

УДК 57.036; 613.6.02  
DOI: 10.21668/health.risk/2023.3.03



Научная статья

## ВОЗРАСТНАЯ ДИНАМИКА ИНТЕНСИВНОСТИ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ УКАЗЫВАЕТ НА СУЩЕСТВОВАНИЕ УЯЗВИМЫХ ПОДГРУПП

**В.Ф. Обеснюк**

Южно-Уральский институт биофизики, Россия, 456780, г. Озерск, Озерское шоссе, 19

*Проблема управления популяционными и профессиональными рисками онкологической заболеваемости или смертности предполагает знание биологических механизмов их формирования, определяющих динамику массовых процессов, регистрируемых статистикой. Однако до сих пор нет ясного понимания причинно-следственной связи между возможными факторами онкологической заболеваемости и ее реальной динамикой. В статье на количественном материале анализируется гипотеза о существенном влиянии на динамику показателей заболеваемости между состоянием «здоров» и состоянием «болен» процессов формирования промежуточного переходного и объективно существующего состояния «уязвимый», характеризующегося ускоренным выходом из-под наблюдения, по сравнению с интенсивностью, обусловленной общей изменчивостью индивидуальных свойств популяции.*

*Статистически установлено, что динамика таких распространенных заболеваний, как рак желудка, рак легкого, рак молочной железы, рак предстательной железы, рак щитовидной железы, может быть объяснена тем, что практически все диагностированные случаи наблюдаются после попадания индивидуума в состав группы уязвимых задолго до постановки самого диагноза. С этой точки зрения следует различать два принципиально разных биологических механизма возникновения новообразований: индукцию как переход из состояния «здоров» в состояние «уязвимый», а также промоцию как переход «уязвимый – больной». Каждая из названных трансформаций должна характеризоваться в популяции своей интенсивностью и своей зависимостью от эндогенных или экзогенных факторов риска.*

*С помощью численного моделирования (на примере модификации динамики заболеваемости раком щитовидной железы под действием ионизирующего излучения) показано, что ряд известных фактов парадоксального изменения показателей радиочувствительности может быть удовлетворительно истолкован в рамках концепции уязвимой подгруппы. Факты были установлены в 1994–2011 гг. и до сих пор не получали должного объяснения, поскольку обсуждаемая концепция авторами исследований не привлекалась.*

**Ключевые слова:** уязвимость, компартмент, интенсивность, гетерогенность, выживаемость, показатель, риск, когорта, популяция.

Понятие уязвимости (*frailty, vulnerability*) предоставляет собой наглядный способ описания ненаблюдаемых причин возникновения случайных эффектов, прежде всего онкологических, при наличии признаков скрытой гетерогенности когорты в процессе анализа данных о ее выживаемости. По сути понятие восходит к работе Гринвуда и Юла о «склонности к несчастным случаям»<sup>1</sup>. Сам термин *frailty*, по всей видимости, впервые был введен в работе [1] при описании продольного анализа дожития когорт. Концепция уязвимости в дальнейшем успешно продвигалась также рядом других исследователей [2–4]. Вклад в ее развитие внесли и наши соотечественники [5, 6].

Основная сложность анализа в рамках концепции *frailty* заключается в том, что не найдено надежных индикаторов индивидуальной уязвимости, которые способствовали бы наблюдению медико-биологических эффектов в одной связке со своими сигнальными признаками, что позволило бы непосредственно установить причинно-следственные связи, если таковые объективно существуют. С одной стороны, это обстоятельство подталкивает исследователей к интенсивному поиску индикаторов уязвимости, но, с другой стороны, – выхолащивает само понятие *frailty*, подменяя работу с информативными маркерами анализом совокупности сопутствующих (вторичных) признаков физиологического

© Обеснюк В.Ф., 2023

**Обеснюк Валерий Фёдорович** – кандидат физико-математических наук, доцент, старший научный сотрудник (e-mail: v-f-o@subi.su; тел.: 8 (35130) 7-52-36; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2446-4390>).

<sup>1</sup> Greenwood M., Yule G.U. An inquiry into the nature of frequency distributions representative of multiple happenings with particular reference to the occurrence of multiple attacks of disease or of repeated accidents // Journal of the Royal Statistical Society. – 1920. – Vol. 83, № 2. – P. 255–279. DOI: 10.2307/2341080

Показатели заболеваемости раком щитовидной железы среди женщин России [8]

Возрастной интервал, лет	Показатель, $10^5 \text{ год}^{-1}$	Возрастной интервал, лет	Показатель, $10^5 \text{ год}^{-1}$	Возрастной интервал, лет	Показатель, $10^5 \text{ год}^{-1}$
0–4	0,00	30–34	7,58	60–64	22,29
5–9	0,05	35–39	10,61	65–69	24,21
10–14	0,76	40–44	13,95	70–74	14,86
15–19	2,04	45–49	15,86	75–79	11,90
20–24	3,05	50–54	18,47	80–84	7,75
25–29	5,73	55–59	21,72	85+	5,52

или даже социологического характера. Это порождает множество суррогатных прогностических моделей ранжирования пациентов с помощью разнообразных клинических предикторов (GRACE, TIMI, PAMI, PURSUIT, CADILLAC и др. [7]).

**Материалы и методы.** Между тем в ряде случаев в когортных или популяционных исследованиях возможно непосредственно убедиться в объективном существовании уязвимых подгрупп. Например, сделать это позволит анализ возрастной динамики годовых показателей онкозаболеваемости или смертности, обобщенный мониторинг которых в Российской Федерации ведут специалисты Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена [8]. Особо следует подчеркнуть, что в этом случае он будет основан на косвенных наблюдениях, поскольку в таблицах института не содержится никаких ненаблюдаемых или скрытых переменных, описывающих состояние повышенной уязвимости для части исследуемой популяции. Более подробно приведем данные о заболеваемости раком щитовидной железы среди женщин России в разных подгруппах, где возрастная зависимость является существенно немонотонной, увеличиваясь до 65 лет приблизительно по степенному закону и парадоксально снижаясь почти до нуля в группе «85+» лет (табл. 1).

Выполнить анализ можно методом математического моделирования. В отличие от традиционного описания условной выживаемости, предполагающего наличие однородной группы индивидов, имеющих одинаковые шансы выйти из-под эпидемиологического наблюдения, будем рассматривать неоднородную когорту, состоящую из двух подгрупп – основной и более уязвимой.

Ограничимся анализом заболеваемости, которая в Российской Федерации обычно выявляется по мере обследования в процессе обращаемости пациентов за медицинской помощью или, значительно реже, в результате скрининга. В отчетность, прежде всего, попадают первичные случаи онкологической заболеваемости, и со статистико-эпидемиологической точки зрения они фактически сразу становятся завершенными для наблюдения. Конкурирующим процессом для такой формы учета является смерть индивида. В итоге анализ допускает предположение о применимости следующей марковской компартмент-схемы (рис. 1).

