύρημα αυτό ταυτίζεται με τα αποτελέσματα των Detarpe et al. όπου για τα μικρά πεδία ($\leq 5 \times 5 \text{ cm}^2$), η επίδραση του FF φαίνεται να μειώνεται με την αύξηση του βάθους (2 - 10 cm) ενώ σε αυτά παρατηρήθηκαν και οι μεγαλύτερες διαφορές στον ΠΕΔ ανάμεσα σε ακτινοβολία με και χωρίς το FF ^[41]. Από την παρούσα μελέτη, η επίδραση του FF στον ΠΕΔ φαίνεται να εξασθενεί με την απόσταση του σημείου μέτρησης από τις αποικίες NX ενώ είναι υψηλότερη για το μικρότερο πεδίο που μελετήθηκε ($5 \times 5 \text{ cm}^2$) και τοποθέτηση αποικιών σε βάθος 2 cm στο ομοίωμα νερού.

4.9 Διδιάστατες κατανομές ΠΕΔ που προέκυψαν από την ακτινοβολία αποικιών NX

Τα ευρήματα από τις διδιάστατες κατανομές αφορούν τρεις διαφορετικές μοντελοποιήσεις.

Κατά την πρώτη, τα NX μεγέθους 25 και 100 nm έχουν προσομοιωθεί σε αποικία διαστάσεων $4 \times 4 \text{ cm}^2$ και ακτινοβολούνται με δέσμη φωτονίων $5 \times 5 \text{ cm}^2$ παρουσία και απουσία του FF. Δοσιμετρώντας την περιοχή που προβάλλεται κάτω από το πλατό της δέσμης, παρατηρείται πως ο ΠΕΔ παρουσιάζει μικρές μεταβολές, εντός της στατιστικής αβεβαιότητας των υπολογισμών. Το εύρημα δικαιολογείται από τις πολύ μικρές αλλαγές του ενεργειακού φάσματος των φωτονίων στην επίπεδη περιοχή της δέσμης ειδικά για τα μικρά βάθη εντός του ομοιώματος νερού και για μικρά πεδία φωτονίων^[124]. Διερευνώντας τα σημεία που δεν προβάλλονται κάτω από την αποικία, ειδικά για τα NX 100 nm, ο ΠΕΔ αρχίζει να μειώνεται, ακόμα και να σημειώνει τιμές < 1 . Αν θεωρηθεί πως η εν λόγω προσομοίωση μοντελοποιεί το σενάριο όπου τα NX έχουν εναποτεθεί αποκλειστικά στους καρκινικούς ιστούς, η μείωση του ΠΕΔ με την πλευρική απόσταση από τις αποικίες NX υποδηλώνει την αποφυγή υπερδοσiasμού των γειτνιαζόντων στον όγκο-στόχο υγιών δομών.

Κατά τη δεύτερη μοντελοποίηση, NX μεγέθους 100 nm έχουν προσομοιωθεί σε αποικία διαστάσεων $6.8 \times 6.8 \text{ cm}^2$ και ακτινοβολούνται με δέσμη φωτονίων $5 \times 5 \text{ cm}^2$ παρουσία και απουσία του FF. Σε αυτό το σενάριο, τα NX βρίσκονται και στην περιοχή penumbra/umbra της δέσμης φωτονίων. Όπως φαίνεται και στην Εικόνα 36, ο ΠΕΔ

παρουσιάζει αυξητική τάση στις περιοχές που βρίσκονται εκτός του πλατό της δέσμης και εκτός των ορίων του πεδίου. Το εύρημα βρίσκεται σε συμφωνία με τη βιβλιογραφία^[44]. Δεν πραγματοποιήθηκε ποσοτική συσχέτιση με τα δημοσιευμένα ευρήματα^[44] καθώς τα αποτελέσματα της μελέτης χαρακτηρίζονται από υψηλή στατιστική αβεβαιότητα, εξαιτίας του περιορισμένου αριθμού ιστοριών που καταγράφονται με την αύξηση της απόστασης από τον κεντρικό άξονα της δέσμης.

Πραγματοποιώντας την παραδοχή πως τα NX εναποτίθενται αποκλειστικά στους καρκινικούς ιστούς (με μια υπερεκτίμηση, μπορεί να θεωρηθεί ως το Clinical Tumor Volume-CTV) και όχι στους παρακείμενους υγιείς, στην παρούσα μοντελοποίηση καταδεικνύεται η επίδραση της ακτινοθεραπευτικής τεχνικής στην επαύξηση της δόσης που μπορεί να επιτευχθεί παρουσία NX. Πιο συγκεκριμένα, στις 3D-CRT τεχνικές, όπου συνήθως το Planning Target Volume (PTV), και επομένως και το CTV, βρίσκεται στη flat περιοχή του πεδίου, η αύξηση του ΠΕΔ στα όρια της δέσμης δε θα παρατηρηθεί καθώς δε θα υπάρχουν NX σε αυτές τις περιοχές. Από την άλλη, τα υποπεδία (segments) που δημιουργούνται στις IMRT και VMAT τεχνικές ακτινοβολήσης, εμπλέκουν την παρασκιά τους και σε περιοχές του PTV που έχουν εναποτεθεί NX. Έτσι, οι IMRT και VMAT τεχνικές θα μπορούσαν να συνεισφέρουν ακόμα περισσότερο στην τοπική ενίσχυση της δόσης στον όγκο-στόχο έναντι της 3D τεχνικής, και ιδιαίτερα αν συνδυαστούν με χρήση FFF δεσμών. Καθώς το εύρημα αυτό παραπέμπει σε τεχνικές στερεοτακτικής ακτινοχειρουργικής όπου και χρησιμοποιούνται πολύ μικρά πεδία και βρίσκει εφαρμογή ως επί το πλείστον η ακτινοβολήση απουσία FF, σχεδιάστηκε η επόμενη μοντελοποίηση στην οποία επιχειρήθηκε η προσέγγιση ρεαλιστικών κλινικών πεδίων φωτονίων (διαμόρφωση πεδίου παρουσία MLC).

Κατά την τρίτη μοντελοποίηση, όπου συμμετείχαν στη δημιουργία των πεδίων φωτονίων τα φύλλα του MLC δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στον ΠΕΔ συγκριτικά με τα πεδία που έχουν σχηματιστεί μόνο από τα διαφράγματα του γ.ε. για το πεδίο 5×5 cm² το οποίο μελετήθηκε. Επομένως, η δημιουργία του πεδίου φωτονίων είτε αποκλειστικά από τα διαφράγματα είτε από τα φύλλα του MLC δε φαίνεται να επηρεάζει την ενίσχυση δόσης που μπορεί να προκληθεί, αφαιρώντας επομένως την εξάρτηση του μηχανισμού δράσης των NX από τον τρόπο παραγωγής υποπεδίων φωτονίων.

Οι διαφορές στον ΠΕΔ για ακτινοβολήση με πεδία φωτονίων διαστάσεων $\leq 5 \times 5$ cm², ήταν μικρότερες του 3% στην επίπεδη περιοχή του πεδίου, δεδομένο που ανεξαρτητοποιεί το εύρος των segments από την ενίσχυση δόσης που μπορεί να προκληθεί παρουσία NX σε έναν όγκο που υποβάλλεται σε ΑΚΘ με τεχνική IMRT/VMAT. Ωστόσο, έχοντας ενδείξεις για την αυξημένη ενίσχυση της δόσης στην παρασκιά των πεδίων φωτονίων, θα μπορούσε να υποθεθεί πως η χρήση περισσότερων segments στο σχεδιασμό ενός πλάνου ΑΚΘ θα οδηγήσει σε υψηλότερη ενίσχυση της δόσης. Παράλληλα, ανάλογα και με την κατανομή των NX πριν από την ΑΚΘ συνεδρία, η αύξηση της δόσης στα όρια του πεδίου εξαιτίας των NX θα μπορούσε να σηματοδοτήσει την περεταίρω μείωση των διαστάσεων των πεδίων ακτινοβολήσης και κατ' επέκταση την αποτελεσματικότερη προστασία των γειτνιαζόντων υγιών δομών. Συνδυαστικά με την επικράτηση της ενίσχυσης της δόσης στην ακτινοβολήση με FFF δέσμες, διαφαίνεται πως οι τα NX μπορούν να βρουν εφαρμογή στις σύγχρονες τεχνικές ΑΚΘ οι οποίες υιοθετούνται τα τελευταία χρόνια προς την αντιμετώπιση ιδιαίτερα μικρών όγκων-στόχων, με ευεργετικά για τον ασθενή αποτελέσματα.

