DOI: 10.21870/0131-3878-2018-27-3-32-41

УДК 616-006.6-02:614.876(470.3)

Зависимость минимально обнаружимого дозового уровня радиационных рисков рака от периода наблюдения в когорте российских ликвидаторов чернобыльской аварии

Иванов В.К., Карпенко С.В., Кашеев В.В., Ловачёв С.С., Кашеева П.В., Шукина Н.В.,
Туманов К.А., Кочергина Е.В., Максюттов М.А.

МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, Обнинск

В когорте российских участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС численностью 71118 человек исследована зависимость радиационного риска заболеваемости солидными раками. Средний возраст на момент въезда в зону работы и доза облучения участников ликвидации последствий аварии составили 33,5 года и 132,7 мГр соответственно. Радиационный риск заболеваемости солидными раками анализировали для ликвидаторов, имевших официальную, задокументированную индивидуальную дозу внешнего облучения, накопленную за период работы. С 1992 по 2016 гг. были выявлены 6530 солидных раков. Исследования проводились для трёх периодов наблюдения: 1992-2009, 1992-2013 и 1992-2016 гг. Для каждого периода наблюдения установлен минимальный дозовый уровень и статистически значимый ($p < 0,05$) радиационный риск заболеваемости солидными раками. За период наблюдения 1992-2009 гг. минимальный дозовый уровень составил 250 мГр с избыточным относительным риском $ERR/1Гр = 0,56$ (95% ДИ: 0,09; 1,09). За период наблюдения 1992-2013 гг. минимальный дозовый уровень составил 175 мГр с избыточным относительным риском $ERR/1Гр = 0,96$ (95% ДИ: 0,13; 1,90). За период наблюдения 1992-2016 гг. минимальный дозовый уровень составил 175 мГр с избыточным относительным риском $ERR/1Гр = 0,95$ (95% ДИ: 0,19; 1,80). Таким образом, обнаружено, что минимальный дозовый уровень уменьшается с увеличением периода наблюдения за когортой.

Ключевые слова: когортные исследования, заболеваемость солидными раками, когорта ликвидаторов-мужчин, период наблюдения, избыточный относительный риск, радиационный риск, доза облучения.

Введение

Оценки радиационного риска рака в области малых доз облучения, менее 0,2 Гр, используемые Международной комиссией по радиологической защите (МКРЗ) для обоснования дозовых пределов и ограничений, получены, в основном, в рамках единой линейной беспороговой (ЛБП) модели риска в широком диапазоне доз, – от нуля до нескольких Гр, т.е. с применением экстраполяции из области высоких доз. При этом МКРЗ считает, что ЛБП модель радиационного риска предоставляет консервативную (завышенную) оценку риска при малых дозах [1].

В настоящее время даже при планируемом повышенном облучении дозы персонала атомных предприятий не могут превышать 0,2 Гр [2]. Поэтому определение такой малой области доз, $[0, D_{min}]$ (D_{min} – минимальный значимый дозовый уровень), для которой ещё можно установить статистически значимый радиационный риск рака, является актуальной проблемой не только радиационной эпидемиологии, но и радиологической защиты [3-5].

В различных отчётах о радиационных рисках в японской когорте лиц, переживших атомные бомбардировки городов Хиросима и Нагасаки (Life Span Study – LSS), опубликованных за

Иванов В.К. – зам. директора по научн. работе, Председатель РНКРЗ, чл.-корр. РАН; Карпенко С.В.* – инженер; Кашеев В.В. – зав. лаб., к.б.н.; Ловачёв С.С. – мл. научн. сотр.; Кашеева П.В. – ст. научн. сотр., к.б.н.; Шукина Н.В. – ст. научн. сотр.; Туманов К.А. – зав. лаб., к.б.н.; Кочергина Е.В. – зав. лаб., к.м.н.; Максюттов М.А. – зав. отд., к.т.н. МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

*Контакты: 249036, Калужская обл., Обнинск, ул. Королёва, 4. Тел.: (484) 399-32-81; e-mail: nrer@obninsk.com.

