

Риск заболеваемости раком молочной железы у аварийно-облучённых лиц Южного Урала

Л.Ю. Крестинина, Л.Д. Микрюкова, С.А. Шалагинов, С.С. Силкин, С.Б. Епифанова, А.В. Аклеев

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

Цель работы – оценить риск заболеваемости раком молочной железы у женщин Уральской когорты аварийно-облучённого населения. Когорта, объединяющая лиц, облучённых на Южном Урале на реке Тече и на Восточно-Уральском радиоактивном следе, была создана в 2018 г. Анализ риска рака молочной железы у женщин этой когорты проводится впервые. За период с 1956 по 2018 г. (741 533 человеко-лет под риском) на территории наблюдения за заболеваемостью зарегистрировано 337 случаев рака молочной железы. Средняя накопленная доза на молочную железу, рассчитанная по дозиметрической системе TRDS-2016, составила 46 мГр, максимальная – 1 Гр. Регрессионный анализ проводился с использованием программного пакета EPICURE. Статистическая значимость с 95% вероятностью оценивалась методом максимального правдоподобия. В результате анализа получена статистически значимая линейная зависимость показателей рака молочной железы от поглощённой дозы. Избыточный относительный риск за период наблюдения с 1956 по 2018 г. у членов женской субкогорты с использованием 5-летнего латентного периода составил 2,39 Гр. В статье также рассмотрено влияние доступных для исследования нерадиационных факторов как на базовые уровни заболеваемости раком молочной железы, так и на связанные с радиационным воздействием. Полученные результаты не противоречат таковым, полученным ранее в исследовании у женщин когорты реки Течи и у членов когорты LSS (выживших после атомной бомбардировки).

Ключевые слова: рак молочной железы, Уральская когорта аварийно-облучённого населения, радиогенный риск, избыточный относительный риск.

Введение

Актуальность изучения влияния ионизирующего излучения на происхождение рака молочной железы (РМЖ) определяется рядом важных причин. Во-первых, она обусловлена высокой распространённостью злокачественных новообразований (ЗНО) данной локализации, занимающей одно из ведущих мест как в структуре онкологической заболеваемости, так и в структуре онкологической смертности в общей популяции [1–4]. Во-вторых, актуальность определяется неоднозначностью результатов эпидемиологических исследований в различных популяциях облучённого населения [5–7].

На современном этапе развития радиобиологии особое значение приобретает детализация механизмов радиационного канцерогенеза для различных форм ЗНО при различных условиях радиационного воздействия [8–9], что, в свою очередь, делает необходимым использование различных эпидемиологических подходов, максимально учитывающих специфику изучаемой облучённой популяции, в том числе и в отношении нерадиационных факторов. Важно оценить роль и место радиационного фактора среди других причин, вызывающих развитие рака молочной железы. Для происхождения новообра-

зований молочной железы это, в первую очередь, могут быть факторы, связанные с гормональным статусом и особенностями функционирования репродуктивной системы женщины [10].

Целесообразно рассматривать в качестве потенциальной точки приложения действия ионизирующего излучения, помимо тканей самой молочной железы, также различные элементы эндокринной системы, по-разному влияющие на созревание и функционирование критического органа на различных этапах онтогенеза. Следует учитывать, что наиболее распространённые разновидности опухолей молочной железы – эпителиальные опухоли протоков и долей молочной железы – относятся к классическим гормон-обусловленным онкологическим заболеваниям [6, 7]. Таким образом, основная мишень для радиационного воздействия является также мишенью для гормонов, вырабатываемых яичниками, например, это могут быть эстрогены и прогестины.

В 103 публикации МКРЗ не рассматривается влияние наследственного фактора на коэффициент риска ЗНО при радиационном воздействии в малых дозах из-за малой доказательной базы к 2007 г. [8]. Однако, по последним данным, суммарный вклад различных наслед-

Крестинина Людмила Юрьевна

Уральский научно-практический центр радиационной медицины

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

ственных факторов в происхождение опухолей молочной железы достигает 15–20% [11]. Кроме того, описаны разновидности ЗНО молочной железы, способные с высоким риском передаваться напрямую от родителей дочерям, прежде всего, это новообразования, обусловленные мутациями генов BRCA1 и BRCA2, TP53, CHEK 2 [12].

В японской когорте LSS, выживших после атомной бомбардировки [6], наблюдали увеличение заболеваемости РМЖ чрез 10 лет после взрыва и воздействия высоких доз на население. Величина и мощность дозы, возраст начала облучения, острый или хронический характер облучения и сочетание с воздействием нерадиационных факторов могут значительно влиять на показатели риска заболеваемости РМЖ, поэтому изучение радиационного риска в других когортах, отличающихся по вышеуказанным факторам, имеет важное значение для разработки профилактических мер данного заболевания.

Предыдущий анализ риска РМЖ проводился нами в когорте женщин численностью около 10 тысяч человек, облучённых на реке Тече за период с 1956 по 2002 г. [13]. Оценка величины радиационного риска была предварительной в связи с продолжавшейся работой по совершенствованию дозиметрической системы. В данной работе мы оценили величину избыточного относительного риска заболеть РМЖ, связанного с воздействием дозы, среди женщин численностью более 25 тысяч человек, облучённых на Урале в 1950-е гг., а также оценили роль влияния факторов нерадиационной природы. В исследовании значительно увеличился период наблюдения и были усовершенствованы оценки доз.

Материалы и методы

В 2018 г. была сформирована Уральская когорта аварийно-облучённого населения, объединившая лиц, облучённых на Южном Урале: на реке Тече и на Восточно-Уральском радиоактивном следе (ВУРС) в 1950-е гг. Критерии включения описаны ранее [14]. При анализе онкологической заболеваемости численность когорты ограничивается годом начала наблюдения и территорией наблюдения за заболеваемостью.

Период наблюдения начинается с 1956 г., что связано с началом регистрации новообразований в Челябинском онкологическом диспансере с 1956 г. на постоянной основе. В связи с этим в когорту заболеваемости не включаются более трех тысяч человек с жизненным статусом до 1956 г. (умершие или потерянные), а также исключаются лица, заболевшие ЗНО до 1956 г.

