

## **Radiation and the Risk of Chronic Lymphocytic and Other Leukemias among Chernobyl Cleanup Workers**

Lydia B. Zablotska,1 Dimitry Bazyka,2 Jay H. Lubin,3 Nataliya Gudzenko,2 Mark P. Little,3 Maureen Hatch,3 Stuart Finch,4 Irina Dyagil,2 Robert F. Reiss,5 Vadim V. Chumak,2 Andre Bouville,3 Vladimir Drozdovitch,3 Victor P. Kryuchkov,6 Ivan Golovanov,6 Elena Bakhanova,2 Nataliya Babkina,2 Tatiana Lubarets,2 Volodymyr Bebesko,2 Anatoly Romanenko,2 Kiyohiko Mabuchi3

1 Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Medicine, University of California San Francisco, San Francisco, California, USA

2 National Research Center for Radiation Medicine, Kyiv, Ukraine

3 Division of Cancer Epidemiology and Genetics, National Cancer Institute, National Institutes of Health, Department of Health and Human Services, Bethesda, Maryland, USA

4 Robert Wood Johnson Medical School, Camden, New Jersey, USA

5 Departments of Pathology and Medicine, College of Physicians and Surgeons, Columbia University, New York, New York, USA

6 Burnasyan Federal Medical Biophysical Centre, Moscow, Russia

<http://dx.doi.org/10.1289/ehp.1204996>

Online 8 November 2012

**Address correspondence to Dr. Lydia B. Zablotska, Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Medicine, University of California San Francisco, 3333 California St., Suite #280, San Francisco, CA 94118, USA. Phone: 1-415-476-4673. Fax: 1-415-563-4602.**

**E-mail: [lydia.zablotska@ucsf.edu](mailto:lydia.zablotska@ucsf.edu)**

**Running title: Radiation-related risks of leukemia after Chernobyl**

**Key words: Chernobyl Nuclear Accident, Chernobyl, Ukraine, 1986; chronic lymphocytic leukemia; leukemia; matched case-control study; radiation; radiation dose response relationship; radiation-induced leukemia.**

### **Acknowledgements and grant information:**

**Funding for this study was provided by the National Cancer Institute (grant CA132918 and contract NO1-CP-21178 to LBZ and Intramural Research Program from the Division of Cancer Epidemiology and Genetics to JHL, MPL, MH, AB, VD, and KM.) Radiation dose reconstruction was partially supported by the Intra-Agency Agreement between the U.S. National Institute of Allergy and Infectious Diseases and the National Cancer**

## **Les radiations et le risque de leucémie lymphoïde chronique et d'autres leucémies chez les liquidateurs de Tchernobyl**

Lydia B. Zablotska,1 Dimitry Bazyka,2 Jay H. Lubin,3 Nataliya Gudzenko,2 Mark P. Little,3 Maureen Hatch,3 Stuart Finch,4 Irina Dyagil,2 Robert F. Reiss,5 Vadim V. Chumak,2 Andre Bouville,3 Vladimir Drozdovitch,3 Victor P. Kryuchkov,6 Ivan Golovanov,6 Elena Bakhanova,2 Nataliya Babkina,2 Tatiana Lubarets,2 Volodymyr Bebesko,2 Anatoly Romanenko,2 Kiyohiko Mabuchi3

1 Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Medicine, University of California San Francisco, San Francisco, California, USA

2 National Research Center for Radiation Medicine, Kiev, Ukraine

3 Division of Cancer Epidemiology and Genetics, National Cancer Institute, National Institutes of Health, Department of Health and Human Services, Bethesda, Maryland, USA

4 Robert Wood Johnson Medical School, Camden, New Jersey, USA

5 Departments of Pathology and Medicine, College of Physicians and Surgeons, Columbia University, New York, New York, USA

6 Burnasyan Federal Medical Biophysical Centre, Moscou, Russie

<http://dx.doi.org/10.1289/ehp.1204996>

mis en ligne le 8 November 2012 / Décembre 2012

**Adresse de correspondance Dr Lydia Zablotska B., Département d'épidémiologie et de Biostatistique, Faculté de Médecine, Université de Californie à San Francisco, 3333 California St., Suite # 280, San Francisco, CA 94118, USA. Téléphone: 1-415-476-4673. Télécopieur: 1-415-563-4602.**

**E-mail: [lydia.zablotska@ucsf.edu](mailto:lydia.zablotska@ucsf.edu)**

**Titre courant: Relation entre radiations et risques de leucémie après Tchernobyl**

**Mots clés: accident nucléaire de Tchernobyl, Tchernobyl, en Ukraine, 1986; leucémie lymphoïde chronique, la leucémie, assortie d'une étude de cas-témoins; rayonnement; relation dose-réponse de dose de rayonnement; leucémie radio-induite.**

### **Remerciements et informations subvention:**

**Le financement de cette étude a été fourni par l'Institut national du cancer (subvention CA132918 et contrat NO1-CP-21178 à LBZ et de recherche intra-muros de la Division of Cancer La dose de rayonnement épidémiologie et de génétique aux LPJ, MPL, MH, AB, VD, et KM.) la reconstruction a été financée en partie par l'accord intra-agences entre les Etats-Unis Institut national des allergies et des maladies infectieuses et le National Cancer Institute (NIAID entente # Y2-AI-5077 et l'accord NCI**

Institute (NIAID agreement #Y2-AI-5077 and NCI agreement #Y3-CO-5117.) At the earlier stages of the study, the U.S. Department of Energy (contract HHSN 261 2004 55796C), the Nuclear Regulatory Commission, and the French Institute for Radiological Protection and Nuclear Safety contributed additional funding. We thank the staff of the National Research Center of Radiation Medicine, Kyiv, Ukraine, and especially study epidemiologists and interviewers, for their dedication and commitment to the success of the study. We express our deep appreciation of the work of the members of the International Hematology Panel: Drs. B. J. Bain, L. Peterson, P. McPhedran, S. N. Gaidukova, and D. F. Gluzman, likewise the members of the Leukemia Advisory Group for their wise counsel: Drs. F. L. Wong, chair, H. Checkoway, K. Eckerman, B. Chabner, and most recently B. Cheson. Finally, we would like to acknowledge Dr. G.R. Howe, one of the original principal investigators of the study, for his contributions to setting up this study and for his foresight in recognizing the future need for accurate cancer diagnosis information and making significant efforts to computerize the Ukrainian Cancer Registry in the early 1990s. Dr. Elaine Ron played a major role in the conduct of this study, but passed away before the preparation of this paper began. We are greatly saddened by her death, and her wisdom and guidance will be greatly missed. We would like to thank Dr. Dale L. Preston for his review of the draft of the manuscript and helpful discussions. The competing financial interests' declaration: The authors declare they have no actual or potential competing financial interests.

**List of abbreviations and definitions:**

**Chornobyl SRU – Chornobyl State Registry of Ukraine**  
**CI – confidence interval**  
**CLL – chronic lymphocytic leukemia**  
**ERR/Gy – excess relative risk per gray**  
**Gy – gray**  
**N.e. – not estimated**  
**Non-CLL – leukemias other than chronic lymphocytic leukemia**  
**PAR – population attributable risks**  
**RADRUE – Realistic Analytical Dose Reconstruction with Uncertainty Estimation**  
**RR – relative risk**  
**UCR – Ukrainian Cancer Registry**

# Y3-CO-5117). Aux premiers stades de l'étude, **le Département américain de l'Énergie (HHSN contrat 261 2004 5579 6C), la Nuclear Regulatory Commission, et l'Institut français de radioprotection et de sûreté nucléaire ont contribué au financement supplémentaire.** Nous remercions le personnel du Centre national de recherche en médecine des rayonnements, Kiev, Ukraine, et en particulier les épidémiologistes et les enquêteurs, pour leur dévouement et leur engagement pour la réussite de l'étude. Nous exprimons notre profonde gratitude pour le travail des membres du Groupe international d'hématologie: Drs. B. J. Bain, L. Peterson, P. McPhedran, S.N. Gaidukova, et DF Gluzman, de même, les membres du Groupe consultatif pour la leucémie leurs sages conseils: Drs. FL Wong, président, H. Checkoway, K. Eckerman, B. Chabner, et la plupart récemment B. Cheson. Enfin, nous tenons à remercier le Dr G.R. Howe, l'un des premiers investigateurs principaux de l'étude, pour ses contributions à la mise en place de cette étude et pour sa prévoyance en reconnaissant la nécessité future d'information sur le cancer et de faire un diagnostic précis d'importants efforts pour informatiser le registre du cancer ukrainienne dans les années 1990. Dr Elaine Ron a joué un rôle majeur dans la conduite de cette étude, mais est décédé avant la préparation de ce document a commencé. Nous sommes profondément attristés par sa mort, et sa sagesse et conseils nous manqueront beaucoup. Nous tenons à remercier le Dr Dale L. Preston pour son examen du projet du manuscrit et des discussions utiles. Les intérêts divergents financiers déclaration: Les auteurs déclarent qu'ils n'ont pas de concurrents réels ou potentiels intérêts financiers.

**Liste des abréviations et définitions:**

**Tchernobyl SRU - Registre d'État d'Ukraine pour Tchernobyl**  
**IC - intervalle de confiance**  
**LLC - leucémie lymphoïde chronique**  
**ERR / Gy - excès de risque relatif par gray**  
**Gy - Gray**  
**N.É. - Non estimé**  
**Non-LLC - leucémies autres que leucémie lymphoïde chronique**  
**RAP - Risques attribuables à la population**  
**RADRUE - reconstruction analytique Réaliste de Dose avec estimation de l'incertitude**  
**RR - risque relatif**  
**UCR - Registre du cancer ukrainien**

## **Abstract**

**Background:** Risks of most types of leukemia from exposure to acute high doses of ionizing

radiation are well known, but risks associated with protracted exposures, and associations between radiation and chronic lymphocytic leukemia (CLL) are not clear.

**Objectives:** To estimate relative risks of CLL and non-CLL from protracted exposures to low-dose ionizing radiation.

**Methods:** A nested case-control study was conducted in a cohort of 110,645 Ukrainian cleanup workers of the 1986 Chernobyl nuclear power plant accident. Cases of incident leukemia diagnosed in 1986-2006 were confirmed by a panel of expert hematologists/hematopathologists.

Controls were matched to cases on place of residence and year of birth. Individual bone marrow radiation doses were estimated by the Realistic Analytical Dose Reconstruction with Uncertainty Estimation (RADRUE) method. A conditional logistic regression model was used to estimate excess relative risk of leukemia per gray (ERR/Gy) of radiation dose.

**Results:** A significant linear dose-response was found for all leukemia (137 cases, ERR/Gy=1.26 (95% confidence interval 0.03, 3.58)). There were non-significant positive dose-responses for both CLL and non-CLL (ERR/Gy=0.76 and 1.87, respectively). In our primary analysis excluding 20 cases with direct in-person interviews <2 years from start of chemotherapy with an anomalous finding of ERR/Gy=-0.47 (<-0.47, 1.02), the ERR/Gy for the remaining 117 cases was 2.38 (0.49, 5.87). For CLL the ERR/Gy was 2.58 (0.02, 8.43) and for non-CLL ERR/Gy was 2.21 (0.05, 7.61). Altogether, 16% of leukemia cases (15% of non-CLL, 18% of CLL) were attributed to radiation exposure.

**Conclusions:** Exposure to low doses and low dose-rates of radiation from post-Chernobyl cleanup work was associated with a significant increase in risk of leukemia, which was statistically consistent with estimates for the Japanese atomic bomb survivors. Based on the primary analysis, we conclude that CLL and non-CLL are both radiosensitive.

## **Résumé**

**Contexte:** Les risques de la plupart des types de leucémie aiguë dus à l'exposition à de fortes doses de rayonnements ionisants sont bien connus, mais les risques associés à des expositions prolongées et les associations entre le rayonnement et la leucémie lymphoïde chronique (LLC) ne sont pas clairs.

**Objectifs:** estimer les risques relatifs de LLC et non-LLC à des expositions prolongées à de faibles doses de rayonnements ionisants.

**Méthodes:** Une étude cas-témoins a été menée dans une cohorte de 110 645 liquidateurs ukrainiens de l'accident de la centrale nucléaire de Tchernobyl en 1986. Des cas de leucémies incidentes diagnostiqués en 1986-2006 ont été confirmés par un groupe d'experts hématologues/hématopathologistes.

