DOI: 10.21870/0131-3878-2016-25-4-63-79

Анализ обобщённых моделей радиогенного риска Часть 2. Модели НКДАР ООН

Губин А.Т., Сакович В.А.

ФГУП Научно-технический центр радиационно-химической безопасности и гигиены
ФМБА России, Москва

Проанализированы модели расчёта радиационного риска, включённые в доклад НКДАР ООН 2006 года. Представлена объединяющая эти модели математическая формула с таблицами унифицированных констант для всех локализаций и показателей риска. В качестве основного критерия надёжности моделей рассматривалось согласие соответствующих им моделей фоновых заболеваемости и смертности, равных отношениям EAR/ERR, с фоновыми данными для композитной популяции МКРЗ, японского и российского населения. Принципиальным недостатком нелинейных по дозе моделей НКДАР является зависимость выведенных таким способом фоновых моделей от дозы. Для линейных моделей риска их фоновые модели в количественном, а для некоторых видов рака и в качественном отношении, расходятся с фоновыми данными. Наборы моделей риска НКДАР и МКРЗ в целом плохо согласуются между собой, результаты сравнительного их анализа не позволяют отдать явное предпочтение ни одному из них. Для оценок радиогенной заболеваемости раком щитовидной железы предпочтительнее применять модели НКДАР, в то время как для раков ободочной кишки, лёгкого и категории «остальные» более точные оценки могут быть получены по моделям МКРЗ. Выбор модели должен осуществляться отдельно для каждой локализации рака с учётом целей проведения оценок и особенностей дальнейшего использования полученных результатов.

Ключевые слова: радиационная безопасность, рекомендации МКРЗ, коэффициенты риска, радиогенные риски, математические модели, солидные раки, радиогенная заболеваемость, радиогенная смертность.

Введение

В части 1 данной работы [1] были проанализированы модели радиогенного риска, представленные в Рекомендациях 2007 года МКРЗ [2]. Показано, что эти модели внутренне противоречивы, некоторые из них плохо согласуются с данными о заболеваемости и смертности в когорте LSS, а некоторые приводят к абсурдным соотношениям фоновых заболеваемости и смертности. НКДАР ООН (далее – НКДАР) представил собственный набор обобщённых моделей радиогенного риска (ОМР), подогнанных под данные когорты LSS при разных предположениях о форме дозовых зависимостей и модифицирующем влиянии возраста при облучении и/или достигнутого возраста [3].

ОМР НКДАР нередко применяют в качестве основы для разработки отечественных методических документов по оценке радиогенных рисков и в расчётах рисков при решении некоторых практических задач радиационной безопасности. Они использованы, например, при подготовке методических указаний и рекомендаций [4, 5] и в работах [6, 7]. Поэтому уместно оценить, насколько точны эти модели и как они соотносятся с ОМР МКРЗ.

Цель данной работы состояла в определении надёжности набора ОМР НКДАР, подогнанных под данные когорты LSS методом классического правдоподобия, и их согласия с ОМР МКРЗ. В задачи исследования входили анализ качества ОМР НКДАР, проверка согласия соответствующих им фоновых моделей с фактическими данными об онкологической заболеваемо-

Губин А.Т.* – зав. лаб., к. ф.-м.н.; Сакович В.А. – глав. науч. сотр., д.ф.-м.н., проф. ФГУП НТЦ РХБГ ФМБА России.

*Контакты: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 40. Тел.: +7 (499) 193 12 74; e-mail: atgubin@rambler.ru.

сти и смертности для подходящего населения и подведение итогов анализа наборов моделей НКДАР и МКРЗ.

Общая характеристика моделей радиогенных рисков НКДАР

В отличие от МКРЗ [2], НКДАР представил свои обобщённые модели абсолютного риска (EAR) и относительного риска (ERR) в табл. 45-58 [3] явно, в виде математических формул с заданием значений всех содержащихся в них констант. Большая часть моделей касается заболеваемости солидными раками различных локализаций, которыми чаще всего интересуются в радиационной эпидемиологии и радиационной безопасности. Модели смертности даны только для солидных раков в целом и для лейкоза, причём в нескольких вариантах.

Нетрудно убедиться, что все рассматриваемые ОМР НКДАР являются частными случаями следующей формулы ($t > t_0$):

$$f(D, t_0, t) = (\alpha D + \beta D^2) e^{\gamma D} t_0^{k_1} t^{k_2} (t - t_0)^{k_3}, \quad (1)$$

где D – доза в Гр²; t_0 и t – соответственно возраст при облучении и достигнутый возраст (возраст наблюдения) в годах; α , β , γ – константы дозовой зависимости, а k_1 , k_2 , k_3 – константы зависимостей от возрастных переменных. Значения констант из [3] в унифицированном виде представлены в табл. 1 и 2.

Модели для разных видов и показателей риска различаются только значениями констант формулы (1), соответственно смысл функции $f(D, t_0, t)$ определяется выбором значений констант из вышеуказанных таблиц. Использование констант моделей EAR для заболеваемости и смертности даёт радиогенные интенсивности заболеваемости (ИЗ) и интенсивности смертности (ИС) при единичной дозе, а использование констант моделей ERR для заболеваемости и смертности даёт отношения радиогенной ИЗ к фоновой ИЗ и радиогенной ИС к фоновой ИС при единичной дозе.