Территория наблюдения за заболеваемостью (ТНЗ), мониторинг на которой был доступен на весь 63-летний период наблюдения, включает 5 районов Челябинской области (Каслинский, Кунашакский, Красноармейский, Аргаяшский и Сосновский), по которым протекала река Теча и которые включали территорию ВУРСа, а также места массовой миграции – г. Челябинск и г. Озерск. В связи с ограничением по территории из когорты были исключены еще 7437 человек, которые начиная с 1956 г. не проживали на ТНЗ. Большую часть из них составили жители прибрежных сел в Курганской области. Третьим этапом из сформированной когорты были выбраны женщины.

Таким образом, численность женской субкогорты для анализа заболеваемости РМЖ составила 25 855 человек.

В таблице 1 представлены демографические характеристики женской субкогорты для анализа заболеваемо-

Демографические характеристики женской субкогорты и случаев РМЖ за 1956–2018 гг.

Таблица 1

Demographic characteristics of the female subcohort and breast cancers for 1956–2018]

[Table 1

Характеристики [Characteristics]	Человек [Persons]		Случаи рака молочной железы на ТНЗ [Breast cancers on the catchment area]	
	n	%	n	%
Всего [Total]	25 855	100	337	100
Возраст начала облучения, лет [Age at exposure beginning, years]				
0–9	8416	33	123	37
10–14	2115	8	44	13
15–19	2129	8	32	9
20–39	7177	28	120	36
>=40	6018	23	18	5
Дозовые группы, Гр (накопленная доза на молочную железу) [Dose groups, Gy (cumulative breast dose)]				
0–<0,010	12 786	49	138	41
0,010–<0,050	7883	30	106	31
0,050–<0,100	2749	11	45	13
0,100 –<0,200	1168	5	17	5
0,200–<0,300	431	2	9	3
0,300–<0,500	492	2	14	4
0,500>=	346	1	8	2

Характеристики [Characteristics]	Человек [Persons]		Случаи рака молочной железы на ТНЗ [Breast cancers on the catchment area]	
	n	%	n	%
Национальность [Ethnicity]				
Татары и башкиры [Tatars and Bashkirs]	9327	36	120	36
Русские [Russians]	16 528	64	217	64
Факт облучения родителей [The fact of parental exposure]				
Родители не облучены [Not exposed parents]	21 243	82	277	82
Родители облучены [Exposed parents]	1799	7	18	5
Облучение матери во время беременности [mother exposed during pregnancy]	2813	11	42	12
Авария, приведшая к облучению [Accident of exposure]				
Только река [Techa only]	13659	53	208	62
Река+ВУРС [Techa +EURT]	1150	4	26	8
Только ВУРС [EURT only]	11 046	43	103	30

сти и распределение случаев РМЖ, зарегистрированных у женщин на ТНЗ.

Около половины членов изучаемой когорты (49%) на момент облучения были в возрасте до 20 лет. А в возрасте до 15 лет, включавшем периоды активного формирования молочной железы, получили облучение 41% женщин, среди которых было зарегистрировано около 50% (167 из 337) всех случаев РМЖ.

Доля татар и башкир составляет 36% от всей субкогорты, а 64% составляет русское население (представители других этнических групп составляют менее 1%). Доля РМЖ в этих этнических группах аналогична доле населения.

Среди всех облучённых женщин 82% составляли женщины, родители которых не были облучены до их рождения, 11% женщин были облучены внутриутробно и 7% родились после облучения родителей.

53% членов анализируемой субкогорты получили облучение на реке Тече, 43% – на ВУРСе, 4% получили облучение, попав в обе ситуации. Жителей деревни Метлино, ближайшей к месту сброса отходов в реку Течу и получивших наибольшие дозы среди облучённых на реке, в 1956 г. переселили на чистую территорию (новый «посёлок Метлино»), которая позже попала под радиоактивный след, поэтому большинство членов когорты, облучённых в двух авариях, получили максимальные дозы.

За весь период у членов изучаемой когорты было зарегистрировано на ТНЗ 337 случаев РМЖ.

Доза

При анализе заболеваемости раком молочной железы использована доза, накопленная в молочной железе за 63-летний период наблюдения. Индивидуальные дозы для членов женской субкогорты были рассчитаны по усовершенствованной дозиметрической системе TRDS-2016

[15] сотрудниками биофизической лаборатории УНПЦ РМ. Рассчитанная доза включает дозу как от внутреннего, так и от внешнего облучения и у большинства членов субкогорты обусловлена вкладом долгоживущих радионуклидов ⁹⁰Sr и ¹³⁷Cs.

Средняя доза на молочную железу за весь период наблюдения для членов женской субкогорты составила 46 мГр, а с учётом 5-летнего латентного периода – 43 мГр, максимальная – 1,0 Гр.

На рисунке 1 представлено дозовое распределение членов женской субкогорты по дозовым группам (используемым в анализе) и величины грубых коэффициентов заболеваемости раком молочной железы (ГКЗ РМЖ). Слева по вертикальной оси указано число человек в дозовых группах, а на вертикальной оси справа – ГКЗ РМЖ в этих группах.



Рис. 1. Дозовое распределение членов женской субкогорты и грубые коэффициенты заболеваемости раком молочной железы в дозовых группах

[Fig. 1. Dose distribution of female subcohort members and gross incidence rates of breast cancer in dose groups]

Можно видеть, что половина членов субкогорты (50%) получили дозу на МЖ менее 10 мГр, среди них было зарегистрировано на ТНЗ 138 РМЖ (около 41%). Всего дозу в диапазоне малых доз (до 100 мГр) получили около 91% членов субкогорты, среди них было зарегистрировано 289 (86%) случаев РМЖ. У членов субкогорты (около 10%), получивших дозу от 100 мГр до 1 Гр, было зарегистрировано на ТНЗ 48 случаев (14%) РМЖ. Линейный график грубых коэффициентов заболеваемости РМЖ по дозовым группам показывает тенденцию увеличения грубого КЗ РМЖ с увеличением дозы после 200 мГр.

Жизненный статус

Длительный период наблюдения за членами когорты (63 года) позволил увеличить число человеко-лет до 741 533. За этот период к концу 2018 г. остаются живы и проживают на территории наблюдения за заболеваемостью 5278 человек, они составляют 27% от всех немигрантов (табл. 2). Из них 5174 человека не имеют диагноза РМЖ, а у 104 зарегистрирован РМЖ. Из общего числа немигрантов за весь период умерло 59% (11 787 человек). Для 90% умерших причина смерти подтверждена документально.

