

# Риск развития злокачественных новообразований толстого кишечника в Уральской когорте аварийно-облученного населения

С.С. Силкин, Л.Д. Микрюкова

Уральский научно-практический центр радиационной медицины  
Федерального медико-биологического агентства России, Челябинск, Россия

*Злокачественные новообразования толстого кишечника (ободочной кишки, прямой кишки, ректосигмоидного соединения и ануса) являются одной из самых распространенных локализаций. Помимо основных факторов риска развития онкологии данной локализации (нарушения в диете, ожирение, употребление алкоголя и табака, контакт с некоторыми химическими веществами), ряд авторов отмечают в своих исследованиях влияние ионизирующего излучения. Целью данного исследования являлась прямая оценка избыточного относительного риска заболевания злокачественными новообразованиями толстого кишечника у населения, подвергшегося длительному хроническому облучению преимущественно в диапазоне малых доз и низкой мощности дозы, входящего в Уральскую когорту аварийно-облученного населения. Материалы и методы: аналитическая когорта включала 47 282 человека, период наблюдения – 63 года (с 1956 по 2018 г.), число человеко-лет под риском – 1 292 930. Территория наблюдения за заболеваемостью ограничена 5 районами Челябинской области, городами Челябинском и Озерском. За период с 1956 по 2018 гг. на территории наблюдения зарегистрировано 462 случая заболевания злокачественными новообразованиями толстого кишечника. В качестве реперной использовалась доза на толстый кишечник. Средняя поглощенная доза составила 69 мГр, максимальная – 1824 мГр. Анализ проводился с использованием программ статистического пакета EpiSurv методом Пуассоновской регрессии с применением простой параметрической модели избыточного относительного риска. Значимость результатов оценивалась методом максимального правдоподобия с 95% вероятностью. Результаты: у членов Уральской когорты аварийно-облученного населения выявлена зависимость базовых уровней заболеваемости злокачественными новообразованиями толстого кишечника от таких факторов, как пол ( $p < 0,001$ ), национальность ( $p = 0,001$ ), достигнутый возраст ( $p < 0,001$ ), образование ( $p < 0,001$ ), год рождения членов когорты ( $p < 0,001$ ), наличие рака у родственников первой линии ( $p = 0,03$ ). Анализ риска не выявил статистически значимой дозовой зависимости избыточного относительного риска заболеваний злокачественными новообразованиями всего толстого кишечника, так же, как и не было выявлено значимой зависимости избыточного риска заболеваний злокачественными новообразованиями ободочной кишки, прямой кишки. Проведена оценка влияния модифицирующих факторов на величину радиогенного риска. Оценка избыточного относительного риска развития злокачественных новообразований толстого кишечника в данной когорте проводится впервые.*

**Ключевые слова:** Уральская когорта аварийно-облученного населения (УКАОН), злокачественные новообразования толстого кишечника, избыточный относительный риск, облученное население.

## Введение

Злокачественные новообразования (ЗНО) толстого кишечника занимают одно из лидирующих мест в структуре онкологической заболеваемости в мире и в России. По данным IARC (Международного агентства по изучению рака), в мире ежегодно регистрируется более 1 млн заболевших раком данной локализации [1]. В России ЗНО ободочной кишки (7,1%) и прямой кишки, ректосигмоидного соединения (РСС), ануса (5,1%) находятся на 5-м и 7-м местах соответственно среди самых распространенных локализаций ЗНО в общей (оба пола) структуре онкологической заболеваемости. Среди мужского населения эти локализации занимают 5-е и 6-е места (ободочной киш-

ки – 7%, прямой кишки, РСС и ануса – 5,8%), у женщин – ЗНО ободочной кишки на 4-м месте – 7,2%, ЗНО прямой кишки, РСС и ануса – на 6-м месте (4,6%). В динамике наблюдается повышение заболеваемости ЗНО данных локализаций. За последнее десятилетие прирост ЗНО ободочной кишки по России составил 25,3%, ЗНО прямой кишки, РСС, ануса – 15,5%. Среднегодовой прирост составляет 1,4–2,2% [2].

Основными факторами риска развития ЗНО толстого кишечника являются возраст (коэффициенты заболеваемости резко возрастают после 50-летнего возраста и достигают пика в возрасте 85 лет и старше, средний возраст пациентов составляет 67 лет) [2], нарушения в диете

**Силкин Станислав Сергеевич**

Уральский научно-практический центр радиационной медицины

Адрес для переписки: 454141, г. Челябинск, ул. Воровского, 68-А; E-mail: ssilkin@urcrm.ru

(чрезмерное потребление жиров, мясных продуктов с высоким содержанием миоглобина), употребление алкоголя и табакокурение, низкая двигательная активность и ожирение [3]. ЗНО толстого кишечника встречаются чаще у мужчин, чем у женщин, и эта разница наиболее выражена в возрасте 65–74 лет, в котором соотношение заболеваемости у мужчин и женщин составляет 17 к 10 [4].

Как известно, слизистая желудочно-кишечного тракта отличается высокой пролиферативной способностью, следовательно, является чувствительной к действию ионизирующего излучения. Помимо этого, толстый кишечник является органом, который активно участвует в выведении радионуклидов. Именно в толстом кишечнике радионуклиды задерживаются на наиболее длительное время.

В некоторых исследованиях отмечается влияние ионизирующего излучения на риск развития ЗНО толстого кишечника. У лиц, переживших атомную бомбардировку в Японии, отмечено повышение риска на 53% по отношению к общей популяции [5]. Кроме того, повышение риска развития ЗНО прямой кишки и толстого кишечника отмечается среди пациентов, которые перенесли лучевую терапию по поводу ЗНО органов малого таза [6,7]. В когорте INWORKS (работники атомной промышленности из США, Великобритании и Франции) было отмечено повышение избыточного относительного риска (ИОР) заболеваний ЗНО толстого кишечника и прямой кишки, но зависимость от дозы была статистически не значимой [8].