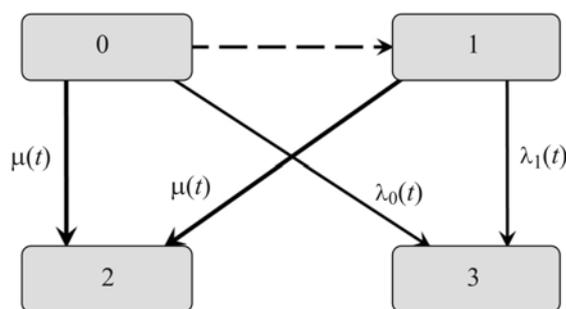


Рис. 1. Компартмент-схема моделирования интенсивности онкологической заболеваемости: 0 – основная часть когорты; 1 – уязвимая часть когорты; 2 – умершие по прочим причинам; 3 – выбывшие из-под эпидемиологического наблюдения из-за изучаемого онкологического заболевания;  $\mu(t)$  – конкурирующая интенсивность смертности по всем прочим причинам;  $\lambda_0(t)$ ,  $\lambda_1(t)$  – интенсивности заболеваемости в однородных подгруппах 0 и 1

На схеме между состояниями когорты 0 и 1 указан скрытый (неконтролируемый) переход некоторых индивидов из одной условно однородной группы в другую. Из любого исходного состояния индивидум может с некоторой вероятностью умереть или заболеть изучаемой формой рака. Согласно методологии [8], в когорте или популяции отслеживается только численность индивидов в компартменте 3 (заболевшие) и общее число прожитых человеко-лет наблюдения. Собранные данные используются для публикации оценок [8] динамики дескриптивной функции  $h(t)$ , зависящей от возраста  $t$  и называемой обычно годовым показателем риска заболеваемости, измеряемого в ожидаемом числе случаев за год когортного наблюдения для предположительно однородной группы из 100 тысяч человек, доживших до достигнутого момента регистрации  $t$ .

Если переход 0–1 происходит раньше и быстрее опустошения компартментов 0 и 1, этот процесс характерным образом может проявиться именно так, как указано в табл. 1. Несмотря на ограниченность данных, имеющихся в распоряжении, математическая модель для динамики в компартментах 0 и 1 может быть выписана в этом случае достаточно полно так, что начальную долю заселенности основного компартмента 0, то есть параметр  $\beta_0$  ( $0 < \beta_0 < 1$ ) при отсутствии внешних факторов риска

можно было бы считать практически постоянной величиной. Тогда динамику процесса регистрации описывает система уравнений:

$$\begin{aligned} \frac{dS_0}{dt} &= -(\mu(t) + \lambda_0(t, \beta)) \cdot S_0(t); \\ \frac{dS_1}{dt} &= -(\mu(t) + \lambda_1(t, \beta)) \cdot S_1(t); \\ S_2(t) &= S_0(t) + S_1(t). \end{aligned} \quad (1)$$

Ее решение запишем для начальных условий  $S_0(0) = \beta_0$ ,  $S_1(0) = 1 - \beta_0$ ,  $S_2(0) = 0$ ,  $S_3(0) = 0$ , пренебрегая инерционностью перехода 0–1. Здесь  $S_i(t)$  – вероятности заселения компартментов;  $S_2(t)$  – «кажущаяся» (дескриптивная) вероятность условно «здорового дожития» в неоднородной двухкомпарментной когорте;  $\lambda_0(t) = \lambda_0(t, \beta)$  и  $\lambda_1(t) = \lambda_1(t, \beta)$  – параметризованные интенсивности заболеваемости в однородных подгруппах 0 и 1. Параметризация в данном случае необходима, потому что ни один из показателей условной заболеваемости не измерен и не известен, поскольку не определены сами подгруппы 0 и 1. Тем не менее ясен характер их специфической возрастной зависимости – степенной, наподобие вейбулловской аппроксимации интенсивности, присущей аналогиям с техническими системами со слабым звеном<sup>2</sup> [9] или последовательной (и даже ветвящейся) цепью трансформируемых состояний [6]. Эмпирическим фактам этого типа уже более 70 лет [10]. Обычно их связывают с компартмент-моделью канцерогенеза Армитажа и Долла [11]. Имеется также прямое указание на возможную связь «закона 4–7 степени» с числом этапов тканевых трансформаций альтерированных клеток, возникших на стадии спонтанной инициации [12], что характерно для генеза эпителиальных опухолей, приводящих примерно к 70 % в структуре общей смертности от опухолей. Для широкого диапазона достигнутых возрастов (от 0 до ~70 лет) можно с хорошей точностью принять  $\lambda_0 = \beta_1 (t/70)^{\beta_2}$  и  $\lambda_1 = \beta_3 (t/70)^{\beta_2}$ , где новые компоненты вектора параметров  $\beta$  также положительны. В отличие от показателей заболеваемости, общая интенсивность смертности  $\mu(t)$  в такой параметризации не нуждается. В случае относительной редкости наступления специфических событий выбытия из-под наблюдения, слабо влияющих на показатели смертности, информацию об общей смертности можно получить из анализа демографических данных, собранных Росстатом<sup>3</sup>. Иными словами, функцию  $\mu(t)$  можно

считать известной, либо нужно воспользоваться известными ее приближениями – формулами Гомперца или Гомперца – Мейкхема [9]. Сама же система уравнений (1) без особых затруднений интегрируется в квадратурах, численное значение которых при заданном наборе параметров  $\beta$  прямо вычисляется с помощью современных математических пакетов программ MathCAD или Wolfram Mathematica. Более того, в силу очевидной одинаковой пропорциональности  $S_0(t) \sim \exp(-M(t))$  и  $S_1(t) \sim \exp(-M(t))$ , где  $M(t) = \int_0^t \mu(\tau) d\tau$ , следует ожидать очень слабой фактической зависимости дескриптивного показателя заболеваемости  $h(t, \beta)$  от конкурирующего влияния смертности  $\mu(\tau)$ :

$$\begin{aligned} h(t, \beta) &= -\frac{10^5}{S_2(t, \beta)} \frac{dS_2(t, \beta)}{dt} = \\ &= 10^5 \cdot \frac{\lambda_0(t, \beta) \cdot S_0(t, \beta) + \lambda_1(t, \beta) \cdot S_1(t, \beta)}{S_0(t, \beta) + S_1(t, \beta)}. \end{aligned} \quad (2)$$

Это позволяет связать схему рис. 1 с наблюдениями специфических годовых показателей онкологического риска [8], рассчитав их предсказываемое значение в соответствии с определением дескриптивной интенсивности заболеваемости в когорте и выполнив приемлемую аппроксимацию путем варьирования компонент вектора  $\beta$  в пределах 4-параметрической модели (1).

