

我国人群辐射致胃癌危险系数估算研究

孙志娟 王继先 向剑 赵永成 陈景云 杨晴晴 樊赛军

【摘要】 目的 估算我国人群胃癌辐射致癌危险系数。**方法** 应用美国电离辐射效应委员会研发的日本原子弹爆炸幸存者胃癌辐射致癌危险模型,估算其辐射致癌超额相对危险和绝对危险系数。综合日本人群辐射致癌危险转移为美国人群危险的多种转移方法,确定由日本人群向我国人群危险转移模型为相乘相加混合模型(算数尺度下,相乘和相加模型权重分别为 0.7 和 0.3)。根据我国肿瘤登记年报胃癌基线发病率,利用曲线拟合方法,估算其性别-年龄别基线发病率。综合日本人群胃癌辐射致癌危险系数及我国人群胃癌基线发病率,结合适用于我国人群的危险转移方法,估算我国人群胃癌辐射致癌危险系数。**结果** 估算获得我国人群胃癌辐射致癌超额相对危险系数值,男性为 0.26/Sv,女性为 0.64/Sv(30 岁受照,60 岁患癌)。受照年龄越小,患癌年龄越小此系数越大。**结论** 我国人群胃癌辐射致癌危险系数高于日本原子弹爆炸幸存者,二者随性别-年龄变化趋势相同。

【关键词】 辐射致癌危险; 人群间危险转移; 癌症基线发病率; 胃癌

Estimation of radiogenic cancer risk coefficients of stomach cancer in Chinese population Sun Zhijuan, Wang Jixian, Xiang Jian, Zhao Yongcheng, Chen Jingyun, Yang Qingqing, Fan Saijun. Tianjin Key Laboratory of Radiation Medicine and Molecular Nuclear Medicine, Institute of Radiation Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Tianjin 300192, China

【Abstract】 Objective To estimate the excess relative risk coefficients of stomach cancer for Chinese population attributable to ionizing radiation. **Methods** The excess relative risk and excess absolute risk coefficients of stomach cancer were estimated based on Life Span Study by using risk models developed by BEIR VII committee (Biological Effect of Ionizing Radiation). Guided by transportation methods from Life Span Study to Americans, we determined that transportation method for Chinese population includes both multiplicative and additive models with a weight of 0.7 and 0.3 respectively, on an arithmetic scale. Besides, curve fitting was used to obtain sex- age- specific stomach cancer baseline incidence based on Chinese cancer annual report. Then, Chinese excess relative risk coefficients of stomach cancer were obtained by substituting excess relative risk, excess absolute risk of Life Span Study and Chinese baseline incidence rate into risk transportation model. **Results** Excess relative risk coefficients of stomach cancer for Chinese population are 0.26/Sv for male and 0.64/Sv for female, whose exposure age is 30 years old and cancer age is 60 years old. Coefficients increase with decreased exposure age and cancer age. **Conclusions** Excess relative risk coefficients of stomach cancer for Chinese population are by larger higher than that of Life Span Study, and their sex-age tendency are similar.

【Key words】 Excess risk of radiation carcinogen; Risk transportation between populations; Baseline of cancer incidence rate; Stomach cancer

辐射致癌危险系数是辐射致癌危险评价的关键参数,是辐射致癌风险预测和辐射致癌病因判断的核心数据,而我国尚没有本土人群数据。我国曾经执行的和现行的放射性肿瘤病因判断标准所采

用的全部和部分危险系数为美国化的危险系数^[1-3]。在本土人群数据不足的情况下,国际上通用的方法是应用人群间辐射致癌危险转移方法,利用日本原子弹爆炸幸存者终身寿命研究(life span study, LSS)的辐射致癌危险估算获得。

LSS 的规模大,随访时间长,剂量较可靠,由其模拟得到的辐射致癌危险模型,是目前最能代表辐射致癌危险发生规律的数学模型。然而,由于人群间癌症基线发病率和辐射致癌对癌症基线发病率的依赖性的差异,目标人群的辐射致癌发生危险不

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2015.04.011

基金项目:卫生部卫生标准制(修)订项目(20130702);教育部高等学校博士学位点专项科研基金资助项目-新教师类(20121106120041)

作者单位:300192 天津,北京协和医学院 中国医学科学院放射医学研究所 天津市放射医学与分子核医学重点实验室

宜直接采用 LSS 的辐射致癌危险,需要后者进行人群间危险转移估算获得前者。估算过程需要综合考虑 LSS 的辐射致癌超额相对和绝对危险,以及目标人群的癌症基线发病率。

