

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ МЕНИНГИОМЫ В КОГОРТЕ РАБОТНИКОВ, ПОДВЕРГШИХСЯ ХРОНИЧЕСКОМУ ПРОФЕССИОНАЛЬНОМУ ОБЛУЧЕНИЮ

Мосеева М.Б., Азизова Т.В., Банникова М.В.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки

«Южно-Уральский Институт Биофизики» Федерального медико-биологического агентства,
456783, Челябинская обл., г. Озерск

Резюме.

Введение. Результаты исследований радиогенного риска развития опухолей головного мозга взрослого населения противоречивы. *Цель исследования.* Анализ риска заболеваемости менингиомой в когорте работников, подвергшихся профессиональному хроническому облучению. *Материалы и методы.* Исследование проведено в когорте 22377 работников ПО «Маяк», подвергшихся профессиональному хроническому облучению. Наблюдение охватывало период 1948–2018 гг. Средняя суммарная доза хронического внешнего гамма-излучения, поглощенная в мозге, составила 0,44 Гр, а средняя суммарная доза внутреннего альфа-излучения, поглощенная в печени, составила 0,25 Гр. Методом максимального правдоподобия получены оценки относительного риска (ОР) и 95% доверительные интервалы (ДИ). *Результаты.* За весь период наблюдения были зарегистрированы 44 случая менингиом – 20 случаев у мужчин и 24 случая у женщин. Доля злокачественных менингиом составила 18% (20% у мужчин и 17% у женщин). При сравнении с мужчинами ОР для женщин составил 1,94 (95% ДИ 1,05; 3,65). Установлено, что ОР возрастал с увеличением достигнутого возраста и был статистически значимо выше единицы во всех группах старше 50 лет. ОР для лиц, нанятых в возрасте старше 25 лет, составил 0,46 (95% ДИ 0,22; 0,91). Не выявлено влияния индекса массы тела, курения и употребления алкоголя на ОР заболеваемости менингиомой. При сравнении с реакторным производством ОР заболеваемости менингиомой был выше единицы как для радиохимического, так и плутониевого производств, но достигал статистической значимости только для радиохимического производства (2,70 95% ДИ 1,12; 8,01). Не выявлен статистически значимый ОР ни для одной из групп внешнего гамма- или внутреннего альфа-излучения. *Выводы.* В результате проведенного исследования риска развития менингиомы установлено влияние таких факторов как пол, достигнутый возраст и возраст найма на предприятие, но не выявлено влияния индекса массы тела, курения и употребления алкоголя. Несмотря на то, что установлен статистически значимо повышенный риск заболеваемости менингиомой на радиохимическом производстве, не выявлено зависимости от суммарной дозы внешнего или внутреннего облучения.

Ключевые слова: менингиома; профессиональное облучение; риск; ПО «Маяк»

**MENINGIOMA INCIDENCE IN A COHORT OF WORKERS CHRONICALLY
OCCUPATIONALLY EXPOSED TO RADIATION**

Moseeva M.B., Azizova T.V., Bannikova M.V.

Southern Urals Biophysics Institute, Chelyabinsk region, 456783

Abstract. Introduction. Studies agree on the increase in risk of brain tumors after childhood exposure to radiation, however results on adult exposure are controversial. *Aim of the study.* Is to analyze risk of meningioma incidence in a cohort of nuclear workers occupationally chronically exposed to radiation. *Materials and methods.* A cohort of 22377 Mayak Production Association workers occupationally chronically exposed to radiation has been studied. Follow-up period covered 1948–2018. Mean total dose absorbed in brain after chronic exposure to external gamma rays was 0.44 Gy; mean total dose absorbed in liver after chronic exposure to alpha-particles was 0.25 Gy. Relative risk (RR) estimates and 95% confidence intervals (CI) were calculated by the maximum likelihood method. *Results.* There were 44 meningioma cases (20 male and 24 female cases) during the whole follow-up period. Malignant meningiomas accounted for 18% of cases (20% among males and 17% among females). As compared with males RR for females was 1.94 (95% CI 1.05; 3.65). RR increased with attained age and was statistically significant above one in all groups older 50 years. RR among individuals employed at age older than 25 years was 0.46 (95% CI 0.22; 0.91). There was no statistically significant difference in RR estimates between groups by body mass index, smoking or alcohol consumption. As compared with reactor workers meningioma incidence RR was above one for both radiochemical and plutonium production plant workers, but was statistically significant only for radiochemical plant (2.70 95% CI 1.12; 8.01). There was no statistically significant RR for either of groups by total external gamma ray or internal alpha-particle dose. *Conclusions.* The present study established that risk of meningioma incidence varied by gender, attained age and age at employment, but there were no difference in risk between groups by body mass index, smoking or alcohol consumption. Despite the fact that the RR statistically significantly above one was only for radiochemical plant workers, there was no difference between groups of total external gamma ray or internal alpha-particle dose.

