

УДК 621.039.573:616-036.8

ВПЛИВ ПОХИБОК ВИМІРЮВАННЯ В ДОЗАХ ОПРОМІНЕННЯ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ НА ОЦІНКУ РАДІАЦІЙНИХ РИЗИКІВ

С. В. Масюк¹, С. В. Шкляр², О. Г. Кукуш

¹ ДУ "Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України", м. Київ

² Київський національний університет імені Тараса Шевченка, м. Київ

Ключові слова: дози опромінення, радіаційний ризик, класична похибка, метод максимальної вірогідності, калібрувка регресії, наївна оцінка.

Методи оцінки ризиків, що широко використовуються до теперішнього часу, враховують наявність флюктуацій лише по осі ефектів, тоді як для чинника (дози), що діє, використовується деяка точкова оцінка. Тим часом практично не існує ситуацій, в яких оцінка дози не мала б деякого статистичного розподілу. І хоча в останні десятиліття робилися неодноразові спроби побудови математичного апарату, що враховує розподіл не лише ефекту, але й дози [1, 3, 7], проблема до цього часу залишається не вирішеною. Одну з головних причин цієї ситуації автори бачать в тому, що оцінки доз неминуче супроводжуються похибками класичного або берксонівського типів, або деякою їх сумішшю. Найбільш яскравим прикладом різкої актуалізації цієї проблеми є ризик-аналіз результатів, заснованих на багатолітніх радіоепідеміологічних дослідженнях когорт дітей з опроміненою в результаті аварії на Чорнобильській АЕС щитоподібною залозою [8]. Важливо зазначити, що саме при інтерпретації цих досліджень абсолютні та відносні частоти тиреоонкозахворювань в даній когорті визначені з достатньо високою точністю. Крім того, отримані не лише точкові, але й інтервальні (у статистичному сенсі) дозові оцінки [6]. Але до цього часу немає остаточного висновку щодо впливу класичної, берксонівської або змішаної похибки вимірювання дози на кінцевий результат ризик-аналізу, що зазвичай виражається у величинах відносного (*ERR*) або абсолютноного (*EAR*) ризику [2].

Мета дослідження — оцінити вплив похибок вимірювання класичного типу в оцінці доз опромінення на результати статистичного епідеміологічного аналізу.

Матеріали та методи дослідження. Для моделювання виникнення випадків захворювання на рак щитоподібної залози протягом фік-

сованого часового інтервалу використовувалась логістична модель рідкісних подій з бінарною залежністю змінною Y , яка може набувати двох значень: 0 або 1 [4]. Тоді умовна ймовірність Y при фіксованій дозі опромінення визначається співвідношеннями:

$$P(Y = 1|D) = \frac{\lambda}{1 + \lambda}, \quad P(Y = 0|D) = \frac{1}{1 + \lambda}. \quad (1)$$

де λ — загальна захворюваність, лінійно залежна від дози опромінення:

$$\lambda = \lambda_0 + EAR \cdot D, \quad (2)$$

де λ_0 — фонова (за відсутності дозового чинника) захворюваність; EAR — надлишковий абсолютний ризик; D — доза опромінення.

При моделюванні доз використана реальна субпопуляція дітей і підлітків до 18 років (всього 7077 осіб з населених пунктів Житомирської, Київської і Чернігівської областей України), які мали прямі вимірювання активності щитоподібної залози в травні–червні 1986 р. Дози щитоподібної залози для цієї субпопуляції були відновлені в рамках українсько-американського проекту по дослідженню тиреоонкозахворюваності в Україні після Чорнобильської аварії [7]. Для збільшення потужності чисельного експерименту ця субпопуляція була штучно збільшена до 70 770 осіб.

Параметри моделі абсолютноного ризику бралися близькими до оцінок, одержаних у когортних дослідженнях онкологічної захворюваності щитоподібної залози в Україні [8]:

$$\lambda_0 = 10^{-4} \frac{\text{випадків}}{\text{людино-років}}, \quad EAR = 5 \cdot 10^{-4} \frac{\text{випадків}}{(\text{Грей}) \cdot (\text{людино-років})}. \quad (3)$$

При моделюванні приймалось, що похибка в дозі є класичною мультиплікативною похибкою, розподілена за логнормальним законом:

$$D^{mes} = \delta \cdot D^r, \quad \ln \delta \sim N(0, \sigma^2), \quad (4)$$

де D^r — істинна доза (невідома), D^{mes} — оцінка істинної дози (відома), σ — похибка.