5. Επίλογος-Σύνοψη βασικών συμπερασμάτων

Στην παρούσα ΔΔ ποσοτικοποιήθηκε (μέσω του ΠΕΔ) η ενίσχυση της δόσης που μπορεί να προκληθεί σε νανοκλίμακα σε έναν όγκο νερού επισημασμένου με NX που βρίσκεται υπό ακτινοβολήση με δέσμη φωτονίων 6 MV προερχόμενη από γ.ε. για διάφορα κλινικά σενάρια. Παράλληλα, εκτιμήθηκαν οι παράγοντες που ενδεχομένως επηρεάζουν την αύξηση της δόσης και σχετίζονται με τα NX, τη δέσμη φωτονίων και τα χαρακτηριστικά της εκάστοτε τεχνικής ΑΚΘ.

Η παρουσία NX σε έναν όγκο που υπόκειται σε εξωτερική ΑΚΘ μπορεί να ενισχύσει τοπικά της δόση έως και 27%. Ο ΠΕΔ σημείωσε τις υψηλότερες τιμές του εγγύτερα στις αποικίες NX (0 - 100 nm) και μειωνόταν με την απόσταση από αυτές. Στα πλησιέστερα σημεία από τις αποικίες σημειώθηκαν και οι μεγαλύτερες διαφορές του ΠΕΔ για τις διάφορες παραμέτρους που εξετάστηκαν.

Στην παρούσα έρευνα, τα NX μεγέθους 100 nm αποδείχθηκαν τα πιο αποδοτικά σε σχέση με την ενίσχυση δόσης που μπορεί να προκαλέσουν, κυρίως στις ακτινοβολήσεις με FFF δέσμες φωτονίων. Η αύξηση του αριθμού των αποικιών δεν επέφερε σε όλα τα κλινικά σενάρια αύξηση του ΠΕΔ, καθώς παρουσιάστηκαν φαινόμενα απορρόφησης των δευτερογενών e^- από τις αποικίες. Η διάταξη αποικιών NX σε μεγαλύτερες αποστάσεις μεταξύ τους, ενδεχομένως να είναι πιο ευεργετική για την ενίσχυση της δόσης εντός ενός όγκου στόχου. Στην εν λόγω κατανομή, πιθανόν ελαχιστοποιούνται τα φαινόμενα εξασθένησης της ενίσχυσης της δόσης από την παρουσία πολλαπλών αποικιών σε κοντινές αποστάσεις (απορρόφηση δευτερογενών e^- από τις αποικίες). Παράλληλα, η διάταξη των NX εντός της αποικίας παρουσιάστηκε κρίσιμη για την αύξηση της δόσης, καθώς καθορίζει τα φαινόμενα αυτοαπορρόφησης των δευτερογενών e^- από την ίδια την αποικία. Ο μικρότερος βαθμός συμπύκνωσης των NX σε μια αποικία μειώνει την πιθανότητα αυτοαπορρόφησης των παραγόμενων δευτερογενών e^- με αποτέλεσμα να επιτυγχάνεται η εναπόθεση ενέργειας στο νερό/ιστό αντί του χρυσού.

Οι υψηλότερες τιμές του ΠΕΔ υπολογίστηκαν για ακτινοβολήσεις του ομοιώματος νερού με φωτόνια προερχόμενα από το γ.ε. ελλείψει του FF. Το μέγεθος του πεδίου ακτινοβολήσης είχε μικρή επίδραση στον ΠΕΔ, ωστόσο τα μεγαλύτερα πεδία συσχετίστηκαν με υψηλότερη ενίσχυση δόσης. Η τοποθέτηση των αποικιών σε βάθη 2 και 5 cm εντός του ομοιώματος νερού επέφερε τις μεγαλύτερες τιμές του ΠΕΔ

συγκριτικά με τα 10 cm. Ο ΠΕΔ δεν επέδειξε μεταβολές με την απόσταση από τον κεντρικό άξονα της δέσμης στην επίπεδη περιοχή του πεδίου ακτινοβόλησης. Οι περιοχές της παρασκιάς και οι «εκτός του πεδίου φωτονίων» αποδείχθηκαν περιοχές υψηλότερης ενίσχυσης της δόσης συγκριτικά με το «πλατό» της δέσμης φωτονίων, αν αυτές προβάλλονται σε περιοχές που περιέχουν NX.

Από τα αποτελέσματα της εν λόγω μελέτης, διαφαίνεται πως τα κλινικά αποτελέσματα των σύγχρονων τεχνικών ΑΚΘ μπορούν να βελτιστοποιηθούν από τη σκοπιά της ενίσχυσης της δόσης στον υπό ακτινοβόληση όγκο. Η ενίσχυση της δόσης παρατηρήθηκε ακόμα και σε βάθη 10 cm μέσα στο νερό, εύρημα το οποίο επιτρέπει εν δυνάμει τη χρήση NX και για εν τω βάθει όγκους. Ο συνδυασμός των βέλτιστων παραμέτρων που εκτιμήθηκαν στην παρούσα μελέτη (NX μεγέθους 100 nm, αποικίες με μικρό βαθμό συσπείρωσης των NX σε αυτές ευρισκόμενες σε μεγάλες αποστάσεις μεταξύ τους, FFF γ.ε. , πολλαπλά υποπεδία στο σχεδιασμό της θεραπείας κ.λπ.) με την υπόθεση πως τα NX μετά την έγχυσή τους στον οργανισμό θα εναποτεθούν αποκλειστικά στον καρκινικό ιστό, ενδεχομένως να μπορούν να οδηγήσουν σε καλύτερο έλεγχο της νόσου και βελτιωμένη προφύλαξη των παρακείμενων στους όγκους υγιών οργάνων.

Αναμφίβολα, η χρήση NX στην ΑΚΘ εγείρει ζητήματα τα οποία χρήζουν συστηματικής διερεύνησης και διεξοδικής έρευνας. Η ιδανική συγκέντρωση NX που απαιτείται ώστε να επιτευχθεί η επιθυμητή ενίσχυση της δόσης είναι ιδιαίτερος κρίσιμο ζήτημα καθώς επηρεάζει την τοξικότητα των υγιών ιστών εξαιτίας της παρουσίας των NX στον οργανισμό (ήπαρ, νεφροί κ.λπ.). Επιπλέον, η βιοκατανομή των NX στον οργανισμό και οι δρόμοι που ακολουθούνται για την αποβολή τους από αυτόν δεν είναι ακόμα ξεκάθαροι. Ζητήματα τίθενται ακόμη για τη δυνατότητα επαναληψιμότητας της κατανομής των NX στον οργανισμό ώστε να μπορεί να εμπλακεί στα TPSs με ασφάλεια. Στο πλαίσιο της εμπλοκής των NX στα σύγχρονα TPSs, παράλληλα απαιτείται ακριβής μοντελοποίηση των φαινομένων αλληλεπίδρασης των σωματιδίων με την ύλη σε νανοκλίμακα ώστε να πραγματοποιούνται με όσο το δυνατόν μικρότερη αβεβαιότητα σε voxels διαστάσεων nm οι δοσιμετρικοί υπολογισμοί. Τέλος, η ΑΚΘ με NX ενδεχομένως να εμπλέκει υψηλό κόστος για τον ασθενή, καθώς πλην του αντίστοιχου σκευάσματος θα υπάρχει ανάγκη για τακτικότερη απεικονιστική καθοδήγηση της ΑΚΘ και εξατομίκευση του πλάνου θεραπείας στις συνεδρίες όπου τα NX θα χρησιμοποιούνται.

Τα ΝΧ έχουν ανοίξει ένα πεδίο έρευνας στη σύγχρονη ΑΚΘ, η οποία θα μπορούσε να βελτιστοποιηθεί από τη δράση τους. Η διεπιστημονική ενδεδειγμένη έρευνα και ο συνδυασμός της φυσικής με τη βιολογική διερεύνηση στο μικρόκοσμο θα απαντήσουν στα ερωτήματα που γεννώνται μέσα από τις *in silico* και *in vitro* μελέτες και θα αναδείξουν πιο αποτελεσματικά τα οφέλη και το κόστος που προκύπτουν από την εμπλοκή τους στην κλινική πράξη.