Les témoins ont été appariés par cas pour le lieu de résidence et l'année de naissance. Les doses de rayonnement à la moelle osseuse ont été estimées individuellement par la méthode de reconstitution des doses analytique réaliste avec estimation d'incertitude (RADRUE). Un modèle de régression logistique conditionnelle a été utilisé pour estimer l'excès de risque relatif de leucémie par gray (Gy / ERR) de la dose de rayonnement.

**Résultats:** Une dose-réponse linéaire significative a été trouvée pour toutes les leucémies (137 cas, ERR / Gy = 1,26 (95% intervalle de confiance de 0,03, 3,58)). Il y avait des dose-réponse positives non significatives pour les LLC et pour les non-LLC (ERR / Gy = 0,76 et 1,87, respectivement). Dans notre analyse primaire excluant 20 cas avec entrevues directes des personnes à moins de 2 ans à partir du début de la chimiothérapie avec un constatation anormale de ERR / Gy = -0,47 (<-0,47, 1,02), l'ERR / Gy pour les 117 cas restants était de 2,38 (0,49, 5,87). Pour les LLC, l'ERR / Gy est de 2,58 (0,02, 8,43) et pour les non-LLC, l'ERR / Gy était de 2,21 (0,05, 7,61). Au total, 16% des cas de leucémie (15% des non-LLC, 18% de LLC) étaient attribués à l'exposition aux rayonnements.

**Conclusions:** L'exposition à de faibles doses et faibles débits de dose de rayonnement du travail de nettoyage post-Tchernobyl a été associée à une augmentation significative du risque de leucémie, qui était statistiquement cohérente avec les estimations pour les survivants japonais de la bombe atomique. Sur la base de l'analyse primaire, nous concluons que la LLC et les non-LLC sont toutes radiosensibles.

## Introduction

It is well known that there are substantial risks of leukemia associated with exposure to high acute doses of ionizing radiation (UNSCEAR 2008). Risks of leukemia associated with protracted exposures to low doses of radiation, which occur among occupationally exposed nuclear industry workers (Cardis et al. 2007; Muirhead et al. 2009) or the general public living in

areas affected by accidental releases of radioactive materials (Krestinina et al. 2010), have been reported to be of similar magnitude, but several questions remain (Jacob et al. 2009; Richardson 2009; UNSCEAR 2010). Of special concern are radiation-related leukemia risks among those who are engaged in emergency and recovery work after nuclear facility accidents, as the level of exposure can be relatively high. As of 2006, over 500,000 people from Belarus, the Russian Federation and Ukraine had been registered as emergency and recovery workers following the 1986 Chernobyl accident (UNSCEAR 2011).

Although most types of leukemia are known to be radiogenic (Little et al. 1999; Preston et al. 1994), to date very few studies have provided substantial evidence for a radiogenic excess of chronic lymphocytic leukemia (CLL) (UNSCEAR 2008). However, the view that CLL is not caused by radiation has been questioned (Linet et al. 2007; Richardson et al. 2005), and more recent studies based on incident rather than mortality outcomes have suggested a radiation effect on CLL as well as other types of leukemia (Kesminiene et al. 2008; Lane et al. 2010; Mohner et al. 2010; Rericha et al. 2006; Romanenko et al. 2008b).

In our previous study of leukemia occurring between 1986 and 2000 among Chernobyl cleanup workers from Ukraine (Romanenko et al. 2008b), we found a significantly increased risk of leukemia, which was similar in magnitude to the estimate from the Japanese atomic bomb survivors (UNSCEAR 2008). The data indicated elevated risks for both CLL and other leukemias. We therefore extended the study through 2006, with a near doubling of the number of leukemia cases. We herein report results of the analysis of the extended data.

## Methods

### *Study data*

Data were from a nested case-control study in a cohort of 110,645 male Ukrainian workers who were aged 20 to 60 years during cleanup activities in 1986-1990 following the Chernobyl nuclear power plant accident, who were registered in the Chernobyl State Registry of

## Introduction

Il est bien connu qu'il existe des risques substantiels à l'exposition aux hautes doses aiguës de radiations ionisantes (UNSCEAR 2008). Des risques de leucémies associés aux expositions prolongées aux faibles doses de radiation, qui concernent les travailleurs de l'industrie nucléaires professionnellement exposés (Cardis et d'autres. 2007; Muirhead et d'autres. 2009) ou le grand public vivant dans zones affectées par les rejets accidentels de matières radioactives (Krestinina et d'autres. 2010), ont été rapportés être d'une amplitude semblable, mais plusieurs questions demeurent (Jacob et al. 2009; Richardson 2009; UNSCEAR 2010). Des préoccupations particulières existent sur les risques de leucémie due aux radiations parmi ceux qui sont engagés dans le cas d'urgence et le travail de remise en état après des accidents d'installation nucléaire, le niveau d'exposition pouvant être relativement élevé. À partir de 2006, plus de 500,000 personnes de la Biélorussie, la fédération de Russie et l'Ukraine ont été enregistrés comme travailleurs d'urgence et de nettoyage après l'accident de Chernobyl en 1986 (UNSCEAR 2011).

Bien que l'on sache que la plupart des types de leucémie sont radiogéniques (Little et al. 1999; Preston et al. 1994), à ce jour très peu d'études ont fourni des preuves substantielles d'un excès radiogénique de leucémie lymphoïde chronique (LLC) (UNSCEAR 2008). Cependant, l'hypothèse que la LLC n'est pas causée par la radiation a été mise en doute (Linet et al. 2007; Richardson et al. 2005) et des études plus récentes basées sur son occurrence plutôt que sur des résultats de mortalité ont suggéré un effet des radiations sur la LLC aussi bien que sur d'autres types de leucémie (Kesminiene et al. 2008; Lane et al. 2010; Mohner et al. 2010; Rericha et al. 2006; Romanenko et al. 2008b).

Dans notre étude précédente de leucémie survenant entre 1986 et 2000 parmi travailleurs Ukrainiens du nettoyage de Chernobyl (Romanenko et al. 2008b), nous avons trouvé un risque significativement accru de leucémie, qui était d'ampleur semblable à l'évaluation pour les survivants des bombes atomiques japonaises (UNSCEAR 2008). Les données ont indiqué des risques élevés tant pour la LLC que pour d'autres leucémies. Nous avons donc prolongé l'étude jusqu'en 2006, avec à peu près un doublement du nombre de cas de leucémie. Nous rapportons ici les résultats de l'analyse des données prolongées.

## Méthodes

### *Données d'étude*

Les données viennent d'une étude cas-contrôle associée à une cohorte de 110 645 travailleurs ukrainiens masculins âgés de 20 à 60 ans lors des activités de nettoyage en 1986-1990 après l'accident de la centrale nucléaire de Tchernobyl, enregistrés dans le Registre d'État de Tchernobyl de l'Ukraine (SRU) avant 1992 et qui résidaient dans la Ville de Kiev ou dans l'un des cinq oblasts de

Ukraine (SRU) before 1992, and who resided in Kyiv City or in any one of five study oblasts (areas similar to a state or province: Cherkasy, Chernihiv, Dnipropetrovsk, Kharkiv and Kyiv) at the time of registration (Romanenko et al. 2008a).

Potential cases for the period of 1986-2000 were identified among individuals diagnosed with leukemia or from a broad screening list of 99 ancillary conditions that might possibly represent cases of leukemia (including myelodysplasia, non-Hodgkin lymphoma, and multiple myeloma) at all healthcare institutions in the study area, and were used to create a Provisional Leukemia Registry (Romanenko et al. 2008a).

Potential cases during 2001-2006 were identified by linkage of the SRU cohort with the Ukrainian Cancer Registry (UCR), which achieved nationwide coverage in 1997 (Fedorenko et al. 2011). A total of 162 cases of leukemia were confirmed by an International Hematology Panel of five hematologists/hematopathologists (panel members in Acknowledgments). Most cases were confirmed unanimously following initial review of the cytological material and medical records or, lacking such initial unanimity, by a mutually acceptable consensus diagnosis following re-examination of all materials and in-depth discussion between the panel members.

## Page 8

Description of the clinical courses and histological confirmation of the diagnosis from the medical records was available for all cases. Bone marrow aspirates/ biopsy slides and/or peripheral blood smears were available for 113 cases (70%). Acute leukemia types were classified using the WHO system of classification (Jaffe et al. 2001). CLL diagnoses were based on the criteria established by the NCI Working group (Cheson et al. 1996). The diagnostic confirmation rate for CLL (89%) and non-CLL cases (79%) did not differ significantly ( $p=0.103$ ).

With a targeted 5:1 control:case ratio, we used incidence-density sampling to randomly select 5-9 controls for each potential case from members of the cohort who were alive and at risk at the time of the case diagnosis and were matched to the case on place of residence (in one of five oblasts or Kyiv City) and year of birth, regardless of whether the potential control was alive at the time of ascertainment. Among 1,364 selected controls, 901 were interviewed, 215 refused to participate, 213 could not be traced, and 35 moved out of the study regions. Response rates, including untraceable subjects, were 70% for live controls, 49% for next-of-kin and 64% for colleagues responding for deceased controls. There were 677 controls interviewed for 137

l'étude (oblast = approximativement un état ou à une province) : Cherkasy, Chernihiv, Dnipropetrovsk, Kharkiv and Kiev, à l'époque de l'enregistrement (Romanenko et al., 2008 a).

Des cas potentiels pendant période 1986-2000 ont été identifiés parmi des individus diagnostiqués leucémiques ou d'une large liste de sélection de 99 conditions auxiliaires qui pourraient probablement représenter les cas de leucémie (incluant la myélodysplasie, les lymphomes non-Hodgkiniens et les myélomes multiples) dans toutes les institutions de santé de la zone d'étude et ont été utilisées pour créer un Enregistrement Prévisionnel des Leucémies (Romanenko et al. 2008a).

Les cas potentiels entre 2001 et 2006 ont été identifiés par le lien entre la cohorte SRU et l'Enregistrement de Cancer ukrainien (UCR), qui a réalisé la couverture nationale à partir de 1997 (Fedorenko et al. 2011). Un total de 162 cas de leucémies a été confirmé par un Jury d'Hématologie International de cinq membres Hémato-pathologistes (Panel que nous Remercions). La plupart des cas ont été confirmés unanimement après l'examen initial du matériel cytologique et du dossier médical ou, en l'absence d'une telle unanimité au départ, selon un diagnostic de consensus mutuellement acceptable après nouvel examen de tous les matériels et discussion approfondie entre les membres du jury.

## Page 8

La description des évolutions cliniques et la confirmation histologique du diagnostic du dossier médical est disponible pour tous les cas. Des vues d'aspiration/biopsie de la moelle osseuse et/ou de frottis de sang périphériques étaient disponibles pour 113 cas (70 %). Les types de leucémie aigus ont été classifiés selon le système de classification OMS (Jaffe et al. 2001). Les diagnostics de LLC ont été basés sur les critères établis par le Groupe de travail NCI (Cheson et al. 1996). Le taux de confirmation diagnostique pour les LLC (89 %) et les cas non LLC (79 %) n'a pas différé significativement ( $p=0.103$ ).

Avec un ratio contrôle-cas ciblé à 5 pour 1, nous avons utilisé l'échantillonnage de densité d'incidence pour aléatoirement choisir 5-9 contrôles pour chaque cas potentiel des membres de la cohorte qui étaient vivants et en danger au moment du diagnostic de cas et ont été associés au cas du lieu de résidence (dans un de cinq oblasts ou la Ville de Kiev) et l'année de naissance, indépendamment de si le contrôle potentiel était vivant au moment de la régulation. Parmi 1 364 contrôles choisis, 901 ont été interviewé, 215 ont refusé de participer, 213 n'ont pas pu être retrouvés et 35 avaient quitté des régions de l'étude. Les taux de réponse, y compris des sujets non retrouvés, étaient de 70 % pour des contrôles vivants, 49 % pour le plus proche parent et 64 % pour des collègues répondant pour des

confirmed and interviewed leukemia cases. In addition, 224 controls were interviewed for cases that were not subsequently interviewed (directly or by proxy) or not confirmed. We re-matched 186 of the latter controls to confirmed cases using the matching criteria, resulting in a total of 863 controls. We used all 863 controls in the analyses since results with and without the extra controls were similar (data not shown).

