

質子治療的輻射化學機轉與模擬探索： 從能量沉積到奈米尺度自由基反應

卓奕均

長庚大學 放射醫學研究中心

Email: iccho@mail.cgu.edu.tw

摘要：質子治療因具備獨特的深度劑量分佈特性，能將高劑量精準集中於腫瘤區域，同時有效降低正常組織的輻射暴露，已成為國內放射腫瘤治療的重要技術之一。本文深入探討質子束進入生物體後所引發的一系列輻射化學反應過程，起始於皮秒等級的能量沉積與游離事件，進而引發水分子輻射分解，產生如氫氧離子 ($\cdot\text{OH}$) 與水合電子 ($e^{-\text{aq}}$) 等具生物活性的自由基，最終導致 DNA 結構損傷。相較於傳統光子射束，質子屬於中高線性能量轉移 (LET) 粒子，所誘發的自由基密度更高、擴散範圍更集中，因此具更強的生物破壞能力。文中亦介紹金奈米粒子於質子治療中對自由基生成與傳遞路徑的調控潛力，並指出模擬工具如 Geant4-DNA 在跨尺度建構放射化學反應模型方面的重要價值，有助於提升我們對奈米尺度放射效應的理解。

■ 前言

自 2015 年臺灣首座臨床質子治療設施啟用以來，國內在粒子治療領域的發展迅速進展，迄今已成為全球質子治療密度最高的地區之一。事實上，臺灣早在 1990 年代即展開質子治療技術的政策規劃與可行性評估，但直至 21 世紀第二個十年，方正式邁入臨床應用階段。2015 年，林口長庚紀念醫院率先設立國內第一座質子治療中心，標誌臺灣質子治療臨床時代的開啟。隨後，北、中、南部多家醫學中心陸續投入設置與營運，逐步建構出區域均衡的粒子治療網絡。截至 2023 年底，衛生福利部已核准 15 家醫療機構設置粒子治療中心，涵蓋 22 間質子治療室與 8 間重粒子治療室。若全數投入運轉，臺灣將達到平均每 150 萬人即擁有一座粒子治療中心的水準，位居世界之首。

質子治療的概念最早可追溯至 1946 年，當時美國物理學家 Wilson 在《Radiology》期刊中首次提出，質子射束獨特的深度劑量分佈特性，能在腫瘤內集中沉積能量、同時最大限度地保護周邊正常組織，此即為今日臨床應用所倚賴的「布拉格峰 (Bragg peak)」原理 (Wilson, 1946)。然而，受限於當時加速器技術的可近性與成本，能產生高能質子束的設施多集中於國家級高能物理實驗室，使這項構想在相當長的時間內僅止於理論層面。質子治療的首次臨床應用始於 1954 年，美國加州勞倫斯柏克萊實驗室 (Lawrence Berkeley Laboratory) 以 340 MeV 質子束進行腦下垂體照射，用於治療 26 位乳癌患者 (Lawrence, 1957; Tobias et al., 1955)。該

計畫由 Tobias 與 Lawrence 領導，開啟了質子應用於人體放射治療的先河。儘管早期治療目標並非腫瘤本體，而是透過內分泌調控來間接干預腫瘤進展，但其技術與生物學基礎為後續發展奠定了關鍵起點。真正促成質子治療由實驗走向臨床的關鍵轉折，發生於 1990 年。當年，美國加州 Loma Linda University Medical Center 建立全球首座設於醫院內、專為腫瘤放射治療設計的質子治療中心，標誌質子治療進入制度化與常規臨床應用的新紀元(Slater et al., 1992)。此後，日本筑波大學、德國海德堡離子治療中心 (HIT)、瑞士 Paul Scherrer Institute 等地也陸續設置臨床質子設施，推動質子治療由實驗走向成熟應用。進入 21 世紀，質子治療技術持續精進，不僅加速器設備更為小型化，亦整合多方向旋轉機械臂 (gantry)、影像導引系統 (IGRT)、以及強度調控質子治療技術 (IMPT)，使其逐漸成為實用且可規模化部署的癌症治療選項。根據 Particle Therapy Co-Operative Group (PTCOG) 統計，截至 2023 年，全球已有超過 120 座質子治療中心投入營運，累計治療人次已超過 35 萬人(Particle Therapy Co-Operative Group (PTCOG), 2025)。

■ 質子治療的物理劑量沉積機制

質子治療最具代表性的物理優勢，在於其獨特的深度劑量分布特性。與傳統 X 光(光子)治療所呈現的指數式能量衰減不同，質子束在穿透物質(如人體組織)時，其能量沉積曲線具明顯的非線性特徵，並在射程終點產生一個尖銳的布拉格峰 (Bragg Peak)。此現象代表質子於穿透初期僅緩慢損失能量，當其速度逐漸降低至接近終點時，單位距離內的能量沉積(即線性能量轉移，Linear Energy Transfer, LET)急劇上升，並於峰值後迅速降至接近零。這項特性使質子治療得以在腫瘤區域精準釋放高劑量，同時有效降低對周圍正常組織的輻射暴露，實現「高劑量集中、低劑量保護」的理想治療目標。臨床上，為因應腫瘤體積與形狀的複雜性，常透過調整質子束的初始能量，並重疊多個布拉格峰(形成展寬布拉格峰，Spread-Out Bragg Peak, SOBP)，以覆蓋整個腫瘤範圍，進而提供均勻且可精確控制的劑量分布，如圖 1 所示。