Λίστα εικόνων

Εικόνα 1: Επιμέρους τμήματα ενός τυπικού γ.ε. ^[2]	17
Εικόνα 2: Νανοκλίμακα και είδη ΝΣ που χρησιμοποιούνται σε ιατρικές εφαρμογές ^[5, 6]	19
Εικόνα 3: α) Παθητική και (β) Ενεργητική στόχευση καρκινικών κυττάρων με ΝΧ ^[4]	21
Εικόνα 4: ΝΧ στην Ιατρική ^[14, 15] (α) Διαφορετικές μορφολογίες απεικονισμένες με χρήση ηλεκτρονικού μικροσκοπίου (Α Νανόσφαιρες, Β Νάνο-κύβοι, C-F Νάνο-ράβδοι, G-J Νάνο πυραμίδες), (b) Το εύρος μεγέθους τους, (c) Χαρακτηριστικά της επιφανείας τους που καθορίζουν την αλληλεπίδρασή τους με τα βιολογικά μόρια, (d) Η επισήμανσή τους με τα κατάλληλα μόρια τους δίνει τις επιθυμητές ιδιότητες, (e) Οι δύο πιο διαδεδομένοι τρόποι παρασκευής τους.....	22
Εικόνα 5: Μηχανισμοί αλληλεπίδρασης των φωτονίων με την ύλη συναρτήσει της ενέργειάς τους και του Z του μέσου διάδοσης ^[16]	23
Εικόνα 6: Μαζικός συντελεστής απορρόφησης χρυσού και μαλακού ιστού (και ο λόγος αυτών) συναρτήσει της ενέργειας των φωτονίων ^[20]	24
Εικόνα 7: Μηχανισμοί αλληλεπίδρασης φωτονίων με την ύλη ^[21]	25
Εικόνα 8: Physics: Αλληλεπίδραση φωτονίων με ΝΧ. Μηχανισμοί παραγωγής των δευτερογενών σωματιδίων ^[25] . Chemistry and Biology: Άμεση και έμμεση δράση της ιοντίζουσας ακτινοβολίας στο DNA (αριστερά) και βασικές βλάβες που προκαλούνται στη διπλή έλικα του DNA (δεξιά) ^[26]	27
Εικόνα 9: Σύγκριση της μετρούμενης ενίσχυσης δόσης (MC) με την υπολογισμένη (in vitro) για πηγές φωτονίων kV και MV. Η διακεκομμένη γραμμή αποτυπώνει την τάση που θα έπρεπε να ακολουθεί η ενίσχυση της δόσης αν συμβάδιζε με την ενίσχυση της ακτινοευαισθητοποίησης ^[22]	33
Εικόνα 10: Περιγραφή μιας πιθανής ιστορίας ενός φωτονίου ^[84]	43
Εικόνα 11: Περιγραφή μιας πιθανής ιστορίας ενός ηλεκτρονίου (αριστερά). Προσομοίωση της τροχιάς ενός ηλεκτρονίου όταν αυτό συναντήσει μια διεπιφάνεια (δεξιά) ^[84]	46
Εικόνα 12: Επιμέρους τμήματα του γ.ε. TrueBeam® ^[100, 101]	51
Εικόνα 13: Γεωμετρική προσέγγιση του υπολογισμού της θέσης των διαφραγμάτων y και χ για τη δημιουργία πεδίων φωτονίων.....	52

Εικόνα 14: Γραφική απεικόνιση της γεωμετρίας που μοντελοποιήθηκε κατά την προσομοίωση MC ^[106]	54
Εικόνα 15: Μοντελοποίηση της δέσμης φωτονίων που προέρχεται από το γ.ε. TrueBeam® και του ομοιώματος νερού που χρησιμοποιήθηκε για τους δοσιμετρικούς υπολογισμούς.....	62
Εικόνα 16: Σύγκριση των καμπυλών δόσης βάθους (υπολογισμένων και μετρούμενων) για πεδία φωτονίων διαστάσεων 6×6 , 10×10 και 20×20 cm ² : (α) παρουσία (β) απουσία του FF.	63
Εικόνα 17: Σύγκριση των προφίλ δόσης (υπολογισμένων και μετρούμενων) για πεδία φωτονίων διαστάσεων 6×6 , 10×10 και 20×20 cm ² : (α,β) παρουσία, (γ,δ) απουσία του FF.	64
Εικόνα 18: ΠΕΔ συναρτήσεως της απόστασης από AuSlabs διαφορετικών μεγεθών μετά από ακτινοβολία με (α) flattened και (β) FFF δέσμες φωτονίων. Οι αποικίες βρίσκονταν σε βάθος 2 cm εντός του ομοιώματος νερού και ακτινοβολήθηκαν με δέσμη φωτονίων 5×5 cm ² ^[106] . Το σφάλμα στον υπολογισμό του ΠΕΔ ήταν μικρότερο του 2% και δεν παρουσιάζεται στα διαγράμματα για λόγους ευκρινούς απεικόνισης των καμπυλών.....	65
Εικόνα 19: Μέσες τιμές του ΠΕΔ για τις περιοχές ενδιαφέροντος για τα μεγέθη NX που εξετάστηκαν ^[106]	66
Εικόνα 20: ΠΕΔ συναρτήσεως του αριθμού των AuSlabs μεγέθους 100 nm μετά από ακτινοβολία με: (α) flattened και (β) FFF δέσμες φωτονίων. Οι αποικίες βρίσκονταν σε βάθος 2 cm εντός του ομοιώματος νερού και ακτινοβολήθηκαν με δέσμη φωτονίων 5×5 cm ² . Το σφάλμα στον υπολογισμό του ΠΕΔ ήταν μικρότερο του 2% και δεν παρουσιάζεται στα διαγράμματα για λόγους ευκρινούς απεικόνισης των καμπυλών. 68	68
Εικόνα 21: Μέσες τιμές του ΠΕΔ για τις περιοχές ενδιαφέροντος συναρτήσεως του αριθμού των AuSlabs μεγέθους 100 nm ^[106]	70
Εικόνα 22: ΠΕΔ συναρτήσεως του αριθμού των GWMa slabs μεγέθους 100 nm. Οι αποικίες βρίσκονταν σε βάθος 2 cm εντός του ομοιώματος νερού, σε απόσταση 100 nm η μία από την άλλη και ακτινοβολήθηκαν με FFF δέσμη φωτονίων 5×5 cm ² . Το σφάλμα στον υπολογισμό του ΠΕΔ ήταν μικρότερο του 2% και δεν παρουσιάζεται στα διαγράμματα για λόγους ευκρινούς απεικόνισης των καμπυλών.	71
Εικόνα 23: Μέσες τιμές του ΠΕΔ συναρτήσεως του αριθμού των GWMa slabs μεγέθους 100 nm.	72

Εικόνα 24: ΠΕΔ συναρτήσει του αριθμού των GWMb slabs μεγέθους 100 nm. Οι αποικίες βρίσκονταν σε βάθος 2 cm εντός του ομοιώματος νερού, σε απόσταση 100 nm και ακτινοβολήθηκαν με FFF δέσμη φωτονίων $5 \times 5 \text{ cm}^2$. Το σφάλμα στον υπολογισμό του ΠΕΔ ήταν μικρότερο του 2% και δεν παρουσιάζεται στα διαγράμματα για λόγους ευκρινούς απεικόνισης των καμπυλών.	73
Εικόνα 25: Μέσες τιμές του ΠΕΔ συναρτήσει του αριθμού των GWMb slabs μεγέθους 100 nm.	74
Εικόνα 26: Μέσες τιμές του ΠΕΔ συναρτήσει της πυκνότητας αποικιών μεγέθους 100 nm, για: (α) 1 (β) 2 και (γ) 3 αποικίες. Οι αποικίες βρίσκονταν σε βάθος 2 cm εντός του ομοιώματος νερού, σε απόσταση 100 nm και ακτινοβολήθηκαν με FFF δέσμη φωτονίων $5 \times 5 \text{ cm}^2$ [106].	75
Εικόνα 27: ΠΕΔ συναρτήσει της απόστασης από μοντέλα αποικιών NX μεγέθους 100 nm για: (α) 3 mg, (β) 6 mg, (γ) 9 mg χρυσού. Οι αποικίες βρίσκονταν σε βάθος 2 cm εντός του ομοιώματος νερού, σε απόσταση 100 nm και ακτινοβολήθηκαν με FFF δέσμη φωτονίων $5 \times 5 \text{ cm}^2$. Το σφάλμα στον υπολογισμό του ΠΕΔ ήταν μικρότερο του 2% και δεν παρουσιάζεται στα διαγράμματα για λόγους ευκρινούς απεικόνισης των καμπυλών.	76
Εικόνα 28: Μέσες τιμές του ΠΕΔ συναρτήσει του μοντέλου των αποικιών NX μεγέθους 100 nm.	77
Εικόνα 29: ΠΕΔ συναρτήσει της απόστασης από AuSlab μεγέθους 100 nm μετά από ακτινοβολήση με: (α) flattened και (β) FFF δέσμες φωτονίων. Οι αποικίες βρίσκονταν σε βάθος 2 cm εντός του ομοιώματος νερού και ακτινοβολήθηκαν με δέσμες φωτονίων 5×5 και $10 \times 10 \text{ cm}^2$. Το σφάλμα στον υπολογισμό του ΠΕΔ ήταν μικρότερο του 2% και δεν παρουσιάζεται στα διαγράμματα για λόγους ευκρινούς απεικόνισης των καμπυλών.	78
Εικόνα 30: Μέσες τιμές του ΠΕΔ για την ακτινοβολήση AuSlab μεγέθους 100 nm με διαφορετικά μεγέθη πεδίων φωτονίων στις περιοχές ενδιαφέροντος.	79
Εικόνα 31: ΠΕΔ συναρτήσει της απόστασης από AuSlab μεγέθους 100 nm μετά από ακτινοβολήση με: (α) flattened και (β) FFF δέσμες φωτονίων. Οι αποικίες ακτινοβολήθηκαν με δέσμη φωτονίων $5 \times 5 \text{ cm}^2$ και τοποθετήθηκαν σε βάθη 2, 5 και 10 cm εντός του ομοιώματος νερού. Το σφάλμα στον υπολογισμό του ΠΕΔ ήταν μικρότερο του 2% και δεν παρουσιάζεται στα διαγράμματα για λόγους ευκρινούς απεικόνισης των καμπυλών.	80