A time-and-motion dose reconstruction method, known as Realistic Analytical Dose Reconstruction with Uncertainty Estimation (RADRUE), was developed specifically for this and

for a similar study conducted in Belarus, Russia and Baltic countries (Kesminiene et al. 2008) by an international group of scientists including experts from Belarus, France, Russia, the U.S. and Ukraine (Chumak et al. 2008; Kryuchkov et al. 2009).

It used combined data on work history from dosimetric questionnaires with field radioactivity measurements to estimate individual bone marrow doses for all study subjects. In-person interviews were conducted by trained interviewers and included questions concerning locations of work and residence while in the 30-km exclusion zone around the Chernobyl nuclear power plant, types of work, transportation routes, and corresponding dates. For deceased cases or controls, proxy interviews were conducted with next-of-kin for demographic and medical information and with co-workers for work histories in the 30-km exclusion zone. Proxy interviews were conducted for 69 deceased cases (38 non-CLL and 31 CLL, 50% of all cases) and 43 deceased controls (5% of all controls). Radiation dose estimates were not available for 25 cases (15%) (two were ineligible, 17 could not be traced, four refused to complete the dosimetry questionnaire, and two had poor quality of interview response). Response rates were 96% for live cases and 79% for next-of-kin and colleagues responding for deceased cases.

The present study thus included 137 confirmed cases with radiation dose estimates, 79 CLL and 58 non-CLL cases (6 with acute lymphocytic leukemia, 16 with acute myeloid leukemia, 7 with acute leukemia, not otherwise specified (NOS), 24 chronic myeloid leukemia and 5 with other chronic leukemia (2 large granular lymphocyte leukemia - NK cell type, and 3 large granular lymphocyte leukemia -T cell type)).

The protocol for the study was approved by the Institutional Review Boards of the U.S.

contrôles décédés. Il y a eu 677 contrôles interviewés pour 137 cas de leucémie confirmés et interviewés. De plus, 224 contrôles ont été interviewés pour les cas qui n'ont pas été par la suite interviewés (directement ou par procuration) ou non confirmés. Nous avons regroupé à nouveau 186 des derniers contrôles aux cas confirmés utilisant les critères correspondants, aboutissant à un total de 863 contrôles. Nous avons utilisé tous les 863 contrôles dans les analyses puisque les résultats avec et sans les contrôles supplémentaires étaient semblables (données non exposées).

Une méthode de reconstruction de dose en période et intensité, connue comme Reconstruction d'Analyse de Dose Réaliste avec Évaluation d'Incertitude (RADRUE), a été développée spécifiquement pour ceci et pour une étude semblable conduite en Biélorussie, Russie et pays Baltes (Kesminiene et al. 2008) par un groupe international de scientifiques incluant experts de Biélorussie, France, Russie, États-Unis et Ukraine (Chumak et al. 2008; Kryuchkov et al. 2009).

Elle a utilisé des données combinées sur l'histoire de travail à partir de questionnaires dosimétriques avec des mesures de radioactivité de terrain pour évaluer les doses individuelles à la moelle osseuse pour tous les sujets d'étude. Les interviews personnelles ont été conduites par des enquêteurs formés et des questions ont été incluses concernant les lieux de travail et de résidence à l'intérieur de la zone d'exclusion des 30-km autour de la centrale nucléaire de Tchernobyl, les types de travail, les trajets de transport et les dates correspondantes. Pour les cas décédés ou les contrôles, les entretiens par procuration ont été conduits avec un proche parent pour des informations démographiques et médicales et avec des camarades de de travail pour l'historique des travaux dans la zone d'exclusion des 30 km. Les entretiens par procuration ont été conduits pour 69 cas décédés, (38 non-LLC et 31 LLC, 50 % d'autres cas) et 43 contrôles décédés(5 % de tous les contrôles). Les évaluations de dose de radiation n'étaient pas disponibles pour 25 cas (15 %) (deux étaient inéligible, 17 ne pouvaient pas être reconstitués, quatre ont refusé de compléter le questionnaire de dosimétrie et deux avaient une mauvaise qualité de réponse à l'entretien). Les taux de réponse étaient de 96 % pour les cas en vie et 79 % pour in proche parent et des collègues répondant pour des cas décédés.

L'étude présente a ainsi inclus 137 cas confirmés avec des évaluations de dose de radiation, 79 LLC et 58 cas non-LLC (6 avec leucémie lymphoïde aiguë, 16 avec leucémie myéloïde aiguë, 7 avec leucémie aiguë, Non Spécifiée Autrement (NSA), 24 leucémies myéloïdes chroniques et 5 avec d'autres leucémies chroniques (2 leucémies à grands lymphocytes granuleux - de type cellulaire NK et 3 leucémies à grands lymphocytes granuleux- de type cellulaire T)).

Le protocole de l'étude a été approuvé par les Comités de Révision Institutionnelle du National Cancer Institute des États-Unis, l'École de Médecine de l' Université de

National Cancer Institute, University of California San Francisco School of Medicine and the Research Center for Radiation Medicine in Ukraine. All participants gave written informed consent.

## Page 10

### *Statistical analysis*

As with the previous study (Romanenko et al. 2008b), we fitted a conditional logistic regression model that assumed a linear dose-response relationship, although we evaluated several alternative forms, including linear-quadratic, exponential and power models.

The model was fitted by maximum likelihood (McCullagh and Nelder 1989) using EPICURE statistical package (Preston et al. 1993). The excess relative risk per gray (ERR/Gy) computed by this model is an estimate of the excess risk associated with exposure to 1 Gy relative to no radiation exposure.

We also estimated relative risks (RR) for radiation dose categories. Using likelihood ratio tests, we examined the potential modifications of association between radiation and the disease outcomes by means of interaction terms between radiation dose (continuous) and indicator terms for categorical variables (leukemia subtype, proxy status, 0-1 vs. 2-15 years from start of chemotherapy to direct interview and type of work performed in the 30-km Chornobyl zone) or continuous variables (year of case diagnosis, time since first exposure and age at first exposure), although for ease of presentation, the ERR/Gy estimates are shown for categories of continuous variables. The population attributable risks (PAR) of all leukemia, CLL, and non-CLL were estimated as the reduction in the leukemia risk after elimination of radiation exposure as a fraction of the total leukemia risk:

$$PAR = \sum_k P_k * (RR_k - 1) / \sum_k P_k * RR_k, [1]$$

where  $k = 0, 1, \dots, 100$ , and where  $P_k$  and  $RR_k$  are the proportion and model-based estimates of relative risk at the  $k$ th percentile dose level. For these computations, we approximated the bone marrow dose distribution by using percentiles. Confidence limits for PAR were based on the substitution method (Daly 1998).

## Page 11

The analyses in this report were based on the cumulative doses derived as the sums of the arithmetic means of the annual 1986-1990 bone marrow doses estimated by generating 10,000 realizations of dose predictions from the RADRUE method (Chumak et al. 2008). We assessed lag interval, a period of recent exposure assumed unrelated to disease, for the calculation of cumulative dose from 1986 to 1990 in 1-year increments between 0 and 10 years. The

Californie à San Francisco et le Centre de recherche pour la Médecine des Radiation en Ukraine. Tous les participants ont donné un accord écrit motivé.

## Page 10

### *Analyse statistique*

Comme avec l'étude précédente (Romanenko et al. 2008 b), nous avons adopté un modèle de régression logistique conditionnelle qui suppose une relation dose-réponse linéaire, bien que nous ayons évalué plusieurs formes alternatives, y compris linéaire-quadratique, exponentielle et des modèles de puissance.

Le modèle a été adapté avec la probabilité maximale (McCullagh et Nelder, 1989) en utilisant l'ensemble statistique ÉPICURE (Preston et al. 1993). Le risque relatif d'excès par gray (ERR/Gy) calculé par ce modèle est une estimation du risque d'excès associé à l'exposition à 1 Gy par rapport à l'absence d'irradiation. Nous avons aussi évalué des risques relatifs (RR) pour des catégories de dose de radiation. En utilisant des tests de ratio de probabilité, nous avons examiné les modifications potentielles de l'association entre la radiation et l'apparition de la maladie, au moyen des termes d'interaction entre la dose de radiation (continue) et des termes d'indicateur pour des catégories de variables (sous-type de leucémie, statut du proche, nombre d'années depuis le début de la chimiothérapie : 0-1 ou 2-15 ans, pour diriger l'entretien et type de travail exécuté dans la zone des 30 km de Tchernobyl) ou des variables continues (année de diagnostic du cas, temps depuis la première exposition et âge à la première exposition), bien que pour la facilité de présentation les estimations d'ERR/GY soient montrées pour des catégories de variables continues. Les Risques Assignable à la Population (RAP) de toutes les leucémies, LLC et non-LLC ont été évalués comme la réduction du risque de leucémie, après l'élimination de l'exposition à l'irradiation, comme une fraction du risque total de leucémie :

$$RAP = \sum_k P_k * (RR_k - 1) / \sum_k P_k * RR_k, [1]$$

où  $k = 0, 1, \dots, 100$ , et où  $P_k$  et  $RR_k$  sont la proportion et les évaluations basées sur le modèle de risque relatif au niveau de dose de percentile  $k$ th. Pour ces calculs, nous avons effectué l'approximation de la distribution de dose à la moelle osseuse en utilisant les percentiles. Les limites de confiance pour les RAP ont été basées sur la méthode de substitution (Daly 1998).

## Page 11

Les analyses dans ce rapport ont été basées sur les doses cumulatives dérivées des sommes des moyennes arithmétiques des doses à la moelle osseuse annuelles de 1986-1990 évaluées en produisant 10 000 réalisations de prédictions de dose par la méthode RADRUE (Chumak et al. 2008). Nous avons évalué l'intervalle de décalage, une période d'exposition récente étant considérée comme sans rapport avec la maladie, pour le calcul de dose cumulative de 1986 à 1990 dans des incréments de 1 ans entre 0 et 10 ans. La déviance,

deviance, a measure of model fit, was minimized for both CLL and non-CLL analyses when we set the lag interval to either 1 or 2 years (see Supplemental Material, Table S1), although the deviances were very similar for up to a lag of 5 years. When 20 cases interviewed <2 years from start of chemotherapy were excluded, the optimal lag both for CLL and non-CLL was 2 years.

Choice of lag had little effect on the risk estimates (results not shown). Since various other bodies (BEIR VII-phase II 2005; UNSCEAR 2008) recommend a lag of 2 years for non-CLL, we lagged radiation doses by 2 years in all analyses.

Tests of all hypotheses were based on likelihood ratio tests. All tests were two-sided with a specified type I error of 0.05 and confidence intervals for risk estimates were derived from the profile-likelihood (McCullagh and Nelder 1989). If the likelihood being sought for a lower bound estimate did not converge, it was given by  $<-1/D_{max}$ , where  $D_{max}$  was the maximum radiation dose.

## Results

The age at diagnosis of 137 cases ranged from 25 to 78 years (median=56) and the corresponding age for 863 controls ranged from 25 to 79 years (median=55). Mean estimated bone marrow radiation doses and standard deviations (SD) for cases and controls were 132.3 mGy (342.6) and 81.8 mGy (193.7), respectively (Table 1).

### Page 12

Seventy-eight percent of study participants had bone marrow doses below 100 mGy and 87% below 200 mGy. Cases and controls did not differ significantly by urban vs. rural residential status at the time of interview, age at first radiation exposure in the 30-km Chernobyl zone, or education; however, more cases than controls were proxy-interviewed ( $p < 0.001$ ) (Table 1). Cases and controls did not differ significantly by calendar year of first cleanup mission, type of work or total number of missions, or by self-reported smoking, alcohol consumption, medical or diagnostic radiation exposures, or occupational exposures to chemicals or radiation before and after the Chernobyl accident (results not shown). Thirty-eight percent of cleanup workers were in the 30-km zone around the Chernobyl nuclear power plant for over two months (median time in the zone for all workers=35 days, range 1-1,711 days, similar for cases and controls  $p$  Wilcoxon=0.729).

For all leukemias, we found a significant positive association with continuous radiation dose with an estimated ERR/Gy=1.26 (95% CI:

une mesure du modèle voulu, a été minimisée tant pour les LLC que pour les analyses de non-LLC quand nous mettons l'intervalle de décalage à 1 ou 2 ans (voir le Matériel Supplémentaire, Table S1), bien que les déviations soient très semblables jusqu'à un décalage de 5 ans. Quand les 20 cas interviewés moins de 2 ans après le début de la chimiothérapie ont été exclus, le décalage optimal, tant pour les LLC que pour les non-LLC, était de 2 ans.