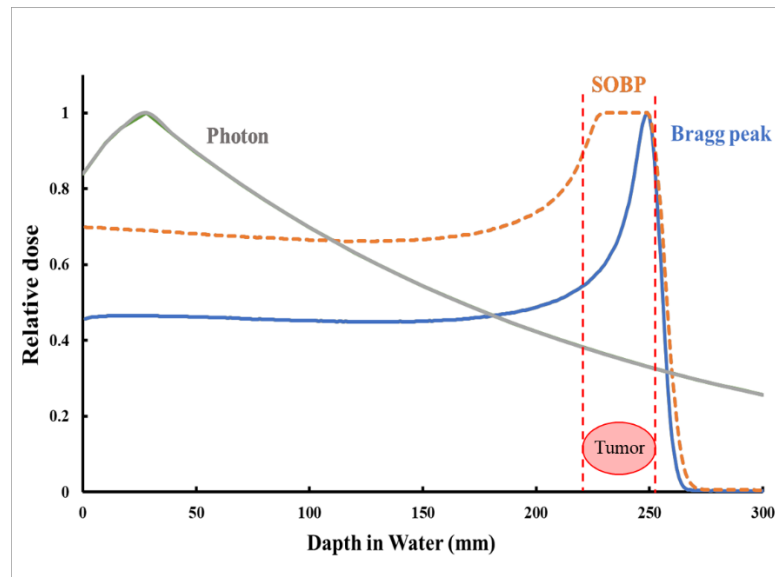


圖 1 質子與光子射束於水中之劑量沉積曲線。藍色曲線為單一能量質子射束所形成之布拉格峰 (Bragg Peak)，橘色虛線則為臨床常用多重能量質子射束所形成之拓展布拉格峰 (Spread-Out Bragg Peak, SOBP)，灰色曲線則代表光子射束於水中呈現的能量沉積分布，具有典型的指數衰減特性。

質子與物質之庫倫力交互作用可依撞擊參數 (impact parameter, b) 與原子半徑 (a) 之關係，概略分為三類，如圖 2 所示。當質子自原子遠距穿越時，會以庫倫場微幅擾動整個原子，造成原子激發、變形，或使價電子游離。此類作用每次轉移的能量極少 (僅數電子伏特)，但發生頻率極高，佔總交互作用數的絕大多數，亦約貢獻一半的總能量沉積。在凝聚態物質中，軟碰撞同時也引發極化效應 (polarization effect)，進一步影響能量耗散。若條件允許，部分能量將以契忍可夫輻射 (Cherenkov radiation) 的形式被釋放，其雖在放射物理中的能量占比極低，卻在粒子偵測應用上具實質價值。當質子與原子電子距離接近時，其交互作用會轉變為近距離的硬碰撞，電子將被帶出原子外並形成高動能的 δ 射線。這些 δ 射線擁有足夠能量可在不同路徑上再次引發游離作用，對周圍組織造成進一步的微觀破壞。這些被擊出的電子軌跡稱為副軌跡 (spur)，與主質子軌跡呈發散狀。若電子來源為內層軌域，其游離會伴隨特徵 X 射線與歐傑電子的釋放，導致能量於更廣範圍內分佈 (Attix, 1986)。這些現象強調了游離在放射損傷形成中所扮演的連鎖角色，不僅限於主粒子直接作用之範疇。當質子進一步接近原子核，其交互作用將以核子層級為主。與電子不同，質子具有較大質量且不易受到劇烈偏折，因此其與原子核之間的庫倫散射多為小角度偏折。雖然大多數情況下仍屬彈性散射，但當質子具有足夠高的動能 (如超過 100 MeV) 時，也可能發生非彈性的核反應，進而產生次級中子、質子或其他核碎片。這些反應不僅可能改變局部劑量分布，也可能對遠端組織造成次級輻射效應。然而在一般臨床能量條件下，此類反應機率較低，其對總體能量沉積之貢獻相對有限。前述物理層級交互作用是在 10^{-15} 至 10^{-12} 秒內發生，然而質子束與物質的能量轉移並未

止於初步的游離與激發。這些高速事件所留下的自由電子、離子與激發分子，將引發一連串時間尺度更長的後續化學反應。從 10^{-12} 秒開始進入化學作用階段，反應介質（主要為水）中的自由基生成、再結合與擴散反應成為輻射損傷演化的重要關鍵，最終導致可觀測的生物效應。

