DOI: 10.12737/article_5ac6238f8d7653.20448458

А.В. Белоусов, Г.А. Крусанов, А.П. Черняев

ОЦЕНКА НЕОПРЕДЕЛЕННОСТИ ОБЭ РЕНТГЕНОВСКОГО ИЗЛУЧЕНИЯ, СВЯЗАННОЙ С ОПРЕДЕЛЕНИЕМ ПОГЛОЩЕННОЙ ДОЗЫ В РАДИОБИОЛОГИЧЕСКИХ ЭКСПЕРИМЕНТАХ

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Москва. E-mail: BelousovAV@physics.msu.ru

А.В. Белоусов – к.ф.-м.н., доцент; Г.А. Крусанов – аспирант; А.П. Черняев – зав. кафедрой, д.ф.-м.н., проф.

Реферат

Цель: Оценка неопределенности относительной биологической эффективности (ОБЭ) рентгеновского излучения, связанной с погрешностями определения поглощенной дозы.

Материал и методы: Моделируется прохождение монохроматического фотонного излучения рентгеновского диапазона энергий через стандартный пластиковый флакон площади 25 см^2, содержащий 5 мл модельной культуральной среды (биологическая ткань с элементным составом $C_5H_{40}O_{18}N$). Вычисление поглощенной дозы в культуральной среде проводится двумя способами: 1) стандартный способ, согласно которому отношение поглощенной дозы в среде и ионизационной камере равно отношению кермы в среде и воздухе; 2) определение поглощенной дозы в среде и в чувствительном объеме ионизационной камеры методом компьютерного моделирования и вычисление отношения этих доз. В рамках линейно-квадратичной модели неопределенность оценки значений RBE_{max}, прямо пропорциональна неопределенности поглощенной исследуемым образцом дозы.

Результаты: Показано, что в зависимости от спектрального состава рентгеновского излучения неопределенности поглощенной дозы могут достигать 40–60 %. Такие большие неопределенности связаны с отсутствием электронного равновесия в используемой на практике геометрии облучения. Разброс значений ОБЭ, определенных по данным радиобиологических экспериментов, выполненных различными авторами, может определяться как различиями в условиях проведения экспериментов, так и погрешностями определения поглощенной дозы. Использование в той же геометрии вместо ионизационных камер дозиметров Фрике позволяет уменьшить неопределенность примерно в 2 раза, до 10–30 %.

Заключение: Выполнено компьютерное моделирование радиобиологических экспериментов по определению ОБЭ рентгеновского излучения. Геометрия экспериментов соответствует условиям использования стандартных флаконов, размещенных в боковых держателях. Показано, что отношения поглощенных доз и кермы в слоях биологической ткани и воздуха отличаются между собой с расхождением до 60 %. В зависимости от качества пучка истинная поглощенная доза может отличаться от рассчитанной в предположении равенства кермы и дозы на 50 %. Погрешность определения ОБЭ в данных экспериментах имеет такой же порядок. Результаты представлены для пучков рентгеновского излучения с пренебрежимо малой долей фотонов, обладающих энергией менее 10 кэВ. Для пучков другого качества неопределенность может значительно увеличиться. Для корректной оценки ОБЭ необходимо выработать единый стандарт проведения радиобиологических экспериментов. Данный стандарт должен регламентировать как геометрию проведения экспериментов, так и проведение дозиметрических измерений.

Ключевые слова: *относительная биологическая эффективность, оценка неопределенности ОБЭ, рентгеновское излучение, поглощенная доза, компьютерное моделирование, радиобиологические эксперименты*

Поступила 25.01.2016. Принята к публикации: 12.02.2018

Введение

Степень радиационной опасности различных видов ионизирующих излучений оценивается на основании экспериментально измеряемой величины – относительной биологической эффективности (ОБЭ). ОБЭ определяется как отношение поглощенной дозы референсного излучения[1], вызывающей некий определенный биологический эффект, к поглощенной дозе исследуемого излучения, приводящей к такому же эффекту. Таким образом, для определения величины ОБЭ необходимо определить поглощенную дозу непосредственно в облучаемом объекте, что является весьма сложной задачей, поскольку поглощенная доза измеряется в веществе дозиметра. Точный пересчет поглощенной дозы в веществе дозиметра к поглощенной дозе в объекте возможен только при выполнении достаточно специфических условий, которые, как правило, не выполняются на практике.

В первую очередь, трудности связаны с геометрией радиобиологических экспериментов, при которых тонкий слой (раствор или монослой клеток) облучаемого вещества располагается в тонкостенных флаконах или чашечках Петри с тонкими крышками. При данной схеме дозиметр принципиально не может располагаться в облучаемом объекте. На практике он (как правило, пользуются ионизационными камерами или дозиметрами Фрике) располагается или непосредственно после облучаемого объекта (по ходу пучка) или вместо него. Поглощенная в веществе дозиметра доза затем пересчитывается к поглощенной внутри облучаемого объекта дозе с помощью коэффициентов конверсии [1–6].

В работах [4, 6], где в явном виде указывается процедура вычисления конверсионных коэффициентов K, используется выражение

$$K = \frac{D_2}{D_1} = \frac{\overline{\left(\mu_{en}/\rho\right)_1}}{\overline{\left(\mu_{en}/\rho\right)_2}}, \qquad (1)$$

где введено обозначение

$$\overline{\left(\mu_{en}/\rho\right)} = \frac{\int_0^{E_{max}} \Phi(E) E \frac{\mu_{en}(E)}{\rho} dE}{\int_0^{E_{max}} \Phi(E) E dE}, \qquad (2)$$

для массового коэффициента преобразования энергии фотонного излучения $\mu_{en}(E)/\rho$ в соответствующем веществе, усредненного по спектральному распределению потока фотонного излучения $\Phi(E)dE$. В фор-

[1] В настоящее время в качестве источников референсного излучения рекомендуется использовать источники гамма-излучения на основе радионуклида ^{60}Co.