ОМР НКДАР содержат модели ИС только для солидных раков в целом и для лейкоза. Для солидных раков НКДАР даны линейная и линейно-квадратичная по дозе модели с одинаковыми для мужчин и женщин значениями констант дозовых зависимостей и почти одинаковыми значениями коэффициентов возрастных зависимостей, а для лейкоза – квадратичная и линейно-квадратичная модели зависимостей с разными для мужчин и женщин значениями констант дозовых зависимостей и заметно различающимися значениями коэффициентов возрастных зависимостей. Особенности этих моделей иллюстрирует рис. 1.

Левая часть рис. 1 показывает, что при 1 Гр линейная модель для солидных раков даёт более высокие значения ИС, но разница не выходит за пределы 14%. Однако по мере уменьшения дозы разница быстро возрастает и уже при 0,02 Гр достигает максимума в 58%. С точки зрения радиационной безопасности такое различие значимо, поэтому при оценках риска возникает проблема выбора модели.

² В отличие от МКРЗ, НКДАР с учётом вклада нейтронов применяет для дозы единицу *зиверт* (Зв). Для единообразия мы, как и МКРЗ, применяем *Грей* (Гр).

Таблица 1

Значения констант моделей НКДАР [3] для радиогенной смертности от солидных раков в целом и от лейкоза, подогнанных под данные об онкологической заболеваемости в когорте LSS

Локализация, модели дозовой и возрастных зависимостей	Абсолютный риск					Относительный риск				
	α , Гр ⁻¹ год ⁻¹	β , Гр ⁻² год ⁻¹	K_1 , год ⁻¹	K_2 , год ⁻¹	K_3 , год ⁻¹	α , Гр ⁻¹	β , Гр ⁻²	K_1 , год ⁻¹	K_2 , год ⁻¹	K_3 , год ⁻¹
Все солидные, линейная, возраст при облучении и годы после облучения	$1,13 \cdot 10^{-8}$	0	0	2,357	0,6586	$6,01 \cdot 10^2$ ($1,10 \cdot 10^3$)	0	0	-2,635	0,9903
Все солидные, линейная, только возраст при облучении	-	-	-	-	-	2,30 (4,796)	0	-0,6195	0	0
Все солидные, линейно-квадратичная, возраст при облучении и годы после облучения	$7,75 \cdot 10^{-9}$	$3,09 \cdot 10^{-9}$	0	2,340	0,6565	$4,08 \cdot 10^2$ ($7,92 \cdot 10^2$)	$1,19 \cdot 10^2$ ($2,32 \cdot 10^2$)	0	-2,636	0,9871
Лейкозы, квадратичная, возраст при облучении	0	$1,45 \cdot 10^{-3}$ ($8,55 \cdot 10^{-4}$)	0	0	-0,6662	0	$1,01 \cdot 10^3$	0	-1,555	0
Лейкозы, линейно-квадратичная, годы после облучения	$7,52 \cdot 10^{-4}$ ($4,45 \cdot 10^{-4}$)	$7,78 \cdot 10^{-4}$ ($4,60 \cdot 10^{-4}$)	0	0	-0,6141	$8,65 \cdot 10^2$	$1,02 \cdot 10^3$	0	-1,647	0

Примечание: В скобках указаны значения констант моделей для женщин.

Таблица 2

Константы моделей НКДАР [3] для радиогенной заболеваемости солидными раками, подогнанных под данные об онкологической заболеваемости в когорте LSS

Локализация	Абсолютный риск						Относительный риск					
	α_i Гр ⁻¹ год ⁻¹	β_i Гр ⁻² год ⁻¹	γ_i Гр ⁻¹	$K_{1,i}$ год ⁻¹	$K_{2,i}$ год ⁻¹	$K_{3,i}$ год ⁻¹	α_i Гр ⁻¹	β_i Гр ⁻²	γ_i Гр ⁻¹	$K_{1,i}$ год ⁻¹	$K_{2,i}$ год ⁻¹	$K_{3,i}$ год ⁻¹
Пищевод	1,453 10 ⁻⁵	0	0	0	0	0	0,5278	0	0	0	0	0
Желудок	3,969 10 ⁻⁷	0	0	0	1,828	0	4025	0	0	0	-2,253	0
Ободочная кишка	2,875 10 ⁻⁹	0	0	0	0	3,204	1,481 10 ⁶	0	0	0	-3,526	0
Печень	1,037 10 ⁻¹⁰	0	0	0	3,479	0	0,3951	0	0	0	0	0
Лёгкое	1,008 10 ⁻¹¹ (1,51 10 ⁻¹¹)	0	0	0	4,211	0	0,3182 (1,399)	0	0	0	0	0
Кость	0	9,329 10 ⁻⁶	0	0	0	0	0	6,904 10 ⁷	0	0	-4,472	0
Немеланомный рак кожи	0	5,246 10 ⁻⁹	-0,274	0	0	2,885	0	2,615 10 ³	-0,272	0	-4,595	3,196
Молочная железа	(1,940 10 ⁻⁵)	0	0	0	(1,086)	0	(14920)	0	0	0	(-2,304)	0
Мочевой пузырь	6,136 10 ⁻¹⁵	0	0	0	5,748	0	0,8989	0	0	0	0	0
Щитовидная железа	2,629 10 ⁻⁴ (1,027 10 ⁻³)	0	0	-0,3883	0	0	38045	0	0	-0,4405	-2,197	0
ГМ и ЦНС	4,924 10 ⁻⁵	0	0	0	0	0	7,432	0	0	-0,9897	0	0
Остальные	2,208 10 ⁻⁷	0	0	0	0	2,161	143,2	0	0	0	-2,939	1,645