**Цель исследования** – получение прямых оценок радиогенного риска заболеваний ЗНО толстого кишечника в Уральской когорте аварийно-облученного населения (УКАОН) за период с 1956 по 2018 г.

УКАОН включает в себя лиц, облученных на Южном Урале на территории Челябинской и Курганской областей в период с начала 1950 г. по конец 1960 г. в результате 2 радиационных аварий (сброс жидких радиоактивных отходов в реку Течу и авария 1957 г. в хранилище жидких радиоактивных отходов, которая привела к образованию Восточно-Уральского радиоактивного следа (ВУРСа) [9].

Данная работа является продолжением серии публикаций, посвященных анализу риска развития органоспецифических ЗНО у членов УКАОН. Ранее аналогичных исследований среди облученных на Южном Урале не проводилось в связи с недостаточной статистикой.

### Материалы и методы

Сбор информации о заболеваемости ЗНО на постоянной основе проводился в УНПЦ РМ с 1956 г. на территории 5 районов Челябинской области (Кунашакский, Аргаяшский, Сосновский, Каслинский и Красноармейский), а также городов Челябинска и Озерска. Эти территории определяли территорию наблюдения за заболеваемостью ЗНО в УКАОН. Период наблюдения был ограничен началом 1956 г., когда началась официальная регистрация ЗНО в Челябинской области. В соответствии с этим из аналитической когорты были исключены лица со случаями заболеваний ЗНО, зарегистрированные до 1956 г. (начало наблюдения) и после 2018 г. (конец периода наблюдения). Также были исключены лица, которые не проживали на территории наблюдения за заболеваемостью в период с 1956 по 2018 г. В конечном итоге численность когорты для анализа ра-

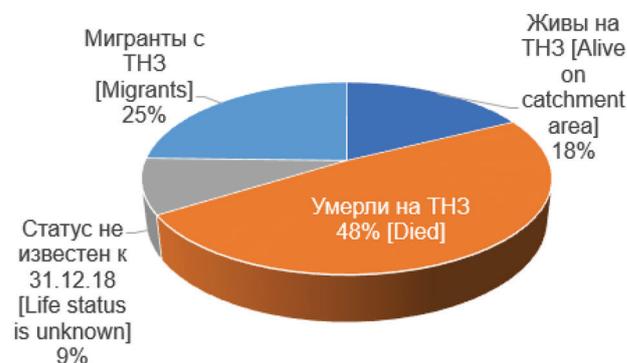
диогенного риска заболеваний ЗНО толстого кишечника составила 47 282 человека.

Демографические характеристики когорты УКАОН для анализа риска заболеваний ЗНО толстого кишечника представлены в таблице 1.

В когорте преобладают женщины (55%), русские составляют 64%. На начало наблюдения в когорте преобладают лица молодого возраста (до 40 лет) – 78%. Из общего числа члены когорты, облученные в прибрежных населенных пунктах реки Течи, составляют 58%, облученные на ВУРСе – 42%.

### Жизненный статус

Жизненный статус членов когорты на конец периода наблюдения представлен на рисунке 1.



**Рис. 1.** Жизненный статус членов УКАОН на 31 января 2018 г. [Fig. 1. Life status of the cohort members at January 31, 2018]

Известно, что к концу 2018 г. живыми на территории наблюдения за заболеваемостью оставались 8329 (18%) человек, умерло 22 942 (48%) человека. У 92% умерших известна причина смерти (имеются акты о смерти). Статус не известен у 4401 (9%) человек. Мигрантами с территории наблюдения являются 11 610 (25%) человек.

### Случаи ЗНО

С 1956 г. информация о случаях ЗНО собиралась на важных носителях. Начиная с 2006 г., осуществлялось сопоставление данных ракового регистра Уральского научно-практического центра радиационной медицины (УНПЦРМ) с популяционным регистром Челябинского областного онкологического диспансера. Основными источниками служили извещения о впервые выявленном случае ЗНО и медицинские свидетельства о смерти. Дополнительными источниками выступали данные о ЗНО из других медицинских документов (информация из Межведомственного экспертного совета, данные ВТЭК, медицинская документация клиники УНПЦРМ – истории болезни, амбулаторные карты, выписные эпикризы из других лечебных учреждений).

Всего на территории наблюдения за заболеваемостью за период с 1956 по 2018 г. было зарегистрировано 462 случая ЗНО толстого кишечника (включая слепую, ободочную и сигмовидную кишки, прямую кишку, ректосигмоидное соединение), из них 221 случай ЗНО ободочной кишки, 187 случаев прямой кишки. Распределение случаев ЗНО толстого кишечника по полу, этнической принадлежности, возрасту на начало облучения представлено в таблице 2.

Демографические характеристики когорты УКАОН за период с 1956 по 2018 г.

Таблица 1

[Table 1

**Demographic characteristics of the SUPER cohort for 1956–2018]**

Характеристики [Characteristics]	Человек в когорте [Persons]	На территории наблюдения [On catchment area]		
		Человеко-лет [Person-years]	Доза на ободочную кишку, Гр [Colon dose, Gy]	
			Средняя [Mean]	Максимальная [Maximum]
<i>Пол [Sex]</i>				
Мужчины [Male]	21 191	551 249	0,07	1,72
Женщины [Female]	26 091	741 681	0,07	1,82
<i>Этническая принадлежность [Ethnicity]</i>				
Татары и башкиры [Tatars and Bashkirs]	17 007	566 478	0,09	1,36
Русские [Russians]	30 275	726 452	0,06	1,82
<i>Достигнутый возраст, лет [Attained age, years]</i>				
< 40	36 808	556 093	0,06	1,82
≥ 40	10 474	736 838	0,08	1,66
<i>Авария, приведшая к облучению [Accident of exposure]</i>				
Облученные на реке Тече [Techa River exposed]	27 337	849 934	0,10	1,82
Облученные на ВУРСе [EURT exposed]	19 945	442 997	0,02	0,23
Вся когорта [Total]	47 282	1 292 930		

Таблица 2

Распределение случаев ЗНО толстого кишечника в УКАОН в зависимости от демографических характеристик за период с 1956 по 2018 г.

