

Осипов М.В., Сокольников М.Э.

ПРЕДШЕСТВУЮЩЕЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЕ НОВООБРАЗОВАНИЕ КАК ФАКТОР РИСКА ВТОРОГО РАКА В КОГОРТЕ РАБОТНИКОВ ПРЕДПРИЯТИЯ ЯДЕРНО-ПРОМЫШЛЕННОГО КОМПЛЕКСА

ФГУП «Южно-Уральский институт биофизики» ФМБА России, 456790, г. Озерск, Россия

Цель исследования – оценка наличия предшествующего злокачественного новообразования как фактора риска обнаружения последующей злокачественной опухоли у работников атомной промышленности.

Материал и методы. Ретроспективное когортное исследование с 60-летним периодом наблюдения за 22 373 работниками, нанятыми на основные производства предприятия ядерно-промышленного комплекса в период с 1948 по 2008 г., с использованием данных по индивидуальной дозиметрии внешнего и внутреннего облучения, а также информации о заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований (ЗНО).

Результаты. Вторые и последующие ЗНО в исследуемой когорте были диагностированы в 6,4% случаев, из них 92,4% случаев 2-го рака, в остальных случаях количество ЗНО составило более двух. 8% случаев первично-множественного метакронного рака были представлены немеланомным раком кожи (НМРК). Средний возраст лиц, имевших более одного диагноза ЗНО в течение жизни, составил 67 лет. Риск обнаружения 2-го ЗНО (исключая НМРК) был в 4 раза выше по сравнению с таковым у тех, кто не имел прежде установленного диагноза солидного рака.

Обсуждение. Предполагалось, что выявленные опухоли диагностированы в порядке их возникновения, однако нельзя исключить, что при различных латентных периодах солидного рака разных локализаций данное условие может не соблюдаться. Существенную роль в возникновении вторых и последующих случаев рака может играть радиотерапия и «эффект диспансеризации», когда вероятность обнаружения ЗНО у пациента, состоящего на диспансерном учете у онколога, выше, чем у пациентов, не находящихся под диспансерным наблюдением. Вместе с тем нельзя исключать вероятность канцерогенного эффекта 1-го ЗНО.

Заключение. Онкологический риск у работников атомной промышленности, перенесших ЗНО, в 4 раза выше, чем у работников, не имевших предшествующего диагноза рака.

Ключевые слова: злокачественные новообразования; второй рак; метакронные опухоли; предшествующая опухоль; профессиональное облучение; канцерогенный риск.

Для цитирования: Осипов М.В., Сокольников М.Э. Предшествующее злокачественное новообразование как фактор риска второго рака в когорте работников предприятия ядерно-промышленного комплекса. Российский онкологический журнал. 2016; 21 (4): 190–194. DOI: 10.18821/1028-9984-2016-21-4-190-194

Для корреспонденции: Осипов Михаил Викторович, врач, младший научный сотрудник лаборатории радиационной эпидемиологии; 456790, Челябинская область, г. Озерск, Озерское шоссе, д. 19, E-mail: ferrum76@mail.ru.

Osipov M.V., Sokolnikov M.E.

PRIOR MALIGNANT NEOPLASMS AS A RISK FACTOR FOR THE SECOND CANCER IN A COHORT OF EMPLOYEES OF ENTERPRISES OF THE NUCLEAR INDUSTRIAL COMPLEX

Southern Urals Biophysics Institute, Ozyorsk, 456790, Russian Federation

Purpose. Assessment of the persistence of previous malignancy as a risk factor for the detection of subsequent cancer in a cohort of nuclear workers.

Material and methods. Retrospective cohort study with 60 years of follow-up on 22,373 workers of nuclear facility recruited from 1948 to 2008, with the use of data on individual external and internal dosimetry, and information about cancer incidence and mortality rate due to cancer neoplasma (CN).

