

·规范与共识·

# GBZ 97-2017《职业性放射性肿瘤判断规范》 解析——放射性肿瘤病因概率方法的 不确定性

孙志娟 刘强 涂文军 王芹 王津晗 王彦 杜利清 徐畅 王继先

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  
300192

通信作者: 王继先, Email: [wangjixian@irm-cams.ac.cn](mailto:wangjixian@irm-cams.ac.cn)

**【摘要】** 放射性肿瘤病因概率(PC)方法具有先天的不确定性, 这是我国国家标准中亟待加强的部分。笔者总结了放射性肿瘤PC方法不确定性的来源和主要内容, 以及不确定性的分析和评估的研究现状, 并介绍了降低PC方法不确定度的几种措施。

**【关键词】** 职业性放射性肿瘤; 国家职业卫生标准; 病因判断; 病因概率; 不确定性

**基金项目:** 国家自然科学基金(81502760、31670859); 天津市自然科学基金(18JCQYBJC26800、18JCQNJC12300); 中国博士后科学基金(2018M630106); 中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目(2019-I2M-2-006、2017-I2M-1-016); 协和小规模特色办学经费(10023201601602)

DOI: [10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.03.014](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.03.014)

**Dissection of GBZ 97-2017 Judgment standard for occupational radiogenic neoplasms—Uncertainty of probability of causation methodology in radiogenic neoplasms judgment**

*Sun Zhijuan, Liu Qiang, Tu Wenjun, Wang Qin, Wang Jinhan, Wang Yan, Du Liqing, Xu Chang, Wang Jixian*

*Tianjin Key Laboratory of Radiation Medicine and Molecular Nuclear Medicine, Institute of Radiation Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Tianjin 300192, China*

*Corresponding author: Wang Jixian, Email: [wangjixian@irm-cams.ac.cn](mailto:wangjixian@irm-cams.ac.cn)*

**【Abstract】** There is native uncertainty in method of probability of causation (PC) for judgment of radiogenic neoplasms. This paper summarizes the sources of the uncertainty, main uncertainties and current research of its analysis and assessment. The uncertainty of PC method in Chinese national standard is need to be improved urgently. This paper introduces several methods to decrease uncertainty of PC method in national standards establishment.

**【Key words】** Occupational radiogenic neoplasms; National occupational health standards; Judgment of tumor cause; Probability of tumor cause; Uncertainty

**Fund programs:** National Natural Science Foundation of China(81502760, 31670859); Natural Science Foundation of Tianjin(18JCQYBJC26800, 18JCQNJC12300); China Postdoctoral Science Foundation(2018M630106); CAMS Innovation Fund for Medical Science(2019-I2M-2-006, 2017-I2M-1-016); Fundamental Research Funds for the Central Universities (10023201601602)

DOI: [10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.03.014](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.03.014)

GBZ 97-2017《职业性放射性肿瘤判断规范》沿用了其替代标准 GBZ 97-2009《放射性肿瘤病因判

断标准》的病因概率(probability of causation, PC)不确定度的计算方法, 即 GBZ 97-2017 标准使用

了GBZ 97-2009标准中的方法估算其PC上限值。PC上限值是放射性肿瘤判断的最终依据，若其值 $\geq 50\%$ 为职业性放射性肿瘤，否则不是。PC的不确定性是指PC具有明确的不确定度<sup>[1]</sup>。由于用于计算PC的各个参数存在误差，导致得到的PC具有不能肯定的程度，即不确定度。不确定度可以进行定量评估。不确定度越小，PC的可信区间越小；不确定度越大，PC的可信区间越大。

## 1 PC方法不确定性的来源和主要的不确定性

PC方法的立论是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超额相对危险(excess relative risk, ERR)，计算曾经受照、现已患癌症个体的PC，用于肿瘤的放射病因判断。实际上通过PC公式计算出的PC表示此人所在人群组的概率，不能表示个人由给定的电离辐射引起的某一癌症的概率。但为了个人赔偿目的，将具有类似特征的一个人群组的概率赋予具有该人群组特质的个人。这就决定了PC方法难以避免会产生不确定性。也就是说PC方法的不确定性是先天的，只能尽可能进行评估、控制和校正，但不可避免。

另外，由于对辐射致癌的机制、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，故在PC计算过程中的每一步几乎都具有不确定性。主要的不确定性如下。