Примечание: В скобках указаны значения констант для женщин.

Рис. 1. Сравнение вариантов моделей радиогенных ИС от солидных раков и от лейкозов для случаев острого облучения в возрасте 5, 20, 40 и 60 лет. Для солидных раков точечной линией показаны результаты расчётов по линейной модели, а сплошной и пунктирной линиями – по линейно-квадратичной модели при 1 и 0,02 Гр. Для лейкоза толстыми и тонкими сплошными линиями показаны результаты расчёта по квадратичной и линейно-квадратичной моделям для мужчин при дозе 1 Гр, а пунктирными и штрих-пунктирными – при дозе 0,02 Гр.

Сравнение с правой частью рис. 1, где приводятся радиогенные ИС мужчин от лейкоза (кривые для женщин, не отличаясь по форме, были бы ниже), показывает основное различие моделей для солидных раков и для лейкоза: с увеличением возраста ИС от солидных раков растёт, а ИС от лейкоза уменьшается. Из-за этого радиогенные ИС для лейкоза и солидных раков сопоставимы по величине только в узком возрастном диапазоне, до которого для лейкоза они значительно выше (вплоть до нескольких порядков величины), а после – значительно ниже. Из-за различий в коэффициентах линейно-квадратичных дозовых зависимостей для солидных раков в целом и лейкозов при экстраполяции рисков к низким дозам должны применяться понижающие коэффициенты, определяемые формулами $1+0,399 \cdot D$ и $1+1,035 \cdot D$ соответственно.

Сравнение с моделями МКРЗ

Набор ОМР НКДАР не обладает такой же полнотой, как у МКРЗ и отличается по составу локализаций, что ограничивает возможности сравнения. Как было отмечено в [1], все ОМР МКРЗ допускают единообразное математическое представление:

$$f(D, t_0, t) = A \cdot D \cdot e^{a \cdot t_0} \cdot t^b, \quad (2)$$

где A , a и b – константы, характерные для локализации рака, показателя риска (заболеваемость, смертность) и вида риска (абсолютный, относительный).

Формулу (1) для сравнения с (2) удобно переписать иначе:

$$f(D, t_0, t) = (\alpha D + \beta D^2) e^{\gamma D} t_0^{k_1} t^{k_2 - k_3} \left(1 - \frac{t}{t_0}\right)^{k_3}. \quad (3)$$

В таком представлении видно, что с увеличением длительности периода времени после облучения зависимость от достигнутого возраста у ОМР НКДАР для ИС от солидных раков асимптотически приближается к степенной, принятой в ОМР МКРЗ.

Общим для моделей МКРЗ и НКДАР является присутствие сомножителя, отражающего степенную зависимость от возраста наблюдения, хотя значения показателей степени у моде-

лей двух организаций заметно различаются³. Ещё более значима разница в значениях констант A и α , что обусловлено разными зависимостями от возраста при облучении (экспоненциальная у МКРЗ и степенная у НКДАР) и присутствием в моделях НКДАР зависимости от времени после облучения, которой нет в моделях МКРЗ. Эта зависимость от времени в какой-то мере воспроизводит эффект латентного периода, который учитывался в прежних рекомендациях МКРЗ [8], а в [2] даже не упоминается.

Различие ОМР НКДАР и МКРЗ иллюстрирует рис. 2, где показаны результаты расчёта радиогенной ИС солидных раков в целом по линейной ОМР НКДАР и ОМР МКРЗ. Видно, что ОМР МКРЗ [2] дают скачкообразное увеличение ИС в момент облучения и поэтому выглядят менее реалистичными. Обе модели приводят к близким значениям радиогенных ИС только в узких диапазонах возрастов.

Рис. 2. Сравнение радиогенных ИС от солидных раков в целом, рассчитанных по линейной модели НКДАР (сплошные кривые) и модели МКРЗ (пунктир) для случаев острого облучения в возрасте 5, 20, 40 и 60 лет.

