

Г.В. Жунтова, Т.В. Азизова, М.В. Банникова

ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ У РАБОТНИКОВ, ПОДВЕРГШИХСЯ ХРОНИЧЕСКОМУ ОБЛУЧЕНИЮ

Южно-Уральский институт биофизики ФМБА России, Озерск

Контактное лицо: Галина Вадимовна Жунтова, e-mail: clinic@subi.su

РЕФЕРАТ

Цель: Характеристика первично-множественных злокачественных новообразований (ПМЗНО) у работников, подвергшихся профессиональному хроническому облучению.

Материал и методы: Исследование включало когорту из 22377 работников реакторов, плутониевого и радиохимического заводов Производственного объединения «Маяк» (ПО «Маяк») 1948–1982 гг. найма. Рассмотрены случаи ПМЗНО (морфологически верифицированные), диагностированные у работников до 31 декабря 2018 г. Представлена структура и сравнительная характеристика синхронных и метахронных ПМЗНО.

Результаты: В когорте зарегистрировано 320 случаев морфологически верифицированных ПМЗНО (68,4 % – мужчины и 31,6 % – женщины), из них у 20,0 % работников обнаружено 3 и более злокачественных новообразований (ЗНО). Среди всех случаев ЗНО в когорте ПМЗНО составили 10,5 %. Доля синхронных ПМЗНО – 22,8 % у мужчин и 18,8 % – у женщин. В 36,3 % случаев метахронных ПМЗНО опухоли были диагностированы с интервалом более 10 лет. В структуре ПМЗНО преобладали новообразования органов пищеварения, кожи, половых органов (оба пола), а также органов дыхания (мужчины) и молочной железы (женщины). Наиболее частыми гистологическими типами опухолей у работников с ПМЗНО являлись аденоцарциномы и базальноклеточные ЗНО (оба пола), а также плоскоклеточные ЗНО (мужчины), протоковые и дольковые ЗНО (женщины).

Между группами работников с синхронными и метахронными ПМЗНО обнаружены статистически значимые различия: возраст диагностики синхронного ПМЗНО был старше, чем возраст диагностики первого метахронного ЗНО; среди работников с синхронными ПМЗНО была больше доля курильщиков и лиц, злоупотребляющих алкоголем; а также величина индекса курения. Дозы и продолжительность профессионального облучения работников на дату диагностики синхронных ПМЗНО и первого метахронного ЗНО существенно не отличались. По сравнению со всей изучаемой когортой в целом среди работников с ПМЗНО была выше доля лиц, подвергшихся профессиональному хроническому облучению в высоких дозах (внешнее гамма-облучение – более 1,0 Зв; внутреннее альфа-облучение – более 1,0 Гр).

Заключение: Получены характеристики ПМЗНО у работников предприятия атомной промышленности в зависимости от нерадиационных факторов и факторов, связанных с профессиональной деятельностью. В дальнейшем планируется оценка влияния профессионального облучения на риск развития ПМЗНО у работников изучаемой когорты с учетом действия нерадиационных факторов.

Ключевые слова: профессиональное хроническое облучение, работники ПО «Маяк», первично-множественные злокачественные новообразования, факторы риска

Для цитирования: Жунтова Г.В., Азизова Т.В., Банникова М.В. Характеристика первично-множественных злокачественных новообразований у работников, подвергшихся хроническому облучению // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2024. Т. 69. № 1. С. 67–72. DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-1-67-72

G.V. Zhuntova, T.V. Azizova, M.V. Bannikova

Multiple Primary Malignant Tumors in Workers Chronically Exposed to Ionizing Radiation

Southern Urals Biophysics Institute, Ozyorsk, Russia

Contact person: G.V. Zhuntova, e-mail: clinic@subi.su

ABSTRACT

Purpose: To characterize multiple primary malignant tumors (MPMTs) in workers occupationally chronically exposed to ionizing radiation.

Material and methods: The study included 22,377 workers employed at reactors, plutonium-production plant and radiochemical plant of the Mayak Production Association (PA) who had been hired in 1948–1982. The study considered cases of MPMTs (verified with the morphological examination) that had been diagnosed in workers before 31 December 2018. The paper describes the structure and provides the comparative characteristics of synchronous and metachronous MPMTs.