### 1.1 由日本原子弹爆炸幸存者终生寿命研究(life span study, LSS)队列获得的ERR值的不确定性

为了计算PC，首先需找到一个能获得可靠辐射致癌危险估计值(辐射致癌超额危险系数)的流行病学调查人群。目前，人们认为能够提供可靠人类辐射致癌的危险模型和超额危险系数的人群是LSS队列。因该群体大，并具有自然的性别和年龄构成，截至2000年其随访时间已长达55年(1945年至2000年)，对原子弹爆炸时已成年的人群几乎能获得终生危险估计。另外，其剂量估算也较准确。国际放射防护委员会(ICRP)103出版物<sup>[2]</sup>和美国电离辐射生物效应委员会(BEIR)VII报告<sup>[3]</sup>的危险模型主要根据LSS队列的最新数据，即1958年至1998年实体癌的发病率、1950年至2000年白血病的病死率数据和DS02剂量体系，拟合了实体癌和白血病超额相对和绝对危险剂量-效应模型。该模

型考虑了性别、受照年龄和发病年龄等因素对危险的影响。

但是，LSS本身就有其流行病学、统计学、剂量估算和危险估算模型等方面的不确定性，包括以下5个方面。<sup>①</sup>照射剂量：剂量估算系统已作过多次修订，如T65、DS86、DS02和DS02R1<sup>[4]</sup>，现仍在继续修订中；<sup>②</sup>肿瘤诊断和分类的错误；<sup>③</sup>危险估算模型(剂量-效应模型)，包括参数的选择和主观设定的不确定性；<sup>④</sup>终生危险转移(用有限随访时间得到的危险外推终生危险)所产生的不确定性(包括模型及计算)；<sup>⑤</sup>ERR估算中的统计学不确定性等。

### 1.2 辐射致癌危险人群间转移的不确定性

辐射致癌危险人群间转移的不确定性，即LSS辐射致癌危险本土化所产生的不确定性。在已知的LSS辐射致癌危险系数的基础上，推算目标人群的危险系数的过程即为人群间危险转移。该过程是辐射致癌危险评估不确定性的重要来源<sup>[3]</sup>。常用的人群间危险转移模型包括相乘模型和相加模型。考虑到辐射在诱发癌症中的始动作用和促进作用所占比例的不同，以及其他相关因素的作用，不同癌症类型，其选用的模型及其相对的权重不同，权重系数的取值为0~1<sup>[2]</sup>。不同权威组织对权重系数的选择不完全一致<sup>[5]</sup>。GBZ 97-2017主要参照美国电离辐射生物效应委员会(BEIR) VII的人群间危险转移方法<sup>[6]</sup>。转移模型及权重系数的选择都会引入不确定性。

### 1.3 人群间照射剂量转换相关的不确定性

日本原子弹爆炸受照人群受到的是 $\gamma$ 射线和少量中子的大剂量率的急性全身外照射，而职业照射的主要照射方式是小剂量慢性迁延性照射，在照射部位和射线性质等剂量因素方面与日本原子弹爆炸受照人群也有较大区别，在将LSS危险转移到职业受照人群时需要用剂量和剂量率效应因子、辐射相对生物效能或辐射效能因子对危险进行校正。剂量转换所用的参数值以及剂量和剂量率效应因子的选择，均会产生不确定性。

### 1.4 群体ERR估算个人PC产生的不确定性

把已患癌症的某个体(索赔者)看作是已获得ERR估计值群体的典型成员(具有该群体特征的个人)，则该索赔者的PC可用该群体的ERR来估算。事实上患者不可能都是已获得ERR估计值群

体的典型成员，且各患者与典型成员的差别是各不相同的，主要表现在以下3个方面。①个体特性：体质、健康状况以及与其相关联的激素水平和免疫能力，还有遗传易感性等构成了人群内部辐射致癌敏感性的差异；②工作和生活环境中其他物理、化学、生物致癌因素作用的差异；③生活方式、饮食习惯、不良嗜好(如吸烟、嗜酒)等差异。

### 1.5 癌症最短潜伏期的设定和引入的潜伏期校正系数的不确定性

GBZ 97-2017 采用美国国立卫生研究院(National Institutes of Health, NIH)出版物《美国国立卫生研究院与疾病预防控制中心联合工作组关于1985年美国放射流行病学表的修改报告》NIH 03-5387 的潜伏期设定和S型函数的方法计算潜伏期校正因子。白血病最短潜伏期设定为1年，照后5年达到全额值；甲状腺癌最短潜伏期设定为2年，照后8年达到全额值；所有其他实体癌最短潜伏期设定为4年，照后11年达到全额值。最短潜伏期的设定和照后时间的S型函数计算都会引入不确定性。