Le choix du décalage avait peu d'effet sur les évaluations de risque (résultats non montrés). Puisque divers autres organismes (BEIR VII-PHASE II 2005; UNSCEAR 2008) recommandent un décalage de 2 ans pour les non-LLC, nous avons séparé les doses de radiation par 2 ans dans toutes les analyses.

Les tests de toutes les hypothèses ont été basés sur des tests de ratio de probabilité. Tous les tests étaient couplés deux à deux avec une erreur spécifique de type I de 0,05 et les intervalles de confiance pour les évaluations de risque sont dérivés de la probabilité de profil (McCullagh et Nelder, 1989). Si la probabilité recherchée pour un lien estimé plus bas ne convergeait pas, elle était donnée par  $<-1/D_{max}$ , où  $D_{max}$  était la dose de radiation maximale.

## Résultats

L'âge au diagnostic des 137 cas est de 25 à 78 ans (médiane=56) et l'âge correspondant pour 863 contrôles est de 25 à 79 ans (médiane=55). Les doses moyennes d'irradiation de la moelle osseuse évaluées et les écarts-types [Déviation Standard] (SD) pour les cas et les contrôles étaient respectivement de 132.3 mGy (342,6) et 81.8 mGy (193,7) (Tableau 1).

### Page 12

78% des participants de l'étude avaient des doses à la moelle osseuse au-dessous de 100 mGy et 87 % au-dessous de 200 mGy. Les cas et des contrôles ne diffèrent pas significativement par le statut de résidence urbain *versus* rural au moment de l'entretien, ni l'âge de la première exposition aux radiations dans la zone des 30 km de Tchernobyl, ni l'éducation; cependant, plus de cas que des contrôles ont été interviewés par procuration ( $p < 0.001$ ) (Tableau). Les cas et des contrôles n'ont pas différencié significativement par l'année civile de la première mission de nettoyage, le type de travail ou le nombre total de missions, ou par le fait de fumer rapporté par eux-même, la consommation d'alcool, des irradiations médicales ou diagnostiques, ou des expositions professionnelles aux produits chimiques ou aux radiations avant et après l'accident de Tchernobyl (résultats non montrés). Trente-huit pour cent des ouvriers de nettoyage ont été dans la zone des 30 km autour de la centrale nucléaire de Tchernobyl pendant plus de deux mois (séjour moyen dans la zone pour tous les travailleurs=35 jours, intervalle de 1 à 1 711 jours, semblable pour des cas et des contrôles ( $p$  Wilcoxon=0.729).

Pour toutes les leucémies, nous avons trouvé une association positive significative avec la dose de



0.03, 3.58,  $p=0.041$ ) (Table 2). However, preliminary analysis identified a significant ( $p=0.021$ ) difference in the dose-response for 20 cases (6 non-CLL and 14 CLL) with direct in-person interviews <2 years from start of chemotherapy compared with other cases (ERR/Gy=-0.47, 95% CI: <-0.47, 1.02,  $p=0.244$  for 20 cases vs. ERR/Gy=2.38, 95%CI: 0.49, 5.87,  $p=0.004$  for the remaining 117 cases, Table 2 and Supplemental Material, Table S2). Due to this marked disparity, we limited our primary analyses to cases who were interviewed 2-15 years after start of chemotherapy, did not have chemotherapy, or for whom proxy interviews were used and their matched controls (85% of all cases and 83% of all controls). Relative risks increased with increasing radiation dose for all leukemia (Figure 1). Tests for quadratic, exponential or power deviations from the linear dose-response shown in Figure 1 were not significant ( $p=0.927$ ,  $p=0.917$ ,  $p=0.267$ , respectively).

### Page 13

The dose-responses increased significantly for both non-CLL (ERR/Gy = 2.21, 95% CI: 0.05, 7.61,  $p=0.039$ ) and CLL (ERR/Gy = 2.58, 95% CI: 0.02, 8.43,  $p=0.047$ ) subtypes, with tests for interaction consistent with homogeneity ( $p=0.888$ ) (Table 2).

There was no significant difference in ERR/Gy estimates by proxy or direct interviews ( $p=0.420$ ), calendar period of diagnosis ( $p=0.141$ ) or type of work performed in the 30-km Chernobyl zone ( $p=0.711$ ) (Table 2). Although also not significant, ERR/Gy estimates tended to decrease with increasing time (years) from first radiation exposure in the Chernobyl zone and to increase with increasing age at first exposure ( $p=0.162$ ,  $p=0.249$ , respectively) (Table 2). The proportion of proxy vs. direct interviews decreased over time (60.0%, 73.9%, 55.6%, and 54.2% for cases diagnosed in 1986-1989, 1990-1994, 1995-2000, and 2001-2006, respectively).

We estimated that approximately 16 percent of all leukemia cases in our Chernobyl cleanup worker population over a period of 20 years of follow-up (PAR=16.4%, 95% CI: 3.9, 32.6) were attributable to radiation exposure from the Chernobyl accident. The majority of the PAR arose from dose groups of <200 mGy in which there were large numbers of cleanup workers (Figure 2). Proportions of non-CLL and CLL cases attributable to radiation were similar, with a PAR of 15.4% (95% CI: 0.4, 38.5) and 17.5% (95% CI: 0.2, 41.0), respectively.

For completeness, we evaluated modifications of the ERR/Gy presented in Table 2 using all case and control data (Supplemental Material, Table

radiation continue avec une estimation ERR/GY=1.26 (95 % CI : 0.03, 3.58,  $p=0.041$ ) (Table 2). Cependant, l'analyse préliminaire a identifié une différence significative ( $p=0.021$ ) dans la réponse de dose pour 20 cas (6 non-LLC et 14 LLC) parmi les cas interviewés en personne de moins de 2 ans depuis le début de la chimiothérapie comparés avec les autres cas (ERR/Gy = -0.47, 95 % CI : <-0.47, 1.02,  $p=0.244$  pour 20 cas contre ERR/Gy=2.38, 95%CI : 0.49, 5.87,  $p=0.004$  pour les 117 cas restants, (Table 2 et Matériel Supplémentaire, Table S2). En raison de cette disparité marquée, nous avons limité nos analyses principales(primaires) aux cas(affaires) qui ont été interviewés 2-15 ans après le début de chimiothérapie, n'avait pas de chimiothérapie, ou pour qui les entretiens(interviews) de procuration(proxy) ont été utilisés et leurs contrôles correspondus (85 % de tous les cas(affaires) et 83 % de tous les contrôles). Des risques relatifs ont augmenté avec la dose de radiation croissante pour toute la leucémie (Figure 1). Les tests quadratique, exponentiel ou des écarts de puissance de la réponse de dose linéaire montrée dans la Figure 1 n'étaient pas significatifs ( $p=0.927$ ,  $p=0.917$ ,  $p=0.267$ , respectivement).

### Page 13

Les réponses de dose ont augmenté significativement pour les deux sous\_types non-LLC (ERR/Gy = 2.21, 95 % CI : 0.05, 7.61,  $p=0.039$ ) et LLC (ERR/Gy = 2.58, 95 % CI : 0.02, 8.43,  $p=0.047$ ), avec tests sur interaction compatible avec homogénéité ( $p=0.888$ ) (Tableau 2). Il n'y avait aucune différence significative dans des évaluations d'ERR/GY par procuration ou par entretiens directs ( $p=0.420$ ), la période de calendrier du diagnostic ( $p=0.141$ ) ou le type de travail exécuté dans la zone des 30 km de Tchernobyl ( $p=0.711$ ) (Table 2). Bien qu'aussi non significatif, l'ERR/Gy des évaluations tendait à diminuer avec les années de la première irradiation dans la zone de Tchernobyl et augmenter avec l'âge croissant à la première exposition ( $p=0.162$ ,  $p=0.249$ , respectivement) (Table 2). La proportion de procuration vs. entretiens directs a diminué au fil du temps (60.0 %, 73.9 %, 55.6 % et 54.2 % pour des cas diagnostiqués en 1986-1989, 1990-1994, 1995-2000 et 2001-2006, respectivement).

Nous avons évalué qu'approximativement 16 pour cent de tous les cas de leucémie dans notre population de travailleur de nettoyage de Tchernobyl pour la durée de suivi de 20 ans (PAR=16.4 le %, 95 % CI : 3.9, 32.6) étaient attribuable à l'irradiation de l'accident de Tchernobyl. La majorité des RAP a résulté des groupes de dose < 200 mGy dans lesquels il y avait un grand nombre de travailleurs de nettoyage (Figure 2). Les proportions de cas non-LLC et LLC attribuables à la radiation étaient semblables, avec un RAP de 15.4 % (95 % CI : 0.4, 38.5) et 17.5 % (95 % CI : 0.2, 41.0), respectivement.

Pour la perfection, nous avons évalué les modifications de l'ERR/GY présenté dans le Tableau 2 en utilisant tous les cas et les données de contrôle (Matériel Supplémentaire, Tableau S2). En général, les résultats

S2). In general, results using the full dataset were consistent with the primary analysis. However, the ERR/Gy for CLL (0.76, 95% CI: <-0.38, 3.84,  $p=0.352$ ) was lower than the estimated ERR/Gy for CLL from our primary analysis excluding 14 CLL cases (2.58, 95% CI: 0.02, 8.43,  $p=0.047$ ). In the analysis using the full dataset, as in the primary analysis, the ERRs were not significantly different between CLL and non-CLL outcomes ( $p=0.536$ ).

## Page 14 Discussion

The present study reports several important findings concerning the late effects of ionizing radiation exposure. First, our results confirm and significantly strengthen the evidence from our previous study (Romanenko et al. 2008b) that showed significant associations between protracted radiation exposure at low doses and leukemia incidence. Increased risks of leukemia, although not statistically significant, were also reported from a study of Chernobyl cleanup workers from Belarus, Russia and Baltic countries (Kesminiene et al. 2008).

Second, our results indicate that radiation risk estimates are elevated for both CLL and non-CLL. Generally, assessment of radiation risks of cancer and leukemia from exposures to low or protracted radiation doses derives from extrapolation of risks from epidemiological studies of populations exposed to single or high doses (e.g., studies of Japanese atomic bomb survivors and of medically exposed individuals) (UNSCEAR 2008). It has been assumed that protraction of radiation dose results in a reduction of adverse biological effects, and an important uncertainty involved in these extrapolations relates to the risk associated with acute vs. protracted exposure.

The mean cumulative radiation doses (0.092 Gy) received by the Chernobyl cleanup workers were lower than in the atomic-bomb survivors study (0.24 Gy) (UNSCEAR 2008) and the ERR/Gy estimate of 2.21 (95% CI: 0.05, 7.61) for non-CLL was lower than the ERR/Gy of 3.98 (90% CI: 2.32, 6.45) for exposure at 40+ years of age that can be estimated from the atomic bomb survivor data, although the estimates are comparable given the range of statistical uncertainty.

Chernobyl cleanup workers had higher radiation doses than those reported in other studies of incident leukemia after protracted radiation exposures, e.g., UK (mean=0.025 Gy) (Muirhead et al. 2009) or Canadian (0.007 Sv) (Sont et al. 2001) radiation workers, Eldorado (0.052 Sv) (Lane et al. 2010) or East German (0.024 Gy) (Mohner et al. 2010) uranium miners, and relative risks of non-CLL leukemia

utilisant l'ensemble de données complètes étaient compatibles avec l'analyse principale. Cependant, l'ERR/GY pour les LLC (0.76, 95 % CI : <-0.38, 3.84,  $p=0.352$ ) était inférieur à l'ERR/GY évalué pour les LLC de notre analyse principale en excluant 14 cas de LLC (2.58, 95 % CI : 0.02, 8.43,  $p=0.047$ ). Dans l'analyse utilisant l'ensemble de données complètes, comme dans l'analyse principale, les ERRs n'étaient pas significativement différents entre les résultats des LLC et des non-LLC ( $p=0.536$ ).