[Table 2

**Distribution of cases of colon cancer in the cohort depending on demographic characteristics for 1956–2018]**

Характеристики [Characteristics]	ЗНО ободочной кишки (C18) [Colon cancer cases]	ЗНО прямой кишки (C20) [Rectum cancer cases]	ЗНО других отделов толстого кишечника (ректосигмоидное соединение, задний проход, анальный канал) (C19, C21) [Cancer of other parts of the large intestine (rectosigmoid, anus, anal canal)]	Всего ЗНО толстого кишечника (C18-C21) [Total colon cancer cases]
<i>Пол [Sex]</i>				
Мужчины [Male]	84	98	25	207
Женщины [Female]	137	89	29	255
<i>Этнические группы [Ethnicity]</i>				
Татары и башкиры [Tatars and Bashkirs]	79	59	25	163
Русские [Russians]	142	128	29	299
<i>Достигнутый возраст, лет [Attained age, years]</i>				
< 40	4	1	0	5
≥ 40	217	186	54	457
<i>Авария, приведшая к облучению [Accident of exposure]</i>				
Облученные на реке Тече [Techa River exposed]	147	137	39	323
Облученные на ВУРСе [EURT exposed]	74	50	15	139
Вся когорта [Total]	221	187	54	462

На рисунке 2 показаны методы верификации диагнозов в изучаемой когорте лиц со злокачественными новообразованиями кишечника за 63-летний период наблюдения. Среди всей исследуемой когорты за весь период наблюдения (с 1956 по 2018 г.) доля диагнозов, верифицированных только на основании свидетельств о смерти, составила 12% (55 случаев). Диагноз подтверждён морфологическими методами исследования в 69% от всех случаев ЗНО данной локализации, инструментальными методами исследования – в 8%, только на основании клинических методов – в 11%. В сумме морфологический и инструментальный методы исследования за весь период наблюдения составили 77% от всех способов подтверждения диагноза ЗНО толстого кишечника. За последние годы наблюдения процент морфологических и инструментальных методов подтверждения ЗНО толстого кишечника значительно выше – 85%. Учитывая факт, что часть информации о случаях ЗНО была получена на основе ретроспективных данных, эти показатели качества следует считать удовлетворительными.

Дозы

Для расчета доз облучения использовалась разработанная в УНПЦ РМ дозиметрическая система TRDS-2016 [10]. Она позволяет рассчитать дозы облучения 23 органов с учетом внешнего и внутреннего облучения, а также истории проживания членов когорты, пола, возраста каждого человека. Расчет дозы осуществляется для  $^{90}\text{Sr}$ ,  $^{89}\text{Sr}$ ,  $^{137}\text{Cs}$ ,  $^{95}\text{Zr}$ ,  $^{95}\text{Nb}$ ,  $^{144}\text{Ce}$ ,  $^{103}\text{Ru}$ ,  $^{106}\text{Ru}$ . В системе учитывались рацион питания, а также метаболизм, связанный с возрастом и размерами тела [11–13].

В качестве реперной в анализе была использована поглощенная доза на толстый кишечник. Индивидуальная доза на толстый кишечник рассчитывалась с момента вступления человека в когорту до момента последнего известного жизненного статуса или смерти. Для анализа заболеваемости учитывалась доза, накопленная к моменту диагноза ЗНО с учетом минимального латентного периода. Средняя поглощенная доза на толстый кишечник у членов УКАОН составила 69 мГр, максимальная – 1824 мГр.

Статистические методы

Для проведения многофакторного анализа и стратификации данных использовался статистический пакет EPICURE (программы Amfit и Datab).

В программе Datab все случаи ЗНО толстого кишечника и человеко-годы были стратифицированы по следующим характеристикам: полу, этнической принадлежности (русские, татары и башкиры), факту переселения, году рождения членов когорты (до 1937 г. и после), календарному периоду (7 пятилетних периодов с 1956 по 2018 г.), возрасту начала облучения (0–9, 10–19, 20–39, 40–59, 60 лет и старше), принадлежности к аварии, в которой произошло облучение (река Теча, ВУРС, обе аварии), территории наблюдения, наличию ЗНО у родственников первой линии родства (есть ЗНО, нет, не известно), образованию (начальное, среднее или высшее образование, не известно), курению (курит, не курит, курил, но бросил, не известно), ожирению (нет, есть, не известно), городской/сельский житель (городским считался житель, который после миграции из сельской местности прожил в городе