последние 20 лет, значения D_{min} менялись. Cologne J., Preston D.L. с соавт. [6] в своей статье оценивали D_{min} для смертности и заболеваемости солидными раками. Для смертности они получили следующий результат: для периодов наблюдения 1950-1985 гг. и 1950-1990 гг. D_{min} равен 0,3 Гр; для периода наблюдения 1950-1995 гг. D_{min} равен 0,2 Гр; для периода наблюдения 1950-2003 гг. D_{min} равен 0,15 Гр. Для заболеваемости: для периода наблюдения 1958-1987 гг. D_{min} равен 0,175 Гр; для периода наблюдения 1958-1998 гг. и 1958-2009 гг. D_{min} равен 0,15 Гр. Таким образом, при увеличении периода наблюдения за когортой D_{min} уменьшается.

В отчёте о смертности в когорте LSS усреднённое по полу значение D_{min} равно 0,2 Гр [7], а в отчёте о заболеваемости это значение составляет 0,1 Гр [8].

В настоящее время опубликовано большое количество работ по анализу радиационного риска рака среди чернобыльских ликвидаторов [9-14]. Представленная работа является продолжением исследований радиационного риска рака среди ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС, проводимых в Национальном радиационно-эпидемиологическом регистре (НРЭР). Цель представленной работы – определение минимального дозового уровня, при котором существует статистически значимый радиационный риск, в зависимости от изменения периода наблюдения за когортой.

Материалы и методы

Описание когорты

На сегодняшний день в базе данных НРЭР зарегистрировано более 195000 ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС. В проведённом исследовании использованы медико-дозиметрические данные для лиц мужского пола. Процедура сбора и верификации данных о раковых заболеваниях описана в исследовании радиационных рисков заболеваемости лейкозами [15].

По медицинским и дозиметрическим данным НРЭР для проведения исследования была сформирована ретроспективная когорта ликвидаторов со следующими характеристиками:

- 1) мужчины-ликвидаторы, имевшие возраст на момент въезда в зону работ 18-70 лет;
- 2) ликвидаторы, имеющие официальные данные об индивидуальной дозе внешнего гамма-облучения всего тела;
- 3) ликвидаторы, зарегистрированные в 11 региональных центрах (Северный, Северо-Западный, Центральный, Волго-Вятский, Центрально-Черноземный, Поволжский, Северо-Кавказский, Уральский, Западно-Сибирский, Восточно-Сибирский, Дальневосточный) и в 4 областных региональных центрах (Брянский областной региональный центр, Калужский областной региональный центр, Тульский областной региональный центр и Орловский областной региональный центр);
- 4) ликвидаторы, въехавшие в зону работ в период 1986-1987 гг.;
- 5) ликвидаторы, зарегистрированные в НРЭР до начала периода наблюдения (1992 г.).

В соответствии с перечисленными выше критериями для анализа было отобрано 71118 человек, средний возраст при облучении – 33,5 года, средняя доза облучения – 132,7 мГр.

В анализе была использована индивидуальная информация: дата рождения, дата приезда в зону работ, дата отъезда из зоны работ, дата последнего осмотра, дата диагноза (для случаев заболеваний солидными раками) и документально подтверждённая доза внешнего гамма-облучения всего тела. Была изучена заболеваемость солидными раками указанной когорты ликвидаторов (коды МКБ-10: C00-C80) за период с 1992 по 2016 гг. Всего за рассматриваемый период времени выявлено 6530 случаев солидных раков среди ликвидаторов.

Статистические методы исследования зависимости заболеваемости солидными раками от дозы радиационного облучения

Для исследования зависимости заболеваемости солидными раками от дозы радиационного облучения был использован когортный метод изучения индивидуальных данных о ликвидаторах, которые были стратифицированы следующим образом: 14 страт по возрасту ликвидаторов на момент приезда в чернобыльскую зону (18-24, 25-29, 30-34, 35-39, 40-44, 45-49, 50-54, 55-59, 60-64, 65-69, 70-74, 75-79, 80-84, 85 и более лет); 14 страт по достигнутому возрасту (18-24, 25-29, 30-34, 35-39, 40-44, 45-49, 50-54, 55-59, 60-64, 65-69, 70-74, 75-79, 80-84, 85 и более лет); 25 страт по календарному периоду с шагом в 1 год (1992-2016); страты по принадлежности к региональному центру НРЭР, число которых равнялось числу региональных центров в каждой из используемых когорт; а также 16 страт по дозе (0, 5, 20, 30, 40, 50, 70, 90, 100, 110, 125, 150, 175, 200, 225, 250 и более мГр). Стратификация по возрасту проводилась для возможности учёта зависимости наблюдаемых показателей заболеваемости от возраста. Стратификация по календарному периоду проводилась с целью учёта изменения показателей заболеваемости во времени. Стратификация же по принадлежности к региональному центру проводилась для того, чтобы учесть различия в фоновых показателях в указанных регионах. Время нахождения каждого человека под риском заболеть любой из болезней исследуемого класса заболеваний (или конкретной исследуемой болезнью) вычисляется как разница дат T_1 и T_0 , где T_0 – время прибытия его в зону работ вокруг ЧАЭС и T_1 – дата последнего медицинского осмотра не заболевших солидными раками и не умерших для соответствующего исследуемого заболевания или дата смерти.

