

Смертность от рака легкого среди персонала ПО "Маяк"

Кошурникова Н.А., Креслов В.В., Болотникова М.Г.,
Нифатов А.П., Шильникова Н.С., Окатенко П.В.,
Романов С.А., Хохряков В.Ф.

Филиал N 1 Института биофизики Минздравмедпрома России, Челябинск-65

Эпидемиологическое исследование среди персонала ПО "Маяк", подвергшегося профессиональному облучению в дозах, превышающих ПДД, выявило увеличение смертности от рака легкого, в индукции которого главная роль принадлежит плутонию. Избыточный относительный риск рака легкого у "носителей" плутония близок к таковому у жертв атомной бомбардировки. Приводятся данные о дополнительных нерадикационных факторах риска и гистологических типах рака легкого.

Lung cancer mortality among personnel of "Mayak" complex

Koshurnikova N.A., Kreslov V.V., Bolotnikova M.G.,
Nifatov A.P., Shilnikova N.S., Okatenko P.V.,
Romanov S.A., Khokhryakov V.F.

Branch N1 of Institute of Biophysics,
Public Health Ministry of Medical Industry of Russia, Chelyabinsk-65

Increased lung cancer mortality was revealed among the personnel of industrial association "Mayak", exposed to radiation in wide dose range. The main role in lung cancer induction belongs to plutonium. Excess Relative Risk of lung cancer in personnel with measured plutonium body burden is close to that in atomic bomb survivors. Data on additional nonradiation risk factors and histological types of cancer are presented in the paper.

Рак легкого относится к наиболее тяжелым последствиям вдыхания радиоактивных аэрозолей, а проблема оценки риска этого заболевания далека от решения. На первый взгляд это кажется удивительным, поскольку рак легкого, индуцированный радоном ("горная болезнь" шахтеров), описан более века тому назад и относится к широкоизвестным эффектам радиации [9]. Трудности в решении этой проблемы связаны с рядом причин. Так, например, для "радоновых" случаев до сих пор нет надежной дозиметрии.

Бластомогенная опасность плутония в отношении индукции рака легкого установлена в экспериментах и клинических наблюдениях [3, 4]. Достаточно хорошо изучены вопросы метаболизма и дозиметрии внутреннего облучения при инкорпорации плутония [7]. Тем не менее, как в случае вдыхания радона, так и при ингаляции плутония установить причинную связь возникшего в отдаленные сроки рака легкого с действием радиации трудно, поскольку рак легкого является полиэтиологичным заболеванием, а радиация занимает далеко не первое место в ряду индуцирующих патогенных факторов. В атомной промышленности рак легкого является одной из наиболее распространенных форм профессиональной патологии [3, 4], что и определяет актуальность эпи-

демиологических исследований среди рабочих этой отрасли.

Материал и методы

Эпидемиологический анализ проведен на основе медико-дозиметрического регистра персонала, начавшего работать на ПО "Маяк" в 1948-72 годах. К основным объектам отнесены промышленные реакторы (А), радиохимические заводы (Б) и производство плутония (В). Из общего числа лиц, объединенных в регистре, выделена контрольная группа, в которую включены работники, имевшие внешнее и внутреннее облучение легких в дозах, ниже ПДД. Повозрастные показатели смертности от рака легкого в контроле, используемые для расчета ожидаемых величин, представлены в таблице 1.

Внутренний контроль предпочтительнее общенациональных показателей, поскольку при этом нивелируется влияние "эффекта здорового рабочего". В нашей контрольной группе достоверных различий со средненациональными коэффициентами не найдено ни в одной возрастной градации, хотя общий показатель для всех возрастов у мужчин достоверно ниже, что связано с малым удельным вкладом лиц старших возрастов.