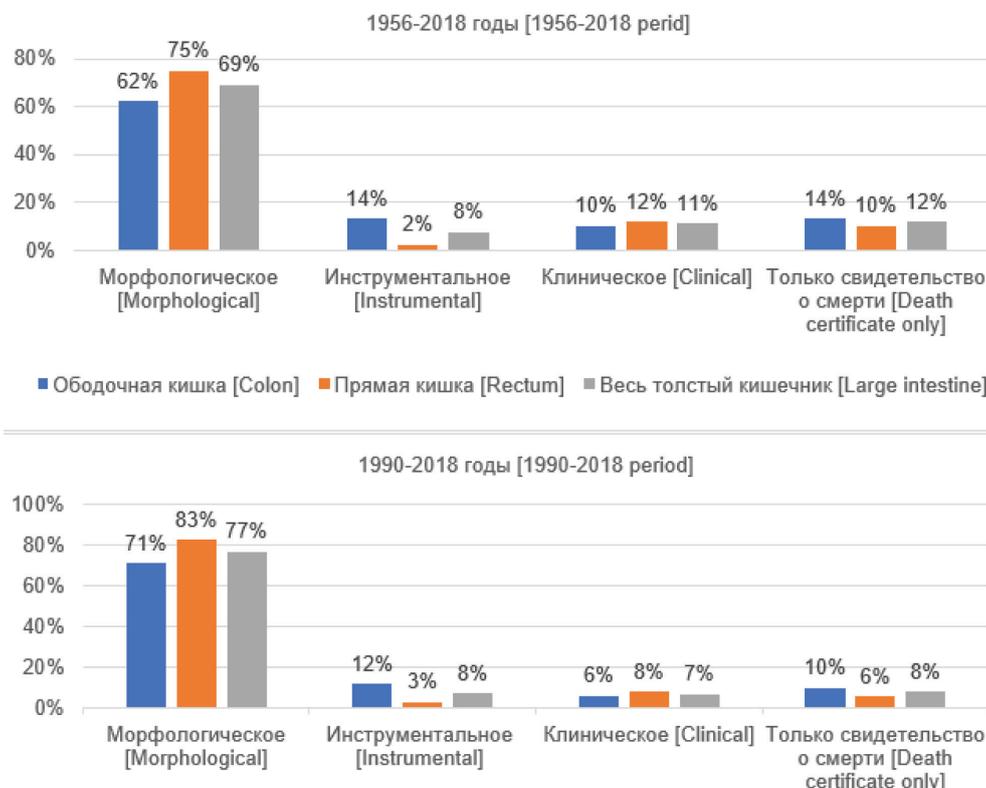


Рис. 2. Методы верификации случаев ЗНО [Fig. 2. Verifying methods of cancer cases]

не менее 10 лет). Также была проведена стратификация случаев ЗНО и человеко-лет по дозовым группам с нижней границей дозы (0, 2, 10, 20, 50, 100, 200, 500, более 500 мГр).

Базовые уровни оценивались в программе Amfit. Она позволяет провести многофакторный анализ и оценить одномоментное влияние сразу нескольких факторов на показатели заболеваемости ЗНО, независимо от дозы, а также оценить статистическую значимость каждого из факторов.

Расчет избыточного относительного риска (ИОР) проводился в программе Amfit. Для расчета использовалась простая параметрическая модель ИОР:

$$\lambda(a,d,z)=\lambda_0(a,z_0)(1+p(d)\varepsilon(z_1)) \quad (1)$$

где  $\lambda(a,d,z)$  – общий риск заболеваний ЗНО в зависимости от достигнутого возраста (a), дозы (d) и других факторов (z);  $z_0$  – другие факторы, которые могут влиять на базовые уровни ( $\lambda_0$ );  $z_1$  – факторы, которые могут модифицировать ИОР. Избыточный риск описывается как произведение функции дозового ответа  $p(d)$  на функцию модификации эффекта ( $\varepsilon(z_1)$ ).

### Результаты исследования

#### Оценка зависимости заболеваемости ЗНО толстого кишечника от характеристик, не связанных с облучением

Для оценки влияния различных нерадиационных факторов на базовые уровни заболеваемости ЗНО толстого кишечника в программе Amfit были протестированы все доступные факторы, по которым была проведена стратификация. Для заболеваемости ЗНО ободочной кишки статистически значимыми факторами были: принадлежность к этнической группе ( $p=0,047$ ), год рождения членов когорты ( $p<0,001$ ), пол, связанный с возрастом ( $p<0,001$ ), образование ( $p<0,001$ ).

В случае заболеваемости ЗНО прямой кишки факторами, влияющими на базовые уровни, выступали: пол ( $p<0,001$ ), этническая принадлежность ( $p=0,001$ ), наличие ЗНО у родственников первой линии родства ( $p=0,03$ ), год рождения членов когорты ( $p<0,001$ ), достигнутый возраст ( $p<0,001$ ).

При анализе заболеваемости ЗНО всего толстого кишечника вместе (ободочной кишки, прямой кишки, ректосигмоидного соединения и ануса) оценка факторов, включаемых в модель расчета базовых уровней, показала статистически значимое влияние на величину коэффициентов заболеваемости ЗНО толстого кишечника при одновременном включении в модель следующих параметров: пол ( $p<0,001$ ), национальность ( $p=0,004$ ), образование ( $p<0,001$ ), наличие ЗНО у родственников

первой линии родства ( $p=0,03$ ), достигнутый возраст ( $p<0,001$ ).

Все статистически значимые переменные в итоге были включены в конечную модель оценки дозовой зависимости.

#### Оценка дозовой зависимости

Анализ риска заболеваний ЗНО всего толстого кишечника, ЗНО ободочной и прямой кишки у членов когорты УКАОН проводился с использованием дозы на толстый кишечник. В программе Amfit протестированы виды зависимости заболеваний ЗНО от дозы (линейная, квадратичная и линейно-квадратичная). В результате было получено, что, несмотря на отсутствие значимых величин, риска, дозовая зависимость лучше описывалась линейной моделью. Квадратичная модель ( $p>0,5$ ) так же, как и добавление квадратичного компонента к линейной модели, были статистически не значимы ( $p>0,5$ ).

Расчет ИОР заболеваний всеми ЗНО толстого кишечника, ободочной кишки и прямой кишки проведен с использованием линейной модели и двухлетнего минимального латентного периода. В результате анализа получен положительный ИОР заболеваний всеми ЗНО толстого кишечника, равный 0,17/Гр, но статистически незначимый ( $p>0,5$ ; 95% ДИ: -0,61;0,95) (табл. 3).