Оценку зависимости заболеваемости солидными раками от дозы внешнего облучения проводили с использованием Пуассоновской регрессии [16]. Использовалась модель избыточного относительного риска (Excess Relative Risk – ERR) следующего вида:

$$\lambda(a, r, c, d) = \lambda_0(a, r, c) \times [1 + \rho(d)], \quad (1)$$

где $\lambda_0(a, r, c)$ – фоновая заболеваемость в когорте, не зависящая от дозы внешнего облучения; a – возраст при облучении; r – регион России; c – календарный период; d – индивидуальная доза внешнего облучения в Гр.

При оценке радиационных рисков учитывался 10-летний латентный период индукции радиогенных заболеваний данной патологии.

Чтобы исследовать зависимость минимального дозового уровня D_{min} [17] от периода наблюдения, оценки ERR и 95% доверительный интервал (ДИ) были получены для каждого дозо-

вого отрезка $[0; d_j]$ и трёх периодов наблюдения (1992-2009 гг. [18], 1992-2013 гг. и 1992-2016 гг.). Правая граница d_j соответствует дозовому разбиению в когорте (0, 5, 20, 30, 40, 50, 70, 90, 100, 110, 125, 150, 175, 200, 225, 250 и более мГр).

Такие же методики оценки радиационного риска и 95% ДИ использовались при анализе радиационного риска других локализаций рака среди ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС и населения загрязнённых радионуклидами областей [15, 19-24].

Для максимизации функции правдоподобия определения параметров модели (1) и вычисления 95% ДИ использовали программный пакет EpiSure [25-26].

Результаты

Для заболеваемости солидными раками (рис. 1 (а, б, в)) значения минимального дозового уровня со статистически значимым радиационным риском снижались при увеличении длительности периода наблюдения за когортой: D_{min} равен 0,25 Гр для периода наблюдения 1992-2009 гг.; 0,175 Гр – для периодов наблюдения 1992-2013 гг. и 1992-2016 гг. Оценки избыточного относительного риска (ERR/1Гр) и 95% ДИ для этих минимальных дозовых уровней составили: ERR/1Гр=0,56 (95% ДИ: 0,09; 1,09; $p<0,05$) для периода наблюдения 1992-2009 гг.; ERR/1Гр=0,96 (95% ДИ: 0,13; 1,90; $p<0,05$) для периода наблюдения 1992-2013 гг.; ERR/1Гр=0,95 (95% ДИ: 0,19; 1,80; $p<0,05$) для периода наблюдения 1992-2016 гг.

Двукратное изменение величины оценок радиационного риска в разных периодах наблюдения требует отдельного рассмотрения. Данный анализ проводился для всех солидных раков (МКБ-10: C00-C80) в совокупности. Возможно, данное изменение связано с изменением в структуре заболеваемости по отдельным локализациям солидных раков либо каких-нибудь других неучтённых факторов.

Оценки всех показателей, в т. ч. фоновых, для всех периодов наблюдения и всех дозовых интервалов производились с использованием одной и той же линейной модели.

В табл. 1 для когорты российских ликвидаторов разных периодов наблюдения приведены минимальные уровни дозы D_{min} , для которых в интервале доз $[0, D_{min}]$ наблюдался статистически значимый радиационный риск.