муле (1) через D_2 и D_1 обозначены поглощенная доза в облучаемом объеме и в детекторе соответственно. Результат расчета конверсионных коэффициентов, а также правомерность их использования для определения поглощенной дозы, зависит от условий проведения экспериментов. А именно от: 1) спектрального состава рентгеновского излучения; 2) толщины облучаемого слоя; 3) геометрии расположения облучаемого объекта по отношению к другим объектам.

Спектральный состав рентгеновского излучения определяется напряжением рентгеновской трубки, материалами и толщинами фильтров рентгеновского излучения. Эти сведения практически всегда приводятся в научной литературе при описании процедуры проведения экспериментальных исследований. Поскольку рассеянием в воздухе можно пренебречь, спектр незначительно меняется с расстоянием между источником и облучаемым объектом. Однако действующий в области расположения образца спектр, тем не менее, может сильно отличаться от номинального спектра, что влияет на результаты расчетов коэффициентов конверсии по формулам (1–2). Действующий спектр определяется размерами и материалами всех объектов, расположенных на пути пучка, т.е. геометрией облучения. Далеко не во всех работах четко указывается – по действующему или номинальному спектру производились вычисления коэффициентов конверсии.

В роли облучаемого слоя выступает, как правило, или монослой клеток (толщиной 3–5 мкм) или их раствор в питательной среде толщиной 1–3 мм. Геометрия облучения в конкретных экспериментах отличается широким разнообразием. В некоторых работах облучается культуральная среда или монослой клеток, размещенных в пластиковых флаконах или чашечках Петри [7], расположенных в специальных держателях. В другом варианте облучения флаконы располагаются на подставках, вызывающих обратное рассеяние, и/или накрываются дополнительными пластинами для обеспечения электронного равновесия [1], или клетки сверху покрываются питательным раствором [8]. В еще одном варианте облучаемый флакон располагается в фантоме [9]. К сожалению, в некоторых работах, например [2, 10] вовсе не приводятся сведения о геометрии облучения и процедуре определения дозы.

Строго говоря, выражение (1) описывает отношение не поглощенных доз, а кермы фотонного излучения. Оно справедливо в тех случаях, когда либо керма равна поглощенной дозе, либо когда керма пропорциональна поглощенной дозе, причем коэффициент пропорциональности одинаков для различных энергий. То есть в области как расположения облучаемого объекта, так и измерений поглощенной дозы дозиметром должны выполняться условия, обеспечивающие электронное равновесие. Этим условиям в наибольшей степени удовлетворяет постановка эксперимента, при которой облучаемый объект располагается внутри фантома. Такая геометрия крайне редко встречается при проведении радиобиологических экспериментов с рентгеновским излучением. Напротив, в лучевой терапии при использовании фотонов более высоких энергий использование тканеэквивалентных фантомов весьма распространено. Кроме того, калибровка ионизационных камер, применение которых также весьма распространено, в т.ч. и в лучевой терапии, проводится в стандартизированных условиях. Поэтому неопределенность оценки поглощенной дозы, создаваемой кобальтовыми источниками, при лучевой терапии не превышает 3 %.

Электронное равновесие обеспечивается только на определенной глубине, примерно равной пробегу вторичных электронов с максимальной энергией, высвобожденных в веществе фотонами. На больших глубинах для монохроматического излучения наблюдается относительное электронное равновесие, при котором керма пропорциональна поглощенной дозе. Однако даже в этом случае трудно говорить о равенстве отношений поглощенной дозы и кермы, поскольку глубина, на которой достигается электронное равновесие, зависит от энергии фотонов и элементного состава вещества. Немонохроматический спектр, особенно широко простирающийся по энергиям, не дает возможность точно определить конверсионные коэффициенты. По мере проникновения излучения в вещество действующий спектр все более сильно отличается от номинального спектра из-за поглощения фотонов. Хотя есть данные о том, что искажение спектра за счет расположения дозиметра в фантоме не приводит к статистически значимым различиям в эффекте [9], их, тем не менее, нельзя распространять на излучения с произвольным спектральным составом. Точный расчет конверсионных коэффициентов является весьма сложной аналитической задачей, а использование формул (1–2) может приводить к неопределенностям в определении поглощенных доз, и, как следствие, в определении ОБЭ. Для решения данной задачи целесообразно применять методы компьютерного моделирования.

Целью настоящей работы является моделирование радиобиологических экспериментов по определению ОБЭ рентгеновского излучения в условиях часто используемой на практике геометрии с использованием пластиковых флаконов[2] для расчета отношения поглощенных в веществе дозиметра и в облучаемом объекте доз, их сравнения с коэффициентами конверсии, рассчитанными по формулам (1–2), а также оценка неопределенности ОБЭ, связанной с погрешностями определения поглощенной дозы.

Материал и методы

Обозначим через $(\mu_{en}/\rho)_2$ и $(\mu_{en}/\rho)_1$ массовые коэффициенты преобразования энергии фотонного излучения в веществе «1» (например, в воздухе) и в ве-

[2] Напомним, что в наиболее часто встречающейся геометрии пластиковые флаконы или чашки Петри с культурами клеток размещаются непосредственно под пучком рентгеновского излучения. В дальнейшем такую геометрию будем называть «плоской». Размещение в фантомах используется крайне редко, и, таким образом, условия обеспечения электронного равновесия сильно нарушаются.