Results: 320 cases of MPMTs that were verified with the morphological examination were registered in the cohort: 68.4 % in males and 31.6 % in females. 3 and more malignant tumors were registered in 20 % of workers with MPMTs. MPMTs accounted for 10.5 % of total malignant tumors registered in the cohort. Synchronous MPMTs accounted for 22.8 % in males and for 18.8 % in females. 36.6 % of metachronous MPMTs were diagnosed with an interval of more than 10 years. The structure of MPMTs was dominated by tumors of digestive organs, skin, genital organs (both sexes), respiratory organs (for males), and breast (for females). As for a histological type of tumor, adenocarcinomas and basal-cell carcinomas (both sexes), squamous-cell carcinomas (for males), ductal and lobular tumors (for females) were the most frequent.

Groups of workers with synchronous and metachronous MPMTs demonstrated some significant differences: synchronous MPMTs were diagnosed in later age than the primary metachronous tumor; the numbers of smokers and heavy alcohol drinkers were bigger in the group of workers with synchronous MPMTs, as well as the smoking index. Neither radiation doses nor the duration of occupational exposure at a date of diagnosis of synchronous MPMTs and a primary metachronous tumor were significantly different. Compared to the entire study cohort, the number of workers occupationally exposed at high doses was bigger in workers with MPMTs (above 1.0 Sv for external gamma-ray exposure, and above 1.0 Gy for internal alpha exposure).

Conclusion: MPMTs in workers of the nuclear enterprise were characterized in relation to non-radiation and occupation-related factors. In the future it is planned to assess the impact of the occupational radiation exposure on the risk of MPMTs in workers of the study cohort considering non-radiation factors.

Keywords: occupational chronic exposure to ionizing radiation, Mayak PA workers, multiple primary malignant tumors, risk factors

For citation: Zhuntova GV, Azizova TV, Bannikova MV. Multiple Primary Malignant Tumors in Workers Chronically Exposed to Ionizing Radiation. Medical Radiology and Radiation Safety. 2024;69(1):67–72. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-1-67-72

Введение

Мировая статистика свидетельствует о росте заболеваемости первично-множественными злокачественными новообразованиями (ПМЗНО) в последние десятилетия, что вызывает особое внимание исследователей к указанной проблеме [1, 2]. Повышение заболеваемости ПМЗНО объясняют увеличением продолжительности жизни населения, в том числе за счет снижения смертности от рака. Улучшение прогноза у пациентов со злокачественными новообразованиями (ЗНО) связано с развитием новых методов ранней диагностики и лечения этой патологии.

Показано, что повышенный риск ПМЗНО может быть обусловлен специфическим лечением первой опухоли (лучевая, химио-, гормонотерапия), генетической предрасположенностью, особенностями иммунного и гормонального статуса, образом жизни (курение, алкоголь, питание, физическая активность и др.) и влиянием окружающей среды [3]. Увеличение риска ПМЗНО обнаружено среди лиц, подвергшихся острому гамма-нейтронному облучению в результате атомных бомбардировок в Японии [4, 5].

В ряде исследований у работников атомной промышленности и, в частности, у персонала первенца отечественной атомной индустрии Производственного объединения «Маяк» (ПО «Маяк») выявлено увеличение риска злокачественных новообразований (ЗНО) отдельных локализаций, обусловленное воздействием ионизирующего излучения [6–8]. Однако вопрос о наличии причинной связи между профессиональным хроническим облучением и возникновением ПМЗНО по-прежнему остается открытым.

Цель исследования – характеристика случаев ПМЗНО у работников предприятия атомной промышленности, подвергавшихся профессиональному хроническому облучению.

Материал и методы

Исследование выполнено в когорте работников реакторов, радиохимического и плутониевого заводов ПО «Маяк», нанятых на предприятие в 1948–1982 гг. Информация о заболеваемости работников, нерадиационных факторах и дозах профессионального облучения получена из базы данных «Клиника». Подробное описание изучаемой когорты и базы данных «Клиника» представлено ранее [9].

Численность изучаемой когорты составила 22377 чел., доля женщин – 25 %. Работники подвергались общему внешнему гамма-облучению, а часть из них – также внутреннему облучению от инкорпорированного плутония-239, поступившего в организм ингаляционным путем.

В рамках настоящего исследования идентифицированы случаи ПМЗНО, диагностированные у работников

изучаемой когорты до 31 декабря 2018 г. и соответствующие критериям, рекомендованным Международным агентством по изучению рака [10]: для каждого ЗНО, возникшего у работника, имелось гистологическое подтверждение диагноза, каждая опухоль была топографически обособлена и не являлась результатом распространения или метастазирования другого опухолевого процесса. Случаи ПМЗНО относили к синхронным, если отдельные новообразования были диагностированы с интервалом менее 6 месяцев, а при большем временном разрыве между датами диагноза – к метахронным. Среди метахронных ПМЗНО отдельно рассматривались первые и последующие по времени возникновения новообразования (далее соответственно «первые ЗНО» и «последующие ЗНО»).

