

## ВЛИЯНИЕ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ НА РАЗВИТИЕ ОПУХОЛЕЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

© 2022 г. М. Б. Мосеева<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup> Южно-Уральский институт биофизики ФМБА России, Озёрск, Россия

\*E-mail: clinic@subi.su

Поступила в редакцию 03.04.2022 г.

После доработки 24.06.2022 г.

Принята к публикации 29.06.2022 г.

Первичные опухоли (ПО) центральной нервной системы (ЦНС) являются относительно редкой патологией по сравнению с другими новообразованиями у взрослых, но в то же время занимают второе место в структуре онкологической смертности среди лиц моложе 19 лет. В развитых странах в период 1970-х – начало 1990-х годов прошлого столетия отмечался прирост заболеваемости ПО ЦНС, который, по-видимому, был связан с увеличением доступности методов компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии, улучшениями в регистрации доброкачественных новообразований ЦНС и успехами в клинической практике. К настоящему времени, несмотря на то, что проведен ряд исследований, посвященных изучению влияния различных факторов на развитие ПО ЦНС, лишь по некоторым факторам достигнут консенсус среди эпидемиологов. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что ионизирующее излучение является одним из немногих признанных факторов риска ПО ЦНС и единственным модифицируемым фактором. Информация по количественной оценке радиогенного риска развития различных видов ПО ЦНС крайне скудна. В настоящем обзоре показано, что повышенный риск ПО ЦНС обусловлен преимущественно облучением в высоких дозах (терапевтическое, диагностическое, взрыв), а также облучением в детском возрасте. В настоящее время необходимы дополнительные исследования по количественной оценке радиогенного риска развития различных видов ПО ЦНС после облучения в низких дозах, а также у взрослых, подвергшихся облучению.

**Ключевые слова:** центральная нервная система, первичные опухоли, радиогенный риск, смертность, заболеваемость

DOI: 10.31857/S0869803122050083

Первичные опухоли (ПО) центральной нервной системы (ЦНС) включают различные по гистологическому строению, злокачественности и клиническому течению опухоли, общим для которых является происхождение из тканей, составляющих ЦНС и ее оболочки [1]. В различных странах и организациях существуют различия в классификации ПО ЦНС. В Российской Федерации (РФ) согласно клиническим рекомендациям к ПО ЦНС относят следующие заболевания, закодированные в соответствии с Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем 10-го пересмотра [1, 2]:

- С70 Злокачественное новообразование (ЗНО) мозговых оболочек;
- С71 ЗНО головного мозга;
- С72 ЗНО спинного мозга, черепных нервов и других отделов центральной нервной системы;

- D18 Гемангиома любой локализации;
- D32 Доброкачественное новообразование (ДНО) мозговых оболочек;
- D33 ДНО головного мозга и других отделов центральной нервной системы;
- D43 Новообразование неопределенного или неизвестного характера головного мозга и центральной нервной системы.

ПО ЦНС являются относительно редкой патологией по сравнению с другими новообразованиями у взрослых, но в то же время занимают второе место в структуре онкологической смертности среди лиц моложе 19 лет [3]. Другую сложность в исследовании ПО ЦНС составляет гетерогенность различных видов опухолей в плане гистогенеза и течения, что требует их отдельного анализа в эпидемиологических исследованиях. Учитывая вышесказанное, для исследования потенциальных факторов риска ПО ЦНС требуются большая

численность когорт и длительный период наблюдения, из-за чего в большинстве исследований изучаются факторы риска развития глиомы и менингиомы – двух самых распространенных видов опухолей.

#### *Статистические данные*

В развитых странах в период 1970-х – начало 1990-х годов прошлого столетия отмечался прирост заболеваемости ПО ЦНС, который был связан, по мнению большинства авторов, с увеличением доступности методов компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии, улучшениями в регистрации ДНО ЦНС и успехами в клинической практике [3, 4].

По данным западных регистров в настоящее время доброкачественные опухоли составляют большую долю всех ПО ЦНС (например, 56% во Франции [3] и 70.9% в США [5]). Среди ЗНО ЦНС преобладает глиобластома (14.3% всех опухолей и 49.1% всех ЗНО), а среди ДНО ЦНС – менингиома (39.0% всех опухолей и 54.5% всех ДНО) [5]. ЗНО ЦНС чаще встречаются у мужчин, ДНО ЦНС – у женщин, у детей гендерные различия менее выражены.

В целом заболеваемость ПО ЦНС возрастает с возрастом [6]. Однако модель роста зависит от гистологического типа опухоли, ее злокачественности. В частности, зависимость заболеваемости злокачественной глиомой от возраста имеет бимодальный характер с пиками в молодом и старшем возрастах, в то время как наибольшая заболеваемость менингиомой регистрируется в возрасте 60–70 лет с последующим снижением.

Отмечается, что заболеваемость различными гистологическими типами ПО ЦНС варьирует в зависимости от расовой принадлежности [3, 6]. Нейроэпителиальные опухоли, включая глиомы, чаще встречаются у европейцев (белые не-испанцы), менингиомы и гипофизарные аденомы встречаются чаще у черных не-испанцев, опухоли влагалища нерва и опухоли эмбриональных клеток чаще встречаются у азиатов и жителей тихоокеанских островов.

В ряде исследований установлено, что у людей с более высоким социально-экономическим статусом риск развития ЗНО ЦНС выше, однако это может быть связано с большей доступностью для них качественной медицинской помощи и, соответственно, лучшей выявляемостью ПО ЦНС [6, 7].

Следует отметить, что в отличие от западных стран, где в последние десятилетия не наблюдалось роста заболеваемости ЗНО ЦНС, в РФ в период с 2009 по 2019 г. наблюдался прирост случаев заболеваний ЗНО головного мозга и других отделов ЦНС, который составил 11.11% для стан-

дартизованных показателей заболеваемости [8]. В РФ в онкологической структуре заболеваемости у лиц в возрасте до 30 лет ЗНО головного мозга и других отделов ЦНС (9.6%) занимает второе место после гемобластозов (31.7%), а в структуре смертности той же возрастной категории – второе место (20.8%) после ЗНО лимфатической и кроветворной ткани (29.5%). В более старших возрастных категориях (старше 40 лет) ЗНО головного мозга и других отделов ЦНС не входит даже в первую десятку локализаций заболеваемости и смертности ни у мужчин, ни у женщин.