Таблица 1

Минимальные уровни дозы D_{min} , для которых в интервале доз $[0, D_{min}]$ наблюдался статистически значимый радиационный риск заболеваемости солидными раками российских ликвидаторов, в зависимости от периода наблюдения, числа человеко-лет под наблюдением и числа зарегистрированных случаев заболеваний солидными раками

Период наблюдения	Человеко-годы под наблюдением	Число случаев	D_{min} , Гр
1992-2009	993612,5	4037	0,250
1992-2013	1139998,5	5457	0,175
1992-2016	1225693,0	6530	0,175

а) Оценки для периода наблюдения 1992-2009 гг.

б) Оценки для периода наблюдения 1992-2013 гг.

в) Оценки для периода наблюдения 1992-2016 гг.

Рис. 1. Оценки избыточного относительного риска (ERR/1Гр) и 95% доверительные интервалы для заболеваемости солидными раками для различных дозовых разбиений.

Обсуждение результатов

В отношении японской когорты Walsh L. и Schneider U. [17] пришли к выводу, «что основное влияние на D_{min} происходит из-за продолжительности периода наблюдения», и предположили, что это связано со снижением риска со временем после воздействия (из-за того, что ERR уменьшается с достигнутым возрастом и достигнутый возраст коррелирует со временем после облучения). Хотя исследования RERF показывают, что значения ERR для солидных раков уменьшаются с достигнутым возрастом, этот эффект наиболее выражен у выживших, подвергшихся воздействию в более молодом возрасте.

Анализируя данные последних отчётов о смертности и заболеваемости солидным раком, Walsh L. и Schneider U. [17] сделали вывод, что при длительном периоде наблюдения минимальная доза для смертности увеличивается, сходная тенденция наблюдается для минимальной дозы, при которой возможно развитие рака.

Cologne J., Preston D.L. et al. [6] проанализировали данные наблюдения LSS-когорты с использованием известных моделей риска и пришли к заключению, что снижение минимальной дозы с увеличением периода наблюдения может быть связано с тем, что в более ранние периоды наблюдения оценка риска была менее точной, в частности, неточно оценивали вклад факторов, модифицирующих эффект.

При анализе когорты российских ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС полученные оценки радиационного риска для разных периодов наблюдения и диапазонов доз подтверждают результаты, полученные Cologne J., Preston D.L. et al. [6].

Полученная оценка минимально значимого уровня дозы (D_{min}) для оценки радиационного риска чувствительна к количеству и местоположению интервалов разбиения дозы, а также к неопределённости, которая возникает при малых интервалах разбиения дозовой шкалы в сочетании с небольшим количеством избыточных случаев в области малых доз. Но, в целом, минимальный уровень дозы со статистически значимым радиационным риском уменьшается при увеличении периода наблюдения за когортой российских ликвидаторов.

Вероятно, что при увеличении продолжительности наблюдений за когортой российских ликвидаторов ещё на пять лет следует ожидать дальнейшего снижения минимального уровня дозы со статистически значимым радиационным риском.

Стоит принимать во внимание, что настоящее исследование было впервые проведено с использованием данных о российских ликвидаторах последствий аварии на ЧАЭС.

Выводы

По результатам проведённых исследований можно сделать следующие основные выводы.

1. В когорте российских ликвидаторов минимальный уровень дозы D_{min} , для которого в интервале доз $[0, D_{min}]$ наблюдался статистически значимый радиационный риск заболеваемости солидными раками, уменьшается с увеличением периода наблюдения за когортой: 0,25 Гр для периода наблюдения 1992-2009 гг.; 0,175 Гр – для периода наблюдения 1992-2016 гг.

2. Полученная тенденция уменьшения минимально значимой дозы с увеличением периода наблюдения в когорте аналогична наблюдавшейся в японской когорте LSS.

3. В соответствии с результатами, полученными в своих работах Walsh L. и Schneider U., Cologne J., Preston D.L. et al., а также принимая во внимание тенденции, полученные в результате анализа когорты российских ликвидаторов, следует ожидать, что увеличение продолжительности наблюдений за когортой российских ликвидаторов до 50 лет приведёт к снижению минимального уровня дозы, для которого наблюдается статистически значимый радиационный риск – до 0,15 Гр или ниже.