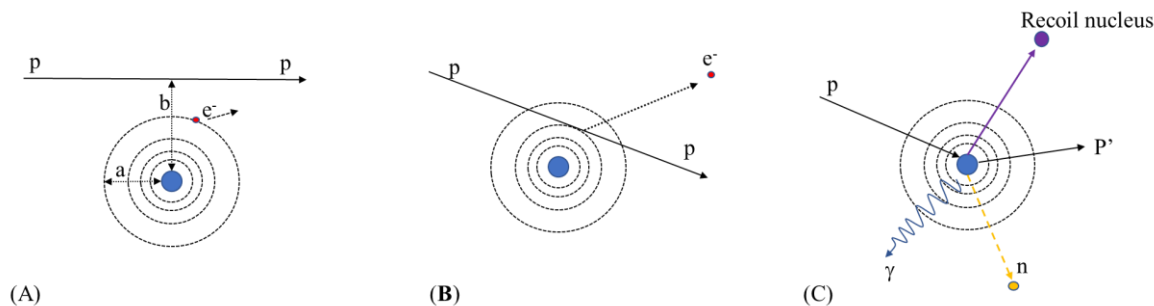


圖 2 質子與物質交互作用之示意圖。(A) 當質子的撞擊參數 (b) 遠大於原子半徑 (a) 時，屬於遠距離軟碰撞。此時質子僅對原子造成微幅擾動，可導致原子激發或輕微游離。(B) 當質子接近原子電子，產生近距離硬碰撞，電子可能被強烈擊出，形成高動能的 δ 射線。(C) 當質子進一步靠近原子核，除可能引發中子 (n) 逸出與回跳核子的產生外，亦可能因原子核由激發態返回基態時放射出加馬射線 (γ -ray)。

■ 質子治療中的水輻射分解機制與自由基動力學

當質子束進入細胞並在水分子中沉積能量後，約從 10^{-12} 秒起，將觸發一連串水輻射分解反應 (water radiolysis)。在初期階段，水分子受到游離與激發，產生高度反應性的中間產物，包括水合電子 (e^-_{aq})、氫氧自由基 ($\cdot OH$)、氫自由基 ($\cdot H$) 及如過氧化氫 (H_2O_2) 等分子。這些物種會進一步經由再結合、轉化或與生物大分子作用，對細胞中的 DNA、蛋白質與脂質造成間接損傷 (International Atomic Energy Agency, 1996; Spinks & Woods, 1990)。

細胞含水量高達約 80%，使得水成為輻射能量作用的主要靶標。當水分子吸收能量被輻射游離後，其游離反應可表示為： $H_2O \rightarrow H_2O^+$ ，其中的 H_2O^+ 為離子自由基 (ion radical)，其特徵為外層軌域具有未成對電子，具有極高的反應性。會在數十飛秒(fs)內與鄰近水分子產生質子轉移與次級反應，進入放射化學階段(Jay-Gerin & Ferradini, 2000)。質子所誘發的放射化學反應進入後續階段時， e^-_{aq} 、 $\cdot OH$ 與 $\cdot H$ 等粒子會在極短時間內迅速形成，並在擴散與反應過程中轉化為較穩定的分子產物，如 H_2O_2 、 H_2 與 O_2 等。水輻射分解的產物如表 1 及圖 3 所示，同時這些產物的生成動力學亦受到氧張力、pH 值、溶質濃度與劑量率等環境因子的影響(LaVerne & Pimblott, 1991)。在這些中間產物中，氫氧自由基 ($\cdot OH$) 被視為生物活性最強的自由基，其具備高度游離能力與足夠長的存留時間，可擴散至 DNA 等關鍵結構，誘發

分子層級的損傷(Halliwell et al., 2021; Kusumoto et al., 2021)。這些經由自由基所造成的損傷，屬於所謂的間接作用 (indirect action)，亦即輻射能量並非直接作用於目標生物分子，而是透過化學介質—自由基—傳遞其破壞力。根據實驗觀察，在哺乳類細胞中，約三分之二的低線性能量轉移 (low-LET) 輻射所致 DNA 損傷，是由 $\cdot\text{OH}$ 所引起(Burns & Sims, 1981; Sage & Shikazono, 2017)。自由基清除劑的使用可顯著抑制這類輻射效應，進一步驗證了自由基在低 LET 輻射損傷中的關鍵角色。此機制與輻射直接撞擊目標分子所引起的直接作用 (direct action) 有所不同。間接作用亦可透過化學方式進行調控，如使用防護劑或增敏劑以干預自由基生成與反應途徑，這在氧化壓力與細胞信號傳導研究中具有高度應用潛力(Halliwell & Gutteridge, 2015; LaVerne & Pimblott, 1991; Spinks & Woods, 1990)。

表 1 水輻射分解的產物及其反應時間軸(修改自 Shcherbakov, 2022)