ществе «2» (например, в воде) соответственно, через $E_{\min}$ и $E_{\max}$ – минимальную и максимальную энергию фотонного излучения в спектре, а $(dN/dE_\gamma)dE_\gamma$ – число фотонов в энергетическом интервале $(E_\gamma, E_\gamma + dE_\gamma)$. Тогда отношение усредненных по рентгеновскому спектру массовых коэффициентов преобразования энергии фотонного излучения вычисляется как

$$\overline{\left(\mu_{en}/\rho\right)}_2^1 = \frac{\int_0^{E_{max}} \Phi(E) E \left(\frac{\mu_{en}(E)}{\rho}\right)_1 dE}{\int_0^{E_{max}} \Phi(E) E \left(\frac{\mu_{en}(E)}{\rho}\right)_2 dE}. \quad (3)$$

В рамках настоящей работы интегрирование в (3) заменялась суммированием с шагом по энергии 1 кэВ:

$$K(\mu/\rho)_2^1 = \frac{\sum_i (\mu_{en}(E_i)/\rho)_1 N(E_i)}{\sum_i (\mu_{en}(E_i)/\rho)_2 N(E_i)}, \quad (4)$$

где $N(E_i)$ – суммарная энергия фотонов, попадающих в i-ый энергетический интервал, E_i – энергия соответствующая центру интервала. Тогда отношение поглощенных доз вычисляется согласно выражению

$$K(D)_2^1 = \frac{\sum_i \left(D(E_i)\right)_1 N(E_i)}{\sum_i \left(D(E_i)\right)_2 N(E_i)}, \quad (5)$$

где $D(E_i)$ – значение поглощенной дозы в исследуемом объеме, вычисленное в результате моделирования методом Монте-Карло.

Спектральное распределение энергии рентгеновского излучения моделируется отдельно для каждого набора материалов анода, толщины и материалов первичного и вторичного фильтров. Подробное описание модели рентгеновского излучателя можно найти в работе [11]. Спецификация пучков рентгеновского излучения, смоделированных в настоящей работе, соответствует стандартам ISO 4037 и IEC 61267.

Для проведения компьютерного моделирования выбран программный код GEANT4 (версия 9.6), реализующий метод Монте-Карло. Программный комплекс GEANT4 для моделирования взаимодействия излучений с веществом, разрабатывался в ЦЕРН начиная с 1994 г. [12, 13]. Изначально предназначенный как средство моделирования отклика детекторов в физике высоких энергий, он, благодаря объектно-ориентированной архитектуре, превратился в мультидисциплинарный инструмент, который находит применение в задачах астрофизики, нейтронной и медицинской физики, а также в других направлениях. Этот код имеет открытые источники, написан на языке C++ и обеспечивает набор программных компонент для управления процессом моделирования: описание геометрии, материалов, частиц, физических процессов, источников первичных частиц и т.д.

При моделировании электромагнитных процессов имеется возможность использования как стандартных параметризаций сечений процессов[3], так и расширенной библиотеки сечений [14], основанных на оцененных данных LLNL (EADL, EEDL, EPDL97), которые обеспечивают прослеживание транспорта низкоэнергетических фотонов до энергии 250 эВ. Пакет GEANT4 Low Energy Electromagnetic включает в себя модели физических процессов для электронов и фотонов, заряженных адронов и ионов до энергий порядка 1 кэВ. Он характеризуется детальным описанием процесса взаимодействия частиц и атомной структуры вещества. Валидация GEANT4 для медицинских и электромагнитных приложений выполнена несколькими группами [15–21].

В данном программном коде используется концепция пробега частиц вместо их энергии для контроля образования вторичных частиц и трассирования первичных. Все частицы трассируются до нулевой кинетической энергии, исключая вторичные с пробегом меньше порогового значения, устанавливаемого пользователем (в настоящей работе 10 мкм). Для каждой энергии первичных фотонов было смоделировано 10^8 историй, что позволяет достичь статистической неопределенности не хуже 0,1 %.

В целях оптимизации вычислительных ресурсов используется следующий подход. Моделируется прохождение монохроматического фотонного излучения через флакон с площадью поверхности 25 см^2, геометрия и материалы которого соответствуют заявленным производителем (Nunc, Germany). Толщина слоя биологической ткани, расположенной в основании фантома, составляет 2 мм, что соответствует 5 мл культуральной среды. В различных численных экспериментах облучаемый слой, в котором определяется поглощенная доза, представляется водой, раствором Фрике или средой с элементным составом $C_5H_{40}O_{18}N$, моделирующим биологическую ткань. Для определения поглощенной дозы, которая измеряется в экспериментах ионизационными камерами, рассчитывается поглощенная доза в таком же объеме воздуха, но при пустом флаконе. Данный вариант соответствует измерениям с помощью открытой плоскопараллельной ионизационной камеры. Для определения поглощенной энергии на каждом шаге моделирования каждой частицы, проходящей через объем интереса, вычисляется выделившаяся энергия согласно функции GetTotalEnegyDeposit, значения которой накапливаются и выводятся после отработки всей программы.

ОБЭ того или иного вида излучения зависит от многих факторов, в частности от выбираемого типа эффекта и его уровня; культуры клеток; температурных условий и окружающей среды. Очень часто в качестве эффекта используется выживаемость клеток после облучения в той или иной дозе $S = N/N_0$, где N – число клеток выживших после облучения, N_0 – исходное число клеток. Согласно линейно-квадратичной модели, выживаемость зависит от поглощенной дозы следующим образом

$$S = \exp(-\alpha D - \beta D^2) \quad (6)$$

Здесь D – поглощенная доза, α и β – параметры модели, которые вычисляются по результатам экспериментов методом наименьших квадратов. Как правило, измерения проводятся в диапазоне доз до ~6 Гр. Для данного вида и энергии излучения существует целый диапазон значений ОБЭ, а максимальное ее значение

[3] Применимы при энергии фотонов более 1 кэВ.