Литература

1. ICRP, 2007. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103. Ann. ICRP 37 (2-4).
2. Нормы радиационной безопасности (НРБ-99/2009). Санитарные правила и нормативы. СанПиН 2.6.1.2523-09. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2009. 100 с.
3. **Little M.P., Muirhead C.R.** Evidence for curvilinearity in the cancer incidence dose-response in the Japanese atomic bomb survivors //Int. J. Radiat. Biol. 1996. V. 70, N 1. P. 83-94.
4. **Little M.P., Muirhead C.R.** Curvilinearity in the dose-response curve for cancer in Japanese atomic bomb survivors //Environ. Health Perspect. 1997. V. 105, Suppl. 6. P. 1505-1509.
5. **Little M.P., Muirhead C.R.** Curvature in the cancer mortality dose response in Japanese atomic bomb survivors: absence of evidence of threshold //Int. J. Radiat. Biol. 1998. V. 74, N 4. P. 471-480.
6. **Cologne J., Preston D.L., Grant E.J., Cullings H.M., Ozasa K.** Effect of follow-up period on minimal-significant dose in the atomic bomb survivor studies //Radiat. Environ. Biophys. 2017. V. 57, N 1. P. 83-88.
7. **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. V. 177, N 3. P. 229-243.
8. **Grant E.J., Brenner A., Sugiyama H., Sakata R., Sadakane A., Utada M., Cahoon E.K., Milder C.M., Soda M., Cullings H.M., Preston D.L., Mabuchi K., Ozasa K.** Solid cancer incidence among the Life Span Study of atomic bomb survivors: 1958-2009 //Radiat. Res. 2017. V. 187, N 5. P. 513-537.
9. **Ivanov V.K., Rastopchin E.M., Gorsky A.I., Ryvkin V.B.** Cancer incidence among liquidators of the Chernobyl accident: solid tumors, 1986-1995 //Health Phys. 1998. V. 74, N 3. P. 309-315.
10. **Ivanov V.K., Gorski A.I., Maksioutov M.A., Tsyb A.F., Souchkevitch G.N.** Mortality among the Chernobyl emergency workers: estimation of radiation risks (preliminary analysis) //Health Phys. 2001. V. 81, N 5. P. 514-521.
11. **Kesminiene A., Cardis E., Tenet V., Ivanov V.K., Kurtinaitis J., Malakhova I., Stengrevics A., Tekkel M.** Studies of cancer risk among Chernobyl liquidators: materials and methods //J. Radiol. Prot. 2002. V. 22, N 3A:A137-141.
12. **Ivanov V.K., Gorski A.I., Tsyb A.F., Ivanov S.I., Naumenko R.N., Ivanova L.V.** Solid cancer incidence among the Chernobyl emergency workers residing in Russia: estimation of radiation risks //Radiat. Environ. Biophys. 2004. V. 43, N 1. P. 35-42.
13. **Ivanov V.K.** Late cancer and noncancer risks among Chernobyl emergency workers of Russia //Health Phys. 2007. V. 93, N 5. P. 470-479.
14. **Ivanov V.K., Gorsky A.I., Kashcheev V.V., Maksioutov M.A., Tumanov K.A.** Latent period in induction of radiogenic solid tumors in the cohort of emergency workers //Radiat. Environ. Biophys. 2009. V. 48, N 3. P. 247-252.
15. **Ivanov V.K., Tsyb A.F., Khait S.E., Kashcheev V.V., Chekin S.Yu., Maksioutov M.A., Tumanov K.A.** Leukemia incidence in the Russian cohort of Chernobyl emergency workers //Radiat. Environ. Biophys. 2012. V. 51, N 2. P. 143-149.
16. **Breslow N., Day N.** Statistical methods in cancer research. Volume II. The design and analysis of cohort studies //Scientific publication 82. International Agency for Research on Cancer. 1987. 406 p.
17. **Walsh L., Schneider U.** The influence of follow-up on DS02 low-dose ranges with a significant excess relative risk of all solid cancer in the Japanese A-bomb survivors //Radiat. Environ. Biophys. 2016. V. 55, N 4. P. 509-515.
18. **Kashcheev V.V., Chekin S.Yu., Maksiutov M.A., Tumanov K.A., Kochergina E.V., Kashcheeva P.V., Shchukina N.V.** Incidence and mortality of solid cancer among emergency workers of the Chernobyl accident: assessment of radiation risks for the follow-up of 1992-2009 //Radiat. Environ. Biophys. 2015. V. 54, N 1. P. 13-23.