Таблица 1

Повозрастные показатели смертности от рака легкого в контрольной группе персонала ПО "Маяк" (по состоянию на 01.01.93 г.)

| Возраст, лет | Мужчины | | Женщины | |
|--------------|--------------------|-------------------|--------------------|-------------------|
| | Персонал ПО "Маяк" | Население страны* | Персонал ПО "Маяк" | Население страны* |
| 18-29 | 0 | 0,30 | 0 | 0,30 |
| 30-39 | 3,06±2,16 | 4,80 | 0 | 1,38 |
| 40-49 | 32,90±7,35 | 40,90 | 0 | 5,34 |
| 50-59 | 124,23±19,16 | 157,20 | 33,96±13,87 | 15,78 |
| 60-69 | 267,12±50,41 | 296,70 | 25,75±18,21 | 32,78 |
| 70-79 | 317,57±119,74 | | 0 | |
| | | 279,00 | | 42,34 |
| 80 и старше | 335,57±335,01 | | 0 | |
| Все возрасты | 44,67±4,47** | 72,40 | 10,86±3,84 | 18,20 |

* - показатели усреднены за 1970-86 годы [5].

** - достоверно ниже, чем в стране, $p \leq 0,05$.

В основную группу включили людей (с установленным жизненным статусом), начавших работать на объектах А, Б, В в период освоения производства (1948-58 гг.), в условиях наиболее неблагоприятной радиационной обстановки (таблица 2). Количество мужчин в основной группе на всех объектах более, чем в два раза превышало количество женщин. Дозы внешнего облучения у женщин были ниже только на реакторном производстве, дозы облучения легких среди "носителей" плутония у женщин были почти в два раза выше, чем у мужчин.

Уровень смертности от рака легкого оценивали по величине стандартизованного относительного риска (СОР), который представляет собой отношение фактически наблюдаемого числа случаев к ожидаемому, рассчитанному по возрастным показателям контрольной группы [6]. Дополнительно анализировали повозрастные и стандартизованные по возрасту коэффициенты (число случаев на 10^5 чел.-лет), принимая за стандарт уровень смертности в контроле. Исходя из полиэтиологичности изучаемого заболевания, помимо радиационных факторов, для лиц, умерших от рака легкого, учитывали анамнестические сведения о курении, наличии хронических воспалительных заболеваний органов дыхания и контакте с вредными факторами химической или пылевой природы до начала работы на ПО "Маяк". В случаях гистологической верификации была проанализирована частота и дозовая зависимость различных гистологических форм рака легкого.

Результаты и обсуждение

Показатели, характеризующие уровень смертности от рака легкого в основной группе персонала, представлены в таблицах 3-6.

Повышенная смертность от рака легкого у персонала, работавшего в период освоения основных производств ПО "Маяк", обусловлена высокой смертностью мужчин на радиохимическом производстве и лиц обоего пола - на плутониевом. Об этом свидетельствуют не только показатели СОР, но и возрастные коэффициенты, которые для многих возрастных градаций превышали как контрольные, так и средненациональные показатели [5]. Хотя наибольшую канцерогенную опасность представляет контакт с плутонием (табл. 5), нельзя отрицать некоторого влияния и внешнего гамма-облучения, от суммарной дозы которого найдена прямая зависимость, хотя в данном случае это заключение не очень корректно, поскольку в группах с внешним облучением присутствует достаточно большое число носителей плутония (табл. 6). Данные таблицы 5 свидетельствуют, кроме того, о небезопасности в отношении индукции рака легкого принятой в настоящее время ПДД для легких, во всяком случае при внутреннем облучении от инкорпорированного плутония. Подтверждением тому является достоверное превышение над контролем смертности от рака легкого в группе мужчин, у которых накопленная доза облучения легких составила в среднем 275 сЗв, что почти в 3 раза ниже 750 сЗв, которые могут накопиться за 50 лет работы при облучении на уровне ПДД.

