

# RADON A RYZYKO RAKA PŁUC

Krzysztof Wojciech Fornalski,  
Ludwik Dobrzyński

## S t reszczenie

W powszechnej świadomości radioaktywny gaz radon jest współodpowiedzialny za powstawanie chorób nowotworowych płuc. Jednak problem wpływu niewielkich stężeń radonu na ryzyko raka płuc od lat stanowi przedmiot wielu wnikliwych badań i sporów uczonych co do interpretacji otrzymywanych wyników. Z jednej strony występują zwolennicy hipotezy o liniowym bezprogowym wzroście ryzyka, a z drugiej strony zwolennicy koncepcji hormezy radiacyjnej. Czy możliwe jest znalezienie złotego środka pomiędzy tymi wzajemnie wykluczającymi się hipotezami?

### 1. Wstęp

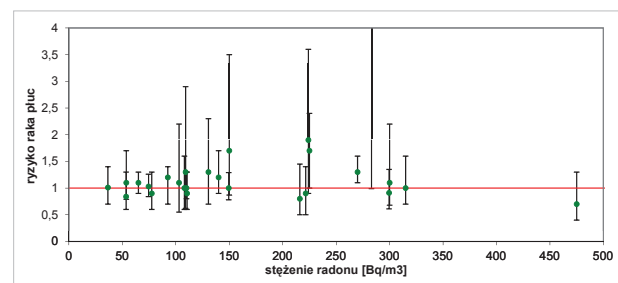
Ostatnimi laty nastąpił znaczny wzrost liczby publikowanych prac naukowych na temat wpływu promieniowania jonizującego na zdrowie ludzi (Sanders, 2010). W tej grupie znaleźć można także prace na temat radioaktywnego gazu radonu-222, który jest stałym składnikiem ziemskiej atmosfery.

W powszechnej świadomości radon (i jego liczne pochodne) jest gazem szkodliwym, który odpowiedzialny jest za znaczną liczbę chorób nowotworowych płuc (Allison, 2009). Te opinie są uzasadniane ze względu na popularne ostatnimi laty badania łączone (ang. *pooled studies*) wielu niezależnych wyników (Darby et al., 2004; Lubin i Boice, 1997; Lubin et al., 2004). Jednakże tego typu analizy statystyczne miewają dwie podstawowe wady: po pierwsze nie zawsze uwzględniają wszystkie dostępne wyniki, a po drugie z góry zakładają matematyczny model zależności dawka-efekt. Te poważne zarzuty zdają się mieć głębokie uzasadnienie w świetle danych eksperymentalnych, które pokazują zgoła odmiennie wyniki. (zob. Dyskusja).

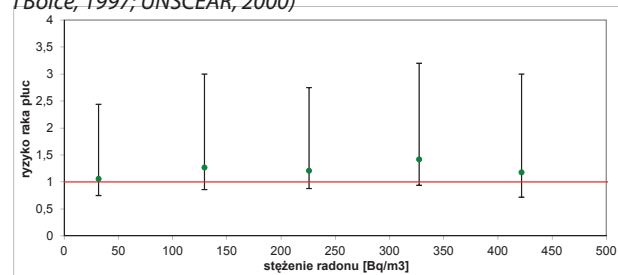
Najczęściej cytowana publikacja dotycząca wpływu radonu na zdrowie dotyczy zbiorczej analizy 8 niezależnych wyników (Lubin i Boice, 1997), które zaprezentowano na rys. 1. Podstawową konkluzją autorów jest stwierdzenie, iż ryzyko raka płuc rośnie liniowo wraz ze

wzrostem stężenia radonu (Lubin i Boice, 1997). Jednakże obiektywnie patrząc na rys. 1 można mieć duże wątpliwości, czy tego typu teza ma swoje uzasadnienie w prezentowanych danych, które pokazują brak jakiegokolwiek zależności dawka-efekt.

Drugą często cytowaną pracą jest analiza częstości występowania nowotworów płuc wśród górników narażonych na znaczne stężenia radonu w kopalniach (Lubin et al., 1997). Pomijając fakt, iż pracownicy kopalni są narażeni na całą gamę innych czynników kancerogennych (pyły górnicze, powszechne palenie tytoniu etc.) zauważyć można, iż także w tym przypadku, w granicach niepewności otrzymywanych danych, nie można mówić o jednoznacznym wzroście ryzyka wraz z dawką (wyniki na rys. 2). Takie wyniki, jak przedstawiono na rys. 1 i 2, występują dość powszechnie i są często cytowane przez zwolenników hipotezy liniowego wzrostu ryzyka wraz z dawką (tzw. *linear no-threshold*, LNT).

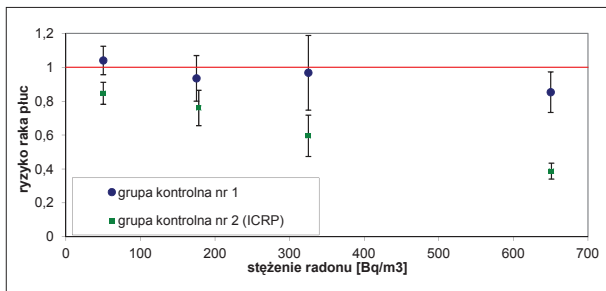


**Rys. 1.** Oryginalne wyniki 8 badań epidemiologicznych ryzyka raka płuc w zależności od stężenia radonu. Na podstawie (Lubin i Boice, 1997; UNSCEAR, 2000)

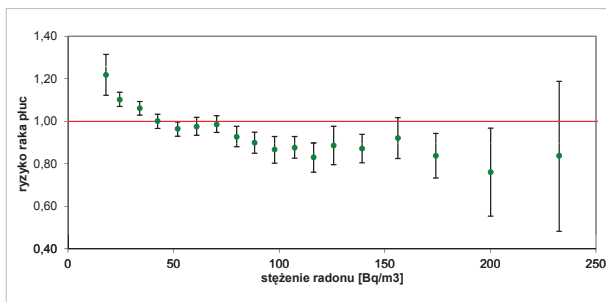


**Rys. 2.** Ryzyko raka płuc w zależności od stężenia radonu dla górników kopalni podziemnych. Na podstawie (Lubin et al., 1997)