**Результаты и их обсуждение.** Можно обнаружить, что для ряда локализаций рака, занимающих ведущие позиции в структуре онкологической заболеваемости и смертности, результаты аппроксимации находятся в довольно хорошем соответствии с наблюдениями [8] в широком диапазоне возрастов примерно от 30 до «85+» лет. Примеры сопоставления популяционных данных МНИОИ им. Герцена [8] и расчетов по когортной формуле (2) в случае заболеваемости раком щитовидной железы среди женщин приведены на рис. 2, а для заболеваемости раком желудка – на рис. 3.

В рассмотренных случаях не должно вызывать недоверия небольшое смысловое различие понятий когортной интенсивности заболеваемости и популяционного показателя годового риска заболеваемости, так как в случае наблюдений [8] в пределах коротких пятилетних страт оба показателя на практике оцениваются технически одинаково<sup>4</sup>. Возрастные страты популяционного исследования [8]

<sup>2</sup> Weibull W. A statistical distribution function of wide applicability // ASME J. Appl. Mech. – 1951. – Vol. 18, № 3. – P. 293–297.

<sup>3</sup> Таблица смертности населения России для календарного года 2014 [Электронный ресурс] // Демоскоп Weekly. – URL: [www.demoscope.ru/weekly/ssp/rus\\_lt.php?year=56](http://www.demoscope.ru/weekly/ssp/rus_lt.php?year=56) (дата обращения: 29.12.2022).

<sup>4</sup> Эпидемиологический словарь / под ред. Дж.М. Ласта для Междунар. эпидемиологической ассоц.; лит. подгот. текста А.В. Полуниной; пер. с англ. А. Никольской. – 4-е изд. – М.: Глобус, 2009. – 316 с.

отличаются между собой лишь принадлежностью к разным когортам в силу различий по году своего рождения.

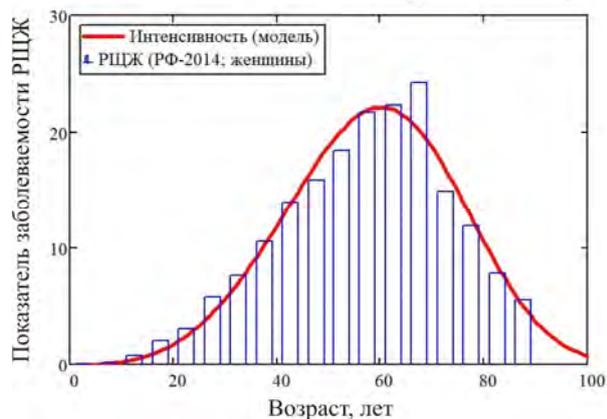


Рис. 2. Сопоставление модельной (по возрастам) и реальной (2014 г.) динамики показателя заболеваемости раком щитовидной железы у женщин России (на 100 тысяч доживших человек в год)

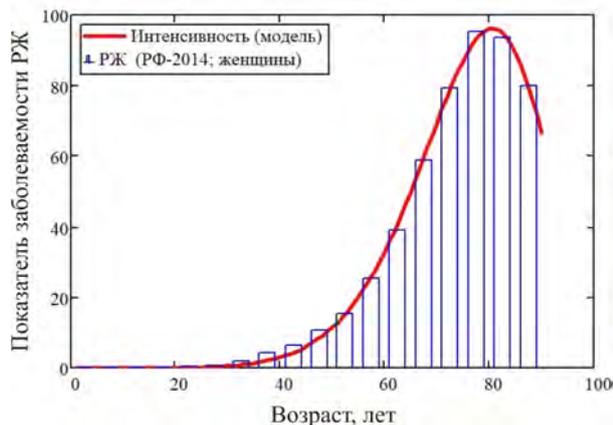


Рис. 3. Сопоставление модельной (по возрастам) и реальной (2014 г.) динамики показателя заболеваемости раком желудка у женщин России (на 100 тысяч доживших человек в год)

Несмотря на фантастичность предположения о практическом постоянстве начальной доли уязвимой группы  $1-\beta_0$  в различных календарных субкогортах популяции россиян, аналогичные по качеству описания аппроксимации были получены также для рака щитовидной железы и рака желудка среди мужчин, для рака предстательной железы (мужчины), для рака легкого (мужчины и женщины) и даже для рака молочной железы (мужчины и женщины). Более того, как видно из приведенной табл. 2, наиболее правдоподобные оценки параметров модели во всех описанных случаях удачной аппроксимации воспроизводятся довольно устойчиво, несмотря на различия в локализации рака, а также позволяют оценить долю группы уязвимых ( $1-\beta_0$ ) и правильно восстановить эмпирические показатели риска (годовой показатель, кумулятивный показатель Нельсо-

на – Аалена, условный показатель риска RADS [13] и фактически наблюдаемый условный пожизненный риск). Наибольший же интерес связан с возможностью оценки отношения потоков событий, измеряемых в единицах «человек в год» (чел./год) при переходах между компартаментами 0–3 и 1–3. Как оказалось, эта величина даже в максимуме обычно существенно меньше единицы, несмотря на большую абсолютную и относительную заселенность компартамента 0. Отмеченное обстоятельство означает, что практически все диагностированные случаи заболевания специфическим раком наблюдаются после попадания индивидуумов в компартимент 1, то есть в состав группы уязвимых, еще до постановки самого диагноза. Переход 0–3 фактически пренебрежимо маловероятен, что оправдывает само существование концепции frailty group. Заметим также, что если бы это было не так, то в силу средневзвешенного характера формулы (2), наряду с выраженным первым максимумом  $h(t, \beta)$ , в области возрастов «85+» существовал бы дополнительный всплеск показателя, что, по-видимому, еще ни разу эмпирически не регистрировалось.

Важно также отметить, что дескриптивные по своей природе условные показатели риска N–A и RADS, основанные на операции интегрирования годового дескриптивного показателя  $h(t, \beta)$ , дают несколько завышенные кумулятивные оценки в сравнении с численностью уязвимой группы, если производить сопоставление в одинаковых единицах. В то же время фактически наблюдаемый дескриптивный кумулятивный риск онкологического заболевания оказывается примерно вдвое меньше доли уязвимой группы, так как в ней не все потенциально уязвимые индивидуумы доживают до «своего рака» вследствие конкуренции со стороны смертности от всех причин.