## Page 14 Discussion

L'étude présente rapporte plusieurs découvertes importantes concernant les effets tardifs de l'exposition aux radiations ionisantes. D'abord, nos résultats confirment et renforcent significativement l'évidence de notre étude précédente (Romanenko et al. 2008 b) qui a montré des associations significatives entre l'irradiation prolongée aux faibles doses et l'incidence de leucémie. Les risques accrus de leucémie, bien que non statistiquement significatif, ont été aussi rapportés pour une étude sur les travailleurs de nettoyage de Tchernobyl de Biélorussie, Russie et des pays Baltes (Kesminiene et al. 2008).

Deuxièmement, nos résultats indiquent que les évaluations de risque de radiation sont élevées tant pour la LLC que pour les non-LLC. Généralement, l'évaluation des risques de cancer et leucémie pour l'exposition aux doses de radiation faibles ou prolongées est obtenue par l'extrapolation de risques des études épidémiologiques de populations exposées à une dose unique ou élevée (par exemple, les études de survivants japonais des bombes atomiques et d'individus médicalement exposés) (UNSCEAR 2008). On a supposé que la prolongation de dose de radiation aboutit à une réduction d'effets biologiques défavorables et une incertitude importante, impliquée dans ces extrapolations, touche au risque associé à [une dose] aiguë *versus* une exposition prolongée.

Les doses de radiation cumulatives moyennes (0.092 Gy) reçues par les travailleurs de nettoyage de Tchernobyl étaient inférieures à celles de l'étude de survivants de bombe atomique (0.24 Gy) (UNSCEAR 2008) et l'évaluation de ERR/Gy de 2.21 (95 % CI : 0.05, 7.61) pour les non-LLC était inférieure à l'ERR/GY de 3.98 (90 % CI : 2.32, 6.45) pour l'exposition à + de 40 ans qui peut être évaluée à partir des données de survivants des bombes atomiques, bien que les évaluations soient comparables en données de rang d'incertitude statistique.

Les travailleurs de nettoyage de Tchernobyl avaient des doses de radiation plus hautes que celles rapportées dans d'autres études de leucémie incidentes après des irradiations prolongées, par exemple, au Royaume-Uni (moyenne=0.025 Gy) (Muirhead et al. 2009) au Canada (0.007 Sv) (Sont et al. 2001) des travailleurs sous radiations, Eldorado (0.052 Sv) (Lane et al. 2010) ou des mineurs de l'uranium en Allemagne de l'Est (0.024 Gy) (Mohner et al. 2010) et les risques relatifs de la leucémie

were generally comparable (ERR/Gy=1.78, 90% CI: 0.17, 4.36 for UK and ERR/Gy=2.7, 90% CI: <0, 18.8 for Canadian radiation workers).

Radiation-related risks of incident leukemia in the cohort of Techa River residents exposed to radioactive releases from the Mayak nuclear facility were higher but statistically comparable to the risks estimated in our study (ERR/Gy=4.9, 95% CI: 1.6, 14.3) (Krestinina et al. 2010), possibly related to the fact that 92% of their bone marrow dose (mean=0.30 Gy) was due to internal exposures to strontium.

We estimated similar radiation-related risks for CLL and non-CLL in our primary analysis after excluding a subset of cases with interviews <2 years from start of chemotherapy.

The associations were attenuated when all cases were included in the analysis, particularly for CLL, but the ERRs for CLL and non-CLL were not significantly different in both analyses.

The majority of epidemiological studies of radiation-exposed populations, whether from occupational or environmental exposures (Cardis et al. 2007; UNSCEAR 2008), or from therapeutic exposures (Boice et al. 1987; Curtis et al. 1994; Damber et al. 1995) have reported no excess of CLL. In reviewing the epidemiology and etiology of CLL, Linet *et al* (Linet et al. 2007) and Richardson *et al* (Richardson et al. 2005) stressed the need for special care to ascertain CLL cases, especially when relying on information from death certificates, because of the dormant characteristics of this type of leukemia. It is thus pertinent that the recently emerging evidence of a radiogenic etiology for CLL derives mainly from incidence studies. In particular, indications for increased risks of CLL from radiation exposure have come from incidence studies of Chernobyl cleanup workers from Belarus, the Russian Federation and Baltic countries (Kesminiene et al. 2008) and from uranium miners with exposures to alpha particles and gamma radiation in Czechoslovakia, Germany, and Canada (Lane et al. 2010; Mohner et al. 2010; Rericha et al. 2006). On the other hand, radiation and CLL were not associated based on analyses of incidence data in UK radiation workers (Muirhead et al. 2009) or the Techa River residents (Krestinina et al. 2010). The inconsistent results from studies of various exposed groups are puzzling, possibly implying diagnostic variability between the studies, and indicate the need for more intensive investigations in these and other irradiated populations.

While B-cell derived CLL may differ from other types of leukemia in etiology and pathogenesis, there is biological plausibility for the radiogenic

non-LLC étaient généralement comparables (ERR/Gy=1.78, 90 % CI : 0.17, 4.36 pour le Royaume-Uni et ERR/GY=2.7, 90 % CI : < 0, 18.8 pour travailleurs sous radiation canadiens).

Les risques liés aux radiations de leucémie incidente dans la cohorte des résidents de la rivière Techa exposés aux rejets radioactifs de l'installation nucléaire Mayak étaient plus élevés, mais statistiquement comparables avec les risques évalués dans notre étude (ERR/Gy=4.9, 95 % CI : 1.6, 14.3) (Krestinina et al. 2010), ce qui est probablement lié au fait que 92 % de leur dose à la moelle osseuse (moyenne=0.30 Gy) ont été dus aux expositions internes au strontium.

Nous avons évalué des risques similaires de la radiation pour les LLC et les non-LLC dans notre première analyse après exclusion d'un sous-ensemble de cas avec des entretiens ayant lieu moins de 2 ans après le début de la chimiothérapie.

Les associations ont été atténuées quand tous les cas ont été inclus dans l'analyse, particulièrement pour les LLC, mais le ERRs pour les LLC et les non-LLC n'était pas significativement différent dans les deux analyses.

La majorité des études épidémiologiques de populations exposées aux radiations, à partir d'expositions au travail ou environnementales (Cardis et al., 2007; UNSCEAR 2008), ou par expositions thérapeutiques (Boice et al., 1987; Curtis et al., 1994; Damber et al., 1995) n'ont rapporté aucun excès de LLC. En examinant l'épidémiologie et l'étiologie des LLC (Linet et al., 2007; Richardson et al. 2005), on insiste sur la nécessité de prêter une attention spéciale à vérifier les cas de LLC, spécialement quand on se fie aux certificats de décès, du fait que ce type de leucémie peut être en rémission (quiescente). Il est donc pertinent que l'évidence qui est apparue récemment d'une étiologie radiogénique des LLC dérive principalement des études de taux. En particulier, les indications pour une augmentation des risques de LLC due aux expositions aux radiations sont apparues suite aux études de taux des travailleurs de nettoyage de Tchernobyl venus de Biélorussie, Fédération de Russie et pays Baltes (Kesminiene et al., 2008) et des mineurs d'uranium avec exposition aux particules alpha et aux radiations gamma en Tchécoslovaquie, Allemagne et Canada (Lane et al., 2010; Mohner et al., 2010; Rericha et al., 2006). D'un autre côté, l'irradiation et la LLC n'étaient pas associées selon les analyses de données de taux parmi les travailleurs sous radiations du Royaume Uni (Muirhead et al., 2009) ou les résidents de la rivière Techa (Krestinina et al., 2010). Les résultats contradictoires des études de groupes à expositions variées sont déroutants, s'expliquant peut-être par une variabilité de diagnostic entre les études, et indiquent le besoin de recherches plus intensives parmi elles et pour d'autres populations irradiées.

Alors que les LLC à cellules B peuvent différer des autres types de leucémies en étiologie et en pathogénèse, il y a

potential for CLL. Mature B-cell CLLs are clonal proliferations of B-cells at various stages of differentiation, and the initiating genetic lesions can occur in immature bone marrow B-cells (Chiorazzi et al. 2005). Recent studies reported marked similarities in somatic mutations of CLL and other leukemias (Richardson et al. 2005). Also, it is possible that radiation may trigger the progression of benign monoclonal B-cell lymphocytosis, a putative precursor to CLL (Linnet et al. 2007).

The strengths of this study include the large number of cases compared to studies of high- and moderate-dose exposures and of low-dose exposures among occupationally exposed workers, the selection of cases and controls from within a large cohort of cleanup workers of the 1986 Chernobyl nuclear power plant accident from Ukraine, the wide and rigorous search for diagnoses of leukemia, and confirmation of all diagnoses by a panel of hematologists and hematopathologists based on medical records, that were available for all cases, and biological materials, including bone marrow aspirates/ biopsy slides and/or peripheral blood smears, that were available for 113 cases (70%). In particular, the diagnostic confirmation rates for CLL (89%) and non-CLL cases (79%) were high and comparable. In a study of cleanup workers from Belarus, Russia and Baltic countries (Kesminiene et al. 2008), slides and case notes were available for review for 73% of cases, but 15% of the material submitted for review was judged to be inadequate for diagnosis. The interview participation rates in our study for both cases and controls as well as for alive subjects and proxies for deceased study subjects were reasonable.

To minimize potential biases, interviewers were not aware of case-control status and were carefully trained not to ask probing questions beyond those listed on the questionnaire. Similarly, doses were estimated without knowledge of case-control status and members of the hematology panel did not know the radiation dose of cases under review. Finally, the information collected during interviews allowed us to estimate the effects of a number of potential confounders not generally available in other studies of cleanup workers (Ivanov 2007).

As in many retrospective case-control studies, recall bias can lead to biased estimation of radiation doses and is a concern in the present study.

However, repeat interviews of alive subjects suggested good recall of missions within the Chernobyl cleanup zone (Kryuchkov et al. 2009).

une possibilité biologique de potentiel radiogénique des LLC. Les LLC à cellules B matures sont des proliférations clonales de cellules B à des stades différents de différenciation et les lésions génétiques déclenchantes peuvent se manifester chez les cellules B médullaires immatures (Chiorazzi et al., 2005). Des études récentes ont rapporté des similarités marquées dans les mutations somatiques des LLC et des autres leucémies (Richardson et al., 2005). Il est aussi possible que l'irradiation puisse déclencher la progression d'une lymphocytose monoclonale bénigne à cellules B, un précurseur supposé des LLC (Linnet et al., 2007).

Les forces de cette étude incluent le grand nombre de cas comparés aux études d'expositions à des doses élevées à modérées et d'expositions à faible dose parmi des travailleurs professionnellement exposés, la sélection de cas et de contrôles parmi une importante cohorte de travailleurs de nettoyage de l'accident de la centrale nucléaire de Tchernobyl 1986 en Ukraine, la recherche large et rigoureuse des diagnostics de leucémie et la confirmation de tous les diagnostics par un jury d'hématologistes et hématopathologistes, basée sur le dossier médical, qui était disponible pour tous les cas, et sur des matériels biologiques, incluant vues d'aspiration/biopsie de moelle osseuse, et-ou frottis de sang périphérique, qui étaient disponibles pour 113 cas (70%). En particulier, les taux de confirmation diagnostique pour les LLC (89 %) et des cas non-LLC (79 %) étaient élevés et comparables. Dans une étude de travailleurs de nettoyage de Biélorussie, Russie et pays Baltes (Kesminiene et al. 2008), les diapositives et le dossier étaient disponibles pour réexamen dans 73 % des cas, mais 15 % du matériel soumis pour réexamen a été jugé inadéquat pour le diagnostic. Les taux de participation aux interview de notre étude tant pour des cas que pour les contrôles aussi bien pour des sujets vivants que pour les procurations pour les sujets décédés étaient raisonnables.

Pour minimiser des biais potentiels, les enquêteurs n'ont pas été au courant du statut cas-contrôle et ont été soigneusement formés à ne pas poser des questions hors celles inscrites sur le questionnaire.

De même les doses ont été évaluées sans connaissance de statut cas-contrôle et les membres du panel d'hématologues n'ont pas connu la dose de radiation de cas examiné. Enfin, les informations rassemblées pendant des entretiens nous ont permis d'évaluer les effets d'un certain nombre d'éléments potentiellement co-déclenchants [les leucémies], généralement non disponible dans d'autres études de travailleurs de nettoyage (Ivanov 2007).

Comme dans beaucoup d'études rétrospectives cas-contrôles, le biais de rappel peut mener à l'évaluation biaisée de doses de radiation et est une préoccupation dans l'étude présente.

