

## 病因概率方法在恶性肿瘤辐射病因判断中的应用

中国医学科学院放射医学研究所 王继先综述 张景源审

**提 要:** 利用病因概率 (Probability of Causation, PC) 方法判断癌症患者所患癌症与既往受电离辐射照射的因果关系, 以作为仲裁电离辐射诱发癌症赔偿的依据, 已在美国、英国和加拿大等国采用。本文简要介绍该法在恶性肿瘤辐射病因判断中的应用及其背景、原理、计算方法和不确定度, 以及该法在处理诉讼案中所遇到的问题及其发展前景。

电离辐射是人类癌症的一个诱因, 可以诱发人类几乎所有的癌症, 这已被大量的实验研究和流行病学调查所证实<sup>[1,2]</sup>。但是, 既往受过一定剂量照射的某癌症患者所患癌症是否由先前的照射所诱发, 是否应该给予抚恤和赔偿, 却仍是一个棘手的问题。

鉴于①电离辐射不是唯一的致癌因素, 人类生活的环境中有成千上万的其他物理、化学和生物的致癌因素, 由电离辐射所诱发的癌症只约占人类癌症的1%<sup>[3]</sup>;②电离辐射并不诱发专一的癌症, 而只是增加癌症的自然发生率<sup>[4]</sup>;③电离辐射所诱发的癌症目前尚不能用临床、病理或实验室检查方法加以区别; 我们没有什么方法能对癌症的辐射病因做出确切的诊断<sup>[5]</sup>。

概率方法常被用于估计由几种可能的诱因中某一诱因所致效应的可能性, 因而可用于定量判断诱因与效应的因果联系。应用概率方法的前提是效应必须是随机的, 即按概率发生的<sup>[6]</sup>。辐射致癌效应被认为是电离辐射的随机性效应<sup>[7]</sup>。对受照群体, 恶性肿瘤的发生率随受照剂量的增加而增加, 对已发生癌症的患者, 其所患癌症与先前所受照射的因果联系随受照剂量的增加而增加, 这样我们可以根据现有受照人群的流行病学调

查资料所得到的辐射致癌危险度, 从平均意义上估出任何受到类似照射的群体的癌症的超额危险。对已患癌症的某个体, 只要把他(她)看作为已获得超额危险度估算值群体中的典型个体, 则该癌症患者的辐射病因概率可以用该群体的超额危险度值来估算。

最早提出病因概率 (Probability of Causation) 概念并用于电离辐射诱发远期效应赔偿的是美国的Bond(1959)<sup>[8]</sup>, 以后犹他州参议员Hatch在为处理内华达核试验场辐射照射引起损伤而提出的“辐射照射赔偿法”中建议编制辐射流行病学表, 以期作为仲裁赔偿的基准使用<sup>[8]</sup>。1983年美国卫生和人类服务部受总统委托在国立卫生研究院成立了特别工作组, 负责制定辐射流行病学表。该组于1985年以NIH-85-2748号出版物发表了工作报告<sup>[9,10]</sup>, 该报告对现有的辐射致癌和流行病学的最新资料做了完整而精辟的概括, 对各种影响因素做了认真的考查, 以最简单而明了的方式给出了不同情况下因受到一定剂量的照射而发生的12种癌的计算PC用的参数。至此, 恶性肿瘤辐射病因判断的病因概率方法发生了飞跃达到了实用的阶段。下面仅就PC定义、计算方法、界限值的确定和不确定性作一简单介绍。

### 一、PC的定义

PC是以百分数表示的个人所患癌症由既往所受一定剂量照射所诱发的可能性。

$$PC = \frac{\text{一定剂量的照射所致某人患某癌症概率的增加}}{\text{一定剂量的照射所致某人患某癌症概率的增加} + \text{某癌瘤的本底概率}} \times 100\%$$

由于概率相当于发生率, 则:

$$PC = \frac{\text{由照射所致某癌症危险度增加}}{\text{由照射所致某癌症危险度增加} + \text{某癌症的本底危险度}}$$

设:  $E_x$  为照射所致癌症危险度增加,  $I$  为该癌症的本底危险度 (自然发生率)。则,

$$PC = \frac{E_x}{E_x + I} \quad (1)$$

## 二、PC的计算

为计算方便, NIH报告用相对危险度增值  $R$  代替绝对危险度增值  $E_x$ 。  $R$  由几个相互独立的量来计算, 这几个量均在NIH报告中给出或由简单的计算得出。

$$\therefore R = \frac{E_x}{I} \quad \text{代入公式(1)}$$

$$\begin{aligned} \therefore PC &= \frac{E_x}{E_x + I} = \frac{IR}{IR + I} \\ &= \frac{R}{1 + R} \quad (2) \end{aligned}$$

相对危险度增值  $R$  因受照剂量的函数  $F$  和从受照到癌症被诊断所经历的时间  $T$  而异, 即:  $R = F \times T \times K$  (3)