Не менее важно отметить, что не увенчалась успехом попытка с позиций концепции фиксированной численности frailty group дать столь же простое толкование динамике возрастной зависимости показателей ряда других спонтанных онкологических заболеваний. В первую очередь это относится к описанию онкозаболеваний системы кровотока и лимфатической системы (C81–C96), имеющих выраженную бимодальную или даже тримодальную зависимость показателей заболеваемости от возраста, в особенности «молодежную компоненту». Сходное мультимодальное поведение показателей имели онкологические заболевания желудочно-кишечного тракта (C00–C15; C17–C21), заболевания скелета (C40, 41), заболевания головного мозга и центральной нервной системы (C69–C72). Однако сам наблюдавшийся факт возможности существования уязвимых подгрупп вряд ли можно отрицать и в этих случаях. По-видимому, для указанного широкого класса онкологических заболеваний характерны динамическое изменение доли уязвимых лиц

Оценочные показатели онкологической заболеваемости в России в 2014 г.

Локализация	МКБ-10	Доля frailty, %	Оценка степени $\beta_2$	Стандартизованный годовой показатель	N-A	RADS	LR	Отношение потоков (0-3 к 1-3)
Желудок (мужчины)	C16	4,4	6,5	25,2	5650	5494	2063	~ 0,14
Желудок (женщины)	C16	2,9	6,2	11,4	2514	2482	1493	~ 10 <sup>-5</sup>
Трахея, бронхи, легкое (мужчины)	C33,34	8,3	6,6	53,4	10931	10354	4505	~ 0,11
Трахея, бронхи, легкое (женщины)	C33,34	2,2	4,8	8,1	1718	1703	1070	~ 10 <sup>-5</sup>
Молочная железа (мужчины)	C50	0,45	4,3	0,69	163	163	56	~ 5·10 <sup>-3</sup>
Молочная железа (женщины)	C50	7,3	4,1	52,9	8049	7734	5878	~ 0,11
Предстательная железа (мужчины)	C61	8,5	9,4	47,1	11758	11093	3937	~ 0,13
Щитовидная железа (мужчины)	C73	0,27	3,3	2,03	253	253	140	~ 10 <sup>-15</sup>
Щитовидная железа (женщины)	C73	0,94	3,0	8,3	919	915	752	~ 10 <sup>-6</sup>

Примечание: все кумулятивные показатели (N-A, RADS и LR) указаны в расчете на 100 тысяч человек в год для интервала возрастов до 90 лет; прямая стандартизация выполнена по мировому стандарту населения [14]; показатель Нельсона – Аалена (площадь под кривой hazard) обозначен как N-A; показатель атрибутивно-связанного снижения выживаемости обозначен как RADS; показатель фактического условного пожизненного риска обозначен как LR.

в составе популяции или когорты вместе с более коротким скрытым периодом развития онкозаболевания как под действием эндогенных спонтанных причин, так и вследствие влияния внешних онкопровоцирующих факторов.

Наконец, отметим важный косвенный признак. Объективное существование внутреннего компартмента уязвимых в составе когорты или популяции неизбежно должно вызывать наблюдаемые особенности модификации возрастной динамики онкологической заболеваемости под действием внешних канцерогенных факторов риска, что может быть зарегистрировано статистико-эпидемиологическими методами. Среди наиболее изученных факторов особо следует выделить действие ионизирующего излучения на клетки и ткани организма. С момента опубликования (1927 г.) Германом Мюллером своих исследований, демонстрирующих генетические эффекты радиационного воздействия, прошло уже почти столетие. В 1928 г. был создан Международный комитет по рентгеновской и радиевой защите, ставший прототипом действующей по настоящее время постоянной Международной комиссии по радиологической защите (МКРЗ), координирующей исследовательскую деятельность в области радиационной эпидемиологии и радиобиологии среди ученых всего мира. Накоплено огромное количество статистической информации. В частности, общеизвестно и общепринято представление о том, что кумулятивная доза поглощенной ионизирующей радиации любой природы непосредственно способна увеличивать дескриптивную годовую интенсивность онкологической заболеваемости и индивидуальный пожизненный риск развития рака приблизительно по линейному закону [15, 16] – так называемая линейная беспороговая гипотеза (ЛБГ); она же – концепция пропорционального риска. На базе ЛБГ сформули-

рованы все международные нормы радиационной безопасности, и в то же время в документах [15, 16] и ряде других публикаций имеются не всегда официально признаваемые упоминания о существовании несколько иных дозовых трендов, по крайней мере для некоторых локализаций рака.

Оказывается, концепция frailty group способна дать объяснение имеющимся расхождениям между общепринятыми представлениями и наблюдаемыми фактами, если обратить внимание, что на схеме рис. 1 переход между компартментами 0 и 1 соответствует индукции новообразований, а переход 1-3 – их промодии под действием дозы ионизирующего излучения. То есть следует различать по меньшей мере два биологически различных радиационно-онкологических эффекта, если не обращать внимание еще и на существование третьей имеющейся, но более слабой дозовой зависимости интенсивности смертности от всех прочих причин  $\mu(t|D)$ .

Покажем, какие следствия ожидают нас в рамках сделанного предположения. Это можно установить с помощью численного моделирования, например, для рака щитовидной железы, динамика показателей спонтанной заболеваемости которым уже была нами изучена (рис. 2). При этом, согласно рекомендациям [15, 16], не будем покидать рамки ЛБГ, распространяя их теперь уже на каждый из переходов 0-1 и 1-3. В этом случае для учета дозовой зависимости в рассматриваемых моделях следует всего лишь формально поменять долю уязвимых лиц  $(1-\beta_0)$  на  $(1-\beta_0) \cdot (1+k_1D)$ , и множитель  $\beta_3$  в интенсивности  $\lambda_1$  на  $\beta_3 \cdot (1+k_2D)$ , где  $k_1, k_2$  – коэффициенты радиочувствительности. Результат оценки возрастной зависимости потенциально наблюдаемого когортного показателя годовой заболеваемости при разном уровне радиационного воздей-

ствия (фоновый и в дозе 1 Зв) показан на рис. 4 для подгруппы женщин, щитовидная железа которых была однократно и остро облучена в возрасте 0–9 лет.

