

Научная статья

РИСК ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ РАКОМ КИШЕЧНИКА В КОГОРТЕ РАБОТНИКОВ, ПОДВЕРГШИХСЯ ХРОНИЧЕСКОМУ ПРОФЕССИОНАЛЬНОМУ ОБЛУЧЕНИЮ

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

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

Отдельные эпидемиологические исследования свидетельствуют об увеличении риска рака ободочной и прямой кишки при воздействии ионизирующего излучения. Ранее не было обнаружено влияния профессионального хронического облучения на заболеваемость и смертность персонала предприятия атомной промышленности ФГУП «Производственное объединение «Маяк»» (ПО «Маяк») от рака кишечника. Увеличение периода наблюдения за работниками ПО «Маяк» и улучшение оценок доз облучения послужило предпосылкой для уточнения полученных прежде результатов.

Осуществлена оценка риска заболеваемости раком кишечника, обусловленного профессиональным хроническим облучением и нерадиационными факторами.

Исследование охватывает работников реакторного, плутониевого и радиохимического заводов ПО «Маяк» (1948–1982 гг. найма, период наблюдения до 31.12.2018). С использованием регрессии Пуассона (программа EPICURE) получены оценки относительного риска (ОР и 95%-ный доверительный интервал – 95 % ДИ) заболеваемости раком кишечника в зависимости от наиболее значимых нерадиационных факторов, а также для отдельных диапазонов доз профессионального облучения (рассчитаны на основе «Дозиметрической системы работников ПО «Маяк» – 2013»). Для анализа зависимости «доза – ответ» использована линейная модель.

В изучаемой когорте у женщин ОР заболеваемости раком кишечника был ниже, чем у мужчин: 0,72 (95 % ДИ: 0,55–0,96) – ободочная кишка и 0,48 (95 % ДИ: 0,34–0,67) – прямая кишка. Увеличение ОР заболеваемости раком прямой кишки обнаружено при полипах кишечника: 3,42 (95 % ДИ: 1,68–6,19). Риск заболеваемости раком кишечника повышался с увеличением возраста работников, влияния других нерадиационных факторов не выявлено. Проведенное исследование подтвердило результаты, полученные ранее: не установлено зависимости между дозами профессионального внешнего гамма- и внутреннего альфа-облучения работников и риском заболеваемости раком ободочной и прямой кишки.

Ключевые слова: рак ободочной кишки, рак прямой кишки, внешнее гамма-облучение, внутреннее альфа-облучение, факторы риска, работники атомной промышленности, регрессия Пуассона, анализ зависимости «доза – ответ».

Рак кишечника (ободочной и прямой кишки) занимает ведущие позиции в структуре заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований (ЗНО) [1]. В последние десятилетия регистрируется рост заболеваемости ЗНО этой локализации в большинстве стран, включая Россию [1, 2], в связи с чем продолжается активное изучение этиологии рака кишечника.

Наиболее важными факторами риска рака кишечника являются: возраст старше 50 лет, мужской пол, особенности образа жизни (питание, курение, употребление алкоголя, низкая физическая активность), ожирение [3–7]. Семейные формы, обусловленные генетически детерминированной повышен-

ной чувствительностью к негативному влиянию факторов внешней среды, а также поведенческими традициями, составляют 25–30 % ЗНО этой локализации [8], около 5 % всех случаев вызваны наследуемыми мутациями [9].

Международным агентством по изучению рака ЗНО ободочной и прямой кишки включены в перечень локализаций, для которых получены свидетельства возможной связи опухолевого процесса с воздействием ионизирующего излучения [10]. Повышенный риск рака кишечника обнаружен у лиц, подвергшихся острому гамма-нейтронному облучению в результате атомной бомбардировки в Японии (когорты LSS), а также среди пациентов, перенесших

© Жунтова Г.В., Банникова М.В., Азизова Т.В., 2023

Жунтова Галина Вадимовна – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник клинического отдела, (e-mail: clinic@subi.su; тел.: 8 (35130) 2-93-30; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4407-3749>).

Банникова Мария Владимировна – научный сотрудник клинического отдела (e-mail: clinic@subi.su; тел.: 8 (35130) 2-93-30; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2755-6282>).

Азизова Тамара Васильевна – кандидат медицинских наук, заместитель директора по науке, заведующий клиническим отделом, главный научный сотрудник (e-mail: clinic@subi.su; тел.: 8 (35130) 2-93-30; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6954-2674>).

лучевую терапию по поводу ЗНО органов малого таза [11–16].

Некоторое увеличение избыточного относительного риска заболеваемости раком ободочной и прямой кишки выявлено у работников ядерной промышленности Франции, Великобритании и США (исследование INWORKS), однако только для рака прямой кишки зависимость от дозы профессионального облучения являлась статистически значимой [17]. В когорте персонала первого в России предприятия атомной промышленности ФГУП «Производственное объединение “Маяк”» (ПО «Маяк») не было выявлено связи между дозами облучения и риском заболеваемости (в период 1948–2004 гг.) и смертности (в период 1948–2008 гг.) от рака кишечника [18–19]. Предпосылкой для настоящего исследования послужило увеличение периода наблюдения за когортой, а также совершенствование системы оценок доз облучения работников ПО «Маяк» [20].

Цель исследования – оценка влияния профессионального хронического облучения и нерадиационных факторов на риск заболеваемости раком кишечника в когорте работников предприятия атомной промышленности.

Материалы и методы. Изучаемая когорта включает работников реакторного, радиохимического и плутониевого заводов ПО «Маяк», нанятых в 1948–1982 гг., и охватывает период до 31.12.2018. Для работников, утраченных из-под наблюдения ранее, и для умерших анализируемый период был ограничен соответственно датой последней медицинской информации или датой смерти. Численность когорты – 22 377 человек, в том числе 25 % – женщины. Организация медицинского наблюдения за персоналом ПО «Маяк», источники и способы сбора сведений о заболеваемости и нерадиационных факторах, а также характеристика базы данных «Клиника», являющейся ресурсом для проведения эпидемиологических исследований, подробно описаны ранее [21]. Полные сведения о заболеваемости собраны для 21 679 (97 %) членов когорты. Из анализа риска рака кишечника, обусловленного хроническим облучением, были исключены 43 работника, которые в первые годы деятельности ПО «Маяк» подверглись острому гамма-облучению в высоких дозах, что привело к развитию острой лучевой болезни (табл. 1).

К окончанию периода наблюдения 43 % членов изучаемой когорты находились в возрасте старше шестидесяти лет. Начало трудовой деятельности на предприятии у 63 % работников пришлось на 1948–1960 гг., когда происходило становление производства и дозы облучения персонала были наиболее высокими [20]. Продолжительность профессионального облучения у 33 % работников была более 20 лет.