Выполнено сравнение отношения к курению, употреблению алкоголя, а также доз профессиональному облучения работников на дату установления диагноза синхронных ПМЗНО и первых метахронных ЗНО. Использованы данные по индивидуальным поглощенным дозам равномерного гамма-излучения на глубине 10 мм в точке ношения дозиметра – амбиентный эквивалент дозы Н_p (10) (далее «доза внешнего гамма-облучения»), а также поглощенные в печени дозы внутреннего альфа-излучения, рассчитанные на основании измерений активности плутония в суточных порциях мочи (далее «доза внутреннего альфа-облучения») в соответствии с «Дозиметрической системой работников ПО «Маяк» 2013» [11].

Представлены частоты для качественных показателей, среднее ± ошибка среднего ($M \pm m$), медиана (Me), 25-ый и 75-ый процентили ($Q25; Q75$) – для количественных показателей. Для оценки статистической значимости разницы средних величин использовали *t*-критерий Стьюдента (в случае нормального распределения) и критерий Манна–Уитни (при отклонении распределения от нормального) [12]. Процентное выражение ряда сравнивали с помощью критерия χ^2 . Различия считали значимыми при $p < 0,05$. В таблицах и на рисунках справочно приведены соответствующие показатели для всей изучаемой когорты в целом.

Результаты и обсуждение

По состоянию на 31 декабря 2018 г. у 320 работников изучаемой когорты были зарегистрированы ПМЗНО, отвечающие перечисленным выше критериям, в том числе 219 (68,4 %) случаев у мужчин и 101 (31,6 %) случай у женщин. По числу диагностированных опухолей заболевшие ПМЗНО распределялись следующим образом: 2 ЗНО – 80,0 % работников; 3 ЗНО – 11,6 % работников; 4 и более ЗНО – 8,4 % работников.

Среди работников изучаемой когорты с установленным диагнозом злокачественной опухоли (3049 чел.) случаи ПМЗНО составили 10,5 %. Синхронными явля-

Таблица 1

Структура ПМЗНО у работников изучаемой когорты
The structure of MPMTs in workers of the study cohort

Структура	Мужчины			Женщины		
	Синхронные ЗНО n = 100	Метахронные ЗНО		Синхронные ЗНО n = 38	Метахронные ЗНО	
		Первое ЗНО n = 169	Последующие ЗНО n = 226		Первое ЗНО n = 82	Последующие ЗНО n = 108
Локализация:						
Органы пищеварения	37 (37,0 %)	29 (17,2 %)	46 (20,3 %)	9 (23,7 %)	8 (9,8 %)	21 (19,4 %)
Органы дыхания	18 (18,0 %)	26 (15,4 %)	28 (12,4 %)	3 (7,9 %)	3 (3,7 %)	4 (3,7 %)
Кожа	20 (20,0 %)	69 (40,8 %)	87 (38,6 %)	5 (13,2 %)	27 (32,9 %)	47 (43,5 %)
Молочная железа	—	—	—	3 (7,9 %)	19 (23,2 %)	14 (13,0 %)
Половые органы	12 (12,0 %)	8 (4,7 %)	28 (12,4 %)	16 (42,1 %)	10 (12,2 %)	11 (10,2 %)
Мочевые пути	7 (7,0 %)	11 (6,5 %)	20 (8,8 %)	—	4 (4,8 %)	6 (5,6 %)
Прочие	6 (6,0 %)	26 (15,4 %)	17 (7,5 %)	2 (5,2 %)	11 (13,4 %)	5 (4,6 %)
Морфология:						
Плоскоклеточные ЗНО	13 (13,0 %)	25 (14,8 %)	28 (12,4 %)	2 (5,3 %)	9 (11,0 %)	9 (8,3 %)
Базальноклеточные ЗНО	17 (17,0 %)	56 (33,1 %)	74 (32,7 %)	3 (7,9 %)	20 (24,4 %)	36 (33,3 %)
Аденокарциномы	45 (45,0 %)	39 (23,1 %)	69 (30,7 %)	12 (31,6 %)	21 (25,6 %)	25 (23,1 %)
Кистозные, муцинозные и серозные ЗНО	7 (7,0 %)	13 (7,7 %)	10 (4,4 %)	6 (15,8 %)	2 (2,4 %)	4 (3,7 %)
Протоковые и дольковые ЗНО	1 (1,0 %)	1 (0,6 %)	3 (1,3 %)	2 (5,3 %)	17 (20,7 %)	12 (11,1 %)
Меланома	—	5 (3,0 %)	6 (2,7 %)	2 (5,3 %)	4 (4,9 %)	6 (5,7 %)
Прочие	17 (17,0 %)	30 (17,7 %)	36 (15,8 %)	11 (28,8 %)	9 (11,0 %)	16 (14,8 %)