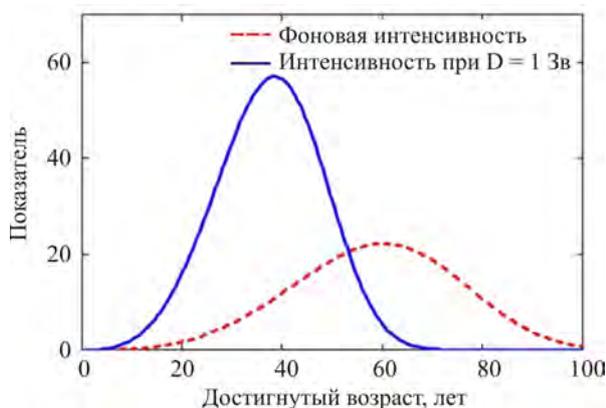


Рис. 4. Возрастные зависимости показателей заболеваемости раком щитовидной железы (на 100 тысяч в год) среди необлученных женщин и облученных в раннем возрасте в дозе 1 Зв (в расчетах приняты параметры радиочувствительности:  $k_1 = 0,5 \text{ Зв}^{-1}$  и  $k_2 = 5,0 \text{ Зв}^{-1}$ )

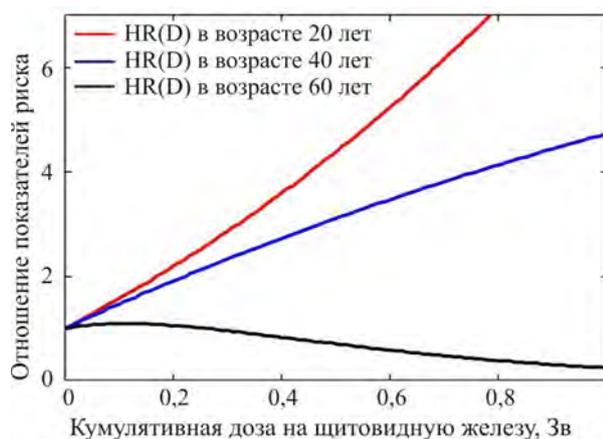


Рис. 5. Кажущаяся нелинейность зависимости отношения годовых показателей (hazard ratio) от дозы, демонстрирующая непригодность концепции пропорциональных рисков для описания радиационных эффектов

Из данных рис. 4 можно увидеть, что в результате наличия подгруппы уязвимых лиц отношение дескриптивных показателей риска дозовых групп в разных возрастах существенно изменяется. Оно может быть как больше единицы (вплоть до 50 лет), так и меньше единицы (для женщин преклонного возраста). Таким образом, в рамках правильно применяемой ЛБГ нарушается концепция пропорционального риска, а вместе с ней и сама ЛБГ дескриптивного типа. При этом пожизненный риск может иметь заметно более слабый дозовый тренд по сравнению с дозовым трендом годового показателя риска, да и сам тренд годового показателя вряд ли можно признать линейным (рис. 5). По приведенному

графику нетрудно прийти к выводу, что расчетно-номинальное значение избыточного относительного риска, приходящегося на 1 Зиверт (excess relative risk on unit dose – ERR/Sv), может изменяться от  $8,8 \text{ Зв}^{-1}$  в младших возрастных группах (без учета понижающего коэффициента DDREF = 2 [15]) до отрицательных значений в старших (более 55 лет), если в основу положить анализ годовых показателей. Если же анализировать избыток дозовой зависимости отношения стандартизованных показателей риска (SIR), то оценка снижается приблизительно до  $2,3 \text{ Зв}^{-1}$  в силу усреднения по возрастам. Однако в обоих случаях она не соответствует истинной величине  $5,0 \text{ Зв}^{-1}$ , заданной в процессе моделирования. Еще более низкий дескриптивный коэффициент радиочувствительности около  $0,87 \text{ Зв}^{-1}$  можно получить из заданной нами модели, если сделать оценку на основании дозового тренда фактического пожизненного риска заболеваемости раком щитовидной железы среди женщин, имевших острое облучение до наступления 15-летнего возраста. Последняя оценка на удивление хорошо соответствует мнению экспертов МКПЗ [17].

Между тем концепция пропорциональных рисков – весьма устойчивая ментальная конструкция, на которой базируется также концепция коэффициента номинального риска [15] и даже общеизвестное понятие эффективной дозы ионизирующего излучения [18]. Более того, использование показателей избыточного относительного риска на единицу дозы ERR/Sv как основной характеристики дозового тренда радиационного вреда стало в настоящее время общепризнанным «золотым стандартом» НКДАР, МАГАТЭ [16, 19] и многих радиационно-эпидемиологических исследований. Причем настолько, что в документе [16] в большей части случаев величина радиочувствительности ERR/Sv ошибочно упоминается в качестве собственно избыточного относительного риска, поэтому хотелось бы иметь реальные данные, подтверждающие наличие неоднородностей в исследуемых когортах, что опровергало бы концепцию пропорциональных рисков. Самое удивительное, что такие данные давно имеются в распоряжении, особенно в отношении рака щитовидной железы [20–22]. В частности, в работе [20] на весьма обширной выборке детей, щитовидная железа которых по разным причинам подвергалась гамма-облучению в возрасте до 15 лет, при длительном наблюдении было установлено, что линейная модель «доза – эффект» хорошо работает только до  $0,1 \text{ Гр}$ . При этом в более широком диапазоне доз оказались непригодны и модель пропорциональных рисков, и модель аддитивного риска; для младших возрастных групп показатель ERR/Gy составлял  $7,7 \text{ Гр}^{-1}$  (95 % ДИ: 2,1–28,7); в широких диапазонах наблюдения радиочувствительность не сохраняла свое значение, снижаясь с увеличением возраста и величины дозы вплоть до нуля при  $\approx 10 \text{ Гр}$ . В свою очередь, в работе [21] при описании