2751 человек были потеряны на территории наблюдения (адрес этих людей известен на дату ранее 31.12.2018 г.). В период с 1956 по 2018 г. за пределы ТНЗ мигрировало более 6000 человек, которые составили 24% от анализируемой субкогорты женщин. Необходимо подчеркнуть, что у каждого человека есть дата прибытия и выбытия с ТНЗ, поэтому в анализ риска включаются случаи и человеко-годы только в те периоды, когда человек проживал на ТНЗ. Поэтому мигранты с ТНЗ и потерянные на ТНЗ ранее конца периода наблюдения тоже участвуют в анализе в периоды проживания на ТНЗ. Можно видеть, что 5 случаев РМЖ зарегистрировано у потерянных из наблюдения к концу 2018 г., а 7 случаев у мигрировавших до 2018 г. включены в анализ, т.к. были зарегистрированы во время проживания человека на ТНЗ. Случаи РМЖ, зарегистрированные у членов

изучаемой когорты за пределами ТНЗ, не включаются в анализ, т.к. их сбор носит не системный характер и они не показаны в таблице 2.

Исключение из анализа лиц после точной даты выбытия из наблюдения является цензурированием и минимизирует вероятность смещения оценок риска из-за процессов движения в когорте.

Методы статистического анализа

Простая параметрическая модель избыточного относительного риска (ИОР) использована для анализа риска заболеваемости РМЖ методом Пуассоновской регрессии. Для расчёта использована программная оболочка EPICURE (программы «DATAB» и «AMFIT») [16].

Данные для анализа были стратифицированы по следующим параметрам:

- национальность (русские или татары и башкиры);
- факт эвакуации (да, нет);
- календарный период (были рассмотрены категории по 10 лет (начиная с 1956 по 2006 г. и после 2006 г.), а также период наблюдения с разбивкой на 2 категории: до 1986 г. или после и до 1991 г. и после;
- возраст начала облучения (0–4, 5–9, 10–14, 15–19, 20–39, 40–59, 60>);
- достигнутый возраст (от 0 до 80 и старше по 20-летним категориям);
- год рождения членов когорты (до 1931 г. или после);
- дозовые категории на молочную железу (с нижними границами 0; 0,002; 0,01; 0,02; 0,05; 0,1; 0,25; 0,5 Гр) и категории дозы с учётом латентного периода в 2, 5, 10, 15 лет (с теми же нижними границами);
- городской/сельский житель (городской – если прожил в городе 10 и более лет);
- 3 категории в зависимости от причины облучения (1 – только река Теча; 2 – река + ВУРС, 3 – только ВУРС);
- 3 категории статуса облучения родителей (не облучены, мать облучена во время беременности, облучены);
- 2 категории – рожавшие или нерожавшие;

Таблица 2

Жизненный статус членов субкогорты к 31.12.2018 г.

[Table 2

Vital status of the subcohort members as of 31.12.2018]

Жизненный статус [Vital status]	Человек [Persons]		РМЖ на ТНЗ* [Breast cancers on the CA]		Человек без РМЖ [Persons without breast cancer]	
	n	%	n	%	n	%
Жив [Alive]	5278	27%	104	32	5174	27
Умер [Deceased]	11 787	59	221	67	11 566	59
В том числе причина смерти: [Including cause of death:]	10 597	90	214	97	10 383	90
известна [is known]	1190	10	7	3	1183	10
не известна [is unknown]						
Потерянные из наблюдения [Lost of follow-up]	2751	14	5	2	2746	14
Всего на ТНЗ [Total on the catchment area]	19 816	100	330	100	19 486	100
Мигранты [Migrants]	6039	23	7	2	6032	24
Всего [Total]	25 855	100%	337	100%	25 518	100%

* ТНЗ [CA] – территория наблюдения за заболеваемостью [incidence catchment area].

- 3 категории – рак у ближайших родственников любой локализации (нет данных о родственниках, есть рак у родственников, нет рака у родственников);
- 3 категории – рак МЖ у ближайших родственников (нет данных о родственниках, есть РМЖ, нет РМЖ);
- 3 категории наличия у ближайших родственников РМЖ или рака простаты (РП) (нет данных о родственниках, есть РМЖ или РП, нет РМЖ или РП);
- 4 категории индекса массы тела (ИМТ): истощение, норма или пограничные состояния, ожирение, нет данных.

Доверительные интервалы с 95% вероятностью рассчитывались методом вероятного правдоподобия.

Формула простой параметрической модели имела вид:

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

где $\lambda(a, d, z)$ – общий риск заболеваемости РМЖ в зависимости от достигнутого возраста (a), дозы (d) и других факторов (z);

$\lambda_0(a, z_0)$ – базовый уровень риска,

z_0 – другие факторы, которые могут влиять на базовые уровни риска;

$ERR(d, z_1)$ – избыточный относительный риск, моделируемый как

$$ERR(d, z_1) = \rho(d)\varepsilon(z_1) \quad (2)$$

где $\rho(d)$ - функция дозового ответа,

$\varepsilon(z_1)$ функция модификации эффекта от факторов (z_1), которые могут модифицировать ИОР.

Результаты и обсуждение

Исследование зависимости коэффициентов заболеваемости РМЖ от нерадиационных факторов в женской субкогорте

Все перечисленные факторы, указанные в стратах, как зависимые, так и не зависимые от времени, были рассмотрены при моделировании базовых показателей как факторы, которые могли повлиять на величину заболеваемости РМЖ. Поскольку одновременное включение в модель всех указанных факторов с множеством категорий будет создавать избыточное дробление показателей, их влияние было проанализировано в различных сочетаниях.

Необходимо отметить, что для части факторов (индекс массы тела, рак у ближайших родственников) информация

была доступна не для всех членов когорты, поэтому для этих факторов одна из категорий включала лиц с неизвестной информацией. Факторы с ограничением информации не включались в модель базовых уровней, которые должны были характеризовать всю когорту. Их влияние мы могли учесть только при сравнении эффекта отдельных выборок. Множественные категории, организованные в стратах при оценке влияния на базовые уровни, могли укрупняться (например, период наблюдения или возрастные категории).