Results. In the studied cohort second and subsequent CN were diagnosed in 6,4% cases, out of them 92,4% were cases of second cancers, in other cases the number of CN was more than two. 8% of cases of primary multiple cancers were presented by non-melanoma skin cancers (NMSC). Mean age of persons with more than one diagnosis of cancer was 67 years. The relative risk of the detection of second CN (excepting NMSC) among persons with already diagnosed previous cancer was about 4 times higher in comparison in persons without diagnosis of solid cancer.

Discussion. Detected solid tumors were proposed to be diagnosed in the order of their occurrence, but it cannot be excluded that in different latent periods of solid cancers of various localization this condition may fail to comply. The radiotherapy and the effect of dispensarization could play the essential role in the occurrence of second and subsequent cancers when the possibility of the detection of CN in a patient being under dispensary observation by oncologist is higher than in persons without dispensary observation. At the same time, the one possibility of carcinogenic effect of the first malignancy must not be excluded.

Conclusions. Cancer risk among nuclear workers who have previous malignancy was 4 times higher in comparison with workers who had no previous diagnosis of cancer.

Key words: malignant neoplasms; second cancer; metachronous cancer; previous malignancy; occupational exposure; carcinogenic risk.

For citation: Osipov M.V., Sokolnikov M.E. Prior malignant neoplasms as a risk factor for the second cancer in a cohort of employees of enterprises of the nuclear industrial complex. *Rossiiskii onkologicheskii zhurnal. (Russian Journal of Oncology)*. 2016; 21(4): 190–194. (In Russ.). DOI: 10.18821/1028-9984-2016-21-4-190-194

For correspondence: Mikhail V. Osipov, MD, Junior researcher of the Laboratory of radiation epidemiology; Ozyorsk, Chelyabinsk Region, 456790, Russian Federation, E-mail: ferrum76@mail.ru.

Information about author: Osipov M.V., <http://orcid.org/0000-0002-1836-1854>

Acknowledgments. The authors are grateful to Sergey Anatolyevich Romanov, Director of the Southern Ural Institute of Biophysics, and professor Nina Alexandrovna Koshurnikova, chief researcher of the Laboratory of Radiation Epidemiology, for their support and coordination.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Received 01 April 2016

Accepted 21 April 2016

Злокачественные новообразования (ЗНО) являются одной из серьезных проблем здравоохранения в современном мире, поскольку приводят к нетрудоспособности и смерти. Значительные расходы на социальное обеспечение и страхование в связи с высокой стоимостью лечения и реабилитации требуют мер, в первую очередь направленных на профилактику рака. Каждый год в Российской Федерации около 190 тыс. человек с диагностированным раком становятся инвалидами (30% с I группой инвалидности, 55% со II и 15% с III). Доля ЗНО среди новых случаев в I группе (тяжелая инвалидность) составляет более 41% [1]. С улучшением качества медицинской помощи ранняя диагностика и эффективное лечение стали более доступны и выживаемость онкологических больных возросла. Согласно исследованию, проведенному Национальным институтом рака США, показатель 5-летней выживаемости для всех злокачественных новообразований за последнее десятилетие увеличился с 50 до 66% у взрослых, а 10-летняя выживаемость достигла 59%. Вероятность развития последующего рака у пациентов всех возрастов с уже диагностированным раком в 1,14 раза выше, чем в общей популяции, в детском возрасте это соотношение достигает 6,13, затем уменьшается до 2,37 в возрасте 30–39 лет и подходит к уровню 1,02 в 70–79 лет [2]. Риск развития 2-го (последующего) рака у пациентов, получающих противораковую терапию, сохраняется на протяжении всей жизни, и локализация последующего рака может отличаться от первичного, как это показано в исследовании [3].

Основные направления деятельности международных программ по профилактике рака призваны контролировать потенциальные факторы риска, в частности ионизирующее излучение. Эпидемиологический анализ статистических данных о заболеваемости раком и смертности от него направлен на оценку риска, которая обеспечивает основу для радиационной защиты. Такие меры особенно актуальны в группах повышенного риска воздействия ионизирующего излучения, среди работников атомной промышленности.