лись 22,8 % всех случаев ПМЗНО у мужчин и 18,8 % у женщин. В России в 2018 г. на долю ПМЗНО приходилось 8,8 % от впервые выявленных ЗНО, к синхронным относилось 26,7 % зарегистрированных ПМЗНО [13]. Между отдельными эпидемиологическими исследованиями отмечается значительная вариабельность в частоте ПМЗНО (2–17 % среди впервые диагностированных злокачественных опухолей), которая может быть обусловлена несколькими причинами, в том числе различиями в критериях определения ПМЗНО, продолжительности и качестве медицинского наблюдения за пациентом после диагностики первой опухоли [2].

В изучаемой когорте в структуре ПМЗНО у мужчин 1–2 место занимали ЗНО органов пищеварения и кожи (включая меланому), за ними следовали ЗНО органов дыхания, половых органов и мочевыделительных путей (табл. 1). У женщин в структуре синхронных ПМЗНО лидировали ЗНО половых органов, а среди метахронных ПМЗНО – опухоли кожи. Частыми локализациями ЗНО у женщин являлись также органы пищеварения, молочная железа и половые органы.

У работников изучаемой когорты с ПМЗНО наиболее частыми гистологическими типами опухолей являлись аденокарциномы (30,9 % всех ЗНО у мужчин и 25,4 % ЗНО у женщин) и базальноклеточные ЗНО (29,7 % новообразований у мужчин и 25,9 % – у женщин), а также плоскоклеточные ЗНО у мужчин (13,3 % новообразований) и протоковые и дольковые ЗНО у женщин (15,8 % новообразований) (табл. 1). В структуре синхронных ПМЗНО лидировали аденокарциномы, а среди метахронных ПМЗНО преобладали базальноклеточные ЗНО.

Между группами синхронных и метахронных ПМЗНО в изучаемой когорте не обнаружено статистически значимых различий по полу, однако доля женщин была несколько выше среди работников, заболевших метахронными ПМЗНО (табл. 2). Средний возраст установления диагноза был статистически значимо старше в группе с синхронными ПМЗНО по сравнению с возрастом диагностики первого метахронного ЗНО (табл. 2). В возрасте старше 60 лет выявлены 71,0 % синхронных ПМЗНО, а также 59 % первых и 88,0 % вторых по вре-

мени возникновения опухолей у работников с метахронными ПМЗНО. Диагнозы первого и второго метахронных ЗНО установлены со следующими интервалами: от 6 мес. до 1 года – 6 % случаев, 1–5 лет – 32 % случаев, 5–10 лет – 26 % случаев, 10–20 лет – 26 % случаев, 20 лет – 10,3 % случаев.

Согласно статистике раковых регистров Швейцарии 52 % пациентов с метахронными ПМЗНО на дату диагностики первой опухоли находились в возрасте старше 65 лет, а на дату диагностики второго новообразования к этой возрастной категории относились 76,5 % пациентов [14]. Интервал между диагнозами первого и второго ЗНО у 43,3 % пациентов был менее 5 лет, у 37,1 % составлял 5–10 лет и у 27,1 % пациентов превышал 10 лет.

Данные литературы свидетельствуют о том, что риск и сроки развития второго ЗНО зависят от локализации, стадии и особенностей терапии первого ЗНО, возраста пациента и других модифицирующих факторов. При раке кишечника риск развития второго ЗНО в течение ближайших 10 лет составляет около 20 %, при раке легкого – 5,6–21 %, при раке молочной железы около – 16 % [2, 15, 16]. Показано, что солидные ЗНО, индуцированные лучевой или химиотерапией первого ЗНО, имеют латентный период более 10 лет, в то время как лейкозы могут развиваться спустя 5–10 лет после проведенного лечения [1, 16].