Stage	Reaction	Time scale
Energy absorption	$\text{H}_2\text{O} \xrightarrow{\text{excitation}} \text{H}_2\text{O}^*$	10^{-16} s
	$\text{H}_2\text{O} \xrightarrow{\text{ionization}} \text{H}_2\text{O}^{\bullet+} + \text{e}^-$	
Pre-thermal step	$\text{H}_2\text{O}^{\bullet+} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{H}_3\text{O}^+ + \cdot\text{OH}$	10^{-14} s
	$\text{H}_2\text{O}^* \rightarrow \text{H}^{\bullet} + \cdot\text{OH}$	10^{-13} s
	$\text{e}^- \xrightarrow{\text{solvation}} \text{e}_s^-$	10^{-12} s
Reactions in spurs	$\text{e}_s^- + \text{e}_s^- \xrightarrow{\text{H}_2\text{O}} \text{H}_2 + 2\text{OH}^-$	0.55
	$\text{e}_s^- + \text{H}^{\bullet} \rightarrow \text{H}_2 + 2\text{OH}^-$	2.50
	$\text{e}_s^- + \text{H}_3\text{O}^+ \rightarrow \text{H}^{\bullet} + \text{H}_2\text{O}$	2.30
	$\text{e}_s^- + \cdot\text{OH} \rightarrow \text{OH}^-$	3.00
	$\cdot\text{OH} + \cdot\text{OH} \rightarrow \text{H}_2\text{O}_2$	0.55
		2.00
Homogenous step of water radiolysis	$\text{e}_s^-; \cdot\text{H}, \cdot\text{OH}, \text{H}_2, \text{H}_2\text{O}_2$	10^{-7} s

與低 LET 輻射相比，質子屬於中至高 LET 射束，其在微觀尺度上產生更密集的游離事件。這使得 $\cdot\text{OH}$ 與 e^-_{aq} 等活性物種呈現空間上的高濃度聚集，降低了其與其他分子（如 DNA）間的擴散距離，增加了造成不可逆生物大分子損傷的機率。同時，高 LET 輻射傾向產生較多氧化性產物（ $\cdot\text{OH}$ 、 H_2O_2 ），而還原性物種（ e^-_{aq} 、 $\cdot\text{H}$ ）所占比例相對較低，導致整體氧化壓力上升(Smith et al., 2021)。這些差異顯示，高 LET 質子束在化學劑量沉積與生物效應方面具有與低 LET 輻射顯著不同的行為特徵。對此類反應動力學的掌握，不僅有助於優化質子治療的劑量分佈與反應預測，更揭示了高 LET 射束在提升治療效益與精準性方面的潛力與挑戰。

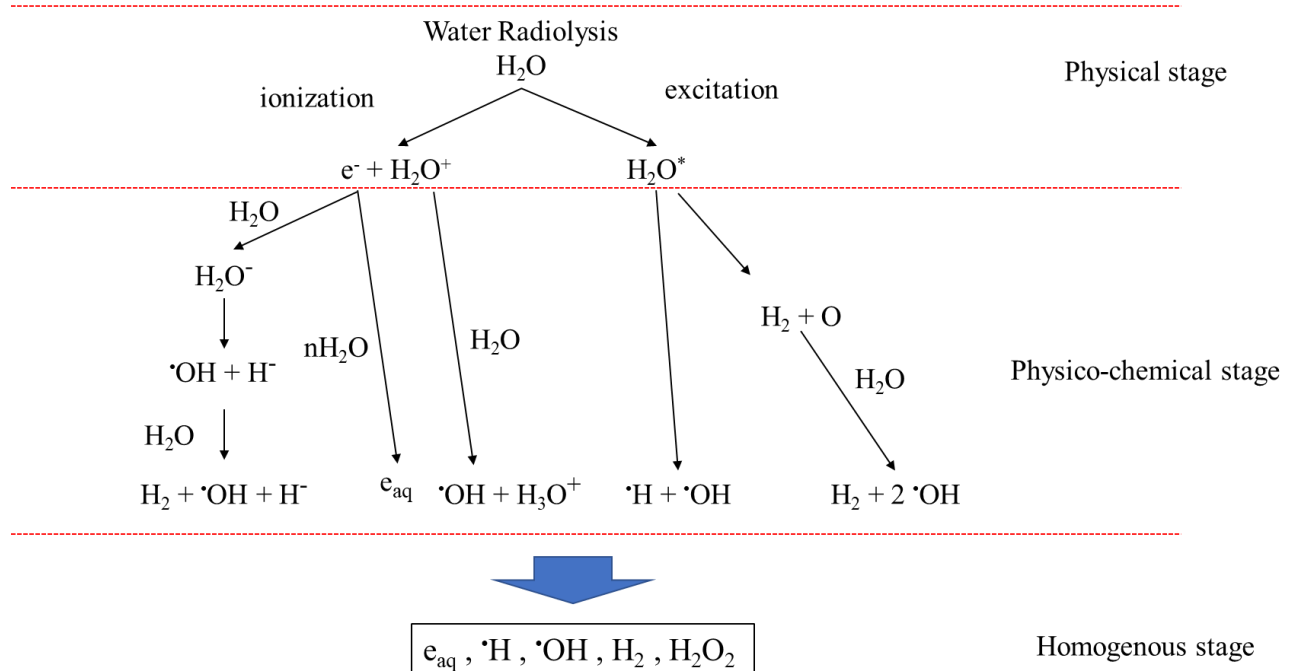


圖 3 水輻射分解的過程及其產物(修改自 Le Caër, 2011)