$F$  为暴露因子, 对低LET辐射所致妇女乳腺癌和甲状腺癌, 其剂量与效应关系符合线性模型, 则  $F = D$ 。对其他癌症剂量与效应关系符合线性平方模型, 则  $F = D + D^2/116$ 。  $D$  是以拉德 (rad) 为单位的组织吸收剂量。

$T$  为时间因子, 表示  $R$  与照射后年数  $y$  的关系, 即所患癌症在照后  $y$  年被诊断的可能性  $T(y)$ 。对急性白血病和所有类型白血病,  $T$  还与受照时年龄  $A_1$  有关, 即  $T(A_1, y)$ 。

$K$  为当  $F = 1$ ,  $T = 1$  时的  $R$  值。除白血病和骨恶性肿瘤外,  $K$  与受照时年龄  $A_1$  和性别  $S$  有关, 即  $K(A_1, S)$ ; 而对白血病和骨恶性肿瘤,  $K$  还与癌症被诊断时的年龄  $A_2$  有关, 即  $K(A_1, A_2, S)$ 。  $K(A_1, A_2, S)$  可由公式  $K(A_1, A_2, S) = E(A_1, S)/I(A_2, S)$  求出。

$E(A_1, S)$  是性别为  $S$  在年龄  $A_1$  受到  $F = 1$  的照射经一定时间后由照射所诱发癌症的概率。

$I(A_2, S)$  是性别为  $S$ , 年龄为  $A_2$  时有关癌症的基线发生率。

所有12种恶性肿瘤的  $T(y)$ 、 $T(A_1, y)$ 、 $K(A_1, S)$ 、 $E(A_1, S)$  和  $I(A_2, S)$  的值均在NIH报告中列表给出<sup>[9]</sup>。

这样, 只要我们知道患某癌症患者的性别, 照射时的年龄、从受照到癌症诊断所经历的年数和患癌组织的吸收剂量, 对白血病和骨恶性肿瘤还需要知道肿瘤诊断时的年龄, 利用NIH报告中的表格查到相应的参数, 即可很容易地用公式(3)算出  $R$ , 再用公式(2)求出  $PC$ 。

在NIH报告中, 还考虑到辐射与其他致癌因素复合作用时的效应。按其复合作用对效应的影响, 分为相加作用和相乘作用。从理论上讲, 在计算辐射病因概率时, 应校正除法律责任照射以外的其他致癌因素的复合作用对效应的影响, 但基于目前所掌握的资料, NIH报告只是对吸烟和电离辐射复合作用诱发肺癌作了校正。以低LET射线照射和吸烟复合诱发肺癌为例, 因它们复合作用的效应是相加的, 应按相加模型校正。计

算PC时要用吸烟校正因子 $W(s)$ 对R校正。

$$R_{\text{校正}} = R \times W(s) \quad (4)$$

$$PC_{\text{校正}} = \frac{R_{\text{校正}}}{1 + R_{\text{校正}}} \quad (5)$$

NIH报告提供了不吸烟和不同吸烟者的 $W(s)$ ，列于表1：

表1. 低LET辐射诱发肺癌的吸烟校正因子 $W(s)$

吸烟类别	男 性	女 性
全 体	1.00	1.00
非吸烟者	6.81	4.64
以前吸烟者	1.71	1.17
现在吸烟者——全体	0.604	0.411
<10支/天	1.75	1.19
10—20支/天	.707	.482
21—39支/天	.408	.278
40+支/天	.287	.196

根据公式④和⑤可算出校正吸烟因素后的辐射病因概率。

### 三、PC判断界限的确定

确定PC判断界限值应考虑到科学 技术和社会两方面的因素。科学技术方面包括辐射诱发各种癌症的危险度、剂量响应与时间响应模型及群体间和个体间的敏感性差异，社会因素方面应考虑到公众对电离辐射危害的认识程度和接受能力、社会经济发展和程度和赔偿能力。就一般逻辑而言，PC小于10%，认为癌症由先前的照射诱发的可能性很小，或者辐射不大可能是癌症的病因；PC为10~50%，认为癌症可能是由既往的照射所引起，先前的照射有可能是该癌症的病因；PC大于50%，认为该癌症多半是由先前的照射所诱发或先前的照射很可能是所患癌症的病因。诱因概率的判断界限定在50%应该说是合乎逻辑的。

美国国会所确定的辐射致癌的赔偿方法是：PC>50%按辐射致癌全额赔偿，每人50

万美元；PC在10~50%之间，根据PC水平按比例赔偿，即PC%×50万；PC小于10%不予赔偿。以PC10%作为赔偿的下限是有争议的，按美国民法标准PC≥50%才符合“比不是更可能”的原则，PC=50%才是合理的界限。当然，PC10%作为赔偿下限也会大量增加不应有的赔偿支付，这种赔偿方案与美国的政治、经济、立法与舆论等情况分不开<sup>[11]</sup>。