19. **Ivanov V.K., Tsyb A.F., Gorsky A.I., Maksyutov M.A., Rastopchin E.M., Konogorov A.P., Korelo A.M., Biryukov A.P., Matyash V.A.** Leukaemia and thyroid cancer in emergency workers of the Chernobyl accident: estimation of radiation risks (1986-1995) //Radiat. Environ. Biophys. 1997. V. 36, N 1. P. 9-16.
20. **Ivanov V.K., Tsyb A.F., Gorsky A.I., Maksyutov M.A., Rastopchin E.M., Konogorov A.P., Biryukov A.P., Matyash V.A., Mould R.F.** Thyroid cancer among "liquidators" of the Chernobyl accident //Br. J. Radiol. 1997. V. 70, N 837. P. 937-941.
21. **Ivanov V.K., Tsyb A.F., Petrov A.V., Maksyutov M.A., Shilyaeva T.P., Kochergina E.V.** Thyroid cancer incidence among liquidators of the Chernobyl accident: absence of dependence of radiation risks on external radiation dose //Radiat. Environ. Biophys. 2002. V. 41, N 3. P. 195-198.
22. **Ivanov V.K., Gorski A.I., Maksyutov M.A., Vlasov O.K., Godko A.M., Tsyb A.F., Tirmarche M., Valenty M., Verger P.** Thyroid cancer incidence among adolescents and adults in the Bryansk region of Russia following the Chernobyl accident //Health Phys. 2003. V. 84, N 1. P. 46-60.
23. **Ivanov V.K., Chekin S.Y., Kashcheev V.V., Maksyutov M.A., Tumanov K.A.** Risk of thyroid cancer among Chernobyl emergency workers of Russia //Radiat. Environ. Biophys. 2008. V. 47, N 4. P. 463-467.
24. **Ivanov V.K., Kashcheev V.V., Chekin S.Y., Maksyutov M.A., Tumanov K.A., Vlasov O.K., Shchukina N.V., Tsyb A.F.** Radiation-epidemiological studies of thyroid cancer incidence in Russia after the Chernobyl accident (estimation of radiation risks, 1991-2008 follow-up period) //Radiat. Prot. Dosimetry. 2012. V. 151, N 3. P. 489-499.
25. **Preston D.L., Lubin J.H., Pierce D.A.** EPICURE User's Guide. Seattle: Hirosoft International Corp., 1993.
26. **Preston D.L., Lubin J.H., Pierce D.A.** EPICURE Command Summary. Seattle: Hirosoft International Corp., 1993.

Effect of follow-up period on minimal significant dose level and radiation risk estimate in the cohort of Chernobyl liquidators

Ivanov V.K., Karpenko S.V., Kashcheev V.V., Lovachev S.S., Kashcheeva P.V., Shchukina N.V., Tumanov K.A., Kochergina E.V., Maksyutov M.A.

A. Tsyb MRRC, Obninsk

The article presents results of estimating the lowest dose level in the cohort of Russian Chernobyl liquidators at which excess relative radiation risk is a significant value. The liquidators were selected in accordance with developed criteria, all of enrolled people had officially certified individual doses of whole-body gamma-radiation. The average age of the liquidators at the time of entry into the exclusion (accident) zone was 33.5 years. The average dose of external whole-body gamma-radiation exposure, that liquidators received for the period of their work within the accident zone, was 132.7 mGy. For the follow-up period lasted from 1992 over 2016, 6530 primary solid cancer cases were diagnosed. The 24-year follow-up period was divided into three shorter follow-up periods: 1992-2009, 1992-2013 and 1992-2016 years. For each follow-up period a minimal dose level ($p < 0.05$) with statistically significant linear dose-solid cancer incidence relationship was calculated. With solid cancer incidence estimates of minimal radiation dose declined with longer follow-up time-period: D_{min} was 0.25 Gy for 1992-2009; 0.175 Gy for 1992-2013 and 1992-2016 years. Estimated ERR per Gy tended to be higher with longer follow-up: ERR/1Gy=0.56 (95% CI: 0.09, 1.09) for the follow-up period 1992-2009, observation period 1992-2013, ERR/1Gy=0.96 (95% CI: 0.13, 1.90) for 1992-2013 and ERR/1Gy=0.95 (95% CI: 0.19, 1.80) for 1992-2016. Thus, it is revealed that the minimum dose level decreases with an increase of the period of observation of the cohort.