Персонал реакторного завода (24 % членов когорты) подвергался только внешнему гамма-облучению, а персонал радиохимического (41 % членов когорты) и плутониевого заводов (35 % членов ко-

горты) кроме этого имел контакт с альфа-активными аэрозолями плутония-239. Индивидуальные дозы внешнего гамма-облучения известны для всех членов когорты, в то время как дозы внутреннего альфа-облучения доступны 36 % работников, подвергавшихся воздействию плутония-239, что связано с особенностями внедрения в практику мониторинга профессионального облучения на ПО «Маяк» [20].

Таблица 1

Характеристика изучаемой когорты

Состав когорты	Число работников, %
Численность когорты	22377
Выбыли из-под наблюдения	698
Перенесли острую лучевую болезнь	43
Включены в исследование	21 636 (100 %)
Профессиональное облучение	<i>Me</i> ($Q_{25\%}$ – $Q_{75\%}$)
Поглощенная в стенке толстой кишки доза внешнего гамма-излучения, Гр	0,163 (0,047–0,527)
Поглощенная в стенке толстой кишки доза внутреннего альфа-излучения, Гр	0,00018 (0,00005–0,0007)

Примечание: *Me* – медиана, $Q_{25\%}$ – $Q_{75\%}$ – интерквартильный размах.

Суммарные поглощенные в стенке толстой кишки дозы внешнего гамма- и внутреннего альфа-излучения (далее «дозы гамма- и альфа-облучения») были вычислены на основе «Дозиметрической системы работников ПО “Маяк”» – 2013» [20] на дату установления диагноза рака кишечника (конец периода наблюдения в когорте для незаболевших работников) – лаг-период 0 лет. Кроме этого, при расчете избыточного относительного риска на единицу дозы облучения (ИОР/Гр) использовался лаг-период 10 лет. В этом случае дозы, накопленные в течение первых десяти лет работы на ПО «Маяк», были включены в категорию нулевой дозы. Характеристика доз облучения работников (лаг-период 0 лет) представлена в табл. 1.

Анализ риска был выполнен отдельно для случаев рака ободочной и прямой кишки. Вычислен относительный риск (ОР) заболеваемости раком кишечника, связанный с нерадиационными факторами, а также для определенных категорий доз профессионального облучения. Учитывались перечисленные ниже нерадиационные факторы: пол, достигнутый возраст, отношение к курению и употреблению алкоголя, индекс массы тела (ИМТ = масса (кг) / рост (m^2)), наличие в анамнезе хронического колита, а также полипов кишечника.

Полная информация о нерадиационных факторах была доступна для большинства членов изучаемой когорты: статус курения – 99 % работников, сведения об употреблении алкоголя – 96 % работников, величина ИМТ – 82 % работников. Статус курения учитывался на дату окончания наблюдения. Употребление алкоголя классифицировалось следующим образом: «редко» и «умеренно» – если работники так характеризовали свое отношение

к спиртным напиткам; «злоупотребление» – если диагнозы «бытовое пьянство» или «хронический алкоголизм» были установлены врачом-наркологом когда-либо в течение периода наблюдения. Рассматривались категории ИМТ $< 25 \text{ кг/м}^2$ (норма) и $\geq 25 \text{ кг/м}^2$ (избыточная масса тела и ожирение).

На ранних стадиях опухолевый процесс может протекать под маской других заболеваний либо без клинических проявлений, поэтому данные о наличии хронического колита, а также полипов кишечника учитывались, если интервал между этими диагнозами и диагнозом рака кишечника (датой окончания наблюдения в когорте для незаболевших работников) был не менее двух лет. Аналогичный подход (лаг 2 года) использовался при расчете ИМТ. Работники, для которых отсутствовала информация об исследуемом факторе риска, были включены в отдельную категорию («неизвестно»).

Анализ риска заболеваемости раком кишечника выполнен на основе регрессии Пуассона с помощью модуля AMFIT, а группировка данных и расчет человеко-лет под риском – с помощью модуля DATAV программы EPICURE¹. При расчете ОР проводилась стратификация по полу и достигнутому возрасту.

Для оценки ИОР/Гр заболеваемости раком кишечника использована модель вида:

$$\lambda = \lambda_0 (s, a, x_1, \dots, x_n) \times (1 + \beta D),$$

где λ_0 – фоновый риск, β – избыточный относительный риск на единицу дозы облучения (ИОР/Гр), D – доза гамма- или альфа-облучения.

При расчете фонового риска (λ_0) методом стратификации учитывалось влияние пола – s , достигнутого возраста – a , и других перечисленных выше факторов – x_1, \dots, x_n , в том числе поправка на дозу альфа-облучения, если исследовался эффект гамма-облучения, и наоборот. Методом максимального правдоподобия для ОР и ИОР/Гр вычислен 95%-ный доверительный интервал (95 % ДИ). Использовано обозначение « n/a », если границы ДИ не были определены. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. По состоянию на 31.12.2018 диагноз рака кишечника установлен у 409 членов изучаемой когорты, из них у 19 работников в течение периода наблюдения было выявлено несколько ЗНО кишечника разной локализации. Для этих работников в анализе риска учтен только наиболее ранний по дате диагноза случай заболевания. Таким образом, в анализ риска включены 225 случаев рака ободочной кишки (среди заболевших 66 % – мужчины и 34 % – женщины), а также 184 случая рака прямой кишки (среди заболевших 74 % – мужчины и 26 % – женщины). Диагноз рака кишечника подтвержден результатами гистологического исследования у 89 % работников.

В изучаемой когорте риск заболеваемости раком кишечника у женщин был ниже, чем у мужчин, и составлял для рака ободочной кишки ОР = 0,72 (95 % ДИ: 0,55–0,96), для рака прямой кишки – ОР = 0,48 (95 % ДИ: 0,34–0,67) (табл. 2). Риск заболеваемости раком кишечника увеличивался с достигнутым возрастом и был максимальным в категории 70–79 лет. Обнаружено статистически значимое повышение риска заболеваемости раком прямой кишки – ОР = 3,42 (95 % ДИ: 1,68–6,19) у работников, страдавших полипозом кишечника. В изучаемой когорте не установлено статистически значимой связи между статусом курения, отношением к употреблению алкоголя, наличием хронического колита, величиной ИМТ и риском заболеваемости раком кишечника (см. табл. 2).

В результате категориального анализа не обнаружено влияния гамма- и альфа-облучения на риск заболеваемости раком кишечника у работников изучаемой когорты. Статистически значимое увеличение ОР заболеваемости раком прямой кишки – ОР = 1,80 (95 % ДИ: 1,01–3,13) выявлено только в категории 0,0005–0,001 Гр дозы внутреннего альфа-облучения (по отношению к категории 0,0–0,0001 Гр), причины этого требуют дополнительного уточнения (табл. 2).

Анализ зависимости «доза – ответ», выполненный на основе линейной модели, подтвердил результаты категориального анализа (табл. 3 и 4). Для лаг-периода 0 лет при использовании моделей фонового риска с различным набором нерадиационных факторов оценки ИОР/Гр дозы внешнего гамма-облучения варьировались от -0,03/Гр до 0,04/Гр (рак ободочной кишки) и от 0,17/Гр до 0,29/Гр (рак прямой кишки), но не являлись статистически значимыми (табл. 3).

