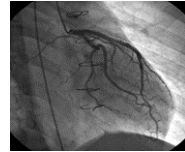


Risque de cancer radio-induit après exposition au scanner dans l'enfance : résultats de l'étude EPI-CT pour les cancers du système nerveux central et pour les hémopathies malignes.

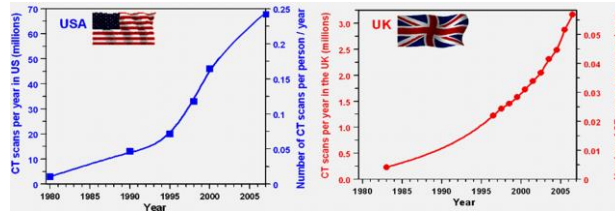
Laboratoire d'épidémiologie PSE-SANTE/ SESANE / LEPID

Marie-Odile Bernier

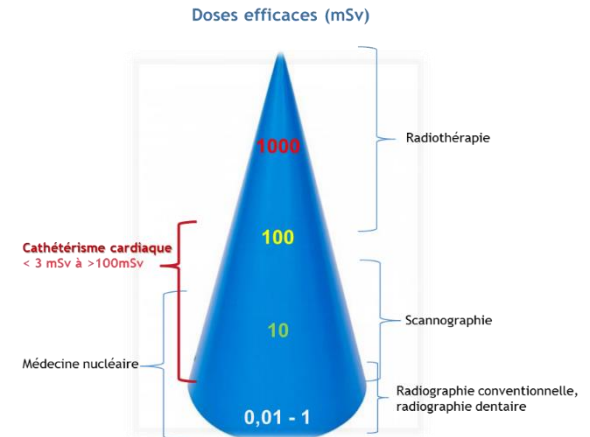


- Population pédiatrique plus sensible aux radiations et espérance de vie prolongée
- Scanner : utilisation en augmentation constante depuis 30 ans, plateau depuis 2010

- Population cible : enfants : 14 scanners pour 1000 en 2015 (**rapport Expri pédiatrique, IRSN, 2018**)



- Dose efficace de l'ordre de 10 mSv



Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study

Mark S Pearce, Jane A Salotti, Mark P Little, Kieran McHugh, Choonsik Lee, Kwang Pyo Kim, Nicola L Howe, Cecile M Ronckers, Preetha Rajaraman, Sir Alan W Craft, Louise Parker, Amy Berrington de González

Summary

Background Although CT scans are very useful clinically, potential risks of radiation, in particular for children who are more radiosensitive

Limites méthodologiques:

- Biais d'indication
- Reconstruction de la dose

BJC

British Journal of Cancer (2014), 1–9 | doi: 10.1038/bjc.2014.526

Keywords: cancer risk; computed tomography; radiation protection; radiology; paediatrics; indication bias; cohort study

Does cancer risk from CT scans depend on indication? Elements from a large-scale cohort study

Marie Percec, Anne Le Pointe³, C Lee⁴, H Brisse⁵, J-F Chateil⁶, S Caer-Lorho¹, D Laurier¹

Institute for Radiological Protection and Nuclear Safety, BP 17, 92262 Fontenay-aux-Roses,

BMJ

BMJ 2013;346:f2360 doi: 10.1136/bmj.f2360

RESEARCH

Cancer risk in 680 000 people exposed to computed tomography scans in childhood or adolescence: data linkage study of 11 million Australians

© OPEN ACCESS

Radiat Environ Biophys
DOI 10.1007/s00411-014-0580-3

ORIGINAL PAPER

Risk of cancer incidence before the age of 15 years after exposure to ionising radiation from computed tomography: results from a German cohort study

L. Krille · S. Dreger · R. Schindel · T. Albrecht · M. Asmussen · J. Barkhausen · J. D. Berthold · A. Chavan · C. Claussen · M. Forsting · E. A. L. Gianicolo · K. Jablonka · A. Jähnen · M. Langer · M. Laniado · J. Lotz · H. J. Mentzel · A. Queißer-Wahrendorf · O. Rompel · I. Schlick · K. Schneider · M. Schumacher · M. Seidenbusch · C. Spix · B. Spors · G. Staatz · T. Vogl · J. Wagner · G. Weisser · H. Zeeb · M. Blettner

Received: 12 August 2014 / Accepted: 12 December 2014
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

Huang et al, Br J Cancer 2014

Taiwan, 24,418 patients undergoing ≥ 1 head scan in 1998-2006 <18 years old

Coordination : Centre International de Recherche sur le Cancer (OMS-CIRC)

Objectifs principaux :