Key words: *cohort studies, solid cancer incidence, cohort of male liquidators, follow-up period, excess relative risk, radiation risk, dose of radiation.*

Ivanov V.K. – Deputy Director, Chairman of RSCRP, Corresponding Member of RAS; **Karpenko S.V.*** – Engineer; **Kashcheev V.V.** – Head of Lab., C. Sc., Biol.; **Lovachev S.S.** – Research Assistant.; **Kashcheeva P.V.** – Senior Researcher, C. Sc., Biol.; **Shchukina N.V.** – Senior Researcher; **Tumanov K.A.** – Head of Lab., C. Sc., Biol.; **Kochergina E.V.** – Head of Lab., C. Sc., Med.; **Maksyutov M.A.** – Head of Dep., C. Sc., Tech. A. Tsyb MRRC.

*Contacts: 4 Korolev str., Obninsk, Kaluga region, Russia, 249036. Tel.: (484) 399-32-81; e-mail: nrer@obninsk.com.

References

1. ICRP, 2007. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. *ICRP Publication 103*. Ann. ICRP 37 (2-4).
2. *Norms of radiation safety (NRS-99/2009)*. Sanitary rules and regulations. SanPiN 2.6.1.2523-09. Moscow, Federal Center for Hygiene and Epidemiology of Rospotrebnadzor, 2009. 100 p. (In Russian).
3. **Little M.P., Muirhead C.R.** Evidence for curvilinearity in the cancer incidence dose-response in the Japanese atomic bomb survivors. *Int. J. Radiat. Biol.*, 1996, vol. 70, no. 1, pp. 83-94.
4. **Little M.P., Muirhead C.R.** Curvilinearity in the dose-response curve for cancer in Japanese atomic bomb survivors. *Environ. Health Perspect.*, 1997, vol. 105, suppl. 6, pp. 1505-1509.
5. **Little M.P., Muirhead C.R.** Curvature in the cancer mortality dose response in Japanese atomic bomb survivors: absence of evidence of threshold. *Int. J. Radiat. Biol.*, 1998, vol. 74, no. 4, pp. 471-480.
6. **Cologne J., Preston D.L., Grant E.J., Cullings H.M., Ozasa K.** Effect of follow-up period on minimal-significant dose in the atomic bomb survivor studies. *Radiat. Environ. Biophys.*, 2017, vol. 57, no. 1, pp. 83-88.
7. **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.
8. **Grant E.J., Brenner A., Sugiyama H., Sakata R., Sadakane A., Utada M., Cahoon E.K., Milder C.M., Soda M., Cullings H.M., Preston D.L., Mabuchi K., Ozasa K.** Solid cancer incidence among the Life Span Study of atomic bomb survivors: 1958-2009. *Radiat. Res.*, 2017, vol. 187, no. 5, pp. 513-537.
9. **Ivanov V.K., Rastopchin E.M., Gorsky A.I., Ryvkin V.B.** Cancer incidence among liquidators of the Chernobyl accident: solid tumors, 1986-1995. *Health Phys.*, 1998, vol. 74, no. 3, pp. 309-315.
10. **Ivanov V.K., Gorski A.I., Maksioutov M.A., Tsyb A.F., Souchkevitch G.N.** Mortality among the Chernobyl emergency workers: estimation of radiation risks (preliminary analysis). *Health Phys.*, 2001, vol. 81, no. 5, pp. 514-521.
11. **Kesminiene A., Cardis E., Tenet V., Ivanov V.K., Kurtinaitis J., Malakhova I., Stengrevics A., Tekkel M.** Studies of cancer risk among Chernobyl liquidators: materials and methods. *J. Radiol. Prot.*, 2002, vol. 22, no. 3A:A137-141.
12. **Ivanov V.K., Gorski A.I., Tsyb A.F., Ivanov S.I., Naumenko R.N., Ivanova L.V.** Solid cancer incidence among the Chernobyl emergency workers residing in Russia: estimation of radiation risks. *Radiat. Environ. Biophys.*, 2004, vol. 43, no. 1, pp. 35-42.
13. **Ivanov V.K.** Late cancer and noncancer risks among Chernobyl emergency workers of Russia. *Health Phys.*, 2007, vol. 93, no. 5, pp. 470-479.
14. **Ivanov V.K., Gorsky A.I., Kashcheev V.V., Maksioutov M.A., Tumanov K.A.** Latent period in induction of radiogenic solid tumors in the cohort of emergency workers. *Radiat. Environ. Biophys.*, 2009, vol. 48, no. 3, pp. 247-252.
15. **Ivanov V.K., Tsyb A.F., Khait S.E., Kashcheev V.V., Chekin S.Yu., Maksioutov M.A., Tumanov K.A.** Leukemia incidence in the Russian cohort of Chernobyl emergency workers. *Radiat. Environ. Biophys.*, 2012, vol. 51, no. 2, pp. 143-149.
16. **Breslow N., Day N.** Statistical methods in cancer research. Volume II. The design and analysis of cohort studies. *Scientific publication 82. International Agency for Research on Cancer*, 1987. 406 p.
17. **Walsh L., Schneider U.** The influence of follow-up on DS02 low-dose ranges with a significant excess relative risk of all solid cancer in the Japanese A-bomb survivors. *Radiat. Environ. Biophys.*, 2016, vol. 55, no. 4, pp. 509-515.