В наших предыдущих исследованиях был оценен риск первых злокачественных опухолей, связанных с профессиональным облучением в когорте работников производственного объединения «Маяк» [4, 5]. В соответствии с применяемой методикой только первые диагностированные случаи рака были взяты для исследования, т.е. дата первого диагноза рака являлась концом наблюдения. Однако этот метод не позволяет оценить риск развития вторых и последующих метастатических злокачественных опухолей. В то же время наличие предшествующей злокачествен-

ной опухоли может являться фактором риска наряду с другими нерадиационными факторами. Цель исследования состояла в том, чтобы оценить влияние предшествующей злокачественной опухоли на риск 2-го ЗНО в когорте работников предприятия ядерно-промышленного комплекса.

Материал и методы

Исследование проведено ретроспективно когортным методом среди персонала основных предприятий ядерно-промышленного комплекса производственного объединения «Маяк». Когорта включает в себя лиц в возрасте старше 18 лет, которые начали работать на производстве в период с 1948 по 1982 г. Период наблюдения начинался с момента первого найма на реакторное, радиохимическое или плутониевое производство и заканчивался датой последнего диагноза рака, или датой смерти, или датой миграции, или датой окончания периода наблюдения (31 декабря 2008 г.), если прежде описанные события не произошли. Для небольшой доли (0,3%) лиц без каких-либо сведений о дате миграции (известен только сам факт миграции) период наблюдения был ограничен последним известным годом работы на предприятии. Характеристика миграционного статуса приведена в табл. 1.

Таблица 1

Характеристика миграционного статуса в исследуемой когорте

Характеристика	Мужчины		Женщины		Оба пола	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Общее количество	16 686	100,0	5687	100,0	22 373	100,0
Мигранты	7211	43,2	2017	35,5	9228	41,2
Резиденты	9413	56,4	3657	64,3	13 070	58,4
Неизвестно	62	0,4	13	0,2	75	0,3

Таблица 2

Жизненный статус в исследуемой когорте

Жизненный статус	Мужчины		Женщины		Оба пола	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Живы	6113	36,6	2745	48,3	8858	39,6
Умерли	9674	58,0	2670	46,9	12 344	55,2
Потеряны из наблюдения	899	5,4	272	4,8	1171	5,2
Всего ...	16 686	100,0	5687	100,0	22373	100,0

Таблица 3

Количество первых и последующих случаев рака в когорте, включая НМРК

Количество выявленных ЗНО	Мужчины		Женщины		Оба пола	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1	1671	93,6	642	93,7	2313	93,6
2	104	5,8	42	6,1	146	5,9
3	9	0,5	0	0,0	9	0,4
4	1	0,1	1	0,1	2	0,1
5	1	0,1	0	0,0	1	0,0
Всего ...	1786	100,0	685	100,0	2471	100,0

Около 60% когорты работников с известным жизненным статусом, профессиональным маршрутом и медицинской информацией. Информация о жизненном статусе работников представлена в табл. 2.

Исходя из полученной информации, 5,2% случаев, потерянных из наблюдения, были исключены из анализа. Процедура сбора и проверки данных о жизненном статусе, профессиональном маршруте, медицинской информации была описана в [6], а дозиметрическая характеристика когорты дана в [7].

Модель избыточного относительного риска была создана на основании предположения, что воздействие профессионального излучения увеличивает риск возникновения солидного рака. Пуассоновская регрессия, реализованная в модуле Amfit статистического пакета EpiSure [8], использована в анализе. Модель состояла из «фонового» и «избыточного» компонентов:

$$\lambda = \lambda_0 \cdot [1 + \text{ERR}],$$

где λ – показатель заболеваемости ЗНО; λ_0 – показатель фоновой заболеваемости ЗНО; ERR – избыточный относительный риск.