Величина ИОР/Гр дозы альфа-облучения для лаг-периода 0 лет составляла от -5,73/Гр до -4,78/Гр (рак ободочной кишки) и от -5,69/Гр до -4,80/Гр (рак прямой кишки), но также не достигала уровня статистической значимости (табл. 4). Анализ, основанный на дозах профессионального облучения, вычисленных с учетом лаг-периода 10 лет, не выявил связи между профессиональным облучением и риском заболеваемости раком кишечника (см. табл. 3 и 4).

В изучаемой когорте обнаружено повышение риска заболеваемости раком кишечника с увеличением возраста, а также у мужчин по сравнению с женщинами. Полученные результаты согласуются с данными эпидемиологических исследований, в которых было показано, что 90 % случаев злокачественных новообразований этой локализации регистрируются у лиц старше 50 лет [1, 5]. Риск заболеваемости у мужчин в 1,4–1,5 раза выше, что объясняют различиями в распространенности факторов, связанных с образом жизни, среди мужского и женского населения [5, 6].

¹ Epicure Users Guide / D.L. Preston, J.H. Lubin, D.A. Pierce, M.E. McConney. – Seattle, WA: Hirossoft International Corporation, 1993.

Таблица 2

Относительный риск (ОР) заболеваемости раком кишечника

Фактор	Рак ободочной кишки			Рак прямой кишки		
	Случаи	Человечно-годы	ОР (95 % ДИ)	Случаи	Человечно-годы	ОР (95 % ДИ)
<i>Пол</i>						
Мужчины	148	413534	1	136	414023	1
Женщины	77	176022	0,72 (0,55–0,96)	48	176398	0,48 (0,34–0,67)
<i>Возраст, лет</i>						
< 50	13	360317	0,02 (0,01–0,03)	12	360584	0,02 (0,01–0,04)
50–59	45	108115	0,20 (0,14–0,30)	36	108260	0,21 (0,14–0,33)
60–69	74	73273	0,51 (0,37–0,70)	63	73496	0,57 (0,40–0,83)
70–79	73	37678	1	53	37873	1
≥ 80	20	10173	1,05 (0,62–1,69)	20	10207	1,52 (0,89–2,51)
<i>Статус курения</i>						
Не курили	105	253806	1	68	254393	1
Прекратили курение	62	123324	1,1 (0,74–1,64)	60	123482	1,46 (0,95–2,30)
Курают	55	205044	1,06 (0,70–1,60)	54	205135	1,46 (0,93–2,32)
Неизвестно	3	7382	1,55 (0,38–4,14)	2	7410	1,51 (0,25–4,83)
<i>Употребление алкоголя</i>						
Редко	68	154229	1	46	154554	1
Умеренно	107	268936	0,88 (0,61–1,28)	95	269168	0,92 (0,6–1,43)
Злоупотребляли	43	144720	0,78 (0,49–1,24)	38	145013	0,78 (0,46–1,3)
Неизвестно	7	21669	1,08 (0,44–2,26)	5	21684	0,94 (0,32–2,21)
<i>Индекс массы тела</i>						
Норма	32	99242	1	21	99338	1
Выше нормы	98	268849	0,95 (0,64–1,44)	83	268972	1,30 (0,82–2,16)
Неизвестно	95	221465	1,03 (0,70–1,56)	80	222110	1,38 (0,87–2,30)
<i>Полипы кишечника</i>						
Нет	221	586679	1	174	587421	1
Да	4	2876	1,13 (0,35–2,68)	10	2999	3,42 (1,68–6,19)
<i>Колит</i>						
Нет	162	501668	1	141	502026	1
Да	63	87888	0,95 (0,69–1,28)	43	88394	0,8 (0,55–1,13)
<i>Доза гамма-облучения, Гр</i>						
0–0,2	103	316989	1	71	317455	1
> 0,2–0,5	53	109360	1,08 (0,77–1,51)	45	109621	1,25 (0,85–1,82)
> 0,5–1,0	36	72710	1,02 (0,69–1,48)	34	72737	1,32 (0,86–1,99)
> 1,0	33	72337	0,89 (0,59–1,32)	34	72444	1,24 (0,81–1,86)
<i>Доза альфа-облучения, Гр</i>						
0–0,0001	46	178043	1	31	178259	1
> 0,0001–0,0005	62	89208	1,30 (0,89–1,93)	29	89538	0,87 (0,52–1,46)
> 0,0005–0,001	16	26647	0,96 (0,53–1,67)	21	26692	1,80 (1,01–3,13)
> 0,001	27	38494	0,93 (0,57–1,50)	29	38546	1,46 (0,87–2,45)
Неизвестно	74	249465	1,03 (0,71–1,50)	74	249687	1,46 (0,97–2,25)

Таблица 3

Избыточный относительный риск (ИОР/Гр) заболеваемости раком кишечника: внешнее гамма-облучение

Факторы, учтенные в модели фонового риска	ИОР/Гр (95 % ДИ)	
	Рак ободочной кишки	Рак прямой кишки
<i>Лаг 0 лет</i>		
Достигнутый возраст, пол	0,01 (-0,13–0,21)	0,17 (-0,08–0,55)
Достигнутый возраст, пол, курение	0,01 (-0,14–0,20)	0,17 (-0,08–0,56)
Достигнутый возраст, пол, курение, алкоголь	0,03 (-0,13–0,24)	0,22 (-0,06–0,65)
Достигнутый возраст, пол, курение, алкоголь, индекс массы тела	0,04 (-0,12–0,25)	0,20 (-0,07–0,62)
Достигнутый возраст, пол, курение, алкоголь, индекс массы тела, полипы кишечника, колит	0,02 (-0,14–0,23)	0,18 (-0,09–0,62)
Достигнутый возраст, пол, курение, алкоголь, индекс массы тела, полипы кишечника, колит, доза альфа-облучения	-0,03 (-0,20–0,21)	0,29 (-0,06–0,93)
<i>Лаг 10 лет</i>		
Достигнутый возраст, пол	0,02 (-0,13–0,23)	0,16 (-0,09–0,54)

Избыточный относительный риск (ИОР/Гр) заболеваемости раком кишечника: внутреннее альфа-облучение

Факторы, учтенные в модели фонового риска	ИОР/Гр (95 % ДИ)	
	Рак ободочной кишки	Рак прямой кишки
<i>Лат 0 лет</i>		
Достигнутый возраст, пол	-5,73 (<i>n/a</i> -37,61)	-4,80 (<i>n/a</i> -76,58)
Достигнутый возраст, пол, курение	-4,97 (<i>n/a</i> -33,06)	-5,25 (<i>n/a</i> -72,78)
Достигнутый возраст, пол, курение, алкоголь	-4,92 (<i>n/a</i> -34,82)	-5,34 (<i>n/a</i> -79,45)
Достигнутый возраст, пол, курение, алкоголь, индекс массы тела	-5,69 (<i>n/a</i> -38,41)	-5,30 (<i>n/a</i> -85,37)
Достигнутый возраст, пол, курение, алкоголь, индекс массы тела, полипы кишечника, колит	-5,16 (<i>n/a</i> -32,61)	-5,28 (<i>n/a</i> -87,76)
Достигнутый возраст, пол, курение, алкоголь, индекс массы тела, полипы кишечника, колит, доза гамма-облучения	-4,78 (<i>n/a</i> -46,65)	-5,69 (<i>n/a</i> -79,55)
<i>Лат 10 лет</i>		
Достигнутый возраст, пол	-9,05 (<i>n/a</i> -64,79)	-9,24 (<i>n/a</i> -125,7)

Примечание: *n/a* – границы ДИ не определены.