- Caractérisation des expositions
- Estimation du risque de cancer
- Recommendations pour l'optimisation

9 cohortes nationales

1 million d'individus exposés à la scanographie



International Journal of Epidemiology, 2018, 1–10
doi: 10.1093/ije/dyy231
Cohort Profile



Cohort Profile

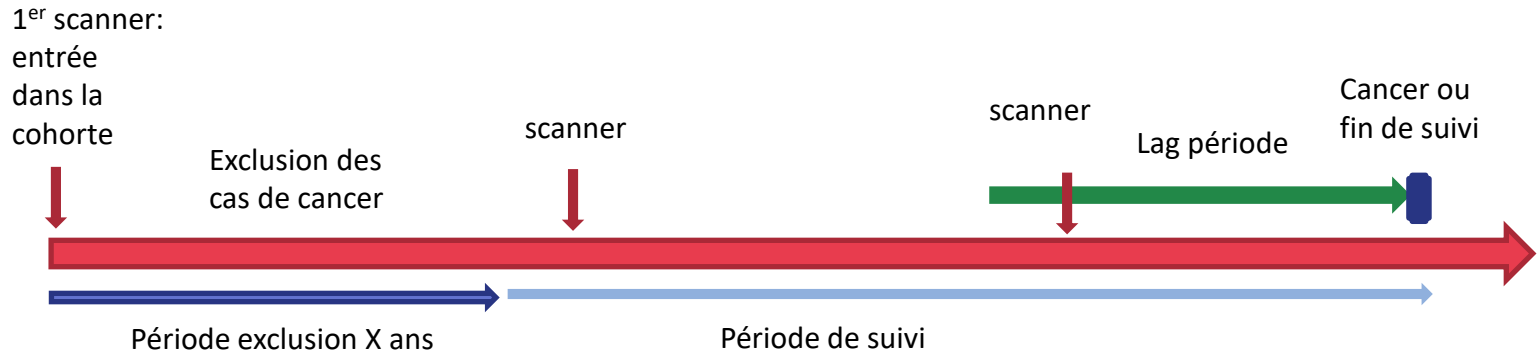
Cohort Profile: the EPI-CT study: A European pooled epidemiological study to quantify the risk of radiation-induced cancer from paediatric CT

Bernier et al *Int J Epidemiol*, 2018



➤ Matériel et méthodes:

- 948 174 patients exposés entre **0 et 22 ans** suivis au moins un an
- Période **1977-2014**
- Exclusion des patients présentant un cancer avant ou jusqu'à un an après le premier scanner
- **Suivi :**
 - diagnostic de cancer,
 - au diagnostic de tumeur bénigne cérébrale pour l'analyse des cancers du cerveau
 - à la date du décès
 - à la fin du suivi : **2010 à 2014**
- Application de périodes d'exclusion \lag : 5 / 5 ans (cancer du cerveau), 2 / 2 ans (leucémies)



➤ Matériel et méthodes:

■ Définitions des événements étudiés

- **Codage** : International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O-3)
- Cas avec un comportement de type 3 (malin)

■ Tumeurs cérébrales

- Codes topographiques pour méninges (sauf localisation médullaire), cerveau, nerfs crâniens, et autres parties du système nerveux central sauf les tumeurs de la moelle

■ Hémopathies

- exclusion des pathologies codées en rapport avec une thérapie ou syndrome génétique)

➤ Matériel et méthodes:

Toutes hemopathies malignes

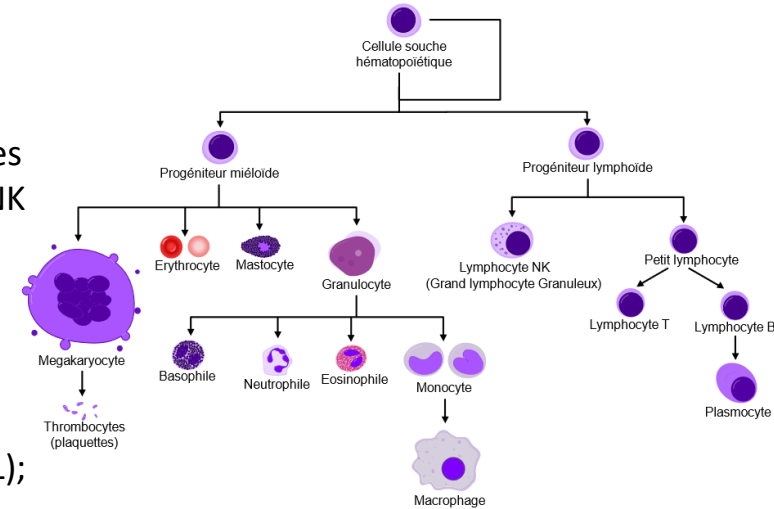
Toutes hemopathies malignes lymphoïdes incluant

les lymphômes de Hodgkin (HL) et non Hodgkinien (NHL) et les sous types suivants : à cellule B mature, cellule T mature et NK et précurseur);