Разницу в радиогенных ИС для раков отдельных локализаций показывают графики на рис. 3. Видно, что модели НКДАР и МКРЗ достаточно хорошо согласуются только в случае раков мочевого пузыря и лёгкого, для всех других раков они сильно различаются, для некоторых локализаций (пищевод, молочная железа и ободочная кишка) радикально. Учитывая, что оба набора моделей основываются фактически на одних и тех же эпидемиологических данных, масштаб различий удивляет. Попытка выяснения вопроса о том, какие из моделей более правдоподобны, предпринимается в следующем разделе, где модели фоновой заболеваемости, соответствующие ОМР НКДАР и МКРЗ, сравниваются между собой и с фоновыми данными.

Оценка ОМР НКДАР по критерию соответствия фону

Непосредственно из определений моделей абсолютного и относительного рисков следует, что ОМР НКДАР соответствуют модели фоновой заболеваемости и фоновой смертности (далее — модели фона), равные отношениям EAR/ERR . Для моделей заболеваемости солидными раками и смертности от солидных раков в целом, а также для модели смертности от лейкоза с квадратичной дозовой зависимостью эти отношения не зависят от дозы, так что во всех

³ Так, для смертности мужчин от солидных раков в целом константа b равна $3,63 \text{ год}^{-1}$, в то время как её эквивалент $k_2 - k_3$ при малых t_0/t в моделях НКДАР равен всего лишь $1,70 \text{ год}^{-1}$.

этих случаях формула (1) формально может быть распространена и на модели фона⁴. Значения констант для этих моделей приведены в табл. 3.

Рис. 3. Сравнение моделей радиогенных ИЗ НКДАР (чёрный цвет) и МКРЗ (синий цвет) для раков различной локализации после острого облучения в возрасте 5, 20, 40 и 60 лет. Сплошными линиями показаны результаты для мужчин, пунктиром – для женщин.

⁴ В табл. D17 доклада [3] приведены сложные выражения, якобы применявшиеся при подгонке моделей ERR и EAR к данным LSS. Как видно, на самом деле использовались иные модели.

Таблица 3

Значения констант формулы (1) для моделей фоновой заболеваемости и фоновой смертности, соответствующих линейным по дозе ОМР для солидных раков и квадратичным ОМР для лейкоза (рассчитаны по данным табл. 2 и 3)

Локализация	Константы			
	α , год ⁻¹	k_1 , год ⁻¹	k_2 , год ⁻¹	k_3 , год ⁻¹
Смертность				
Солидные в целом	$1,877 \cdot 10^{-11}$	0	4,992	-0,3317
Лейкоз	$1,427 \cdot 10^{-6}$ ($8,443 \cdot 10^{-7}$)	0	1,555	-0,6662
Заболеваемость				
Пищевод	$2,752 \cdot 10^{-5}$	0	0	0
Желудок	$9,861 \cdot 10^{-11}$	0	4,081	0
Ободочная кишка	$1,941 \cdot 10^{-15}$	0	3,526	3,204
Печень	$2,625 \cdot 10^{-10}$	0	3,479	0
Лёгкое	$3,17 \cdot 10^{-11}$ ($1,079 \cdot 10^{-11}$)	0	4,211	0
Кость	$1,351 \cdot 10^{-13}$	0	4,472	0
Молочная железа	$(1,3 \cdot 10^{-9})$	0	(2,304)	(1,086)
Мочевой пузырь	$6,825 \cdot 10^{-15}$	0	5,748	0
Щитовидная железа	$6,91 \cdot 10^{-9}$ ($2,699 \cdot 10^{-8}$)	0,0522	2,197	0
ГМ и ЦНС	$6,625 \cdot 10^{-6}$	0,9897	0	0
Остальные	$1,542 \cdot 10^{-9}$	0	2,939	0,5160

Примечание. В скобках указаны значения констант для женщин.

Во всех других случаях деление EAR на ERR приводит к формулам, в которых присутствует сомножитель, зависящий от дозы. Так, линейно-квадратичным ОМР НКДАР для смертности от солидных раков в целом и от лейкоза, и ОМР НКДАР для заболеваемости немеланомным раком кожи соответствуют модели фона ($t \geq t_0$):

$$\mu_c(D, t_0, t) = 1,897 \cdot 10^{-11} \cdot \frac{1 + 0,3984 \cdot D}{1 + 0,2922 \cdot D} \cdot t^{4,976} \cdot (t - t_0)^{-0,3306}, \quad (4)$$

$$\mu_n(D, t_0, t) = 8,694 \cdot 10^{-7} \cdot \frac{1 + 1,035 \cdot D}{1 + 1,181 \cdot D} \cdot t^{1,647} \cdot (t - t_0)^{-0,6141}, \quad (5)$$

$$\nu_k(D, t_0, t) = 2,006 \cdot 10^{-12} \cdot e^{-0,002 \cdot D} \cdot t^{4,595} \cdot (t - t_0)^{-0,311}. \quad (6)$$

Хотя для гигиенически значимого диапазона доз зависящие от дозы сомножители в этих формулах мало отличаются от единицы, зависимость моделей фона от дозы указывает на некорректность методов подгонки ОМР под данные когорты LSS.

