

А.И. Горский¹, М.А. Максюттов¹, К.А. Туманов¹, Е.В. Кочергина¹, В.К. Иванов¹, С.А. Иванов¹, А.Д. Каприн²

РАДИАЦИОННЫЕ РИСКИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ СРЕДИ ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ НА ЧАЭС (ПЕРИОД НАБЛЮДЕНИЯ 1996–2018 гг.)

¹ Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал НМИЦ радиологии Минздрава России, Обнинск

² НМИЦ радиологии Минздрава России, Москва

Контактное лицо: А.И. Горский, e-mail: gorski@nrer.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Анализ заболеваемости раком предстательной железы (РПЖ) и среднее время дожития после постановки диагноза заболевания среди ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС.

Материал и методы: В анализе использованы медико-дозиметрические данные наблюдений, накопленные в Национальном радиационно-эпидемиологическом регистре (НРЭР) за период с 1996 по 2018 гг. Численность когорты наблюдения – 69698 человек. За период наблюдения диагностировано 742 случая заболеваний с документированной дозой облучения, из них 628 случаев имели установленную стадию заболевания. Для оценки радиационного риска заболеваний использован метод максимального правдоподобия в рамках пуассоновской модели. Среднее время дожития рассчитано из соотношения между распространенностью (prevalence) заболеваний и частотой вновь выявленных заболеваний в стационарной популяции (частота заболеваний равна частоте смерти от всех причин).

Результаты: Избыточный относительный радиационный риск индукции РПЖ на 1 Гр равен 0,74 (95 % доверительный интервал (ДИ): –0,31; 2,15) и статистически незначим. Стандартизованное отношение заболеваемости среди ликвидаторов и мужского населения РФ в пределах доверительных пределов 95 % не отличается от единицы. Среднее время дожития после выявленного диагноза заболеваний за период с 1996 по 2018 гг. равно 3,5±1,3 года. Сделана оценка зависимости времени дожития от стадии заболевания. Для стадий 1–3 время дожития соответственно равно 3,3±2,9, 3,6±2,3, 4,3±2,7. Время дожития минимально при четвертой стадии заболевания и равно 1,5±0,8 года. Средняя летальность заболевания, отношение числа умерших от РПЖ к числу заболевших, равна 36,8 %, по стадиям 1–4 соответственно равна 20, 16, 37, 74 %. Среднее время дожития в двух дозовых группах до 150 мГр и больше 150 мГр соответственно равно 3,4±1,4 и 3,7±1,7. Нулевая гипотеза о равенстве времен дожития не отклоняется ($p=0,20$).

Заключение: Рост заболеваемости РПЖ становится социальной проблемой не только в РФ, но и за рубежом. В данной работе проведен комплексный радиационно-эпидемиологический анализ заболеваемости РПЖ среди ликвидаторов, которые представляют репрезентативную выборку для мужского населения РФ. Связь заболеваемости с дозой облучения за период наблюдения с 1996 по 2018 гг. статистически не значима, хотя значение избыточного относительного риска на единицу дозы положительно. Нельзя исключить, что отсутствие статистической значимости обусловлено ограниченным периодом наблюдения. С другой стороны, наблюдаемое равенство стандартизованного отношения заболеваемости единице, как и близость характеристик двух дозовых групп до 150 мГр и свыше, говорит об отсутствии значительного эффекта облучения. Полученные результаты данного анализа подтверждают необходимость продолжения исследований в рамках данной проблемы.

Ключевые слова: рак предстательной железы, заболеваемость, ликвидаторы, Национальный радиационно-эпидемиологический регистр, радиационный риск, среднее время дожития после диагноза, стадия заболевания

Для цитирования: Горский А.И., Максюттов М.А., Туманов К.А., Кочергина Е.В., Иванов В.К., Иванов С.А., Каприн А.Д. Радиационные риски рака предстательной железы среди ликвидаторов последствий на ЧАЭС (период наблюдения 1996–2018 гг.) // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2022. Т. 67. № 2. С. 25-31. DOI: DOI: 10.33266/1024-6177-2022-67-2-25-31

DOI: DOI: 10.33266/1024-6177-2022-67-2-25-31

A.I. Gorski¹, M.A. Maksioutov¹, K.A. Tumanov¹, E.V. Kochergina¹, V.K. Ivanov¹, S.A. Ivanov¹, A.D. Kaprin²

RISK OF PROSTATE CANCER AMONG CHERNOBYL CLEAN-UP WORKERS, 1996-2018

¹ A.F. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russia

² National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia

Contact person: A.I. Gorski, e-mail: gorski@nrer.ru

ABSTRACT

Purpose: The paper deals with the occurrence of prostate cancer and mean survival time following a diagnosis of the disease among Chernobyl clean-up workers.

Material and methods: Clinical and dosimetry data accumulated at the National Radiation and Epidemiological Registry (NRER) during the period from 1996 over 2018 were used for the study. The study cohort consisted of 69,698 men. During the follow-up 742 prostate cancer cases were detected, all patients had radiation dose records, the disease stage was established in 628 patients. To assess radiation risk maximum likelihood approach was used. Mean survival time was evaluated with the use of the relationship between a disease prevalence and newly detected disease cases intensity in a stationary population (diseases intensity is equal to intensity of mortality from all causes).