Для оцінки параметрів регресії λ_0 та EAR використовувався так званий найвний (тобто той, що ігнорує наявність похибок у дозах) метод максимальної вірогідності та декілька ненаївних методів: параметричний та непараметричний методи повної максимальної вірогідності (ПМПМВ та НМПМВ відповідно) і параметричний та непараметричний методи калібрування регресії (ПМКР та НМКР відповідно) [5]. При оцінюванні за допомогою параметричних методів (ПМПМВ та ПМКР) припускалось,

що сукупність з 70 770 доз розподілена логнормально. Для непараметричних методів (НМПМВ та НМКР), таке припущення є здійсненим.

Результати дослідження та їх обговорення. Результати досліджень представлені на рис. 1. З рисунка видно, що при великих похибках в дозах опромінення найвіні оцінки параметрів фонової захворюваності λ_0 та надлишкового абсолютноного ризику EAR істотно відхиляються від відповідних модельних (дійсних) значень. Це відхилення залежать від величини дисперсії класичної похибки. Так, при геометричному стандартному відхиленні (GSD) меншому 1,5, найвіні EAR оцінки є

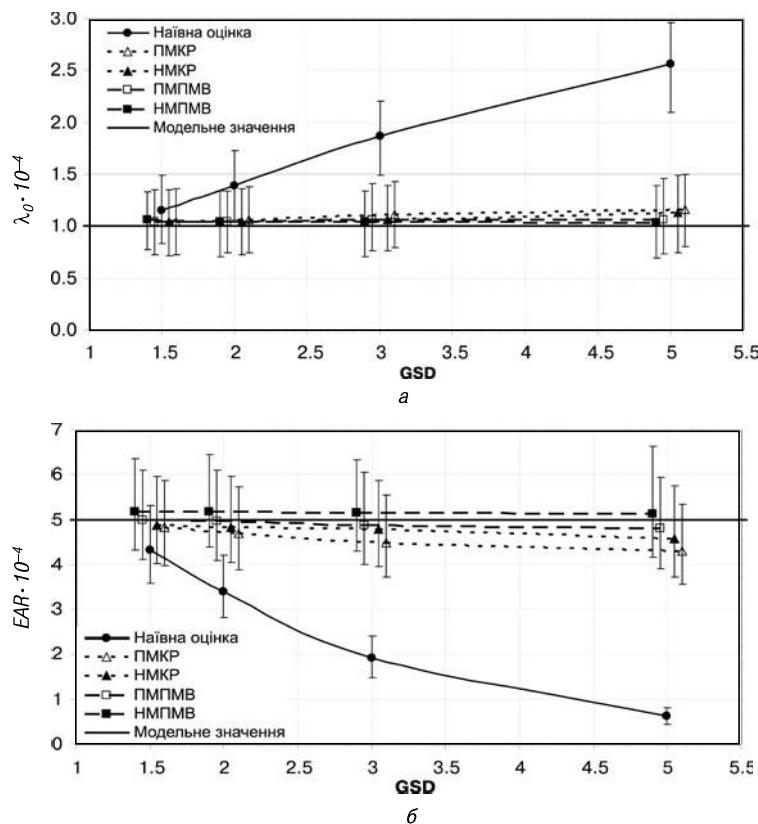


Рис. 1. Залежності оцінок фонової захворюваності (а) та надлишкового абсолютноного ризику (б) від величини похибки $GSD = \exp(\sigma)$ у дозах опромінення щитоподібної залози

близькою до модельного значення, але при збільшенні GSD до 5 вона, практично по експоненті, падає майже на порядок, рис 1, б).

В англомовній літературі це явище називається “attenuation effect”, тобто ефект зниження наївних оцінок надлишкового абсолютноного ризику при наявності класичних похибок у дозах. У той самий час для фонової захворюваності спостерігається зворотній ефект. При значних похибках у дозах опромінення наївні оцінки λ_0 істотно більші від істинних (модельних) значень цього параметра, рис 1, а). Тобто, за наявності класичних похибок у дозах опромінення, наївні оцінки перерозподіляються наступним чином: для EAR вони нижчі від дійсних значень, в той час як для λ_0 навпаки — вищі.

Навіть при значних похибках у дозах, оцінки обох параметрів регресії λ_0 та EAR значно покращуються при використанні ненаївних методів оцінювання. Однак слід зазначити, що оцінки, одержані за допомогою методів калібрування регресії (ПМКР та НМКР), більше відхиляються від модельних значень, ніж оцінки, одержані за допомогою методів повної максимальної вірогідності (ПМПМВ та НМПМВ). Це може бути пов’язано з тим, що в області великих доз (правий хвіст розподілу) нелінійні ефекти в логістичній моделі є досить істотними. Оскільки методи калібрування регресії нехтують цими ефектами, то оцінки, одержані цими методами, є зміщеннями.