Курение играет значимую роль в этиологии рака кишечника, преимущественно опухолей проксимальных отделов ободочной кишки, а также прямой кишки. Риск зависит от интенсивности, продолжительности курения и отличается для отдельных молекулярных субтипов рака кишечника [22, 23]. Некоторые исследования показывают, что регулярное употребление алкоголя даже в умеренных количествах повышает риск рака кишечника на 20–40 % по сравнению с людьми, которые употребляют спиртные напитки изредка или не употребляют вовсе [24].

Хронические воспалительные заболевания кишечника являются одним из важных факторов риска рака кишечника, и почти 10–15 % пациентов с такими заболеваниями погибают от опухолей этой локализации [25]. Повышенный риск рака кишечника при ожирении также объясняется развитием воспалительных изменений кишечного эпителия за счет метаболических нарушений [26]. Изменение организации и структуры кишечного эпителия, вызванное воспалением, способствует росту аденоматозных полипов, которые в 10–20 % случаев могут подвергаться злокачественной трансформации [27].

В рамках настоящего исследования обнаружен повышенный риск рака прямой кишки при полипозе кишечника, но не выявлено влияния таких факторов, как курение, алкоголь, хронический колит, избыточная масса тела и ожирение, на заболеваемость работников раком кишечника. Важно отметить, что согласно накопленным научным данным существенное воздействие на метаболизм этанола и продуктов табачного дыма, а также на развитие и исход воспалительных реакций оказывает микробиом толстой кишки, который рассматривается в качестве опосредующего фактора канцерогенеза [28]. Продукты жизнедеятельности кишечного микробиома обладают либо канцерогенными, либо противовоспалительными свойствами, что может модифицировать эффекты канцерогенных факторов у отдельных индивидуумов. Состояние микробиома в значительной мере зависит от характера питания [29].

В крупных эпидемиологических исследованиях обнаружено влияние ионизирующего излучения на заболеваемость и смертность от рака кишечника, однако полученные оценки риска для ЗНО ободочной и прямой кишки отличаются. В когорте LSS установлена положительная статистически значимая зависимость между дозами острого гамма-нейтронного облучения и риском рака ободочной кишки у лиц, переживших атомную бомбардировку [11–13]. Оценки ИОР/Гр, полученные с поправками на курение, употребление алкоголя и мяса, индекс массы тела, рассчитанные для лиц, подвергшихся облучению в 30-летнем возрасте и достигших 70 лет (оба пола), были следующими: рак ободочной кишки (все отделы вместе) – ИОР/Гр = 0,63 (95 % ДИ: 0,34–0,98), проксимальный отдел ободочной кишки – ИОР/Гр = 0,80 (95 % ДИ: 0,32–1,44), дистальный отдел ободочной кишки – ИОР/Гр = 0,50 (95 % ДИ: 0,04–0,97). Для рака прямой кишки указанные оценки не достигали уровня статистической значимости: ИОР/Гр = 0,023 (95 % ДИ: -0,081–0,13) [11].

Ранее в когорте LSS также не было обнаружено влияния острого гамма-нейтронного облучения на риск заболеваемости (период 1958–1998 гг.) и смертности (период 1950–2003 гг.) от рака прямой кишки [12, 13]. Полученные в этих исследованиях оценки радиогенного риска рака ободочной кишки с поправками на пол, достигнутый возраст и возраст облучения (без учета других нерадиационных факторов) были равны: ИОР/Гр = 0,54 (90 % ДИ: 0,30–0,81) – заболеваемость и ИОР/Гр = 0,54 (90 % ДИ: 0,23–0,93) – смертность [12, 13].

Метаанализ результатов исследований, включавших пациентов, перенесших радиотерапию по поводу рака предстательной железы, свидетельствовал об увеличении относительного риска (ОР) рака прямой кишки – ОР = 1,64 (95 % ДИ: 1,39–1,94) и рака ободочной кишки – ОР = 1,33 (95 % ДИ: 1,02–1,76), по сравнению с теми, кто не подвергался терапевтическому облучению [14]. Увеличение риска рака ободочной кишки было зафиксировано

спустя 8 лет, а рака прямой кишки – спустя 15 лет после лучевой терапии по поводу рака шейки матки [15]. Риск развития рака ободочной кишки у этих пациентов составил $OR = 2,00$ (95 % ДИ: 1,43–2,80), риск рака прямой кишки – $OR = 4,04$ (95 % ДИ: 2,08–7,86), и величина OR оставалась неизменной на протяжении последующих 20 лет наблюдения [15]. Повышенный риск рака кишечника выявлен также у лиц, подвергавшихся терапевтическому облучению в дозах от 20 до 29,99 Гр – отношение шансов 7,8 (95 % ДИ: 1,3–56,0), по сравнению с теми, кто не получал лучевой терапии [16].

Увеличение риска смертности от рака прямой кишки обнаружено у работников ядерной промышленности Великобритании, а также в объединенном исследовании INWORKS, охватывавшем когорты персонала, подвергавшегося профессиональному облучению во Франции, Великобритании и США [17, 30]. Кумулятивные дозы облучения толстого кишечника у работников в исследовании INWORKS находились в пределах 0,4–19,8 мГр, а риск смертности от рака прямой кишки, вычисленный методом максимального правдоподобия на основе регрессии Пуассона, составил $IOP/Гр = 1,87$ (90 % ДИ: 0,04–4,52) [17]. В том случае, если анализ проводился с помощью иерархической регрессии, оценки $IOP/Гр$ для рака прямой кишки не достигали уровня статистической значимости. В исследовании INWORKS не было установлено зависимости между дозами профессионального облучения и риском смертности от рака ободочной кишки [17].

В эпидемиологических исследованиях, выполненных в разных странах, не получено данных, указывающих на связь между внутренним альфа-облучением и риском рака кишечника у персонала промышленных предприятий, подвергавшегося воздействию плутония и радия, у пациентов после применения препаратов, содержащих радий и торий, для диагностики и лечения, а также при воздействии радона (шахтеры и население) [31–36]. Следует отметить, что дозы облучения кишечника от альфа-активных нуклидов во всех этих случаях были очень малы [31–36].