Results: Excess relative risk of prostate cancer induction per 1 Gy was 0.74 (95 % CI: -0.31; 2.15) and it was statistically insignificant. Standardized incidence ratios between clean-up workers and male population of Russia within 95 % confidence limits do not differ from 1.0. Mean survival time after the disease diagnosis within the period from 1996 over 2018 was 3.5±1.3 years. The relationship between a survival time and a disease stage was estimated. Survival time for cases with 1–3 stages 3.3±2.9, 3.6±2.3, 4.3±2.7 years respectively. The less survival time for cases with stage 4 was 1.5±0.8 years. Mean mortality rate, i.e. the ratio of the number of clean-up workers died from prostate cancer to the total number of clean-up workers with diagnosed prostate cancer was 36.8 %, for stages 1–4 it was 20, 16, 37, 74 % respectively. Mean survival time in the groups with doses less than and higher than 150 mGy was 3.4±1.4 and 3.7±1.7, respectively. Presented data confirm the null hypothesis that there is no difference in survival times ($p=0.20$).

Conclusion: Increase in prostate cancer incidence becomes the social problem not only in Russia but in other countries as well. The paper presents results of comprehensive radiation epidemiological analysis of prostate cancer incidence in cleanup workers, who constitute the representative sample of the Russian male population. The dose – prostate cancer incidence relationship for the follow-up period from 1996 over 2018 is not statistically significant, although the value of excess relative risk per dose unit is positive. It is not unthinkable that the absence of statistical significance is caused due to limited length of the follow-up period. But at the same time, the fact that observed the standardized incidence ratio is 1.0 and characteristics of two groups with doses ≥ 150 mGy are similar, speaks of the lack of a significant radiation effect. The obtained results of the analysis confirm our view of the necessity to continue the study.

Key words: prostate cancer, morbidity, Chernobyl clean-up workers (liquidators), National Radiation and Epidemiological Registry, radiation risk, average survival time after diagnosis, tumor stage

For citation: Gorski AI, Maksoutov MA, Tumanov KA, Kochergina EV, Ivanov VK, Ivano SA, Kaprin AD. Risk of prostate cancer among Chernobyl clean-up workers, 1996-2018. Medical Radiology and Radiation Safety. 2022;67(2):25-31. (In Russian) DOI: 10.33266/1024-6177-2022-67-2-25-31

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний у мужчин. В мире заболеваемость и смертность от этой патологии возрастает. Причины возникновения РПЖ до конца не изучены. К основным, наиболее изученным факторам риска заболевания РПЖ, относятся возраст, расовая принадлежность и наличие наследственных заболеваний (семейный рак). Кроме того, на частоту заболеваний РПЖ может влиять гормональный статус организма, диета, половое поведение, факторы внешней среды и генетические особенности.

Заболеваемость РПЖ в последние годы становится социально значимой проблемой как для отечественной, так и зарубежной медицины. Согласно последним данным [1, 2], в структуре онкологической заболеваемости мужского населения в РФ РПЖ вышел на второе место – 14,5 % после рака легкого – 17,4 %.

В данной работе проведен комплексный анализ заболеваемости РПЖ среди ликвидаторов: оценка радиационных рисков заболеваемости и времени дожития после постановки диагноза данного заболевания для различных стадий заболевания. В анализе использована информация, накопленная в Национальном радиационно-эпидемиологическом регистре (НРЭР) [3] за период с 1996 по 2018 гг.

Материал и методы

Описание когорты наблюдения

При формировании когорты наблюдения использованы следующие фильтры:

- пол – мужчины;
- возраст при облучении – 18–70 лет;
- достигнутый возраст – 18–80 лет;
- интервал документированных доз внешнего облучения – 1–700 мГр, средняя доза в когорте – 123,2 мГр;
- год въезда в зону облучения – 1986–1987 гг.;
- год регистрации в НРЭР – до 1991 г.;
- период наблюдения – 1996–2018 гг. Время начала периода наблюдения определено динамикой заболеваемости РПЖ в рассматриваемой когорте.

Численность когорты – 69 698 человек; число случаев РПЖ – 742; число случаев с известной стадией заболевания – 628.

В когорте наблюдения доля РПЖ от всех солидных раков составляет 10 %.

Все случаи РПЖ, выявленные в исследуемой когорте, были распределены по основному прогностическому признаку – стадии опухолевого процесса на момент установления диагноза. Как известно, по степени распространения новообразований в России утверждено деление злокачественных опухолей на четыре стадии [4]. При клинической классификации все основные параметры злокачественного новообразования (размер первичной опухоли, прорастание в окружающие органы, наличие регионарных и отдаленных метастазов) рассматривают в совокупности. Выделяют четыре стадии заболевания:

I стадия – опухоль локализована, занимает ограниченный участок, не прорастает стенку органа, метастазы отсутствуют.

II стадия – опухоль умеренных размеров, не распространяется за пределы органа (ограничена одним или двумя слоями стенки органа), возможны одиночные метастазы в регионарные лимфатические узлы.

III стадия – опухоль больших размеров, с распадом, прорастает всю стенку органа или опухоль меньших размеров с множественными метастазами в регионарные лимфатические узлы.

IV стадия – прорастание опухоли в окружающие органы, в том числе не удаляемые (аорта, полая вена и т.д.), или любая опухоль с отдаленными метастазами.

Также существует стадия 0 – преинвазивная карцинома – начальная стадия рака, при которой в патологически измененном участке ткани имеются изолированные раковые клетки или их скопления.

Клиническая классификация позволяет оценить основные параметры опухоли и сравнить опухоли разных органов. Независимо от локализации опухоли, понятно, что чем выше стадия, тем хуже прогноз.