В таблице 3 также представлены ИОР заболеваний ЗНО ободочной кишки, который был отрицательным (-0,26/Гр) и статистически не значимым ( $p>0,5$ ; 95% ДИ: -1,22;0,71), а также ИОР заболеваний ЗНО прямой кишки, который был положительным (0,36), но статистически не значимым ( $p>0,5$ ; 95% ДИ: -0,91;1,62).

Была проведена оценка возможной модификации величины риска заболевания ЗНО всего толстого кишечника и отдельно ЗНО ободочной кишки и прямой кишки нерадиационными факторами (пол, этническая принадлежность, факт переселения, принадлежность к облученному населению в населенных пунктах на реке Тече/ВУРСа, принадлежность к поколению облученных, курение, индекс массы тела, городской житель/сельский житель, наличие ЗНО у родственников первой линии родства, период наблюдения, образование, достигнутый возраст, возраст начала облучения). В результате не было выявлено статистически значимых величин ИОР для данных локализаций в различных группах населения при оценке возможной модификации эффектов.

### Обсуждение

Анализ риска заболеваний ЗНО толстого кишечника и отдельных его частей проведен впервые. Исследования, посвященные риску развития ЗНО различных локализа-

Таблица 3  
Величина избыточного относительного риска заболеваний ЗНО толстого кишечника в УКАОН

Table 3

ERR values of colorectal cancer incidence]			
Локализация [Localization of cancer]	ИОР/ Гр [ERR/Gy]	P	95% ДИ [95% CI]
Ободочная кишка (C18) [Colon]	-0,26	>0,5	-1,22;0,71
Прямая кишка (C20) [Rectum]	0,36	>0,5	-0,91;1,62
Весь толстый кишечник (C18-C21) [Whole large intestine]	0,17	>0,5	-0,61;0,95

ций, стали возможны благодаря объединению облученного населения в 2 радиационных авариях, произошедших на Южном Урале, в одну когорту. Это способствовало увеличению статистической силы исследования за счет увеличения численности изучаемой популяции, увеличению количества анализируемых случаев заболеваний ЗНО.

Интерес к риску развития ЗНО пищеварительной системы в целом и толстого кишечника в частности у лиц, подвергшихся воздействию ионизирующего излучения, обусловлен широким распространением данной локализации ЗНО как у облученных лиц, так и у всего населения. Показано, что по данным Российского государственного медико-дозиметрического регистра 35,5% от всех ЗНО, выявленных у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, приходится на ЗНО пищеварительной системы [14]. Однако литературные данные, посвященные радиогенному риску развития ЗНО толстого кишечника, содержат противоречивую информацию относительно наличия значимой зависимости «доза – эффект», и их крайне мало.

Исследования в японской когорте LSS свидетельствуют о связи риска развития ЗНО толстого кишечника с дозой внешнего облучения по данным как заболеваемости, так и смертности. В работе Pierce D.A., Shimizu Y., Preston D.L. et al. показан статистически значимый риск смерти от ЗНО толстого кишечника, равный 0,51/Гр (90% ДИ: 0,25;0,86). ИОР смерти от ЗНО прямой кишки был отрицательным и статистически не значимым (-0,03, 90% ДИ: n/a;0,26) [15]. Sugiyama H., Misumi M., исследовавшие заболеваемость колоректальным раком, обнаружили статистически значимую линейную зависимость «доза – эффект» для ЗНО всего толстого кишечника (ИОР/Гр для 70-летних лиц, подвергшихся облучению в 30-летнем возрасте, равен 0,63, 95% ДИ: 0,34;0,98). Для ЗНО прямой кишки не было выявлено значимого риска как в исследованиях японской когорты (ИОР/Гр = 0,023, 95% ДИ: -0,081;0,13) [16], в исследованиях когорт работников атомных производств [17], так и в нашем исследовании в УКАОН (ИОР был положительным, но статистически не значимым, 0,36/Гр; 95% ДИ: -0,91;1,62). Для понимания различий с японской когортой в риске заболеваний ЗНО всего толстого кишечника (в УКАОН получен незначимый положительный риск, равный 0,17/Гр; 95% ДИ: -0,61;0,95) необходимо дальнейшее изучение возможно влияния на эффект дополнительных модифицирующих факторов, а также разного влияния острого и хронического облучения, мощности дозы.

Результаты данной работы достаточно сопоставимы с таковыми, полученными в исследовании риска заболеваний солидными ЗНО в когорте реки Течи [18], в котором были получены незначимые риски для ободочной кишки (ИОР/100 мГр равен 0,01; 95% ДИ: <0;0,50) и прямой кишки (ИОР/100 мГр равен -0,00; 95% ДИ: <-0,01;0,43) без учета фактора курения и отрицательными статистически незначимыми (ИОР/100 мГр равен -0,01; 95% ДИ: <-0,02;0,45 для ободочной кишки, -0,03; 95% ДИ: <-0,03;0,37 для прямой) при учете курения.

В отчете НКДАР ООН за 2000 г. [19] рассмотрены данные о риске развития ЗНО толстого кишечника в зависимости от характера излучения и сделан вывод о низкой точности в исследованиях в диапазоне малых доз внеш-

него воздействия радиации с низкой ЛПЭ и внутреннего воздействия с низкой и высокой ЛПЭ. В отчете за 2006 г. [20] сообщается, что информации о радиогенном риске развития ЗНО прямой кишки при дозах менее 1 Гр очень мало или вообще нет, но очевиден риск при высоких дозах в десятки Гр.

Увеличение периода наблюдения в будущих исследованиях, большее количество случаев заболеваний ЗНО толстого кишечника, возможно, помогут снизить неопределенности.