PC判断界限值的合理性可由下面三个角度来衡量：

(1)按该PC判断界限值所诊断的辐射诱发的癌症例数大致等于由流行病学调查方法在该群体所发现的该癌超额发生例数，或根据危险度所预期的该癌的超额发生例数。

(2)被诊断者的患癌组织吸收剂量应达到适当的水平。以职业照射为例，平均年剂量应接近或超过年剂量限值的一半，并具有相当长的工龄，以使患癌组织的累积吸收剂量达到适当的水平。

(3)诊断的偏宽误差应大于偏严误差。一般来说，偏宽误差控制在50%以下，即不该诊断而诊断的例数不超过诊断例数的50%；偏严误差控制在10%左右，即该诊断而没有诊断的例数不应超过诊断例数的10%。

以上三条是相辅相成的，只是从不同角度去衡量和判断。综合判断的结果对不同部位或组织的肿瘤PC判断界限值可能是不同的。对大多数对辐射致癌敏感组织的肿瘤如白血病、氡致肺癌、甲状腺癌等的判断界限值定为50%是合适的。

### 四、PC方法的不确定性

虽然我们对电离辐射致癌效应的认识比任何其他致癌因素都深刻得多<sup>[12]</sup>，而且有许多是定量的，致使我们能够用PC方法对恶性肿瘤的放射病因作出判断，但是应该看到我们对辐射致癌过程、剂量响应、时间响应

的模型、群体间和个体间的敏感性的差异等认识还很有限,在PC计算过程中每一步都有自己的不确定性。表2列出了不确定性的来

源,并将来自各方面的不确定性综合在一起对PC数值的精确性做了评价<sup>[11]</sup>。

表2. PC方法的不确定性

不 确 定 性 的 来 源			PC 的 精 确 度
个人剂量的估算	癌症部位与细胞型	剂量响应模型	如算得 $PC \leq 2\%$ , 其真实值上限不超过 $7\%$ $PC 5 \sim 10\%$ , 其真实值可能 $1 \sim 30\%$ $PC 20\%$ , 其真实值可能位于 $5 \sim 40\%$
自然发生率的代表性	最短潜伏期	剂量率	
受照时年龄的影响	危险度系数	时间响应模型	
性别差异	流行病学中的剂量学	其他危险因素	

PC方法的不确定性给一些反对使用PC方法进行辐射病因判断的人,特别是美国的律师界以可乘之机,他们认为,既然个人剂量的估算困难,不确定性大,危险度系数也有明显的不确定性,即使使用同一公式,由于使用的剂量和危险度的不同,所得PC是不同的。另外,把所有需进行病因判断的癌症患者都看作是他们所属群体中的典型成员(平均成员)而无视个体特性,套用统一的统计学模式也是不合适的。而且,抚恤和赔偿的问题不单是个科学的问题,也是一个社会、伦理、政治、经济与法律的问题<sup>[13]</sup>。

不管怎样,PC方法是利用辐射致癌和流行病学知识评价个体危害的一个尝试,它毕竟是一个有科学依据的,客观的,定量的辐射病因概率判断的方法<sup>[14,15]</sup>,它使我们在正确地解决抚恤和赔偿这个棘手问题上向前大大迈进了一步。无疑,随着科学技术的发展,人们对辐射致癌机制和过程认识的深入和辐射流行病学资料的积累,PC参数会不断补充和修正,PC方法一定会逐步地趋于完善和合理,以更好地服务于社会,服务于立法。

#### 参 考 文 献

1. Beebe GW: Am Sci 1982, 70:35-44
2. UNSCEAR: Genetic and somatic effects of ionizing radiation, New York, United N-

- ations, 1986
3. IAEA: Facts about low-level radiation. IAEA Austria 1981
4. BEIR III: The effects on populations of exposure to low levels of ionizing radiation 1980. National Academy Press, Washington, D. C., 1980
5. Bond VP: Nuclear News 1986, 29(10): 62-66
6. Groer PG: In: Proc. 4th International Radiopharmaceutical Dosimetry Symposium. Springfield, VA: NTIS, CONF-851113, 1985, 399-408
7. ICRP: Publication 26, 1977, Oxford
8. Catlin RJ: Nuclear News 1986, 29(8): 73-78
9. 美国国立卫生研究院特别工作组报告(NI-H85-2748):放射流行病学表,北京放射医学研究所译,中华人民共和国卫生防疫司出版,1987
10. 孙世荃:中华放射医学与防护杂志 1986, 6(4):274-279
11. Jose DE: Nuclear News 1986, 29(9): 39-42
12. Upton AC: Sci Am 1982, 246(2): 41-49
13. Jose DE: Health Phys 1988, 55:371-373
14. Meihold CB: Health Phys 1988, 55:375-377
15. Breitenstein BD: Health Phys 1988, 397-398