Основные результаты описательного описания когорты приведены на рис. 1, 2. На рис. 1 приведена динамика во времени случаев РПЖ и грубого показателя заболеваемости (отношение числа случаев к количеству человеко-лет наблюдения за весь период наблюдения). Из рисунка следует, что первые случаи заболеваний выявлены в 1994 г. Показатель заболеваемости заметно увеличивается во времени.

На рис. 2 приведено распределение случаев заболеваний и показателя заболеваемости в зависимости от возраста на момент установки диагноза. Показатель максимален для возраста свыше 70 лет и составляет, примерно, 400 случаев на 100 тыс. человек.

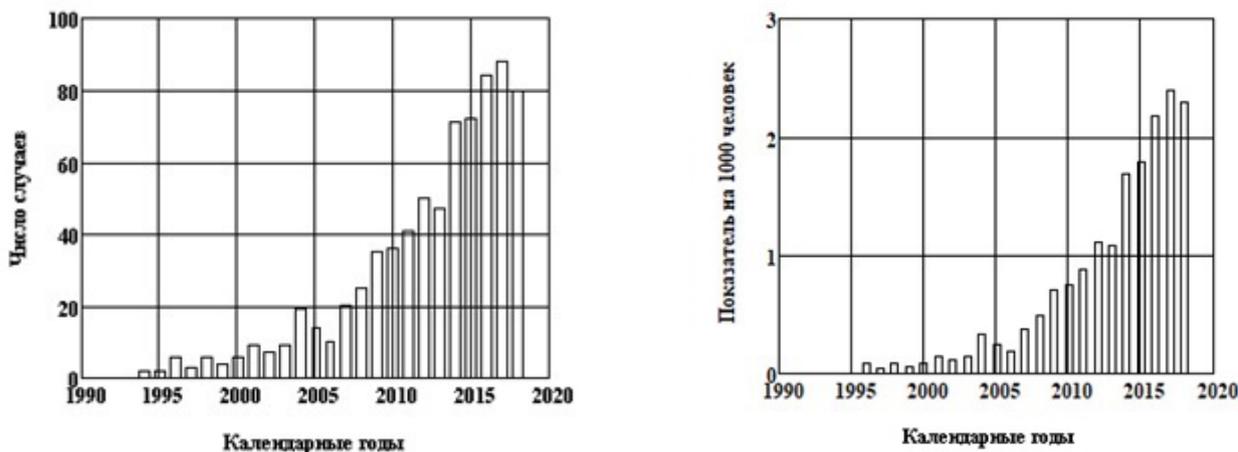


Рис. 1. Динамика случаев и показателя заболеваемости РПЖ
 Fig.1. Dynamics of prostate cancer cases of PCa and incidence rate

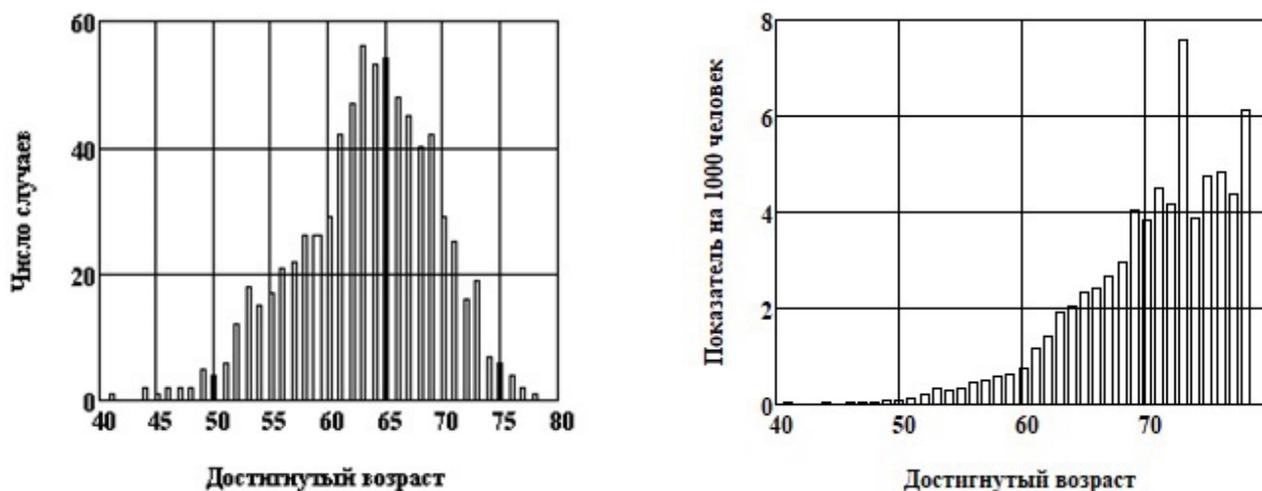


Рис. 2. Распределение случаев и показателя заболеваемости РПЖ по возрасту на момент установки диагноза
 Fig.2. Distribution of cases and incidence rate of PCa by age at diagnosis

Такая динамика случаев заболеваний объясняется тем, что РПЖ является вяло текущим заболеванием, и когорта ликвидаторов на момент облучения (1986–1987 гг.) была сравнительно молода (средний возраст 34 года), а РПЖ редко встречается у мужчин в возрасте меньше 40–45 лет.

Статистический метод анализа

Для оценки радиационного риска РПЖ использован метод максимального правдоподобия. Процесс онкологической заболеваемости рассматривался как нестационарный пуассоновский процесс.