18. **Kashcheev V.V., Chekin S.Yu., Maksutov M.A., Tumanov K.A., Kochergina E.V., Kashcheeva P.V., Shchukina N.V.** Incidence and mortality of solid cancer among emergency workers of the Chernobyl accident: assessment of radiation risks for the follow-up of 1992-2009. *Radiat. Environ. Biophys.*, 2015, vol. 54, no. 1, pp. 13-23.
19. **Ivanov V.K., Tsyb A.F., Gorsky A.I., Maksutov M.A., Rastopchin E.M., Konogorov A.P., Korelo A.M., Biryukov A.P., Matyash V.A.** Leukaemia and thyroid cancer in emergency workers of the Chernobyl accident: estimation of radiation risks (1986-1995). *Radiat. Environ. Biophys.*, 1997, vol. 36, no. 1, pp. 9-16.
20. **Ivanov V.K., Tsyb A.F., Gorsky A.I., Maksutov M.A., Rastopchin E.M., Konogorov A.P., Biryukov A.P., Matyash V.A., Mould R.F.** Thyroid cancer among "liquidators" of the Chernobyl accident. *Br. J. Radiol.*, 1997, vol. 70, no. 837, pp. 937-941.
21. **Ivanov V.K., Tsyb A.F., Petrov A.V., Maksutov M.A., Shilyaeva T.P., Kochergina E.V.** Thyroid cancer incidence among liquidators of the Chernobyl accident: absence of dependence of radiation risks on external radiation dose. *Radiat. Environ. Biophys.*, 2002, vol. 41, no. 3, pp. 195-198.
22. **Ivanov V.K., Gorski A.I., Maksutov M.A., Vlasov O.K., Godko A.M., Tsyb A.F., Tirmarche M., Valenty M., Verger P.** Thyroid cancer incidence among adolescents and adults in the Bryansk region of Russia following the Chernobyl accident. *Health Phys.*, 2003, vol. 84, no. 1, pp. 46-60.
23. **Ivanov V.K., Chekin S.Y., Kashcheev V.V., Maksutov M.A., Tumanov K.A.** Risk of thyroid cancer among Chernobyl emergency workers of Russia. *Radiat. Environ. Biophys.*, 2008, vol. 47, no. 4, pp. 463-467.
24. **Ivanov V.K., Kashcheev V.V., Chekin S.Y., Maksutov M.A., Tumanov K.A., Vlasov O.K., Shchukina N.V., Tsyb A.F.** Radiation-epidemiological studies of thyroid cancer incidence in Russia after the Chernobyl accident (estimation of radiation risks, 1991-2008 follow-up period). *Radiat. Prot. Dosimetry*, 2012, vol. 151, no. 3, pp. 489-499.
25. **Preston D.L., Lubin J.H., Pierce D.A.** *EPICURE User's Guide*. Seattle, Hirosoft International Corp., 1993.
26. **Preston D.L., Lubin J.H., Pierce D.A.** *EPICURE Command Summary*. Seattle, Hirosoft International Corp., 1993.