■ 金奈米粒子對輻射化學的影響

金奈米粒子 (gold nanoparticles, GNPs) 近年在放射治療中備受矚目，除了在 X 光照射下展現顯著的物理增敏效應，其對於輻射誘發水輻射分解與自由基反應路徑的調變能力也逐漸成為研究重點。在低能量輻射 (如 keV X 射線) 中，GNPs 可因高原子序 ($Z=79$) 引發光電效應與二次電子激發，提升局部能量沉積；然而，在質子與碳離子等高 LET 射束中，儘管傳統劑量增強比 (Dose Enhancement Ratio, DER) 變化不大，GNPs 仍可藉由改變周遭的自由基濃度與空間分佈，對放射化學層級之產物產生影響 (Peukert, Kempson, Douglass, & Bezak, 2018)。水輻射分解反應為質子治療中最核心的化學機轉之一，當粒子束與水分子交互作用後，會迅速產生游離與激發態物種，進而產生水合電子 (e_{aq}^-)、氫氧自由基 ($\cdot\text{OH}$)、氫自由基 ($\cdot\text{H}$) 與過氧化氫 (H_2O_2) 等中間產物。當這些化學物質存在於 GNPs 周圍的奈米尺度空間時，其動力行為模式會受到 GNPs 表面物理屏蔽、表面電荷與化學催化特性影響。例如，GNP 表面可吸附水合電子或催化其與氧反應形成超氧陰離子 ($\text{O}_2^{\cdot-}$)，亦可能加速氫氧自由基的重組或轉化，進一步改變自由基壽命與反應範圍，如圖 4 所示 (Shcherbakov, 2022)。這些自由基行為的改變已可透過 Geant4-DNA 與 TOPAS-nBio 所整合的模擬架構進行建模。Rudek 等人利用 TOPAS-nBio 搭配 Geant4-DNA 模組模擬不同 GNP 大小、濃度與聚集狀態下，自由基 (特別是 $\cdot\text{OH}$) 生成與時序行為。他們發現，在質子照射下，GNP 雖對總吸收劑量的增幅有限 (DER ~ 1.01)，但對自由基濃度可造成高達 23% 的差異；尤其小粒徑 (2 nm) GNP 所產生的自由基反應量是大粒徑 (50 nm) GNP 的 46 倍。模擬亦顯示，當 GNP 聚集成團簇時，表

面可接觸自由基的面積下降，導致整體自由基反應性降低約 3–4 倍，顯示 GNP 分散狀態對化學微環境極為敏感(Rudek et al., 2019)。更進一步地，Shcherbakov 於博士論文中透過實驗系統地分析金奈米粒子在水溶液中對自由基動力學的催化效應，指出金表面可促進自由基氧化反應，並對 ESR (電子自旋共振) 與螢光探針的檢測結果產生非預期干擾。例如，GNP 可催化 α -hydroxyisopropyl radical 氧化為 acetone，或與常用自由基探針 (如 APF、HPF) 直接反應，影響自由基的實驗定量，這對於傳統使用自由基清除劑或偵測分子來估算放射化學效應的實驗設計帶來挑戰(Shcherbakov, 2022)。

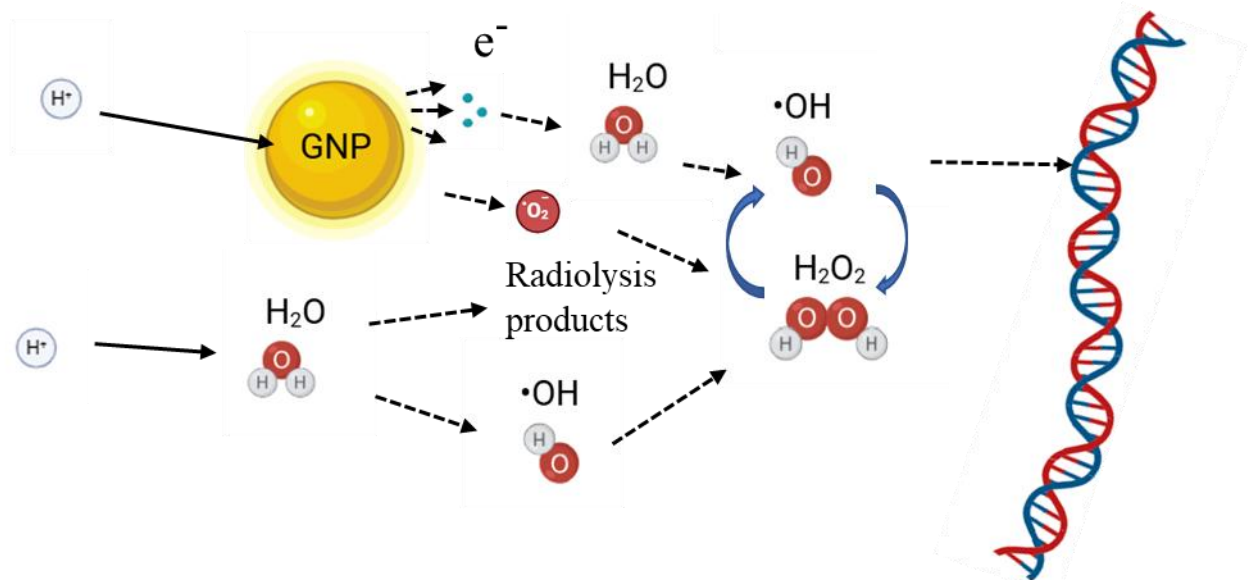


圖 4 金奈米粒子參與下之放射化學反應機制示意圖。質子輻射與水分子作用產生初級自由基 (如 $\cdot\text{OH}$) 與水合電子 ($e^{-\text{aq}}$)，並進一步生成過氧化氫 (H_2O_2) 等次級產物。圖中顯示金奈米粒子 (GNP) 可吸附自由電子並催化自由基反應，調變其生成速率與擴散行為，影響整體活性氧物種 (ROS) 平衡。這些自由基可能與 DNA 分子發生氧化反應，導致結構損傷。