### 1.6 辐射与其他危险因素交互作用产生的不确定性

在辐射致癌特别是低剂量辐射致癌时要充分考虑个体特性、内外环境和生活方式对辐射致癌的影响。但是这些因素因广泛存在，且作用强大又难以定量。截至目前，除了吸烟与肺癌、生育史与乳腺癌和紫外线与皮肤癌外，尚无系统的有关这些因素对PC不确定影响的研究，暂无辐射致癌相互作用的定量模型和校正系数。而这可能是产生不确定性的主要来源。

### 1.7 个人剂量估算、癌症部位和细胞型等资料的可靠性所致的不确定性

靶器官吸收剂量是PC计算的重要参数，影响PC估计值。由于我国多数索赔人员缺乏早期的个人剂量监测资料，为减少其靶器官剂量估算的不确定度，需要尽最大可能收集剂量重建所需的暴露信息。此外，肿瘤诊断和细胞分类的正确性也是产生不确定性的原因。

## 2 PC方法不确定性的分析和评估

NIH 85-2748《放射流行病学表》<sup>[7]</sup>对计算PC采用的各种重要参数做了不确定性的分析和估算，并给出了各种癌症的综合不确定性和偏倚校正系数，以评估PC的可信度。

NIH 03-5387《美国国立卫生研究院与疾病预防控制中心联合工作组关于1985年美国放射流行病学表的修改报告》<sup>[1]</sup>采用定量分析方法，对流行病学、统计学、危险估计建模、危险人群转移、剂量学因素及其他危险因素的影响等进行了评估，在此基础上提出了上限赔偿法(PC的99%可信限上限≥50%启动赔偿)，并建立了交互式放射流行病学程序。该程序采用蒙特卡洛(Monte Carlo)模拟方法来计算索赔者的归因份额和不确定性分布，将PC方法向前推进了一大步。

## 3 PC方法不确定性的影响

我国国家标准采用上限赔偿法进行职业性放射性肿瘤的判断，不确定性大小影响着判定的结果。对于辐射关联性强的肿瘤，流行病学调查的证据充分，不确定性小，可信区间小，反之则可信区间大。同样，对剂量信息质量越差的案例，其PC可信区间越大，得到赔偿的机会越大。不确定性越大的案例，越易得到赔偿的机会。即PC均值相同者，可信区间大的患者的上限值高于可信区间小的患者。不确定度的大小直接影响了患者PC上限值的大小。

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人士以可乘之机<sup>[8]</sup>。他们认为：①致癌危险系数有明显的不确定度；②个人剂量的估算困难，不确定性大；③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；④抚恤和赔偿的问题不单是科学的问题，也是一个社会、伦理、政治、经济与法律的问题。故他们反对使用PC方法进行辐射病因判断，主张走司法程序，一例一判。

由此可见，研究PC方法的不确定性具有重要性和必要性。采用适当的方法对不确定性进行处理是PC计算过程中不可或缺的内容，也是评价PC方法可信程度、改进PC方法的必由之路。与GBZ 97-2002《放射性肿瘤诊断标准》相比，GBZ 97-2009《放射性肿瘤病因判断标准》引入了不确定度，但其未对不确定性进行分析转化，只是进行了直接引用。

GBZ 97-2017起草组原拟定纳入不确定性分析，列入计划专题，并设专门小组负责调研，但因

对辐射致癌的过程、剂量效应、时间效应的模型、群体间和个体间的敏感性差异和各种致癌因素间的相互作用等认识还很有限，许多重要的、关键的因素的不确定性尚待研究。另外，一些计算不确定性的方法学问题也尚待解决，故2014年1月经标准修订小组工作会议讨论认为“根据调研进展情况，纳入不确定性分析的时机尚不成熟”，并遗憾地确定在本次修订中暂不纳入不确定性分析，仍是直接引用NIH 85-2748的PC 95%可信限上限值计算方法。这是本次修订的一大缺憾。

#### 4 不确定性的控制（降低不确定性的措施）

从PC不确定性的来源不难找出降低不确定性的措施，根据目前的情况，可先从以下几个方面着手。

##### 4.1 辐射致癌超额相对危险ERR系数的本土化和专属化

理论上，患者应是已获得ERR估计值群体中的典型成员，越典型不确定性越小。因此，在计算中国索赔者的PC时应该用中国人的ERR，以前的标准GB16386-1996、GBZ97-2002和GBZ97-2009《放射性肿瘤判断标准及处理原则》都是照搬美国NIH 85-2748的计算参数(由日本人的ERR转移为美国人的ERR)，本次修订采用了中国人的癌症基线危险，并通过人群转移模型直接将日本人的ERR转移为中国人的ERR，大大降低了不确定度。