Εικόνα 32: Μέσες τιμές του ΠΕΔ για την ακτινοβόληση AuSlab μεγέθους 100 nm σε διαφορετικά βάθη στις περιοχές ενδιαφέροντος.	81
Εικόνα 33: ΠΕΔ συναρτήσεως της απόστασης από τον κεντρικό άξονα της δέσμης, όπως προέκυψε μετά την ακτινοβόληση αποικίας NX (α,β) 25 nm, (γ,δ) 100 nm, διαστάσεων $4 \times 4 \text{ cm}^2$ με $5 \times 5 \text{ cm}^2$ δέσμη φωτονίων 6 MV. Το σφάλμα στον υπολογισμό του ΠΕΔ ήταν μικρότερο του 2% και δεν παρουσιάζεται στα διαγράμματα για λόγους ευκρινούς απεικόνισης των καμπυλών.	83
Εικόνα 34: (α) ΠΕΔ και (β) σφάλμα στον υπολογισμό του ΠΕΔ συναρτήσεως της απόστασης από τον κεντρικό άξονα της δέσμης, όπως προέκυψε μετά την ακτινοβόληση αποικίας NX διαστάσεων $6.8 \times 6.8 \text{ cm}^2$ με $5 \times 5 \text{ cm}^2$ δέσμη φωτονίων 6 MV παρουσία του FF. Οι αποστάσεις από τον κεντρικό άξονα της δέσμης κατά τη GT και LR διεύθυνση δηλώνονται με d_{GT} και d_{LR} αντίστοιχα.	85
Εικόνα 35: (α) ΠΕΔ και (β) σφάλμα στον υπολογισμό του ΠΕΔ συναρτήσεως της απόστασης από τον κεντρικό άξονα της δέσμης, όπως προέκυψε μετά την ακτινοβόληση αποικίας NX διαστάσεων $6.8 \times 6.8 \text{ cm}^2$ με FFF $5 \times 5 \text{ cm}^2$ δέσμη φωτονίων 6 MV. Οι αποστάσεις από τον κεντρικό άξονα της δέσμης κατά τη GT και LR διεύθυνση δηλώνονται με d_{GT} και d_{LR} αντίστοιχα.	86
Εικόνα 36: (α) ΠΕΔ και (β) σφάλμα στον υπολογισμό του ΠΕΔ συναρτήσεως της απόστασης από τον κεντρικό άξονα της δέσμης, όπως προέκυψε μετά την ακτινοβόληση αποικίας NX διαστάσεων $6.8 \times 6.8 \text{ cm}^2$ με FFF $5 \times 5 \text{ cm}^2$ δέσμη φωτονίων 6 MV σχηματισμένη από τα φύλλα του MLC. Οι αποστάσεις από τον κεντρικό άξονα της δέσμης κατά τη GT και LR διεύθυνση δηλώνονται με d_{GT} και d_{LR} αντίστοιχα.	88
Εικόνα 37: (α) ΠΕΔ και (β) σφάλμα στον υπολογισμό του ΠΕΔ συναρτήσεως της απόστασης από τον κεντρικό άξονα της δέσμης, όπως προέκυψε μετά την ακτινοβόληση αποικίας NX διαστάσεων $6.8 \times 6.8 \text{ cm}^2$ με FFF $3 \times 3 \text{ cm}^2$ δέσμη φωτονίων 6 MV σχηματισμένη από τα φύλλα του MLC. Οι αποστάσεις από τον κεντρικό άξονα της δέσμης κατά τη GT και LR διεύθυνση δηλώνονται με d_{GT} και d_{LR} αντίστοιχα.	89
Εικόνα 38: (α) ΠΕΔ και (β) σφάλμα στον υπολογισμό του ΠΕΔ συναρτήσεως της απόστασης από τον κεντρικό άξονα της δέσμης, όπως προέκυψε μετά την ακτινοβόληση αποικίας NX διαστάσεων $6.8 \times 6.8 \text{ cm}^2$ με FFF $2 \times 2 \text{ cm}^2$ δέσμη φωτονίων 6 MV σχηματισμένη από τα φύλλα του MLC. Οι αποστάσεις από τον	

κεντρικό άξονα της δέσμης κατά τη GT και LR διεύθυνση δηλώνονται με d_{GT} και d_{LR}
αντίστοιχα. 90

Λίστα Πινάκων

Πίνακας 1: Πρωτόκολλα και αποτελέσματα από MC προσομοιώσεις ακτινοβολήσεων όγκων με NX με φωτόνια ενεργειών MV ^[37]	28
Πίνακας 2: Χαρακτηριστικά ακτινοβολήσεων για τη μελέτη της επίδρασης του μεγέθους NX στον ΠΕΔ.	58
Πίνακας 3: Χαρακτηριστικά ακτινοβολήσεων για τη μελέτη της επίδρασης της συγκέντρωσης και της πυκνότητας των αποικιών στον ΠΕΔ.	59
Πίνακας 4: Χαρακτηριστικά ακτινοβολήσεων για τη μελέτη της επίδρασης της Μέγεθος πεδίου φωτονίων και βάθος εντός του ομοιώματος νερού στον ΠΕΔ.....	59
Πίνακας 5: Χαρακτηριστικά ακτινοβολήσεων για τη μελέτη της επίδρασης της απόστασης από τον κεντρικό άξονα της δέσμης φωτονίων (ορισμένη από τα διαφράγματα του γ.ε.) στον ΠΕΔ.....	60
Πίνακας 6: Χαρακτηριστικά ακτινοβολήσεων για τη μελέτη της επίδρασης της απόστασης από τον κεντρικό άξονα της δέσμης φωτονίων (ορισμένης από τα φύλλα του MLC του γ.ε.) στον ΠΕΔ.	61
Πίνακας 7: Μέσες τιμές του ΠΕΔ συναρτήσει του μεγέθους των NX για τις περιοχές ενδιαφέροντος ^[106]	66
Πίνακας 8: Μέσες τιμές του ΠΕΔ συναρτήσει του αριθμού των AuSlabs μεγέθους 100 nm για τις περιοχές ενδιαφέροντος. Η πρώτη στήλη (#) αποτυπώνει τον αριθμό των αποικιών στο ομοίωμα νερού.....	70
Πίνακας 9: Μέσες τιμές του ΠΕΔ συναρτήσει του αριθμού των GWMa slabs μεγέθους 100 nm για τις περιοχές ενδιαφέροντος. Η πρώτη στήλη (#) αποτυπώνει τον αριθμό των αποικιών στο ομοίωμα νερού.....	72
Πίνακας 10: Μέσες τιμές του ΠΕΔ συναρτήσει του αριθμού των GWMb slabs μεγέθους 100 nm για τις περιοχές ενδιαφέροντος. Η πρώτη στήλη (#) αποτυπώνει τον αριθμό των αποικιών στο ομοίωμα νερού.....	73
Πίνακας 11: Μέσες τιμές του ΠΕΔ για την ακτινοβολήση AuSlab μεγέθους 100 nm με διαφορετικά μεγέθη πεδίων φωτονίων στις περιοχές ενδιαφέροντος.	78
Πίνακας 12: Μέσες τιμές του ΠΕΔ για την ακτινοβολήση AuSlab μεγέθους 100 nm σε διαφορετικά βάθη στις περιοχές ενδιαφέροντος.	81
Πίνακας 13: Μέσες τιμές του ΠΕΔ που υπολογίστηκαν για αποικία NX 4×4 cm ² στις περιοχές ενδιαφέροντος.....	82