■ 從粒子傳輸到生物效應建模：Geant4 與 Geant4-DNA

然而，若要具體而可視化地研究輻射與水分子之間的交互作用，進一步探討自由基的產生、擴散，以及最終對生物分子造成的作用，則需仰賴電腦模擬技術的輔助與導入。Geant4 (Geometry and Tracking) 是一套建立於蒙地卡羅方法之上的開源粒子傳輸模擬平台，最初由歐洲核子研究中心 (CERN) 所主導開發，其設計目標在於支援高能物理實驗中複雜探測器幾何與粒子交互作用過程的模擬。隨著計算能力的進步與應用範疇的拓展，Geant4 已被廣泛應用於醫學物理與輻射治療等生物醫學領域，並逐漸發展成為不可或缺的模擬工具之一 (Geant4_Collaboration, 2018)。Geant4 採取高度模組化的程式架構，能夠模擬多種帶電與中性

粒子，如電子、質子、中子與重離子，在任意三維幾何物質中的交互過程，涵蓋的能量範圍從電子伏特(eV)至兆電子伏特(TeV)以上。其模擬結果可輸出如能量沉積(energy deposition)、劑量分佈、粒子射程、次級粒子產生機率與路徑等多項重要參數。在放射治療與放射生物學的應用中，Geant4 不僅能進行巨觀劑量分佈模擬，也可建構治療裝置的三維模型、模擬質子或重離子束在不同材料中的傳輸軌跡與遮蔽效果，甚至可延伸應用至核醫影像模擬與儀器校正等用途。

然而，傳統 Geant4 所能模擬的主要仍是粒子與物質在「物理層級」上的交互過程，包括激發、游離與散射等事件的發生位置與能量沉積。但實際上，這些物理交互作用後所留下的高能電子、激發分子與游離物種，會進一步引發時間尺度更長、反應鏈更複雜的化學與生物效應，例如水輻解產生自由基、自由基擴散與再結合、DNA 分子的損傷與修復等。傳統 Geant4 雖可精準模擬初始游離事件，卻無法涵蓋後續的放射化學與生物反應。為了彌補這一模擬落差，Geant4 開發團隊自 2007 年起推出專為模擬低能輻射與生物介質交互作用的擴充模組，Geant4-DNA。該模組設計目標在於建構自物理事件至化學與分子層級反應的多階模擬架構，特別適用於模擬低能粒子(通常 <10 MeV)在液態水或細胞內環境中的作用機制(Incerti et al., 2010, 2016; Meylan et al., 2017)。

Geant4-DNA 的模擬架構由三個相互銜接的階段組成。第一階段為物理階段(physical stage)，主要模擬粒子在小於 10-15 秒間與水分子所發生的激發與游離作用，包括產生自由電子與離子對、激發態水分子與其他初級反應物，如 H_2O^+ 與低能電子(e^-)。此階段確立所有反應事件的三維位置、能量與時間資訊，作為後續模擬的空間與動力學起始條件。第二階段為物理-化學階段(physico-chemical stage)，涵蓋約 10-15 秒至 10-12 秒間的反应過程，模擬初級物種(如 H_2O^+)的質子轉移、電子捕捉與轉化反應，進一步產生水合電子(e^-_{aq})、氫自由基($\cdot\text{H}$)、氫氧自由基($\cdot\text{OH}$)等高度反應性自由基。此階段也是輻射化學中自由基生成效率(G 值)與早期空間分佈的關鍵期。第三階段為化學階段(chemical stage)，其模擬時間可延伸至 10-6 秒，主要處理自由基之間的再結合、擴散，以及與 DNA 之間的反應。Geant4-DNA 提供完整的反應速率常數、碰撞截距與分子間作用範圍參數設定，使用者可根據模擬目標調整反應模型以模擬不同氧張力、pH 或溶質濃度條件下的化學反應路徑與產物分佈，如圖 5 所示。