Нерадиационными факторами, влияющими на фоновый уровень λ_0 в модели, являются пол, возраст, курение и возраст представителей когорты. Для того чтобы оценить влияние последующих ЗНО, в модель фоновой заболеваемости введена категориальная

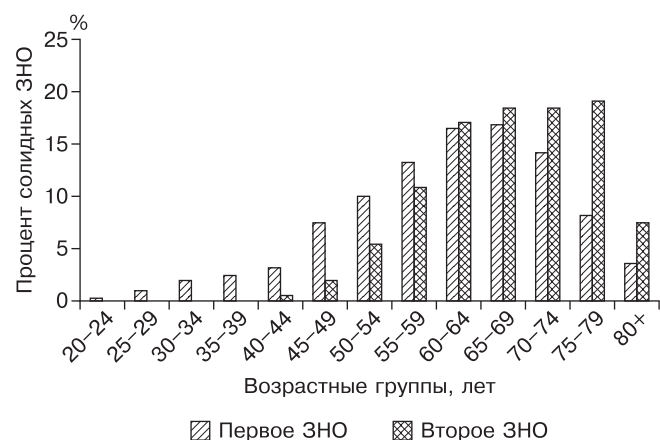


Рис. 1. Распределение 1-го и 2-го диагнозов ЗНО по возрасту больных на момент диагностики (в том числе НМРК).

Таблица 4

Второй и третий последующие случаи рака (МКБ-9) и время между диагнозами

1-е ЗНО	2-е ЗНО	Период между 1-м и 2-м диагнозами, годы	3-е ЗНО	Период между 2-м и 3-м диагнозами, годы	Период между 1-м и 3-м диагнозами, годы
151	140	5	162	10	15
153	182	27	189	10	37
153	162	20	189	3	23
161	153	9	185	5	14

переменная, описывающая количество диагностированных в течение жизни злокачественных опухолей с момента 1-го диагноза до даты окончания наблюдения с периодом времени между первым и последующим диагнозами ЗНО, равным 0, 2 и 5 лет. В анализе была использована линейная модель зависимости доза–эффект.

Результаты

Количество случаев первых и последующих ЗНО в исследуемой когорте с распределением по полу представлено в табл. 3.

Доля вторых и последующих случаев рака среди всех онкологически больных работников составила 6,4%. Большинство из них (92,4%) имеют 2 диагноза солидных ЗНО за период наблюдения. Среди всех 158 случаев повторных ЗНО в 12 (8%) было диагностировано от 3 до 5 опухолей у одного пациента. Наличие 3–5 последующих диагнозов ЗНО было связано с опухолями кожи немеланомного типа (немеланомный рак кожи – НМРК). В 42 (27%) случаях НМРК был диагностирован после обнаружения первой солидной опухоли, в остальных случаях базально-клеточный рак предшествовал диагнозу солидной опухоли. Различия в распределении диагностики первого и последующего рака в зависимости от возраста больных показано на рис. 1.

На рис. 1 видно, что распределение первых и повторных ЗНО по возрасту больных несколько различается. Наибольший процент вторых и последующих диагнозов рака регистрировался начиная с возраста 60 лет. Средний период между 1-м и 2-м (последующим) ЗНО в когорте составил 5,9 года.

При возникновении в настоящее время нового случая базально-клеточного рака кожи у больных, ранее снятых с учета, новый случай регистрируется

Таблица 5

ОР для 2-го рака с различным периодом лага и ИОР/Гр для внешнего гамма-облучения (ИОР_γ) и внутреннего альфа-облучения (ИОР_α) ($p < 0,05$)