онкозаболеваемости в когорте жителей городов Хиросима и Нагасаки, переживших атомную бомбардировку, авторы пришли к выводу, что риск развития рака щитовидной железы в результате облучения после 20 лет оказался невелик, если вообще существовал. В частности, отмечалось, что показатель ERR/Sv снижался вместе с достигнутым возрастом от значений  $9,47 \text{ Зв}^{-1}$  для возрастной группы 0–9 лет до  $-0,23 \text{ Зв}^{-1}$  для группы «40+» лет (на момент облучения). То есть избыточный относительный риск мог менять знак именно так, как это обнаружено при численном моделировании на рис. 4 и 5. Подобное поведение показателя радиочувствительности ERR/Sv с возрастом было обнаружено также в когорте населения Брянской, Калужской, Орловской и Тульской областей за период 1981–2008 гг., подвергшихся выпадению радионуклидов в результате аварии на Чернобыльской АЭС. При этом в возрастной группе старше 18 лет одновременно и, казалось бы, противоречиво могли наблюдаться отрицательные показатели радиочувствительности к заболеваниям раком щитовидной железы вместе с повышенными стандартизированными (кумулятивными для популяции) отношениями годового показателя [22]. Несмотря на имеющиеся доказательства, причем даже в текстах документа [16], сам факт возможности существования немоногодозового и возрастного тренда дескриптивного показателя hazard ratio в среде экспертов на протяжении периода с 2017 по 2021 г. вызывал напряженные дискуссии. Закончились они тем, что Публикация 147 МКРЗ [17] вышла в существенно сокращенном варианте объемом 13 страниц, по сравнению с первоначальным черновым вариантом (69 страниц). При этом было решено совсем не упоминать об особенностях поведения показателя hazard ratio в зависимости от достигнутого возраста для облученных групп, сохранив лишь описание радиочувствительности ERR/Sv от возраста начала облучения на основе показателя пожизненного риска, имеющего кумулятивный характер. Безусловно, такое политическое решение было принято ради сохранения концепции эффективной дозы, прямо опирающейся на линейную беспороговую теорию и принцип анализа «доза – эффект», относящихся теперь только к показателю пожизненного риска или какому-то другому его кумулятивному аналогу. В отличие от этого, концепция frailty group соответствует иному принципу – «доза – время – эффект», пусть и в несколько купированной форме, не вскрывающей биологического механизма канцерогенеза. Тем не менее документ [17] все же зафиксировал сам факт многократного снижения дескриптивного коэффициента радиочувствительности ERR/Sv с возрастом начала облучения не только для рака щитовидной железы,

но также для раков желудка, прямой кишки, костного мозга, мочевого пузыря, печени и некоторых других. Описанный характер влияния внешнего ионизирующего облучения на заболеваемость никаким образом не может быть объяснен существующими представлениями о преобладающем влиянии индукции новообразований внешним радиационным воздействием, однако не противоречит представлениям о наличии сравнительно быстро сокращающейся уязвимой группы среди членов когорты одного возраста, причем интенсивность сокращения ее численности может зависеть от дозы ксенобиотика.

В завершение обсуждения укажем ссылку на нерцензированный материал<sup>5</sup>, в котором взаимопересечение кривых возрастных зависимостей годового показателя риска для различных дозовых групп (подобно рис. 4) наблюдалось также при исследовании смертности от рака легкого среди персонала радиационно-опасного предприятия, что определенно указывает на ускоренное вымирание в онкологически уязвимой группе. Дополнительно к этому авторы упомянутого отчета публиковали результаты исследования заболеваемости раком предстательной железы [23], где прямо указано, что «...радиогенный риск заболевания [ERR/Gy] ... в когорте работников ПО “Маяк” составил 5,24 ... на 1 Гр в возрасте 50 лет и резко снижался с увеличением достигнутого возраста...», причем почти до нуля уже в возрасте 60 лет. Вероятно, в диапазоне «70+» лет достигались и отрицательные значения, скромно не упомянутые авторами, то есть возрастное распределение годового показателя риска при увеличении дозы гамма-излучения имело смещение в область более ранних возрастов наряду с растяжением графика по вертикали. Такое поведение показателя необъяснимо в рамках традиционного толкования ЛБГ, однако хорошо соответствует концепции frailty group.

**Выводы.** Таким образом, опираясь на сопоставление результатов численного моделирования динамики онкозаболеваемости и анализ статистико-эпидемиологических данных, с высокой вероятностью можно констатировать, что для многих локализаций заболевания динамика показателей определяется существованием в популяции онкологически уязвимых групп населения, сформированных преимущественно в период интенсивного роста организма вплоть до возраста 15–20 лет. Для значительной части такой группы (около половины) диагноз «рак» ставится при жизни. Внешние воздействия ксенобиотиков и канцерогенов могут ускорить процесс перехода из компартмента «уязвимые» в компартмент «больные», что необходимо учитывать при разработке норм безопасности при профессиональной деятельности.

<sup>5</sup> Влияние условий труда на состояние здоровья персонала в производстве по утилизации вооружений и военной техники: Отчёт о НИР по контракту № 11.312.09.1 (шифр «Персонал-1»), № государственной регистрации 01200952999. – Озерск: ЮУрИБФ, 2009. – 166 с.

Установленный факт подчеркивает актуальность исследований по раннему профилактическому выявлению надежных специфических биологических маркеров принадлежности конкретных лиц к объективно существующей группе онкологически уязвимых. При этом не всякая гиперплазия или гипертрофия ткани может квалифицироваться как переход к онкологически уязвимой группе. Об этом можно судить, сопоставив, например, распространенность frailty-состояний по раку предстательной железы (см. табл. 2) и распространенность доброка-

чественной гиперплазии предстательной железы среди мужчин, которая способна достигать до 80 % в старших возрастах. Более того, для корректного прогноза нужны маркеры как ранних, так и поздних стадий индивидуального предракового состояния в уязвимой группе.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