本研究选用美国电离辐射效应委员会 BEIR VII (Biological Effects of Ionizing Radiation Committee, BEIR VII)^[4]研发的辐射致癌模型,估算 LSS 辐射致癌超额相对危险(excess relative risk, ERR)和超额绝对危险(excess absolute risk, EAR)系数。采用最新的辐射致癌危险转移模型^[5]和我国 2012 肿瘤登记年报^[6]的癌症基线发病率,估算我国人群胃癌辐射致癌危险系数。

资料与方法

1. 辐射致癌危险模型:BEIR VII 研发的胃癌辐射致癌危险模型见公式(1)。

$$ERR \text{ 或 } EAR = \beta^{\text{男/女}} \times D \times \exp^{(\gamma e^*)} \times (\alpha/60)^{\eta} \quad (1)$$

式中,ERR(Sv⁻¹)或 EAR(万人⁻¹·年⁻¹·Sv⁻¹)分别为单位剂量的超额相对危险和每万人年单位剂量的超额绝对危险; $\beta^{\text{男/女}}$ 为男性和女性的辐射致癌危险系数,包括相对危险系数和绝对危险系数,其中男性相对危险系数为 0.21,女性为 0.48;绝对危险系数男性和女性相同,均为 4.9; D 为剂量,Sv; e 为受照年龄, $e^* = (e - 30)/10$ (当 $e < 30$ 岁), $e^* = 0$ (当 $e \geq 30$ 岁); α 为患癌年龄; γ 和 η 分别为受照年龄和患癌年龄参数,在相对危险模型中二者的赋值分别为 -0.3 和 -1.4,在绝对危险模型中二者的赋值分别为 -0.41 和 2.8。

2. 我国癌症基线发病率:采用《2012 中国肿瘤登记年报》(简称年报)发布的我国 2009 年胃癌性

别-年龄组别基线发病率。取胃癌 1~84 岁的各年龄组发病率,包括:1~4 岁组;5~84 岁共 16 组(每 5 岁/组)。采用最小二乘法原理,对 1~84 岁基线发病率进行曲线拟合,估算其性别-年龄别基线发病率。当拟合的发病率为负数时,规定其数值为 0.001 例/万人·年。

3. 危险转移模型:胃癌辐射致癌超额危险转移模型见公式(2)。

$$ERR_{\text{中国}(s, e, a)} = 0.7 \times ERR_{\text{日本}(s, e, a)} + 0.3 \times EAR_{\text{日本}(s, e, a)} / B_{\text{中国}(s, a)} \quad (2)$$

式中,ERR_{中国(s, e, a)}为我国人群胃癌性别-受照年龄-患癌年龄别 ERR,即转移后 ERR;ERR_{日本(s, e, a)}和 EAR_{日本(s, e, a)}为公式(1)计算得到日本胃癌性别-受照年龄-患癌年龄别 ERR 和 EAR, $B_{\text{中国}(s, a)}$ 为曲线拟合得到胃癌性别-患癌年龄别基线发病率。

结果

根据 BEIR VII 中胃癌辐射致癌危险模型,见公式 1,计算胃癌性别-受照年龄-患癌年龄别超额相对危险(ERR)和超额绝对危险(EAR)值,见图 1。由图 1 可知,日本原子弹爆炸幸存者终身寿命研究中,胃癌的 ERR 女性大于男性,随受照年龄和患癌年龄减小而变大;其 EAR 随受照年龄减小而变大,随患癌年龄增大而变大。EAR 无性别差异。

对胃癌的性别-年龄组别基线发病率进行曲线拟合,估算年龄别发病率,见图 2。其对应的男性和女性拟合曲线函数分别为公式(3)和(4)。

$$y = 0.452 - 0.179x + 0.0175x^2 - 0.000654x^3 + 0.0000105x^4 - 0.0000000551x^5 \quad (3)$$

$$y = 0.521 - 0.256x + 0.0314x^2 - 0.00145x^3 + 0.0000270x^4 - 0.000000156x^5 \quad (4)$$