В изучаемой когорте обнаружены статистически значимые различия в отношении работников с синхронными и метахронными ЗНО к курению и употреблению алкоголя: в группе синхронных ПМЗНО была большая доля курящих и злоупотребляющих алкоголем, а также наиболее высокий ИК (табл. 2). После диагностики первой опухоли только 1,2 % работников с метахронными ПМЗНО отказались от курения, а доля злоупотребляющих алкоголем увеличилась на 1,2 %.

Курение является доказанным фактором риска рака, и увеличивает вероятность развития второго ЗНО у онкологических больных на 59 % по сравнению с теми, кто никогда не курил [6]. У курильщиков, независимо от локализации первого ЗНО, наиболее высоким является риск развития второго ЗНО полости рта, глотки, пище-

Таблица 2

Характеристика случаев ПМЗНО у работников изучаемой когорты

Characteristics of MPMT cases in workers of the study cohort

Фактор	Синхронные ПМЗНО	Метахронные ПМЗНО	Вся когорта на 31.12.2018 (справочно)	p^*
Пол:				
Мужчины	50 (72,4 %)	169 (67,3 %)	16688 (74,6 %)	0,417
Женщины	19 (27,6 %)	82 (32,7 %)	5689 (25,4 %)	
Возраст на дату диагноза (конец периода наблюдения), годы:				
$M \pm m$	66,2±1,3	62,3±0,7	71,8±0,6	0,039
Me	65	64	73	
Q_{25-75}	58–75	53–71	66–78	
Статус курения, %:				
Не курили	24 (34,8 %)	109 (43,4 %)	109 (43,4 %)	0,0003
Прекратили курение	14 (20,3 %)	74 (29,5 %)	77 (30,7 %)	
Курили	31 (44,9 %)	68 (27,1 %)	65 (25,9 %)	
Индекс курения, пачка×годы:				
$M \pm m$	40,9±2,85	31,05±1,51	34,98±1,71	0,015
Me	40	28,75	33	
Q_{25-75}	27–55	17,15–43,75	18,4–50	
Употребление алкоголя:				
Редко	19 (27,5 %)	67 (26,7 %)	67 (26,7 %)	0,0005
Умеренно	26 (37,7 %)	135 (53,8 %)	132 (52,6 %)	
Злоупотребляли	24 (34,8 %)	49 (19,5 %)	52 (20,7 %)	
Завод:				
Реакторы	16 (23,2 %)	60 (23,9 %)	5364 (24,0 %)	0,438
Радиохимический	34 (49,3 %)	109 (43,4 %)	9216 (41,2 %)	
Плутониевый	19 (27,5 %)	82 (32,7 %)	7794 (34,8 %)	
Возраст найма, годы:				
$M \pm m$	24,6±0,8	25,7±0,5	24,9±0,1	0,211
Me	22	24	23	
Q_{25-75}	19–28	20–30	19–28	
Период найма на ПО «Маяк», годы:				
1948–1960	50 (72,5 %)	183 (72,9 %)	14161 (63,3 %)	0,941
1961–1982	19 (27,5 %)	68 (27,1 %)	8213 (36,7 %)	
Продолжительность облучения, годы:				
$M \pm m$	22,6±1,5	21,0±0,8	22,5±0,8	0,328
Me	22	21	23	
Q_{25-75}	13–33	12–30	13–31	

Примечание: * – различия между синхронными и первыми метахронными ЗНО

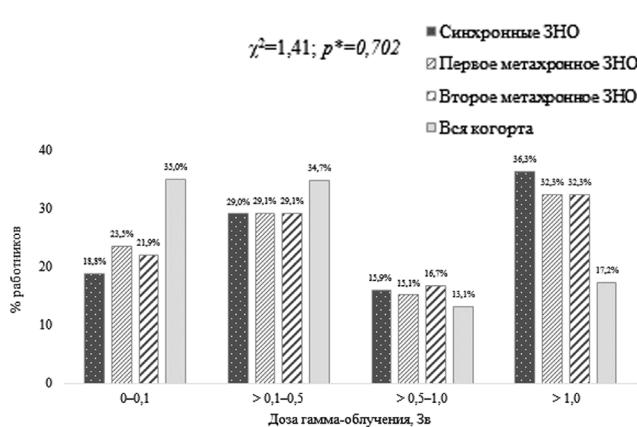


Рис. 1. Распределение работников изучаемой когорты в зависимости от суммарной дозы общего внешнего гамма-облучения