当然，ERR/Sv的人群转移也会带来不确定性，理想的办法是用具有类似照射特征的国人ERR/Sv，如用“中国医用诊断X射线工作者辐射致癌流行病学调查”得出的X射线工作者的ERR/Sv，计算受低传能线密度外照射索赔者的PC；用“铀矿和云锡矿矿工肺癌流行病学调查”得出的氡致肺癌的ERR/Sv，计算高氡暴露矿工索赔者的PC，以将该标准彻底本土化和专职化。这样不仅避免了人群转移产生的不确定性，也降低了照射情景、剂量转换、环境等因素产生的不确定性。尽管这是一个长期的目标，但仍然是努力的方向。

##### 4.2 控制其他危险因素交互作用产生的不确定性

不确定度的估计还与修正因子密切相关，将各种危险因素交互作用的校正系数本土化，以控制危险因素交互作用所产生的不确定性。如根据中国人的吸烟类型和其在人群中的分布，建立中国人的吸烟危险校正系数<sup>[9]</sup>。

##### 4.3 减少靶器官吸收剂量估算的不确定性

准确估算靶器官吸收剂量是PC计算的重要步骤。目前该环节不易控制，有可能影响职业病诊断的公平原则。鉴于其专业性强，为提高该环节的可操作性，建议主管部门组织制定相应标准，开发基于网络的个人累积剂量程序化估算平台或成立专门工作组，降低剂量的不确定性。

##### 4.4 现行标准的适时修订

此次修订是根据LSS队列在2000年前的肿瘤数据和DS02剂量体系，拟合了实体癌和白血病超额相对和超额绝对危险剂量-效应模型，用于标准参数的设定。2012年，Ozasa等<sup>[10]</sup>发表了日本LSS队列1950年至2003年死亡危险分析；2017年，Grant等<sup>[11]</sup>根据新剂量体系(DS02R1)分析了1958年至2009年日本LSS队列实体癌的发病危险；2015年，Richardson等<sup>[12]</sup>报告了国际核工业工人INWORKS队列(包括法国、英国和美国核工业工人)1944年至2005年癌症死亡危险的定量分析结果；还有德国和加拿大铀矿工癌症病死率的分析<sup>[13-14]</sup>和我国医用诊断X射线工作者实体癌的发病危险估算(2016)<sup>[15]</sup>等，这些都是以后标准修订的数据参考。根据最新研究成果适时修订标准，更新PC的计算参数，完善估算模型，是降低PC方法不确定性的主要措施。

#### 5 小结

在尚无成熟的放射性肿瘤临床和实验室诊断方法的情况下，PC方法是目前唯一可定量的放射性肿瘤判断方法。PC方法具有先天的不确定性，且不确定性来源很多，目前可以实现其定量评估。在我国现行的上限赔偿法判断体系下，PC不确定性直接影响着对患者的判断结果。为降低国家标准中PC方法的不确定度，应密切关注和积极开展相关基础研究，以实现PC不确定度的准确评估和该值的最小化，提高PC方法的科学性和公信力。