Ранее в когорте работников ПО «Маяк» был выполнен анализ заболеваемости [18] и смертности [19] от ЗНО различной локализации, который не выявил зависимости между дозами профессионального облучения (гамма- и альфа-) и риском рака ободочной и прямой кишки. Исследование заболеваемости ЗНО включало работников, нанятых на реакторный, плутониевый и радиохимический заводы ПО «Маяк» в 1948–1982 гг. и охватывало период

до 31.12.2004 [18], в исследование смертности был также включен персонал вспомогательных производств ПО «Маяк» и прослежен период до конца 2008 г. [19]. Дозы профессионального облучения были вычислены на основе «Дозиметрической системы работников ПО «Маяк» – 2008», в расчете фонового риска учитывался пол, возраст и статус курения.

В настоящем исследовании период наблюдения за когортой увеличен на 14 лет, использованы оценки доз профессионального облучения, полученные на основе усовершенствованной дозиметрической системы «Дозы-2013» [20], расширен спектр нерадикационных факторов, используемых при моделировании фонового риска (алкоголь, полипы кишечника, хронический колит, ИМТ). В результате проведенного анализа, как и ранее, не обнаружено статистически значимой зависимости между дозами профессионального облучения и риском рака ободочной и прямой кишки.

Необходимо отметить, что число случаев рака кишечника, включенных в настоящее исследование, было относительно невелико. Кроме этого, не учитывались характер питания работников, уровень физической активности и другие индивидуальные особенности (генетическая предрасположенность, состояние микробиома кишечника), а также взаимодействие отдельных факторов между собой, что могло оказать влияние на полученные результаты.

Выводы:

1. В результате проведенного исследования не выявлено влияния профессионального хронического внешнего гамма- и внутреннего альфа-облучения на риск заболеваемости раком ободочной и прямой кишки в когорте работников ПО «Маяк».

2. Обнаружено статистически значимое повышение риска заболеваемости раком кишечника с увеличением достигнутого возраста работников, а также у мужчин по сравнению с женщинами; кроме этого, риск рака прямой кишки был выше при полипозе кишечника.

3. В изучаемой когорте не выявлено связи между риском заболеваемости раком кишечника и следующими факторами: курение, употребление алкоголя, избыточная масса тела и ожирение, хронический колит.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Федерального медико-биологического агентства.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram, R.L. Siegel, L.A. Torre, A. Jemal // *CA Cancer J. Clin.* – 2018. – Vol. 68, № 6. – P. 394–424. DOI: 10.3322/caac.21492
2. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2019. – 250 с.