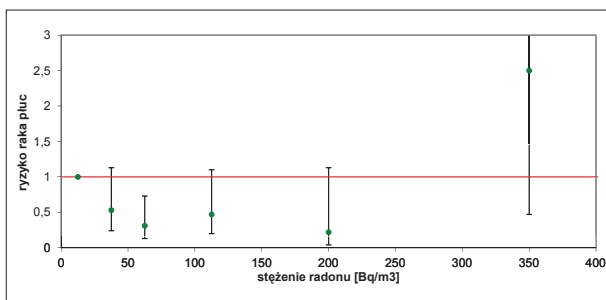
W literaturze naukowej istnieje też całkiem sporo prac, które wskazują na efekt zupełnie odwrotny, a mianowicie spadek ryzyka nowotworowego w zależności od niskich stężeń radonu (Sanders, 2010). Do najważniejszych należą badania z niemieckiej Saksonii (Conrady i Martin, 1996; Becker, 2003) (wyniki na rys. 3), Stanów Zjednoczonych (Cohen, 1995) (wyniki na rys. 4) oraz amerykańskiego hrabstwa Worcester (Thompson et al., 2008) (wyniki na rys. 5).



**Rys. 3.** Wpływ stężenia radonu na ryzyko raka płuc w niemieckiej Saksonii (na podstawie (Conrady i Martin, 1996; Becker, 2003)). Użyto dwóch grup kontrolnych (szczegóły w oryginalnej pracy). Słupki błędów reprezentują jedno odchylenie standardowe (68% przedział ufności)



**Rys. 4.** Wpływ stężenia radonu na ryzyko raka płuc wśród ok. 400 000 Amerykanów (na podstawie (Cohen, 1995))



**Rys. 5.** Wpływ stężenia radonu na ryzyko raka płuc w hrabstwie Worcester, Massachusetts, USA (na podstawie (Thompson et al., 2008))

Wyniki opublikowane przez L. Cohena (1995) dotyczą badań na grupie ok. 400 000 Amerykanów. Dzięki tak dużej kohorcie zebrane dane posiadają stosunkowo

niewielkie niepewności (rys. 4). Analiza uwzględnia kilkadziesiąt czynników konfundujących (komplikujących) (ang. *confounding factors*), takich jak palenie papierosów (istotne przy badaniu nowotworów płuc), miejsce zamieszkania, wiek, zawód, płeć, status społeczny i wiele innych. Wyniki Cohena (1995) stanowią jeden z najlepiej udokumentowanych przykładów potencjalnego działania hormetycznego (tzn. pozytywnego wpływu promieniowania na zdrowie – zob. Dyskusja), przez co były wielokrotnie krytykowane przez przeciwników tej koncepcji, którzy w rzeczywistości nie podejmowali merytorycznej dyskusji z Cohenem. Co więcej, znaleźć można opinie, które kwestionują tego typu badania ekologiczne w odniesieniu do pojedynczego człowieka (Bogen, 2001; Seiler i Alvarez, 2000; Hart, 2011). Jednakże badania Cohena miały z definicji odnosić się do weryfikacji hipotezy LNT w kontekście całej populacji ludzkiej (Cohen, 1995) i tak należy je rozumieć<sup>1</sup>.

Druga praca zza oceanu (Thompson et al., 2008) wydaje się na dzień dzisiejszy najbardziej dokładną analizą ryzyka radonowego ze wszystkich dotychczas opublikowanych (rys. 5). Jest to analiza typu „*case-control study*”, gdzie w przeciwieństwie do badań ekologicznych brane są pod uwagę czynniki indywidualne dla ludzi. Jest to silny argument przemawiający za dokładnością zebranych i opracowanych danych w pracy Thompsona i współpracowników (2008). Co więcej, wyniki te są zbliżone do wyników wspomnianego już Cohena (rys. 4).

## 2. Analiza danych

W Tabeli 1 przedstawiono 28 najpopularniejszych i najczęściej cytowanych prac analizujących korelację między stężeniem radonu a ryzykiem raka płuc. Starano się uwzględnić wszystkie ogólnodostępne prace, bez względu na wnioski jakie prezentują.

**Tabela 1. 28 popularnych prac traktujących o wpływie radonu na zdrowie. Na podstawie (Fornałski i Dobrzyński, 2011).**

Wszystkie dane zaprezentowano na rys. 6

Miejsce bądź grupa	Źródło literaturowe
Austria	(Oberaigner et al. 2002)
Kanada, Winnipeg	(Letourneau et al. 1994)
Chiny, Gansu	(Wang et al. 2002)
Chiny, Shenyang	(Blot et al. 1990)

<sup>1</sup> Jednym z koronnych argumentów przeciwko Cohenowi podaje się tzw. *ecological fallacy*. W rzeczywistości pod definicję *ecological fallacy* podchodzi większość badań epidemiologicznych, a także sama hipoteza LNT (Seiler i Alvarez, 2000; Hart, 2011)

Czechy	(Tomášek et al. 2001)
Anglia, płd.-zach.	(Darby et al. 1998)
Finlandia I	(Auvinen et al. 1996)
Finlandia II	(Ruosteenoja 1991)
Finlandia III	(Ruosteenoja et al. 1996)
Francja	(Baysson et al. 2004)
Niemcy	(Wichmann et al. 2005)
Niemcy, Saksonia <sup>a</sup>	(Conrady & Martin 1996) oraz (Becker 2003)
Niemcy, Schneeberg	(Conrady et al. 2002)
Niemcy, zachód	(Kreienbrock et al. 2001)
Włochy, południowe	(Bochicchio et al. 2005)
Włochy, Alpy	(Pisa et al. 2001)
Japonia, Misasa	(Sobue et al. 2000)
Górnicy kopalni uranowych <sup>*a</sup>	(Lubin et al. 1997) oraz (UNSCEAR 2000)
Hiszpania	(Barros-Dios et al. 2002)
Szwecja I	(Lagarde et al. 2001)
Szwecja II	(Pershagen et al. 1992)
Szwecja III	(Pershagen et al. 1994)
USA <sup>*a</sup>	(Cohen 1995)
USA, Iowa	(Field et al. 2000)
USA, Missouri I	(Alavanja et al. 1994)
USA, Missouri II	(Alavanja et al. 1999)
USA, New Jersey	(Schoenberg et al. 1990)
USA, Worcester <sup>a</sup>	(Thompson et al. 2008)