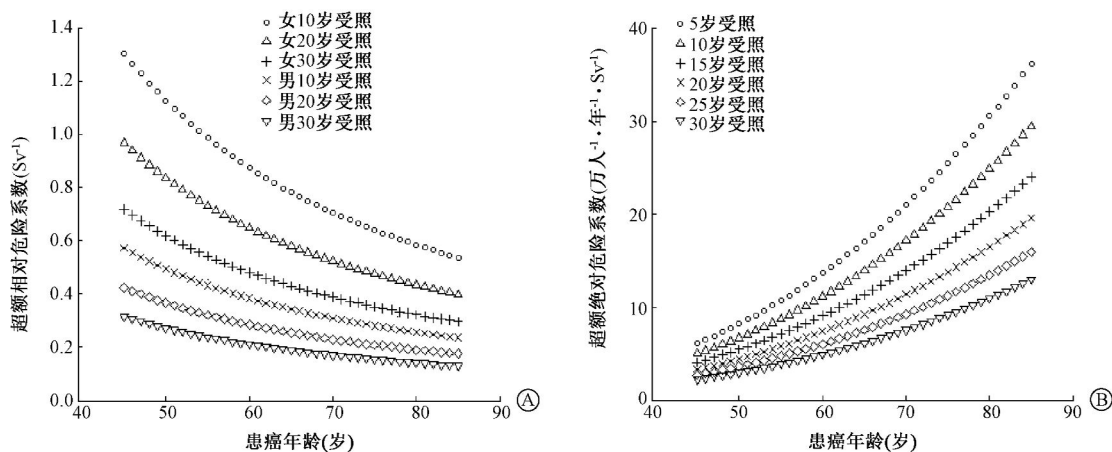


图 1 日本人群胃癌超额危险系数 A. 超额相对危险;B. 超额绝对危险

式中,参数均为四舍五入后数值。 y 为胃癌基线发病率,每万人年发生病例数; x 为患癌年龄,1 ~ 84 岁。

综合日本原子弹爆炸幸存者终身寿命研究的 ERR 和 EAR 值及我国人群的癌症基线发病率,应用人群间危险转移的方法,估算了我国胃癌性别-年龄别超额相对危险系数值。图 3 为胃癌男性和女性 ERR 转移前后的对比,即我国人群和日本人群 ERR 对比图。

胃癌转移前后,即日本人群和中国人群危险系数的性别和年龄发生规律相似,不同之处在于 ERR 转移后有所上升,即中国人群危险系数高于日本人群。以 30 岁受照 60 岁患癌为例,中国人群危险系数男性为 0.26/Sv, 女性为 0.64/Sv; 日本人群男性为 0.21/Sv, 女性为 0.48/Sv。图 3 为男性和女性 10 岁和 30 岁受照的 ERR 值。

讨 论

我国对辐射致癌危险模型研究一直都很关注^[7-11],但应用实体癌辐射致癌危险模型及转移模型估算我国人群辐射致癌危险的研究还很少。本研究选用的辐射致癌危险模型是电离辐射生物效应委员会在综合比较了 BEIR V、国际放射防护委员会(ICRP)第 60 号报告,美国辐射防护委员会(NCRP)第 116 号报告,美国环境保护局(EPA)1994 年报告,联合国原子辐射效应科学委员会(UNSCEAR)2000 年报告和美国国家卫生研究院(NIH)2003 年报告危险模型后,应用 1990 年到 2004 年间流行病学和生物学实验研究新成果,确定的暴露与危险的最佳表达方式^[4],具有更好的权威性。美国早在 1985 年就估算了当时研究条件下的美国化辐射致癌危险^[12-13],并将其应用于癌症的放