Таким образом, при анализе заболеваемости и смертности от ПО ЦНС необходимо учитывать такие факторы, как пол, достигнутый возраст, национальность, социально-экономический статус.

#### *Факторы риска*

К сожалению, к настоящему времени, несмотря на то, что проведен ряд исследований, посвященных изучению влияния различных факторов на развитие ПО ЦНС, лишь по некоторым факторам достигнут консенсус среди эпидемиологов [4, 6, 9–15]. К установленным факторам риска развития опухолей ЦНС относят:

– облучение в высоких дозах, повышающее риск ПО ЦНС (облучение в результате атомной бомбардировки в Японии, терапевтическое и диагностическое облучение);

– состояния, связанные с иммунным ответом на аллергены, снижающие риск ПО ЦНС (например, рядом исследований показано, что наличие атопических состояний, включая астму, экзему и аллергию, приводит к понижению риска развития глиомы, величина которого зависит от гистологического типа опухоли);

– наследственные генетические синдромы (например, нейрофиброматоз, ретинобластома), повышающие риск ПО ЦНС, но отвечающие за небольшую долю случаев ПО ЦНС.

К вероятным факторам риска, требующим дополнительных исследований, относят [4, 6, 9–15]:

– употребление лекарственных препаратов (регулярный прием аспирина или статинов может быть связан с пониженным риском глиомы, механизм неизвестен);

– прием гормональных препаратов (спорные данные);

– антропометрические данные (более высокий рост связан с более высоким риском развития глиомы, в то время как избыточная масса тела повышает риск развития менингиомы);

– диета (употребление витамина Д и А приводит к снижению риска глиомы, а овощей – глиомы и менингиомы);

– нехромосомные структурные пороки развития (обуславливают порядка 7% опухолей мозга у детей и увеличивают риск опухолей мозга у детей почти в 2 раза).

Такие факторы, как рентгеновские снимки зубов, травмы головы, предшествующие ЗНО, проживание вблизи линий электропередач, курение сигарет, употребление алкоголя, профессиональные вредности (за исключением ионизирующего излучения), по мнению эпидемиологов, вероятно, не являются факторами риска развития опухолей ЦНС [6, 9]. К настоящему времени не выявлено убедительных доказательств связи использования мобильных телефонов и повышения риска развития опухолей головного мозга [4, 6, 9, 16]. Однако эксперты убеждены, что необходимы дополнительные эпидемиологические исследования опухолей ЦНС, и в частности, объединенные исследования нескольких институтов, поскольку данные опухоли редки. Также признается, что помимо злокачественных опухолей необходимо изучать доброкачественные, поскольку они составляют значительную долю всех опухолей ЦНС.

#### *Радиогенный риск*

Несмотря на то что ионизирующее излучение является одним из немногих признанных факторов риска и единственным модифицируемым фактором, информация о количественной оценке радиогенного риска развития различных видов опухолей ЦНС крайне скудна. Оценки радиогенного риска доступны преимущественно из исследований когорт, подвергшихся терапевтическому (при лечении опоясывающего лишая, увеличенных миндалин, рака, гемангиомы) или диагностическому облучению (КТ) лиц в детском возрасте; когорты лиц, выживших после взрыва атомных бомб в Японии, и небольшого ряда исследований работников, подвергшихся профессиональному облучению. В табл. 1 представлены исследования, в которых оценивался избыточный относительный риск (ИОР) на единицу дозы.

В Израиле проведено исследование радиационно-индуцированных опухолей головного мозга, включающее группу из 10834 человек, подвергшихся лечению рентгеновским излучением в детском возрасте по поводу опоясывающего лишая в 1950-х годах (медианная поглощенная в мозгу доза облучения составила 1.38 Гр, средняя доза – 1.5 Гр, период наблюдения – 40 лет, средний возраст на момент облучения – 7 лет), и две необлученные группы – такое же число необлученных лиц из популяции, подобранных к облученной группе по возрасту ( $\pm 2$  года), полу, стране рождения и году иммиграции, и группу из

5392 братьев или сестер, подобранных по полу (при возможности), возрасту ( $\pm 5$  лет), стране рождения и году иммиграции [17]. Всего были идентифицированы 81 случай доброкачественных менингиом (67 среди облученных и 14 среди необлученных) и 44 случая ЗНО головного мозга (31 среди облученных и 13 среди необлученных). Установлен статистически значимо повышенный ИОР на единицу поглощенной дозы (Гр) для доброкачественной менингиомы (4.63 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 2.43–9.12) и ЗНО головного мозга (1.98 с 95%-ным ДИ 0.73–4.69). ИОР/Гр для всех менингиом (81 доброкачественных и пять злокачественных) составил 5.01 (95%-ный ДИ 2.66–9.80). Величина оценки ИОР/Гр для злокачественных опухолей статистически значимо уменьшалась с увеличением возраста на момент облучения с 3.56 (95%-ный ДИ 0.96–9.91) при возрасте моложе 5 лет до 0.47 (95%-ный ДИ н/д–2,74) при возрасте старше 10 лет. Для доброкачественных менингиом подобной зависимости от возраста не выявлено. ИОР/Гр для обоих видов опухолей оставался повышенным даже спустя 30 и более лет после облучения.

В подобном исследовании 2224 лиц, также прошедших лечение рентгеновским излучением в детском возрасте по поводу опоясывающего лишая в 1949–1959 гг. в г. Нью-Йорке (США), и 1380 лиц, получавших только местное лечение, был установлен ИОР/Гр, равный 1.1 (95%-ный ДИ 0.1–2.8) для ЗНО головного мозга (7 случаев) и 5.6 (95%-ный ДИ 3.0–9.4) для всех внутричерепных опухолей (17 случаев) [18]. Не выявлено модификации риска по полу, расовой принадлежности, возрасту на момент облучения и времени после облучения.