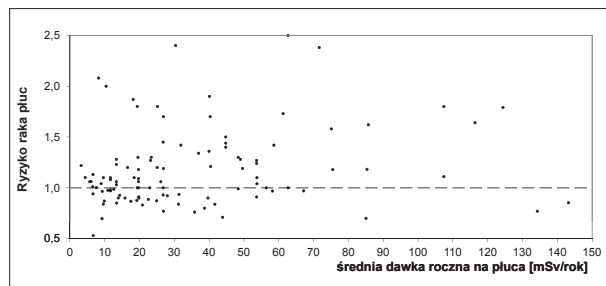
\* - praca zawiera informacje jedynie o umieralnościach nowotworowych, a nie o przypadkach (wszystkich zachorowalnościach).

<sup>a</sup> - dane przedstawione na rys. 2-5.

Wyniki wszystkich 28 prac z Tabeli 1 przedstawiono zbiorczo na rys. 6. Rysunek celowo nie zawiera niepewności ze względu na zachowanie czytelności<sup>2</sup>. Można mieć wątpliwości, czy wyniki z 28 tak różnych studiów, różniących się zarówno metodologią, jak i źródłem opracowywanych danych, można umieszczać na jednym wykresie i dokonywać wspólnej całościowej analizy statystycznej. Jednakże tego typu analogiczny zabieg został z powodzeniem zastosowany w raporcie UNSCEAR (2006) na rys. XV (zawierającym dane Cohena (1995), górników (Lubin et al., 1997) oraz dane dla 8 populacji (Lubin i Boice, 1997)), a także w innych zbior-

<sup>2</sup> Oczywiście w przeprowadzonej analizie statystycznej zostały wzięte pod uwagę oryginalne niepewności.

czych analizach (Darby et al., 2004; Lubin i Boice, 1997; Lubin et al., 2004; Tomášek et al., 2003; Pavia et al., 2003). Dodatkowo wyniki zostały unormowane i uzależnione nie od stężenia radonu, lecz od przypadającej od niego średniej rocznej dawki równoważnej na płuca<sup>3</sup>. Zastosowano przelicznik  $1 \text{ Bq/m}^3 = 0,179 \text{ mSv/rok}$  (Kendall i Smith, 2002), który będzie stosowany systematycznie w dalszej części pracy.



**Rys. 6.** Ryzyko raka płuc w zależności od średniej rocznej dawki równoważnej na płuca dla 28 niezależnych studiów radonowych (na podstawie (Fornalski i Dobrzyński, 2011) i Tabeli 1). Prezentowane punkty nie zawierają niepewności ze względu na zachowanie czytelności wykresu ( $1 \text{ mSv/rok}$  na płuca  $\approx 5.59 \text{ Bq/m}^3$ )

Rozpatrując wszystkie dane z rys. 6 całościowo jako  $\{E_i\}$  z odpowiadającymi im niepewnościami  $\{\sigma_i\}$  przy założonym spodziewanym teoretycznym przebiegu  $\{T_i\}$ , można znaleźć prawdopodobieństwo otrzymania danej  $E$  w pojedynczym pomiarze jako:

$$P(E|\sigma) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma} \exp\left[-(T-E)^2/(2\sigma^2)\right] p(\sigma) \quad (1)$$

Funkcja  $p(\sigma)$  jest tzw. apriorycznym rozkładem prawdopodobieństwa niepewności  $\sigma$  pojedynczej danej eksperymentalnej  $E$ . Innymi słowy użycie formuły (1) oznacza *de facto* zakwestionowanie oryginalnych prawdopodobieństw  $\sigma_0$  i użycie ich rozkładu, najczęściej według wzoru:

$$p(\sigma) = \frac{\sigma_0}{\sigma^2} \quad \text{gdzie } \sigma \geq \sigma_0 \quad (2)$$

Formuły (1) i (2) stanowią fundament bayesowskiej analizy statystycznej (Sivia i Skilling, 2006; Fornalski i Dobrzyński, 2010) stosowanej w sytuacji posiadania niepewnych, bądź mocno rozrzuconych danych doświadczalnych, jak na rys. 6. Podstawową ideą tego typu analizy jest możliwość znalezienia dowolnej funkcji, np. wielomianu  $T(x) = a_0 + a_1 x + a_2 x^2 + \dots + a_n x^n$ , która jest

<sup>3</sup> Przeliczając dawkę równoważną na płuca na dawkę efektywną (na całe ciało) otrzymujemy  $1 \text{ Bq/m}^3 = 0,022 \text{ mSv/rok}$ . Dawka ta uwzględnia także pochodne radonowe.

dopasowaniem do istniejących danych doświadczalnych. Aby tego dokonać, wystarczy prawdopodobieństwo (1) użyć dla wszystkich  $N$  punktów z rys. 6 i tak otrzymaną funkcję zmaksymalizować, czego efektem będzie  $n$  równań postaci:

$$\sum_{i=1}^N g_i (T_i - E_i) \frac{dT_i}{d\alpha_n} \equiv 0 \quad (3)$$

gdzie  $n$  jest indeksem parametrów dopasowania  $\alpha_n$  funkcji  $T_i$ , a  $g_i$  nową wagą każdego punktu. Rozwiązanie numeryczne równania (3) pozwala znaleźć wartości wszystkich  $n$  parametrów dopasowania  $\{\alpha_i\}$ , gdzie dla  $n = 1$  mamy stałą (średnią) zależność, dla dopasowania prostą  $n = 2$ , dla paraboli  $n = 3$ , i tak dalej. Z kolei niepewności otrzymanych parametrów wyznaczane są za pomocą macierzy Hessego, tzw. hesjanu (Fornalski i Dobrzyński, 2010).