Наблюдаемая онкологическая заболеваемость в рассматриваемой когорте формируется двумя основными процессами: спонтанной заболеваемостью, которая свойственна необлученной популяции, и радиационно-индуцированными раками. Эти процессы представим линейной моделью относительного риска.

В рамках принятой модели выражение для интенсивности заболеваемости в возрасте g_i+k , в момент времени k , представим в виде [5] или в отечественной публикации [6]:

$$\lambda_{g_i+k} = \lambda_{g_i+k}^0 \cdot (1 + S(f + k - a_i - T) \cdot \beta \cdot d_i), \quad (1)$$

где g_i – возраст при облучении i -го члена когорты; $\lambda_{g_i+k}^0$ – частота спонтанных заболеваний в возрасте g_i+k ; $S(x)$ – логистическая функция, равная нулю при $x \leq T$, и равная 1 при $x \geq T+1$; f – начало периода наблюдения за когортой; a_i – год въезда в зону облучения; d_i – доза облучения для i -го члена когорты; β – представляет собой избыточный относительный риск на единицу дозы (угловой коэффициент зависимости доза–эффект); T – латентный период в годах ($T \geq 0$); $x_i = f + k - a_i - T$.

Первое слагаемое в (1) после раскрытия скобок в модели представляет спонтанную заболеваемость, второе – радиогенные раки. Если текущее время, прошедшее с момента начала облучения $x_i > T$, превысит латентный период, то радиационный компонент выражения (1) отличен от нуля и равен 0 в противном случае.

В общем виде искомыми параметрами модели (1) являются коэффициенты β и T . Логарифм функции правдоподобия примет вид [5, 6]:

$$F(\beta, T) = \sum_{j=1}^m \ln(\lambda_{g_j+t_j}^0) + \sum_{j=1}^m \ln(1 + S(x_j) \cdot \beta \cdot d_j) - m, \quad (2)$$

где m – число случаев заболеваний.

Дифференцируя (2) по параметрам β и T , получим систему уравнений, из численного решения которой определим искомые параметры и доверительные пределы [5, 6].

Согласно рис. 1, первая информация о заболеваниях РПЖ в когорте появилась после 1993 г., то есть период времени после облучения составил более 7 лет, поэтому за начало периода наблюдения выбран 1996 г., который соответствовал принятому в мировой практике латентному периоду для солидных раков 10 лет.

Одним из важных показателей в стратегии развития практического здравоохранения при профилактике социально значимых заболеваний, которым становится РПЖ, является средняя продолжительность жизни после установления диагноза онкологического заболевания. Для оценки средней продолжительности жизни в рассматриваемой когорте ликвидаторов использован подход [7], корректный в стационарных популяциях.

Для стационарной популяции частота (показатель заболеваемости) вновь выявленных хронических заболеваний равна частоте (показателю) смертности больных от всех причин, то есть численность больных стабильна во времени.

Распространенность в стационарной популяции Pr будет равна:

$$Pr \approx \frac{P}{N} \approx I \cdot D, \quad (3)$$

где P – число больных; N – численность популяции; I – частота (incidence) впервые выявленных заболеваний в стационарной популяции; D – равно среднему времени дожития после установления диагноза заболевания.

Распространенность в когорте ликвидаторов рассчитывалась как разность кумулятивного числа заболеваний (РПЖ) и кумулятивного числа случаев смерти среди заболевших (РПЖ) от всех причин, деленная на численность когорты в момент времени t :

$$Pr(t) = \frac{\int_{t_0}^t nm(\tau) \cdot d\tau - \int_{t_0}^t nd(\tau) \cdot d\tau}{n(t)}, \quad (4)$$

где $nm(\tau)$ – число заболеваний РПЖ; $nd(\tau)$ – число смертей от всех причин среди больных РПЖ в момент времени τ ; t_0 – время начала наблюдения; $n(t)$ – численность популяции в момент времени t .

Доза облучения ликвидаторов может быть дополнительным канцерогенным фактором, влияющим, например, на сокращение времени жизни после выявления рака на различных стадиях, поэтому рассмотрена зависимость времени дожития у больных РПЖ ликвидаторов от дозы облучения. Все ликвидаторы были разделены на две дозовые группы: группа 1 – до 150 мГр включительно, группа 2 – с дозой свыше 150 мГр.

Возрастные распределения в дозовых группах не отличаются. Для проверки нулевой гипотезы использован критерий хи-квадрат. Для проверки значимости отличия двух средних времен дожития в дозовых группах использован t -критерий [8].

Для сравнения динамики заболеваемости в когорте ликвидаторов и мужского населения РФ использовано стандартизованное отношение заболеваемости (standardized incidence ratio) SIR. Доверительные пределы для SIR рассчитаны согласно [9].

Для расчета ожидаемого числа случаев заболеваний использована аппроксимация национальной статистики РФ по онкологической заболеваемости [1, 2] по времени и возрасту двумерными сплайнами, представленная на рис. 3.

Из рис. 3 следует, что показатель заболеваемости в интервале возраста 65–80 лет увеличивается во времени. Максимум показателя наблюдается в интервале возраста 67–78 лет в 2017–2018 гг.