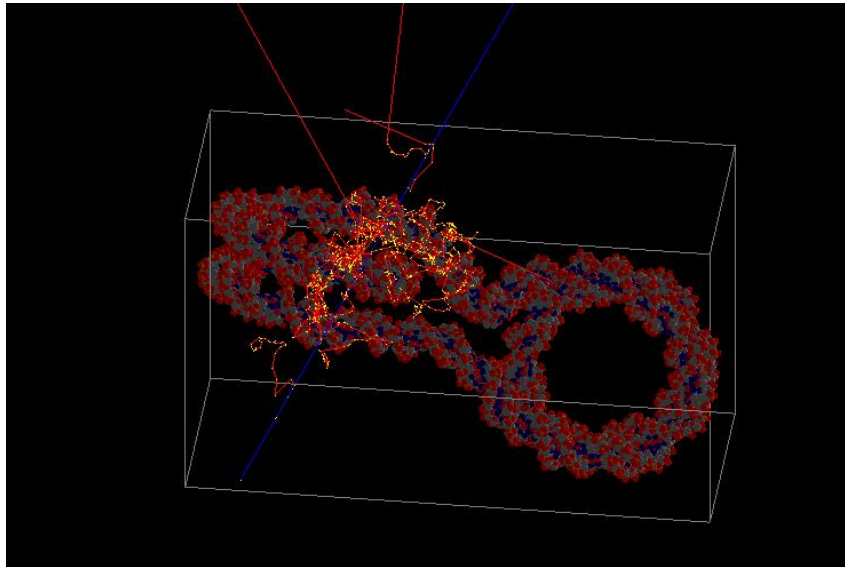


圖 5 Geant4-DNA 模擬 1 MeV 質子入射對 DNA 造成影響之示意圖。圖中藍色線條代表入射質子的軌跡，黃色點顯示能量沉積的位置，而紅色線條則為因碰撞而產生的電子軌跡。

此外，Geant4-DNA 模組亦支援多種 DNA 分子模型，可匯入參數化 B-form 雙股螺旋、染色質結構或核內分佈模型，並可追蹤自由基與 DNA 分子中不同原子間的交互作用，以判斷是否造成單股斷裂 (single-strand break, SSB) 或雙股斷裂 (double-strand break, DSB)。模擬結果可進一步與實驗資料，如 γ -H2AX foci 分布，進行比較，以驗證模擬準確性或評估防護劑與增敏劑對損傷型態的調控效果。隨著模擬技術整合與交叉應用的發展，Geant4-DNA 已廣泛應用於質子與碳離子治療中自由基生成熱點分布建模、輻射化學反應分析、奈米增敏粒子的模擬評估、以及複合治療方案 (如同步增敏與免疫調節) 設計等新興應用。其亞奈米級的空間分辨率與時間尺度解析力，賦予研究者在多尺度模擬中銜接物理事件與最終生物效應的能力，亦成為促進個別化、機轉導向放射治療設計的重要工具與平台。

■ 結論

自質子治療概念問世以來，其優勢在於獨特的物理劑量分布特性，極大限度地減少對周圍正常組織的傷害。因此，它長期被視為放射腫瘤學中最具發展潛力的治療選項之一。隨著臨床應用技術日益成熟，研究也逐步深入質子束於體內能量沉積後所引發的一連串化學與生物效應，包括水輻射分解、自由基的生成與擴散，以及 DNA 分子的損傷機轉。這些現象揭示，質子治療的效益並非僅止於物理劑量控制，而是建立在一套橫跨時間與空間、多尺度耦合的動態反應鏈上。在此背景下，模擬工具如 Geant4 及其延伸模組 Geant4-DNA 提供了跨越物理、化學乃至分子生物層級的模擬能力，使我們能夠具體描繪游離事件發生的時序與自由基分布的空間結構，並進一步預測這些化學種與生物大分子間的互動結果。這些模擬平台

的價值已不限於理論分析，更成為開發新型治療策略、評估奈米級增敏劑（如金奈米粒子）效應，以及設計個別化放療計畫的核心工具。面對未來，質子治療的深化與精準化將有賴於我們對化學微環境的演化、自由基的傳遞行為，以及分子損傷與修復動態的更深入理解。這不僅仰賴實驗手段的進化，更需跨領域模擬模型的整合與優化，讓治療設計從「劑量分佈」進化為「效應導向」，真正實現個體化精準粒子治療的願景。