Analiza bayesowska pozwala także na względną ocenę, które z zaproponowanych dopasowań  $T_i$  do punktów  $E_i$  jest najbardziej prawdopodobne. Do tego celu zwyczajowo używa się współczynnika wiarygodności  $W_m$  będącego ilorazem prawdopodobieństw warunkowych dwóch modeli, ogólnie nazywanych  $A$  i  $B$ :

$$W_m = \frac{P(A|D,I)}{P(B|D,I)} = \frac{P(D|A,I)}{P(D|B,I)} \times \frac{P(A|I)}{P(B|I)} \quad (4)$$

gdzie  $D$  oznacza oryginalne dane, a  $I$  opisuje wszelką dostępną wiedzę przed eksperymentem (mogącą wpłynąć na wybór modelu). Ostatni człon prawej części równania (4) ukazuje iloraz prawdopodobieństw wiarygodności modeli przyjętych *a priori*. W celu zapewnienia maksymalnej obiektywności przyjmuje się je za równoważne, a co za tym idzie ostatni człon równy jest 1.

W ogólności modele  $A$  i  $B$  mogą posiadać dowolną liczbę parametrów dopasowania, odpowiednio  $k$  i  $m$ , które z kolei mogą przyjmować wartości z szerokich przedziałów od  $a_{min}/b_{min}$  do  $a_{max}/b_{max}$ . W związku z tym wzór (4) przyjmuje postać:

$$W_m = \frac{\sum_{i=1}^N \frac{1}{(T_{Ai} - E_i)^2} \left[ 1 - \exp\left(-\frac{(T_{Ai} - E_i)^2}{2\sigma_{0i}^2}\right) \right]}{\sum_{i=1}^N \frac{1}{(T_{Bi} - E_i)^2} \left[ 1 - \exp\left(-\frac{(T_{Bi} - E_i)^2}{2\sigma_{0i}^2}\right) \right]} \times \frac{\prod_{b=1}^m \frac{b_{max}^{(B)} - b_{min}^{(B)}}{\sigma_b^{(B)} \sqrt{2\pi}}}{\prod_{a=1}^k \frac{a_{max}^{(A)} - a_{min}^{(A)}}{\sigma_a^{(A)} \sqrt{2\pi}}} \quad (5)$$

gdzie  $\sigma_a^{(A)}$  oraz  $\sigma_b^{(B)}$  stanowią niepewności kolejnych parametrów dopasowania, odpowiednio modelu  $A$  i  $B$ .

Dzięki użytemu współczynnikowi  $W_m$  (5) można prze-

testować względną wiarygodność jednego modelu (tj. dopasowania funkcji  $T_i$  do punktów) względem drugiego, np. jeśli  $W_m$  jest większe od 1, to oznacza większą wiarygodność modelu  $A$ . W praktyce wartości poszczególnych wiarygodności mogą różnić się od siebie o rzędy wielkości. Szczegóły dotyczące analizy bayesowskiej znaleźć można w książce (Sivia i Skilling, 2006) oraz w pracy (Fornalski i Dobrzyński, 2010).

### 3. Wyniki

W omawianej pracy (Fornalski i Dobrzyński, 2011) dokonano ponownej analizy 28 prac dotyczących wpływu radonu (i jego pochodnych) na raka płuc (Tabela 1). Za pomocą bayesowskiej analizy danych (wzory od 1 do 3) dopasowano do wszystkich wyników siedem podstawowych modeli matematycznych:

- Model 1 – stała niezależna od dawki, przyjmująca ryzyko równe 1;
- Model 2 – stała niezależna od dawki, przyjmująca ryzyko równe średniej liczonej metodą bayesowską (wzór 3 dla  $n = 1$ );
- Model 3 – funkcja liniowa z dwoma parametrami dopasowania;
- Model 4 – funkcja liniowa z jednym parametrem dopasowania (zakotwiczona w punkcie zerowej dawki);
- Model 5 – analogicznie jak Model 4, lecz przy założeniu jedynie dodatniego współczynnika nachylenia prostej; Model 5 jest tożsamy z hipotezą liniową bezprogową (LNT);
- Model 6 – funkcja kwadratowa (parabola) z trzema parametrami dopasowania;
- Model 7 – funkcja kwadratowa z dwoma parametrami dopasowania (zakotwiczona w punkcie zerowej dawki).

Model 2 prezentujący stałą wartość ze wszystkich punktów podanych na rys. 6 wskazuje na ryzyko nowotworowe na poziomie  $97,6 \pm 0,3\%$ , czyli nieznaczny spadek w stosunku do grupy kontrolnej. Modele 3 i 4 pokazują niespodziewanie spadek ryzyka wraz ze wzrostem dawki (oczywiście w analizowanym ich zakresie do 150 mSv/rok). Wyniki te nie zmieniają się znacząco, gdy dane Cohena (1995) oraz górników (Lubin et al., 1997) zostaną wyłączone z analizy<sup>4</sup>.

<sup>4</sup> W oryginalnej pracy (Fornalski i Dobrzyński, 2011) prezentowane wyniki zostały podane zarówno dla wszystkich 28 prac, jak i 26, z wyłączeniem Cohena (1995) i górników (Lubin et al., 1997). Wyłączenie tych dwóch prac uzasadnione jest tym, iż podają one jedynie umieralności nowotworowe, a nie wszystkie przypadki nowotworowe.

W sytuacji dopasowania modelu LNT (Model 5) otrzymuje się współczynnik nachylenia prostej  $b = 0.0011 \pm 0.0003$ , który wzrasta do  $b = 0.0019 \pm 0.0003$  w sytuacji wyłączenia danych Cohena i górników. Warto dodać, iż wynik ten jest tego samego rzędu wielkości, co zaprezentowany w pracy (Darby et al., 2004).

Modele kwadratowe 6 i 7 pokazują efekt hormetyczny z maksymalną redukcją ryzyka nowotworowego na poziomie ( $13 \pm 7$ )% przy 73 mSv/rok ( $408 \text{ Bq/m}^3$ ). Punkt pojawienia się ryzyka, NOAEL (ang. *No Observed Adverse Effect Level*; zob. (Calabrese i Baldwin, 1993)), utożsamiany niekiedy z progiem dawki, obserwowany był przy 140 mSv/rok ( $782 \text{ Bq/m}^3$ ). Co ciekawe, poniżej 8 mSv/rok ( $45 \text{ Bq/m}^3$ ) obserwuje się nieznaczający statystycznie wzrost ryzyka, co może sugerować efekt zaobserwowany przez Cohena (rys. 4).