При анализе ОМР МКРЗ [1] мы использовали критерий соответствия фону и убедились в его полезности для оценки качества моделей риска. В идеале следовало бы сопоставлять модели фона, соответствующие ОМР НКДАР, с фоновыми данными когорты LSS. Однако из-за свойственного этим данным значительного разброса, особенно для отдельных локализаций, уместно проводить сравнения со статистическими данными для подходящего населения, обладающими гораздо более высокой точностью. Далее применяются ИС и ИЗ для композитного населения МКРЗ [2], а в некоторых случаях ИЗ для российского и ИС для японского населения, рассчитанные по данным статистических сборников [9-13] и базы данных ВОЗ [14] для периода 2010-2014 гг. соответственно.

На рис. 4-8 модели фоновых ИС и ИЗ для различных раков, соответствующие ОМР НКДАР и ОМР МКРЗ, сравниваются с подходящими данными о фоновых ИС и ИЗ, а также между собой. На всех рисунках показаны модели фона, рассчитанные для $t_0=10, 30$ и 60 лет. Принадлежность кривых к значению t_0 легко определить по направлению быстрого изменения ИС, как на рис. 4 или рис. 7, либо по возрасту начала линии, как на рис. 6. В случае ОМР НКДАР, не зависящих от возраста при облучении, кривые фоновых моделей для всех t_0 совпадают с кривой для $t_0=10$ годам.

Рис. 4. Сравнение фоновых ИС, соответствующих линейным ОМР НКДАР (сплошные линии) и ОМР МКРЗ (пунктир) для солидных раков, между собой и с фоновыми данными. Здесь и далее круглые значки – данные для мужчин, треугольники – данные для женщин; ●, ▲ и ○, △ – данные для японского и композитного населения соответственно.

Видно, что модели фоновых ИС от солидных раков (за исключением короткого возрастного периода сразу после облучения) достаточно хорошо согласуются между собой. При возрасте более 20 лет они в целом коррелируют с фоновыми данными для композитного и японского населения. Хуже соответствует данным модель фона НКДАР для лейкоза (рис. 5), хотя и правильно воспроизводит половые различия в рисках.

Рис. 5. Сравнение моделей фоновых ИС, соответствующих линейно-квадратичным ОМР НКДАР для лейкоза, с фоновыми данными. Сплошные и пунктирные линии – модели фона для мужчин и женщин; ●, ▲ и ○, △ – данные для композитного и японского населения соответственно.

Рис. 6. Сравнение моделей фоновой заболеваемости, соответствующих ОМР НКДАР (чёрные линии) и ОМР МКРЗ (синие линии) для рака молочной железы, с фоновыми данными для композитного ($\blacktriangle$) и российского ($\triangle$) населения.

На рис. 6 видно несколько лучшее согласие модели фона, соответствующей ОМР НКДАР, с фоновыми данными, в то время как модель фона, соответствующая ОМР МКРЗ, зависящая от возраста при облучении, приводит к лучшему согласию при малых t_0 . Недостатком модели фона, соответствующей ОМР МКРЗ, является чрезмерная зависимость от возраста при облучении, признаков которой нет в фоновых данных.

Модель МКРЗ лучше коррелирует с данными для раков категории «остальные» (рис. 7). Основным её недостатком является то, что она предсказывает более высокую смертность женщин, в то время как данные для композитного населения скорее свидетельствуют об обратном.

Рис. 7. Сравнение моделей фоновой заболеваемости, соответствующих ОМР НКДАР и МКРЗ для раков категории «остальные», между собой и с фоновыми данными для композитного населения. Обозначения как на рис. 5 и 6.

На рис. 8 подобные сравнения проводятся для локализаций, у которых ОМР НКДАР для мужчин и женщин одинаковы. Графики показывают значительные различия моделей фона, соответствующих ОМР НКДАР и МКРЗ, наиболее велики они для раков пищевода и ободочной кишки. Модели фона, соответствующие ОМР двух организаций, хорошо согласуются друг с другом только для рака желудка, несколько хуже – для рака печени и рака мочевого пузыря. Фоновым данным лучше всего соответствуют модель МКРЗ для рака ободочной кишки и модель

НКДАР для рака мочевого пузыря, хотя последняя не воспроизводит сильную зависимость от пола, характерную для данных. Моделям обеих организаций свойственно сильное завышение фоновых ИЗ для раков желудка и печени. Совершенно не согласуются с данными модели фона, соответствующие ОМР НКДАР, для раков пищевода, ободочной кишки и ГМ и ЦНС. Для рака пищевода модель фона, соответствующая ОМР МКРЗ, даёт чрезмерную зависимость от возраста начала наблюдения, признаки которой в фоновых данных отсутствуют.

Рис. 8. Сравнение моделей фоновых ИЗ, соответствующих не зависящим от пола ОМР НКДАР и МКРЗ, между собой и с фоновыми данными об ИЗ композитного и российского населения. Обозначения как на рис. 5-7.

На рис. 9 подобные сравнения проводятся для раков лёгкого и щитовидной железы с зависимыми от пола ОМР. Как видно, для рака лёгкого лучше согласуется с данными модель фона, соответствующая ОМР МКРЗ, а для рака щитовидной железы – ОМР НКДАР. Основным недостатком моделей фона, соответствующих ОМР МКРЗ, особенно в случае щитовидной железы, состоит в слишком сильной зависимости от возраста начала наблюдения.