Результаты

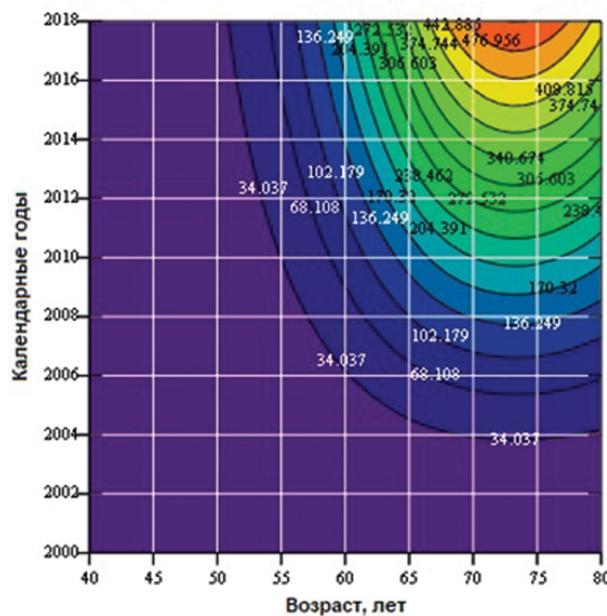


Рис. 3. Карта изолиний показателя заболеваемости РПЖ в РФ (на 100 000 человек) по времени и возрасту
Fig. 3. Map of isolines of the incidence rate of PCa in the Russian Federation (per 100,000 men) by time and age

В результате проведенного анализа была получена оценка избыточного относительного риска на 1 Гр равная 0,74 (95 %-ный ДИ: –0,31; 2,15). Относительный риск заболевания среди облученных ликвидаторов vs условно необлученных (дозовая группа до 150 мГр) согласно модели (1) равен $1+0,74 \cdot 0,13=1,1$, то есть заболеваемость РПЖ среди облученных ликвидаторов на 10 % больше, чем среди условно необлученных (первая дозовая группа). При этом необходимо учитывать, что так как нижняя доверительная граница оценки избыточного относительного риска ниже нулевого значения, значит полученная оценка не является статистически значимой.

На рис. 4 приведено значение стандартизованного отношения заболеваемости SIR в зависимости от календарного времени. После 2010 г. значение SIR в пределах доверительных пределов 95 % (контурные линии) совпадает с единицей, это означает, что заболеваемость ликвидаторов совпадает с стандартизованной по возрасту заболеваемостью РПЖ для мужского населения РФ.

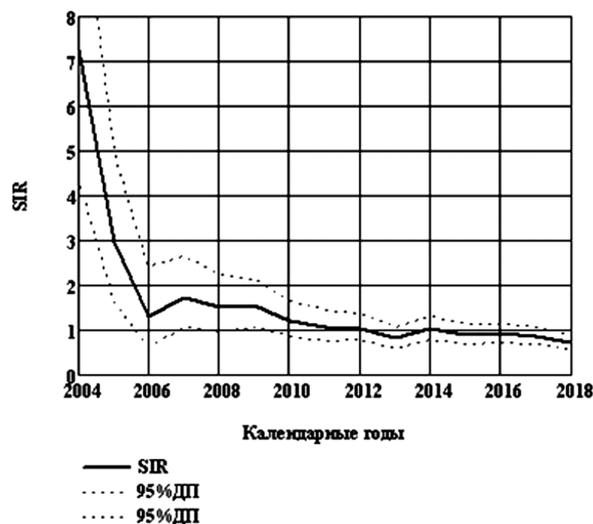


Рис. 4. Динамика SIR по календарным годам
Fig. 4. SIR dynamics by calendar years

Как было указано в разделе «Статистический метод анализа», использованная методика оценки среднего времени дожития корректна при стабильности отношения частоты заболеваний к частоте смерти от всех причин. На рис. 5 приведена динамика этого отношения во времени, откуда следует, что это отношение в основном стабильно во времени.

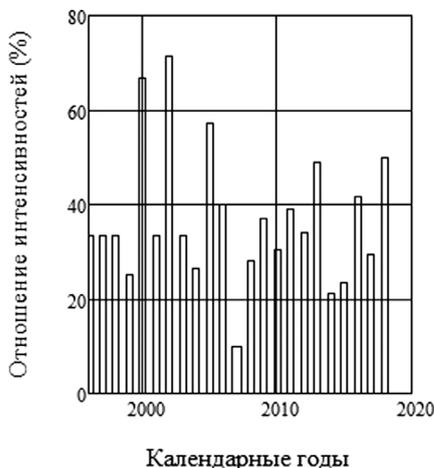


Рис. 5. Отношение частоты смертей от РПЖ к частоте заболеваний РПЖ
Fig.5. Ratio of PCa death intensity to PCa disease intensity

Динамика среднего времени дожития представлена на рис. 6. Как видно из рисунка, время дожития растет во времени. Среднее время дожития за период с 1996 по 2018 гг. равно $3,5 \pm 1,2$ года, средний возраст на момент выявления заболевания – 63,4 года.



Рис. 6. Динамика времени дожития
Fig.6. Dynamics of survival time

Выживаемость и среднее время дожития зависят от стадии онкологического заболевания. В когорте у 628 человек была установлена стадия заболевания РПЖ. На рис. 7 приведена годовая динамика кумулятивной заболеваемости для разных стадий заболевания, нормированная на полное число случаев в каждом году. Из рисунка следует, что доля заболеваний третьей и четвертой стадий уменьшается во времени после 2010 г., доля второй стадии увеличивается, а первой остается приблизительно постоянной.

Распределение заболеваний РПЖ и среднее время дожития по стадиям заболеваний представлено в табл. 1.