### Список литературы

1. Vaupel J.W., Manton K.G., Stallard E. The impact of heterogeneity in individual frailty on the dynamics of mortality // *Demography*. – 1979. – Vol. 16, № 3. – P. 439–454. DOI: 10.2307/2061224
2. Aalen O.O., Tretli S. Analyzing incidence of testis cancer by means of a frailty model // *Cancer Causes Control*. – 1999. – Vol. 10, № 4. – P. 285–292. DOI: 10.1023/a: 1008916718152
3. Analysis of testicular cancer data using a frailty model with familial dependence / T.A. Moger, O.O. Aalen, K. Heimdal, H.K. Gjessing // *Stat. Med.* – 2004. – Vol. 23, № 4. – P. 617–632. DOI: 10.1002/sim.1614
4. Morley E., Perry H.M. 3rd, Miller D.K. Editorial: Something about frailty // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* – 2002. – Vol. 57, № 11. – P. M698–M704. DOI: 10.1093/gerona/57.11.m698
5. Михальский А.И., Петровский А.М., Яшин А.И. Теория оценивания неоднородных популяций. – М.: Наука, 1989. – 126 с.
6. Studying health histories of cancer: A new model connecting cancer incidence and survival / A.I. Yashin, I. Akushevich, K. Arbeev, L. Akushevich, A. Kulminski, S. Ukraintseva // *Math. Biosci.* – 2009. – Vol. 218, № 2. – P. 88–97. DOI: 10.1016/j.mbs.2008.12.007
7. GRACE Score among Six Risk Scoring Systems (CADILLAC, PAMI, TIMI, Dynamic TIMI, Zwolle) Demonstrated the Best Predictive Value for Prediction of Long-Term Mortality in Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction / S. Littnerova, P. Kala, J. Jarkovsky, L. Kubkova, K. Prymusova, P. Kubena, M. Tesak, O. Toman [et al.] // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10, № 4. – P. e0123215. DOI: 10.1371/journal.pone.0123215
8. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена. – 2016. – 250 с.
9. Гаврилов Л.А., Гаврилова Н.С. Биология продолжительности жизни. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Наука, 1991. – 280 с.
10. Wilkins A., Corbett R., Eeles R. Age distribution and multi-stage theory of carcinogenesis: 70 years on // *Br. J. Cancer*. – 2023. – Vol. 128. – P. 404–406. DOI: 10.1038/s41416-022-02009-9
11. Armitage P., Doll R. The age distribution of cancer and a multi-stage theory of carcinogenesis. 1954 // *Int. J. Epidemiol.* – 2004. – Vol. 33, № 6. – P. 1174–1179. DOI: 10.1093/ije/dyh216
12. Whittemore A.S. Quantitative theories of oncogenesis // *Adv. Cancer Res.* – 1978. – Vol. 27. – P. 55–88. DOI: 10.1016/s0065-230x(08)60930-6
13. On prognostic estimates of radiation risk in medicine and radiation protection / A. Ulanowski, J.C. Kaiser, U. Schneider, L. Walsh // *Radiat. Environ. Biophys.* – 2019. – Vol. 58, № 3. – P. 305–319. DOI: 10.1007/s00411-019-00794-1
14. Age Standardization of Rates: A New WHO Standard / O.B. Ahmad, C. Boshi-Pinto, A.D. Lopez, C.J. Murray, R. Lozano, M. Inoue // *GPE Discussion Paper Series: No. 31. – EIP/GPE/EBD: World Health Organization, 2001. – 14 p.*
15. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103 // *Ann. ICRP*. – 2007. – Vol. 37, № 2–4. – P. 1–332. DOI: 10.1016/j.icrp.2007.10.003
16. Effects of Ionizing Radiation: UNSCEAR 2006 Report to the General Assembly, with scientific annexes. – NY: United Nations, 2008. – Vol. 1. – 383 p.
17. ICRP Publication 147: Use of dose quantities in radiological protection / J.D. Harrison, M. Balonov, F. Bochud, C. Martin, H.-G. Menzel, P. Ortiz-Lopez, R. Smith-Bindman, J.R. Simmonds, R. Wakeford // *Ann. ICRP*. – 2021. – Vol. 50, № 1. – P. 9–82. DOI: 10.1177/0146645320911864
18. Jacobi W. The concept of the effective dose – a proposal of the combination of the organ doses // *Radiat. Environ. Biophys.* – 1975. – Vol. 12, № 2. – P. 101–109. DOI: 10.1007/BF01328971
19. Assessment of prospective cancer risks from occupational exposure to ionizing radiation // IAEA-TECDOC-1985. – Vienna: IAEA, 2021. – 76 p.
20. Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies / E. Ron, J.H. Lubin, R.E. Shore, K. Mabuchi, B. Modan, L.M. Pottern, A.B. Schneider, M.A. Tucker, J.D. Boice Jr. // *Radiat. Res.* – 1995. – Vol. 141, № 3. – P. 259–277. DOI: 10.2307/3579003
21. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part II: Solid tumors, 1958–1987 / D.E. Thompson, K. Mabuchi, E. Ron, M. Soda, M. Tokunaga, S. Ochikubo, S. Sugimoto, T. Ikeda [et al.] // *Radiat. Res.* – 1994. – Vol. 137, Suppl. 2. – P. S17–S67. DOI: 10.2307/3578892

22. Медицинские радиологические последствия Чернобыля для населения России: проблема рака щитовидной железы / В.К. Иванов, А.Ф. Цыб, М.А. Максюттов, К.А. Туманов, С.Ю. Чекин, В.В. Кашеев, А.М. Корело, О.К. Власов, Н.В. Шукина // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2011. – Т. 56, № 2. – С. 17–29.

23. Оценка радиогенного риска заболеваемости раком предстательной железы от внешнего гамма-излучения в когорте работников ПО «Маяк», подвергшихся профессиональному пролонгированному облучению / Л.В. Финатов, И.С. Кузнецова, М.Э. Сокольников, С.Г. Скуковский // Вопросы радиационной безопасности. – 2020. – № 2 (98). – С. 37–48.

*Обеснюк В.Ф. Возрастная динамика интенсивности онкологической заболеваемости указывает на существование уязвимых подгрупп // Анализ риска здоровью. – 2023. – № 3. – С. 29–38. DOI: 10.21668/health.risk/2023.3.03*

UDC 57.036; 613.6.02

DOI: 10.21668/health.risk/2023.3.03.eng



Research article

## AGE DYNAMICS OF CANCER INCIDENCE INTENSITY INDICATES EXISTENCE OF SOME FRAILTY SUBGROUPS

V.F. Obesnyuk

Southern Urals Biophysics Institute, 19 Ozerskoe highway, Ozersk, 456780, Russian Federation

*The problem of managing population and occupational risks of cancer incidence or mortality presupposes knowledge on biological mechanisms of their formation. These mechanisms determine dynamics of mass processes recorded by statistics. However, there is still no clear understanding of the causal relationship between possible factors of cancer incidence and its real dynamics. The article analyzes a hypothesis about significant influence on dynamics of incidence rates between 'health' and 'disease' states exerted by an intermediate transitional and objectively existing 'frailty' state, which is characterized by accelerated withdrawal from observation compared with the intensity associated with the general variability of individual properties of a population.*

*It has been statistically established that the dynamics of such common diseases as stomach cancer, lung cancer, breast cancer, prostate cancer, and thyroid cancer can be explained by the fact that almost all diagnosed cases are observed after an individual enters a vulnerable group long before the diagnosis itself. From this point of view, two fundamentally different biological mechanisms of occurrence of neoplasms should be distinguished: induction as a transition from the state of 'health' to the state of 'frailty', as well as promotion as a transition from 'frailty' to 'disease'. Each of these transformations should be characterized in a population by their intensity and their dependence on endogenous or exogenous risk factors.*

*It is shown that some known facts of paradoxical changes in radiosensitivity indicators can be satisfactorily interpreted within the concept of a frailty subgroup by using numerical modeling on the example of modifying the dynamics of thyroid cancer incidence under influence of ionizing radiation. The facts were established in 1994–2006 and have not yet received a proper explanation since the concept discussed by the authors of the studies has not been involved.*

**Keywords:** frailty, compartment, intensity, heterogeneity, survival, rate, risk, cohort, population.

### References

1. Vaupel J.W., Manton K.G., Stallard E. The impact of heterogeneity in individual frailty on the dynamics of mortality. *Demography*, 1979, vol. 16, no. 3, pp. 439–454. DOI: 10.2307/2061224
2. Aalen O.O., Tretli S. Analyzing incidence of testis cancer by means of a frailty model. *Cancer Causes Control*, 1999, vol. 10, no. 4, pp. 285–292. DOI: 10.1023/a:1008916718152
3. Moger T.A., Aalen O.O., Heimdal K., Gjessing H.K. Analysis of testicular cancer data using a frailty model with familial dependence. *Stat. Med.*, 2004, vol. 23, no. 4, pp. 617–632. DOI: 10.1002/sim.1614
4. Morley E., Perry H.M. 3rd, Miller D.K. Editorial: Something about frailty. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.*, 2002, vol. 57, no. 11, pp. M698–M704. DOI: 10.1093/gerona/57.11.m698
5. Mikhal'skii A.I., Petrovskii A.M., Yashin A.I. Teoriya otsenivaniya neodnorodnykh populyatsii [Theory of evaluation of heterogeneous populations]. Moscow, Nauka, 1989, 126 p. (in Russian).