Лаг-период, годы	ОР (95% ДИ)	ИОР _α (95% ДИ)	ИОР _γ (95% ДИ)
0	4,0 (3,6; 4,5)	0,5 (0,31; 0,65)	0,08 (0,02; 0,2)
2	4,2 (3,6; 4,7)	0,5 (0,32; 0,67)	0,08 (0,02; 0,2)
5	4,6 (3,9; 5,3)	0,51 (0,34; 0,7)	0,09 (0,02; 0,2)

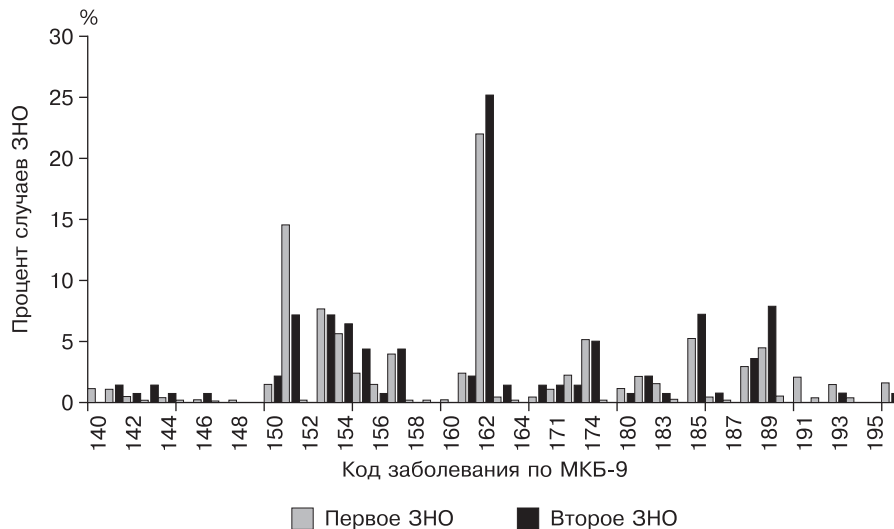


Рис. 2. Структура заболеваемости 1-м и 2-м ЗНО в когорте атомщиков (за исключением НМРК).

как прогрессирование заболевания и больной ставится на учет повторно с диагнозом, установленным ранее. В период, к которому относится настоящее исследование, данная система учета НМРК не применялась, поэтому множественный рак кожи не меланомного типа был исключен из анализа.

После исключения из анализа НМРК общее количество метакронных случаев рака составило 116, а максимальное количество последующих злокачественных опухолей у одного человека сократилось до 3. В одном случае период между 1-м и 2-м диагнозом ЗНО одного типа составлял 23 года: диагноз 1-го рака молочной железы был установлен в 1952 г., затем тот же тип рака молочной железы был обнаружен в 1975 г. В другом случае период времени между первым и последующим раком (различных локализаций) составил более 40 лет. В шести случаях, когда последующим диагнозом являлся рак легкого, период времени между 1-м и 2-м диагнозом составлял от 1 до 6 лет.

Около 66% всех вторых и последующих случаев рака были диагностированы у рабочих, нанятых в период с 1948 по 1954 г. В течение этого периода уровни производственного облучения были значительными.

Средний период времени между 1-м и 2-м ЗНО в случае, когда последующая опухоль поражала легкое, составил 5,4 года. Для рака желудка этот период составил 16,6 года, а для рака предстательной железы – 9,3 года. Период времени между 1-м и 2-м диагнозом для 4 человек с тремя ЗНО, диагностированными в течение жизни, приведен в табл. 4.

Как видно из табл. 4, период между диагностикой первой и последующих солидных опухолей варьирует в широких пределах, причем средняя продолжительность времени между 1-м и 2-м ЗНО (15,3 года) была более чем в 2 раза выше по сравнению с периодом между возникшими 2-м и 3-м раком (7 лет) для лиц с тремя ЗНО, диагностированными в течение жизни. Для анализа риска случаев 2-го рака 4 случая с тремя диагнозами ЗНО были исключены из исследования.