В результате анализа нами был выбран вариант статистически значимой зависимости базовых показателей заболеваемости РМЖ от следующих параметров: национальность ($p=0,003$), год рождения членов когорты (до 1931 и после) ($p<0,001$), период наблюдения (до 1986 г. и после) ($p=0,05$), факт рождения детей ($p<0,08$), логарифмическая зависимость от достигнутого возраста ($p<0,001$).

Базовые показатели заболеваемости за весь период наблюдения у русских почти в 1,4 раза превышают таковые у татар и башкир, в период после 1986 г. показатели в 1,6 выше, чем до 1986 г., у родившихся после 1931 г. показатели в 1,3 раза выше, чем до 1931 г., у женщин в возрасте 60 лет показатели выше, чем в более раннем возрасте более чем в 4 раза.

Дозовая зависимость

Исследование влияния минимального латентного периода

Величины ИОР были рассчитаны при использовании различных минимальных латентных периодов (0, 2, 5, 10, 15 лет), необходимых для реализации ЗНО после радиационного воздействия (табл. 3). Можно видеть, что величины ИОР и их статистическая значимость почти не отличаются при минимальных латентных периодах, равных 0, 2 и 5 лет а также периодах в 10 и 15 лет. Для лучшей сопоставимости с другими исследованиями мы в дальнейшем используем 5-летний минимальный латентный период.

Характер дозовой зависимости

Исследование влияния дозы на заболеваемость РМЖ у женщин УКАОН за период наблюдения с 1956 по 2018 г. показало статистически значимый линейный дозовый ответ, величина ИОР/Гр с 5-летним минимальным латентным периодом составила 2,39 (95% ДИ: 0,83; 4,52), $p<0,001$ (см. табл. 3).

Таблица 3

Сравнение показателей ИОР при разных латентных периодах и моделях

[Table 3]

Comparative ERR indicators with different latency periods and models]

Латентный период, лет [Latency period, years]	ИОР/Гр [ERR/Gy]	95% ДИ [CI]	P	Избыточные РМЖ [Excessive breast cancer]	AIC*	Атрибутивный риск [Attributive risk] %
Линейная модель [Linear model]						
0	2,33	0,79; 4,44	<0,001	31,5	3939,772	9,3
2	2,34	0,79; 4,46	<0,001	31,5	3939,701	9,4
5	2,39	0,83; 4,52	<0,001	31,8	3939,387	9,4
10	2,45	0,85; 4,62	<0,001	31,7	3939,301	9,4
15	2,48	0,86; 4,66	<0,001	31,0	3939,219	9,2

Латентный период, лет [Latency period, years]	ИОР/Гр [ERR/Gy]	95% ДИ [CI]	P	Избыточные РМЖ [Excessive breast cancer]	AIC*	Атрибутивный риск [Attributive risk] %
Линейно-квадратичная модель [Linear-quadratic model]						
Линейный компонент [linear component]	1,79	-1,60;5,94	0,36	28,5	3941,263	8,4
Квадратичный компонент [quadratic component]	1,30	-5,69;8,92	>0,5			
Квадратичная модель [Quadratic model]						
5	4,52	1,40; 8,90	0,001	15,54	3940,244	4,6

*AIC- информационный критерий Акаике для выбора моделей [Akaike information criterion for model selection].

Добавление квадратичного компонента к линейному (линейно-квадратичная модель) подгонку модели не улучшило ($p > 0,5$), ИОР/Гр = 3,09,

Использование квадратичной зависимости при анализе эффектов показало значимую величину ИОР, равную 4,52/Гр (95% ДИ: 1,40; 8,90), $p = 0,001$. При этом показатель AIC (Информационный критерий Акаике) [17], применяющийся для выбора из нескольких статистических моделей при регрессионном анализе, был несколько выше (3940, 244), чем в линейной модели, и указывал на преимущество линейной модели (рис. 2).

Атрибутивный риск

В таблице 4 представлено распределение человеко-лет и наблюдаемых на ТНЗ случаев РМЖ по дозовым категориям, а также рассчитанные по линейной модели с 5-летним минимальным латентным периодом избыточные случаи РМЖ и атрибутивный риск.

Начиная с дозовой группы свыше 20 мГр, атрибутивный риск (доля избыточных случаев, рассчитанных по модели, от наблюдаемых случаев в группе) составляет более 5%, достигая в наибольшей группе 70%. Согласно линейной модели за весь период наблюдения, 32 случая из 337 РМЖ могут быть связаны с воздействием дозы, атрибутивный риск составил 9,5%.

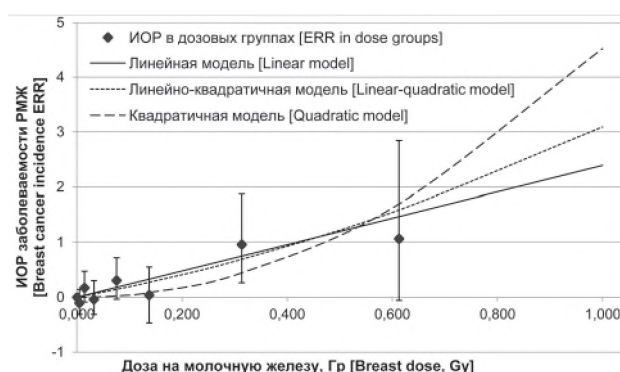


Рис. 2. Дозовая зависимость избыточного относительного риска заболеваемости раком молочной железы при разных моделях (сплошная линия – линейная модель, мелкий штрих – линейно-квадратичная, крупный штрих – квадратичная модель)
[Fig. 2. Dose dependence of breast cancer incidence excess relative risk in different models (solid line – linear model, small dash – linear-quadratic, large dash – quadratic model)]

Модификация эффекта

В таблице 5 представлены величины ИОР на 1 Гр с 95% доверительными интервалами, рассчитанными по линейной модели в каждой из исследуемых групп, а так-

Распределение избыточных случаев и атрибутивного риска по дозовым группам

Таблица 4

[Table 4]

Distribution of excess of breast cancer cases and attributive risk by dose groups]