W sytuacji nieuwzględnienia w analizie danych Cohena (1995) i górników (Lubin et al., 1997), oba modele kwadratowe 6 i 7 pokazują odwróconą parabolę. Ten rezultat nie ma żadnego fizycznego wyjaśnienia i jest jedynie matematyczną odpowiedzią na znaczny rozrzut danych, co poniekąd zaobserwowano już wcześniej, w przypadku spadku ryzyka dla modeli liniowych.

Wszystkie powyższe wyniki dotyczą pełnego zakresu danych, tj. do 150 mSv/rok. Z racji niesymetrycznego rozrzutu punktów z rys. 6 względem osi dawki, rozsądne jest również przeanalizowanie wszystkich 7 modeli w oparciu o zawężony przedział, do 70 mSv/rok. Okazuje się, iż wnioski są identyczne<sup>5</sup>. Szczegółowe wartości wszystkich parametrów dopasowania zostały podane w (Fornalski i Dobrzyński, 2011).

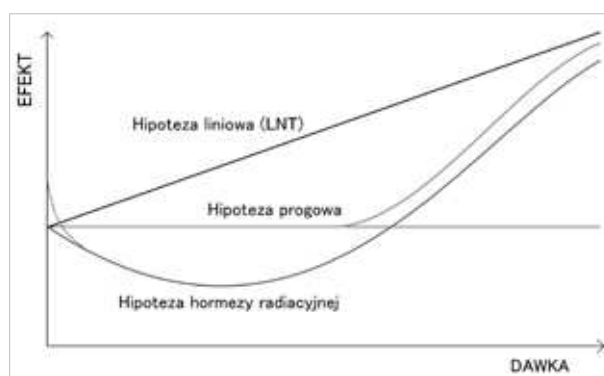
Znając dokładne parametry dopasowania wszystkich 7 modeli istnieje możliwość zweryfikowania ich wzajemnej wiarygodności. Stosując bayesowski algorytm wyboru modelu (zob. wzór 5) okazuje się, iż najbardziej prawdopodobnym modelem jest Model 1, czyli stały i niezależny od dawki. Jest on ok.  $W_m = 90$  razy bardziej prawdopodobny niż Model 5 tożsamy z LNT. Najmniej prawdopodobne okazały się modele kwadratowe (paraboliczne). Ten zaskakujący wynik jest odpowiedzią algorytmu na znaczny rozrzut prezentowanych punktów (rys. 6), który uniemożliwia dopasowanie bardziej skomplikowanej krzywej. Co ciekawe, rezultat ten jest taki sam niezależnie od tego, czy w grupie 28 studiów znalazły się wyniki Cohena (rys. 4 i (Cohen, 1995)), czy nie.

<sup>5</sup> W oryginalnej pracy (Fornalski i Dobrzyński, 2011) przeprowadzono analogiczną analizę przy uwzględnieniu wyników łączonych studiów (Darby et al., 2004; Lubin i Boice, 1997; Lubin et al., 2004). Także i w tym przypadku wnioski końcowe okazały się takie same.

#### 4. Dyskusja

Jak już wielokrotnie wspomniano, zasadniczo występują trzy najbardziej popularne hipotezy zależności efektu zdrowotnego od otrzymanej dawki promieniowania jonizującego, w tym pochodzącej od radonu (rys. 7):

- hipoteza liniowa bezprogowa (ang. *linear no-threshold*, LNT) zakładająca, iż ryzyko rośnie liniowo wraz z dawką i nawet najmniejsze dawki są szkodliwe;
- hipoteza progowa zakładająca, iż poniżej pewnego progu brak jest wpływu promieniowania, a powyżej progu wzrost jest quasi-liniowy;
- hipoteza hormezy radiacyjnej zakładająca, iż w obszarze niskich dawek wpływ promieniowania jest pozytywny, prozdrowotny, a efekty negatywne pojawiają się po przekroczeniu punktu dawki oznaczanego NOAEL (Calabrese i Baldwin, 1993).

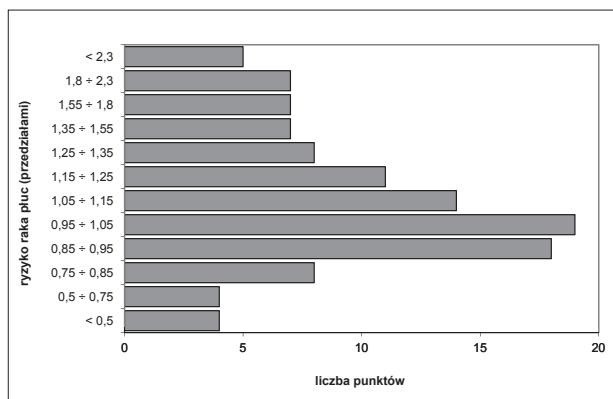


**Rys. 7.** Wykresy przedstawiające schematycznie ideę trzech podstawowych hipotez zależności efektu od dawki: hipoteza liniowa bezprogowa (LNT), hipoteza progowa, hipoteza hormezy radiacyjnej J-kształtna (linią przerywaną zaznaczono wariant dla krzywej U-kształtnej (Sanders, 2010))

Dopasowania bayesowskie pokazały, iż model, który nie prezentował jakiegokolwiek wzrostu ani spadku ryzyka (Model 1) jest najbardziej prawdopodobny w świetle istniejących punktów doświadczalnych z 28 studiów (rys. 6). Oznacza to, iż przy dawkach od radonu dochodzących do 150 mSv/rok na płuca, trudno uznać, aby ryzyko raka płuc zależało od wartości dawki.

Z czysto matematycznego punktu widzenia, nie zaburzonego żadnymi odgórnymi założeniami, można spojrzeć na otrzymane wyniki z drugiej strony: forsowanie modelu liniowego bezprogowego (LNT) wymaga założenia, iż jest on przynajmniej 90 razy bardziej prawdopodobny od pozostałych modeli. W ten oto sposób matematyka pokazuje, jak bardzo należy wystrzegać się negocjowania na wstępie jakichkolwiek potencjalnych interpretacji otrzymywanych wyników.