Fig. 1. Distribution of workers of the study cohort by the total dose of gamma rays from external exposure

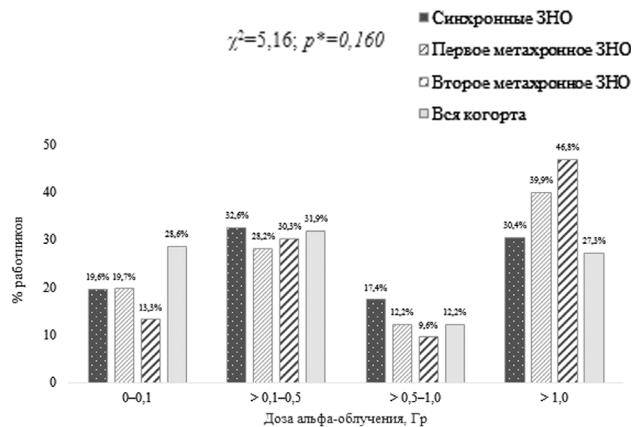


Рис. 2. Распределение работников изучаемой когорты в зависимости от суммарной поглощенной в печени дозы внутреннего альфа-облучения

Fig. 2. Distribution of workers of the study cohort by the total liver absorbed alpha-particle dose from internal exposure

Таблица 3

Возраст и причины смерти работников с ПМЗНО

Age at death and causes of death registered for workers with MPMTs

Показатель	Синхронные ПМЗНО	Метахронные ПМЗНО	Вся когорта на 31.12.2018 (справочно)	<i>p</i> *
Число (%) умерших на 31.12.2018 г.	62 (89,9 %)	188 (74,9 %)	14374 (63,7 %)	0,008
Возраст на дату смерти, годы:				
<i>M±m</i>	67,9±1,4	74,7±0,8	65,1±0,56	0,0000
<i>Me</i>	65	77	66	
<i>Q25–75</i>	59–78	67,5–82	56–75	
Причина смерти, число работников (%):				
Новообразования	51 (82,3 %)	142 (75,5 %)	3375 (23,5 %)	0,009**
Болезни системы кровообращения	8 (12,9 %)	34 (18,1 %)	6439 (44,8 %)	
Прочее	3 (4,8 %)	12 (6,4 %)	4560 (31,7 %)	

Примечание: * – различия между синхронными и первыми метахронными ЗНО; ** – сравнение доли смертей от ЗНО и всех остальных причин смерти

вода, желудка, легких, лимфатической и кроветворной ткани [17].

В ряде исследований продемонстрирована роль алкоголя в развитии ПМЗНО. Установлено, что чрезмерное употребление алкогольных напитков приблизительно в 2 раза повышает риск второго ЗНО (преимущественно ЗНО верхних отделов пищеварительного тракта), обнаружена зависимость величины риска от дозы алкоголя [18]. Анализ данных популяционных регистров рака во Франции свидетельствовал о том, что важную роль в заболеваемости ПМЗНО играет высокий уровень табакокурения и потребления алкоголя в этой стране [19].

В изучаемой когорте не выявлено статистически значимых различий между группами синхронных и метахронных ПМЗНО в возрасте и периоде найма на ПО «Маяк», а также в распределении работников по заводам (табл. 2). Кроме того, существенно не различались продолжительность и дозы профессионального внешнего гамма- и альфа-облучения на дату диагностики синхронных и первых метахронных ЗНО (табл. 2, рис. 1 и 2). Следует отметить, что у 27,1 % работников с метахронными ПМЗНО проводилось специфическое лечение первой опухоли, в том числе: лучевая терапия – 44 (17,5 %) работников; химиотерапия – 12 (4,8 %) работников; сочетание лучевой и химио-/гормонотерапии – 12 (4,8 %) работников.

Среди заболевших ПМЗНО была выше, чем в изучаемой когорте в целом, доля работников, нанятых на ПО «Маяк» в период до 1960 г., когда персонал подвергался наибольшему радиационному воздействию (табл. 2) [11], а также доля работников, подвергшихся общему внешнему гамма-облучению в дозах более 1,0 Зв и внутреннему альфа-облучению в дозах более 1,0 Гр (рис. 1 и 2). Оценка статистической значимости указанных различий не проводилась ввиду большой разницы в численности сравниваемых групп.