Дозовые группы, мГр [Dose groups, mGy]	Человеко-годы [Person-years]	РМЖ [Breast cancers]	Атрибутивный риск, % [Attributive risk, %]	Избыточные случаи РМЖ [Excess of breast cancers]
0–2	225 286	80	0,2%	0,1
2–10	140 448	59	1,4%	0,8
10–20	125 419	67	3,0%	2,0
20–50	87 109,5	38	7,8%	3,0
50–100	88 013,6	46	14,1%	6,5
100–200	37 868,1	16	31,4%	5,0
200–500	29 145,5	23	38,3%	8,8
500 >	8243	8	70,5%	5,6
Вся когорта [Total]	741 533	337	9,5%	31,8

Величины ИОР в различных группах женской субкогорты

Таблица 5

[Table 5

ERR values in different groups of the female subcohort]

Параметры [Parameters]	Средняя доза [Mean dose]	ИОР/Гр (95% ДИ) [ERR/Gy (95% CI)]	p	Человеко-годы [PYR]	РМЖ [Breast cancer]	Атрибутивный риск [Attributive risk]
Все женщины [Total female]	0,043	2,39 (0,83; 4,52)	<0,001	741 533	337	9,4%
Татары и башкиры [Tatars & Bashkirs]	0,050	0,76 (-1,59; 4,33)	>0,5	323 432	120	4,0%
Русские [Russian]	0,037	3,08 (1,09;5,94)	<0,01	418 101	217	10,5%
Эвакуированы [Evacuated]	0,085	2,48 (0,87;4,69)	<0,01	303 642	135	19,3%
Не эвакуированы [Nonevacuated]	0,013	13,22 (4,18;25,7)	<0,01	437 891	202	2,9%
Календарный период [Calendar period]						
< 1986	0,042	2,80 (-0,13; 8,31)	0,16	456 240	67	12,2%
1986 >	0,044	2,27 (0,56;4,71)	0,03	285 293	270	8,7%
Статус облучения родителей [Parents exposure status]						
Не облучены [Nonexposed]	0,050	2,46 (0,85;4,66)	0,01	569 293	277	10,5%
Облучены [Exposed]	0,019	1,45 (-2,93;8,78)	>0,5	172 240	60	3,5%
Территория облучения на реке Тече или на ВУРСе [Area of exposure on the Techa River or EURT]						
Все облученные на реке [All exposed on the river]	0,059	2,41 (0,84;4,55)	0,01	490 822	234	12,5%
Только ВУРС [EURT only]	0,011	1,04 (-4,78;9,99)	>0,5	250 291	103	1,3%
Городской/сельский житель [Urban/rural]						
Городской [Urban]	0,042	2,45 (0,47;5,27)	0,03	483 960	205	9,8%
Сельский [Rural]	0,043	2,33 (0,35; 5,20)	<0,05	257 573	132	9,4%
Возраст начала облучения, лет [Age at exposure, years old]						
10		2,55 (0,82; 4,94)	0,02			
40		1,93 (0,14; 5,76)	0,25			
Достигнутый возраст, лет [Attained age, years]						
40		4,23 (0,53; 11,99)	<0,05			
60		2,31 (0,69; 4,45)	0,02			
Рак у родственников [Cancer in relatives]						
Есть РМЖ [Have breast cancer]	0,050	16,3 (5,60;32,4)	0,01	29 060	26	40%
Нет РМЖ [No breast cancer]	0,040	1,79 (0,32;3,9)	0,05	679 143	290	7,4%
Есть рак простаты и МЖ [Have prostate & breast cancers]	0,050	13,09 (4,50;25,9)	0,01	42 307	33	34,5%
Нет рака простаты и МЖ [No prostate & breast cancers]	0,040	1,76 (0,30;3,8)	0,05	665 896	283	7,3%
Нет данных о родственниках [No data of relatives]	0,030	7,79 (-1,95;25,5)	0,212	33 330	21	17%
Факт рождения ребёнка [The fact of having childbirth]						
Рожавшие [giving birth]	0,046	2,22 (0,62;4,48)	0,03	597 485	265	9,5%
Нерожавшие + нет сведений о детях [nulliparous +no information]	0,027	3,48 (-0,48-10,83)	0,18	144 048	72	9,5%
Индекс массы тела [Body mass index]						
Истощение <16 [exhaustion]	0,077	14 (-4,29;65,96)	0,39	1926	2	50%
Норма 16-30 [Norm]	0,074	0,8 (-0,84;3,46)	0,45	182 298	82	4,7%
Ожирение >=30 [Obesity]	0,072	4,82 (1,7;9,22)	<0,01	132 492	79	23,0%
Неизвестно 0 [Unknown]	0,05	1,84 (-0,28;5,11)	0,21	424 816	174	5,0%

же средняя доза на молочную железу, с 5-летним лагом, количество случаев РМЖ и атрибутивный риск.

Необходимо отметить, что значимые различия в заболеваемости РМЖ, не связанные с дозой, уже учтены при расчёте базовых уровней по следующим показателям: национальной принадлежности, календарному периоду, достигнутому возрасту, году рождения членов когорты (до 1931 г. или позже), факту рождения детей.

Величина избыточного относительного риска заболеваемости РМЖ у русских женщин является статистически значимой и выше, чем у татар и башкир (3,08 и 0,76 соответственно), но различия не значимы.

Показатели риска в зависимости от факта эвакуации достоверны в обеих группах и выше у неэвакуированного населения, хотя различия не достоверны. Календарный период до 1986 г. и после не оказал значимого влияния на величину ИОР, при этом наблюдается тенденция к увеличению радиационного риска заболеть РМЖ после 1986 г. (см. табл. 5).

Различия в величине ИОР у лиц с облучёнными и необлучёнными родителями статистически незначимы. При этом точечная оценка ИОР/Гр (2,46, $p=0,01$) значима только в группе с необлучёнными родителями и выше таковой (1,45, $p>0,5$) у лиц, являющихся потомками или облучёнными внутриутробно. При этом средняя доза на РМЖ у потомков ниже почти в 2,5 раза.

Величина ИОР заболеваемости РМЖ у облучённых в более молодом возрасте (в 10 лет) статистически значима и выше (2,55, $p=0,02$), чем у облучённых в возрасте 40 лет (1,93, $p=0,25$), но показатель для 40 лет не значим, и соответственно, различия не значимы.

При достижении 40-летнего возраста статистически значимая величина ИОР/Гр 4,23 (95% ДИ: 0,53; 11,99) выше таковой при достижении 60-летнего возраста ИОР/Гр (95% ДИ 0,69; 4,45), но различия не являются статистически значимыми.