■ 參考資料

- Attix, F. H. (1986). Charged-particle interactions in matter. In *Introduction to radiological physics and radiation dosimetry* (pp. 160–202). John Wiley & Sons.
- Burns, W. G., & Sims, H. E. (1981). Effect of radiation type in water radiolysis. *Journal of the Chemical Society, Faraday Transactions 1: Physical Chemistry in Condensed Phases*, 77(11), 2803-2813. <https://doi.org/10.1039/F19817702803>
- Geant4_Collaboration. (2018). Geant4 10.4.2 Release Notes. Retrieved from <https://geant4.web.cern.ch/download/10.4.2.html>
- Halliwell, B., Adhikary, A., Dingfelder, M., & Dizdaroglu, M. (2021). Hydroxyl radical is a significant player in oxidative DNA damage in vivo. *Chemical Society Reviews*, 50(15), 8355-8360. <https://doi.org/10.1039/D1CS00044F>
- Halliwell, B., & Gutteridge, J. M. (2015). *Free radicals in biology and medicine*. Oxford university press.
- Incerti, S., Baldacchino, G., Bernal, M., Capra, R., Champion, C., Francis, Z., . . . Zacharatou, C. (2010). The EANT4-DNA Project. *International Journal of Modeling, Simulation, and Scientific Computing*, 01(02), 157-178. <https://doi.org/10.1142/S1793962310000122>
- Incerti, S., Douglass, M., Penfold, S., Guatelli, S., & Bezak, E. (2016). Review of Geant4-DNA applications for micro and nanoscale simulations. *Physica Medica: European Journal of Medical Physics*, 32(10), 1187-1200. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2016.09.007>
- International Atomic Energy Agency (1996). *Advanced Radiation Chemistry Research: Current Status*. Vienna: International Atomic Energy Agency.
- Jay-Gerin, J.-P., & Ferradini, C. (2000). A new estimate of the $\cdot\text{OH}$ radical yield at early times in the radiolysis of liquid water. *Chemical Physics Letters*, 317(3), 388-391. [https://doi.org/10.1016/S0009-2614\(99\)01397-4](https://doi.org/10.1016/S0009-2614(99)01397-4)
- Kusumoto, T., Ogawara, R., Igawa, K., Baba, K., Konishi, T., Furusawa, Y., & Kodaira, S. (2021). Scaling parameter of the lethal effect of mammalian cells based on radiation-induced OH radicals: effectiveness of direct action in radiation therapy. *Journal of Radiation Research*, 62(1), 86-93. <https://doi.org/10.1093/jrr/rraa108>
- LaVerne, J. A., & Pimblott, S. M. (1991). Scavenger and time dependences of radicals and molecular products in the electron radiolysis of water: examination of experiments and models. *The Journal of Physical Chemistry*, 95(8), 3196-3206. <https://doi.org/10.1021/j100161a044>

- Lawrence, J. H. (1957). Proton irradiation of the pituitary. *Cancer*, 10(4), 795-798.
[https://doi.org/10.1002/1097-0142\(195707/08\)10:4<795::AID-CNCR2820100426>3.0.CO;2-B](https://doi.org/10.1002/1097-0142(195707/08)10:4<795::AID-CNCR2820100426>3.0.CO;2-B)
- Le Caër, S. (2011). Water Radiolysis: Influence of Oxide Surfaces on H₂ Production under Ionizing Radiation. *Water*, 3(1), 235-253. Retrieved from <https://www.mdpi.com/2073-4441/3/1/235>
- Meylan, S., Incerti, S., Karamitros, M., Tang, N., Bueno, M., Clairand, I., & Villagrasa, C. (2017). Simulation of early DNA damage after the irradiation of a fibroblast cell nucleus using Geant4-DNA. *Scientific Reports*, 7(1), 11923. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-11851-4>
- Particle Therapy Co-Operative Group (PTCOG)(2025). Particle Therapy Co-Operative Group: An organisation for those interested in proton, light ion and heavy charged particle radiotherapy Retrieved from <https://www.ptcog.site/>
- Peukert, D., Kempson, I., Douglass, M., & Bezak, E. (2018). Metallic nanoparticle radiosensitisation of ion radiotherapy: A review. *Physica Medica: European Journal of Medical Physics*, 47, 121-128. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2018.03.004>
- Rudek, B., McNamara, A., Ramos-Méndez, J., Byrne, H., Kuncic, Z., & Schuemann, J. (2019). Radio-enhancement by gold nanoparticles and their impact on water radiolysis for x-ray, proton and carbon-ion beams. *Physics in Medicine & Biology*, 64(17), 175005.
<https://doi.org/10.1016/j.radphyschem.2025.112637>
- Sage, E., & Shikazono, N. (2017). Radiation-induced clustered DNA lesions: Repair and mutagenesis. *Free Radical Biology and Medicine*, 107, 125-135.
<https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2016.12.008>
- Shcherbakov, V. (2022). Chemistry of gold nanoparticles radiosensitizing effect. Université Paris-Saclay. Retrieved from <https://theses.hal.science/tel-03793338>
- Slater, J. M., Archambeau, J. O., Miller, D. W., Notarus, M. I., Preston, W., & Slater, J. D. (1992). The proton treatment center at Loma Linda University Medical Center: rationale for and description of its development. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 22(2), 383-389. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(92\)90058-P](https://doi.org/10.1016/0360-3016(92)90058-P)
- Smith, M., Pimblott, S. M., & LaVerne, J. A. (2021). Hydroxyl radical yields in the heavy ion radiolysis of water. *Radiation Physics and Chemistry*, 188, 109629.
<https://doi.org/10.1016/j.radphyschem.2021.109629>
- Spinks, J. W. T., & Woods, R. J. (1990). *An Introduction to Radiation Chemistry*: Wiley.
- Tobias, C. A., Roberts, J. E., Lawrence, J. H., Low-Beer, B. V. A., Anger, H. O., Born, J. L., . . . Huggins, C. (1955). Irradiation hypophysectomy and related studies using 340-mev protons and 190-mev deuterons. Retrieved from <https://escholarship.org/uc/item/5329g45f>
- Wilson, R. R. (1946). Radiological use of fast protons. *Radiology*, 47(5), 487-491.
<https://doi.org/10.1148/47.5.487>