Рис. 8. То же, что на рис. 7 для зависящих от пола ОМР НКДАР и МКРЗ.

Обсуждение результатов

Проведённый анализ выявил несколько недостатков обобщённых моделей риска (ОМР) НКДАР. Так, моделям с нелинейными дозовыми зависимостями (для ИС от солидных раков в целом, лейкозов и для ИЗ немеланомным раком кожи и раком кости) соответствуют модели фоновых заболеваемости и смертности, зависящие от дозы. Хотя эта зависимость слаба, она указывает на наличие каких-то изъянов в методах обоснования моделей.

За исключением рака щитовидной железы, модели фона, соответствующие ОМР НКДАР, плохо согласуются с данными о фоновой онкологической заболеваемости композитного, японского и российского населения. Плохая корреляция наблюдается и для моделей фона, соответствующих ОМР МКРЗ. Расхождения для обоих наборов в некоторых случаях имеют не только количественный, но и качественный характер. Относительно хорошее согласие с фоновыми данными наблюдается только для солидных раков в целом. Таким образом, по критерию соответствия фону модели риска НКДАР и МКРЗ нельзя признать удовлетворительными.

Проведённые сравнения выявили значительные различия между двумя наборами обобщённых моделей риска. Учитывая общность эмпирического базиса, заложенного в основу разработки обоих наборов моделей, характер и величина различий в некоторых случаях удивительны. Действительно, модели НКДАР были подогнаны под данные об онкологической заболеваемости и смертности в когорте LSS, что прямо указано в заголовках табл. 45-58 [3], а МКРЗ взяло за основу для своих моделей модели Престона с соавт. [15], подогнанные под те же данные (хотя в ходе подготовки Рекомендаций МКРЗ 2007 года значения констант этих моделей, как оказалось [1], претерпели заметные корректировки).

Одной из наиболее вероятных причин расхождений с фоновыми данными могут быть различия в «продольных» данных когорты LSS, использовавшихся для обоснования моделей НКДАР и МКРЗ, и «поперечных» данных для первого пятилетия текущего века, с которыми проводилось сравнение. Вклад этой причины, кратко затронутый в работе [16], заслуживает отдельного подробного рассмотрения: если он действительно столь значим, то возникают вопросы в отношении правомерности применяемых в настоящее время процедур расчёта и межпопуляционного переноса коэффициентов риска, основанных на поперечных фоновых данных для современного населения.

Вызывает сомнение сильно выраженная зависимость моделей фона, соответствующих ОМР МКРЗ, от возраста начала наблюдения. Строго говоря, при сравнении с моделями фона для разного возраста начала наблюдения фоновые данные для каждого из них следовало бы делить на долю доживших до этого возраста, что привело бы к параллельному сдвигу точек вверх тем большему, чем старше возраст. Однако даже для возраста начала наблюдений 60 лет, сдвиг для рассмотренного населения был бы незаметен на представленных графиках. Скорее всего, модели МКРЗ и некоторые модели НКДАР (например, для ободочной кишки и для раков категории «остальные») сильно преувеличивают влияние возраста при облучении.

Различия в моделях фона, соответствующих ОМР НКДАР и МКРЗ, и их расхождения с фоновыми данными вряд ли можно свести к указанным причинам. Если исключить возможность технических ошибок и элементы субъективизма при подготовке и публикации рассмотренных моделей радиогенного риска, то причину различий следует искать в методах их обоснования, состоявших почти исключительно в формальной аппроксимации данных.

Недостатки моделей НКДАР и МКРЗ, выявленные в данной работе, и ранее [1], свидетельствуют о том, что проблема получения адекватных оценок радиогенных рисков ещё не нашла удовлетворительного решения. Продолжение попыток конструирования моделей радиогенных рисков с применением чисто статистических методов анализа радиационно-эпидемиологических данных может привести к успеху лишь при условии совместного рассмотрения наиболее надёжных баз данных. В частности, было бы уместно с использованием общих исходных предположений выполнить анализ данных о заболеваемости и смертности в когорте LSS, принимая во внимание их взаимосвязь.

Перспективным путём развития моделей радиогенного риска представляется разработка и применение в сочетании с методами статистического анализа радиационно-эпидемиологических данных гибридной модели радиационного канцерогенеза, основанной на современных представлениях о механизмах злокачественной трансформации клеток и развития опухолей и учитывающей демографические закономерности заболеваемости и смертности. В качестве примера попытки разработки такой модели можно привести предложенную нами квазибиологическую модель [17].

Выводы

1. Сравнительный анализ наборов обобщённых моделей МКРЗ и НКДАР выявил в целом плохое согласие между ними, несмотря на общую эмпирическую базу, использованную при их разработке и обосновании. Значительно различаются соответствующие им модели фоновых раков как между собой, так и с данными о фоновых заболеваемости и смертности композитного населения МКРЗ и населения Японии и России.