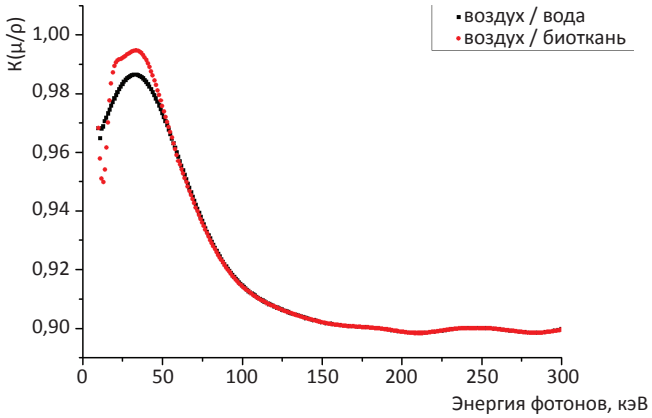

Рис. 1. Энергетическая зависимость отношения коэффициентов поглощения фотонного излучения

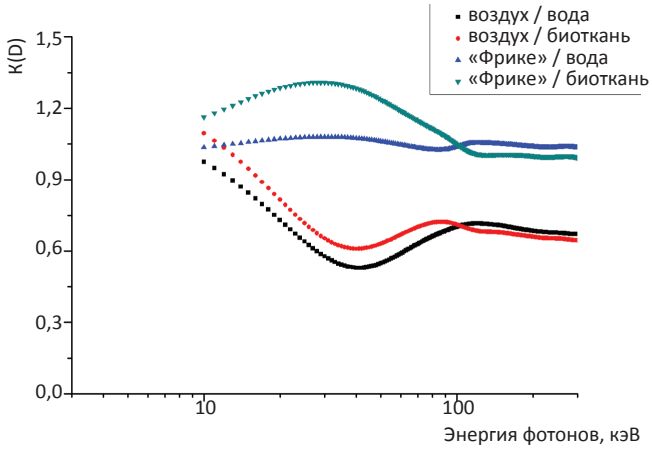

Рис. 2. Энергетическая зависимость отношения поглощенных доз

достигается при малых дозах. Поэтому одним из основных параметров является величина ОБЭ в пределе таких доз [22], т.е. в рамках данной модели величина отношений коэффициентов α.

Если при определении поглощенной дозы исследуемого излучения допущена погрешность, и использованная при вычислениях доза отличается от «истинного»[4] ее значения в n раз, то и рассчитанный коэффициент ОБЭ будет отличаться также в n раз. Пусть истинное значение дозы в исследуемом образце есть D_2, а измеренное в веществе дозиметра – D_1. Согласно формулам (1–2) за поглощенную дозу в образце принимается значение

$$D_2 = D_1 \left(\frac{\mu}{\rho}\right)_1^2 = D_1 K \left(\frac{\mu}{\rho}\right)_1^2 . \qquad (7)$$

В результате компьютерного моделирования найден коэффициент конверсии $K(D)_1^2$ такой, что поглощенная доза в образце дается выражением

$$\breve{D}_2 = D_1 K(D)_1^2 . \qquad (8)$$

Отношение «истинной» дозы D_2 (рассчитанной через коэффициент, полученный в результате компьютерного моделирования) к поглощенной дозе, рассчитанной в предположении правильности выражения (1), будет отличаться в n раз:

$$n = \frac{\breve{D}_2}{D_2} = \frac{K(D)_1^2}{K\left(\frac{\mu}{\rho}\right)_1^2} . \qquad (9)$$

Результаты и обсуждение

На рис. 1 представлены отношения массовых коэффициентов преобразования энергии фотонного излучения в воздухе к коэффициентам преобразования в воде и биологической ткани усредненного элементного состава, рассчитанные по формуле (4). Данные для коэффициентов поглощения при энергии фотонов менее 10 кэВ доступны не для всех элементов, отличаются большой неопределенностью и малой степенью детализации по энергиям. В связи с этими обстоятельствами в дальнейшем рассматриваются только такие спектры рентгеновского излучения, для которых доля фотонов с энергией менее 10 кэВ пренебрежимо мала.

Как видно из рис. 1, при энергии более 60 кэВ отношения для воды и биологической ткани практически не отличаются между собой. При более низких энергиях, примерно до 20 кэВ, отношение коэффициентов воздуха и воды немного меньше, чем воздуха и биологической ткани. При дальнейшем уменьшении энергии фотонов ситуация меняется. Максимальное различие составляет ~1 %, чем обычно и обосновывается равенство поглощенных доз в ионизационной камере и образце.