3. GBD 2017 Colorectal Cancer Collaborators. The global, regional, and national burden of colorectal cancer and its attributable risk factors in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 // *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* – 2019. – Vol. 4, № 12. – P. 913–933. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30345-0
4. Colorectal cancer / E. Dekker, P.J. Tanis, J. Vleugels, P.M. Kasi, M.B. Wallace // *Lancet.* – 2019. – Vol. 394, № 10207. – P. 1467–1480. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32319-0
5. Keum N., Giovannucci E. Global burden of colorectal cancer: emerging trends, risk factors and prevention strategies // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2019. – Vol. 16, № 12. – P. 713–732. DOI: 10.1038/s41575-019-0189-8
6. Lifestyle and dietary environmental factors in colorectal cancer susceptibility / N. Murphy, V. Moreno, D.J. Hughes, L. Vodicka, P. Vodicka, E.K. Aglago, M.J. Gunter, M. Jenab // *Mol. Aspects Med.* – 2019. – Vol. 69. – P. 2–9. DOI: 10.1016/j.mam.2019.06.005
7. Linking Obesity with Colorectal Cancer: Epidemiology and Mechanistic Insights / P. Ye, Y. Xi, Z. Huang, X. Pengfei // *Cancers.* – 2020. – Vol. 12, № 6. – P. 1408. DOI: 10.3390/cancers12061408
8. Kastrinos F., Samadder N.J., Burt R.W. Use of Family History and Genetic Testing to Determine Risk of Colorectal Cancer // *Gastroenterology.* – 2020. – Vol. 158, № 2. – P. 389–403. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.11.029
9. Genetic predisposition to colorectal cancer: syndromes, genes, classification of genetic variants and implications for precision medicine / L. Valle, E. Vilar, S.V. Tavtigian, E.M. Stoffel // *J. Pathol.* – 2019. – Vol. 247, № 5. – P. 574–588. DOI: 10.1002/path.5229
10. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Ionizing radiation, Part 1, X- and Gamma-Radiation and Neutrons // *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans.* – № 75. – Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2000. – P. e448.
11. Radiation risk of incident colorectal cancer by anatomical site among atomic bomb survivors: 1958–2009 / H. Sugiyama, M. Misumi, A. Brenner, E.J. Grant, R. Sakata, A. Sadakane, M. Utada, D.L. Preston [et al.] // *Int. J. Cancer.* – 2020. – Vol. 146, № 3. – P. 635–645. DOI: 10.1002/ijc.32275
12. Studies of the mortality of atomic bomb survivors, Report 14, 1950–2003: an overview of cancer and noncancer diseases / K. Ozasa, Y. Shimizu, A. Suyama, F. Kasagi, M. Soda, E.J. Grant, R. Sakata, H. Sugiyama, K. Kodama // *Radiat. Res.* – 2012. – Vol. 177, № 3. – P. 229–243. DOI: 10.1667/rr2629.1
13. Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958–1998 / D.L. Preston, E. Ron, S. Tokuoka, S. Funamoto, N. Nishi, M. Soda, K. Mabuchi, K. Kodama // *Radiat. Res.* – 2007. – Vol. 168, № 1. – P. 1–64. DOI: 10.1667/RR0763.1
14. Risk of secondary rectal cancer and colon cancer after radiotherapy for prostate cancer: a meta-analysis / Z. Zhu, S. Zhao, Y. Liu, J. Wang, L. Luo, E. Li, C. Zhang, J. Luo, Z. Zhao // *Int. J. Colorectal Dis.* – 2018. – Vol. 33, № 9. – P. 1149–1158. DOI: 10.1007/s00384-018-3114-7
15. Rodriguez A.M., Kuo Y.-F., Goodwin J.S. Risk of colorectal cancer among long-term cervical cancer survivors // *Med. Oncol.* – 2014. – Vol. 31, № 5. – P. 943–949. DOI: 10.1007/s12032-014-0943-2
16. Risk of subsequent colorectal cancers after a solid tumor in childhood: Effects of radiation therapy and chemotherapy / R.S. Allodji, N. Haddy, G. Vu-Bezin, A. Dumas, B. Fresneau, I. Mansouri, C. Demoor-Goldschmidt, C. El-Fayech [et al.] // *Pediatr. Blood Cancer.* – 2019. – Vol. 66, № 2. – P. e27495. DOI: 10.1002/pbc.27495
17. Site-specific Solid Cancer Mortality After Exposure to Ionizing Radiation: A Cohort Study of Workers (INWORKS) / D.B. Richardson, E. Cardis, R.D. Daniels, M. Gillies, R. Haylock, K. Leuraud, D. Laurier, M. Moissonnier [et al.] // *Epidemiology.* – 2018. – Vol. 29, № 1. – P. 31–40. DOI: 10.1097/EDE.0000000000000761
18. Solid cancer incidence other than lung, liver and bone in Mayak workers: 1948–2004 / N. Hunter, I.S. Kuznetsova, E.V. Labutina, J.D. Harrison // *Br. J. Cancer.* – 2013. – Vol. 109, № 7. – P. 1989–1996. DOI: 10.1038/bjc.2013.543
19. Radiation effects on mortality from solid cancers other than lung, liver, and bone cancer in the Mayak worker cohort: 1948–2008 / M. Sokolnikov, D. Preston, E. Gilbert, S. Schonfeld, N. Koshurnikova // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10, № 2. – P. e0117784. DOI: 10.1371/journal.pone.0117784
20. The Mayak Worker Dosimetry System (MWDS-2013) for internally deposited plutonium: an overview / A. Birchall, V. Vostrotin, M. Puncher, A. Efimov, M.-D. Dorrian, A. Sokolova, B. Napier, K. Suslova [et al.] // *Radiat. Prot. Dosimetry.* – 2017. – Vol. 176, № 1–2. – P. 10–31. DOI: 10.1093/rpd/ncx014
21. The “clinic” medical-dosimetric database of Mayak production association workers: structure, characteristics and prospects of utilization / T.V. Azizova, M.V. Sumina, Z.D. Belyaeva, M.B. Druzhinina, I.I. Teplyakov, N.G. Semenikhina, L.A. Stetsenko, E.S. Grigoryeva [et al.] // *Health Phys.* – 2008. – Vol. 94, № 5. – P. 449–458. DOI: 10.1097/01.HP.0000300757.00912.a2
22. Heterogeneity of Colorectal Cancer Risk Factors by Anatomical Subsite in 10 European Countries: A Multinational Cohort Study / N. Murphy, H.A. Ward, M. Jenab, J.A. Rothwell, M.-C. Boutron-Ruault, F. Carbonnel, M. Kvaskoff, R. Kaaks [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2019. – Vol. 17, № 7. – P. 1323–1331.e6. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.07.030
23. Smoking and risk of colorectal cancer sub-classified by tumor-infiltrating T cells / T. Hamada, J.A. Nowak, Y. Masugi, D.A. Drew, M. Song, Y. Cao, K. Kosumi, K. Mima [et al.] // *J. Natl Cancer Inst.* – 2019. – Vol. 111, № 1. – P. 42–51. DOI: 10.1093/jnci/djy137
24. Colorectal Cancer and Alcohol Consumption-Populations to Molecules / M. Rossi, M. Jahanzaib Anwar, A. Usman, A. Keshavarzian, F. Bishehsari // *Cancers (Basel).* – 2018. – Vol. 10, № 2. – P. 38. DOI: 10.3390/cancers10020038
25. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: review of the evidence / D.S. Keller, A. Windsor, R. Cohen, M. Chand // *Tech. Coloproctol.* – 2019. – Vol. 23, № 1. – P. 3–13. DOI: 10.1007/s10151-019-1926-2
26. A Review of Colorectal Cancer in Terms of Epidemiology, Risk Factors, Development, Symptoms and Diagnosis / T. Sawicki, M. Ruszkowska, A. Danielewicz, E. Niedźwiedzka, T. Arłukowicz, K.E. Przybyłowicz // *Cancers (Basel).* – 2021. – Vol. 13, № 9. – P. 2025. DOI: 10.3390/cancers13092025
27. Loughrey M.B., Shepherd N.A. Problematic Colorectal Polyps: Is It Cancer and What Do I Need to Do About It? // *Surg. Pathol. Clin.* – 2017. – Vol. 10, № 4. – P. 947–960. DOI: 10.1016/j.path.2017.07.009
28. Lucas C., Barnich N., Nguyen H.T.T. Microbiota, Inflammation and Colorectal Cancer // *Int. J. Mol. Sci.* – 2017. – Vol. 18, № 6. – P. 1310. DOI: 10.3390/ijms18061310

29. Thanikachalam K., Khan G. Colorectal Cancer and Nutrition // *Nutrients*. – 2019. – Vol. 11, № 1. – P. 164. DOI: 10.3390/nu11010164
30. Cancer mortality and incidence following external occupational radiation exposure: an update of the 3rd analysis of the UK national registry for radiation workers / R.G.E. Haylock, M. Gillies, N. Hunter, W. Zhang, M. Phillipson // *Br. J. Cancer*. – 2018. – Vol. 119, № 5. – P. 631–637. DOI: 10.1038/s41416-018-0184-9
31. Plutonium-related work and cause-specific mortality at the United States Department of Energy Hanford Site / S. Wing, D. Richardson, S. Wolf, G. Mihlan // *Am. J. Ind. Med.* – 2004. – Vol. 45, № 2. – P. 153–164. DOI: 10.1002/ajim.10332
32. Harrison J.D., Muirhead C.R. Quantitative comparisons of cancer induction in humans by internally deposited radionuclides and external radiation // *Int. J. Radiat. Biol.* – 2003. – Vol. 79, № 1. – P. 1–13.
33. Stebbings J.H. Health risks from radium in workplaces: an unfinished story // *Occup. Med.* – 2001. – Vol. 16, № 2. – P. 259–270.
34. Kang J.K., Seo S., Jin Y.W. Health Effects of Radon Exposure // *Yonsei Med. J.* – 2019. – Vol. 60, № 7. – P. 597–603. DOI: 10.3349/ymj.2019.60.7.597
35. Residential radon and cancer mortality in Galicia, Spain / G. López-Abente, O. Núñez, P. Fernández-Navarro, J.M. Barros-Dios, I. Martín-Méndez, A. Bel-Lan, J. Locutura, L. Quindós [et al.] // *Sci. Total Environ.* – 2018. – Vol. 610–611. – P. 1125–1132. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2017.08.144
36. Fukumoto M. Radiation pathology: from thorotrast to the future beyond radioresistance // *Pathol. Int.* – 2014. – Vol. 64, № 6. – P. 251–262. DOI: 10.1111/pin.12170

Жунтова Г.В., Банникова М.В., Азизова Т.В. Риск заболеваемости раком кишечника в когорте работников, подвергшихся хроническому профессиональному облучению // Анализ риска здоровью. – 2024. – № 1. – С. 90–99. DOI: 10.21668/health.risk/2024.1.09

UDC 616.34-006
DOI: 10.21668/health.risk/2024.1.09.eng



Research article

THE RISK OF COLORECTAL CANCER INCIDENCE IN A COHORT OF INDIVIDUALS OCCUPATIONALLY EXPOSED TO IONIZING RADIATION

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

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

The increased risk of colorectal cancer following ionizing radiation exposure was demonstrated in a number of epidemiological studies. Earlier, no impact of occupational radiation exposure on colorectal cancer incidence or mortality was observed in a cohort of workers of the nuclear industrial facility, Mayak Production Association (PA). Extension of the follow-up of the cohort and improvement of dose estimates for personnel made it possible to update the earlier findings.