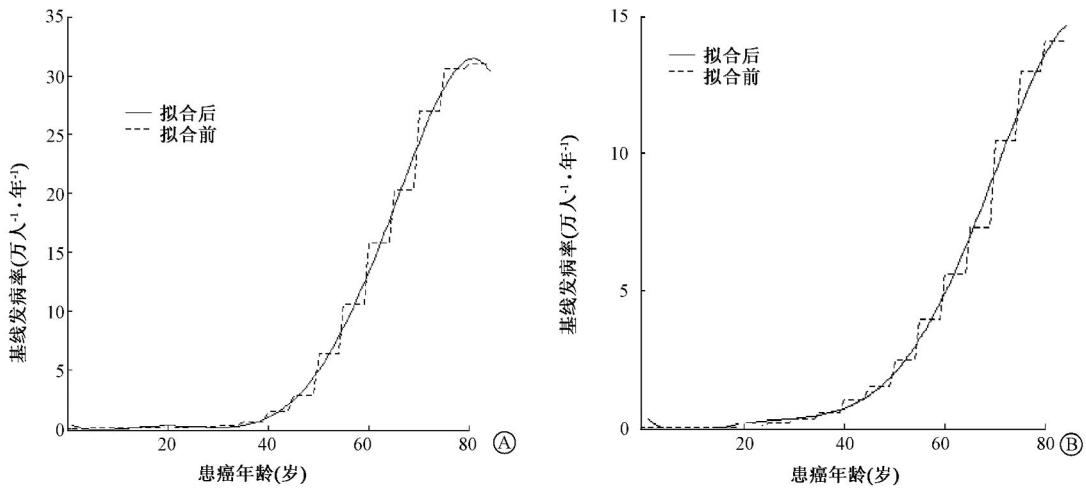


图 2 胃癌基线发病率的拟合曲线 A. 男性;B. 女性

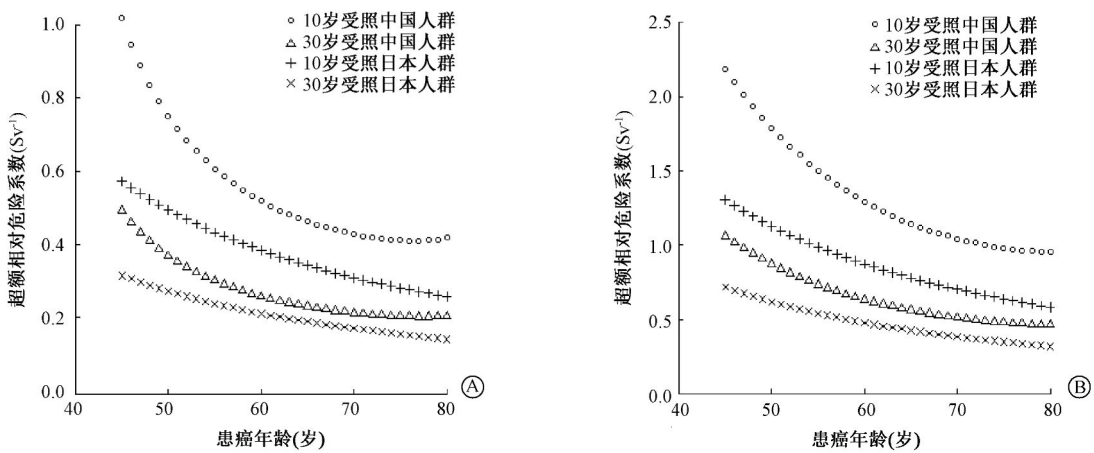


图 3 中国人群与日本人群胃癌辐射致癌超额相对危险系数 A. 男性;B. 女性

射病因判断工作。2003 年进行了更新^[14-15],其拟定采用的下一步更新模型为本研究采用的 BEIR VII 模型。

转移模型是危险转移的核心所在。危险转移模型选择的重要依据是肿瘤病因学。当某部位肿瘤的辐射致癌危险有强的促进因素时,倾向于采用相乘模型;某部位肿瘤的辐射致癌危险有强的启动因素时,倾向于采用相加模型^[4]。胃癌的病因学研究提示,胃癌有多种强促癌因素,包括胃部损伤因素,如慢性萎缩性胃炎、胃溃疡等,另有幽门螺旋杆菌及不良的饮食因素,如果蔬摄入不足和腌熏制品摄入。因此,胃癌倾向于选择相乘模型。为避免单一的相乘或相加模型产生极端值,宜采用相乘相加混合模型,赋予相乘模型较大的权重^[4]。但具体的权重系数的选择并非计算获得,有其主观性。

肿瘤病因学在不同国家人群间尚无显著差异,美国人适用的混合模型及其中权重系数对我国人群有借鉴意义。因此,本研究采用美国人的混合模型及其权重系数。在权重尺度上本研究采用算数尺度,而非 BEIR VII 所采用的对数尺度。前者应用更为广泛,被美国国家癌症研究所研发的 RadRAT、NCRP、NIH 03、ICRP 103、EPA 采用^[5]。总体上两种尺度方法的计算结果差别不大,算数尺度的计算结果略高于对数尺度方法。算数尺度方法优势在于其公式简单明了。本研究考虑在没有更适宜我国人群的转移权重及尺度资料的情况下,综合了 BEIR VII 的转移权重和 ICRP 的权重尺度。