Πίνακας 14: Εύρος του ΠΕΔ για τις διάφορες περιοχές του πεδίου φωτονίων 5×5 cm ² το οποίο έχει οριστεί μόνο από τα διαφράγματα του γ.ε.	84
Πίνακας 15: Εύρος του ΠΕΔ για τις διάφορες περιοχές των πεδίων φωτονίων που ορίστηκαν από τα φύλλα του MLC (FFF ακτινοβολήση).....	87

Βιβλιογραφία

- [1] Atun R., Jaffray D. A., Barton M. B., Bray F., Baumann M., Vikram B., Hanna T. P., Knaul F. M., Lievens Y., Lui T. Y., *et al.*, *Expanding global access to radiotherapy* 2015 *Lancet Oncol* **16** 1153-86.
- [2] Podgorsak E.B. and Editor Technical, *Radiation Oncology Physics 2005 Series*
- [3] Xiao Ying, Kry Stephen F., Popple Richard, Yorke Ellen, Papanikolaou Niko, Stathakis Sotirios, Xia Ping, Huq Saiful, Bayouth John, Galvin James, *et al.*, *Flattening filter-free accelerators: a report from the AAPM Therapy Emerging Technology Assessment Work Group* 2015 *J Appl Clin Med Phys* **16** 12-29.
- [4] Chen Y., Yang J., Fu S. and Wu J., *Gold Nanoparticles as Radiosensitizers in Cancer Radiotherapy* 2020 *Int J Nanomedicine* **15** 9407-30.
- [5] Silva Sara, Almeida António and Vale Nuno, *Combination of Cell-Penetrating Peptides with Nanoparticles for Therapeutic Application: A Review* 2019 *Biomolecules* **9**.
- [6] Available from: <https://www.wichlab.com/nanometer-scale-comparison-nanoparticle-size-comparison-nanotechnology-chart-ruler-2/>.
- [7] Gu Y. J., Cheng J., Lin C. C., Lam Y. W., Cheng S. H. and Wong W. T., *Nuclear penetration of surface functionalized gold nanoparticles* 2009 *Toxicol Appl Pharmacol* **237** 196-204.
- [8] Hainfeld J. F., Slatkin D. N. and Smilowitz H. M., *The use of gold nanoparticles to enhance radiotherapy in mice* 2004 *Phys Med Biol* **49** N309-15.
- [9] Kwatra Deep, Venugopal Anand and Anant Shrikant, *Nanoparticles in radiation therapy: a summary of various approaches to enhance radiosensitization in cancer* 2013 *Translational Cancer Research* **2** 330-42.
- [10] Lasagna-Reeves C., Gonzalez-Romero D., Barria M. A., Olmedo I., Clos A., Sadagopa Ramanujam V. M., Urayama A., Vergara L., Kogan M. J. and Soto C., *Bioaccumulation and toxicity of gold nanoparticles after repeated administration in mice* 2010 *Biochem Biophys Res Commun* **393** 649-55.
- [11] Albanese A., Tang P. S. and Chan W. C., *The effect of nanoparticle size, shape, and surface chemistry on biological systems* 2012 *Annu Rev Biomed Eng* **14** 1-16.
- [12] Ali Moustafa R. K., Wu Yue, Ghosh Deepraj, Do Brian H., Chen Kuangcai, Dawson Michelle R., Fang Ning, Sulchek Todd A. and El-Sayed Mostafa A., *Nuclear Membrane-Targeted Gold Nanoparticles Inhibit Cancer Cell Migration and Invasion* 2017 *ACS nano* **11** 3716-26.
- [13] Zhao Pengxiang, Li Na and Astruc Didier, *State of the art in gold nanoparticle synthesis* 2013 *Coordination Chemistry Reviews* **257** 638-65.
- [14] Chen H., Kou X., Yang Z., Ni W. and Wang J., *Shape- and size-dependent refractive index sensitivity of gold nanoparticles* 2008 *Langmuir* **24** 5233-7.
- [15] Her Sohyoung, Jaffray David A. and Allen Christine, *Gold nanoparticles for applications in cancer radiotherapy: Mechanisms and recent advancements* 2017 *Advanced Drug Delivery Reviews* **109** 84-101.
- [16] Attix Frank Herbert, *Introduction to Radiological Physics and Radiation Dosimetry*. 1986.
- [17] Lechtman E., Chattopadhyay N., Cai Z., Mashouf S., Reilly R. and Pignol J. P., *Implications on clinical scenario of gold nanoparticle radiosensitization in regards to photon energy, nanoparticle size, concentration and location* 2011 *Phys Med Biol* **56** 4631-47.
- [18] Kassis Amin, *The Amazing World of Auger Electrons* 2009 *International journal of radiation biology* **80** 789-803.

- [19] Kassis Amin, *Molecular and cellular radiobiological effects of Auger emitting radionuclides* 2010 *Radiation Protection Dosimetry* **143** 241-7.
- [20] Hubbell J. and Seltzer, S. *Tables of X-Ray Mass Attenuation Coefficients and Mass Energy-Absorption Coefficients 1 keV to 20 MeV for Elements Z = 1 to 92 and 48 Additional Substances of Dosimetric Interest*. 1995; Available from: <http://physics.nist.gov/PhysRefData/XrayMassCoef/cover.html>.
- [21] Laprise-Pelletier M., Simão T. and Fortin M. A., *Gold Nanoparticles in Radiotherapy and Recent Progress in Nanobrachytherapy* 2018 *Adv Healthc Mater* **7** e1701460.
- [22] Rosa S., Connolly C., Schettino G., Butterworth K. T. and Prise K. M., *Biological mechanisms of gold nanoparticle radiosensitization* 2017 *Cancer Nanotechnol* **8** 2.
- [23] Havaki Sophia, Kotsinas Athanassios, Chronopoulos Efstathios, Kletsas Dimitris, Georgakilas Alexandros and Gorgoulis Vassilis G., *The role of oxidative DNA damage in radiation induced bystander effect* 2015 *Cancer Letters* **356** 43-51.
- [24] Hei T. K., Zhou H., Ivanov V. N., Hong M., Lieberman H. B., Brenner D. J., Amundson S. A. and Geard C. R., *Mechanism of radiation-induced bystander effects: a unifying model* 2008 *J Pharm Pharmacol* **60** 943-50.
- [25] Vlastou E., Efstathopoulos E., Karaiskos P., Kouloulis V., Pantelis E., Papadimitroulas P., Chatzipapas K. P., Diamantopoulos S. and Platoni K., *P112 - Gold nanoparticles in external beam radiotherapy: a Monte Carlo study* 2021 *Physica Medica* **92** S193-S94.
- [26] Richter D, *Journal*, 2012.
- [27] Chithrani D. B., Jelveh S., Jalali F., van Prooijen M., Allen C., Bristow R. G., Hill R. P. and Jaffray D. A., *Gold nanoparticles as radiation sensitizers in cancer therapy* 2010 *Radiat Res* **173** 719-28.
- [28] Geng F., Song K., Xing J. Z., Yuan C., Yan S., Yang Q., Chen J. and Kong B., *Thio-glucose bound gold nanoparticles enhance radio-cytotoxic targeting of ovarian cancer* 2011 *Nanotechnology* **22** 285101.
- [29] Liu C. J., Wang C. H., Chen S. T., Chen H. H., Leng W. H., Chien C. C., Wang C. L., Kempson I. M., Hwu Y., Lai T. C., *et al.*, *Enhancement of cell radiation sensitivity by pegylated gold nanoparticles* 2010 *Phys Med Biol* **55** 931-45.
- [30] Rahman Wan Nordiana, Bishara Nour, Ackerly Trevor, He Cheng Fa, Jackson Price, Wong Christopher, Davidson Robert and Geso Moshi, *Enhancement of radiation effects by gold nanoparticles for superficial radiation therapy* 2009 *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine* **5** 136-42.
- [31] Jones B. L., Krishnan S. and Cho S. H., *Estimation of microscopic dose enhancement factor around gold nanoparticles by Monte Carlo calculations* 2010 *Med Phys* **37** 3809-16.
- [32] Leung M. K., Chow J. C., Chithrani B. D., Lee M. J., Oms B. and Jaffray D. A., *Irradiation of gold nanoparticles by x-rays: Monte Carlo simulation of dose enhancements and the spatial properties of the secondary electrons production* 2011 *Med Phys* **38** 624-31.
- [33] Kakade Nitin and Sharma Sunil, *Dose enhancement in gold nanoparticle-aided radiotherapy for the therapeutic photon beams using Monte Carlo technique* 2015 *Journal of Cancer Research and Therapeutics* **11** 94-97.
- [34] Hwang C., Kim J. M. and Kim J., *Influence of concentration, nanoparticle size, beam energy, and material on dose enhancement in radiation therapy* 2017 *J Radiat Res* **58** 405-11.
- [35] Khosravi Hossein, Mahdavi Armita, Rahmani Faezeh and Ebadi Ahmad, *The Impact of Nano-Sized Gold Particles on the Target Dose Enhancement Based on*

Photon Beams Using by Monte Carlo Method 2016 *Nanomedicine Research Journal* **1** 84-89.