The study objective is to assess the risk of colorectal cancer incidence associated with chronic occupational radiation exposure taking into account non-radiation factor effects.

The study cohort included 22,377 workers employed at the reactor, plutonium-producing and radiochemical plants of Mayak PA (hiring period 1948–1982; follow-up period ended on December 31, 2018). Using the Poisson regression (EPICURE software), the relative risks (RRs with 95 % confidence intervals, (95 % CI)) of colorectal cancer incidence were estimated depending on the most significant non-radiation factors (sex, age, smoking, alcohol consumption, excessive body mass and obesity, intestinal polyps, chronic colitis). These values were also calculated for certain ranges of occupational exposure doses relying on data provided by ‘The Mayak Worker Dosimetry System – 2013’. The linear model was used to analyze the dose-response relationship.

© Zhuntova G.V., Bannikova M.V., Azizova T.V., 2024

Galina V. Zhuntova – Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher of Clinical Department (e-mail: clinic@subi.su; tel.: +7 (35130) 2-93-30; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4407-3749>).

Maria V. Bannikova – Researcher of Clinical Department (e-mail: clinic@subi.su; tel.: +7 (35130) 2-93-30; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2755-6282>).

Tamara V. Azizova – Candidate of Medical Sciences, Deputy Director for Science, Head of Clinical Department, Chief Researcher (e-mail: clinic@subi.su; tel.: +7 (35130) 2-93-30; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6954-2674>).

In the study cohort, the RR of colorectal cancer incidence was lower in females than in males: 0.72 (95 % CI: 0.55; 0.96) for colon and 0.48 (95 % CI: 0.34; 0.67) for rectum. The increased RR of the rectum cancer incidence was observed for cases with intestinal polyps: 3.42 (95 % CI: 1.68; 6.19). The colon cancer incidence risk increased with increasing age of workers, but other non-radiation factors were not shown to affect the results. This study supported the earlier results: no association was observed between the risk of colorectal cancer incidence and doses of occupational external gamma-ray or internal alpha-particle exposures.

Keywords: colon cancer, rectum cancer, external gamma-ray exposure, internal alpha-particle exposure, risk factors, nuclear workers, Poisson regression, analysis of dose-response relationship.

References

1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.*, 2018, vol. 68, no. 6, pp. 394–424. DOI: 10.3322/caac.21492
2. Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2018 godu (zabolevaemost' i smertnost') [Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality)]. In: A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova eds. Moscow, MNIOI im. P.A. Gertsena Publ., 2019, 250 p. (in Russian).
3. GBD 2017 Colorectal Cancer Collaborators. The global, regional, and national burden of colorectal cancer and its attributable risk factors in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.*, 2019, vol. 4, no. 12, pp. 913–933. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30345-0
4. Dekker E., Tanis P.J., Vleugels J., Kasi P.M., Wallace M.B. Colorectal cancer. *Lancet*, 2019, vol. 394, no. 10207, pp. 1467–1480. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32319-0
5. Keum N., Giovannucci E. Global burden of colorectal cancer: emerging trends, risk factors and prevention strategies. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 2019, vol. 16, no. 12, pp. 713–732. DOI: 10.1038/s41575-019-0189-8
6. Murphy N., Moreno V., Hughes D.J., Vodicka L., Vodicka P., Aglago E.K., Gunter M.J., Jenab M. Lifestyle and dietary environmental factors in colorectal cancer susceptibility. *Mol. Aspects Med.*, 2019, vol. 69, pp. 2–9. DOI: 10.1016/j.mam.2019.06.005
7. Ye P., Xi Y., Huang Z., Pengfei X. Linking Obesity with Colorectal Cancer: Epidemiology and Mechanistic Insights. *Cancers*, 2020, vol. 12, no. 6, pp. 1408. DOI: 10.3390/cancers12061408
8. Kastrinos F., Samadder N.J., Burt R.W. Use of Family History and Genetic Testing to Determine Risk of Colorectal Cancer. *Gastroenterology*, 2020, vol. 158, no. 2, pp. 389–403. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.11.029
9. Valle L., Vilar E., Tavtigian S.V., Stoffel E.M. Genetic predisposition to colorectal cancer: syndromes, genes, classification of genetic variants and implications for precision medicine. *J. Pathol.*, 2019, vol. 247, no. 5, pp. 574–588. DOI: 10.1002/path.5229
10. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Ionizing radiation, Part 1, X- and Gamma-Radiation and Neutrons. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*, no. 75. Lyon, International Agency for Research on Cancer, 2000, pp. e448.
11. Sugiyama H., Misumi M., Brenner A., Grant E.J., Sakata R., Sadakane A., Utada M., Preston D.L. [et al.]. Radiation risk of incident colorectal cancer by anatomical site among atomic bomb survivors: 1958–2009. *Int. J. Cancer*, 2020, vol. 146, no. 3, pp. 635–645. DOI: 10.1002/ijc.32275
12. Ozasa K., Shimizu Y., Suyama A., Kasagi F., Soda M., Grant E.J., Sakata R., Sugiyama H., Kodama K. Studies of the mortality of atomic bomb survivors, Report 14, 1950–2003: an overview of cancer and noncancer diseases. *Radiat. Res.*, 2012, vol. 177, no. 3, pp. 229–243. DOI: 10.1667/rr2629.1
13. Preston D.L., Ron E., Tokuoka S., Funamoto S., Nishi N., Soda M., Mabuchi K., Kodama K. Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958–1998. *Radiat. Res.*, 2007, vol. 168, no. 1, pp. 1–64. DOI: 10.1667/RR0763.1
14. Zhu Z., Zhao S., Liu Y., Wang J., Luo L., Li E., Zhang C., Luo J., Zhao Z. Risk of secondary rectal cancer and colon cancer after radiotherapy for prostate cancer: a meta-analysis. *Int. J. Colorectal Dis.*, 2018, vol. 33, no. 9, pp. 1149–1158. DOI: 10.1007/s00384-018-3114-7
15. Rodriguez A.M., Kuo Y.-F., Goodwin J.S. Risk of colorectal cancer among long-term cervical cancer survivors. *Med. Oncol.*, 2014, vol. 31, no. 5, pp. 943–949. DOI: 10.1007/s12032-014-0943-2
16. Allodji R.S., Haddy N., Vu-Bezin G., Dumas A., Fresneau B., Mansouri I., Demoor-Goldschmidt C., El-Fayech C. [et al.]. Risk of subsequent colorectal cancers after a solid tumor in childhood: Effects of radiation therapy and chemotherapy. *Pediatr. Blood Cancer*, 2019, vol. 66, no. 2, pp. e27495. DOI: 10.1002/pbc.27495
17. Richardson D.B., Cardis E., Daniels R.D., Gillies M., Haylock R., Leuraud K., Laurier D., Moissonnier M. [et al.]. Site-specific Solid Cancer Mortality After Exposure to Ionizing Radiation: A Cohort Study of Workers (INWORKS). *Epidemiology*, 2018, vol. 29, no. 1, pp. 31–40. DOI: 10.1097/EDE.0000000000000761
18. Hunter N., Kuznetsova I.S., Labutina E.V., Harrison J.D. Solid cancer incidence other than lung, liver and bone in Mayak workers: 1948–2004. *Br. J. Cancer*, 2013, vol. 109, no. 7, pp. 1989–1996. DOI: 10.1038/bjc.2013.543
19. Sokolnikov M., Preston D., Gilbert E., Schonfeld S., Koshurnikova N. Radiation effects on mortality from solid cancers other than lung, liver, and bone cancer in the Mayak worker cohort: 1948–2008. *PLoS One*, 2015, vol. 10, no. 2, pp. e0117784. DOI: 10.1371/journal.pone.0117784
20. Birchall A., Vostrotin V., Pucher M., Efimov A., Dorrian M.-D., Sokolova A., Napier B., Suslova K. [et al.]. The Mayak Worker Dosimetry System (MWDS-2013) for internally deposited plutonium: an overview. *Radiat. Prot. Dosimetry*, 2017, vol. 176, no. 1–2, pp. 10–31. DOI: 10.1093/rpd/nx014