我国胃癌基线发病率选用的是《2012 中国肿瘤登记年报》发布的我国 2009 年癌症基线发病率数据。这些数据是从我国 104 个登记处选取的质量较好的 72 个登记处合并数据。数据质量评价参照了国际公认的《五大洲癌症发病率第 9 卷》和国际癌症研究中心/国际癌症登记协会的质量要求^[16]。其病理组织学诊断比例为 76.14%,只有死亡医学证明书的比例为 2.95%,死亡/发病比为 0.71^[17]。2008 年和 2009 年的肿瘤发病死亡特征,综合反映了这一数据具有可靠性。

另外,国际癌症研究组织研发的五大洲数据发布我国 14 个登记点 2003—2007 年数据,其中 12 个登记点同肿瘤登记年报,如北京、上海、武汉等,此外它还包括香港和澳门登记点^[18]。五大洲数据覆盖人口数约为登记年报的三分之一,数据质量优于后者。其病理组织学诊断比例为 95.3%,其只有死

亡医学证明书的比例为 0.5%,死亡/发病比为 83.3%,3 项指标均优于登记年报数据^[19]。比较五大洲数据汇总数据与登记年报数据显示,前者在性别-年龄别发病高峰值及变化趋势上与后者相同,总体上略低于后者,但差别不大。

另外,如直接采用年龄组别的基线率,会使得转移后的 ERR 存在较大波动。本研究采用曲线拟合估算年份别基线率,这样可以较好地解决这一问题。但在癌症发生率低的年龄段,即使在保证曲线拟合相关性很好的条件下(相关系数 0.99),其拟合值仍有波动。部分低年龄段发病率会出现负值,本研究采用了近似处理的方法。

日本人群辐射致癌超额危险系数是通过公式直接估算获得,其数值变化规律。受照年龄越小,危险系数越大;患癌年龄越大,相对危险越小,绝对危险越大。女性相对危险大于男性,绝对危险二者相同。拟合后的胃癌基线发病率曲线平滑上升,均匀穿越拟合前阶梯状曲线。经人群间危险转移,估算得到的中国人群超额相对危险系数随性别和年龄的变化亦呈现规律性。其变化趋势与日本人群相似。二者亦有差异,我国人群的 ERR 数值在某年龄点前随年龄变化较陡峭,而在此年龄点后随年龄变化较和缓,这是转移后的 ERR 综合了 EAR 和基线发病率的结果,受患癌年龄别 EAR 和基线发病率商值的影响。然而,可以想象,这与直接用我国人群流行病学资料建立危险模型(尚无)的危险发生规律一定存在差异。前者有更多变化,后者变化趋势较平稳。

中国化的胃癌危险系数较美国化的危险系数,大大提高其对我国人群的适用性。就胃癌的人群发病率来看,美国远低于中国,而中国低于日本^[20]。先前采用美国化胃癌危险系数^[1-3],实际上是高估了我国人群危险。如果不做人群间危险转移,直接应用日本人群危险则会低估我国人群危险。

需要注意的是,此次估算是基于 LSS 资料。它的暴露形式主要为高剂量率急性一次性照射,这种受照形式所致的癌症发生危险与慢性反复性小剂量照射所致的癌症发生危险不同。由这一照射形式得到的致癌危险估算目标照射,如低剂量(率)的致癌危险还需要进行相关估算处理,如剂量、剂量率效应因子的应用。

本研究应用最新的辐射致癌危险模型、危险转移模型和我国人群癌症基线发病率,探索我国人群

胃癌辐射致癌危险估算方法。这一方法的建立为获取我国人群的辐射致癌危险系数,为辐射致癌危险评估提供基础数据。本研究选用的危险模型随着 LSS 资料的进一步收集,还会有更新,本估算方法需要跟进更新。此外,危险转移模型随着肿瘤病因学研究进展,也会有更新和深入,如获取更精准的适用于胃癌的危险转移模型。然而,要获得更直接的我国人群的辐射致癌危险,还需要对我国辐射流行病学资料建立危险模型。