С целью изучения влияния облучения на развитие невромы слухового нерва было проведено исследование 3112 лиц, подвергшихся облучению в детском возрасте (до 16 лет) в период 1939–1962 гг. с целью уменьшения размера миндалин или аденоидов [19]. Средняя доза, поглощенная в мозжечковом угле, составила 4.6 Гр. Спустя 20.4–55 лет после облучения у этих лиц было зарегистрировано 43 доброкачественных невромы слухового нерва, 40 из которых были прооперированы. Относительный риск (ОР) на Гр составил 1.14 (95%-ный ДИ 1.0–1.3). Выявлено статистически незначимое уменьшение величины коэффициента зависимости доза–ответ с увеличением возраста на момент облучения с использованием различных моделей (линейная, степенная, линейно-экспоненциальная). Не выявлено корреляции между дозой облучения и латентным периодом.

В когорте 14361 ребенка, прошедших лечение по поводу рака в США и Канаде в период с 1 ян-

**Таблица 1.** Оценка избыточного относительного риска (ИОР) на единицу дозы (Гр или Зв) после внешнего облучения  
**Table 1.** Estimates of excess relative risk (ERR) per dose unit (Gy or Zv) after external exposure

Исследуемая популяция	Возраст, лет	Смерти/случаи	Средняя доза (диапазон)	ИОР на Гр или Зв (95%-ный ДИ)					
				ПО ЦНС	ДНО	ЗНО	Глиома	Менингиома	Шваннома
Пациенты, прошедшие лечение по поводу									
опоясывающего лишая в Израиле [17]	0–15	125 случаев	1.5 (0.98 – 6.0) Гр	–	4.63 (2.43–9.12)	1.98 (0.73–4.69)	–	5.01 (2.66–9.80)	–
опоясывающего лишая в Нью-Йорке [18]	1–15	17 случаев	1.4 (0.75 – 1.7) Гр	5.6 (3.0–9.4)	–	1.1 (0.1–2.8)	–	–	–
ДНО головы и шеи США [19]	0–15	43 случая	4.6 Гр (0.01–18.2)	–	–	–	–	–	ОР/Гр = 1.14 (1.0–1.3)
Пациенты, выжившие после рака									
США и Канада [20, 21]	0–20	116 случаев	– (<1–>45) Гр	–	–	–	0.33 (0.07–1.71)	1.06 (0.21–8.15)	–
Великобритания [22]	0–14	247 случаев	– (0–>40) Гр	–	–	–	0.079 (0.021–0.229)	5.1 (0.7–107.7)	–
Лица, прошедшие одно или несколько обследований методом КТ									
Нидерланды [23]	0–17	84 случая	0.039 (<0.005–>0.120) Гр	8.6 (2.0–22.2)	7.8 (0.7–25.8)	10.2 (0.1–43.0)	11.7 (0.4–51.3)	0.6 (–0.35–64.4)	–
Соединенное Королевство [24, 25]	0–20	135 случаев	– (<0.005–>0.35) Гр	–	–	0.023 (0.010–0.049)	0.019 (0.003–0.070)	0.033 (0.002–0.439)	–
Выжившие после атомной бомбардировки									
Япония [26]	0–81	285 случаев	0.13 (0 – 3.8) Гр	1.40 (0.61–2.57)	–	–	1.67 (0.12 – 5.26)	1.82 (0.51–4.30)	–
Технологи-рентгенологи									
США [27]	взрос-лые	193 смерти	0.0125 (0–0.290) Гр	–	–	–	0.01 (<–0.03–0.15)	–	–
Работники атомной промышленности									
Соединенное Королевство [29]	взрос-лые	278 смертей	0.025 (0–>0.100) Зв	–1.362 (–1.85–0.55)	–	–	–	–	–
		337 случаев		–0.882 (–1.56–0.69)	–	–	–	–	–

Таблица 1. Окончание

Изучаемая популяция	Возраст, лет	Смерти/случаи	Средняя доза (диапазон)	ИОР на Гр или Зв (95%-ный ДИ)					
				ПО ЦНС	ДНО	ЗНО	Глиома	Менингиома	Шваннома
Франция [30, 31]	взрослые	102 смерти [30]	0.012 (0->0.200) Зв	-1.23 (90% ДИ <0-3.56)	-	-	-	-	-
	взрослые	131 смерть [31]	0.016 (0-0.606) Зв	-1.18 (90% ДИ <0-3.06)	-	-	-	-	-
Канада [32]	взрослые	22 смерти	0.022 (0-0.679) Зв	-	-	-1.45 (<-1.47-5.83)	-	-	-
США [33]	взрослые	23 смерти	0.026 (0->0.300) Зв	-	-	-22.503 (<-22.51-27.1)	-	-	-
15 стран [34]	взрослые	235 смертей	0.019 (0-1.500) Зв	<0 (-)	-	-	-	-	-
Франция, Соединенное Королевство и США [35]	взрослые	594 смерти	0.020 Гр (мужчины) 0.004 Гр (женщины)	-	-	-0.92 (90% ДИ <-0.92-1.14)	-	-	-
	взрослые	66 смертей [36]	0.354 Гр (толстая кишка)	-	-	<0 (<-0.1-0.32)	-	-	-
Россия [36-38]	взрослые	48 случаев [37]	0.51 (0-6.8) Гр	-	-	0.15 (-)	-	-	-
	взрослые	53 случая [38]	0.13 (0.001-0.3) Гр	-	-	0.3 (-2.43-8.62)	-	-	-
Шахтеры урановых рудников									
Франция [39]	взрослые	28 смертей	0.055 (0.0002-0.470) Гр	0.49 (<-1-4.62)	-	-	-	-	-
Германия [40]	взрослые	14 смертей	0.026 (0.011-0.667) Зв	-	-	-1.50 (-5.95-2.95)	-	-	-