Таблица 2

Количественная характеристика основной группы

| Показатель | Место работы (объект) | | | |
|---|-----------------------|-----------|------------------|-----------------|
| | A+B+B | A | Б | В |
| мужчины | | | | |
| Количество людей | 7173 | 1978 | 3342 | 1853 |
| Число человеко-лет наблюдения | 247190 | 70440 | 114387 | 62363 |
| Среднее значение дозы внешнего гамма-облучения, сГр (M±m) | 131,6±1,2 | 102,4±2,4 | 172,6±2,5 | 70,0±1,9 |
| Количество лиц - носителей* плутония (%) | 1662 (23,2 %) | - | 1086 (32,5 %) | 576 (31,1 %) |
| Число человеко-лет наблюдения | 59465 | - | 40084 | 19381 |
| Среднее значение дозы альфа-гамма-облучения легких, сЗв (M±m) | 768,1±261,9 | - | 508,2±59,1 | 1258,0±540,8 |
| женщины | | | | |
| Количество людей | 2978 | 705 | 1349 | 924 |
| Число человеко-лет наблюдения | 115073 | 26957 | 53061 | 35055 |
| Среднее значение дозы внешнего гамма-облучения, сГр (M±m) | 115,3±2,2 | 40,0±4,7 | 165,4±3,7 | 77,1±3,7 |
| Количество лиц - носителей* плутония (%) | 750 (25,2 %) | - | 458 (34,0 %) | 292 (31,6 %) |
| Число человеко-лет наблюдения | 29576 | - | 18473 | 11103 |
| Среднее значение дозы альфа-гамма-облучения легких, сЗв (M±m) | 1339,2±453,8 | - | 377,9±49,9 | 2847,1±29,4 |

* - здесь и далее в число лиц - носителей плутония включены работники объектов Б и В, проходившие биофизическое обследование (немногим более 30 %), в том числе и те, у которых содержание плутония оказалось ниже порога чувствительности метода.

Таблица 3

Уровень смертности от рака легкого по состоянию на 01.01.93 г. среди персонала, начавшего работать на основных объектах ПО "Маяк" в период освоения производства (1948-58 гг.)

| Показатель | Место работы (объект) | | | |
|---|-----------------------|---------------------|-----------------------------------|------------------------------------|
| | A+B+B | A | Б | В |
| мужчины | | | | |
| Количество работавших | 7173 | 1978 | 3342 | 1853 |
| Умерли от рака легкого | 291 | 47 | 117 | 127 |
| Ожидаемое число умерших от рака легкого | 160,49 | 49,53 | 66,84 | 44,12 |
| СОР (95% доверительный интервал) | 1,81* (1,53-2,24) | 0,95 (0,65-1,44) | 1,75* ^X (1,33-2,41) | 2,88* ^X (2,09-4,11) |
| Стандартизованный показатель (сл.10 ⁻⁵ чел.-лет) | 80,92±5,72* | 42,44±7,75 | 78,17±8,27* | 128,65±14,33* ^Ж |
| женщины | | | | |
| Количество работавших | 2978 | 705 | 1349 | 924 |
| Умерли от рака легкого | 34 | 3 | 5 | 26 |
| Ожидаемое число умерших от рака легкого | 12,26 | 2,87 | 5,48 | 3,91 |
| СОР (95% доверительный интервал) | 2,77* (1,45-5,32) | 1,05 (0,21-5,27) | 0,95 (0,20-4,58) | 6,64* ^X (2,30-19,15) |
| Стандартизованный показатель (сл.10 ⁻⁵ чел.-лет) | 30,14±5,12* | 11,37±6,49 | 9,91±4,32 | 72,14±14,34* ^Ж |

* - достоверное превышение над собственным контролем;
 Ж - достоверное превышение над средненациональным уровнем;
 X - достоверное превышение по сравнению с группой А.

Таблица 4
Повозрастные показатели смертности от рака легкого по состоянию на 01.01.93 г.
среди основной группы персонала (сл. 10⁻⁵ чел.-лет)