Отношения поглощенных доз, т.е. коэффициенты $K(D)_1^2$ для воздуха, биологической ткани и дозиметра Фрике, в различных комбинациях показаны на рис. 2. Характер изменения этого коэффициента существенным образом отличается от $K\left(\frac{\mu}{\rho}\right)_1^2$. Таким образом, вычисление поглощенной дозы с помощью коэффициентов конверсии $K\left(\frac{\mu}{\rho}\right)$ может приводить к существенной ошибке. В частности, при энергии фотонов 60 кэВ для рассматриваемой геометрии неопределенность расчетов дозы по формулам (1–2) составляет около 50 %. Для немонохроматического излучения величина неопределенности определяется спектральным составом излучения, поскольку в области энергий 10–100 кэВ кривые сильно изменяются. Результаты расчетов для некоторых пучков рентгеновского излучения в плоской геометрии представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, коэффициенты конверсии, рассчитанные по формуле (4), отличаются от единицы не более чем на 10 %, а для большинства пучков – в пределах 3–5 %. Поскольку выбраны пучки, в которых доля фотонов с энергией менее 10 кэВ пренебрежимо мала, то отношение $\overline{(\mu_{en}/\rho)}_2^{-1}$ примерно равно единице. Статистическая неопределенность расчетов, связанная с количеством фотонов в моделируемых пучках, не превышает 3 %. Отношение доз существенно отличается от 1, кроме того, $K(D)_w^a$ и $K(D)_w^a$ не равны между собой, они отличаются на 15–20 %. Коэффициент

[4] Поскольку точность моделирования заведомо выше точности аналитических расчетов по приблизительным формулам (1–2), то результаты моделирования можно считать истинными значениями.

Таблица 1

Отношение поглощенных доз и массовых коэффициентов передачи энергии для пучков рентгеновского излучения различного качества (*a* – воздух, *b* – биоткань, *F* – раствор Фрике, *w* – вода)

Качество пучка	$K\left(\frac{\mu}{\rho}\right)_w^a$	$K\left(\frac{\mu}{\rho}\right)_b^a$	$K\left(\frac{\mu}{\rho}\right)_b^w$	$K(D)_w^a$	$K(D)_b^a$	$K(D)_w^F$	$K(D)_b^F$
H-300	0,95	0,95	1,00	0,60	0,68	1,06	1,19
W-300	0,98	0,98	1,00	0,59	0,66	1,06	1,19
T-280	0,91	0,91	1,00	0,70	0,68	1,04	1,01
H-250	0,92	0,92	1,00	0,68	0,68	1,04	1,04
F-250	0,97	0,97	1,00	0,61	0,69	1,06	1,19
W-250	0,97	0,97	1,00	0,61	0,60	1,06	1,18
H-200	0,97	0,97	1,00	0,60	0,68	1,06	1,19
W-200	0,94	0,94	1,00	0,65	0,73	1,06	1,19
T-200	0,93	0,93	1,00	0,67	0,67	1,04	1,04
F-180	0,93	0,93	1,00	0,66	0,68	1,04	1,07
RQT 10	0,95	0,95	1,00	0,64	0,68	1,04	1,11
RQR 10	0,97	0,97	1,00	0,59	0,65	1,05	1,16
W-150	0,92	0,92	1,00	0,69	0,67	1,04	1,02
N-150	0,91	0,91	1,00	0,69	0,66	1,04	1,01
C-150	0,93	0,93	1,00	0,66	0,67	1,04	1,06
T-140	0,95	0,95	1,00	0,63	0,66	1,04	1,10
F-135	0,96	0,96	1,00	0,61	0,67	1,05	1,14
RQT 9	0,95	0,95	1,00	0,63	0,67	1,04	1,11
RQR 9	0,98	0,98	1,00	0,56	0,63	1,06	1,19
T 120	0,98	0,98	1,00	0,56	0,63	1,06	1,21
W-110	0,91	0,91	1,00	0,68	0,67	1,03	1,02
F-100	0,98	0,98	1,00	0,54	0,62	1,06	1,22
RQT 8	0,96	0,96	1,00	0,61	0,65	1,05	1,12
RQR 8	0,98	0,98	1,00	0,55	0,63	1,06	1,20
H-100	0,97	0,97	1,00	0,58	0,65	1,05	1,16
T-100	0,97	0,97	1,00	0,58	0,63	1,05	1,15
RQR 7	0,99	0,99	1,00	0,52	0,61	1,07	1,26
RQR 6	0,99	0,99	1,00	0,51	0,60	1,07	1,27
W-80	0,97	0,97	1,00	0,57	0,65	1,05	1,21
N-80	0,95	0,95	1,00	0,62	0,69	1,04	1,16
RQR 5	0,99	0,99	1,00	0,50	0,60	1,07	1,29
T 70	0,99	0,99	1,00	0,50	0,59	1,07	1,28
RQR 4	0,99	0,99	1,00	0,49	0,59	1,08	1,30
T 50	0,99	0,99	1,00	0,52	0,63	1,08	1,30
WSH 50	0,98	0,98	1,00	0,55	0,66	1,07	1,29
WSV 50	0,98	0,98	1,00	0,54	0,65	1,07	1,29
MAV 50	0,98	0,98	1,00	0,53	0,64	1,07	1,29
RAV 50	0,98	0,98	1,00	0,52	0,63	1,08	1,30
RPH 50	0,99	0,99	1,00	0,51	0,61	1,08	1,30
RPV 50	0,97	0,97	1,00	0,57	0,69	1,07	1,28
WAH 50	0,99	0,99	1,00	0,49	0,59	1,08	1,30
WAV 50	0,97	0,97	1,00	0,55	0,66	1,07	1,29
WPH 50	0,99	0,99	1,00	0,50	0,61	1,08	1,30
WPV 50	0,98	0,98	1,00	0,55	0,66	1,07	1,29
WRH 50	0,99	0,99	1,00	0,50	0,60	1,08	1,29
WRV 50	0,97	0,97	1,00	0,57	0,69	1,07	1,28
WMH 50	0,99	0,99	1,00	0,50	0,61	1,08	1,29
WMV 50	0,98	0,98	1,00	0,57	0,68	1,07	1,28
MRH 50	0,99	0,99	1,00	0,51	0,61	1,08	1,30
MRV 50	0,97	0,97	1,00	0,57	0,69	1,07	1,28
RQR 3	0,99	0,99	1,00	0,49	0,59	1,08	1,30

$K(D)_w^F$ отличается от 1 не более чем на 10 %, а для большинства пучков отклонение составляет около 5 %. Значение коэффициента конверсии показаний дозиметра Фрике в поглощенную биологической тканью дозу в большинстве случаев отличается от единицы на 10–30 %.