Наиболее распространенными локализациями в структуре вторых солидных опухолей были рак легкого (25,3%), рак желудка (9,1%) и рак предстательной железы (8,1%). Структура заболеваемости 1-м и 2-м раком, за исключением НМРК, показана на рис. 2.

Полученные данные о заболеваемости были описаны многофакторной моделью, в которой с использованием регрессии Пуассона на основании функции максимального правдоподобия в программном модуле Amfit рассчитаны коэффициенты фонового и избыточного относительного риска (ОР). Результаты ОР 2-го рака, а также оценка избыточного относительного риска (ИОР) на 1 Гр внешнего гамма-облучения и внутреннего альфа-облучения приведены в табл. 5.

Как следует из табл. 5, ОР смерти для лиц с диагностированными вторыми ЗНО был примерно в 4 раза выше по сравнению с таковым у работников, имеющих единственный диагноз ЗНО, среди всех возрастных групп от 18 до 85 лет в исследуемой когорте. Оценка ОР в зависимости от выбранного периода лага изменяется одновременно с увеличением неопределенности.

Обсуждение

Поскольку время начала индукции в организме канцерогенного процесса в каждом отдельном случае оценить не представляется возможным, мы не можем установить, какая из диагностированных первично-множественных метакронных опухолей возникла первой, а какая – второй. Тем не менее предполагалось, что в большинстве случаев выявленные опухоли диагностированы в порядке их возникновения. Вместе с тем случаи, в которых период между 1-м и 2-м диагнозами ЗНО был менее 1 года (лаг 0 лет), не следует расценивать как условие синхронности возникновения опухолей.

Полученные в настоящем исследовании результаты могут свидетельствовать о канцерогенном действии предшествующего рака. Наряду с этим существует и обратная причинно-следственная связь, которая может повлиять на риск обнаружения 2-го рака: пациенты с впервые диагностированным ЗНО находятся под наблюдением онколога, что может повышать вероятность выявления последующего рака. Этот факт уже был описан нами в исследовании риска медицинского облучения, проведенном среди работников предприятия [9–10], и его можно охарактеризовать как эффект диспансеризации. С другой стороны, лучевая и химиотерапия, получаемая пациентом по поводу 1-й опухоли, может играть существенную роль в индукции последующего рака. Данные о лучевой и химиотерапии находятся в процессе сбора и верификации и не представлены в данном исследовании. Сравнение полученных результатов с оценками риска, проведенными в исследовании [2], указывает на различия коэффициента ОР для всех возрастов, однако ин-

терпретация данных результатов ограничена из-за различных характеристик возрастного распределения в сравниваемых популяциях.

Заключение

В 92,4% случаев максимальное количество первично-множественных метахронных ЗНО (за исключением НМРК) в исследуемой когорте составило 2. Наличие предшествующего диагноза ЗНО у работников атомной промышленности в 4 раза повышает риск обнаружения 2-го рака.

Благодарность. Авторы выражают благодарность Сергею Анатольевичу Романову, директору Южно-Уральского института биофизики, и профессору Нине Александровне Кошурниковой, главному научному сотруднику лаборатории радиационной эпидемиологии, за поддержку и координацию.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., ред. *Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России. 2015. ISBN 978-5-85502-205-6.
2. Curtis R.E., Freedman D.M., Ron E., Ries L.A.G., Hacker D.G., Edwards B.K. et al., Eds. *New Malignancies Among Cancer Survivors: SEER Cancer Registries, 1973–2000. National Cancer Institute*. NIH Publ. No. 05-5302. Bethesda; 2006.
3. Джойнер М.С., Ван дер Когель О.Дж., ред. *Основы клинической радиобиологии*. Пер. с англ. М.: БИНОМ, Лаборатория знаний; 2013.
4. Sokolnikov M. E., Gilbert E. S., Preston D. L., Ron E., Shilnikova N. S. et al. Lung, liver and bone cancer mortality in Mayak workers. *Int. J. Cancer*. 2008; 123: 905–11.
5. Осипов М.В., Сокольников М.Э. Оценка риска смертности от злокачественных новообразований органов желудочно-кишечного тракта у работников ПО «Маяк». *Вопросы радиационной безопасности*. 2014; (1): 76–83.
6. Koshurnikova N.A., Shilnikova N.S., Okatenko P.V. Characteristics of the Cohort of Workers at the Mayak Nuclear Complex. *Radiat. Res*. 1999; 152: 352–62.
7. Khokhryakov V.V., Khokhryakov V.F., Suslova K.G. et al. Mayak Worker Dosimetry System 2008 (MWDS-2008): Assessment of internal dose from measurement results of plutonium activity in urine. *Hlth Phys*. 2013; 104 (4): 366–78.