варя 1970 г. по 31 декабря 1986 г. и проживших не менее 5 лет после установления диагноза рака, изучено развитие последующих опухолей ЦНС [20, 21]. Период наблюдения продолжался до 31 декабря 2001 г. Каждому пациенту были подобраны по возрасту, полу и времени, прошедшего после первичного рака, четыре человека из контрольной группы, получены дозиметрические данные и данные о химиотерапии. Последующие раки были диагностированы у 116 человек. Глиомы (40 случаев) развивались через 9 лет (медиа-на), а менингиомы (66 случаев) через 17 лет после первичного рака. Радиационное воздействие приводило к повышенному риску глиомы (ОР = 6.78, 95%-ный ДИ 1.54–29.7) и менингиомы (ОР = 9.94, 95%-ный ДИ 2.17–45.6). Функция доза–ответ описывалась с помощью линейной зависимости; ИОР/Гр составил 0.33 (95%-ный ДИ 0.07–1.71) при анализе глиомы и 1.06 (95%-ный ДИ 0.21–8.15) при анализе менингиомы. Несмотря на то что для глиомы не было выявлено гетерогенности оценок ИОР/Гр в зависимости от возраста на момент облучения, следует отметить, что оценка ИОР/Гр (0.64 95%-ный ДИ 0.12–5.66) была наиболее высокая и статистически значимая при облучении в возрасте моложе 5 лет, при облучении в более старшем возрасте оценки ИОР/Гр были статистически незначимы, что может свидетельствовать о большей восприимчивости развивающегося мозга к облучению. Для менингиомы не выявлено зависимости риска от возраста на момент облучения; оценки ИОР/Гр были статистически значимо выше нуля во всех возрастных группах. После введения поправки на дозу облучения не выявлено связи риска ни с первичным типом рака, ни с химиотерапией. Не выявлено различий в зависимости от пола и времени, прошедшего после первого облучения.

В национальном исследовании когорты 17980 лиц, проживших не менее 5 лет после первичного рака, установленного в детском возрасте в Великобритании, было зарегистрировано 247 последующих ПО ЦНС (137 менингиомы, 73 глиомы, 37 других опухолей ЦНС) [22]. К 243 случаям были подобраны (1 : 1) контроли из этой же когорты (с учетом возраста, пола, периода между первой и второй первичной опухолью, семейного анамнеза по ретинобластоме) и проведен анализ случай–контроль. Установлено, что риск менингиомы после облучения линейно возрастал с увеличением дозы облучения (ИОР/Гр = 5.1 95%-ный ДИ 0.7–107.7), при этом не установлено значимой связи с генетической предрасположенностью или химиотерапией. Риск глиомы также линейно возрастал с увеличением дозы (ИОР/Гр = 0.079 95%-ный ДИ 0.021–0.229); при этом выявлена модификация риска с возрастом на момент

установления диагноза рака ( $p < 0.033$ ) и генетической предрасположенностью ( $p < 0.016$ ). Было также установлено повышение риска менингиомы при интратекальном введении метотрексата.

В исследовании [23] оценен риск опухолей головного мозга после диагностического облучения в низких дозах среди лиц, прошедших КТ в детском возрасте в Нидерландах. В изучаемую ретроспективную национальную когорту вошли 168394 ребенка, прошедших одно или несколько обследований методом КТ в период 1979–2012 гг. в возрасте моложе 18 лет, за исключением лиц с синдромом туберозного склероза, требующего рутинных обследований методом КТ. Период наблюдения начинался через 5 лет после первого КТ и завершался на дату регистрации опухоли, дату смерти или 31 декабря 2014 г. Средняя суммарная доза, поглощенная в головном мозге, составила 38.5 мГр. Установлен статистически значимо повышенный ИОР/100 мГр для всех ЗНО и ДНО мозга (0.86 95%-ный ДИ 0.20–2.22) на основе 84 случаев. Для ЗНО мозга (37 случаев) ИОР/100 мГр составил 1.02 (95%-ный ДИ 0.01–4.30) и ДНО мозга (47 случаев) – 0.78 (95%-ный ДИ 0.07–2.58). Для глиомы (34 случая) ИОР/100 мГр составил 1.17 (95%-ный ДИ 0.04–5.13), для менингиомы (9 случаев) – 0.06 (95%-ный ДИ 0.035–6.44). Не выявлено зависимости радиогенного риска заболеваемости опухолей мозга от пола, числа исследований методом КТ, числа лет после облучения или возраста на момент облучения. По сравнению с общей популяцией заболеваемость опухолями мозга была выше в когорте детей, прошедших обследование методом КТ, однако авторы отмечают, что к данным результатам следует относиться с осторожностью.

Ретроспективное когортное исследование, целью которого являлось изучение зависимости доза–ответ между дозой, полученной детьми или молодыми людьми (до 22 лет) в результате прохождения КТ в 1985–2002 гг., и риском развития опухоли головного мозга, проведено в Соединенном Королевстве на основе сопоставления записей между радиологическими базами данных госпиталей и данными регистров рака [24]. Всего было включено в исследование около 180 тыс. человек. ИОР/Гр составил 0.023 (95%-ный ДИ 0.010–0.049). Не выявлено отклонения зависимости от линейности. Не выявлено зависимости ИОР/Гр от пола, числа лет после облучения, числа исследований методом КТ, но оценка риска возрастала с увеличением возраста на момент облучения. Впоследствии [25] на 40% когорты была собрана информация о: 1) предрасполагающих к развитию рака мозга состояниях (синдром Ли–Фраумени, туберозный склероз, нейрофиброматоз типа 1 и типа 2, невоидный базальноклеточ-

ный синдром, цереброретинальный ангиоматоз и синдром Туркота); 2) назначении КТ из-за подозрения о доклиническом раке; 3) раке, предшествовавшем первому КТ. Для сбора дополнительной информации было использовано три источника: письменные комментарии радиологов, зафиксированные в базе данных радиологической информационной системы (РИС); сертификат о смерти (СС) для умерших; отчет о патологии для каждого случая (ОП). Установлено, что предрасполагающие состояния из 135 случаев опухоли мозга были в 13 случаях согласно РИС и СС, и еще в 16 случаях согласно только ОП. Ранее диагностированный рак (до опухоли головного мозга) был в семи случаях согласно РИС и СС, и еще в трех случаях согласно только ОП. Кроме этого, выявлены доказательства возможной предшествующей опухоли мозга более чем за 5 лет до опухоли мозга в 16 случаях согласно комментариям радиологов. В исследовании была использована доза, поглощенная в головном мозге, с периодом лагирования 5 лет, период наблюдения начинался 5 лет спустя после первого КТ. Не было установлено, что включение пациентов с предрасполагающими состояниями смещало оценки зависимости между риском опухоли мозга и дозой, полученной в результате КТ. Несмотря на то что доля лиц с предрасполагающими состояниями была выше среди случаев, эти пациенты не проходили чаще КТ и не подвергались облучению в более высоких дозах. Однако исключение лиц с предшествующими диагнозами рака уменьшало оценку ИОР/Гр на 30%. На основе анализа данных РИС ИОР/Гр составил 0.019 (95%-ный ДИ 0.008–0.043) при исключении лиц с предрасполагающими состояниями и 0.016 (95%-ный ДИ 0.006–0.037) при исключении лиц с предшествующими диагнозами рака.