Величина ИОР 2,41/Гр у женщин, облучённых на реке (средняя доза 0,059 Гр), выше, чем у женщин, получивших облучение только на ВУРСе (средняя доза 0,011 Гр, ИОР=1,04/Гр), но отличия не значимы, при этом и сама величина ИОР на ВУРСе статистически не значима.

Величина риска у городских и сельских жителей (2,45 Гр и 2,33 Гр) почти не различается, как и доза и величина атрибутивного риска (9,8 и 9,4%).

Мы также смогли оценить величину ИОР в зависимости от наличия рака у родственников 1-й степени родства (родители, дети, братья и сестры). Отдельно была выделена группа лиц, у которых не было установлено родственников (2444 женщины). У них величина ИОР была незначима и имела большие неопределённости. Среди остальной части женщин ИОР заболеваемости РМЖ у тех, которые не имели родственников с РМЖ, составил 1,79(0,32; 3,9), а у тех, у которых были родственники с РМЖ, ИОР/Гр был достоверно выше и составил 16,3(5,6; 32,4). Также мы сравнили величины ИОР у лиц, которые имели родственников с раком молочной железы и раком простаты, с теми, у которых родственники не болели. Величина ИОР/Гр была достоверно выше у женщин, которые имели родственников 1-й степени родства с этими раками, относительно тех, у кого родственники не болели, был получен ИОР/Гр 13,09 (4,5; 25,9) и 1,76 (0,3; 3,8). Данные результаты показывают не только наличие форм

с наследственной предрасположенностью к РМЖ, но также и большую чувствительность этих форм РМЖ к воздействию радиации.

Предварительная оценка ИОР в зависимости от индекса массы тела и от факта рождения ребёнка была рассчитана нами с помощью расчёта ИОР в разных категориях. При этом одна из категорий в каждом параметре включала лиц с неизвестной информацией. Для расчёта ИОР в зависимости от индекса массы тела мы выделили следующие категории: 1) истощение; 2) норма и пограничные состояния; 3) ожирение; 4) нет данных. Нами была рассчитана величина ИОР в зависимости от индекса массы тела. В группе с истощением (ИМТ<16) наблюдалось всего 2 случая РМЖ и около 2000 человеко-лет за 63-летний период, поэтому величина ИОР была незначима и с очень большим доверительным интервалом. А при сравнении ИОР в группе с нормальным и пограничным весом (ИМТ от 16 до 30), ИОР/Гр 0,8 (-0,84;3,46) и с ожирением (ИМТ > 30) , ИОР/Гр 4,82 (1,7;9,22) наблюдалось достоверное увеличение ИОР в группе с ожирением. В группе с неизвестной информацией величина ИОР занимала промежуточное положение между последними двумя категориями.

Для оценки зависимости ИОР от факта рождения ребёнка были выделены 2 категории: 1) рожавшие 2) нерожавшие или нет информации о рождении детей. Величина ИОР в группе рожавших 2,22 (0,62–4,48) была значимой и меньше таковой среди нерожавших, различия были не значимы, как и сами значения ИОР в группе у нерожавших.

Заключение

Численность женской субкогорты для анализа заболеваемости РМЖ составила 25 855 человек, число человеко-лет под риском – 741 533, за период с 1956 по 2018 г. было зарегистрировано 337 случаев РМЖ. Сотрудниками биофизической лаборатории УНПЦ РМ на основе дозиметрической системы TRDS-2016 были рассчитаны индивидуальные дозы на молочную железу. Средняя доза, накопленная за весь период наблюдения, составила 43 мГр с учетом 5-летнего латентного периода, максимальная – 1,0 Гр.

Предыдущие исследования риска солидных ЗНО в УКАОН, проведённые в 2020 г. [14], показали статистически значимую линейную зависимость от дозы. В данной работе впервые проведена оценка ИОР заболеваемости РМЖ у женщин УКАОН, а также зависимость от некоторых нерадиационных факторов. Установлено, что ИОР заболеваемости РМЖ имеет линейную зависимость от дозы и равен 2,39 Гр. Также получены данные о связи избыточного риска с фактом наличия РМЖ у родственников 1-й степени родства, а также с наличием рака МЖ или рака простаты у родственников 1-й степени родства.

Выявлены тенденции к более высоким показателям риска у русского населения относительно татар и башкир; у неэвакуированного населения относительно эвакуированного; у лиц, облучённых на реке, относительно облучённых на ВУРСе; у лиц, облучённых в более молодом (10-летнем) возрасте, относительно более старших (40-летних) групп. Получена достоверная зависимость величины ИОР заболеваемости РМЖ от факта ожирения.

Сравнение с другими популяциями не всегда корректно из-за различия в фоновых уровнях заболеваемости.

Тем не менее, полученные данные сопоставимы с данными в японской когорте LSS [18]. Точечная величина ИОР/Гр без учета модификации в УКАОН несколько выше, чем в когорте LSS (2,39; ДИ: 0,83; 4,52 и 0,87; ДИ: 0,55–1,3 соответственно), но и диапазон доверительного интервала шире (что указывает на большие неопределенности в УКАОН в связи с меньшей выборкой и меньшими дозами, чем в когорте LSS), и доверительные интервалы пересекаются, поэтому различия в величине ИОР в двух когортах статистически не значимы.

В ближайшее время мы планируем также провести исследование типа «случай – контроль», чтобы оценить влияние ряда других нерадиационных факторов на заболеваемость РМЖ.

Благодарности

Работа выполнена в рамках реализации федеральной целевой программы «Обеспечение ядерной и радиационной безопасности на 2016–2020 годы и на период до 2030 года».

Выражаем благодарность коллективу биофизической лаборатории УНПЦ РМ, возглавляемому кандидатом технических наук М.О. Дегтевой за расчёт индивидуальных доз на молочную железу у облучённого населения, а также коллективу отдела Базы данных «Человек», возглавляемому Н.В. Старцевым, за обеспечение прослеживания жизненного статуса и причин смерти членов когорты за длительный период.