Висновки. Таким чином, за допомогою імітаційного стохастичного моделювання у роботі досліджено вплив похибок вимірювання класичного типу в дозах опромінення шитоподібної залози на оцінку ризиків радіоіндукованих стохастичних ефектів. Показано, що ігнорування наявності похибок у дозах призводить до зміщення оцінок фонової захворюваності та надлишкового абсолютноного ризику в ліній бінарній моделі. Зміщення наївних оцінок нелінійно зростають зі збільшенням дозових похибок. В той же час використання розроблених та апробованих авторами в [5] ненаївних методів оцінювання істотно покращує оцінки обох параметрів λ_0 та EAR .

ЛІТЕРАТУРА

1. Measurement Error in Nonlinear Models. A Modern Perspective [Text] / R. J. Carroll, D. Ruppert, L. A. Stefanski, C. A. Crainiceanu — Boca Raton: Chapman and Hall / CRC, 2006. — 438 p.
2. Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation [Text]: BEIR VII; Phase 2. — Washington, D.C.: National Academy Press, 2006. — 385 p.
3. Hofer, E. How to account for uncertainty due to measurement errors in an uncertainty analysis using Monte Carlo simulation [Text] / E. Hofer // Health Physics. — 2008. — № 95. — P. 277–290.

ПРОБЛЕМИ РАДІАЦІЙНОЇ МЕДИЦИНІ ТА РАДІОБІОЛОГІЇ. Випуск 16

4. Hosmer, D. Applied Logistic Regression [Text] / D. Hosmer, S. Lemeshow — New-York: John Wiley and Sons, 2000. — 375 p.
5. Methods for estimation of radiation risk in epidemiological studies accounting for classical and Berkson errors in doses [Text] / A. Kukush [et al.] // The International Journal of Biostatistics. — 2011. — Vol. 7, № 1, Article 15. — P. 1–32.
6. Questionnaire- and Measurement-Based Individual Thyroid Doses in Ukraine Resulting from the Chernobyl Nuclear Reactor Accident [Text] / I. Likhtarev [et al.] // Radiation Research. — 2006. — № 166 . — P. 271–286.
7. Ron, E. Uncertainties in radiation dosimetry and their impact on dose-response analysis [Text] / E. Ron, F. O. Hoffman: proc. of a workshop held September 3–5, 1997 in Bethesda, Maryland. — NIH Publication, 1999.
8. A cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases after the Chernobyl accident: thyroid cancer in Ukraine detected during first screening [Text] / M. D. Tronko [et al.] // Journal of the National Cancer Institute. — 2006. — № 98. — P. 897–903.

ВЛИЯНИЕ ОШИБОК ИЗМЕРЕНИЯ В ДОЗАХ ОБЛУЧЕНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ОЦЕНКУ РАДИАЦИОННЫХ РИСКОВ

С. В. Масюк¹, С. В. Шкляр², О. Г. Кукуш²

¹ ГУ “Национальный научный центр радиационной медицины
НАМН Украины”, г. Киев

² Киевский национальный университет имени Тараса Шевченко, г. Киев

В работе с помощью имитационного стохастического моделирования исследовано влияние ошибок измерения классического типа в дозах облучения щитовидной железы на оценку рисков радиоиндуцируемых стохастических эффектов. Показано, что наличие ошибок в дозах приводит к смещению так называемых наивных оценок фоновой заболеваемости и избыточного абсолютного риска в линейной логистической модели регрессии. С увеличением дозовых ошибок, смещения наивных оценок нелинейно возрастают. Использование разработанных авторами ненавивных методов оценивания существенно улучшает оценки параметров модели абсолютного риска.

Ключевые слова: дозы облучения, радиационный риск, классическая ошибка, метод максимальной правдоподобности, калибровка регрессии, наивная оценка.

IMPACT OF MEASUREMENT ERRORS IN THYROID DOSES ON DOSE-RESPONSE ANALYSIS

S. V. Masiuk¹, S. V. Shklyar², A. G Kukush²

¹ SI “National Research Centre for Radiation Medicine, National Academy
of Medical Sciences of Ukraine”, Kyiv

² National Taras Shevchenko University of Kyiv

In paper, impact of classic measuring errors in the thyroid doses on the dose-response analysis is researched by a method of stochastic imitation. It is show that the presence of errors in doses results in bias of the naive estimations of baseline morbidity and excess absolute risk in the linear logistic model of regression. With the increase of dose errors, displacements of naive estimations increase nonlinear. The use of the non-naive methods of evaluation developed by authors substantially improves the estimations of parameters of the excess absolute risk model.

Key words: doses of exposure, radiation risk, classical measurement error, full maximum likelihood estimating procedure, regression calibration, naive estimation.