### Заключение

В результате проведенного анализа не было получено доказательства дозовой зависимости заболеваемости всеми ЗНО толстого кишечника суммарно и отдельно ЗНО ободочной кишки и прямой кишки для членов УКАОН, получивших хроническое внешнее и внутреннее облучение в диапазоне доз до 1,82 Гр.

Определение ИОР в различных группах членов когорты с целью оценки возможной модификации риска в зависимости от таких факторов, как: пол, этническая принадлежность, факт переселения, принадлежность к облученному населению в населенных пунктах на реке Тече/ВУРСа, принадлежность к поколению облученных, курение, индекс массы тела, городской житель/сельский житель, наличие ЗНО у родственников первой линии родства, период наблюдения, образование, достигнутый возраст, возраст начала облучения, также не выявило значимой зависимости.

Полученные результаты могут являться дополнением знаний и количественных оценок риска ЗНО органов пищеварительной системы при длительном хроническом облучении в диапазоне доз ниже 1–2 Гр.

### Сведения о личном вкладе авторов в работу над статьей

Силкин С.С. – разработка дизайна исследования, анализ риска, интерпретация данных, написание статьи.

Микрокуова Л.Д. – участие в анализе риска, обсуждение результатов, подготовка разделов статьи.

### Благодарности

Выражаем благодарность сотрудникам биохимической лаборатории УНПЦ РМ (М.О. Дегтевой, Е.А. Шишкиной, Е.И. Толстых) за расчет оценок индивидуальных доз, а также сотрудникам отдела Базы данных «Человек» УНПЦ РМ под руководством Н.В. Старцева за данные регистров медико-дозиметрической базы данных УНПЦ РМ, а также сотрудникам эпидемиологической лаборатории и лично С.Б. Епифановой за подготовку данных к анализу.

### Информация о конфликте интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Сведения об источнике финансирования

Работа выполнена при финансовой поддержке Федерального медико-биологического агентства России в рамках реализации государственного заказа по теме «Риски развития органоспецифических новообразований при хроническом облучении в Уральской когорте аварийно-облученного населения».

Литература

1. Arnold M., Sierra M.S., Laversanne M. et al. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality // *Gut*. 2017. Vol. 66, No. 4. P. 683-691. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310912.
2. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность) / Под редакцией А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 252 с.
3. Ханевич М.Д., Хазов А.В., Хрыков Г.Н. и др. Факторы риска и профилактика колоректального рака // *Профилактическая медицина*. 2019. Т. 22, № 3. С. 107-111. DOI:10.17116/profmed201922031107
4. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // *CA Cancer Journal for Clinicians*. 2018. Vol. 68, No 6. P. 394-424.
5. Semmens E.O., Kopecky K.J., Grant E. et al. Relationship between anthropometric factors, radiation exposure, and colon cancer incidence in the Life Span Study cohort of atomic bomb survivors // *Cancer Causes Control*. 2013. Vol. 24, No. 1. P.27-37. DOI: 10.1007/s10552-012-0086-8.
6. Baxter N.N., Tepper J.E., Durham S.B. et al. Increased risk of rectal cancer after prostate radiation: a population-based study // *Gastroenterology*. 2005. Vol. 128, No 4. P. 819-24. DOI: 10.1053/j.gastro.2004.12.038. PMID: 15825064.
7. Parkin D.M., Darby S.C. Cancers in 2010 attributable to ionising radiation exposure in the UK // *British Journal of Cancer*. 2011. Vol. 105, № 2. P. 57-65. DOI: 10.1038/bjc.2011.485.
8. Richardson D.B., Cardis E., Daniels R.D. 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) // *British Medical Journal*. 2015. Vol. 351. h5359. DOI: 10.1136/bmj.h5359.
9. Силкин С.С., Крестинина Л.Ю., Старцев В.Н. и др. Уральская когорта аварийно-облученного населения // *Медицина экстремальных ситуаций*. 2019. № 3. С. 393-402.
10. Degteva M.O., Napier B.A., Tolstykh E.I. et al. Enhancements in the Techa River Dosimetry System: TRDS-2016D code for reconstruction of deterministic estimates of dose from environmental exposures // *Health Physics*. 2019. Vol. 117, № 4. P. 378-387. DOI: 10.1097/HP.0000000000001067.
11. Tolstykh E.I., Degteva M.O., Peremyslova L.M. et al. Reconstruction of long-lived radionuclide intakes for Techa riverside residents: Strontium-90 // *Health Physics*. 2011. Vol. 101, No. 1. P. 28-47.
12. Tolstykh E.I., Degteva M.O., Peremyslova L.M. et al. Reconstruction of long-lived radionuclide intakes for Techa riverside residents: 137Cs // *Health Physics*. 2013. Vol. 104, No. 5. P. 481-498.
13. Shagina N.B., Tolstykh E.I., Degteva M.O. et al. Age and gender specific biokinetic model for strontium in humans // *Journal of Radiological Protection*. 2015. Vol. 35, No. 1. P. 87-127. DOI: 10.1088/0952-4746/35/1/87.
14. Бирюков А.П., Иванов В.К., Максютов М.А. и др. Ионизирующее излучение как фактор риска развития злокачественных новообразований органов пищеварения (научный обзор) // *Радиация и риск*. 2001. Т. 12. С. 99-108.
15. Pierce D.A., Shimizu Y., Preston D.L. et al. Studies of the mortality of atomic bomb survivors. Report 12, part 1. Cancer: 1950-1990/RERF report N 11-95 // *Journal of Radiation Research*. 1996. Vol. 146. P. 9-17.
16. Sugiyama H., Misumi M., Brenner A. et al. Radiation risk of incident colorectal cancer by anatomical site among atomic bomb survivors: 1958-2009 // *International Journal of Cancer*. 2020. Vol. 146, No. 3. P. 635-645. DOI: 10.1002/ijc.32275.
17. Sont W.N., Zielinski J.M., Ashmore J.P. et al. First analysis of cancer incidence and occupational radiation exposure based on the National Dose Registry of Canada // *American Journal of Epidemiology*. 2001. Vol. 153, No. 4. P. 309-318.
18. Davis F.G., Yu K.L., Preston D. et al. Solid Cancer Incidence in the Techa River Incidence Cohort: 1956-2007 // *Radiation Research*. 2015. Vol. 184, No. 1. P. 56-65. DOI: 10.1667/RR14023.1.
19. United Nations. Sources and Effects of Ionizing Radiation. Volume I: Sources; Volume II: Effects. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, 2000 Report to the General Assembly, with scientific annexes. United Nations sales publications E.00.IX.3 and E.00.IX.4. United Nations: New York, 2000.
20. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR). UNSCEAR 2006 Report. Annex A. Epidemiological Studies of Radiation and Cancer. 13-322. United Nations: New York, 2008.