Key words: meningioma; occupational exposure; risk; Mayak PA

Введение. Согласно данным Центрального регистра опухолей мозга США [1], в период 2014–2018 гг. средний годовой показатель заболеваемости первичными опухолями центральной нервной системы (ЦНС) с поправкой на возраст составил 24,25 на 100 тыс. населения США, при этом 29,1% всех опухолей являлись злокачественными и 70,9% – доброкачественными. Менингиома – одна из двух самых распространённых видов опухолей

ЦНС. Подавляющее большинство (99,0%) менингиом являются доброкачественными и составляют 54,5% от всех доброкачественных опухолей или 38,6% от всех опухолей. Наиболее часто (64,2%) доброкачественные опухоли регистрировались у женщин. Показатели заболеваемости менингиомой увеличивались с возрастом, пик регистрировался в возрасте 60–70 лет с последующим снижением.

В настоящее время к установленным факторам риска развития опухолей ЦНС относят [2] облучение в высоких дозах (повышает риск), состояния, связанные с иммунным ответом на аллергены (снижают риск), наследственные генетические синдромы (повышают риск, но отвечают за небольшую долю случаев). Таким образом, облучение является единственным модифицирующим фактором. Однако, если в исследованиях доказано повышение риска развития опухолей головного мозга после облучения в детском возрасте, то результаты подобных исследований взрослого населения противоречивы.

Цель работы – анализ риска заболеваемости менингиомой в когорте работников, подвергшихся хроническому профессиональному облучению.

Материалы и методы. Изучаемая когорта включала 22237 работников (25% женщин), впервые нанятых на один из основных заводов Производственного Объединения (ПО) «Маяк» (реакторы, радиохимический или плутониевый) в период 1948–1982 гг., идентифицированных с помощью «Дозиметрической системы для работников ПО «Маяк» – 2013» («ДСРМ–2013») [3]. На основных заводах мониторинг внешнего гамма-излучения проводился для всех работников с первых дней работы ПО «Маяк». Средняя ($\pm$ стандартное отклонение, СО) суммарная доза хронического внешнего гамма-излучения, поглощенная в мозге, составила $0,44 \pm 0,65$ Гр. Мониторинг внутреннего облучения в результате инкорпорации альфа-активных аэрозолей плутония осуществлялся с 1960-х годов и охватил лишь часть (45%) работников плутониевого и радиохимического заводов. Поскольку в «ДСРМ–2013» отсутствуют оценки суммарной дозы внутреннего альфа-излучения, поглощенной в мозге, в исследовании использованы оценки суммарной поглощенной в печени дозы внутреннего альфа-излучения; средняя суммарная доза составила ($\pm$ СО) $0,25 \pm 1,19$ Гр. Часть работников также подверглась внешнему воздействию нейтронного излучения, однако доза от этого вида излучения была выше нуля лишь у 18% когорты. Так как вклад нейтронного излучения в суммарную дозу был в сотни раз меньше по сравнению с дозой внешнего гамма-излучения, доза нейтронного излучения не учитывалась в настоящем исследовании.

Следует отметить, что первые десятилетия становления предприятия характеризовались крайне неудовлетворительными условиями труда [4, 5]. Лишь в конце 1950х – 1960х гг. после введения инженерно-технических, санитарно-гигиенических и

лечебно-профилактических мер условия труда и, в том числе, радиационная обстановка стали меняться коренным образом. Доля работников, нанятых на один из основных заводов ПО «Маяк» до 1960 г., составила 63% (62,0% мужчин и 67,0% женщин).

Период наблюдения за изучаемой когортой начинался от даты найма на один из основных заводов ПО «Маяк» и продолжался до первого из следующих событий: даты первого диагноза менингиомы; даты смерти; 31 декабря 2018 г. для тех работников, которые, как известно, были живы и проживали в г. Озерск; даты выезда из г. Озерск (поскольку собрать данные о заболеваемости после выезда работника из города не представлялось возможным); или даты «последней медицинской информации» в случае неизвестного жизненного статуса. Источником первичной медицинской информации служили медицинские карты, истории болезни, журналы регистрации «Скорой медицинской помощи», протоколы патологоанатомического исследования, акты судебно-медицинской экспертизы, медицинские свидетельства о смерти.