Литература

1. MacMahon B. Epidemiology and the causes of breast cancer // International Journal of Cancer. 2006. Vol. 118, No. 10. P. 2373–2378.
2. Siegel R., Ma J., Zou Z., Jemal A. Cancer statistics, 2014 // CA Cancer Journal for Clinicians. 2014 Jan-Feb. Vol. 64(1). P. 9–29. <https://doi.org/10.3322/caac.21208>.
3. DeSantis C.E., Bray F., Ferlay J., et al. International Variation in Female Breast Cancer Incidence and Mortality Rates // Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention. 2015 Oct. Vol. 24, No 10. P. 1495–506. <https://doi.org/10.1158/1055-9965>
4. Чеснокова Н.П., Барсуков В.Ю., Злобнова О.А. Рак молочной железы: проблемы патогенеза // Фундаментальные исследования. 2012. Т. 4, № 1. С. 146–151.
5. Cardis E., Vrijheid M., Blettner M., et al. Risk of cancer after low doses of ionising radiation: retrospective cohort study in 145 countries. // British Medical Journal. 2005. Vol. 331. P. 77–80.
6. Land C.E., Tokunaga M., Koyama K., et al. Incidence of female breast cancer among atomic bomb survivors,

Hiroshima and Nagasaki, 1950–1990. // Radiation Research. 2003. Vol. 160, No. 6. P. 707–717.

7. Preston D.L., Mattsson A., Holmberg E., et al. Radiation effects on breast cancer risk: a pooled analysis of eight cohorts. // Radiation Research. 2002. Vol. 158, No. 2. P. 220–235.
8. ICRP (2007). Recommendations of the ICRP. International Commission on Radiological Protection, Publication 103. Vol. 37. P. 2–4.
9. NAS/NRC, 2006. Health risks from exposure to low levels of ionizing radiation: BEIR VII Phase 2. Board on Radiation Effects Research. National Research Council of the National Academies, Washington, D.C.
10. Henderson B.E., Ross R.K., Pike M.C., Casagrande J.T. Endogenous hormones as a major factor in human cancer // Cancer Research. 1982. Vol. 42, № 8. P.3232–3239.
11. Имянитов Е.Н. Наследственный рак молочной железы // Практическая онкология. 2010. Т. 11, № 4. С. 258–265.
12. Lakhani S.R., van de Vijver M.J., Jacquemier J., et al. The pathology of familial breast cancer: predictive value of immunohistochemical markers estrogen receptor, progesterone receptor, HER-2, and p53 in patients with mutations in BRCA1 and BRCA2 // Journal of Clinical Oncology. 2002. Vol. 20, № 9. P. 2310–2318.
13. Остроумова Е.В., Престон Д.Л., Рон И., и др. Заболеваемость раком молочной железы в когорте женщин, подвергшихся хроническому радиационному воздействию в населённых пунктах на реке Тече // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2010. Т. 5, № 3. С. 37–47.
14. Крестинина Л.Ю., Силкин С.С., Микрюкова Л.Д., и др. Риск заболеваемости солидными злокачественными новообразованиями в Уральской когорте аварийно-облучённого населения: 1956–2017 // Радиационная гигиена. 2020. Т. 13, № 3. С. 6–17. <https://DOI:10.21514/1998-426X-2020-13-3-6-17>.
15. 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, No 4. P. 378–387.
16. Preston D.L. Epicure Users Guide. Seattle, Washington: Hirosoft International Corporation, 1993.
17. Akaike H. A new look at the statistical model identification // In IEEE Transactions on Automatic Control. 1974. Vol. 19, No 6. P. 716–723. doi:10.1109/TAC.1974.1100705
18. Preston D.L., Ron E., Tokuoka S., et al. Radiation Research. 2007 Jul. Vol.168, No 1. P. 1–64. doi: 10.1667/RR0763.1. PMID: 17722996

Поступила: 01.07.2021 г.

Крестинина Людмила Юрьевна – кандидат медицинских наук, заведующая эпидемиологической лабораторией Уральского научно-практического центра радиационной медицины Федерального медико-биологического агентства России. Адрес для переписки: 454141, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, 68-А; E-mail: ludmila@urcrm.ru

Микрюкова Людмила Дмитриевна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник эпидемиологической лаборатории Уральского научно-практического центра радиационной медицины Федерального медико-биологического агентства России, Челябинск, Россия

Шалагинов Сергей Александрович – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник эпидемиологической лаборатории Уральского научно-практического центра радиационной медицины Федерального медико-биологического агентства России. Челябинск, Россия

Силкин Станислав Сергеевич – младший научный сотрудник эпидемиологической лаборатории Уральского научно-практического центра радиационной медицины ФМБА России, Челябинск, Россия

Епифанова Светлана Борисовна – старший инженер эпидемиологической лаборатории Уральского научно-практического центра радиационной медицины Федерального медико-биологического агентства России, Челябинск, Россия

Аклеев Александр Васильевич – доктор медицинских наук, профессор, директор Уральского научно-практического центра радиационной медицины ФМБА России, Челябинск, Россия

Для цитирования: Крестинина Л.Ю., Микрюкова Л.Д., Шалагинов С.А., Силкин С.С., Епифанова С.Б., Аклеев А.В. Риск заболеваемости раком молочной железы у аварийно-облучённых лиц Южного Урала // Радиационная гигиена. 2021. Т. 14, № 3. С. 69-79. DOI: 10.21514/1998-426X-2021-14-3-69-79

Breast cancer incidence risk in accidentally exposed persons of the Southern Urals

Lyudmila Yu. Krestinina, Lyudmila D. Mikryukova, Sergey A. Shalaginov, Stanislav S. Silkin, Svetlana B. Epifanova, Alexander V. Akleyev

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

The objective of the paper is to assess the breast cancer incidence risk in the Ural cohort of accidentally exposed population. The cohort of people exposed in the Southern Urals on the Techa River and in the East Ural Radioactive Trace was created in 2018. This is the first time that breast cancer risk analysis in women in this cohort is being carried out. Over the period from 1956 to 2018, 337 breast cancer cases and 741,533 person-years at risk were reported in the female subcohort in the incidence catchment area. Mean accumulated dose to the mammary gland, calculated using the TRDS-2016 dosimetry system, was 46 mGy, the maximum dose was 1 Gy. Regression analysis was performed using the EPICURE software package. Statistical significance with 95% probability was assessed by the maximum likelihood method. As a result of the analysis, a statistically significant linear dependence of breast cancer parameters on the dose was obtained. Excess relative risk for the follow-up period from 1956 through 2018 for members of the female subcohort with a 5-year latency period was 2.39 / Gy. The paper also discusses the impact of available for analyses non-radiation factors on both baseline rates of breast cancer incidence and those associated with radiation exposure. These results do not contradict those obtained in the previous study in the Techa River Cohort separately, and in the Japanese LSS cohort of atomic bomb survivors.