Cependant, les entretiens répétés avec les sujets en vie ont suggéré un bon souvenir des missions dans la zone

Fifty percent of case information was provided by proxy interviews. Mean bone marrow doses for subjects with direct and proxy interviews were not significantly different ( $p$  Wilcoxon test=0.577 and 0.512 for cases and controls, respectively). ERR/Gy estimates were higher, although not significantly so ( $p=0.420$ ), for proxy-interviewed than directly-interviewed subjects.

Cleanup workers generally worked in groups and performed similar work, with co-worker proxies having first-hand knowledge about cleanup activities of deceased workers.

Comparison of data from proxy interviews of live subjects with that from the subjects themselves resulted in comparable radiation dose estimates averaged over 102 pairs of subjects and proxies (geometric mean of the ratio of doses = 0.91), but large variabilities were suggested when ratios of doses for individual pairs of subjects and proxies were considered (Kryuchkov et al. 2009).

### Page 18

Participation rates were higher for living cases than living controls. Kesminiene et al. reported generally similar findings, with participation rates for cases also tending to be somewhat greater than for controls at 97% and 96%, respectively, for cleanup workers from Belarus, 87% and 91%, respectively, from Russia and 82% and 73%, respectively, from Baltic countries (Kesminiene et al. 2008).

Case ascertainment procedures varied during the study period of 1986-2006. As noted in the Methods, before 2000, we identified potential cases using local healthcare facilities, while starting in 2001 it became possible to enroll cases from the UCR (71 and 66 confirmed cases with estimated bone marrow doses, respectively). We compared ascertainment methods by using both procedures in Kyiv City. Case identification was identical, except for one recently diagnosed case that would have been reported to the UCR later in the year. In addition, we searched UCR files for cases diagnosed in 1986-2000 in areas other than study areas and did not identify any new cases among cohort members.

We observed a significant increase in the risk of leukemia with radiation dose based on the entire study sample. However, a preliminary examination of differences in various characteristics of participating cases, ascertained using the two methods described above, indicated that cases with direct in-person interviews <2 years from start of chemotherapy treatment had mean bone marrow radiation dose estimates significantly lower than other cases

de nettoyage de Tchernobyl (Kryuchkov et d'autres. 2009). Cinquante pour cent des informations sur les cas ont été fournies par procuration lors des entretiens. Les doses moyennes à la moelle osseuse n'étaient pas significativement différentes pour les sujets à accès direct et ceux à accès par entretiens de procuration ( $p$  au test de Wilcoxon=0.577 et 0.512 pour les cas et les contrôles, respectivement). Les estimations ERR/Gy étaient plus élevées, quoique non significativement ( $p=0.420$ ), pour les interview de procuration que pour les sujets directement interviewés. Les travailleurs de nettoyage travaillaient généralement en groupes et ont exécuté un travail semblable, avec les collaborateurs de procuration qui avaient une connaissance de première main des activités de nettoyage des ouvriers décédés. La comparaison de données des entretiens par procuration de sujets vivants avec celles des sujets eux-mêmes a abouti à des évaluations de dose de radiation comparables moyennées de plus de 102 paires de sujets et des procurations (moyenne géométrique du ratio de doses = 0.91), mais une grande variabilité est apparue quand les ratios de doses pour les paires individuelles des sujets et des procurations ont été considérées (Kryuchkov et al. 2009)

### Page 18

Les taux de participation étaient plus hauts pour des cas en vie que pour les contrôles en vie. Kesminiene et al. ont rapporté des découvertes généralement semblables, avec des taux de participation pour des cas ayant aussi tendance à être quelque peu plus élevés que pour des contrôles à 97 % et 96 %, respectivement, pour des travailleurs de nettoyage de Biélorussie, 87 % et 91 %, respectivement, pour la Russie et 82 % et 73 %, respectivement, pour les pays Baltes (Kesminiene et al. 2008).

Les procédures de vérification de cas ont varié pendant la période d'étude de 1986-2006. Comme indiqué dans les Méthodes, avant 2000, nous avons identifié les cas potentiels en utilisant des infrastructures locales de santé, tandis que, à partir de 2001, il est devenu possible de noter des cas à partir de l'UCR (71 et 66 cas confirmés respectivement, avec des doses à la moelle osseuse évaluées). Nous avons comparé des méthodes de vérification en utilisant les deux procédures dans la Ville de Kiev. L'identification de cas était identique, à part un cas de diagnostic récent qui aurait été rapporté à l'UCR plus tard dans l'année. De plus, nous avons recherché dans des fichiers de l'UCR des cas diagnostiqués en 1986-2000 dans d'autres zones que celles de l'étude et n'avons pas identifié de nouveaux cas parmi les membres de la cohorte.

Nous avons observé une augmentation significative du risque de leucémie avec la dose de radiation, basée sur l'ensemble des cas de l'étude. Cependant, un examen préliminaire de différences parmi les diverses caractéristiques des cas participants, vérifié en utilisant les deux méthodes décrites ci-dessus, a indiqué que les cas avec interview direct de la personne ayant moins de deux ans depuis le début du traitement par chimiothérapie, avaient des évaluations de dose

interviewed in-person (16.8 vs. 121.4 mGy, 7-fold difference in means,  $p$  Wilcoxon=0.036), and these doses were uniformly lower across all types of work performed in the 30-km zone, while the mean doses for controls from both groups were almost identical. The ERR/Gy estimates for cases with direct interviews <2 years from start of chemotherapy (ERR/Gy=-0.47) and the remaining cases (ERR/Gy=2.38) differed substantially ( $p=0.021$ ), with the former estimate incompatible with our current understanding of radiation-related leukemia risk.

### Page 19

ERR/Gy estimates in the former group were negative overall and by time since first exposure, for cases diagnosed in 1986-2000 and 2001-2006, and for CLL and non-CLL cases (data not shown). The discrepancy could have arisen by chance or from an unknown ascertainment anomaly. Other possible reasons were that the 20 cases were undergoing therapy at the time of interview or were in poorer health compared to other cases, which could have influenced the accuracy of recall. In our primary analyses, we omitted these 20 cases, so results were not unduly influenced.

Nevertheless, patterns of results using all cases were generally similar. In the analysis using all cases, the risks both for CLL and non-CLL were lower, particularly for CLL (0.76, 95% CI: <-0.38, 3.84,  $p=0.352$  vs. 2.58, 95% CI: 0.02, 8.43,  $p=0.047$ ) (Table 2 and Supplemental Material, Table S2). In other respects, in relation to the variation of risks by year of case diagnosis, type of work performed, time since first exposure or age at first exposure, the patterns were broadly similar (see Supplemental Material, Table S2). However, it must be recognized that our final results derived from a *post-hoc* subgroup analysis.

The mean radiation doses for cases ascertained in 1986-2000 (Romanenko et al. 2008b) and 2001-2006 after excluding cases with direct in-person interviews <2 years from start of chemotherapy treatment, were similar (143.8 mGy (SD=408.8) and 152.0 (286.8), respectively,  $p$  Wilcoxon test=0.616), and there was no statistically significant difference in the dose-response (ERR/Gy=3.44, 95% CI: 0.47, 9.78 vs. ERR/Gy=1.25, 95%CI: <-0.69, 5.35,  $p$  for interaction=0.403, not shown). Tests of linear trend for modifying effects of calendar year of diagnosis and years since first exposure were not statistically significant ( $p=0.141$  and  $p=0.162$ , respectively, Table 2), but estimated radiation-related relative risks of all leukemia generally tended to decrease. The decreasing temporal trend may have, at least partially, be due to the higher ERR/Gy associated with proxy interviews,

moyennes de radiation à la moelle osseuse significativement plus basses que d'autres cas interviewés en personne (16,8 versus 121,4 mGy, la différence étant de 7 fois pour la moyenne, avec un  $p$  Wilcoxon=0.036) et ces doses étaient uniformément plus basses pour tous les types de travail exécutés dans la zone de 30 km, tandis que les doses moyennes pour les contrôles des deux groupes étaient presque identiques. Les évaluations d'ERR/GY pour des cas avec des entretiens directs avec moins de 2 ans depuis le début de la chimiothérapie (ERR/Gy =-0.47) et les autres cas (ERR/Gy=2.38) différaient considérablement ( $p=0.021$ ), avec la première évaluation incompatible avec notre compréhension courante du risque de leucémie liée à la radiation. **Page 19**

Les évaluations d'ERR/Gy dans le premier groupe étaient dans l'ensemble négatives et à ce moment après la première exposition, pour des cas diagnostiqués en 1986-2000 et 2001-2006, et pour les cas de LLC et les cas non-LLC (données non publiées). La divergence pourrait avoir surgi par hasard ou à la suite d'une anomalie de détermination inconnue. D'autres raisons possibles étaient que les 20 cas étaient en cours de thérapie au moment de l'entretien ou étaient en plus mauvaise santé que d'autres cas, ce qui pourrait avoir influencé la précision des souvenirs. Dans nos analyses principales, nous avons omis ces 20 cas, donc les résultats n'ont pas été à indûment influencés.

Néanmoins, les modèles de résultats utilisant tous les cas étaient généralement similaires. Dans l'analyse utilisant tous les cas, les risques, tant pour les LLC que pour les non-LLC, étaient plus bas, particulièrement pour la LLC (0.76, 95 % CI : <- 0.38, 3.84,  $p=0.352$  vs 2.58, 95 % CI : 0.02, 8.43,  $p=0.047$ ) (Tableau 2 et Matériel Supplémentaire, Tableau S2). D'un autre point de vue, par rapport à la variation de risques par an de diagnostic de cas, le type de travail a été performant, les temps depuis la première exposition ou l'âge à la première exposition, les modèles étaient largement semblables (voir Matériel Supplémentaire, Tableau S2). Cependant, il doit être reconnu que nos résultats finaux viennent d'une analyse d'un sous-groupe *post-hoc*.

Les doses de radiation moyennes pour les cas vérifiés en 1986-2000 (Romanenko et al. 2008 b) et en 2001-2006 après que l'exclusion de cas avec interview directe des personnes à moins de deux ans depuis le début du traitement par chimiothérapie, étaient similaires (143.8 mGy (SD=408.8) et 152.0 (286.8), respectivement, avec un test  $p$  Wilcoxon =0.616) et il n'y avait pas de différence statistiquement significative dans la réponse de dose (ERR/Gy=3.44, 95% CI: 0.47, 9.78 vs. ERR/Gy=1.25, 95%CI: <-0.69, 5.35,  $p$  pour l'interaction=0.403, non publié). Les tests de tendance linéaire pour modifier les effets de l'année civile de diagnostic et des années depuis la première exposition n'étaient pas statistiquement significatifs ( $p=0.141$  et  $p=0.162$ , respectivement, Table 2), mais les risques relatifs estimés liés aux radiations pour toutes les leucémies avaient généralement tendance à diminuer. La tendance temporelle de diminution peut, au moins

which were conducted with many of the leukemia cases diagnosed in the early years following the accident.

## Page 20

The proportion of CLL cases in our study (58%) was higher than about the approximately 40% reported by most population-based cancer registries (Dores et al. 2007) and 44% of all diagnosed leukemias among males in Ukraine (Gluzman et al. 2006). (Note that this number differs from the 29.32% reported in (Gluzman et al. 2006), which was calculated as a proportion of CLL among all hematological malignancies, including multiple myeloma and NHL.) An earlier study suggested that cancer registries may be missing as much as 38% of CLL compared with the incidence of CLL detected using sophisticated measures such as flow cytometric immunophenotypic analysis (Zent et al. 2001). Using the age-specific incidence rate of CLL among men in Ukraine for 2003, we estimated that the number of CLL cases diagnosed in our cohort of 110,645 male cleanup workers over the period of 20 years after the accident was 60% higher than what would be expected for the general male population of Ukraine (standardized incidence ratio=1.60 (95% CI: 1.3, 2.0). While part of this increase could be due to estimated radiation effects of CLL, we speculate that performance of recommended annual medical examinations, including blood tests and a visit to a hematologist, for Chernobyl cleanup workers could have resulted in better case ascertainment and/or detection of cases at earlier stages than in a general population (Gluzman et al. 2006).