С помощью модуля AMFIT программы EPICURE [6] методом максимального правдоподобия были получены оценки относительного риска (ОР) для некоторых демографических, производственных факторов и факторов образа жизни (с поправкой помощью стратификации на другие переменные) и 95% доверительные интервалы (ДИ). В настоящей статье представлены оценки ОР на дозу внешнего или внутреннего облучения с периодом лагирования 10 лет.

Результаты и обсуждение. На конец периода наблюдения жизненный статус установлен для 95% членов изучаемой когорты; при этом известно, что 67% работников умерли и 33% – живы. Причина смерти известна у 99,7% умерших членов когорты, при этом аутопсия проведена у 52% членов когорты, умерших в г. Озерске. Сведения о перенесенных заболеваниях за период проживания работника в г. Озерск собраны на 97,3% работников изучаемой когорты.

За весь период наблюдения в изучаемой когорте были зарегистрированы 44 случая менингиом – 20 случаев у мужчин и 24 случая у женщин (таблица 1). Доля злокачественных менингиом составила 18% (20% у мужчин и 17% у женщин). Все случаи зарегистрированы после 1970 г. Поскольку число случаев менингиомы невелико, то последующий анализ проведен в объединенной группе мужчин и женщин.

В таблице 2 представлены оценки ОР для основных демографических факторов, а также факторов, связанных с производством и образом жизни. Из таблицы 2 видно, что риск менингиомы у женщин выше по сравнению с мужчинами, что согласуется с литературными данными [1, 2, 7]. ОР менингиомы возрастал с увеличением достигнутого возраста и был наиболее высоким в старшей возрастной группе (> 70 лет), что также соответствует

литературным данным [1, 2, 7]. В отличие от западных исследований [1, 7, 8], в которых наблюдалось повышение заболеваемости первичными опухолями ЦНС в период 1970–1990 гг., обусловленное увеличением доступности методов компьютерной и магнитно-резонансной томографии, а затем повышение заболеваемости доброкачественными опухолями мозга и других отделов ЦНС в начале 2000-х гг., что, вероятно, было связано с улучшениями в их регистрации и клинической практике, в настоящем исследовании не установлено статистически значимых различий в риске развития менингиом в зависимости от календарного периода.

Таблица 1.

Распределение случаев менингиом

Название	Код МКБ-10	Код МКБ-0	Число случаев	
			Мужчины	Женщины
Число человек в когорте			16688	5689
Менингиома БДУ	D32	M9530/0	12	15
Менингиома злокачественная	C70	M9530/3	4	3
Менинготелиоматозная менингиома	D32	M9531/0	1	0
Псаммоматозная менингиома	D32	M9533/0	1	1
Фиброзная менингиома	D32	M9532/0	2	4
Менингеальный саркоматоз	C70	M9539/3	0	1
Всего случаев менингиом			20	24

Из таблицы 2 видно, что ОР для лиц, нанятых в возрасте старше 25 лет, статистически значимо ниже при сравнении с лицами, нанятыми в более молодом возрасте, при этом не выявлено различий в зависимости от календарного периода найма как косвенного показателя условий труда. При сравнении с работниками реакторного производства, на котором работники подвергались только внешнему облучению, ОР был выше единицы как на радиохимическом, так и на плутониевом производствах, где работники помимо внешнего, также подвергались и внутреннему облучению, однако статистическая значимость достигалась только для работников радиохимического производства.

Таблица 2.