**利益冲突** 本研究由署名作者按以下贡献声明独立开展，不涉及任何利益冲突。

**作者贡献声明** 孙志娟参与命题的提出和设计，负责文献的检索、论文的撰写和修订；刘强、涂文军、王芹、王津晗负责命题的设计和论文的修改；王彦、杜利清、徐畅负责论文的修改；王继先负责命题的提出和设计、论文的撰写和审阅。

## 参考文献

- [1] Land CE, Gilbert E, Smith JM, et al. Report of the NCI-CDC working group to revise the 1985 NIH radioepidemiological tables[R]. Maryland: National Cancer Institute, 2003: 1–118.
- [2] ICRP. The 2007 recommendations of the international commission on radiological protection[M]. Amsterdam: Elsevier, 2007: 1–332.
- [3] NRC. Health risks from exposure to low levels of ionizing radiation: BEIR VII phase 2[M]. Washington, DC: The National Academies Press, 2006: 1–406.
- [4] Cullings HM, Grant EJ, Egbert SD, et al. DS02R1: Improvements to Atomic Bomb Survivors' Input Data and Implementation of Dosimetry System 2002 (DS02) and Resulting Changes in Estimated Doses[J]. *Health Phys*, 2017, 112(1): 56–97. DOI: [10.1097/HP.0000000000000598](https://doi.org/10.1097/HP.0000000000000598).
- [5] 陈景云, 赵永成. 辐射致癌危险模型及人群危险转移研究概况[J]. *国际放射医学核医学杂志*, 2014, 38(5): 341–346. DOI: [10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2014.05.015](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2014.05.015).  
Chen JY, Zhao YC. Research advances on risk models of radiogenic cancer and risk transfer models between population[J]. *Int J Radiat Med Nucl Med*, 2014, 38(5): 341–346. DOI: [10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2014.05.015](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2014.05.015).
- [6] 孙志娟, 王继先.《职业性放射性肿瘤判断规范》解读[J]. *中华放射医学与防护杂志*, 2017, 37(9): 696–699. DOI: [10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2017.09.011](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2017.09.011).  
Sun ZJ, Wang JX. Explanation of judgment standard for occupational radiogenic neoplasms[J]. *Chin J Radiol Med Prot*, 2017, 37(9): 696–699. DOI: [10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2017.09.011](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2017.09.011).
- [7] National Institutes of Health Ad Hoc Working Group to Develop Radioepidemiological Tables. Report of the national institutes of health ad hoc working group to develop radioepidemiological tables[R]. Bethesda: National Institutes of Health, National Cancer Institute, 1985.
- [8] 孙世荃.美国社会关于利用病因概率决定辐射致癌赔偿的争议[J]. *辐射防护通讯*, 1990, (1): 48–52.  
Sun SQ. Disputation on the use of probability of causation to determine the compensation for cancer caused by occupational ionizing radiation in the U.S.A[J]. *Radiat Prot Bull*, 1990, (1): 48–52.
- [9] 杨晴晴, 孙志娟, 赵永成.吸烟对外照射致肺癌危险的校正因子研究[J]. *中华放射医学与防护杂志*, 2015, 35(8): 638–640. DOI: [10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2015.08.020](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2015.08.020).  
Yang QQ, Sun ZJ, Zhao YC. Study on smoking-related adjustment factors for radiogenic lung cancer risk[J]. *Chin J Radiol Med Prot*, 2015, 35(8): 638–640. DOI: [10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2015.08.020](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2015.08.020).
- [10] Ozasa K, Shimizu Y, Suyama A, et al. Studies of the mortality of atomic bomb survivors, report 14, 1950–2003: an overview of cancer and noncancer diseases[J]. *Radiat Res*, 2012, 177(3): 229–243. DOI: [10.1667/rr2629.1](https://doi.org/10.1667/rr2629.1).
- [11] Grant EJ, Brenner A, Sugiyama H, et al. Solid cancer incidence among the life span study of atomic bomb survivors: 1958–2009[J]. *Radiat Res*, 2017, 187(5): 513–537. DOI: [10.1667/RR14492.1](https://doi.org/10.1667/RR14492.1).
- [12] Richardson DB, Cardis E, Daniels RD, et al. Risk of cancer from occupational exposure to ionising radiation: retrospective cohort study of workers in France, the United Kingdom, and the United States (INWORKS)[J]. *BMJ*, 2015, 351(1): h5359. DOI: [10.1136/bmj.h5359](https://doi.org/10.1136/bmj.h5359).
- [13] Kreuzer M, Dufey F, Laurier D, et al. Mortality from internal and external radiation exposure in a cohort of male German uranium millers, 1946–2008[J]. *Int Arch Occup Environ Health*, 2015, 88(4): 431–441. DOI: [10.1007/s00420-014-0973-2](https://doi.org/10.1007/s00420-014-0973-2).
- [14] Zablotska LB, Lane RSD, Frost SE. Mortality (1950–1999) and cancer incidence (1969–1999) of workers in the Port Hope cohort study exposed to a unique combination of radium, uranium and  $\gamma$ -ray doses[J/OL]. *BMJ Open*, 2013, 3(2): e002159 [2018-09-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3586082/>. DOI: [10.1136/bmjjopen-2012-002159](https://doi.org/10.1136/bmjjopen-2012-002159).
- [15] Sun ZJ, Inskip PD, Wang JX, et al. Solid cancer incidence among Chinese medical diagnostic X-ray workers, 1950–1995: estimation of radiation-related risks[J]. *Int J Cancer*, 2016, 138(12): 2875–2883. DOI: [10.1002/ijc.30036](https://doi.org/10.1002/ijc.30036).

(收稿日期: 2018-09-28)