Key words: breast cancer, Ural cohort of accidentally exposed population, radiogenic risk, excess relative risk.

References

1. MacMahon B. Epidemiology and the causes of breast cancer. *International Journal of Cancer*. 2006;118(10): 2373–2378.
2. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014 // *CA A Cancer Journal for Clinicians*. 2014;64(1): 9-29. <https://doi.org/10.3322/caac.21208>.
3. DeSantis CE, Bray F, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Anderson BO, Jemal A. International Variation in Female Breast Cancer Incidence and Mortality Rates. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2015;24(10): 1495-506. <https://doi.org/10.1158/1055-9965>
4. Chesnokova NP, Barsukov VJu, Zlobnova OA. Breast cancer: pathogenesis issues. *Fundamentalnye issledovaniya = Fundamental research*. 2012;4(1): 146-151. (In Russian).
5. Cardis E, Vrijheid M, Blettner M, Gilbert E, Hakama M, Hill C, et al. Risk of cancer after low doses of ionising radiation: retrospective cohort study in 145 countries. *British Medical Journal*. 2005;331: 77–80.
6. Land CE, Tokunaga M, Koyama K, Soda M, Preston DL, Nishimori I, et al. Incidence of female breast cancer among atomic bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki, 1950–1990. *Radiation Research*. 2003;160(6): 707–717.
7. Preston DL, Mattsson A, Holmberg E, Shore R, Hildreth NG, Boice Jr JD. Radiation effects on breast cancer risk: a pooled analysis of eight cohorts. *Radiation Research*. 2002;158(2): 220–235.
8. Recommendations of the ICRP. International Commission on Radiological Protection, Publication 103. 2007;37: 2-4.
9. NAS/NRC, 2006. Health risks from exposure to low levels of ionizing radiation: BEIR VII Phase 2. Board on Radiation Effects Research. National Research Council of the National Academies, Washington, D.C.

Lyudmila Yu. Krestinina

Urals Research Center for Radiation Medicine

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

10. Henderson BE, Ross RK, Pike MC, Casagrande JT. Endogenous hormones as a major factor in human cancer. *Cancer Research*. 1982;42(8): 3232-3239.
11. Imyanitov EN. Hereditary breast cancer. *Prakticheskaja onkologija = Practical oncology*. 2010;11(4): 258-265. (In Russian).
12. Lakhani SR, van de Vijver MJ, Jacquemier J, Anderson TJ, Osin PP, McGuffog L, et al. The pathology of familial breast cancer: predictive value of immunohistochemical markers estrogen receptor, progesterone receptor, HER-2, and p53 in patients with mutations in BRCA1 and BRCA2. *Journal of Clinical Oncology*. 2002;20(9): 2310-2318.
13. Ostroumova EV, Preston DL, Ron I, Krestinina LYu. Breast Cancer Incidence among Women Exposed to Chronic Ionising Radiation in the Techa Riverside Villages. *Medicinskaja radiologija i radiacionnaja bezopasnost = Medical Radiology and Radiation Safety*. 2010;5(3): 37-47. (In Russian).
14. Krestinina LYu, Silkin SS, Mikryukova LD, Epifanova SB, Akleyev AV. Solid cancer incidence risk in in the Ural cohort of the accidentally exposed population: 1956–2017. *Radiatsionnaya Gygiena = Radiation Hygiene*. 2020;13(3): 6-17. (In Russian) <https://doi.org/10.21514/1998-426X-2020-13-3-6-17>
15. Degteva MO, Napier BA, Tolstykh EI, Shishkina EA, Shagina NB, Volchkova AYU, 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.
16. Preston DL. *Epicure Users Guide*. Seattle, Washington: Hirosoft International Corporation, 1993.
17. Akaike H. A new look at the statistical model identification. *In IEEE Transactions on Automatic Control*. 1974;19(6): 716-723. doi:10.1109/TAC.1974.1100705.
18. Preston DL, Ron E, Tokuoka S, Funamoto S, Nishi N, Soda M, et al. *Radiation Research*. 2007;168(1): 1-64. doi: 10.1667/RR0763.1. PMID: 17722996.

Received: July 01, 2021

For correspondence: Lyudmila Yu. Krestinina – Candidate of Medical Sciences, Head, Epidemiological Laboratory, Urals Research Center for Radiation Medicine, Federal Medical-Biological Agency of Russia (Vorovsky Str., 68-A, Chelyabinsk, 454141, Russia; E-mail: ludmila@urcrm.ru)

Lyudmila D. Mikryukova – Candidate of Medical Sciences, Senior researcher of Epidemiological Laboratory, Urals Research Center for Radiation Medicine, Federal Medical-Biological Agency of Russia, Chelyabinsk, Russia

Sergey A. Shalaginov – Candidate of Medical Sciences, Senior researcher of Epidemiological Laboratory, Urals Research Center for Radiation Medicine, Federal Medical-Biological Agency of Russia, Chelyabinsk, Russia

Stanislav S. Silkin – Researcher of Epidemiological Laboratory, Urals Research Center for Radiation Medicine, Federal Medical-Biological Agency of Russia, Chelyabinsk, Russia

Svetlana B. Epifanova – Senior engineer of Epidemiological Laboratory, Urals Research Center for Radiation Medicine, Federal Medical-Biological Agency of Russia, Chelyabinsk, Russia

Alexander V. Akleyev – Doctor of Medical Science, Professor, Honored Science Worker of the Russian Federation, Director, Urals Research Center for Radiation Medicine, Federal Medical-Biological Agency of Russia, Chelyabinsk, Russia

For citation: Krestinina L. Yu., Mikryukova L. D., Shalaginov S. A., Silkin S. S., Epifanova S. B., Akleyev A. V. Breast cancer incidence risk in accidentally exposed persons of the Southern Urals. *Radiatsionnaya Gygiena = Radiation Hygiene*. 2021. Vol. 14, No. 3. P. 69-79. (In Russian). DOI: 10.21514/1998-426X-2021-14-3-69-79