| Возраст, лет | Место работы (объект) | | | |
|----------------|-----------------------|---------------|-----------------|------------------|
| | А+Б+В | А | Б | В |
| мужчины | | | | |
| 30-39 | 8,22±3,67 | 0 | 6,87±4,86 | 20,15±11,63 |
| 40-49 | 65,14±10,05*Ж | 39,12±14,78 | 36,29±10,94 | 147,43±30,07*ЖХ |
| 50-59 | 238,52±21,48*Ж | 83,17±23,06 | 248,46±32,87*ЖХ | 407,82±55,90*ЖХ |
| 60-69 | 415,55±44,21*Ж | 257,77±60,68 | 405,21±70,39 | 611,57±100,23*ЖХ |
| 70-79 | 670,85±120,08*Ж | 575,95±203,04 | 876,10±233,12*Ж | 550,80±183,09 |
| 80 и старше | 316,46±223,41 | 512,82±511,50 | 0 | 408,16±407,33 |
| Все возрасты | 117,72±6,90*Ж | 66,72±9,73* | 102,28±9,45*ЖХ | 203,65±18,05*ЖХ |
| женщины | | | | |
| 40-49 | 17,52±7,83* | 0 | 7,63±7,63 | 45,74±22,86*Х |
| 50-59 | 71,22±16,32*Ж | 31,77±22,46 | 16,28±11,51 | 184,87±47,69*ЖХ |
| 60-69 | 72,66±24,21 | 35,40±35,39 | 39,35±27,82 | 133,33±54,40 |
| 70-79 | 56,34±56,32 | 0 | 0 | 119,33±119,26 |
| Все возрасты | 29,58±5,07*Ж | 11,13±6,42 | 9,42±4,21 | 74,17±14,54*ЖХ |

Примечания: у мужчин в возрасте до 30 лет и у женщин в возрасте до 40 лет не было случаев рака легкого;

* - достоверное превышение над собственным контролем;

Ж - достоверное превышение над средненациональными данными (см. табл. 1);

Х - достоверное превышение над повозрастными коэффициентами работников реакторов (объекта А).

Во всех случаях $p \leq 0,05$.

Таблица 5
Уровень смертности от рака легкого среди лиц-носителей
плутония (по состоянию на 01.01.93 г.)

| Показатель | Доза на легкие, сЗв | | | | | |
|----------------------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|---------------------|-------------------------|
| | Мужчины | | | Женщины | | |
| | Все | <750 | 750 и > | Все | <750 | 750 и > |
| Число людей | 1662 | 1345 | 317 | 750 | 616 | 134 |
| Среднее значение дозы, сЗв (M±m) | 768,1±261,9 | 275,3±2,9 | 2858,8±774,9 | 1339,2±453,8 | 286,7±4,8 | 6177,9±1305,5 |
| Умерли от рака легкого | 119 | 61 | 58 | 17 | 2 | 15 |
| Ожидаемое число умерших | 37,50 | 29,74 | 7,77 | 3,10 | 2,56 | 0,54 |
| СОР (95% доверительный интервал) | 3,17* (2,25-4,66) | 2,05* (1,35-3,23) | 7,46* (3,64-15,95) | 5,48* (1,64-18,28) | 0,78 (0,12-4,94) | 27,79* (1,86-415,37) |
| ERR, 3в ⁻¹ | 0,28 | 0,38 | 0,23 | 0,33 | -0,08 | 0,43 |

ERR - избыточный относительный риск.

* - достоверно выше, чем в контроле.

Таблица 6
Уровень смертности от рака легкого по состоянию на 01.01.93 г. в зависимости
от суммарной дозы внешнего гамма-облучения всего тела

| Показатель | Суммарная доза гамма-облучения всего тела, сГр | | | |
|----------------------------------|--|----------------------|---------------------|-----------------------|
| | Мужчины | | Женщины | |
| | меньше 100 | 100 и более | меньше 100 | 100 и более |
| Число людей | 3526 | 2887 | 1460 | 961 |
| Среднее значение дозы, сГр (M±m) | 38,6±0,2 | 245,0±2,46* | 35,5±0,36 | 236,6±4,2* |
| Умерли от рака легкого | 102 | 160 | 8 | 24 |
| Ожидаемое число умерших | 69,82 | 70,99 | 5,88 | 3,93 |
| СОР (95% доверительный интервал) | 1,46 (1,10-2,02) | 2,25* (1,74-3,03) | 1,36 (0,47-3,93) | 6,11* (2,11-17,70) |

* - достоверные различия между дозовыми подгруппами.

Анализ влияния дополнительных патогенных факторов (табл. 7) показал, что в основной и контрольной группах менее 10 % мужчин и около половины женщин не имели в анамнезе указаний на наличие нерадиационных факторов риска. Как и следовало ожидать, первое место среди этих факторов для мужчин занимает курение.