## Conclusion

***The present study provided evidence of increased risk of leukemia associated with chronic protracted exposure to low doses of ionizing radiation. The finding from our primary analysis of similar radiogenic risks both for CLL and non-CLL was based on a well-defined population-based cohort, rigorous case ascertainment and expert hematological review, coupled with wellcharacterized radiation dose estimates. In our cohort of cleanup workers from 1986 through 2006, about 16 % (19 cases) of all leukemia were attributed to radiation exposure, with similar estimates for non-CLL (15%) and CLL (18%). CLL is the most common type of leukemia in this cleanup worker population and, as they age, CLL cases will rapidly increase, raising concerns for medical consequences. The radiogenic***

partiellement, être due à des ERR/Gy plus élevés associés aux entretiens de procréation, qui ont été conduits pour beaucoup de cas de leucémie diagnostiqués dans les premières années après l'accident.

## Page 20

La proportion de cas de LLC dans notre étude (58 %) était plus élevée que les approximativement 40 % rapportés par la plupart des registres de cancer basés sur la population (Dores et al. 2007) et de 44 % de toutes les leucémies diagnostiquées parmi les sujets masculins en Ukraine (Gluzman et al. 2006). (Notez que ce nombre diffère de 29.32 % de celui rapporté dans (Gluzman et al. 2006), qui a été calculé comme la proportion de LLC parmi toutes les atteintes hématologiques, y compris le myélome multiple et les Lymphomes Non Hogkiniens =LNH.) Une étude précédente a suggéré que les registres de cancer puissent manquer jusqu'à 38 % des LLC par comparaison avec l'incidence des CLL détectées en utilisant des mesures sophistiquées comme la cytométrie en flux pour l'analyse immunophénotypique (Zent et al. 2001). En utilisant le taux d'incidence spécifique selon l'âge des LLC parmi des hommes en Ukraine pour 2003, nous avons évalué que le nombre de cas de LLC diagnostiqués dans notre cohorte de 110 645 travailleurs de nettoyage masculins au cours de la période de 20 ans après l'accident était de 60 % plus élevée que que l'on attendrait pour la population masculine générale d'Ukraine (incidence normalisée du ratio=1.60 (95 % CI : 1.3, 2.0). Tandis qu'une partie de cette augmentation pourrait être due aux effets estimés des radiations sur les LLC, nous supposons que la réalisation d'examens médicaux annuels recommandés, y compris des analyses de sang et une visite à un hématologue, pour les travailleurs de nettoyage de Tchernobyl pourrait avoir abouti à une meilleure détection des cas et/ou à la détection de cas à un stade antérieur que dans la population générale (Gluzman et al. 2006).

## Conclusion

***La présente étude a mis en évidence une augmentation du risque de leucémie associé à l'exposition chronique prolongée à de faibles doses de rayonnements ionisants. La conclusion de notre analyse primaire de risques radiogéniques similaires, à la fois pour la LLC et les non LLC a été basé sur une population bien définie de cohorte, la détermination des cas rigoureuse avec avis d'experts en hématologie, couplé avec des estimations de dose de rayonnement bien caractéridées. Dans notre cohorte de travailleurs de nettoyage de 1986 à 2006, environ 16% (19 cas) de toutes les leucémies ont été attribués à l'exposition aux radiations, avec une estimation similaire pour les non-LLC (15%) et la LLC (18%). La LLC est la forme la plus commune de leucémie chez cette population de liquidateurs et, à mesure qu'ils vieillissent, les cas de LLC augmenteront***

*risk for CLL also has important public health implications in other populations as it is the most prevalent type of leukemia in Western populations, with approximately 16,000 cases estimated to be diagnosed in the U.S. in 2012 (Howlader et al. 2012). Further investigations are needed to develop a better understanding of the association between radiation and CLL*

*rapidement, ce qui soulève préoccupations concernant les conséquences médicales. Le risque radiogénique de la LLC a également d'importantes répercussions sur la santé publique dans d'autres populations car c'est le type le plus répandu de leucémie des populations de l'Ouest, avec environ 16.000 cas estimés diagnostiqués aux États-Unis en 2012 (Howlader et al. 2012). D'autres investigations sont nécessaires pour développer une meilleure compréhension de l'association entre le rayonnement et la leucémie lymphoïde chronique*

## Page 22

### Références

**BEIR VII**-phase II. 2005. Committee to Assess Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation. Health risks from exposure to low levels of ionizing radiation.

Washington, DC: National Academy Press.

**Boice JD, Jr.**, Blettner M, Kleinerman RA, Stovall M, Moloney WC, Engholm G, et al. 1987. Radiation dose and leukemia risk in patients treated for cancer of the cervix. *J Natl Cancer Inst* 79:1295-1311.

**Cardis E**, Vrijheid M, Blettner M, Gilbert E, Hakama M, Hill C, et al. 2007. The 15-Country Collaborative Study of Cancer Risk among Radiation Workers in the Nuclear Industry: estimates of radiation-related cancer risks. *Radiat Res* 167:396-416.

**Cheson BD**, Bennett JM, Grever M, Kay N, Keating MJ, O'Brien S, et al. 1996. National Cancer Institute-sponsored Working Group guidelines for chronic lymphocytic leukemia: revised guidelines for diagnosis and treatment. *Blood* 87:4990-4997.

**Chiorazzi N**, Rai KR, Ferrarini M. 2005. Chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 352:804-815.

**Chumak VV**, Romanenko AY, Voilleque PG, Bakhanova EV, Gudzenko N, Hatch M, et al. 2008. The Ukrainian-American study of leukemia and related disorders among Chernobyl cleanup workers from Ukraine: II. Estimation of bone marrow doses. *Radiat Res* 170:698-710.

**Curtis RE**, Boice JD, Jr., Stovall M, Bernstein L, Holowaty E, Karjalainen S, et al. 1994. Relationship of leukemia risk to radiation dose following cancer of the uterine corpus. *J Natl Cancer Inst* 86:1315-1324.

**Daly LE**. 1998. Confidence limits made easy: interval estimation using a substitution method. *Am J Epidemiol* 147:783-790.

## Page 23

**Damber L**, Larsson LG, Johansson L, Norin T. 1995. A cohort study with regard to the risk of haematological malignancies in patients treated with x-rays for benign lesions in the locomotor system. I. Epidemiological analyses. *Acta Oncol* 34:713-719.

**Dores GM**, Anderson WF, Curtis RE, Landgren O, Ostroumova E, Bluhm EC, et al. 2007. Chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma: overview of the descriptive epidemiology. *Br J Haematol* 139:809-819.

**Fedorenko ZP**, Gaisenko AV, Gulak L, Gorokh YL, Ryzhov AY, Sumkina OV, et al. 2011. Cancer incidence in Ukraine, 2009-2010. (Bulletin of National Cancer Registry of Ukraine). Vol. 12. Kyiv, Ukraine: Institute of Oncology of Academy of Medical Sciences of Ukraine.

**Gluzman D**, Imamura N, Sklyarenko L, Nadgornaya V, Zavelevich M, Machilo V. 2006. Patterns of hematological malignancies in Chernobyl clean-up workers (1996-2005). *Exp Oncol* 28:60-63.

**Howlader N**, Noone AM, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Altekruse SF, et al. 2012. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2009 (Vintage 2009 Populations), National Cancer Institute. Available: [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2009\\_pops09/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2009_pops09/), based on November 2011 SEER data submission, posted 2012 [accessed June 28, 2012].

**Ivanov VK**. 2007. Late cancer and noncancer risks among Chernobyl emergency workers of Russia. *Health Phys* 93:470-479.

**Jacob P**, Ruhm W, Walsh L, Blettner M, Hammer G, Zeeb H. 2009. Is cancer risk of radiation workers larger than expected? *Occup Environ Med* 66:789-796.

**Jaffe ES**, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, eds. 2001. Pathology and Genetics: Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: Intl Agency for Research on Cancer.



## Page 24

- Kesminiene A**, Evrard AS, Ivanov VK, Malakhova IV, Kurtinaitis J, Stengrevics A, et al. 2008. Risk of hematological malignancies among Chernobyl liquidators. *Radiat Res* 170:721-735.
- Krestinina L**, Preston DL, Davis FG, Epifanova S, Ostroumova E, Ron E, et al. 2010. Leukemia incidence among people exposed to chronic radiation from the contaminated Techa River, 1953-2005. *Radiat Environ Biophys* 49:195-201.
- Kryuchkov V**, Chumak V, Maceika E, Anspaugh LR, Cardis E, Bakhanova E, et al. 2009. Radrue method for reconstruction of external photon doses for Chernobyl liquidators in epidemiological studies. *Health Phys* 97:275-298.
- Lane RS**, Frost SE, Howe GR, Zablotska LB. 2010. Mortality (1950-1999) and cancer incidence (1969-1999) in the cohort of Eldorado uranium workers. *Radiat Res* 174:773-785.
- Linnet MS**, Schubauer-Berigan MK, Weisenburger DD, Richardson DB, Landgren O, Blair A, et al. 2007. Chronic lymphocytic leukaemia: an overview of aetiology in light of recent developments in classification and pathogenesis. *Br J Haematol* 139:672-686.
- Little MP**, Weiss HA, Boice JD, Jr., Darby SC, Day NE, Muirhead CR. 1999. Risks of leukemia in Japanese atomic bomb survivors, in women treated for cervical cancer, and in patients treated for ankylosing spondylitis. *Radiat Res* 152:280-292.
- McCullagh P**, Nelder JA. 1989. Generalized linear models. 2nd ed. Boca Raton: Chapman & Hall/ CRC.
- Mohner M**, Gellissen J, Marsh JW, Gregoratto D. 2010. Occupational and diagnostic exposure to ionizing radiation and leukemia risk among German uranium miners. *Health Phys* 99:314-321.

## Page 25

- Muirhead CR**, O'Hagan JA, Haylock RG, Phillipson MA, Willcock T, Berridge GL, et al. 2009. Mortality and cancer incidence following occupational radiation exposure: third analysis of the National Registry for Radiation Workers. *Br J Cancer* 100:206-212.
- Preston DL**, Kusumi S, Tomonaga M, Izumi S, Ron E, Kuramoto A, et al. 1994. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part III. Leukemia, lymphoma and multiple myeloma, 1950-1987. *Radiat Res* 137:S68-97.
- Preston DL**, Lubin JH, Pierce DA, McConney ME. 1993. EPICURE User's guide. Seattle, WA: Hirosoft International Corporation.
- Rericha V**, Kulich M, Rericha R, Shore DL, Sandler DP. 2006. Incidence of leukemia, lymphoma, and multiple myeloma in Czech uranium miners: a case-cohort study. *Environ Health Perspect* 114:818-822.
- Richardson DB**. 2009. Cancer risks and radiation. *Occup Environ Med* 66:785-786.
- Richardson DB**, Wing S, Schroeder J, Schmitz-Feuerhake I, Hoffmann W. 2005. Ionizing radiation and chronic lymphocytic leukemia. *Environ Health Perspect* 113:1-5.
- Romanenko A**, Bebesko V, Hatch M, Bazyka D, Finch S, Dyagil I, et al. 2008a. The Ukrainian-American study of leukemia and related disorders among Chernobyl cleanup workers from Ukraine: I. Study methods. *Radiat Res* 170:691-697.
- Romanenko A**, Finch S, Hatch M, Lubin JH, Bebesko VG, Bazyka DA, et al. 2008b. The Ukrainian-American study of leukemia and related disorders among Chernobyl cleanup workers from Ukraine: III. Radiation risks. *Radiat Res* 170:711-720.
- Sont WN**, Zielinski JM, Ashmore JP, Jiang H, Krewski D, Fair ME, et al. 2001. First analysis of cancer incidence and occupational radiation exposure based on the National Dose Registry of Canada. *Am J Epidemiol* 153:309-318.

## Page 26

- UNSCEAR. 2008. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation** 2006 Report to the General Assembly with Scientific Annexes. Sources and Effects of Ionizing Radiation. Volume I. Annex A: Epidemiological studies of radiation and cancer. New York:United Nations.
- UNSCEAR. 2010. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation** 2008 Report to the General Assembly with Scientific Annexes. Sources and Effects of Ionizing Radiation. Volume I. Annex B: Exposures of the Public and Workers from Various Sources of Radiation. New York:United Nations.
- UNSCEAR. 2011. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation** 2008 Report to the General Assembly with Scientific Annexes. Sources and Effects of Ionizing Radiation. Volume II. Annex D: Health Effects Due to Radiation from the Chernobyl Accident. New York:United Nations.
- Zent CS**, Kyasa MJ, Evans R, Schichman SA. 2001. Chronic lymphocytic leukemia incidence is substantially higher than estimated from tumor registry data. *Cancer* 92:1325-1330.