Patrząc na rys. 6 można w inny sposób dojść do tych samych wniosków końcowych. Otóż prezentowane punkty układają się w rozkład zbliżony do rozkładu Poissona na osi ryzyka (rys. 8). Maksimum (czyli wartość oczekiwana rozkładu) przypada na  $RR^6 = 1$ , co potwierdza wyniki analizy bayesowskiej. Reasumując: wspólna analiza 28 studiów radonowych (Fornalski i Dobrzyński, 2011) pokazuje, iż najbardziej prawdopodobnym modelem opisującym dane (rys. 6) jest model progowy, w którym poniżej 150 mSv/rok brak jest zależności ryzyka od dawki ( $RR=1$ ).



**Rys. 8.** Rozkład punktów z rys. 6 w zależności od ryzyka raka płuc

Z rys. 6 naturalnie można wyciągnąć jeszcze jeden wniosek: otóż skoro istnieją pojedyncze punkty powyżej  $RR=1$ , to nie oznacza, iż istnieje nawet hipotetyczny wzrost ryzyka w tym obszarze dawek. Wszystkie punkty pokazujące zarówno ostrą zależność liniową (LNT), jak i ostrą hormezę (rys. 6), są klasycznymi fluktuacjami statystycznymi od średniej  $RR=1$  i nie mogą być podstawą jakichkolwiek finalnych koncepcji, czy teorii.

Opisany tutaj problem wpływu radonu na zdrowie jest tylko niewielkim rozdziałem całej dziedziny, jaką są tzw. niskie dawki promieniowania (umownie poniżej 200 mSv/rok). W literaturze naukowej ostatnich kilkunastu lat znaleźć można setki prac naukowych traktujących o wpływie tych niskich dawek promieniowania na zdrowie ludzi (Sanders, 2010). Zdecydowana większość publikacji ukazuje liniowy wzrost ryzyka nowotworowego dla dawek dużych (powyżej 200 mSv/rok) oraz brak jednoznacznego trendu w obszarze małych dawek. Ta niejednoznaczność spowodowana jest zasadniczo przez duże niepewności otrzymywanych danych, które mogą wskazywać zarówno na liniowy, progowy lub nawet hormetyczny efekt. Niestety autorzy prac badawczych przedstawiają niekiedy bardzo rozbieżne wnioski końcowe.

<sup>6</sup>  $RR = risk\ ratio$ , czyli współczynnik ryzyka.

Aby uwidocznic Czytelnikom na czym dokładnie polega owa rozbieżność, należy wrócić na chwilę, jako do ciekawego przykładu, do danych zaprezentowanych na rys. 1 a przedstawiających zbiorczą analizę danych z 8 studiów radonowych (Lubin i Boice, 1997; UNSCEAR, 2000). Punkty na rysunku nie układają się w żadną rozsądną funkcję matematyczną (poza stałą  $RR = 1$ ), jednakże końcowym wnioskiem pracy (Lubin i Boice, 1997) jest stwierdzenie, iż ryzyko raka płuc rośnie wraz z dawką. Jak otrzymuje się tego typu wnioski? Otóż zwyczajowo w tego typu analizach wyniki końcowe poddawane są numerycznej statystycznej analizie danych. Problem polega na tym, iż analiza ta z góry zakłada, iż

- zależność dawka-efekt musi być liniowa;
- zależność dawka-efekt musi dawać efekt zerowy w zerowej dawce (są takie, aby to zweryfikować?);
- zależność dawka-efekt nigdy nie może wywoływać skutków pozytywnych dla zdrowia (współczynnik nachylenia prostej zawsze dodatni).

W wyniku takiej oto analizy statystycznej otrzymuje się wynik zgodny z hipotezą LNT (zob. Model 5). Nic dziwnego, iż otrzymano zależność liniową, skoro było to głównym założeniem od samego początku (Jaynes, 2003)!

W literaturze naukowej znaleźć można bardzo kategorię opinie popierające którąś z hipotez z rys. 7. Najczęściej spór toczy się pomiędzy zwolennikami koncepcji LNT a zwolennikami hormezy radiacyjnej (Allison, 2009; Charlton, 2008). Stojąc nieco na uboczu tego sporu łatwo jest zauważyć, iż obie strony „konfliktu” zdają się całkowicie nie zauważać argumentów swych oponentów. Co więcej – nie zauważa się również dzieł cennych i wartościowych prac naukowych, a jedynie selektywnie wybiera te, które akurat danej grupie są użyteczne i służą poparciu ich własnej tezy.

Przykłady można by mnożyć. Najczęstszy scenariusz wygląda następująco: grupa A powołuje się na pracę naukową pokazującą hipotezę LNT, jednocześnie całkowicie pomijając inne prace z tej dziedziny, które pokazują nieco inne zależności. W odpowiedzi grupa B pokazuje prace popierające hipotezę hormezy i popełnia ten sam błąd – nie zauważa wyników odmiennych, „lansowanych” przez grupę A. Jeśli grupa A opublikuje 10 wyników badań pokazujących LNT, grupa B poczyni to samo publikując 10 wyników pokazujących hormezę. I odwrotnie, i tak dalej, i tak dalej... W ten sposób działając trudno znaleźć odpowiedź na postawione pytania.

Gdzie jest więc złoty środek? Jak umiejętnie analizować wyniki wszystkich badań naukowych z obszaru niskich dawek promieniowania? Odpowiedzi na to pytanie jest wiele, ale najrozsądniej wydaje się zaufać czystej matematyce, wolnej od wszelkich odgórných założeń.

### 5. Podsumowanie – czy możliwy jest kompromis?

Od lat trwa burzliwa dyskusja na temat rzeczywistej zależności dawka-efekt przy wdychaniu radioaktywnego gazu radonu i jego pochodnych. Z jednej strony pojawiają się argumenty przemawiające na korzyść hipotezy liniowego bezprogowego wzrostu ryzyka (LNT), a z drugiej strony wyniki badań wskazujące na zależność przeciwną, hormetyczną (Sanders, 2010; Allison, 2009).