Поступила: 03.11.2023 г.

**Силкин Станислав Сергеевич** – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник эпидемиологической лаборатории, Уральский научно-практический центр радиационной медицины Федерального медико-биологического агентства России. **Адрес для переписки:** 454141, г. Челябинск, ул. Воровского, 68-А; E-mail: ssiilkin@urcrm.ru  
ORCID: 0000-0002-4412-4481

**Микрюкова Людмила Дмитриевна** – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник эпидемиологической лаборатории, Уральский научно-практический центр радиационной медицины Федерального медико-биологического агентства России, Челябинск, Россия

**Для цитирования:** Силкин С.С., Микрюкова Л.Д. Риск развития злокачественных новообразований толстого кишечника в Уральской когорте аварийно-облученного населения // *Радиационная гигиена*. 2024. Т. 17, № 2. С. 29-37. DOI: 10.21514/1998-426X-2024-17-2-29-37

## Radiogenic risk of colorectal cancer in the Southern Urals Population Exposed to Radiation Cohort

Stanislav S. Silkin, Lyudmila D. Mikryukova

Ural Research Center for Radiation Medicine, Federal Medical-Biological Agency of Russia, Chelyabinsk, Russia

*Colorectal cancer (colon, rectum, rectosigmoid and anus) is one of the most frequently registered cancer sites. Apart from main risk factors for the development of cancer of this localization (dietary disorders, obesity, alcohol and tobacco use, contact with certain chemicals), a number of authors have noted in their studies the effect of ionizing radiation. The objective of this study was to directly assess the excess relative risk of colorectal cancer in the population exposed to long-term chronic radiation mainly in the range of low-dose and low dose rates. These people are included in the Southern Urals Population Exposed to Radiation Cohort. Materials and methods: the analytical cohort included 47,282 people, the follow-up period was 63 years (from 1956 to 2018), and the number of person years at risk was 1,292,930. The incidence catchment area includes five Chelyabinsk Oblast raions, the cities of Chelyabinsk and Ozersk. For the period from 1956 to 2018, 462 cases of colon cancer were registered in the follow-up territory. The colon dose was used as a reference dose. The mean absorbed dose was 69 mGy, the maximum dose – 1,824 mGy. The analysis was performed using Epicure statistical package programs by Poisson regression method with a simple parametric model of excess relative risk. Significance of the results was assessed by the maximum likelihood method with 95% probability. Results: In SUPER members, baseline colorectal cancer incidence rates were found to be dependent on such factors as sex ( $p < 0.001$ ), ethnicity ( $p = 0.001$ ), attained age ( $p < 0.001$ ), education ( $p < 0.001$ ), year of birth of cohort members ( $p < 0.001$ ), presence of cancer in first degree relatives ( $p = 0.03$ ). The risk analysis did not reveal statistically significant dose dependence of the excess relative risk of malignant neoplasms of the whole large intestine, as well as no significant dependence of the excess risk of malignant neoplasms of the colon and rectum. The influence of modifying factors on the magnitude of radiogenic risk was evaluated. Assessment of the excess relative risk of colorectal cancer in this cohort is carried out for the first time.*

**Key words:** Southern Urals Population Exposed to Radiation Cohort (SUPER), colorectal cancer, excess relative risk, exposed population.

### Authors' personal contribution

Silkin S.S. – development of study design, risk analysis, data interpretation, article design, article writing.

Mikryukova L.D. – participation in risk analysis, discussion of results, preparation of sections of the article.

### Acknowledgments

We express our gratitude to the staff of the biophysical laboratory of the Ural Research Center for Radiation Medicine (M.O. Degteva, E.A. Shishkina, E.I. Tolstykh) for calculating estimates of individual doses, as well as to the staff of the Human Database department under the leadership of N.V. Startsev for data from the registers of the medical and dosimetric database of the URCRM, as well as to the employees of the epidemiological laboratory and personally S.B. Epifanova for preparing the data for analysis.

### Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

### Sources of financing

The work was carried out with financial support from the Federal Medical and Biological Agency of Russia as part of

the implementation of a state order on the topic «Risks of the development of site-specific cancers during chronic exposure in the Ural cohort of emergency exposed population».