По состоянию на 31.12.2018 г. умерли 89,9 % работников с синхронными ПМЗНО и 74,9 % работников с метахронными ПМЗНО (табл. 3). Возраст на дату смер-

ти у работников с метахронными ЗНО был старше, чем у работников с синхронными ПМЗНО (табл. 3), а доля смертей от новообразований – выше в группе синхронных ПМЗНО. Перечисленные различия являлись статистически значимыми.

Ранее было показано, что у работников ПО «Маяк» заболевших раком, риск второго ЗНО повышен в 4 раза по сравнению с теми, кто не имел онкологической патологии [20]. Авторами был рассмотрен период до 31.12.2008 г. В рамках настоящего исследования период наблюдения за когортой расширен на 10 лет, все рассмотренные случаи ПМЗНО имели морфологическое подтверждение диагноза, расширен спектр анализируемых нерадиационных факторов.

Заключение

В результате проведенного исследования было установлено, что в когорте работников реакторов, радиохимического и плутониевого заводов ПО «Маяк» 1948–1982 гг. найма по состоянию на 31.12.2018 г. среди морфологически верифицированных ЗНО доля ПМЗНО составила около 10 %. Обнаружены статистически значимые различия между синхронными и метахронными ПМЗНО в возрасте на дату установления диагноза, в отношении работников к курению, употреблению алкоголя и причинах смерти. Различий в дозах и продолжительности профессионального облучения, а также в других характеристиках профессиональной деятельности у работников с синхронными и метахронными ПМЗНО не установлено. По сравнению со всей изучаемой когортой в целом среди работников с ПМЗНО была выше доля лиц, подвергшихся профессиональному внешнему гамма- и внутреннему альфа-облучению в дозах выше 1,0 Гр и нанятых на ПО «Маяк» в период становления производства (до 1960 г.). В дальнейшем планируется оценка влияния хронического профессионального облучения и нерадиационных факторов на риск заболеваемости ПМЗНО у работников ПО «Маяк».

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

- Copur M.S., Manapuram S. Multiple Primary Tumors Over a Lifetime. Oncology (Williston Park). 2019;33:7:629384.
- Vogt A., Schmid S., Heinemann K., Frick H., Herrmann C., Cerny T., Omlin A. Multiple Primary Tumours: Challenges and Approaches, a Review. ESMO Open. 2017;2:2:e000172.
- Demoor-Goldschmidt C., de Vathaire F. Review of Risk Factors of Secondary Cancers among Cancer Survivors. Br. J. Radiol. 2019;92:1093:20180390.
- Li C.I., Nishi N., McDougall J.A., Semmens E.O., Sugiyama H., Soda M., Sakata R., Hayashi M., Kasagi F., Suyama A., Mabuchi K., Davis S., Kodama K., Kopecky K.J. Relationship between Radiation Exposure and Risk of Second Primary Cancers among Atomic Bomb Survivors. Cancer Res. 2010;70:18:7187-198.
- Nakashima M., Kondo H., Miura S., Soda M., Hayashi T., Matsuo T., Yamashita S., Sekine I. Incidence of Multiple Primary