21. Azizova T.V., Sumina M.V., Belyaeva Z.D., Druzhinina M.B., Teplyakov I.I., Semenikhina N.G., Stetsenko L.A., Grigoryeva E.S. [et al.]. The "clinic" medical-dosimetric database of Mayak production association workers: structure, characteristics and prospects of utilization. *Health Phys.*, 2008, vol. 94, no. 5, pp. 449–458. DOI: 10.1097/01.HP.0000300757.00912.a2
22. Murphy N., Ward H.A., Jenab M., Rothwell J.A., Boutron-Ruault M.-C., Carbonnel F., Kvaskoff M., Kaaks R. [et al.]. Heterogeneity of Colorectal Cancer Risk Factors by Anatomical Subsite in 10 European Countries: A Multinational Cohort Study. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2019, vol. 17, no. 7, pp. 1323–1331.e6. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.07.030
23. Hamada T., Nowak J.A., Masugi Y., Drew D.A., Song M., Cao Y., Kosumi K., Mima K. [et al.]. Smoking and risk of colorectal cancer sub-classified by tumor-infiltrating T cells. *J. Natl Cancer Inst.*, 2019, vol. 111, no. 1, pp. 42–51. DOI: 10.1093/jnci/djy137
24. Rossi M., Jahanzaib Anwar M., Usman A., Keshavarzian A., Bishehsari F. Colorectal Cancer and Alcohol Consumption-Populations to Molecules. *Cancers (Basel)*, 2018, vol. 10, no. 2, pp. 38. DOI: 10.3390/cancers10020038
25. Keller D.S., Windsor A., Cohen R., Chand M. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: review of the evidence. *Tech. Coloproctol.*, 2019, vol. 23, no. 1, pp. 3–13. DOI: 10.1007/s10151-019-1926-2
26. Sawicki T., Ruzkowska M., Danielewicz A., Niedźwiedzka E., Arłukowicz T., Przybyłowicz K.E. A Review of Colorectal Cancer in Terms of Epidemiology, Risk Factors, Development, Symptoms and Diagnosis. *Cancers (Basel)*, 2021, vol. 13, no. 9, pp. 2025. DOI: 10.3390/cancers13092025
27. Loughrey M.B., Shepherd N.A. Problematic Colorectal Polyps: Is It Cancer and What Do I Need to Do About It? *Surg. Pathol. Clin.*, 2017, vol. 10, no. 4, pp. 947–960. DOI: 10.1016/j.path.2017.07.009
28. Lucas C., Barnich N., Nguyen H.T.T. Microbiota, Inflammation and Colorectal Cancer. *Int. J. Mol. Sci.*, 2017, vol. 18, no. 6, pp. 1310. DOI: 10.3390/ijms18061310
29. Thanikachalam K., Khan G. Colorectal Cancer and Nutrition. *Nutrients*, 2019, vol. 11, no. 1, pp. 164. DOI: 10.3390/nu11010164
30. Haylock R.G.E., Gillies M., Hunter N., Zhang W., Phillipson M. Cancer mortality and incidence following external occupational radiation exposure: an update of the 3rd analysis of the UK national registry for radiation workers. *Br. J. Cancer.*, 2018, vol. 119, no. 5, pp. 631–637. DOI: 10.1038/s41416-018-0184-9
31. Wing S., Richardson D., Wolf S., Mihlan G. Plutonium-related work and cause-specific mortality at the United States Department of Energy Hanford Site. *Am. J. Ind. Med.*, 2004, vol. 45, no. 2, pp. 153–164. DOI: 10.1002/ajim.10332
32. Harrison J.D., Muirhead C.R. Quantitative comparisons of cancer induction in humans by internally deposited radionuclides and external radiation. *Int. J. Radiat. Biol.*, 2003, vol. 79, no. 1, pp. 1–13.
33. Stebbings J.H. Health risks from radium in workplaces: an unfinished story. *Occup. Med.*, 2001, vol. 16, no. 2, pp. 259–270.
34. Kang J.K., Seo S., Jin Y.W. Health Effects of Radon Exposure. *Yonsei Med. J.*, 2019, vol. 60, no. 7, pp. 597–603. DOI: 10.3349/ymj.2019.60.7.597
35. López-Abente G., Núñez O., Fernández-Navarro P., Barros-Dios J.M., Martín-Méndez I., Bel-Lan A., Locutura J., Quindós L. [et al.]. Residential radon and cancer mortality in Galicia, Spain. *Sci. Total Environ.*, 2018, vol. 610–611, pp. 1125–1132. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2017.08.144
36. Fukumoto M. Radiation pathology: from thorotrast to the future beyond radioresistance. *Pathol. Int.*, 2014, vol. 64, no. 6, pp. 251–262. DOI: 10.1111/pin.12170

Zhuntova G.V., Bannikova M.V., Azizova T.V. The risk of colorectal cancer incidence in a cohort of individuals occupationally exposed to ionizing radiation. *Health Risk Analysis*, 2024, no. 1, pp. 90–99. DOI: 10.21668/health.risk/2024.1.09.eng

Получена: 18.10.2023

Одобрена: 13.03.2024

Принята к публикации: 14.03.2024