Атрибутивность рака легкого всегда вызывает значительные трудности при решении экспертных вопросов. Анализ распределения умерших от рака

легкого в зависимости от гистологического типа опухоли (табл. 8) показал, что у персонала радиохимического и плутониевого производств (как и в контрольной группе) первое ранговое место занимала аденокарцинома, а у работников реакторов - мелкоклеточный рак. Плоскоклеточный рак на всех объектах оказался на втором месте. Диморфные раки достоверно чаще выявлены у работников объектов Б и В.

Таблица 7

Наличие дополнительных патогенных факторов у людей, умерших от рака легкого (%)

| Фактор | Основная группа | | Контрольная группа | |
|---|-----------------|----------|--------------------|-----------|
| | Мужчины | Женщины | Мужчины | Женщины |
| Курение | 91,8±1,6 | 5,9±4,0 | 90,0±3,0 | 12,5±11,7 |
| Производственные факторы | 17,5±2,2 | 38,2±8,3 | 12,0±3,2 | 12,5±11,7 |
| Хронические заболевания органов дыхания | 42,3±2,9 | 38,2±8,3 | 34,0±4,7 | 37,5±17,1 |
| Не имели дополнительных факторов | 6,2±1,4 | 41,2±8,4 | 9,0±2,9 | 50,0±17,7 |
| Имели один фактор | 45,4±2,9 | 38,2±8,3 | 55,0±5,0 | 37,5±17,1 |
| Имели два фактора | 38,8±2,8 | 17,6±6,5 | 27,0±4,4 | 12,5±11,7 |
| Имели три фактора | 9,6±1,7 | 2,9±2,9 | 9,0±2,9 | 0 |

Таблица 8

Распределение рака легкого в зависимости от гистологического типа опухоли (%)

| Гистологический тип рака легкого | Контрольная группа | Объект А | Объекты Б и В |
|----------------------------------|--------------------|-----------|---------------|
| Плоскоклеточный рак | 30,6±6,6 | 23,8±9,3 | 24,1±3,6 |
| Аденокарцинома | 40,8±7,0 | 23,8±9,3 | 43,3±4,2 |
| Мелкоклеточный рак | 18,4±5,5 | 42,9±7,1* | 12,8±2,8 |
| Крупноклеточный и другие формы | 8,2±3,9 | 9,5±6,4 | 10,6±2,6 |
| Диморфные формы | 2,0±2,0 | - | 9,2±2,4* |

* - достоверно выше, чем в контроле.

Долгое время в литературе существовало мнение о том, что плоскоклеточный рак является наиболее часто встречающейся морфологической формой рака легкого и в индукции его ведущая роль принадлежит табакокурению [10]. Вместе с тем, в последние годы первое ранговое место в структуре опухолей легких отводится аденокарциноме, возникновение которой связывают с иными канцерогенами [8]. Возможно, что при вдыхании радиоактивных веществ, даже при наличии такого сильного фактора риска, как курение, канцерогенное действие радиации чаще реализуется путем индукции аденокарциномы. Поэтому наличие железистого рака даже у курильщика может свидетельствовать в пользу причинной связи опухоли с радиационным фактором, что следует учитывать при решении экспертных вопросов. Источником аденокарциномы, как известно, служит эпителиальная выстилка бронхиальных желез, мелких бронхов и бронхиол, т.е. аденокарцинома, как и плоскоклеточный рак является бронхогенной опухолью. Это замечание мы вынуждены сделать, по-

скольку наметившаяся в последние годы тенденция к пересмотру допустимых уровней облучения легких имеет в своей основе неверное представление о меньшей канцерогенной опасности облучения воздушноносных путей, по сравнению с альвеолярной паренхимой [1, 2].