### References

1. Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut*. 2017;66(4): 683-691. doi: 10.1136/gutjnl-2015-310912.
2. Kaprin AD, Starinsky VV, Shachzadova AO. (eds). Malignant neoplasms in Russia in 2022 (morbidity and mortality). Moscow; 2022. 252 p. (In Russian).
3. Khanevich MD, Khazov AV, Khrykov GN, Medzhidov OA. Risk factors and prevention of colorectal cancer. *Profilakticheskaya Meditsina = Preventive medicine*. 2019;22(3): 107111. (In Russian).
4. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer Journal for Clinicians* 2018;68(6): 394-424. doi: 10.3322/caac.21492.
5. Semmens EO, Kopecky KJ, Grant E, Mathes RW, Nishi N, Sugiyama H, et al. Relationship between anthropometric factors, radiation exposure, and colon cancer incidence in the Life Span Study cohort of atomic bomb survivors. *Cancer Causes Control*. 2013;24(1): 27-37. doi: 10.1007/s10552-012-0086-8.

Stanislav S. Silkin

Ural Research Center for Radiation Medicine

Address for correspondence: Vorovsky str., 68A, Chelyabinsk, 454141, Russia; E-mail: ssilkin@urcrm.ru

6. Baxter NN, Tepper JE, Durham SB, Rothenberger DA, Virnig BA. Increased risk of rectal cancer after prostate radiation: a population-based study. *Gastroenterology*. 2005;128(4): 819-24. doi: 10.1053/j.gastro.2004.12.038.
7. Parkin DM, Darby SC. 12. Cancers in 2010 attributable to ionising radiation exposure in the UK. *British Journal of Cancer*. 2011;105(2): S57-65. DOI: 10.1038/bjc.2011.485.
8. Richardson DB, Cardis E, Daniels RD, Gillies M, O'Hagan JA, Hamra, 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). *British Medical Journal*. 2015;351: h5359. <https://doi.org/10.1136/bmj.h5359>.
9. Silkin SS, Krestinina LYu, Startsev VN, Akleev AV. Ural cohort of emergency-irradiated population. *Meditsina ekstremal'nykh situatsiy = Medicine of Extreme Situations*. 2019;21(3): 393-402. (In Russian).
10. Degteva MO, Napier BA, Tolstykh EI, Shishkina EA, Shagina NB, Volchkova, et al. Enhancements in the Techa River Dosimetry System: TRDS-2016D Code for Reconstruction of Deterministic Estimates of Dose From Environmental Exposures. *Health Physics*. 2019;117(4): 378-387. doi: 10.1097/HP.0000000000001067.
11. Tolstykh EI, Degteva MO, Peremyslova LM, Shagina NB, Shishkina EA, Krivoschapov VA, et al. Reconstruction of long-lived radionuclide intakes for Techa riverside residents: Strontium-90. *Health Physics*. 2011;101(1): 28-47.
12. Tolstykh EI, Degteva MO, Peremyslova LM, Shagina NB, Vorobiova MI, Anspaugh LR, et al. Reconstruction of longlived radionuclide intakes for Techa riverside residents: <sup>137</sup>Cs. *Health Physics*. 2013;104(5): 481-98.
13. Shagina NB, Tolstykh EI, Degteva MO, Anspaugh LR, Napier BA. Age and gender specific biokinetic model for strontium in humans. *Journal of Radiological Protection*. 2015;35(1): 87-127.
14. Biryukov AP, Ivanov VK, Maksyutov MA, Ivanova IN. Ionizing radiation as a risk factor in development of malignant neoplasms of the digestive system (scientific review). *Radiatsiya i risk = Radiation and Risk*. 2001;12: 99-108 (In Russian).
15. Pierce DA, Shimizu Y, Preston DL, et al. Studies of the mortality of atomic bomb survivors. Report 12, part 1. Cancer: 1950-1990/RERF report N 11-95. *Journal of Radiation Research*. 1996;146: 9-17.
16. Sugiyama H, Misumi M, Brenner A, Grant EJ, Sakata R, Sadakane A, et al. Radiation risk of incident colorectal cancer by anatomical site among atomic bomb survivors: 1958-2009. *International Journal of Cancer*. 2020;146(3): 635-645. doi: 10.1002/ijc.32275.
17. Sont WN, Zielinski JM, Ashmore JP, Jiang H, Krewski D, Fair ME, et al. First analysis of cancer incidence and occupational radiation exposure based on the National Dose Registry of Canada. *American Journal of Epidemiology*. 2001;153(4): 309-18. doi: 10.1093/aje/153.4.309.
18. Davis FG, Yu KL, Preston D, Epifanova S, Degteva M, Akleyev AV. Solid Cancer Incidence in the Techa River Incidence Cohort: 1956-2007. *Radiation Research*. 2015;184(1): 56-65. doi: 10.1667/RR14023.1.
19. United Nations. Sources and Effects of Ionizing Radiation. Volume I: Sources; Volume II: Effects. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, 2000 Report to the General Assembly, with scientific annexes. United Nations sales publications E.00.IX.3 and E.00.IX.4. United Nations, New York; 2000.
20. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR). UNSCEAR 2006 Report. Annex A. Epidemiological Studies of Radiation and Cancer. 13-322. United Nations, New York; 2008.

Received: November 03, 2023

**For correspondence: Stanislav S. Silkin** – Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher of the epidemiological laboratory, Ural Research Center for Radiation Medicine, Federal Medical-Biological Agency of Russia (Vorovsky str., 68A, Chelyabinsk, 454141, Russia; E-mail: [ssilkin@urcrm.ru](mailto:ssilkin@urcrm.ru))

ORCID: 0000-0002-4412-4481

**Lyudmila D. Mikryukova** – Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher of the epidemiological laboratory, Ural Research Center for Radiation Medicine, Federal Medical-Biological Agency of Russia, Chelyabinsk, Russia

**For citation: Silkin S.S., Mikryukova L.D. Radiogenic risk of colorectal cancer in the Southern Urals Population Exposed to Radiation Cohort. *Radiatsionnaya Gygiena = Radiation Hygiene*. 2024. Vol. 17, No. 2. P. 29-37. (In Russian). DOI: 10.21514/1998-426X-2024-17-2-29-37**