[36] Keshavarz Sajad and Sardari Dariush, *Different distributions of gold nanoparticles on the tumor and calculation of dose enhancement factor by Monte Carlo simulation* 2019 *Nuclear Energy and Technology* **5** 361-71.

[37] Vlastou E., Diamantopoulos S. and Efstathopoulos E. P., *Monte Carlo studies in Gold Nanoparticles enhanced radiotherapy: The impact of modelled parameters in dose enhancement* 2020 *Phys Med* **80** 57-64.

[38] McMahon S. J., Hyland W. B., Muir M. F., Coulter J. A., Jain S., Butterworth K. T., Schettino G., Dickson G. R., Hounsell A. R., O'Sullivan J. M., *et al.*, *Nanodosimetric effects of gold nanoparticles in megavoltage radiation therapy* 2011 *Radiother Oncol* **100** 412-6.

[39] Mousavi Anijdan S.H., Shirazi A., Mahdavi A.R., Ezzati A., Mofid B., Khoei S. and Zarrinfard M.A., *Megavoltage dose enhancement of gold nanoparticles for different geometric set-ups: Measurements and monte carlo simulation* 2012 *International journal of radiation research* **10**.

[40] Amato Ernesto, Italiano Antonio and Pergolizzi Stefano, *Gold nanoparticles as a sensitising agent in external beam radiotherapy and brachytherapy: a feasibility study through Monte Carlo simulation* 2013 *International Journal of Nanotechnology* **10** 1045-54.

[41] Detappe A., Tsiamas P., Ngwa W., Zygmanski P., Makrigiorgos M. and Berbeco R., *The effect of flattening filter free delivery on endothelial dose enhancement with gold nanoparticles* 2013 *Med Phys* **40** 031706.

[42] Douglass M., Bezak E. and Penfold S., *Monte Carlo investigation of the increased radiation deposition due to gold nanoparticles using kilovoltage and megavoltage photons in a 3D randomized cell model* 2013 *Med Phys* **40** 071710.

[43] Mesbahi Asghar, Jamali Farideh and garehaghaji Nahideh, *Effect of Photon Beam Energy, Gold Nanoparticle Size and Concentration on the Dose Enhancement in Radiation Therapy* 2013 *Bioimpacts* **3** 29-35.

[44] Tsiamas P., Liu B., Cifter F., Ngwa W. F., Berbeco R. I., Kappas C., Theodorou K., Marcus K., Makrigiorgos M. G., Sajo E., *et al.*, *Impact of beam quality on megavoltage radiotherapy treatment techniques utilizing gold nanoparticles for dose enhancement* 2013 *Phys Med Biol* **58** 451-64.

[45] Pakravan Delaram, Ghorbani Mahdi and Momennezhad Mehdi, *Tumor dose enhancement by gold nanoparticles in a 6 MV photon beam: a Monte Carlo study on the size effect of nanoparticles* 2013 *Nukleonika* **58**.

[46] Zygmanski P., Liu B., Tsiamas P., Cifter F., Petersheim M., Hesser J. and Sajo E., *Dependence of Monte Carlo microdosimetric computations on the simulation geometry of gold nanoparticles* 2013 *Phys Med Biol* **58** 7961-77.

[47] Lin Yuting, McMahon Stephen J., Scarpelli Matthew, Paganetti Harald and Schuemann Jan, *Comparing gold nano-particle enhanced radiotherapy with protons, megavoltage photons and kilovoltage photons: a Monte Carlo simulation* 2014 *Phys Med Biol* **59** 7675-89.

[48] Lin Yuting, Paganetti Harald, McMahon Stephen J. and Schuemann Jan, *Gold nanoparticle induced vasculature damage in radiotherapy: Comparing protons, megavoltage photons, and kilovoltage photons* 2015 *Med Phys* **42** 5890-902.

[49] Koger B. and Kirkby C., *Optimization of photon beam energies in gold nanoparticle enhanced arc radiation therapy using Monte Carlo methods* 2016 *Phys Med Biol* **61** 8839-53.

- [50] Jain S., Coulter J. A., Hounsell A. R., Butterworth K. T., McMahon S. J., Hyland W. B., Muir M. F., Dickson G. R., Prise K. M., Currell F. J., *et al.*, *Cell-specific radiosensitization by gold nanoparticles at megavoltage radiation energies* 2011 *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **79** 531-9.
- [51] Wolfe T., Chatterjee D., Lee J., Grant J. D., Bhattarai S., Tailor R., Goodrich G., Nicolucci P. and Krishnan S., *Targeted gold nanoparticles enhance sensitization of prostate tumors to megavoltage radiation therapy in vivo* 2015 *Nanomedicine* **11** 1277-83.
- [52] Mousavie Anijdan S. H., Mahdavi S. R., Shirazi A., Zarrinfard M. A. and Hajati J., *Megavoltage X-ray Dose Enhancement with Gold Nanoparticles in Tumor Bearing Mice* 2013 *Int J Mol Cell Med* **2** 118-23.
- [53] Guo Meili, Sun Yuanming and Zhang Xiao-Dong, *Enhanced Radiation Therapy of Gold Nanoparticles in Liver Cancer* 2017 *Applied Sciences* **7** 232.
- [54] Hau H., Khanal D., Rogers L., Suchowerska N., Kumar R., Sridhar S., McKenzie D. and Chrzanowski W., *Dose enhancement and cytotoxicity of gold nanoparticles in colon cancer cells when irradiated with kilo- and mega-voltage radiation* 2016 *Bioeng Transl Med* **1** 94-102.
- [55] Kazmi F., Vallis K. A., Vellayappan B. A., Bandla A., Yukun D. and Carlisle R., *Megavoltage Radiosensitization of Gold Nanoparticles on a Glioblastoma Cancer Cell Line Using a Clinical Platform* 2020 *Int J Mol Sci* **21**.
- [56] Hainfeld James F, Smilowitz Henry M, O'Connor Michael J, Dilmanian Farrokh Avraham and Slatkin Daniel N, *Gold nanoparticle imaging and radiotherapy of brain tumors in mice* 2013 *Nanomedicine* **8** 1601-09.
- [57] Zhang X. D., Luo Z., Chen J., Song S., Yuan X., Shen X., Wang H., Sun Y., Gao K., Zhang L., *et al.*, *Ultrasmall glutathione-protected gold nanoclusters as next generation radiotherapy sensitizers with high tumor uptake and high renal clearance* 2015 *Sci Rep* **5** 8669.
- [58] Popovtzer Aron, Mizrachi Aviram, Motiei Menachem, Bragilovski Dimitri, Lubimov Leon, Levi Mattan, Hilly Ohad, Ben-Aharon Irit and Popovtzer Rachela, *Actively targeted gold nanoparticles as novel radiosensitizer agents: an in vivo head and neck cancer model* 2016 *Nanoscale* **8** 2678-85.
- [59] Liu ShuLiang, Piao JinMei, Liu YunCai, Tang JingLong, Liu Peng, Yang DaPeng, Zhang Li, Ge Nan, Jin Zhezhen, Jiang QiXiao, *et al.*, *Radiosensitizing effects of different size bovine serum albumin-templated gold nanoparticles on H22 hepatoma-bearing mice* 2018 *Nanomedicine* **13** 1371-83.
- [60] Dou Yan, Guo Yanyan, Li Xiaodong, Li Xue, Wang Sheng, Wang Lin, Lv Guoxian, Zhang Xuening, Wang Hanjie, Gong Xiaoqun, *et al.*, *Size-Tuning Ionization To Optimize Gold Nanoparticles for Simultaneous Enhanced CT Imaging and Radiotherapy* 2016 *ACS nano* **10** 2536-48.
- [61] Soo Choi Hak, Liu Wenhao, Misra Preeti, Tanaka Eiichi, Zimmer John P., Itty Ipe Binil, Bawendi Mounji G. and Frangioni John V., *Renal clearance of quantum dots* 2007 *Nature Biotechnology* **25** 1165-70.
- [62] Jain R. K. and Stylianopoulos T., *Delivering nanomedicine to solid tumors* 2010 *Nat Rev Clin Oncol* **7** 653-64.
- [63] Arnida, Janát-Amsbury M. M., Ray A., Peterson C. M. and Ghandehari H., *Geometry and surface characteristics of gold nanoparticles influence their biodistribution and uptake by macrophages* 2011 *Eur J Pharm Biopharm* **77** 417-23.
- [64] Zhao Yating, Wang Yu, Ran Fu, Cui Yu, Liu Chang, Zhao Qinfu, Gao Yikun, Wang Da and Wang Siling, *A comparison between sphere and rod nanoparticles*