В когорте продолжительности жизни среди лиц, выживших после атомных бомбардировок в Японии, оценен радиогенный риск первичных глиом (67 случаев), менингиом (107 случаев), шваном (49 случаев) и других или неуточненных опухолей ЦНС (64 случая), зарегистрированных в период 1958–2009 гг. среди 105444 лиц, для которых имелись оценки дозы облучения головного мозга [26]. ИОР/Гр составил 1.67 (95%-ный ДИ 0.12–5.26) для глиом, 1.82 (95%-ный ДИ 0.51–4.30) для менингиом, 1.45 (95%-ный ДИ 0.01–4.97) для шваном и 1.40 (95%-ный ДИ 0.61–2.57) для всех опухолей ЦНС в целом. Ни для одного из анализируемых типов опухоли не выявлено отклонения зависимости доза–ответ от линейности. Оценки ИОР/Гр были выше у мужчин по сравнению с женщинами, но статистически значимое различие по полу было установлено только для менингиомы. Установлено, что оценка

ИОР/Гр для шваномы значительно снижалась с увеличением достигнутого возраста.

В исследованиях работников [27–41], подвергавшихся в ходе своей профессиональной деятельности облучению в средних или низких дозах, не получены доказательства связи облучения и развития опухолей ЦНС (табл. 1). Однако следует отметить, что ни в одном из этих исследований, за исключением [27], радиогенный риск опухолей ЦНС не являлся непосредственным предметом изучения.

Проведен крупный мета-анализ [28], целью которого было изучение риска смертности от солидных раков, включая ЗНО ЦНС, среди работников атомной промышленности (преимущественно работы, связанные с добычей, дроблением, очисткой и обогащением урана), подвергшихся облучению в низких дозах, с использованием стандартизованного отношения смертности (СОС). С помощью систематического поиска литературы, осуществленного по базам данным PubMed и Embase, было отобрано 27 исследований, проведенных во Франции, США, Германии, России, Канаде, Соединенном Королевстве, Корее, Австралии, Бельгии, и опубликовавшие результаты в период 01.01.2000–31.12.2016. Выявлена небольшая гетерогенность между исследованиями риска смертности от опухолей ЦНС ( $P = 0.31$ ,  $I^2 = 11.9\%$ ). Мета-оценка СОС для смертности от опухолей ЦНС составила 1.05 (95%-ный ДИ 0.96–1.14) для модели с фиксированными эффектами и 1.09 (95%-ный ДИ 0.98–1.21) для модели со случайными эффектами. После исключения исследования работников Соединенного Королевства [29] мета-оценка СОС для опухолей ЦНС стала равна 1.16 (95%-ный ДИ 1.02–1.31) с использованием модели фиксированных эффектов ( $P = 0.02$ ,  $I^2 = 0.00\%$ ). Авторы предполагают, что облучение в низких дозах может увеличивать риск смертности от ЗНО ЦНС, но требуются дополнительные исследования.

В когорте технологов-рентгенологов США [27], состоящей из 83655 женщин и 26642 мужчин, аттестованных в течение как минимум 2 лет по состоянию на 1982 г., изучалась смертность (193 смерти) от внутричерепных ЗНО головного мозга и других отделов ЦНС, опухоли спинного мозга были исключены. Средняя суммарная поглощенная в головном мозге доза составила 0.012 Гр (диапазон 0–0.290 Гр). Не выявлено зависимости смертности от внутричерепных ЗНО от суммарной дозы на головной мозг (период лагирования 5 лет); ИОР на 100 мГр составил 0.1 (95%-ный ДИ  $< -0.3-1.5$ ). Также не выявлено модификации эффекта по полу и году рождения.

В третьем анализе когорты 174541 работника атомной промышленности Соединенного Коро-

левства не установлено статистически значимого тренда в зависимости от дозы внешнего облучения (период лагирования 10 лет) ни для смертности (ИОР/Гр =  $-1.362$  (95%-ный ДИ  $-1.85-0.55$ )), ни для заболеваемости (ИОР/Гр =  $-0.882$  (95%-ный ДИ  $-1.56-0.69$ )) опухолями головного мозга (ЗНО и ДНО) [29]. Также не выявлено зависимости риска смертности от опухолей головного мозга от дозы облучения ни в анализе 36769 постоянных работников, нанятых в Комиссариат по атомной энергии Франции или ARREVA (COGEMA) в 1950–1994 г. и наблюдавшихся до 2004 г. (ИОР/Гр =  $-1.23$  90%-ного ДИ  $< 0-3.56$ ) [30], ни в расширенной когорте (59021 человека), включавшей дополнительно работников крупнейшей государственной энергогенерирующей компании Франции EDF (ИОР/Гр =  $-1.18$  90%-ного ДИ  $< 0-3.06$ ) [31].

При анализе ЗНО головного мозга в когорте 45316 работников атомной промышленности Канады не выявлено статистически значимого тренда смертности от опухолей головного мозга в зависимости от дозы внешнего облучения (период лагирования 10 лет); ИОР/Гр составил  $-1.45$  (95%-ный ДИ  $< -1.47-5.83$ ) [32]. Не выявлено подобной зависимости и в анализе 53698 работников, занятых на 15 предприятиях по производству атомной энергии в США; ИОР/Гр составил  $-2.503$  (95%-ный ДИ  $< -22.51-27.1$ ) [33].