В настоящей работе на большем материале подтверждены ранее полученные данные [3] о том, что низкодифференцированные раки легкого возникают при большей дозе, чем зрелые. Это относится ко всем гистологическим типам рака легкого. Так, малодифференцированный железистый рак обнаруживался у людей, имевших накопленную дозу выше 10 Зв, а высокодифференцированные при дозе 2,35 Зв; плоскоклеточный недифференцированный рак при дозе 6,9 Зв, а ороговевающий плоскоклеточный рак - 0,4 Зв (во всех случаях здесь приведены среднегрупповые значения доз). Как и в предыдущих работах, диморфные раки найдены при сочетанном альфа-гамма-облучении легких, и наконец, более высокая частота рака легкого у женщин, работавших в контакте с плуто-

нием, обусловлена значительно более высокими, чем у мужчин, дозами облучения.

Оценка канцерогенного риска проведена нами только в когорте персонала, имевшего данные биофизического обследования. В этой группе избыточный относительный риск рака легкого составил $0,28 \text{ Зв}^{-1}$ для мужчин и $0,33 \text{ Зв}^{-1}$ для женщин, что весьма близко к значению риска рака легкого для лиц обоего пола, облучившихся при взрыве атомной бомбы, равному $0,46 \text{ Зв}^{-1}$ [11].

Заключение

В результате эпидемиологического исследования среди персонала, начавшего работать на основных заводах ПО "Маяк" в 1948-58 годах и подвергавшегося радиационному воздействию в дозах, как правило, превышающих допустимые уровни, найдено увеличение смертности от рака легкого. Наибольшее превышение фактической смертности над ожидаемой обнаружено у персонала, который, помимо внешнего гамма-облучения, подвергался внутреннему облучению от инкорпорированного плутония. Уровень смертности от рака легкого имеет прямую дозовую зависимость от суммарной дозы облучения легких. Принятая в настоящее время ПДД для легких не является безопасной, поскольку в группе персонала, имевшего накопленную дозу менее 750 сЗв , фактическая смертность от рака легкого достоверно превышает ожидаемую. Избыточный относительный риск рака легкого при пролонгированном сочетанном альфа-гамма-облучении практически равен таковому при разовом гамма-нейтронном облучении в результате взрыва атомной бомбы. В

структуре опухолей легкого, обнаруженных у персонала, имевшего сочетанное альфа-гамма-облучение, первое ранговое место занимает аденокарцинома и достоверно увеличена частота диморфных раков. Низкодифференцированный рак легкого (независимо от гистологического типа) возникает при больших дозах, чем зрелые формы.

Литература

1. Кеирим-Маркус И.Б.//Медицинская радиология. - 1993. - N 6. - С. 35-41.
2. Кеирим-Маркус И.Б.//Медицинская радиология. - 1993. - N 7. - С. 34-41.
3. Кошурникова Н.А. Отдаленные последствия вдыхания плутония-239 у человека и животных: Дис... докт.мед.наук. - М., 1978. - 435 с.
4. Кошурникова Н.А., Нифатов А.П.//Бюллетень радиационной медицины. - 1978. - N 4. - С. 60-66.
5. Население СССР. 1987: Статистический сборник /Госкомстат СССР. - М.: Финансы и статистика, 1988. - 439 с.
6. Смулевич В.Б., Кошкина В.С., Федотова И.В. и др. Изучение эпидемиологии злокачественных новообразований среди промышленных контингентов проспективным методом с ретроспективно подобранной когортой: Методические рекомендации.- М.: Минздрав СССР, Комитет по канцерогенным веществам, 1986. - 22 с.
7. Хохряков В.Ф., Меньших З.С., Суслова К.Г. //Атомная энергия. - 1993. - Т.75, N 5. - С. 358-363.
8. Rhiymi A., Tomashefski J.F., Kleinerman J. //Amer.J.Clin.Pathol. - 1988. - V. 89, N 3. - P. 431.
9. Lorenz E.//J.Nat.Cancer Inst. - 1944. - N 5. - P. 1-17.
10. Lublin J.H., Richter B.S., Biot W.J.//J.Nat.Cancer Inst. - 1984. - V. 73, N 2. - P. 377-381.
11. Shimizu Y., Kato H., Schull W.J. et al. Life span study report 11 part 1. Comparison of risk coefficients for site-specific cancer mortality based on the DS 86 and T 65 DR shielded kerma and organ doses. Technical Report RERF TR 12-87. - 56 p.