Na podstawie analizy statystycznej uwzględniającej 28 różnych wyników wpływu radonu na raka płuc (Fornalski i Dobrzyński, 2011) okazuje się, iż modelem najlepiej opisującym wszystkie istniejące dane jest hipoteza progowa (rys. 7). Wydaje się, iż w obliczu wielu sprzecznych wyników w tej dziedzinie (Sanders, 2010), będących *de facto* fluktuacjami statystycznymi (rys. 8), najlepszym i najlogicznym kompromisem jest hipoteza progowa, będąca wynikiem bayesowskiej analizy statystycznej (Fornalski i Dobrzyński, 2011).

*mgr inż. Krzysztof Wojciech Fornalski,  
Narodowe Centrum Badań Jądrowych,  
Otwock,  
PGE EJ1 Sp. z o.o.,  
Warszawa*

*prof. dr hab. Ludwik Dobrzyński,  
Narodowe Centrum Badań Jądrowych,  
Otwock,  
Uniwersytet Kardynała Stefana Wyszyńskiego,  
Warszawa*

### Literatura:

- Alavanja MCR, Brownson RC, Lubin JH, Berger E, Chang J, Boice JD. *Residential Radon Exposure and Lung Cancer Among Nonsmoking Women*. Journal of the National Cancer Institute 86(24):1829-1837; 1994.
- Alavanja MC, Lubin JH, Mahaffey JA, Brownson RC. *Residential radon exposure and risk of lung cancer in Missouri*. American Journal of Public Health 89(7):1042-1048; 1999.
- Allison W. *Radiation and reason*. York, 2009
- Auvinen A, Makelainen I, Hakama M, Castren O, Pukkala E, Reisbacka H, Rytomaa T. *Indoor radon exposure and risk of lung cancer: a nested case-control study in Finland*. J Natl Cancer Inst 88:966-972; 1996.
- Barros-Dios JM, Barreiro MA, Ruano-Ravina A, Figueiras A. *Exposure to Residential Radon and Lung Cancer in Spain: A Population-based Case-Control Study*. American Journal of Epidemiology 156(6):548-555; 2002.
- Baysson H, Tirmarche M, Tymen G, Gouva S, Caillaud D, Artus JC, Vergnenegre A, Ducloy F, Laurier D. *Indoor radon and lung cancer in France*. Epidemiology 15(6):709-16; 2004.
- Becker K. *Health Effects of High Radon Environments in Central Europe: Another Test for the LNT Hypothesis?*. Nonlinearity Biol Toxicol Med 1(1):3-35; 2003.
- Blot WJ, Xu ZY, Boice JD, Zhao DZ, Stone BJ, Sun J, Jing LB, Fraumeni JF. *Indoor radon and lung cancer in China*. J Natl Cancer Inst 82(12):1025-30; 1990.
- Bochicchio F, Forastiere F, Farchi S, Quarto M, Axelson O. *Residential radon exposure, diet and lung cancer: a case-control study in a Mediterranean region*. Int J Cancer 114:983-991; 2005.
- Bogen K.T. *Biologically based prediction of empirical nonlinearity in lung cancer risk vs. residential/occupational radon exposure*. Hum Ecol Risk Assess 7:811-827; 2001.
- Calabrese EJ, Baldwin LA. *Performing ecological risk assessment*. Chelsea, USA: Lewis Publisher; 1993.
- Charlton B.G. *Zombie science: A sinister consequence of evaluating scientific theories purely on the basis of enlightened self-interest*. Medical Hypotheses 71, issue 3, p. 327-32; 2008.
- Cohen BL. *Test of the Linear No-Threshold Theory of radiation carcinogenesis for inhaled radon decay products*. Health Phys 68(2):157-174; 1995.
- Conrady J, Martin K, Lembcke J, Martin H. *The true size of the lung cancer risk from indoor radon: hidden behind a smoke screen?*. International Congress Series (Elsevier) 1225:253-258; 2002.
- Conrady J, Martin K. *Weniger Modelle – spezifischere analytische Studien zum Radonrisiko in Wohnungen sind notwendig*. Bundesgesundheitsblatt 19:106-110; 1996.
- Darby S, Hill D, Auvinen A, Barros-Dios JM, Baysson H, Bochicchio F, Deo H, Falk R, Forastiere F, Hakama M, Heid I, Kreienbrock L, Kreuzer M, Lagarde F, Mäkeläinen I, Muirhead C, Oberaigner W, Pershagen G, Ruano-Ravina A, Ruosteenoja E, Schaffrath Rosario A, Tirmarche M, Tomášek L, Whitley E, Wichmann HE, Doll R. *Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies*. British Medical Journal 330(7485):223-226; 2004.
- Darby S, Whitley E, Silcocks P, Thakrar B, Green M, Lomas P, Miles J, Reeves G, Fearn T, Doll R. *Risk of lung cancer associated with residential radon exposure in south-west England: a case-control study*. Br J Cancer 78(3):394-408; 1998.
- Field RW, Steck DJ, Smith BJ, Brus CP, Fisher EL, Neuberger JS, Platz CE, Robinson RA, Woolson RF, Lynch CF. *Residential Radon Gas Exposure and Lung Cancer. The Iowa Radon Lung Cancer Study*. American Journal of Epidemiology 151:1091-1102; 2000.
- Fornalski K.W., Dobrzyński L. *Zastosowania twierdzenia Bayesa do analizy niepewnych danych doświadczalnych*.