Исследование, объединившее данные на 407391 работника атомной промышленности 15 стран (Австралия, Бельгия, Канада, Финляндия, Франция, Венгрия, Япония, Корея, Литва, Словакия, Испания, Швеция, Швейцария, Соединенное Королевство, США), не выявило статистически значимого тренда смертности от опухолей головного мозга и других отделов ЦНС. ИОР/Гр составил  $< 0$  (90%-ный ДИ не определен), ОР при 100 мЗв составил 0.82 (90%-ный ДИ 0.53–1.17) [34]. Аналогично, в результате проведенного исследования работников трех стран – Франции, Соединенного Королевства и США (INWORKS) – также не выявлено статистически значимого риска; ИОР на 1 Гр (период лагирования 10 лет) для ЗНО головного мозга составил  $-0.92$  (90%-ный ДИ  $< -0.92-1.14$ ) [35].

В когорте работников ПО “Маяк”, нанятых в период 1948–1982 гг. и наблюдавшихся до конца 2008 г., оценен радиогенный риск смертности [36] и заболеваемости [37] от солидных раков, в том числе от ЗНО головного мозга. В исследовании заболеваемости солидными ЗНО были включены только работники основных заводов (22366 человек), а в анализ смертности дополнительно были включены работники вспомогательных производств (25757 человек). Особенностью исследований работников ПО “Маяк” является

тот факт, что помимо внешнего облучения часть работников также подвергались внутреннему облучению за счет инкорпорированного плутония. За весь период наблюдения было зарегистрировано 66 смертей и 48 случаев опухолей головного мозга. ИОР/Гр для смертности от опухолей головного мозга составил  $< 0$  (95%-ный ДИ  $< 0.1-0.32$ ) с использованием дозы внешнего  $\gamma$ -излучения, поглощенной в головном мозге (без поправки на дозу внутреннего  $\alpha$ -излучения от инкорпорированного плутония), и  $< 0$  (95%-ный ДИ  $< 0.1-0.26$ ) с использованием  $\text{Pu}10$  (без поправки на дозу внутреннего  $\alpha$ -излучения от инкорпорированного плутония). ИОР/Гр для заболеваемости от опухолей головного мозга составил 0.15 (95%-ный ДИ не определен) с использованием дозы внешнего  $\gamma$ -излучения, поглощенной в головном мозге.

При анализе заболеваемости солидными опухолями в когорте 55718 российских ликвидаторов (мужчины) последствий аварии на Чернобыльской АЭС, работавших в 30-километровой зоне в период 1986–1987 гг. и наблюдавшихся в период 1991–2001 гг., не выявлено статистически значимого избыточного риска для опухолей глаза, головного мозга и других частей ЦНС [38].

В рамках исследования радиогенного риска смертности среди шахтеров урановых рудников Франции [39] и Германии [40], а также работников завода по переработке урана Канады [41] был проведен анализ риска смертности от опухолей мозга в зависимости от дозы внешнего  $\gamma$ -излучения, уровня радона и долгоживущих радионуклидов. Не установлено статистически значимого ИОР/Гр ни для одного из видов облучения.

Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что:

- ионизирующее излучение является одним из немногих признанных факторов риска ПО ЦНС и единственным модифицируемым фактором;
- повышенный риск ПО ЦНС обусловлен преимущественно облучением в высоких дозах (терапевтическое, диагностическое, взрыв) и облучением в детском возрасте;
- информация по количественной оценке радиогенного риска развития различных видов опухолей ЦНС крайне скудна, особенно после облучения в низких дозах, а также у взрослых;
- необходимы дополнительные исследования по количественной оценке радиогенного риска развития различных видов ПО ЦНС.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Клинические рекомендации “Первичные опухоли центральной нервной системы”, утвержденные Общероссийским национальным союзом “Ассоциация онкологов России” и одобренные Мини-