В первых двух строках таблицы приведены значения грубого показателя заболеваемости и смертности, которые определены как отношение числа случаев за период наблюдения к

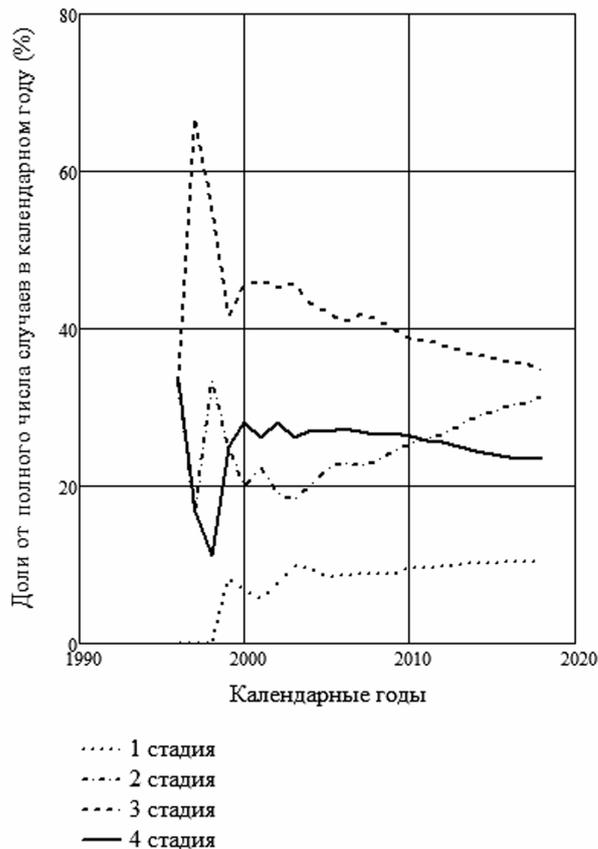


Рис. 7. Доли от полного числа случаев в календарном году
Fig.7. Parts of the total number of cases in the calendar year

числу человеко-лет наблюдения. Максимальное число случаев заболеваний (доля) имеют 2-ю и 3-ю стадию. Время дожития при стадиях 1–3 в пределах погрешности эквивалентны. В последней строке приведены значения летальности заболевания, которая определена как отношение числа случаев смерти от РПЖ к числу заболеваний.

Таблица 1
Эпидемиологические характеристики случаев заболеваний при различных стадиях
Table 1
Epidemiological characteristics of disease cases at different stages

Показатель	Стадия заболевания			
	1	2	3	4
Грубый показатель смертности	$4,1 \cdot 10^{-6}$	$1,5 \cdot 10^{-5}$	$3,4 \cdot 10^{-5}$	$7,0 \cdot 10^{-5}$
Грубый показатель заболеваемости	$5,8 \cdot 10^{-5}$	$2,0 \cdot 10^{-4}$	$1,47 \cdot 10^{-4}$	$1,0 \cdot 10^{-4}$
Доля, %	11,3	39,6	28,5	20,5
Среднее время дожития, годы	$3,3 \pm 2,9$	$3,5 \pm 2,3$	$4,3 \pm 2,7$	$1,5 \pm 0,8$
Средний возраст при установлении диагноза, лет	63,4	63,9	62,9	62,3
Средняя доза у случаев заболеваний, мГр	121,0	130,4	130,4	128,6
Летальность, %	14,8	8,2	35,6	67,2

На рис. 8 приведена динамика летальности при различных стадиях. Для стадий 1, 4 летальность постоянна во времени, для стадий 2, 3 в последние годы наблюдается рост летальности. Пунктирной линией показаны кривые, сглаженные методом скользящего среднего с окном усреднения 5 лет.