- regarding their *in vivo* biological behavior and pharmacokinetics 2017 *Scientific Reports* **7** 4131.
- [65] Lipka J., Semmler-Behnke M., Sperling R. A., Wenk A., Takenaka S., Schleh C., Kissel T., Parak W. J. and Kreyling W. G., *Biodistribution of PEG-modified gold nanoparticles following intratracheal instillation and intravenous injection* 2010 *Biomaterials* **31** 6574-81.
- [66] Schuemann J., Berbeco R., Chithrani D. B., Cho S. H., Kumar R., McMahon S. J., Sridhar S. and Krishnan S., *Roadmap to Clinical Use of Gold Nanoparticles for Radiation Sensitization* 2016 *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **94** 189-205.
- [67] Xiao F., Zheng Y., Cloutier P., He Y., Hunting D. and Sanche L., *On the role of low-energy electrons in the radiosensitization of DNA by gold nanoparticles* 2011 *Nanotechnology* **22** 465101.
- [68] Babaei M. and Ganjalikhani M., *The potential effectiveness of nanoparticles as radio sensitizers for radiotherapy* 2014 *Bioimpacts* **4** 15-20.
- [69] Yang Celina, Bromma Kyle, Sung Wonmo, Schuemann Jan and Chithrani Devika, *Determining the Radiation Enhancement Effects of Gold Nanoparticles in Cells in a Combined Treatment with Cisplatin and Radiation at Therapeutic Megavoltage Energies* 2018 *Cancers* **10** 150.
- [70] Amani S., Mehdizadeh A., Movahedi M. M., Keshavarz M. and Koosha F., *Investigation of the Dose-Enhancement Effects of Spherical and Rod-Shaped Gold Nanoparticles on the HeLa Cell Line* 2020 *Galen Med J* **9** e1581.
- [71] Yang C., Uertz J., Yohan D. and Chithrani B. D., *Peptide modified gold nanoparticles for improved cellular uptake, nuclear transport, and intracellular retention* 2014 *Nanoscale* **6** 12026-33.
- [72] Zygmanski P. and Sajo E., *Nanoscale radiation transport and clinical beam modeling for gold nanoparticle dose enhanced radiotherapy (GNPT) using X-rays* 2016 *Br J Radiol* **89** 20150200.
- [73] Gholami Yaser Hadi, Maschmeyer Richard and Kuncic Zdenka, *Radio-enhancement effects by radiolabeled nanoparticles* 2019 *Scientific Reports* **9** 14346.
- [74] Martinov Martin P. and Thomson Rowan M., *Heterogeneous multiscale Monte Carlo simulations for gold nanoparticle radiosensitization* 2017 *Med Phys* **44** 644-53.
- [75] Sakata D., Incerti S., Bordage M. C., Lampe N., Okada S., Emfietzoglou D., Kyriakou I., Murakami K., Sasaki T., Tran H., *et al.*, *An implementation of discrete electron transport models for gold in the Geant4 simulation toolkit* 2016 *Journal of Applied Physics* **120** 244901.
- [76] Sakata D., Kyriakou I., Okada S., Tran H. N., Lampe N., Guatelli S., Bordage M. C., Ivanchenko V., Murakami K., Sasaki T., *et al.*, *Geant4-DNA track-structure simulations for gold nanoparticles: The importance of electron discrete models in nanometer volumes* 2018 *Med Phys* **45** 2230-42.
- [77] Sakata Dousatsu, Kyriakou Ioanna, Tran Hoang N., Bordage Marie-Claude, Rosenfeld Anatoly, Ivanchenko Vladimir, Incerti Sebastien, Emfietzoglou Dimitris and Guatelli Susanna, *Electron track structure simulations in a gold nanoparticle using Geant4-DNA* 2019 *Physica Medica: European Journal of Medical Physics* **63** 98-104.
- [78] Engels Elette, Bakr Samer, Bolst David, Sakata Dousatsu, Li Nan, Lazarakis Peter, McMahon Stephen J., Ivanchenko Vladimir, Rosenfeld Anatoly B., Incerti Sébastien, *et al.*, *Advances in modelling gold nanoparticle radiosensitization using new Geant4-DNA physics models* 2020 *Physics in Medicine & Biology* **65** 225017.
- [79] Chow James C. L., *Depth Dose Enhancement on Flattening-Filter-Free Photon Beam: A Monte Carlo Study in Nanoparticle-Enhanced Radiotherapy* 2020 *Applied Sciences* **10** 7052.

- [80] Abolaban Fouad, Taha Eslam, Alhawsawi Abdulsalam, Djouider Fathi, Banoqitah Essam and Nisbet Andrew, *Estimation of Dose Enhancement for Inhomogeneous Distribution of Nanoparticles: A Monte Carlo Study* 2021 *Applied Sciences* **11** 4900.
- [81] Gray Tara, Bassiri Nema, David Shaquan, Patel Devanshi Yogeshkumar, Stathakis Sotirios, Kirby Neil and Mayer Kathryn M., *A detailed experimental and Monte Carlo analysis of gold nanoparticle dose enhancement using 6 MV and 18 MV external beam energies in a macroscopic scale* 2021 *Applied Radiation and Isotopes* **171** 109638.
- [82] Lechtman E., Mashouf S., Chattopadhyay N., Keller B. M., Lai P., Cai Z., Reilly R. M. and Pignol J. P., *A Monte Carlo-based model of gold nanoparticle radiosensitization accounting for increased radiobiological effectiveness* 2013 *Phys Med Biol* **58** 3075-87.
- [83] Sung Wonmo and Schuemann Jan, *Energy optimization in gold nanoparticle enhanced radiation therapy* 2018 *Phys Med Biol* **63** 135001-01.
- [84] Seco J., & Verhaegen, F. , *Monte Carlo Techniques in Radiation Therapy (1st ed.)* 2013 *Series*
- [85] Grevillot L., Frisson T., Maneval D., Zahra N., Badel J. N. and Sarrut D., *Simulation of a 6 MV Elekta Precise Linac photon beam using GATE/GEANT4* 2011 *Phys Med Biol* **56** 903-18.
- [86] Sadrollahi Alemeh, Nuesken Frank, Licht Norbert, Rube Christian and Dzierma Yvonne, *Monte-Carlo simulation of the Siemens Artiste linear accelerator flat 6 MV and flattening-filter-free 7 MV beam line* 2019 *PLOS ONE* **14** e0210069.
- [87] Teixeira M. S., Batista D. V. S., Braz D. and da Rosa L. A. R., *Monte Carlo simulation of Novalis Classic 6 MV accelerator using phase space generation in GATE/Geant4 code* 2019 *Progress in Nuclear Energy* **110** 142-47.
- [88] Rodriguez M., Sempau J., Fogliata A., Cozzi L., Sauerwein W. and Brualla L., *A geometrical model for the Monte Carlo simulation of the TrueBeam linac* 2015 *Phys Med Biol* **60** N219-29.
- [89] Rouchota M., Loudos G. and Kagadis G. C., *An in-silico method to predict and quantify the effect of gold nanoparticles in X-ray imaging* 2021 *Phys Med* **89** 160-68.
- [90] Nikjoo H., Uehara S., Emfietzoglou D. and Cucinotta F. A., *Track-structure codes in radiation research* 2006 *Radiation Measurements* **41** 1052-74.
- [91] Berger M. J., 1963 *Methods Comput. Phys.* **1** 135.
- [92] Dingfelder M., *Track-structure simulations for charged particles* 2012 *Health Phys* **103** 590-5.
- [93] Kyriakou I., Emfietzoglou D., Ivanchenko V., Bordage M. C., Guatelli S., Lazarakis P., Tran H. N. and Incerti S., *Microdosimetry of electrons in liquid water using the low-energy models of Geant4* 2017 *Journal of Applied Physics* **122** 024303.
- [94] Jan S., Santin G., Strul D., Staelens S., Assie K., Autret D., Avner S., Barbier R., Bardies M., Bloomfield P. M., *et al.*, *GATE: a simulation toolkit for PET and SPECT* 2004 *Phys Med Biol* **49** 4543-61.
- [95] Sarrut David, Bardies Manuel, Boussion Nicolas, Freud Nicolas, Jan Sebastien, Létang Jm, Loudos George, Maigne Lydia, Marcatili Sara, Mauxion Thibault, *et al.*, *A review of the use and potential of the GATE Monte Carlo simulation code for radiation therapy and dosimetry applications* 2014 *Med Phys* **41** 064301.
- [96] Collaboration The OpenGate. <http://www.opengatecollaboration.org>. 2014.
- [97] Perkins S. T., Cullen D. E. and Seltzer S. M., *Journal*, 1991.
- [98] Kyriakou I., Ivanchenko V., Sakata D., Bordage M. C., Guatelli S., Incerti S. and Emfietzoglou D., *Influence of track structure and condensed history physics models of Geant4 to nanoscale electron transport in liquid water* 2019 *Phys Med* **58** 149-54.