- стерством здравоохранения Российской Федерации. М., 2020. 76 с. Доступно по: [https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/pervichnye\\_opuholi\\_cns.pdf](https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/pervichnye_opuholi_cns.pdf). Ссылка активна на 20.02.2021. [Klinicheskie rekomendacii "Pervichnye opuholi central'noj nervnoj sistemy", utverzhdenные Obshcherossijskim nacional'nym soyuzom "Associa-ciya onkologov Rossii" i odobrenные Ministerstvom Zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii. Moskva, 2020. 76 s. Dostupno po: [https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/pervichnye\\_opuholi\\_cns.pdf](https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/pervichnye_opuholi_cns.pdf). Ssylka aktivna na 20.02.2021 (In Russ.)]
2. Международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). Доступно по: <https://mkb-10.com>. Ссылка активна на 01.02.2021. [Mezhdunarodnaya klassifikaciya boleznej 10-go peresmotra (МКБ-10). Dostupno po: <https://mkb-10.com>. Ssylka aktivna na 01.02.2021. (In Russ.)]
  3. *Pouchieu C., Gruber A., Berteaud E. et al.* Increasing incidence of central nervous system (CNS) tumors (2000–2012): findings from a population based registry in Gironde (France) // *BioMed. Central Cancer*. 2018; 18: 653. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4545-9>
  4. *Ohgaki H.* Epidemiology of Brain Tumors // *Methods of Molecular Biology, Cancer Epidemiology* / Ed. M. Verma. Totowa (NJ): Humana Press, a part of Springer Science + Business Media. 2009. V. 472. P. 323–342. <https://doi.org/10.1007/978-1-60327-492-0>
  5. *Ostrom Q.T., Cioffi G., Waite K. et al.* CBTRUS Statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2014–2018 // *Neuro-Oncology*. 2021. V. 23. № S3. P. iii1–iii105. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab200>
  6. *Ostrom Q.T., Fahmideh M.A., Cote D.J. et al.* Risk factors for childhood and adult primary brain tumors // *Neuro-Oncology*. 2019. V. 21. № 11. P. 1357–1375. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noz123>
  7. *Khodamoradi F., Ghoncheh M., Pakzad R. et al.* The incidence and mortality of brain and central nervous system cancer and their relationship with human development index in the world // *World Cancer Res. J.* 2017. V. 4. № 4. P. e985. [https://doi.org/10.32113/wcrj\\_201712\\_985](https://doi.org/10.32113/wcrj_201712_985)
  8. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ “НМИЦ радиологии” Минздрава России, 2020. 252 с. ISBN 978-5-85502-260-5. [Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2019 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Moskva: MNIOI im. P.A. Gercena – filial FGBU “NMIC radiologii” Minzdrava Rossii, 2020. 252 s. ISBN 978-5-85502-260-5 (In Russ.)]
  9. *Bondy M.L., Scheurer M.E., Malmer B. et al.* Brain tumor epidemiology: consensus from the brain tumor epidemiology consortium // *Cancer*. 2008. V. 113. 7 suppl. P. 1953–1968. <https://doi.org/10.1002/cncr.23741>
  10. *Schlehofer B., Hettinger I., Ryan P. et al.* Occupational risk factors for low grade and high grade glioma: results from an international case control study of adult brain tumours // *Int. J. Cancer*. 2005. V. 113. P. 116–125. <https://doi.org/10.1002/ijc.20504>
  11. Principles & practice of neuro-oncology: a multidisciplinary approach / Ed. M.P. Mehta. New York: Demos Medical, 2011. Available at: [https://books.google.ru/books?hl=ru&lr=&id=xVlr\\_RoTYE-cC&oi=fnd&pg=PR4&ots=QBZ691VWlt&sig=v\\_Cu bsZZI3wUqu17EmAKu9vKSG&redir\\_esc=y#v=onepage&q&f=false](https://books.google.ru/books?hl=ru&lr=&id=xVlr_RoTYE-cC&oi=fnd&pg=PR4&ots=QBZ691VWlt&sig=v_Cu bsZZI3wUqu17EmAKu9vKSG&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false). Accessed March 12, 2021.
  12. *Alexiou G.A., Kallinteri A., Nita E. et al.* Serum IgE levels in patients with intracranial tumors // *Neuroimmunol. Neuroinflam.* 2015. V. 2. № 1. P. 15–17. <https://doi.org/10.4103/2347-8659.149398>
  13. *Wiedmann M.K.H., Brunborg C., Di Ieva A. et al.* Overweight, obesity and height as risk factors for meningioma, glioma, pituitary adenoma and nerve sheath tumor: a large population-based prospective cohort study // *Acta Oncologica*. 2017. V. 56. № 10. P. 1302–1309. <https://doi.org/10.1080/0284186X.2017.1330554>
  14. *Sergentanis T.N., Tsiygoulis G., Perlepe C. et al.* Obesity and risk for brain/CNS tumors, gliomas and meningiomas: a meta-analysis // *PLoS ONE*. 2015. V. 10. № 9. P. e0136974. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0136974>
  15. *Zhang D., Chen J., Wang J. et al.* Body mass index and risk of brain tumors: a systematic review and dose-response meta-analysis // *Eur. J. Clin. Nutr.* 2016. V. 70. P. 757–765. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2016.4>
  16. *Cardis E., Armstrong B.K., Bowman J.D. et al.* Risk of brain tumours in relation to estimated RF dose from mobile phones: results from five Interphone countries // *Occup. Environ. Med.* 2011. V. 68. № 9. P. 631–640. <https://doi.org/10.1136/oemed-2011-100155>
  17. *Sadetzki S., Chetrit A., Freedman L. et al.* Long-Term Follow-up for Brain Tumor Development after Childhood Exposure to Ionizing Radiation for Tinea Capitis // *Radiat. Res.* 2005. V. 163. P. 424–432. <https://doi.org/10.1667/rr3329>
  18. *Shore R.E., Moseson M., Harley N. et al.* Tumors and other diseases following childhood X-ray treatment for ringworm of the scalp (tinea capitis) // *Health Phys.* 2003. V. 85. № 4. P. 404–408. <https://doi.org/10.1097/00004032-200310000-00003>
  19. *Schneider A.B., Ron E., Lubin J. et al.* Acoustic neuromas following childhood radiation treatment for benign conditions of the head and neck // *Neuro-Oncology*. 2008. V. 10. P. 73–78. <https://doi.org/10.1215/15228517-2007-047>
  20. *Neglia J.P., Robison L.L., Stovall M. et al.* New primary neoplasms of the central nervous system in survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study // *J. National Cancer Institute*. 2006. V. 98. № 21. P. 1528–1537. <https://doi.org/10.1093/jnci/djj411>
  21. *Inskip P.D., Sigurdson A.J., Veiga L. et al.* Radiation-Related New Primary Solid Cancers in the Childhood