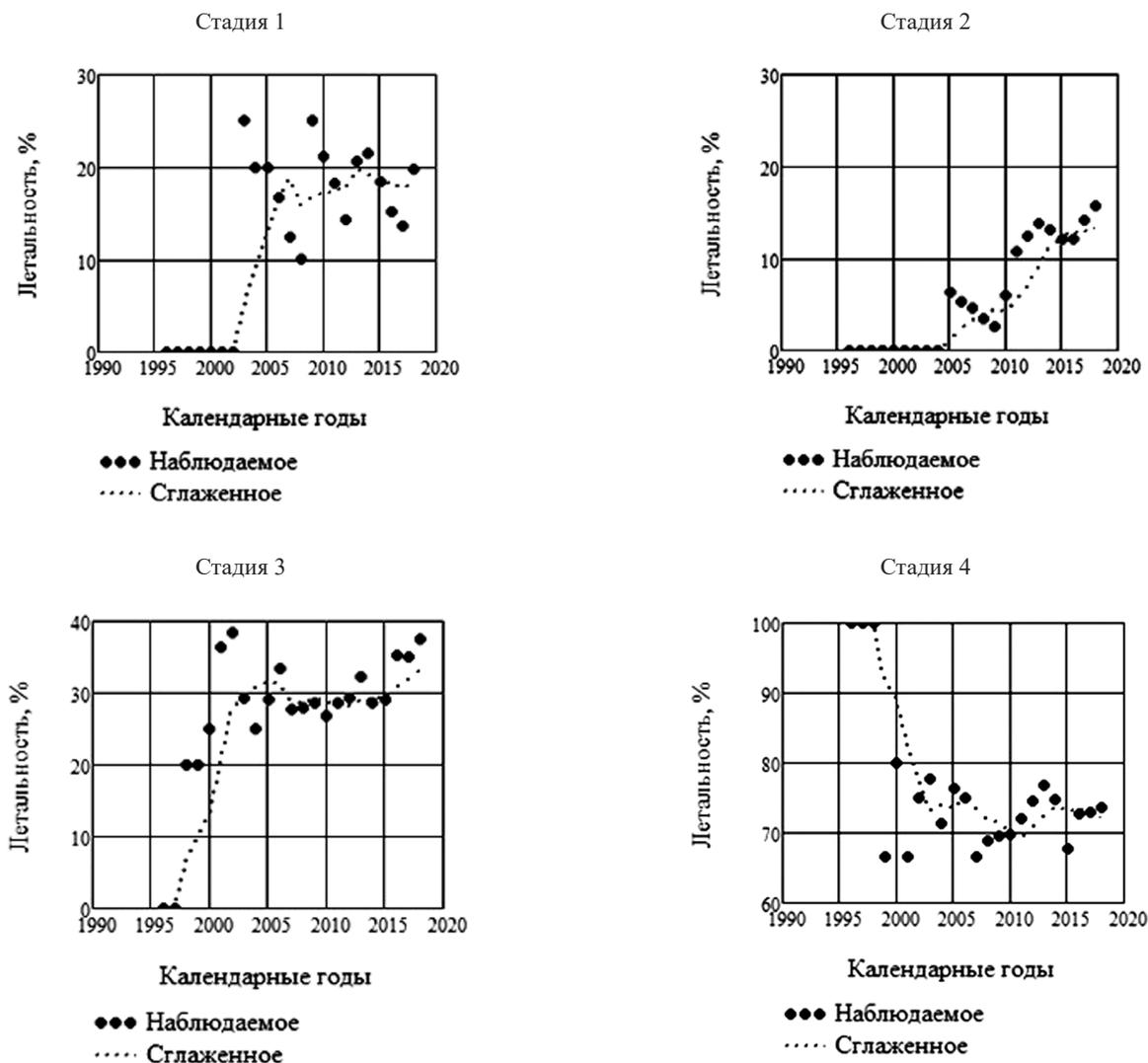


Рис. 8. Динамика летальности при различных стадиях заболевания РПЖ
 Fig. 8. Lethality dynamics in different stages of PCa disease

Как было отмечено, радиационный фактор может влиять на заболеваемость и смертность от РПЖ. В табл. 2 представлены основные характеристики дозовых групп за период наблюдения.

Как следует из табл. 2, показатели заболеваемости и смертности близки в обеих дозовых группах. Нулевая гипотеза о равенстве средних времен дожития в группах не отвергается ($p = 0,20$).

Таблица 2

Основные характеристики дозовых групп

Table 2

Main characteristics of dose groups

Показатель	Дозовая группа, мГр	
	≤ 150	> 150
Численность групп	42983	26715
Средняя доза, мГр	68,7	213,5
Средний возраст заболевших, лет	63,2	63,5
Грубый показатель смертности от всех причин	$1,4 \cdot 10^{-4}$	$1,5 \cdot 10^{-4}$
Грубый показатель заболеваемости	$5,9 \cdot 10^{-4}$	$6,4 \cdot 10^{-4}$
Среднее время дожития, годы	$3,4 \pm 1,4$	$3,7 \pm 1,7$
Летальность заболевания, %	40,0	32,1
Время дожития в 2018 г., лет	6,2	5,7

Обсуждение

Рост заболеваемости раком предстательной железы становится социальной проблемой не только в РФ, но и за рубежом. В данной работе проведен комплексный радиационно-эпидемиологический анализ заболеваемости раком предстательной железы среди ликвидаторов, которые представляют репрезентативную выборку для мужского населения РФ.

Следует отметить некоторое отличие данного исследования от обычного радиационно-эпидемиологического анализа заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований, проводимых в рамках НРЭР, так как в отличие от большинства локализаций солидных раков первые случаи заболеваний РПЖ диагностированы спустя лишь 8–10 лет после облучения.

В настоящей работе получены оценки: радиационного риска индукции РПЖ, времени дожития после установленного диагноза заболевания, динамики летальности заболевания. Исследована зависимость этих показателей от стадии заболевания.

Связь заболеваемости с дозой облучения за период наблюдения с 1996 по 2018 г. статистически не значима, хотя значение избыточного относительного риска на единицу дозы положительно. Нельзя исключить, что отсутствие статистической значимости обусловлено ограниченным периодом наблюдения. С другой стороны, наблюдаемое равенство стандартизованного отношения заболеваемости единице, как и близость характеристик двух дозовых групп до 150 мГр и свыше, говорит об отсутствии значительного эффекта облучения.

Одной из основных характеристик, отражающих эффективность диагностики и лечения, является средняя продолжительность жизни после установления диагноза. Средняя продолжительность жизни в когорте увеличивается во времени, что можно объяснить улучшением ранней диагностики и методов лечения заболевания. Нельзя исключить и влияние естественного отбора, который проявляется в замкнутых популяциях. Следует отметить, что максимальная продолжительность жизни после диагноза наблюдается для третьей стадии заболевания ($4,3 \pm 2,7$), данный эффект может быть связан с использованной системой классификации заболеваний. С другой стороны, подобный эффект не наблюдался в исследовании [10], где использована та же система классификации и рассматривались все солидные раки и продолжительность жизни уменьшалась с увеличением стадии заболевания.

Летальность заболевания, определенная как отношение смертности к заболеваемости, также является важной характеристикой качества диагностики и методов лечения. Средняя летальность в когорте за период наблюдения равна 36,8 %. Минимальная летальность отмечена для второй стадии (8,2 %) и максимальная – для четвертой стадии (67,2 %).