- [99] Jan S., Benoit D., Becheva E., Carlier T., Cassol F., Descourt P., Frisson T., Grevillot L., Guigues L., Maigne L., *et al.*, *GATE V6: a major enhancement of the GATE simulation platform enabling modelling of CT and radiotherapy* 2011 *Phys Med Biol* **56** 881-901.
- [100] Constantin M., Perl J., LoSasso T., Salop A., Whittum D., Narula A., Svatos M. and Keall P. J., *Modeling the truebeam linac using a CAD to Geant4 geometry implementation: dose and IAEA-compliant phase space calculations* 2011 *Med Phys* **38** 4018-24.
- [101] *TrueBeam phase space library*. 2013; Available from: <https://my.varian.com/montecarlo/2>.
- [102] <https://www.myvarian.com/>.
- [103] Geant4Collaboration. *PhysicsListGuide*. Available from: <https://geant4-userdoc.web.cern.ch/UsersGuides/PhysicsListGuide/html/electromagnetic/%20Opt3.html>.
- [104] Liu Mengmeng, Li Qian, Liang Le, Li Jiang, Wang Kun, Li Jiajun, Lv Min, Chen Nan, Song Haiyun, Lee Joon, *et al.*, *Real-time visualization of clustering and intracellular transport of gold nanoparticles by correlative imaging* 2017 *Nature communications* **8** 15646-46.
- [105] Cepeda-Pérez Elisa and de Jonge Niels, *Dynamics of gold nanoparticle clusters observed with liquid-phase electron microscopy* 2019 *Micron* **117** 68-75.
- [106] Vlastou Elena, Pantelis Evaggelos, Efstathopoulos Efstathios P., Karaiskos Pantelis, Kouloulis Vasileios and Platoni Kalliopi, *Quantification of Nanoscale Dose Enhancement in Gold Nanoparticle-Aided External Photon Beam Radiotherapy* 2022 *Cancers* **14** 2167.
- [107] Dingfelder M., Ritchie R. H., Turner J. E., Friedland W., Paretzke H. G. and Hamm R. N., *Comparisons of Calculations with PARTRAC and NOREC: Transport of Electrons in Liquid Water* 2008 *Radiat Res* **169** 584-94, 11.
- [108] Incerti S., Kyriakou I., Bernal M. A., Bordage M. C., Francis Z., Guatelli S., Ivanchenko V., Karamitros M., Lampe N., Lee S. B., *et al.*, *Geant4-DNA example applications for track structure simulations in liquid water: A report from the Geant4-DNA Project* 2018 *Med Phys*.
- [109] Lazarakis Peter, Incerti Sebastien, Ivanchenko Vladimir, Kyriakou Ioanna, Emfietzoglou Dimitris, Corde Stéphanie, Rosenfeld Anatoly, Lerch Michael, Tehei Moeava and Guatelli S., *Investigation of Track Structure and Condensed History physics models for applications in radiation dosimetry on a micro and nano scale in Geant4* 2018 *Biomedical Physics & Engineering Express* **4**.
- [110] Chetty I. J., Rosu M., Kessler M. L., Fraass B. A., Ten Haken R. K., Kong F. M. and McShan D. L., *Reporting and analyzing statistical uncertainties in Monte Carlo-based treatment planning* 2006 *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **65** 1249-59.
- [111] Van Dyk J., Rosenwald J. C., Fraass B., Cramb J., Ionescu-Farca F. and Sharpe Michael B., *IAEA Technical Reports Series No 430: Commissioning and Quality Assurance of Computerized Planning Systems for Radiation Treatment of Cancer* 2006 *Med Phys* **33** 561.
- [112] Cai Z., Pignol J. P., Chattopadhyay N., Kwon Y. L., Lechtman E. and Reilly R. M., *Investigation of the effects of cell model and subcellular location of gold nanoparticles on nuclear dose enhancement factors using Monte Carlo simulation* 2013 *Med Phys* **40** 114101.
- [113] Spina Armando and Chow James C. L., *Dosimetric Impact on the Flattening Filter and Addition of Gold Nanoparticles in Radiotherapy: A Monte Carlo Study on Depth Dose Using the 6 and 10 MV FFF Photon Beams* 2022 *Materials* **15** 7194.

- [114] McMahon S. J., Hyland W. B., Muir M. F., Coulter J. A., Jain S., Butterworth K. T., Schettino G., Dickson G. R., Hounsell A. R., O'Sullivan J. M., *et al.*, *Biological consequences of nanoscale energy deposition near irradiated heavy atom nanoparticles* 2011 *Sci Rep* **1** 18.
- [115] Sah Bindeshwar, *Effect of size on gold nanoparticles in radiation therapy: Uptake and survival effects* 2019.
- [116] Rabus H., Li W. B., Villagrasa C., Schuemann J., Hepperle P. A., de la Fuente Rosales L., Beuve M., Di Maria S., Klapproth A. P., Li C. Y., *et al.*, *Intercomparison of Monte Carlo calculated dose enhancement ratios for gold nanoparticles irradiated by X-rays: Assessing the uncertainty and correct methodology for extended beams* 2021 *Phys Med* **84** 241-53.
- [117] Rahman Wan, Rahman Abd, Ab Rashid Raizulnasuha, Muhammad Mahfuzah, Dollah Norhayati, Razak Khairunisak and Geso Moshi, *Dose enhancement effects by different size of gold nanoparticles under irradiation of megavoltage photon beam* 2018.
- [118] Wang C., Jiang Y., Li X. and Hu L., *Thioglucose-bound gold nanoparticles increase the radiosensitivity of a triple-negative breast cancer cell line (MDA-MB-231)* 2015 *Breast Cancer* **22** 413-20.
- [119] Zhang S. X., Gao J., Buchholz T. A., Wang Z., Salehpour M. R., Drezek R. A. and Yu T. K., *Quantifying tumor-selective radiation dose enhancements using gold nanoparticles: a monte carlo simulation study* 2009 *Biomed Microdevices* **11** 925-33.
- [120] Paro A. D., Hossain M., Webster T. J. and Su M., *Monte Carlo and analytic simulations in nanoparticle-enhanced radiation therapy* 2016 *Int J Nanomedicine* **11** 4735-41.
- [121] Koger B. and Kirkby C., *A method for converting dose-to-medium to dose-to-tissue in Monte Carlo studies of gold nanoparticle-enhanced radiotherapy* 2016 *Phys Med Biol* **61** 2014-24.
- [122] He Chun and C.L. Chow James, *Gold nanoparticle DNA damage in radiotherapy: A Monte Carlo study* 2016 *AIMS Bioengineering* **3** 352-61.
- [123] Francis Z., Montarou G., Incerti S., Bernal M. and Zein S. A., *A simulation study of gold nanoparticles localisation effects on radiation enhancement at the mitochondrion scale* 2019 *Physica Medica* **67** 148-54.
- [124] Konefał Adam, Bakoniak Marzena, Orlef Andrzej, Maniakowski Zbigniew and Szweczek Marek, *Energy spectra in water for the 6 MV X-ray therapeutic beam generated by Clinac-2300 linac* 2015 *Radiation Measurements* **72** 12-22.
- [125] Berbeco R. I., Korideck H., Ngwa W., Kumar R., Patel J., Sridhar S., Johnson S., Price B. D., Kimmelman A. and Makrigiorgos G. M., *DNA damage enhancement from gold nanoparticles for clinical MV photon beams* 2012 *Radiat Res* **178** 604-8.