- Postępy Fizyki, vol. 61, no. 5, pp. 178-192; 2010.
20. Fornalski K.W., Dobrzyński L. *Pooled Bayesian analysis of twenty-eight studies on radon induced lung cancers*. Health Physics 101(3), pp. 265-273; 2011.
  21. Hart J. On ecological studies: a short communication. *Dose-Response*, 9, pp. 497-501; 2011.
  22. Jaynes ET. *Probability Theory – The Logic of Science*. Cambridge; 2003.
  23. Kendall GM, Smith TJ. *Doses to organs and tissues from radon and its decay products*. J Radiol Prot 22:389-406; 2002.
  24. Kreienbrock L, Kreuzer M, Gerken M, Dingerkus G, Wellmann J, Keller G, Wichmann HE. *Case-Control Study on Lung Cancer and Residential Radon in Western Germany*. American Journal of Epidemiology 153(1):42-52; 2001.
  25. Lagarde F, Axelsson G, Damber L, Mellander H, Nyberg F, Pershagen G. *Residential Radon and Lung Cancer among Never-Smokers in Sweden*. Epidemiology 12:396-404; 2001.
  26. Letourneau EG, Krewski D, Choi NW, Goddard MJ, McGregor RG, Zielinski JM, Du J. *Case-control study of residential radon and lung cancer in Winnipeg, Manitoba, Canada*. Am J Epidemiol 140:310-22; 1994.
  27. Lubin JH, Boice JD. *Lung Cancer Risk From Residential Radon: Meta-analysis of Eight Epidemiologic Studies*. J Natl Cancer Inst 89:49-57; 1997.
  28. Lubin JH, Tomášek L, Edling C, Hornung RW, Howe G, Kunz E, Kusiak RA, Morrison HI, Radford EP, Samet JM, Tirmarche M, Woodward A, Yao SX. *Estimating lung cancer mortality from residential radon using data for low exposures miners*. Radiat Res 147:126-134; 1997.
  29. Lubin JH, Wang ZY, Boice JD, Xu ZY, Blot WJ, Wang LD, Kleinerman RA. *Risk of lung cancer and residential radon in China: pooled results of two studies*. Int J Cancer 109:132-137; 2004.
  30. Oberaigner W, Kreienbrock L, Schaffrath Rosario A, Kreuzer M, Wellmann J, Keller G, Gerken M, Langer B, Wichmann HE. *Radon und Lungenkrebs im Bezirk Imst/Österreich*. Fortschritte in der Umweltmedizin, Landsberg am Lech: Ecomed Verlagsgesellschaft; 2002.
  31. Pavia M, Bianco A, Pileggi C, Angelillo IF. *Meta-analysis of residential exposure to radon gas and lung cancer*. Bulletin of the World Health Organization 81:732-738; 2003.
  32. Pershagen G, Akerblom G, Axelson O, Clavensjö B, Damber L, Desai G, Enflo A, Lagarde F, Mellander H, Svartengren M, Swedjemark GA. *Residential Radon Exposure and Lung Cancer in Sweden*. The New England Journal of Medicine 330(3):159-164; 1994.
  33. Pershagen G, Liang Z-H, Hrubec Z, Svensson C, Boice JD. *Residential Radon Exposure and Lung Cancer in Swedish Women*. Health Physics 63:179-186; 1992.
  34. Pisa FE, Barbone F, Betta A, Bonomi M, Alessandrini B, Bovenzi M. *Residential radon and risk of lung cancer in an Italian alpine area*. Arch Environ Health 56(3):208-15; 2001.
  35. Ruosteenoja E. *Indoor radon and risk of lung cancer: an epidemiological study in Finland* [dissertation]. Department of Public Health, University of Tampere, Finnish Government Printing Centre, Helsinki; 1991.
  36. Ruosteenoja E, Makelainen I, Rytömaa T, Hakulinen T, Hakama M. *Radon and Lung Cancer in Finland*. Health Physics 71:185-189; 1996.
  37. Sanders CL. *Radiation Hormesis and the Linear-No-Threshold Assumption*. Heidelberg: Springer; 2010.
  38. Schoenberg JB, Klotz JB, Wilcox HB, Nicholls GP, Gil-del-Real MT, Stemhagen A, Mason TJ. *Case-Control Study of Residential Radon and Lung Cancer among New Jersey Women*. Cancer Research 50:6520-6524; 1990.
  39. Seiler FA, Alvarez JL. *Is the „ecological fallacy“ a fallacy?* Human and Ecological Risk Assessment 6(6):921-941, 2000.
  40. Sivia DS with Skilling J. *Data Analysis - A Bayesian Tutorial*. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 2006.
  41. Sobue T, Lee VS, Ye W, Tanooka H, Mifune M, Suyama A, Koga T, Morishima H, Kondo S. *Residential Radon Exposure and Lung Cancer Risk in Misasa, Japan: a Case-control Study*. Journal of Radiation Research 41(2):81-92; 2000.
  42. Thompson RE, Nelson DF, Popkin JH, Popkin Z. *Case-control study of lung cancer risk from residential radon exposure in Worcester County, Massachusetts*. Health Physics 94(3):228-241; 2008.
  43. Tomášek L, Kunz E, Müller T, Hulka J, Heribanova A, Matzner J, Placek V, Burian I, Holecek J. *Radon exposure and lung cancer risk - Czech cohort study on residential radon*. The Science of the Total Environment (Elsevier) 272:43-51; 2001.
  44. Tomášek L, Placek V, Müller T, Heribanova A, Matzner J, Burian I, Holecek J. *Czech studies of lung cancer risk from radon*. Int J of Low Radiation 1(1):50-62; 2003.
  45. UNSCEAR (United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation) Report 2000. Vol. II, Annex I. *Epidemiological evaluation of radiation-induced cancer*. Fig. II on page 323; 2000.
  46. UNSCEAR (United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation) Report 2006. Vol. II, Annex E. *Sources-to-effect assessment for radon in homes and workplaces*. Table 23 on page 291 and Table 25 on page 296; 2006.
  47. Wang Z, Lubin JH, Wang L, Zhang S, Boice JD, Cui H, Zhang S, Conrath S, Xia Y, Shang B, Brenner A, Lei S, Metayer C, Cao J, Chen KW, Lei S, Kleinerman RA. *Residential Radon and Lung Cancer Risk in a High-exposure Area of Gansu Province, China*. Am J Epidemiol 6 (155):554-564; 2002.
  48. Wichmann HE, Schaffrath Rosario A, Heid IM, Kreuzer M, Heinrich J, Kreienbrock L. *Lung cancer risk due to radon in dwellings - evaluation of the epidemiological knowledge*. International Congress Series (Elsevier) 1276:54-57; 2005.