Выводы

1. Статистически значимая связь заболеваемости РПЖ с дозой облучения ликвидаторов за период с 1996 по 2018 гг. не установлена. Избыточный относительный риск на дозу 1 Гр равен 0,74 (95 %-ный ДИ: –0,31; 2,15).
2. Среднее время дожития после установления диагноза за период наблюдения равно $3,5 \pm 1,3$ года и возрастает во времени. В период с 2013 по 2018 гг. время дожития примерно равно 5 лет. Увеличение времени дожития может быть связано с улучшением качества диагностики и лечения. Нельзя исключить и влияние естественного отбора в замкнутых популяциях.
3. Заболеваемость в когорте ликвидаторов в пределах 95 %-ых доверительных пределов совпадает с стандартизированной по возрасту заболеваемостью мужского населения России, стандартизованное отношение заболеваемости РПЖ равно единице.
4. Средняя летальность заболевания, определенная как доля умерших от заболевших РПЖ, за период наблюдения равна 36,8 %. Летальность по стадиям заболевания 1–4 соответственно равна 14,8; 8,2; 35,6 и 67,2 %.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Аксель Е.М., Матвеев В.Б. Статистика злокачественных новообразований мочевых и мужских половых органов в России и странах бывшего СССР // Онкоурология. 2019. Т.15, № 2. С. 15–24.
2. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2019. 250 с.
3. Иванов В.К., Максюттов М.А., Туманов К.А. и др. 35-летний опыт функционирования НРЭР как государственной информационной системы мониторинга радиологических последствий чернобыльской катастрофы // Радиация и риск. 2021. Т.30, № 1. С. 7–39.
4. TNM: Классификация злокачественных опухолей / Под ред. Собина Л.Х. и др.; пер. с англ. Щеголева А.И., Дубова Е.А., Павлов К.А. М.: Логосфера, 2011. 304 с.
5. Ivanov V.K., Gorskiy A.I., Kashcheev V.V., et al. Latent Period in Induction of Radiogenic Solid Tumors in the Cohort of Emergency Workers // Radiat. Environ. Biophys. 2009. V.48, № 3. P. 247–252.
6. Горский А.И., Кашчев В.В., Туманов К.А. Латентный период индукции радиогенных солидных раков в когорте ликвидаторов // Радиация и риск. 2008. Т.17, № 2. С. 30–38.
7. Rothman K.J., Greenland S., Lash T.L. Modern Epidemiology. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2008. 758 p.
8. Справочник по прикладной статистике / Под ред. Ллойда Э., Ледермана У.; пер. Тюрина Ю.Н. М.: Финансы и статистика, 1989. 508 с.
9. Breslow N.E., Day N.E. Statistical Methods in Cancer Research. V.2. IARC Scientific Publication No 82. Lyon: IARC, 1987.
10. Gorskiy A.I., Maksyutov M.A., Tumanov K.A., et al. Impact of the Radiation Factor on Mean Survival Time for Chernobyl Clean-up Workers with Solid Cancer // Biology Bulletin. 2019. V.46, No. 11. P. 1530–1537.

REFERENCES

1. Aksel YE.M., Matveyev V.B. Statistics of Malignant Tumors of Urinary and Male Urogenital Organs in Russia and the Countries of the Former USSR. *Onkourologiya = Cancer Urology*. 2019;15;2:15–24. (In Russian).
2. Ed. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. *Zlokachestvennyye Novoobrazovaniya v Rossii v 2018 Godu (Zabolevayemost i Smertnost)* = Malignant Tumors in Russia in 2018 (Morbidity and Mortality). Moscow Publ., 2019. 250 p. (In Russian).
3. Ivanov V.K., Maksyutov M.A., Tumanov K.A., et al. 35-Year Experience in the Functioning of the National Radiation and Epidemiological Registry as a State Information System for Monitoring the Radiological Consequences of the Chernobyl Accident. *Radiatsiya i risk = Radiation and Risk*. 2021;30;1:7–39. (In Russian).
4. Ed. Sobin L.Kh., et al. TNM. *Klassifikatsiya Zlokachestvennykh Opukholey = TNM. Classification of Malignant Tumors*. Moscow, Logosfera Publ., 2011. 304 p. (In Russian).
5. Ivanov V.K., Gorskiy A.I., Kashcheev V.V., et al. Latent Period in Induction of Radiogenic Solid Tumors in the Cohort of Emergency Workers. *Radiat. Environ. Biophys*. 2009;48;3:247–252.
6. Gorskiy A.I., Kashcheev V.V., Tumanov K.A. Latent Period in Induction of Radiogenic Solid Tumors in the Cohort of Emergency Workers. *Radiatsiya i risk = Radiation and Risk*. 2008;17;2:30–38. (In Russian).
7. Rothman K.J., Greenland S., Lash T.L. *Modern Epidemiology*. Philadelphia, PA, Lippincott Williams & Wilkins, 2008. 758 p.
8. Ed. Lloyd E., Lederman U. *Handbook of Applied Statistics*. Moscow, Finances and Statistics Publ., 1989. 508 p. (In Russian).
9. Breslow N.E., Day N.E. *Statistical Methods in Cancer Research*. V.2. IARC Scientific Publication No 82. Lyon, IARC, 1987.
10. Gorskiy A.I., Maksyutov M.A., Tumanov K.A., et al. Impact of the Radiation Factor on Mean Survival Time for Chernobyl Clean-up Workers with Solid Cancer. *Biology Bulletin*. 2019;46;11:1530–1537.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 30.11.2021. Принята к публикации: 30.03.2022.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Financing. The study had no sponsorship.
Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.
Article received: 30.11.2021. Accepted for publication: 30.03.2022.