- Cancers in Nagasaki Atomic Bomb Survivors: Association with Radiation Exposure. *Cancer Sci.* 2008;99:1:87-92.
6. Richardson D.B., Cardis E., Daniels R.D., Gillies M., Haylock R., Leuraud K., Laurier D., Moissonnier M., Schubauer-Berigan M.K., Thierry-Chef I., Kesminiene A. Site-Specific Solid Cancer Mortality after Exposure to Ionizing Radiation: A Cohort Study of Workers (INWORKS). *Epidemiology.* 2018;29:1:31-40.
 7. Gillies M., Kuznetsova I., Sokolnikov M., Haylock R., O'Hagan J., Tsareva Y., Labutina E. Lung Cancer Risk from Plutonium: A Pooled Analysis of the Mayak and Sellafield Worker Cohorts. *Radiat Res.* 2017;188:6:645-660.
 8. Sokolnikov M., Preston D., Stram D.O. Mortality from Solid Cancers other than Lung, Liver, and Bone in Relation to External Dose among Plutonium and Non-Plutonium Workers in the Mayak Worker Cohort. *Radiat Environ Biophys.* 2017;56:1:121-125.
 9. Azizova T.V., Day R.D., Wald N., Muirhead C.R., O'Hagan J.A., Sumina M.V., Belyaeva Z.D., Druzhinina M.B., Teplyakov I.I., Semenikhina N.G., Stetsenko L.A., Grigoryeva E.S., Krupenina L.N., Vlasenko E.V. The «Clinic» Medical-Dosimetric Database of Mayak Production Association Workers: Structure, Characteristics and Prospects Of Utilization. *Health Phys.* 2008;94:5:449-458.
 10. Working Group Report. International Rules for Multiple Primary Cancers (ICD-0 Third Edition). *Eur. J. Cancer Prev.* 2005;14:4:307-308.
 11. Birchall A., Vostrotin V., Puncher M., Efimov A., Dorrian M.D., Sokolova A., Napier B., Suslova K., Miller S., Zhdanov A., Strom D.J., Scherpelz R., Schadilov A. The Mayak Worker Dosimetry System (MWDS-2013) for Internally Deposited Plutonium: an Overview. *Radiat. Prot. Dosimetry.* 2017;176:1-2:10-31.
 12. Zar J.H. *Biostatistical Analysis.* New Jersey, Prentice Hall, 1999. 663 p.
 13. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). М., 2019. 250 с. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. *Zlokachestvennye Novoobrazovaniya v Rossii v 2018 Godu (Zabolevaemost' i Smertnost')* = Malignant Neoplasms in Russia in 2018 (Morbidity and Mortality). Moscow Publ., 2019. 250 p. (In Russ.)].
 14. Feller A., Matthes K.L., Bordoni A., Bouchardy C., Bulliard J.L., Herrmann C., Konzelmann I., Maspali M., Mousavi M., Rohrmann S., Staehelin K., Arndt V.; NICER Working Group. The Relative Risk of Second Primary Cancers in Switzerland: a Population-Based Retrospective Cohort Study. *BMC Cancer.* 2020;21:20;1:51. doi: 10.1186/s12885-019-6452-0.
 15. Hawkins M., Bhatia S., Henderson T.O., Nathan P.C., Yan A., Teeper J.C., Morton L.M. Subsequent Primary Neoplasms: Risks, Risk Factors, Surveillance, and Future Research. *Pediatr. Clin. North. Am.* 2020;67:6:1135-1154. doi: 10.1016/j.pcl.2020.07.006.
 16. Demoor-Goldschmidt C., Supiot S., Mahé M.A., Oberlin O., Alodji R., Haddy N., Helfre S., Vigneron C., Brillaud-Meflah V., Bernier V., Laprie A., Ducassou A., Claude L., Diallo I., de Vathaire F. Clinical and Histological Features of Second Breast Cancers Following Radiotherapy for Childhood and Young Adult Malignancy. *B. J. Radiol.* 2018;91:1086:20170824. doi: 10.1259/bjr.20170824.
 17. Adjei Boakye E., Wang M., Sharma A., Jenkins W.D. Risk of Second Primary Cancers in Individuals Diagnosed with Index Smoking- And Non-Smoking- Related Cancers. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2020;146:7:1765-1779. doi: 10.1007/s00432-020-03232-8.
 18. Druesne-Pecollo N., Keita Y., Touvier M., et al. Alcohol Drinking and Second Primary Cancer Risk in Patients with Upper Aerodigestive Tract Cancers: a Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014;23:2:324-331.
 19. Jégu J., Colonna M., Daubisse-Marliac L., Trétarre B., Ganry O., Guizard A.V., Bara S., Troussard X., Bouvier V., Woronoff A.S., Velten M. The Effect of Patient Characteristics on Second Primary Cancer Risk in France. *BMC Cancer.* 2014;14:94. doi: 10.1186/1471-2407-14-94.
 20. 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. Т.21, № 4. С. 190-94. DOI: 10.18821/1028-9984-2016-21-4-190-194. [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. *Rossiyskiy Onkologicheskiy Zhurnal* = Russian Journal of Oncology. 2016;21:4:190–194. DOI: 10.18821/1028-9984-2016-21-4-190-194. (In Russ.)].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Настоящее исследование выполнено при поддержке Федерального медико-биологического агентства России по государственному контракту № 27.501.21.2 от 11 июня 2021 г. «Модернизация высокотехнологичных методов, направленных на выявление медицинских последствий радиационных воздействий на персонал ПО «Маяк» и население Уральского региона».

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 20.10.2023. Принята к публикации: 27.11.2023.

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

Financing. This study was carried out with the support of the Federal Medical and Biological Agency of Russia under state contract No. 27.501.21.2 dated June 11, 2021. «Modernization of high-tech methods aimed at identifying the medical effects of radiation exposure on the personnel of the Mayak software and the population of the Ural region.»

Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.

Article received: 20.10.2023. Accepted for publication: 27.11.2023.