Toutes hemopathies myéloïdes et leucémies aigües (AL) incluant

les sous groupes de leucémies aigües myéloïdes (AML) et les hemopathies avec phenotype mixte et ambigües (ALMP/ALAL);

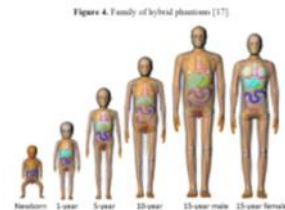
néoplasmes myéloprolifératifs (MPN), syndromes myélodysplasiques (MDS), MDS/MPN—MPN + MDS + MDS/MPN.



Pour comparaison avec les études précédentes, analyse séparée des leucémies, excluant la leucémie lymphoïde chronique (CLL)

Assessing Organ Doses from Paediatric CT Scans—A Novel Approach for an Epidemiology Study (the EPI-CT Study) †

Isabelle Thierry-Chef ^{1,*,} Jérémie Dabin ^{2,} Eva G. Friberg ^{3,} Johannes Hermen ^{4,} Tore S. Istad ^{5,} Andreas Jahnen ^{4,} Lucian Krille ^{5,} Choonsik Lee ^{6,} Carlo Maccia ^{7,} Arvid Nordenskjöld ^{8,} Hilde M. Olerud ^{3,9,} Kaddour Rani ^{4,10,} Jean-Luc Rehel ^{11,} Steven L. Simon ^{6,} Lara Struelens ² and Ausrele Kesminiene ¹



Reconstruction dosimétrique:

- Utilisation du logiciel NCI CT
- Utilisation du RIS et du PACS

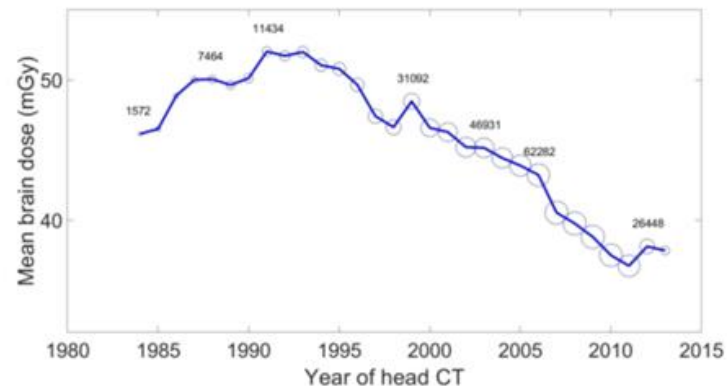
Analyse statistique:

- Estimation du risque relatif (RR) et de l'excès de risque relatif (ERR) par 100 mGy selon un modèle linéaire
- Estimation de l'excès de risque absolu (EAR) pour estimer le nombre en excès de cancers attribuables pour 10,000 personnes-années pour la dose D
- Analyse stratifiée par pays, sexe, période calendaire de 5 ans et âge atteint.
- Analyse des facteurs modifiants potentiels: sexe, âge à l'exposition, âge atteint et du temps depuis l'exposition

Résultats:

Michael Hauptmann, Graham Byrnes, Elisabeth Cardis, Marie-Odile Bernier, Maria Blettner, Jérémie Dabin, Hilde Engels, Tore S Istad, Christoffer Johansen, Magnus Kjaiser, Kristina Kjaerheim, Neige Joury, Johanna M Meulepas, Monika Moissonnier, Cecile Ronckers, Isabelle Thierry-Chef, Lucian Le Cornet, Andreas Jahnen, Roman Pokora, Magda Bosch de Basea, Jordi Figuerola, Carlo Maccia, Arvid Nordenskjöld, Richard W Harbron, Choonsik Lee, Steven L Simon, Amy Berrington de Gonzalez, Joachim Schüz, Ausrele Kesminiene

- Nb patients dans l'analyse : 658 752 (4,5 millions PA), 58% de garçons.
- Suivi moyen (après les 5 premières années): **7 ans** (max 30 ans) suivi > 10 ans
- **165** tumeurs malignes du SNC, incluant 121 gliomes
- **scanner tête et cou** : 481 532 patients (**73%** de la population);
 - >=4 scanners: 2%; Max 70;
- Dose moyenne par examen scanner de la tête : **38 mGy**
- Dose moyenne cumulée au cerveau : **47 mGy** (interquantile 12.9-57.5)
- Pour les patients avec cancer du SNC : **76 mGy** (interquantile 41.5-106.1)
- Diminution des doses au cours du temps