© Obesnyuk V.F., 2023

**Valery F. Obesnyuk** – Candidate of Physical and Mathematical Sciences, Associate Professor, Senior Researcher (e-mail: v-f-o@subi.su; tel.: +7 (35130) 7-52-36; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2446-4390>).

6. Yashin A.I., Akushevich I., Arbeev K., Akushevich L., Kulminski A., Ukraintseva S. Studying health histories of cancer: A new model connecting cancer incidence and survival. *Math. Biosci.*, 2009, vol. 218, no. 2, pp. 88–97. DOI: 10.1016/j.mbs.2008.12.007
7. Littnerova S., Kala P., Jarkovsky J., Kubkova L., Prymusova K., Kubena P., Tesak M., Toman O. [et al.]. GRACE Score among Six Risk Scoring Systems (CADILLAC, PAMI, TIMI, Dynamic TIMI, Zwolle) Demonstrated the Best Predictive Value for Prediction of Long-Term Mortality in Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction. *PLoS One*, 2015, vol. 10, no. 4, pp. e0123215. DOI: 10.1371/journal.pone.0123215
8. Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2014 godu (zabolevaemost' i smertnost') [Malignant neoplasms in Russia in 2014 (morbidity and mortality)]. In: A.D. Kaprin, V.V. Starinskii, G.V. Petrova eds. Moscow, MNIOI im. P.A. Gertsena Publ., 2016, 250 p. (in Russian).
9. Gavrilov L.A., Gavrilova N.S. *Biologiya prodolzhitel'nosti zhizni* [Biology of life expectancy], 2<sup>nd</sup> ed. Moscow, Nauka, 1991, 280 p. (in Russian).
10. Wilkins A., Corbett R., Eeles R. Age distribution and multi-stage theory of carcinogenesis: 70 years on. *Br. J. Cancer.*, 2023, vol. 128, pp. 404–406. DOI: 10.1038/s41416-022-02009-9
11. Armitage P., Doll R. The age distribution of cancer and a multi-stage theory of carcinogenesis 1954. *Int. J. Epidemiol.*, 2004, vol. 33, no. 6, pp. 1174–1179. DOI: 10.1093/ije/dyh216
12. Whittemore A.S. Quantitative theories of oncogenesis. *Adv. Cancer Res.*, 1978, vol. 27, pp. 55–88. DOI: 10.1016/s0065-230x(08)60930-6
13. Ulanowski A., Kaiser J.C., Schneider U., Walsh L. On prognostic estimates of radiation risk in medicine and radiation protection. *Radiat. Environ. Biophys.*, 2019, vol. 58, no. 3, pp. 305–319. DOI: 10.1007/s00411-019-00794-1
14. Ahmad O.B., Boshi-Pinto C., Lopez A.D., Murray C.J., Lozano R., Inoue M. Age Standardization of Rates: A New WHO Standard. *GPE Discussion Paper Series: No. 31*. EIP/GPE/EBD, World Health Organization, 2001, 14 p.
15. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103. *Ann. ICRP*, 2007, vol. 37, no. 2–4, pp. 1–332. DOI: 10.1016/j.icrp.2007.10.003
16. Effects of Ionizing Radiation: UNSCEAR 2006 Report to the General Assembly, with scientific annexes. NY, United Nations, 2008, vol. 1, 383 p.
17. Harrison J.D., Balonov M., Bochud F., Martin C., Menzel H.-G., Ortiz-Lopez P., Smith-Bindman R., Simmonds J.R., Wakeford R. ICRP Publication 147: Use of dose quantities in radiological protection. *Ann. ICRP*, 2021, vol. 50, no. 1, pp. 9–82. DOI: 10.1177/0146645320911864
18. Jacobi W. The concept of the effective dose – a proposal of the combination of the organ doses. *Radiat. Environ. Biophys.*, 1975, vol. 12, no. 2, pp. 101–109. DOI: 10.1007/BF01328971
19. Assessment of prospective cancer risks from occupational exposure to ionizing radiation. *IAEA-TECDOC-1985*. Vienna, IAEA, 2021, 76 p.
20. Ron E., Lubin J.H., Shore R.E., Mabuchi K., Modan B., Pottern L.M., Schneider A.B., Tucker M.A., Boice J.D. Jr. Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. *Radiat. Res.*, 1995, vol. 141, no. 3, pp. 259–277. DOI: 10.2307/3579003
21. Thompson D.E., Mabuchi K., Ron E., Soda M., Tokunaga M., Ochiaiubo S., Sugimoto S., Ikeda T. [et al.]. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part II: Solid tumors, 1958–1987. *Radiat. Res.*, 1994, vol. 137, suppl. 2, pp. S17–S67. DOI: 10.2307/3578892
22. Ivanov V.K., Tsyb A.F., Maksioutov M.A., Tumanov K.A., Chekin S.Y., Kashcheev V.V., Korelo A.M., Vlasov O.K., Shchukina N.V. Medical and radiological consequences of the Chernobyl accident for the population of Russia: problem of thyroid cancer incidence. *Meditsinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost'*, 2011, vol. 56, no. 2, pp. 17–29 (in Russian).
23. Finashov L.V., Kuznetsova I.S., Sokolnikov M.E., Skukovsky S.G. Radiation risk of prostate cancer incidence due to external gamma-exposure in the cohort of 'Mayak' PA workers occupationally subjected to prolonged radiation exposure. *Vo-prosy radiatsionnoi bezopasnosti*, 2020, no. 2 (98), pp. 37–48 (in Russian).

*Obesnyuk V.F. Age dynamics of cancer incidence intensity indicates existence of some frailty subgroups. Health Risk Analysis*, 2023, no. 3, pp. 29–38. DOI: 10.21668/health.risk/2023.3.03.eng

Получена: 24.05.2023

Одобрена: 15.09.2023

Принята к публикации: 18.09.2023