ОР заболеваемости ДНО или ЗНО мозга в исследуемой когорте

Фактор		ОР (95%ДИ)	Число случаев
Пол ¹	Мужчины	1	20
	Женщины	1,94 (1,05; 3,65)	24
Достигнутый возраст ² , лет	< 50	1	5
	50 – 59	3,91 (1,23; 14,07)	10
	60 – 69	5,63 (1,76; 20,98)	13
	> 70	7,08 (2,09; 27,94)	16
Календарный период ³	< 1979	0,49 (0,12; 1,61)	4
	1980 – 1999	0,53 (0,25; 1,09)	14
	2000 – 2018	1	26
Возраст найма ⁴ , лет	< 25	1	29
	> 25	0,46 (0,22; 0,91)	15
Период найма ⁴	1948—1960	1	27
	1961 – 1982	0,59 (0,25 – 1,28)	17
Производство ⁴	Реакторное	1	5
	Радиохимическое	2,70 (1,12; 8,01)	25
	Плутониевое	1,75 (0,67; 5,44)	14
Индекс массы тела ⁴ , кг/м ²	≤ 25	1	29
	> 25	0,73 (0,32; 1,50)	9
Курение ⁴	Не курил(а)	1	30
	Курил(а) когда-либо	0,62 (0,26; 1,50)	14
Употребление алкоголя ⁴	Не употреблял(а)	1	12
	Употреблял(а) умеренно	0,96 (0,44; 2,17)	25
	Злоупотреблял(а)	0,94 (0,29; 2,89)	7
Суммарная поглощенная в мозге доза внешнего гамма-излучения ⁴ , Гр	0 – 0,1	1	16
	0,1 – 0,5	1,49 (0,71; 3,14)	15
	> 0,5	1,56 (0,67; 3,60)	13
Суммарная поглощенная в печени доза внутреннего альфа-излучения ⁴ , Гр	0 – 0,01	1	14
	0,01 – 0,05	1,04 (0,42; 2,50)	10
	> 0,05	0,84 (0,32; 2,15)	9
¹ с поправкой на достигнутый возраст и календарный период			

² с поправкой на пол и календарный период

³ с поправкой на пол и достигнутый возраст

⁴ с поправкой на пол, достигнутый возраст и календарный период

Не установлено ОР статистически значимо отличного от единицы ни для одной из категорий суммарных доз внешнего или внутреннего облучения. К сожалению, в настоящее время в литературе отсутствуют данные по радиогенному риску заболеваемости менингиомы среди профессиональных работников для сравнения с результатами настоящего исследования.

Проведенный анализ не выявил статистически значимых различий в зависимости от некоторых показателей образа жизни: индекса массы тела на момент трудоустройства, рассчитанного как вес в килограммах, деленный на рост в метрах, возведённый в квадрат, курение или употребление алкоголя, что также соответствует литературным данным [2].

Заключение. В результате проведенного исследования установлено, что риск развития менингиомы в когорте работников, подвергшихся профессиональному хроническому облучению, зависел от таких факторов как пол, достигнутый возраст и возраст найма на предприятие, но не зависел от индекса массы тела, курения или употребления алкоголя. Несмотря на то, что выявлен статистически значимо повышенный риск заболеваемости менингиомой на радиохимическом производстве, не выявлено зависимости от суммарной дозы внешнего или внутреннего облучения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ostrom Q.T., Cioffi G., Waite K., et al. CBTRUS Statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2014–2018. *Neuro-Oncology*. 2021;23(S3):iii1–iii105. doi: 10.1093/neuonc/noab200.
2. Ostrom Q.T., Fahmideh M.A., Cote D.J., et al. Risk factors for childhood and adult primary brain tumors. *Neuro-Oncology*. 2019;21(11):1357–1375. doi: 10.1093/neuonc/noz123.
3. Special issue. *Radiation Protection Dosimetry*. 2017;176(1–2).
4. Третьяков Ф.Д. Характеристика радиационной обстановки на плутониевом производстве ПО «Маяк» в разные периоды его деятельности. В кн.: Науч. ред.: Романов С.А., Киселев М.Ф. *Источники и эффекты облучения работников ПО «Маяк» и населения, проживающего в зоне влияния предприятия. Часть 1*. Озерск: б. и.; 2009.
5. Третьяков Ф.Д., Романов С.А. Характеристика радиационной обстановки на первом радиохимическом заводе ПО «Маяк». В кн.: Науч. ред.: Киселев М.Ф., Романов С.А. *Источники и эффекты облучения работников ПО «Маяк» и населения, проживающего в зоне влияния предприятия. Часть 2*. Челябинск: Челябинский дом печати; 2010.
6. Preston D., Lubin J., Pierce D., McConney M. *Epicure User's Guide*. Seattle, WA: Hirosoft International Corporation; 1993.
7. Pouchieu C., Gruber A., Berteaud E. et al. Increasing incidence of central nervous system (CNS) tumors (2000–2012): findings from a population based registry in Gironde (France). *BMC Cancer*. 2018;18:653. doi.org/10.1186/s12885-018-4545-9.
8. Ohgaki H. Epidemiology of Brain Tumors. In: M. Verma (ed.), *Methods of Molecular Biology, Cancer Epidemiology*. Totowa (NJ): Humana Press, a part of Springer Science + Business Media; 2009:323-342. doi: 10.1007/978-1-60327-492-0.