- Cancer Survivor Study: Comparative Radiation Dose Response and Modification of Treatment Effects // *Int. J. Radiat. Oncology-Biology-Physics*. 2016. V. 94. № 4. P. 800–807.  
<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.11.046>
22. Taylor A.J., Little M.P., Winter D.L. et al. Population-based risks of CNS tumors in survivors of childhood cancer: the British Childhood Cancer Survivor Study // *J. Clin. Oncol.* 2010. V. 28. № 36. P. 5287–5293.  
<https://doi.org/10.1200/JCO.2009.27.0090>
23. Meulepas J.M., Ronckers C.M., Smets A.M.J.B. et al. Radiation Exposure From Pediatric CT Scans and Subsequent Cancer Risk in the Netherlands // *J. National Cancer Institute*. 2019. V. 111. № 3. P. 256–263.  
<https://doi.org/10.1093/jnci/djy104>
24. Pearce M.S., Salotti J.A., Little M.P. et al. Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study // *Lancet*. 2012. V. 380. № 9840. P. 499–505.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60815-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60815-0)
25. Berrington de Gonzalez A., Salotti J.A., McHugh K. et al. Relationship between paediatric CT scans and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: assessment of the impact of underlying conditions // *Br. J. Cancer*. 2016. V. 114. P. 388–394.  
<https://doi.org/10.1038/bjc.2015.415>
26. Brenner A.V., Hiromi S., Preston D.L. et al. Radiation risk of central nervous system tumors in the Life Span Study of atomic bomb survivors, 1958–2009 // *Eur. J. Epidemiol.* 2020. V. 35. P. 591–600.  
<https://doi.org/10.1007/s10654-019-00599-y>
27. Kitahara C.M., Linet M.S., Balter S. et al. Occupational radiation exposure and deaths from malignant intracranial neoplasms of the brain and CNS in U.S. Radiologic Technologists, 1983–2012 // *Am. J. Roentgenol.* 2017. V. 208. № 6. P. 1278–1284.  
<https://doi.org/10.2214/AJR.16.16964>
28. Qu S., Gao J., Tang B. et al. Low-dose ionizing radiation increases the mortality risk of solid cancers in nuclear industry workers: a meta-analysis // *Molec. Clin. Oncol.* 2018. V. 8. P. 703–711.  
<https://doi.org/10.3892/mco.2018.1590>
29. Muirhead C.R., O'Hagan J.A., Haylock R.G. et al. Mortality and cancer incidence following occupational radiation exposure: third analysis of the National Registry for Radiation Workers // *Br. J. Cancer*. 2009. V. 100. P. 206–212.  
<https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604825>
30. Metz-Flamant C., Samson E., Caer-Lorho S. et al. Solid Cancer Mortality Associated with Chronic External Radiation Exposure at the French Atomic Energy Commission and Nuclear Fuel Company // *Radiat. Res.* 2011. V. 176. P. 115–127.  
<https://doi.org/10.1667/RR2528.1>
31. Metz-Flamant C., Laurent O., Samson E. et al. Mortality associated with chronic external radiation exposure in the French combined cohort of nuclear workers // *Occup. Environ. Med.* 2013. V. 70. P. 630–638.  
<https://doi.org/10.1136/oemed-2012-101149>
32. Zablotska L., Lane R., Thompson P. A reanalysis of cancer mortality in Canadian nuclear workers (1956–1994) based on revised exposure and cohort data // *Br. J. Cancer*. 2014. V. 110. P. 214–223.  
<https://doi.org/10.1038/bjc.2013.592>
33. Howe G.R., Zablotska L.B., Fix J.J. et al. Analysis of the mortality experience amongst U.S. nuclear power industry workers after chronic low-dose exposure to ionizing radiation // *Radiat. Res.* 2004. V. 162. P. 517–526.  
<https://doi.org/10.1667/rr3258>
34. Cardis E., Vrijheid M., Blettner M. et al. The 15-country collaborative study of cancer risk among radiation workers in the nuclear industry: estimates of radiation-related cancer risks // *Radiat. Res.* 2007. V. 167. P. 396–416.  
<https://doi.org/10.1667/RR0553.1>
35. Richardson D.B., Cardis E., Daniels R.D. et al. Site-specific solid cancer mortality after exposure to ionizing radiation: a cohort study of workers (INWORKS) // *Epidemiology*. 2018. V. 29. № 1. P. 31–40.  
<https://doi.org/10.1097/EDE.0000000000000761>
36. Sokolnikov M., Preston D., Gilbert E. et al. Radiation effects on mortality from solid cancers other than lung, liver, and bone cancer in the Mayak worker cohort: 1948–2008 // *PLoS ONE*. 2015. V. 10. P. e0117784.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0117784>
37. Hunter N., Kuznetsova I.S., Labutina E.V. et al. Solid cancer incidence other than lung, liver and bone in Mayak workers: 1948–2004 // *Br. J. Cancer*. 2013. V. 109. P. 1989–1996.  
<https://doi.org/10.1038/bjc.2013.543>
38. Ivanov V.K., Gorski A.I., Tsyb A.F. et al. Solid cancer incidence among the Chernobyl emergency workers residing in Russia: estimation of radiation risks // *Radiat. Environ. Biophys.* 2004. V. 43. P. 35–42.  
<https://doi.org/10.1007/s00411-003-0223-6>
39. Rage E., Caer-Lorho S., Drubay D. et al. Mortality analyses in the updated French cohort of uranium miners (1946–2007) // *Int. Arch. Occup. Environ. Health*. 2015. V. 88. P. 717–730.  
<https://doi.org/10.1007/s00420-014-0998-6>
40. Kreuzer M., Dufey F., Laurier D. et al. Mortality from internal and external radiation exposure in a cohort of male German uranium millers, 1946–2008 // *Int. Arch. Occup. Environ. Health*. 2015. V. 88. P. 431–441.  
<https://doi.org/10.1007/s00420-014-0973-2>
41. Zablotska L.B., Lane R.S., Frost S.E. Mortality (1950–1999) and cancer incidence (1969–1999) of workers in the Port Hope cohort study exposed to a unique combination of radium, uranium and  $\gamma$ -ray doses // *Br. Med. J. Open*. 2013. V. 3. pii: e002159.  
<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2012-002159>

## The Effect of Ionizing Radiation on the Development of Tumors of the Central Nervous System

M. B. Moseeva<sup>a,#</sup>

<sup>a</sup> *South Ural Institute of Biophysics of FMBA of Russia, Ozyersk, Russia*

<sup>#</sup> *E-mail: clinic@subi.su*

Primary tumors (PT) of the central nervous system (CNS) are relatively rare diseases as compared with other tumors in adults, while they take the second place in the cancer mortality among persons younger 19 years old. In the developed countries there was an increase in CNS PT incidence during 1970s to early 1990s, which was presumably due to making computerized tomography scanning and magnetic resonance imaging accessible, achievements in non-malignant CNS tumor registration and improvements in clinical practice. To date despite the fact that the effects of different factors on the CNS PT development were analyzed in a number of studies, epidemiologists have only come to an agreement for several of them. Findings from the studies indicate that ionizing radiation is one of a few agreed risk factors for CNS PT and the only modifiable factor. Information on quantitative estimates of radiogenic risk for different types of CNS PT is extremely scarce. This review shows that increased risk of CNS PT is primarily associated with exposure to high radiation doses (therapeutic, diagnostic, and bombing) as well as childhood radiation exposure. At present additional studies on quantitative estimates of radiogenic risk for CNS PT after exposure to low radiation doses and among adults are needed.

**Keywords:** central nervous system, primary tumors, radiogenic risk, mortality, incidence