志谢 感谢协和青年基金、中央高校基本科研业务专项资金(33320140032)对本研究工作的支持

参 考 文 献

- [1] 中华人民共和国卫生部. GBZ 97-2009 放射性肿瘤病因判断标准[S]. 北京:人民卫生出版社, 2009.
- [2] 中华人民共和国卫生部. GBZ 97-2002 放射性肿瘤判断标准[S]. 北京:人民卫生出版社, 2002.
- [3] 中华人民共和国卫生部. GB 16386-1996 放射性肿瘤判断标准及处理原则[S]. 北京:中国标准出版社, 1996.
- [4] National Research Council. Health risks from exposure to low levels of ionizing radiation BEIR VII Phase 2 [R]. Washington DC: National Academy Press, 2006.
- [5] Berrington GA, Iulian AA, Veiga LHS, et al. RadRAT: a radiation risk assessment tool for lifetime cancer risk projection [J]. J Radiol Prot, 2012, 32(3): 205-222.
- [6] 赫捷, 陈万青. 2012 中国肿瘤登记年报[R]. 北京:军事医学科学出版社, 2012; 1-302.
- [7] 宁静, 袁勇, 谢向东, 等. 辐射致癌病因概率计算方法研究进展[J]. 军事医学科学院院刊, 2009, 33(6): 570-573.
- [8] 童建. 辐射致癌危险预测模型的改进[J]. 国外医学·放射医学核医学分册, 2005, 29(3): 121-126.
- [9] 吴德昌. 辐射致癌危险评估的现状、问题及展望[J]. 中华放射医学与防护杂志, 1995, 15(3): 147-151.
- [10] 孙世荃, 王栋, 尤占云. NIH 与 BEIR V 辐射致癌危险估算模型和病因概率计算模型[J]. 中国辐射卫生, 1993, 2(1): 23-25, 28.
- [11] Su YP, Niu HW, Chen JB, et al. Radiation dose in the thyroid and the thyroid cancer risk attributable to CT scans for pediatric patients in one general hospital of China [J]. Int J Environ Res Public Health, 2014, 11(3): 2793-2803.
- [12] 北京放射医学研究所. 放射流行病学表-美国国立卫生研究院特别工作组报告(NIH 85-2748) [R]. 北京:北京放射医学研究所, 1987.
- [13] Rall J, Beebe G, Hoel D, et al. Report of the National Institutes of Health Ad Hoc Working Group to develop radioepidemiological tables [R]. Bethesda: NIH, 1985; 1-355.
- [14] National Institutes of Health. Report of the NIH-CDC Working Group to revise the 1985 NIH radioepidemiological tables [R]. Washington DC: NIH, 2003.
- [15] National Institutes of Health. 1985 年美国放射流行病学表的修改报告——判断放射性肿瘤的科学依据(NIH 03-5387) [R]. 叶常青, 译. 北京:军事医学科学院放射与辐射医学研究所, 2005.
- [16] 陈万青, 张思维, 郑荣寿, 等. 中国 2009 年恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中国肿瘤, 2012, 22(1): 2-12.
- [17] Chen W, Zheng R, Zhang S, et al. Report of incidence and mortality in China cancer registries, 2009 [J]. Chin J of Cancer Res, 2013, 25(1): 10-21.
- [18] Forman D, Bray F, Brewster D, et al. Cancer incidence in five continents volume X. IARC Scientific Publication No. 164 [DB/OL]. 2014 [2014-10-29]. <http://ci5.iarc.fr/CI5-X/Pages/download.aspx>.
- [19] Curado MP, Edwards B, Shin HR, et al. Cancer incidence in five continents volume IX [R]. Lyon: IARC, 2007.
- [20] Stewart BW, Wild CP. World cancer report 2014 [R]. Lyon: IARC, 2014.

(收稿日期: 2014-07-15)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

关于统计学符号规范化要求

根据国家《统计学名词及符号》及中华医学会杂志社的规定,作者书写统计学符号需注意以下事项:①样本算术平均数用英文小写 \bar{x} , 不用大写 X , $Mean$ 或 M (中位数仍用 M); ②标准差用英文小写 s , 不用 SD ; ③标准误用英文小写 s_x , 不用 SE ; ④ t 检验用英文小写; ⑤ F 检验用英文大写 F ; ⑥卡方检验用希文小写 χ^2 ; ⑦相关系数用英文小写 r ; ⑧样本数用英文小写 n ; ⑨报告统计学检验的结论时,对 P 值小于或等于检验水准(一般为 0.05)的情况,一律描述为“差异有统计学意义”,同时写明 P 的具体数值或相应的不等式,不等式一般选用 $P > 0.05$ 和 $P < 0.05$, 同时应给出统计量的具体值(如 $t = 3.45$), 并给出具体 P 值; ⑩表格中注释用的角码符号一律采用单个角码的形式,按小写英文字母选用: a、b、c、d、e、f; 在表注中先纵后横顺序依次标出。以上符号均为斜体,请作者注意遵照执行。

(本刊编辑部)