➤ Projet européen Epi-CT: cancer du cerveau

Résultats:

- Augmentation significative du risque
 - en fonction du nombre de scanners de la tête
 - de la dose cumulée

- Augmentation du risque dès le premier scanner

	All brain cancers		Glioma	
	Cases	RR* (95% CI)	Cases	RR* (95% CI)
Number of head or neck CT examinations				
0	24	1.0 (ref)	18	1.0 (ref)
1	102	1.6 (1.0-2.5)	76	1.6 (0.9-2.7)
2-3	24	2.1 (1.2-3.6)	16	1.9 (0.9-3.7)
≥4	15	5.9 (3.1-11.2)	11	5.9 (2.8-12.6)
p value†	<0.0001	..	<0.0001	..
Cumulative brain dose, mGy				
0<5	18	1.0 (ref)	16	1.0 (ref)
5 to <41	27	1.4 (0.8-2.6)	18	1.1 (0.5-2.1)
41 to <48	26	2.1 (1.1-3.8)	21	1.9 (1.0-3.7)
48 to <56	23	1.2 (0.6-2.2)	17	1.0 (0.5-2.0)
56 to <65	27	2.2 (1.2-4.1)	18	1.7 (0.9-3.4)
65 to <150	27	1.9 (1.0-3.4)	19	1.5 (0.8-3.0)
≥150	17	5.0 (2.5-9.7)	12	4.1 (1.9-8.8)
p value†	<0.0001	..	0.0002	..
ERR per 100 mGy§ (95% CI)	1.27 (0.51-2.69)	..	1.11 (0.36-2.59)	..

Résultats:

- Relation dose réponse de forme linéaire

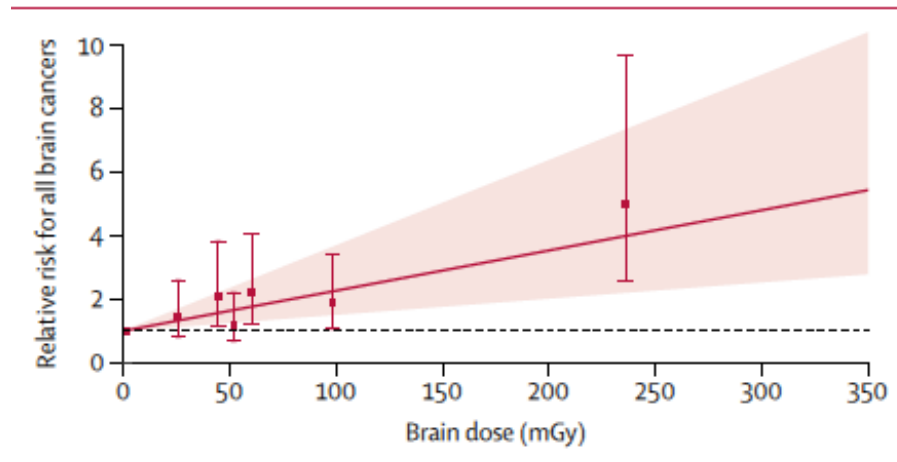


Figure: Relative risks for all brain cancers by cumulative brain dose (lagged by 5 years and with a 5-year exclusion period)

Résultats:

- Diminution du risque lorsque le délai depuis l'exposition augmente

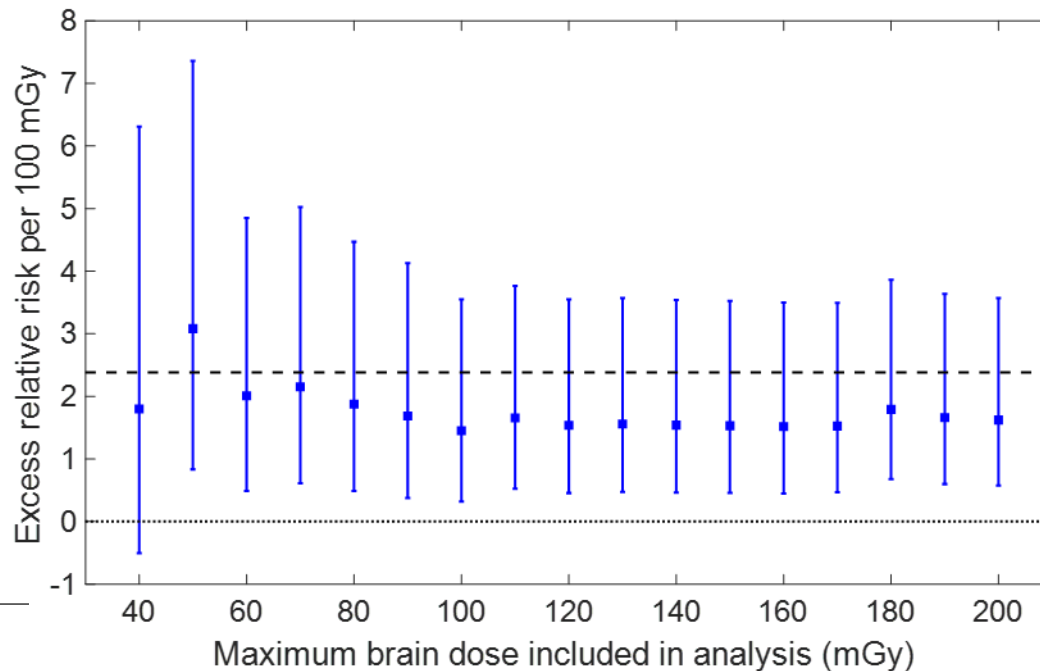
	All brain cancers		Glioma	
	ERR per 100 mGy (95% CI)	Homogeneity p value	ERR per 100 mGy (95% CI)	Homogeneity p value
Sex				
Male	1.76 (0.52–5.27)	..	1.37 (0.26–4.97)	..
Female	0.89 (0.13 to 2.65)	0.40	0.91 (0.10 to 2.89)	0.66
Age at CT exposure, years				
0 to <6	0.40 (<-0.40 to 1.79)	..	0.21 (<-0.52 to 1.62)	..
6 to <12	1.98 (0.60 to 4.48)	..	1.67 (0.34 to 4.22)	..
≥12	1.62 (0.40 to 4.09)	0.16	1.67 (0.27 to 4.73)	0.17
Attained age, years				
5 to <18	3.30 (0.87 to 16.07)	..	2.59 (0.56 to 13.17)	..
18 to <25	1.33 (0.11 to 5.30)	..	1.64 (0.08 to 7.94)	..
≥25	0.33 (-0.19 to 1.75)	0.12	0.16 (<-0.38 to 1.49)	0.14
Time since exposure, years				
5 to <10	1.84 (0.78 to 3.76)	..	1.45 (0.53 to >2.66)	..
10 to <15	1.34 (0.26 to 3.23)	..	1.76 (NA)	..
≥15	-0.12 (<-0.91 to 1.12)	0.020	-0.29 (NA)	0.010

ERR=excess relative risk. NA=not available.

Table 3: Modification of radiation-related brain cancer risk (5-year exclusion period, 5-year lag)

Analyses de sensibilité

Résultats stables et significatifs
jusqu'à l'exclusion des doses >50
mGy



Maximum brain dose included in analysis (mGy)	Excess relative risk per 100 mGy
40	1.77 (-0.58, 6.45)
45	2.38 (0.34, 6.34)
50	1.41 (0.09, 3.92)
60	1.50 (0.17, 4.00)
70	1.31 (0.12, 3.59)
80	1.16 (0.03, 3.31)
90	0.82 (-0.11, 2.56)
100	1.00 (0.10, 2.70)
121	
130	
135	
147	

➔ Conclusions et perspectives cancer du cerveau

- Forte puissance statistique (nombre d'enfants inclus) et reconstruction dosimétrique prenant en compte les incertitudes autour de la dose
 - Augmentation significative du risque de cancer du SNC pour des doses < 100 mGy avec ERR= 1,27 (95% CI: 0,51-2,69)
 - ERR plus élevé mais compatible avec les résultats des autres études sur exposition médicale, ERR_{pooled Swed} = 0,27(95%CI: 0,10-0,56)
 - ERR_{LSS} = 0,61, 95% CI : 0,01-6,39
-
- Excès de risque absolu/dose de 38 mGy: 1 cas de cancer attribuable pour 10 000 enfants exposés et suivis entre 5 et 15 ans après le scanner

Cohorte:

- Nb patients dans l'analyse : 876,771 suivis au moins 2 ans (6,8 millions PA), 56% de garçons.
- Suivi moyen (après les 2 premières années): **7,8 ans**; 51% < 20 ans au diagnostic
- 58% nés entre 1985 et 1999.