8. Preston D.L. *Epicure User's Guide*. USA.
9. Osipov M.V. An approach to assess the carcinogenic risk from medical exposure in «Mayak» worker cohort. In: *Radioactive Sources and Radiation Exposure Effects on the Mayak PA Workers and Population Living in the Area of Nuclear Facility Influence*. Chelyabinsk: Chelyabinsk Publishing House; 2014; VI: 110–20.
10. Осипов М.В., Сокольников М.Э. Проблемы оценки канцерогенного риска медицинского облучения в когорте персонала предприятия ядерно-промышленного комплекса. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2015; 60 (6): 60–6.

REFERENCES

1. Caprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V., Eds. *Malignant Neoplasms in Russia in 2013 (Morbidity and Mortality)*. Moscow: MNI OI PA Hertsen – a Branch of the State Organization «FMITS P.A. Hertsen» Russian Ministry of Health. 2015. ISBN 978-5-85502-205-6. (in Russian)
2. Curtis R.E., Freedman D.M., Ron E., Ries L.A.G., Hacker D.G., Edwards B.K. et al., Eds. *New Malignancies Among Cancer Survivors: SEER Cancer Registries, 1973–2000. National Cancer Institute*. NIH Publ. No. 05-5302. Bethesda; 2006.
3. Joyner M.S., Van der Kogel O.J., eds. *Fundamentals of Clinical Radiobiology*: Transl. from Engl. Moscow: BINOM, Bean Knowledge Laboratory; 2013. (in Russian)
4. Sokolnikov M. E., Gilbert E. S., Preston D. L., Ron E., Shilnikova N. S. et al. Lung, liver and bone cancer mortality in Mayak workers. *Int. J. Cancer*. 2008; 123: 905–11.
5. Osipov M.V., Sokolnikov M.E. Digestive tract cancer risk assessment among «Mayak» PA workers. *Voprosy radiatsionnoy bezopasnosti*. 2014; (1): 76–83. (in Russian)
6. Koshurnikova N.A., Shilnikova N.S., Okatenko P.V. Characteristics of the Cohort of Workers at the Mayak Nuclear Complex. *Radiat. Res*. 1999; 152: 352–62.
7. Khokhryakov V.V., Khokhryakov V.F., Suslova K.G. et al. Mayak Worker Dosimetry System 2008 (MWDS-2008): Assessment of internal dose from measurement results of plutonium activity in urine. *Hlth Phys*. 2013; 104 (4): 366–78.
8. Preston D.L. *Epicure User's Guide*. USA.
9. Osipov M.V. An approach to assess the carcinogenic risk from medical exposure in «Mayak» worker cohort. In: *Radioactive Sources and Radiation Exposure Effects on the Mayak PA Workers and Population Living in the Area of Nuclear Facility Influence*. Chelyabinsk: Chelyabinsk Publishing House; 2014; VI: 110–20.
10. Osipov M.V., Sokolnikov M.E. Problems of assessment of carcinogenic risk of medical exposure in a cohort of nuclear personnel. *Meditsinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost'*. 2015; 60 (6): 60–6. (in Russian)

Поступила 01.04.16
Принята к печати 21.04.16