2. Результаты проведённого анализа не позволяют отдать предпочтение ни одному из рассмотренных наборов моделей. Выбор модели должен осуществляться применительно к интересующему виду (или видам) рака с учётом целей проведения оценок и характера дальнейшего использования рассчитанных значений радиогенного риска. Для оценок радиогенной заболеваемости раком щитовидной железы лучше применять модели НКДАР, в то время как для ободочной кишки и лёгкого более правильные оценки может дать использование моделей МКРЗ.

3. Сравнение моделей фона, соответствующих обобщённым моделям риска МКРЗ и НКДАР, с фоновыми данными о заболеваемости и смертности для композитного населения МКРЗ, населения Японии и России, показывает, что большинство моделей МКРЗ и некоторые из моделей НКДАР, по-видимому, завышают влияние возраста при облучении на радиогенный риск.

4. Необходимо продолжить работу по совершенствованию моделей и методов расчёта радиогенных рисков, сосредоточив усилия на совместном анализе верифицированных баз данных об онкологической заболеваемости и смертности в облучённых когортах с учётом возрастных и исторических вариаций фоновых заболеваемости и смертности как от всех причин, так и от отдельных видов рака, основываясь при этом на биологически обоснованных моделях канцерогенеза.

Литература

1. **Губин А.Т., Сакович В.А.** Анализ обобщённых моделей радиогенного риска. Часть 1. Модели МКРЗ //Радиация и риск. 2016. Т. 25, № 4. С. 48-62.
2. Рекомендации 2007 года Международной комиссии по радиологической защите. Публикация 103 МКРЗ: пер. с англ. под ред. М.Ф. Киселева и Н.К. Шандалы. М.: Изд. ООО ПКФ «Алана», 2009. 344 с.
3. Effects of Ionizing Radiation. UNSCEAR 2006 Report to the General Assembly with Scientific Annexes. Annex A: Epidemiological studies of radiation and cancer. New York: UN, 2008. 322 p.
4. Оценка радиационного риска у населения за счёт длительного равномерного техногенного облучения в малых дозах: методические указания МУ 2.1.10.3014-2012. М.: ФБУЗ «Федеральный центр гигиены и эпидемиологии» Роспотребнадзора, 2011. 26 с.
5. Методические основы разработки документов по определению значений радиогенного риска смерти, обусловленного облучением в пределах, установленных для контролируемых условий: рекомендации ФМБА России 21.07-2016. М.: ООО «Альфа-Принт», 2016. 52 с.
6. **Губин А.Т., Сакович В.А.** Методические проблемы практических оценок радиационного риска //Радиационная гигиена. 2014. Т. 7, № 1. С. 16-22.
7. **Чекин С.Ю., Максютов М.А., Меньяло А.Н., Власов О.К., Щукина Н.В., Корело А.М., Туманов К.А., Иванов В.К.** Методы и критерии формирования групп радиационного риска среди населения загрязнённых областей Российской Федерации и Республики Беларусь //Радиация и риск. 2015. Т. 24, № 1. С. 23-34.
8. Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность) /Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2012. 260 с.
9. Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность) /Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2013. 289 с.
10. Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность) /Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2014. 250 с.
11. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность) /Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2015. 250 с.
12. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность) /Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2016. 250 с.
13. База данных ВОЗ о смертности (версия от 25 ноября 2015 г.). [Электронный ресурс]. URL: http://www.who.int/healthinfo/statistics/mortality_rawdata/en/ (дата обращения 25.10.2016).
14. Рекомендации Международной комиссии по радиологической защите 1990 года. Публикация 60 МКРЗ: пер. с англ. под ред. И.Б. Кеирим-Маркуса. М.: Энергоатомиздат, 1994. Часть 2. 207 с.
15. **Preston D.L., Ron E., Tokuoka S., Funamoto S., Nishi N., Soda M., Mabuchi K., Kodama K.** Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958-1998 //Radiat. Res. 2007. V. 168, N 1. P. 1-64.
16. **Губин А.Т., Сакович В.А.** О некоторых особенностях японской когорты для пожизненного исследования, важных с точки зрения оценки и межпопуляционного переноса рисков //Медицина экстремальных ситуаций. 2010. Т. 33, № 3. С. 77-90.
17. **Губин А.Т., Редько В.И., Сакович В.А.** Квазибиологическая модель радиогенной заболеваемости раком //Радиационная гигиена. 2015. Т. 8, Вып. 4. С. 23-31.

Analysis of generalized models of radiogenic risk Part 2. UNSCEAR models

Gubin A.T., Sakovich V.A.

Research and Technical Center of Radiation-Chemical Safety and Hygiene
(RTC RCHS), Moscow

Analyzed generalized risk models are presented in UNSCEAR 2006. In the paper is analyzed generalized models of absolute and relative risks from tables 45-58 the report of UNSCEAR 2006. Presented the mathematical formula that generalizes these models together with unified constants tables for all of the locations and risk indicators. As the main criterion of reliability of the models considered the compliance of the corresponding background models of morbidity and mortality (EAR/ERR), with the background data for the composite population ICRP, Japanese, and Russian populations. A fundamental disadvantage of non-linear models UNSCEAR consist that they are giving the models background morbidity and mortality that are dose-dependent. Background incidence and mortality models for linear risk models in quantitative, and to some cancers and qualitative terms, are not consistent with statistical data. The sets of models UNSCEAR and ICRP, both fitted to the same LSS data, in general poor agree with each other. The results of the comparative analysis of the two sets of models do not allow giving clear preference to one of them. For estimates of radiogenic cancer of the thyroid is preferable to apply the UNSCEAR model, while for cancers of the colon and lung more accurate estimates can be obtained by ICRP models. The choice of model should performed separately for each cancer localization with regard to the objectives of risk assessment and characteristics of the solved problems.