Из анализа результатов, представленных в табл. 1, ясно, что коэффициенты конверсии, рассчитанные по формуле (4), могут приводить к ошибкам в определении дозы порядка 40–60 %. Такие большие погрешности связаны с некорректным использованием формул (1–2), поскольку в реальной геометрии с облучением клеток не выполняются условия электронного равновесия. Мы полагаем, что разброс значений ОБЭ по данным различных авторов может определяться как различиями в условиях проведения экспериментов, так и неточностью определения поглощенной дозы. Для корректного использования соотношений (1–2) необходимо размещать облучаемые культуры в специальных фантомах.

Заключение

Выполнено компьютерное моделирование радиобиологических экспериментов по определению ОБЭ рентгеновского излучения. Геометрия экспериментов соответствует условиям использования стандартных флаконов, размещенных в боковых держателях. Показано, что отношение поглощенных доз и кермы в слоях биологической ткани и воздуха не совпадает между собой с расхождением до 60 % для пучков различного качества. В зависимости от качества пучка истинная поглощенная доза может отличаться от рассчитанной в предположении равенства кермы и дозы на 50 %. Соответственно, такой же порядок имеет неопределенность оценки ОБЭ в данных экспериментах. Результаты представлены для пучков рентгеновского излучения с пренебрежимо малой долей фотонов, обладающих энергией менее 10 кэВ. Для пучков другого качества неопределенность может значительно увеличиться.

Для корректной оценки ОБЭ необходимо выработать единый стандарт проведения радиобиологических экспериментов. Данный стандарт должен регламентировать как геометрию проведения экспериментов, так и проведение дозиметрических измерений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Underbink A.G., Kellerer A.M., Mills R.E., Sparrow A.H. Comparison of X-ray and Gamma-Ray Dose Response Curves for Pink Somatic Mutations in Tradescantia Clone 02 // Rad. And Environm. Biophys. 1976. Vol. 13. P. 295–303.
2. Guerrero-Carbajal C., Edwards A.A., Lloyd D.C. Induction of chromosome aberration in human lymphocytes and its dependent on x ray energy // Radiat. Protect. Dosimetry. 2003. Vol. 106. № 2. P. 131–135.
3. Hoshi M., Antoku S., Nakamura N. et al. Soft X-ray dosimetry and RBE for survival of Chinese hamster V79 Cells // Int. J. Radiat. Biol. 1988. Vol. 54. № 4. P. 577–591.
4. Virsik R.P., Harder D., Hansmann I. The RBE of 30 kV X-rays for the induction of dicentric chromosomes in human lymphocytes // Rad. Environm. Biophys. 1977. Vol. 14. P. 109–212.
5. Spadinger I., Palcic B. The relative biological effectiveness of ^{60}Co γ-rays, 250 kVp X-rays, and 11 MeV electrons at low doses // Int. J. Radiat. Biol. 1992. Vol. 61. № 3. P. 345–353.
6. Goggelmann W., Jacobsen C., Panzer W. et al. Re-evaluation of the RBE of 29 kV x-rays (mammography x-rays) relative to 220 kV x-rays using neoplastic transformation of human CGL1-hybris cells // Radiat. Environm. Biophys. 2003. Vol. 42. P. 175–182.
7. Panteleeva A., Stonina D., Brankovic R. et al. Clonogenic survival of human keratinocytes and rodent fibroblasts after irradiation with 25 kV x-rays// Radiat. Environ. Biophys. 2003. Vol. 42. P. 95–100.
8. Slonina D., Spekl K., Panteleeva A. et al. Induction of micronuclei in human fibroblasts and keratinocytes by 25 kV x-rays// Radiat. Environ. Biophys. 2003,42. P. 55–66.
9. Buermann L., Krumrey M., Haney M., Schmid E. Is there reliable experimental evidence for different dicentric yields in human lymphocytes produced by mammography X-rays free-in-air and within a phantom?// Radiat. Environ. Biophys. 2005. Vol. 44. P. 17–22.
10. Frankenberg-Schwager M., Garg I., Frankenberg D. et al. Mutagenicity of low-filtered 30 kVp X-rays, mammography X-rays and conventional X-rays in cultured mammalian cells // Int. J. Radiat. Biol. 2002. Vol. 72. № 9. P. 781–789.
11. Белоусов А.В., Близнюк У.А., Борщеговская П.Ю., Осипов А.С. Биологическая эффективность рентгеновского излучения // Вестник Московского университета. Серия 3. Физика. Астрономия. 2014. № 2. С. 55–59.
12. The RD44 Collaboration // CERN/LHCC 98-44, LCB Status Report, 30 November 1998.
13. Pia M.G. The GEANT4 object oriented simulation toolkit // Proc. of the EPS-HEP99 Conference, Tampere, 1999.
14. Apostolakis J., Giani S., Maire M. et al. GEANT4 low energy electromagnetic models for electrons and photons // CERN-OPEN-99-034 (1999), IFN/AE-99/18.
15. Larsson S., Svensson R., Gudowska I. et al. Radiation transport calculation for 50 MV photon therapy beam using the Monte Carlo code GEANT4 // Radiat. Protect. Dosimetry. 22005. Vol. 115. № 1–4. P. 503–507.
16. Poon E., Veerhagen F. Accuracy of the photon and electron physics in GEANT4 for radiotherapy applications // Med. Phys. 2005. Vol. 32. P. 1696-1711.
17. Faddegon B.A., Asai M., Perl J. et al. Benchmarking of Monte Carlo simulation of bremsstrahlung from thick targets at radiotherapy energies // Med. Phys. 2008. Vol. 35. P. 4308–4317.
18. Faddegon B.A., Perl J., Asai M. Monte Carlo simulation of large electron fields // Phys. Med. Biol. 2008. Vol. 53. P. 1497–1510.
19. Faddegon B.A., Kawrakov I., Kubishin Y. et al. The accuracy of EGSnrc, GEANT4 and PENELOPE Monte Carlo systems for the simulation of electron scatter in external beam radiotherapy // Phys. Med. Biol. 2009. Vol. 854. № 20. P. 6151–6163.
20. Cirrone G.A.P., Cuttone G., Di Rosa F. et al. Validation of the GEANT4 electromagnetic photon cross-section for elements and compounds // Nucl. Instrum. Meth. in Phys. Res. Section A. 2010. Vol. 618. P. 315–322.
21. Lechner A., Ivanchenko V.N., Knobloch J. Validation of recent GEANT4 physics models for application in carbon ion therapy // Nucl. Instrum. Meth. in Phys. Res. Section B. 2010. Vol. 268. P. 2343–2354.
22. Труды МКРЗ. Публикация 103 МКРЗ. Рекомендации 2007 года Международной комиссии по радиационной защите. Москва. 2009. ФМБЦ имени А.И. Бурназяна ФМБА России.