Tableau 1 : Caractéristiques descriptives des cas et contrôles identifiés durant la période 1986-2006

Table 1: Descriptive Characteristics of Cases and Controls Identified During Follow-Up (1986-2006).

Characteristics	Cases (n=137)	Controls (n=863)	P value <sup>a</sup>
Mean radiation dose±SD, mGy (range) <sup>b</sup>	132.3±342.6 (0-3,220.0)	81.8± 193.7 (0-2,600.0)	0.119 <sup>c</sup>
Year of birth			0.988
1923-1929	10 (7%)	67 (8%)	
1930-1939	38 (28%)	222 (26%)	
1940-1949	43 (31%)	285 (33%)	
1950-1959	37 (27%)	234 (27%)	
1960-1965	9 (7%)	55 (6%)	
Areas of study			0.938
Cherkasy oblast	7 (5%)	60 (7%)	
Chernihiv oblast	11 (8%)	77 (9%)	
Dnipropetrovsk oblast	26 (19%)	155 (18%)	
Kharkiv oblast	17 (12%)	107 (12%)	
Kyiv oblast	27 (20%)	183 (21%)	
Kyiv City	49 (36%)	281 (33%)	
Type of residence at the time of interview			0.090
Urban	101 (74%)	680 (79%)	
Rural	19 (14%)	151 (18%)	
Other	10 (7%)	32 (4%)	
Unknown	7 (5%)	0 (0%)	
Age at first exposure, years			0.970
20-34	31 (23%)	207 (24%)	
35-41	36 (26%)	221 (26%)	
42-49	40 (29%)	239 (28%)	
50-63	30 (22%)	196 (23%)	
Education			0.474
8 years or less	16 (12%)	131 (15%)	
High school	46 (34%)	341 (40%)	
Trade school	34 (25%)	200 (23%)	
College	34 (25%)	188 (22%)	
Unknown	7 (5%)	3 (0%)	
Proxy interviews			<0.001
No	68 (50%)	820 (95%)	
Yes	69 (50%)	43 (5%)	

<sup>a</sup> P value from the chi-square test unless otherwise stated.

<sup>b</sup> Bone marrow radiation dose lagged by 2 years.

<sup>c</sup> P value from the Wilcoxon Rank Sum test.

**Tableau 2 : excès de risque relatif par Gy (ERR/Gy) avec 95% d'intervalle de confiance (CI) pour les leucémies avec étude de facteurs divers. Les cas à interview direct moins de deux ans après le début de la chimiothérapie sont exclus de toutes les analyses sauf les analyses de "tous les cas"**

**Table 2: Excess relative risk per Gy (ERR/Gy) with 95% confidence interval (CI) for leukemia within categories of various factors. Cases with direct interviews less than 2 years from start of chemotherapy are excluded from all analyses except the "All cases" analysis.**

Model Description	N cases	ERR/Gy (95% CI)	P value <sup>a</sup>	P interaction <sup>b</sup>
All cases	137	1.26 (0.03, 3.58)	0.041	
Excluding cases with direct interviews <2 years from start of chemotherapy	117	2.38 (0.49, 5.87)	0.004	
Leukemia subtype				
Non-CLL	52	2.21 (0.05, 7.61)	0.039	0.888
CLL	65	2.58 (0.02, 8.43)	0.047	
Proxy status <sup>c</sup>				
Proxy	69	3.98 (<-0.15, 25.23)		0.420
Direct interview	48	0.88 (<-0.38, 5.28)		
Year of case diagnosis				
1986-1994	33	6.70 (0.27, 27.10)		0.141 <sup>d</sup>
1995-2000	36	2.69 (-0.04, 11.23)		
2001-2006	48	1.25 (<-0.69, 5.35)		
Type of work performed in the 30-km Chornobyl zone				
Early responders	32	1.49 (-0.02, 5.07)		0.711
Military personnel	43	4.23 (0.12, 12.59)		
Professional nuclear power workers	5	2.72 (<-0.91, 19.58)		
Other	37	4.23 (-0.27, 15.25)		
Time since first exposure, years				
0-9	38	5.10 (-0.02, 19.17)		0.162 <sup>d</sup>
10-14	34	4.09 (0.39, 13.47)		
15-20	45	0.84 (<-0.78, 4.50)		
Age at first exposure, years				
20-34	27	1.01 (<-0.98, 8.65)		0.249 <sup>d</sup>
35-41	30	1.61 (-0.49, 8.80)		
42-49	33	5.67 (0.58, 21.79)		
50-63	27	2.00 (<-0.38, 10.11)		

<sup>a</sup> P value of departure of ERR/Gy from zero.

<sup>b</sup> P value for interaction effects.

<sup>c</sup> Background rate adjusted for proxy status.

<sup>d</sup> P value from the linear trend test.

### Légendes des figures :

**Figure 1. Risques relatifs et intervalle de confiance à 95% des leucémies par catégories de dose de radiation et réalisés selon les modèles linéaires dose-réponse.**

**Note: Pour des buts de présentation, nous avons ajouté des compensations supplémentaires à la catégorie des doses moyennes sur la coordonnée d'abscisse pour séparer les évaluations se chevauchant (10 mGy pour les analyses non-LLC et 20 mGy pour les LLC, respectivement).**

**Figure 2. Risques attribuables aux populations (RAP) de toutes les leucémies et des LLC et non-LLC, séparément.**

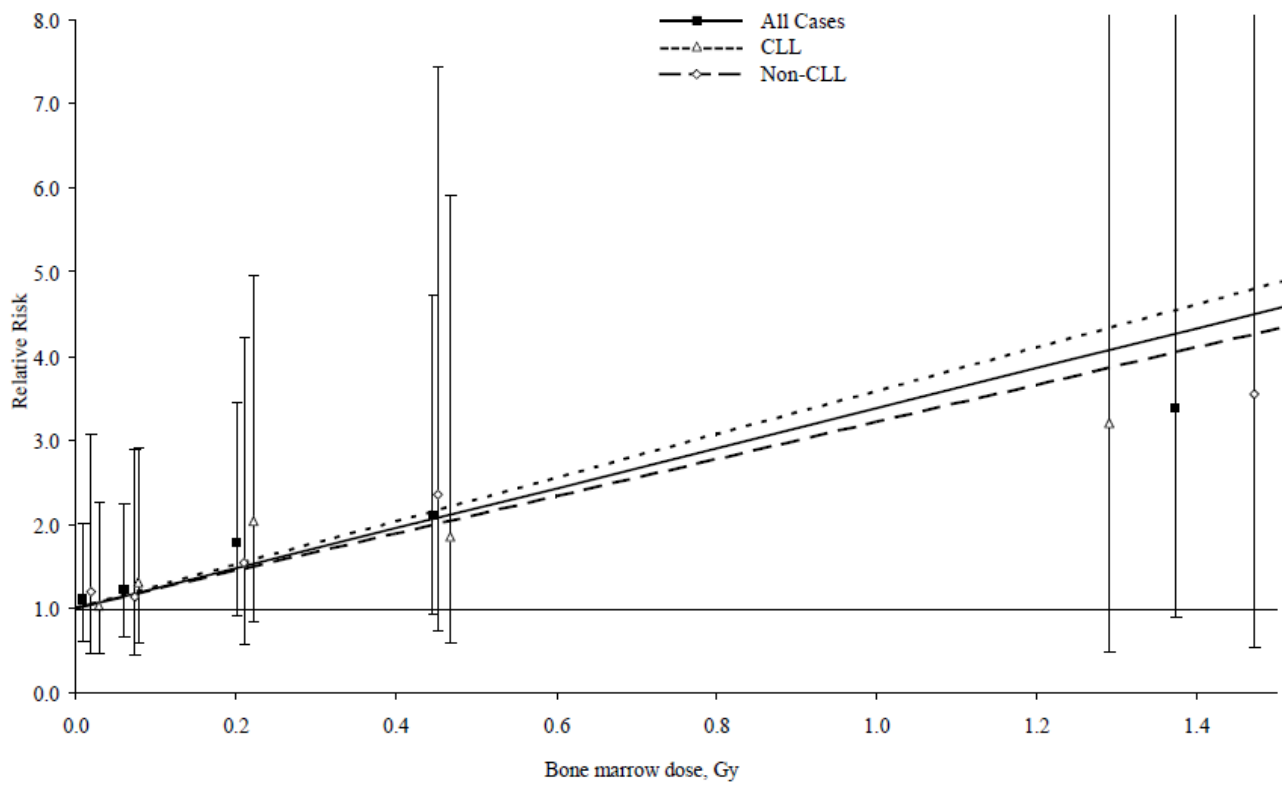


Figure 1

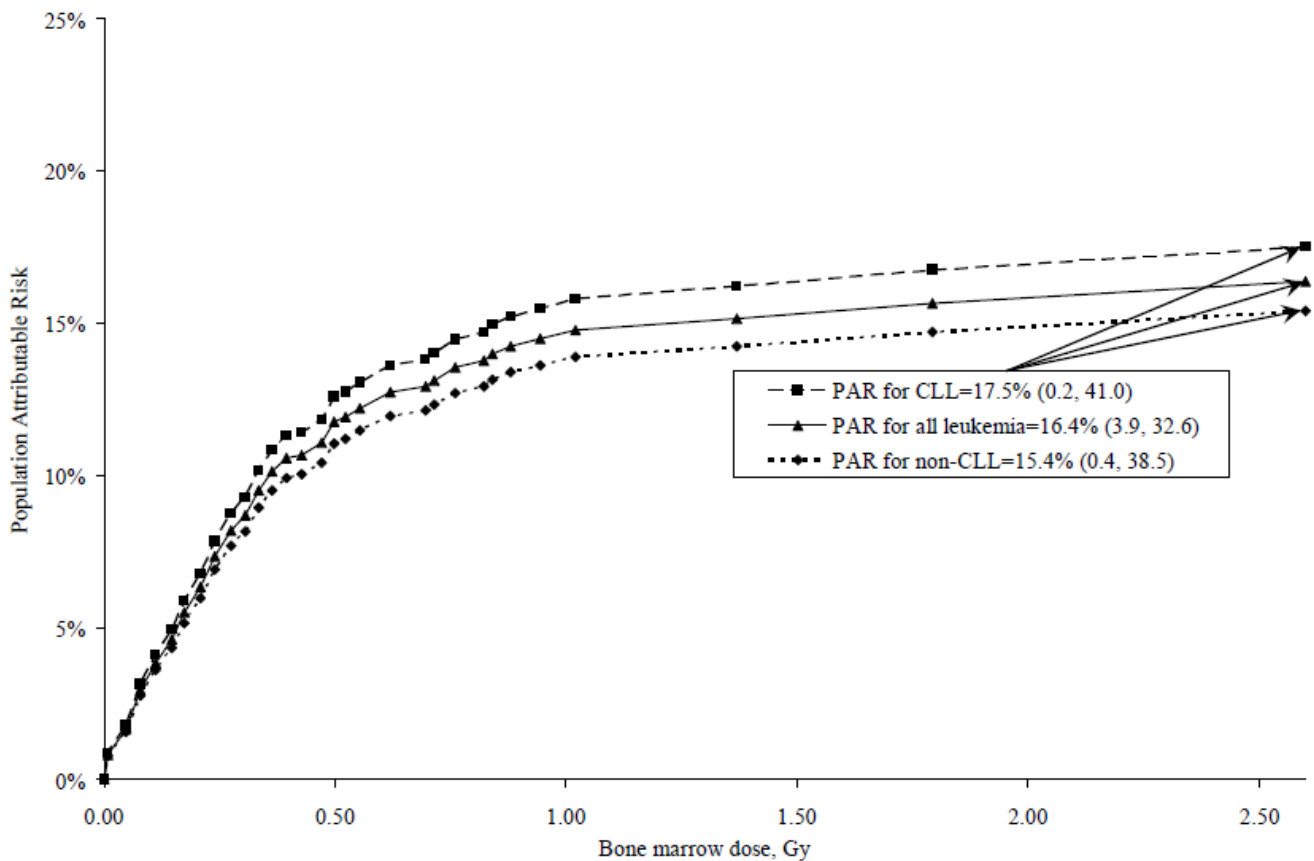


Figure 2