- **scanner: 1,331,896**
- moyenne 1.52 (sd 1.46); tête et cou : 81% des scanners
- Age au 1er scanner:
 - 30% de la cohort (33% des cas): exposés après 15 ans

- Dose moyenne et médiane à la moelle osseuse:
 - **15,6 et 10,7** (p25–p75: 5.8–18.2 mG) **mGy pour la cohorte** :
 - **20 et 13** (p25–p75: 6.8–23.2 mGy) **mGy parmi les cas**

Outcomes:

- **790 hémopathies malignes***,
- 578 cas d'origine lymphoïde
 - LH=190
 - 204 hémopathies à cellule B
 - 140 hémopathies à cellules précurseurs
 - 29 hémopathies à cellules T et NK

- 203 cas d'origine myéloïde et leucémies aiguës
 - 80 leucémies myéloïdes aiguës
 - 115 néoplasmes myélo-prolifératifs (MPN), Myélodysplasiques (MDS), MPN/MDS.
- 6 tumeurs hystiocytiques/dendritique

- 271 leucémies à l'exclusion des LLC

- % des patients /% cas dans la cohorte par pays :UK (35/50), Netherlands (16/17), Sweden (14/14) et France (12/6)

➤ Projet européen Epi-CT: hémopathies malignes

Résultats:

RR and 95% CI per cumulative active bone marrow dose category and ERR/100 mGy by type of haematological malignancy

ABM dose range (mGy)	All haematological malignancies (n=790)			Lymphoid malignancies (n=578)			Myeloid malignancies and acute leukaemia (n=203)			Leukaemia excluding CLL (n=271)		
	#	RR	95% CI	#	RR	95% CI	#	RR	95% CI	#	RR	95% CI
[0,5)	125	1.00		91	1.00		34	1.00		38	1.00	
[5,10)	171	1.10	(0.87,1.39)	120	1.07	(0.81,1.42)	47	1.08	(0.69,1.71)	43	0.79	(0.51,1.24)
[10,15)	157	1.53	(1.20,1.97)	123	1.65	(1.24,2.20)	32	1.16	(0.70,1.92)	56	1.35	(0.87,2.09)
[15,25)	165	1.40	(1.09,1.80)	121	1.41	(1.05,1.90)	42	1.31	(0.80,2.15)	66	1.21	(0.78,1.89)
[25,50)	114	1.87	(1.42,2.45)	81	1.81	(1.32,2.49)	32	1.96	(1.17,3.29)	44	1.61	(1.01,2.58)
[50+]	58	2.66	(1.92,3.70)	42	2.64	(1.80,3.89)	16	2.75	(1.47,5.14)	24	2.41	(1.40,4.17)
<i>P for trend</i>		0.02			0.03			0.02			0.02	
	#	ERR/100 mGy		#	ERR/100 mGy		#	ERR/100 mGy		#	ERR/100 mGy	
	790	1.96	(1.10,3.12)	578	2.01	(1.02,3.42)	203	2.02	(0.47,4.77)	271	1.66	(0.43,3.74)
	#	RR at 100 mGy**		#	RR at 100 mGy**		#	RR at 100 mGy**		#	RR at 100 mGy**	
	790	2.96	(2.10,4.12)	578	3.01	(2.02,4.42)	203	3.02	(1.47,5.77)	271	2.66	(1.43,4.74)
** Note that the RR at 100 mGy is simply obtained by adding 1 to the ERR/100 mGy.												
Analyses stratified on sex, birth cohort and country												

- Augmentation significative du risque dès 10 mGy à la moelle osseuse
- EAR =17.7 pour 100,000 PAs per 100 mGy (95% CI 11.6 to 24.0)

➤ Projet européen Epi-CT: hémopathies malignes

Résultats:

ABM dose range (mGy)	Lymphoid malignancies*														
	NHL**												HL		
	All NHL (n=387)			Mature B-cell (n=204)			Mature T and NK cell (n=29)			Precursor cell (n=140)			HL (n=190)		
	#	RR	95% CI	#	RR	95% CI	#	RR	95% CI	#	RR	95% CI	#	RR	95% CI
[0,5)	53	1.00		32	1.00		7	1.00		13	1.00		38	1.00	
[5,10)	71	1.12	(0.78,1.62)	48	1.32	(0.84,2.09)	6	0.86	(0.28,2.67)	15	0.71	(0.33,1.51)	49	1.01	(0.65,1.55)
[10,15)	85	1.89	(1.32,2.72)	42	1.87	(1.16,3.04)	3	0.67	(0.17,2.74)	35	1.71	(0.88,3.35)	38	1.32	(0.82,2.10)
[15,25)	87	1.57	(1.08,2.28)	36	1.44	(0.86,2.41)	7	1.58	(0.50,4.95)	40	1.31	(0.66,2.60)	34	1.21	(0.74,1.98)
[25,50)	60	2.08	(1.40,3.10)	29	2.18	(1.28,3.71)	4	1.66	(0.45,6.06)	25	1.63	(0.79,3.36)	20	1.36	(0.77,2.38)
[50+]	31	3.00	(1.87,4.81)	17	3.63	(1.95,6.76)	2	2.45	(0.47,12.71)	12	2.10	(0.91,4.85)	11	2.15	(1.08,4.30)
<i>P for trend</i>		<i>0.038</i>			<i>0.011</i>			<i>0.046</i>			<i>0.133</i>			<i>0.004</i>	
	#	ERR/ 100 mGy		#	ERR/ 100 mGy		#	ERR/ 100 mGy		#	ERR/ 100 mGy		#	ERR/ 100 mGy	
	387	2.51	(1.14,4.73)	204	3.15	(1.17,6.88)	29	2.85	(-0.20,20.23)	140	1.26	(-0.05,4.34)	190	1.24	(0.08,3.28)

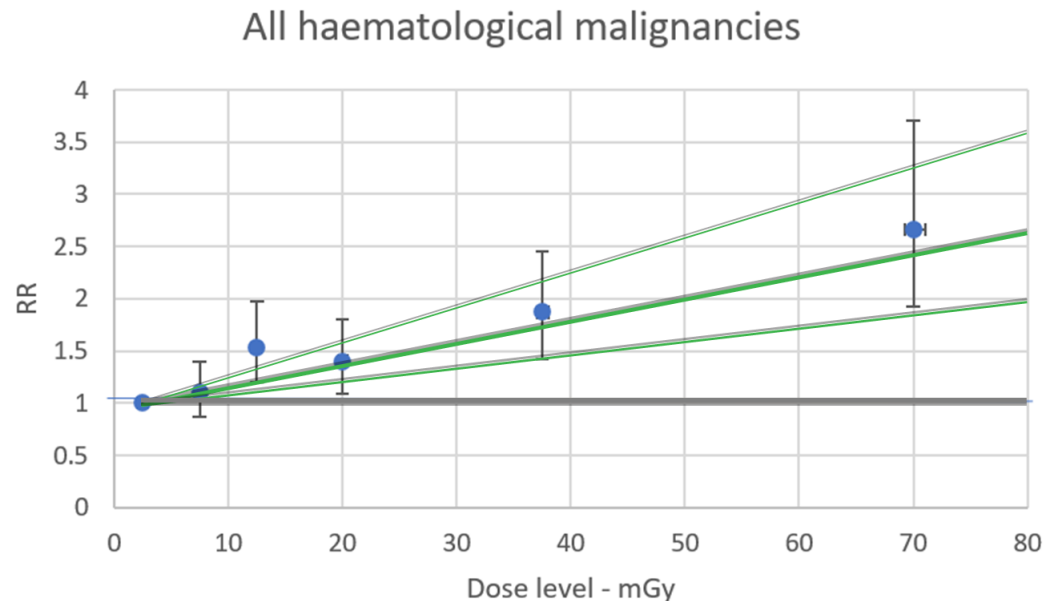
➤ Projet européen Epi-CT: hémopathies malignes

Résultats:

ABM dose range (mGy)	Myeloid malignancies***					
	AML and related precursor neoplasms + ALMP/ALAL (n = 80)			MPN + MDS/MPN + MDS (n = 115)		
	#	RR	95% CI	#	RR	95% CI
[0,5)	13	1		20	1	
[5,10)	15	0.81	(0.38,1.74)	31	1.28	(0.72,2.29)
[10,15)	15	1.18	(0.54,2.60)	17	1.19	(0.61,2.33)
[15,25)	15	1.01	(0.45,2.27)	24	1.46	(0.76,2.79)
[25,50)	15	2.01	(0.90,4.47)	15	1.75	(0.86,3.58)
[50+]	7	2.61	(0.99,6.90)	8	2.61	(1.10,6.20)
<i>P for trend</i>		<i>0.04</i>			<i>0.01</i>	
	#	ERR/ 100 mGy		#	ERR/ 100 mGy	
	80	2.39	(0.11,8.17)	115	1.51	(-0.15,5.06)

➤ Projet européen Epi-CT: hémopathies malignes

Résultats:



ERR/100 mGy
1.96 (1.10-3.12)

RR @ 100 mGy:
2.96 (2.1-4.1)