Для цитирования: Белоусов А.В., Крусанов Г.А., Черняев А.П. Оценка неопределенности ОБЭ рентгеновского излучения, связанной с определением поглощенной дозы в радиобиологических экспериментах // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2018. Т. 63. № 2. С. 62–69.

DOI: 10.12737/article_5ac6238f8d7653.20448458

DOI 10.12737/article_5ac6238f8d7653.20448458

Estimation of the X-rays RBE Uncerainty Related to Determination of Absorbed Dose in Radiobiological Experiments

A.V. Belousov, G.A. Krusanov, A.P. Chernyaev

M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia. E-mail: BelousovAV@physics.msu.ru

A.V. Belousov – Assistant Professor, PhD Phys.; G.A. Krusanov – Graduate Student;
A.P. Chernyaev – Head of Dep., Dr. Sc. Phys., Prof.

Abstract

Purpose: Determining the absorbed dose produced by photons, it is often assumed that it is equal to the radiation kerma. This assumption is valid only in the presence of an electronic equilibrium, which in turn is never ensured in practice. It leads to some uncertainty in determining the absorbed dose in the irradiated sample during radiobiological experiments. Therefore, it is necessary to estimate the uncertainty in determining the relative biological effectiveness of X-rays associated with uncertainty in the determination of the absorbed dose.

Material and methods: The monochromatic X-ray photon emission is simulated through a standard 25 cm^2 plastic flask containing 5 ml of the model culture medium (biological tissue with elemental composition $C_5H_{40}O_{18}N$). The calculation of the absorbed dose in a culture medium is carried out in two ways: 1) the standard method, according to which the ratio of the absorbed dose in the medium and the ionization chamber is equal to the ratio of kerma in the medium and air; 2) determination of the absorbed dose in the medium and in the sensitive volume of the ionization chamber by computer simulation and calculating the ratio of these doses. For each primary photon energies, 10^8 histories are modeled, which makes it possible to achieve a statistical uncertainty not worse than 0.1 %. The energy step was 1 keV. The spectral distribution of X-ray energy is modeled separately for each set of anode materials, thickness and materials of the primary and secondary filters. The specification of the X-ray beams modeled in this work corresponds to the standards ISO 4037 and IEC 61267. Within the linear-quadratic model, the uncertainty of determining the RBE_{max} values is directly proportional to the uncertainty in the determination of the dose absorbed by the sample under study.

Results: At energy of more than 60 keV, the ratios for water and biological tissue practically do not differ. At lower energies, up to about 20 keV, the ratio of the coefficients of air and water is slightly less than that of air and biological tissue. The maximum difference is ~ 1 % than usual and the equality of absorbed doses in the ionization chamber and sample is justified. At photon energy of 60 keV for the geometry in question, the uncertainty in determining the dose is about 50 %. For non-monochromatic radiation, the magnitude of the uncertainty is determined by the spectral composition of the radiation, since the curves vary greatly in the energy range 10–100 keV. It is shown that, depending on the spectral composition of X-ray radiation, uncertainty in the determination of the absorbed dose can reach 40–60 %. Such large uncertainty is due to the lack of electronic equilibrium in the radiation geometry used in practice. The spread of RBE values determined from the data of radiobiological experiments carried out by different authors can be determined both by differences in the experimental conditions and by uncertainty in the determination of the absorbed dose. Using Fricke dosimeters instead of ionization chambers in the same geometry allows you to reduce the uncertainty approximately 2 times, up to 10–30 %.