Keywords: radiation safety, ICRP recommendations, risk coefficients, radiogenic risks, mathematical models, solid cancers, radiogenic incidence, radiogenic mortality.

References

1. **Gubin A.T., Sakovich V.A.** Analysis of generalized models of radiogenic risk. Part 1. ICRP models. *Radiatsiya i risk – Radiation and Risk*, 2016, vol. 25, no. 4, pp. 48-62. (In Russian).
2. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. *ICRP Publication 103*. Eds.: M.F. Kiselev, N.K. Shandala. Moscow, PKF «Alana», 2009. 344 p. (In Russian).
3. Effects of Ionizing Radiation. *UNSCEAR 2006 Report to the General Assembly with Scientific Annexes*. Annex A: Epidemiological studies of radiation and cancer. New York, UN, 2008. 322 p.
4. Assessment of the radiation risk of the population due to the long uniform man-made radiation in small doses: guidelines MU 2.1.10.3014-2012. Moscow, Federal Center of Hygiene and Epidemiology of Rospotrebnadzor, 2011. 26 p. (In Russian).
5. Methodical bases of development of documents for the determination of radiogenic mortality risk resulting from exposure in the controlled limits conditions: recommendations FMBA of Russia 21.07-2016. Moscow, Alpha-Print Pub, 2016. 52 p. (In Russian).
6. **Gubin A.T., Sakovich V.A.** Methodological problems of practical radiogenic risk assessments. *Radiatsionnaya gygiena – Radiation Hygiene*, 2014, vol. 7, no. 1, pp. 16-22. (In Russian).
7. **Chekin S.Yu., Maksioutov M.A., Menailo A.N., Vlasov O.K., Shchukina N.V., Korelo A.M., Tumanov K.A., Ivanov V.K.** Methods and criteria of formation of groups of radiation risk among the population of the contaminated regions of the Russian Federation and Republic of Belarus. *Radiatsiya i risk – Radiation and Risk*, 2015, vol. 24, no. 1, pp. 23-34. (In Russian).

Gubin A.T.* – Head of Lab., C. Sc., Phys.-Math.; **Sakovich V.A.** – Researcher-in-Chief, D. Sc., Phys.-Math., Prof. RTC RCHS.
*Contacts: 40 Shukinskaya str., Moscow, Russia, 123182. Tel.: +7 (499) 193-12-74; e-mail: atgubin@rambler.ru.

8. *Malignant neoplasms in Russia in 2010 (morbidity and mortality)*. Eds.: V.I. Chissoy., V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow, P. Hertsen MORI, 2012. 260 p. (In Russian).
9. *Malignant neoplasms in Russia in 2011 (morbidity and mortality)*. Eds.: V.I. Chissoy., V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow, P. Hertsen MORI, 2013. 289 p. (In Russian).
10. *Malignant neoplasms in Russia in 2012 (morbidity and mortality)*. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow, P. Hertsen MORI, 2014. 250 p. (In Russian).
11. *Malignant neoplasms in Russia in 2013 (morbidity and mortality)*. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow, P. Hertsen MORI, 2015. 250 p. (In Russian).
12. *Malignant neoplasms in Russia in 2014 (morbidity and mortality)*. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow, P. Hertsen MORI, 2016. 250 p. (In Russian).
13. WHO database on mortality (the version from November 25, 2015):
14. WHO database on mortality (the version from November 25, 2015). Available at: http://www.who.int/healthinfo/statistics/mortality_rawdata/en (Accessed 25.10.2016).
15. 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. *ICRP Publication 60*. Ed.: I.B. Keirim-Markus. Moscow, Energoatomizdat, 1994. Part 2. 344 p. (In Russian).
16. **Preston D.L., Ron E., Tokuoka S., Funamoto S., Nishi N., Soda M., Mabuchi K., Kodama K.** Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958-1998. *Radiat. Res.*, 2007, vol. 168, no 1, pp. 1-64.
17. **Gubin A.T., Sakovich V.A.** On some peculiarities of the Japanese cohort for a lifetime study, important from the point of view of assessment and interpopulation transfer of risk. *Meditsina ekstremal'nykh situatsij – Medicine of Extreme Situations*, 2010, vol. 33, no. 3, pp. 77-90. (In Russian).
18. **Gubin A.T., Red'ko V.I., Sakovich V.A.** Quasibiological model of radiogenic cancer morbidity. *Radiatsionnaya gygiena – Radiation Hygiene*, 2015, vol. 8, no 4, pp. 3-31. (In Russian).