➤ Projet européen Epi-CT: hémopathies malignes

Effects of potential confounders and potential modifiers of the risk estimates in the study

Résultats:

	All haematological malignancies			Lymphoid malignancies			Myeloid malignancies		
	#	ERR /100 mGy	95% CI	#	ERR /100 mGy	95% CI	#	ERR /100 mGy	95% CI
Main results ¹	790	1.96	(1.10,3.12)	578	2.01	(1.02,3.42)	203	2.02	(0.47,4.77)
Potential confounders analysis:									
SES ²									
Unadjusted	210	1.40	(0.08,3.83)	161	0.99	(-0.16,3.37)	47	4.22	(-0.17,30.6)
Adjusted	210	1.44	(0.10,3.90)	161	1.03	(-0.15,3.45)	47	4.16	(-0.17,29.6)
Effect modification analysis:									
a) Sex									
Males	466	1.45	(0.55,2.80)	343	1.91	(0.71,3.85)	118	0.65	(-0.42,2.89)
Females	324	2.82	(1.27,5.32)	235	2.14	(0.71,4.64)	85	6.09	(1.62,19.1)
<i>Het. p-value</i>			0.20			0.85			0.03
b) Age at exposure category									
(note: one subject can enter in more than one category if he/she had several CTs)									
<5	219	0.78	(0.06,1.78)	165	0.74	(-0.05,1.93)	52	1.12	(-0.29,3.60)
5-<10	156	1.81	(0.57,3.39)	115	1.87	(0.48,3.74)	40	1.72	(-0.71,5.41)
10+	466	4.02	(2.48,5.99)	336	4.25	(2.41,6.71)	124	3.48	(1.05,7.35)
<i>Het. p-value</i>			0.001			0.002			0.32
c) Time since exposure (years)									
(note: one subject can enter in more than one category if he/she had several CTs)									
2-<5	303	3.56	(1.96,5.57)	222	3.09	(1.37,5.37)	76	4.88	(1.66,9.87)
5-<10	291	2.82	(1.58,4.33)	216	2.90	(1.46,4.70)	74	2.98	(0.66,6.40)
10+	260	1.24	(0.42,2.29)	184	1.46	(0.49,2.75)	72	0.45	(-0.80,2.56)
<i>Het. p-value</i>			0.07			0.21			0.04

¹ Stratified on sex, birth cohort and country – attained age is used as the underlying time variable

² Analysis restricted to countries where SES data were available: Belgium, France, the Netherlands and Spain

➤ **Projet européen Epi-CT: hémopathies malignes**

Analyses de sensibilité :

- Pas d'impact d'utilisation dose médiane/moyenne
- Lag : 1 an peu d'effet, mais lag 5 ans diminue de moitié l'ERR toutes hémopathies
- Exclusion des doses cumulées les plus élevées augmentent la valeur de l'ERR
- Exclusion 5 et 10 ans augmente l'ERR pour toutes hémopathies et pour les hémopathies lymphoïdes, mais diminue l'ERR pour les hémopathies myéloïdes et les leucémies aiguës
- Exclusion des patients ayant eu une transplantation d'organe (seulement UK) a peu d'effet sur les risques des hémopathies lymphoïdes
- Exclusion de la Grande Bretagne diminue l'ERR

➤ Conclusions et perspectives hémopathies malignes

- Forte puissance statistique (nombre d'enfants inclus) et reconstruction dosimétrique prenant en compte les incertitudes autour de la dose
 - Utilisation classification révisée des hémopathies malignes
-
- Augmentation significative du risque d'hémopathie maligne, lymphoïde et myéloïde pour des doses $\ll 100$ mGy avec ERR= 1,96 (95% CI: 1,10-3,12)
 - $ERR_{LSS} = 0,77$, (95% CI : 0,31-1,2)
-
- Augmentation du risque de lymphome de Hodgkin (non retrouvé dans la publication britannique initiale)
-
- Excès de risque absolu/dose de 8 mGy: 1,4 cas de cancer attribuable pour 10 000 enfants exposés et suivis entre 2 et 12 ans après le scanner

➔ Conclusions générales et perspectives

- Etude permettant l'analyse d'événements rares (cancers de l'enfant)
- Incertitudes persistent : biais d'indication, impact de l'âge à l'exposition, durée suivi courte
- Importance de poursuivre le suivi de cette cohorte
 - Projet MEDIRAD: suivi des cohortes britannique, française, néerlandaise, suédoise et espagnole
- Mise en évidence de risques pour des doses très inférieures à 100 mSV
- Règles de radioprotection incontournables
- Sensibilisation des professionnels et du public à poursuivre

Merci de votre attention