Conclusion: The computer simulation of radiobiological experiments to determine the relative biological effectiveness of X-ray radiation is performed. The geometry of the experiments corresponds to the conditions for the use of standard flasks placed in the side holders. It is shown that the ratio of absorbed doses and kerma in the layers of biological tissue and air differ among themselves with an uncertainty up to 60 %. Depending on the quality of the beam, the true absorbed dose may differ from the one calculated on the assumption of kerma and dose equivalence by 50 %. Uncertainty in determining the RBE in these experiments is of the same order. The results are presented for X-ray beams with negligible fraction of photons with energies less than 10 keV. For beams of a different quality, the uncertainty in determination can significantly increase. For the correct evaluation of RBE, it is necessary to develop a uniform standard for carrying out radiobiological experiments. This standard should regulate both the geometry of the experiments and the conduct of dosimetric measurements.

Key words: *relative biological effectiveness, X-rays, absorbed dose, computer simulation, radiobiological experiments*

REFERENCES

1. Underbink AG, Kellerer AM, Mills RE, Sparrow AH. Comparison of X-ray and Gamma-Ray Dose Response Curves for Pink Somatic Mutations in Tradescantia Clone 02. Rad. And Environm. Biophys. 1976;13:295-303.
2. Guerrero-Carbajal C, Edwards AA, Lloyd DC. Induction of chromosome aberration in human lymphocytes and its dependent on x ray energy. Radiat. Protect. Dosimetry. 2003;106(2):131-135.
3. Hoshi M, Antoku S, Nakamura N. et al. Soft X-ray dosimetry and RBE for survival of Chinese hamster V79 Cells. Int. J. Radiat. Biol. 1988;54(4):577-591.
4. Virsik RP, Harder D, Hansmann I. The RBE of 30 kV X-rays for the induction of dicentric chromosomes in human lymphocytes. Rad. and. Environm. Biophys. 1977;14:109-212.
5. Spadinger I, Palcic B. The relative biological effectiveness of ^{60}Co γ-rays, 250 kVp X- rays, and 11 MeV electrons at low doses. Int. J. Radiat. Biol. 1992;61(3):345-353.
6. Goggelmann W, Jacobsen C, Panzer W, et al. Re-evaluation of the RBE of 29 kV x-rays (mammography x-rays) relative to 220 kV x-rays using neoplastic transformation of human CGL1-hybris cells. Radiat. Environm. Biophys. 2003;42:175-182.
7. Panteleeva A, Stonina D, Brankovic R, et al. Clonogenic survival of human keratinocytes and rodent fibroblasts after irradiation with 25 kV x-rays. Radiat. Environ. Biophys. 2003; 42:95-100.
8. Slonina D, Spekl K, Panteleeva A, et al. Induction of micronuclei in human fibroblasts and keratinocytes by 25 kV x-rays. Radiat. Environ. Biophys. 2003; 4:55-61.
9. Buermann L, Krumrey M, Haney M, Schmid E. Is there reliable experimental evidence different dicentric yields in human lymphocytes produced by mammography X-rays free-in-air and within a phantom. Radiat. Environ. Biophys. 2005;44:17-22.

10. Frankenberg-Schwager M, Garg I, Frankenberg D, et al. Mutagenicity of low-filtered 30 kVp X-rays, mammography X-rays and conventional X-rays in cultured mammalian cells. Int. J. Radiat. Biol. 2002, 72(9):781-789.
11. Belousov AV, Blizniyuk UA, Borschegovskaya PYu, Osipov AS. The Biological Effectiveness of X-Ray Radiation. Moscow University Physics Bulletin. 2014;(2):157-161. (In Russ.).
12. The RD44 Collaboration. CERN/LHCC 98-44, LCB Status Report, 30 November 1998.
13. Pia M.G. The GEANT4 object oriented simulation toolkit. Proc. of the EPS-HEP99 Conference, Tampere, 1999.
14. Apostolakis J, Giani S, Maire M, et al. GEANT4 low energy electromagnetic models for electrons and photons. CERN-OPEN-99-034,1999, IFN/AE-99/18, 1999.
15. Larsson S, Svensson R, Gudowska I, et al. Radiation transport calculation for 50 MV photon therapy beam using the Monte Carlo code GEANT4. Radiat. Protect. Dosimetry. 2005;115 (1-4):503-507.
16. Poon E, Veerhagen F. Accuracy of the photon and electron physics in GEANT4 for radiotherapy applications. Med. Phys. 2005;32:1696-1711.
17. Faddegon BA, Asai M, Perl J, et al. Benchmarking of Monte Carlo simulation of bremsstrahlung from thick targets at radiotherapy energies. Med. Phys. 2008;35:4308-4317.
18. Faddegon BA, Perl J, Asai M. Monte Carlo simulation of large electron fields. Phys. Med. Biol. 2008;53:1497-1510.
19. Faddegon BA, Kawrakov I, Kubishin Y, et al. The accuracy of EGSnrc, GEANT4 and PENELOPE Monte Carlo systems for the simulation of electron scatter in external beam radiotherapy. Phys. Med. Biol. 2009;54(20):6151-6163.
20. Cirrone GAP, Cuttone G, Di Rosa F, et al. Validation of the GEANT4 electromagnetic photon cross-section for elements and compounds. Nucl. Instrum. Meth. in Phys. Res. Section A. 2010;618:315-322.
21. Lechner A, Ivanchenko VN, Knobloch J.Validation of recent GEANT4 physics models for application in carbon ion therapy. Nucl. Instrum. Meth. in Phys. Res. Section B. 2010;268: 2343-2354.
22. ICRP, 2007. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103. Ann. ICRP 37 (2-4).

For citation: Belousov AV, Krusanov GA, Chernyaev AP. Estimation of the X-rays RBE Uncerainty Related to Determination of Absorbed Dose in Radiobiological Experiments. Medical Radiology and Radiation Safety. 2018;63(2):62-69. (In Russ.).

DOI: 10.12737/article_5ac6238f8d7653.20448458