

ETUDE EPI-CT : ÉTUDE EUROPÉENNE SUR L'ÉVALUATION DES RISQUES DE CANCER DU CERVEAU ET D'HÉMOPATHIES MALIGNES SUITE AUX SCANNERS PÉDIATRIQUES

Marie-Odile Bernier, au nom du consortium EPICT

Laboratoire d'épidémiologie, IRSN

Imagerie médicale

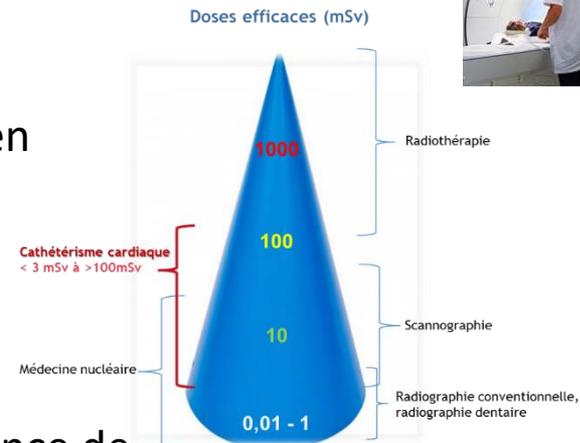
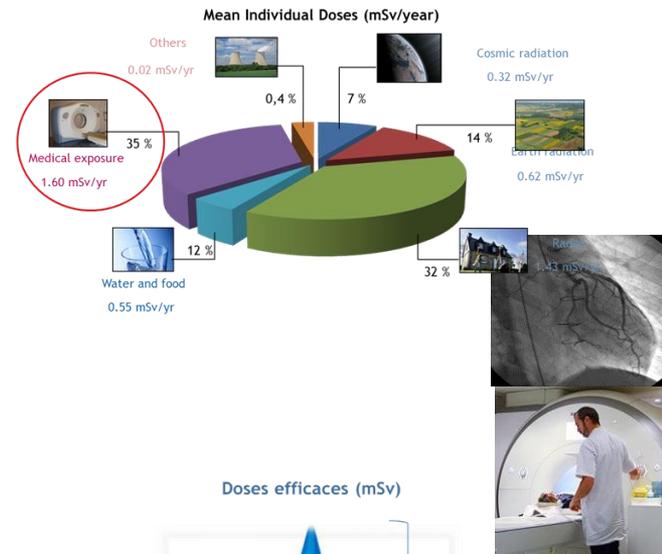
Augmentation majeure au cours du temps : 1,6 mSv/an

Scanner : outil essentiel prise en charge médicale

utilisation en augmentation constante depuis 30 ans, même en pédiatrie (10% des examens scanner)

Délivre des doses >> radiologie conventionnelle

Population pédiatrique plus sensible aux radiations et espérance de vie prolongée



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



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 vary by indication? Elements from a large-scale cohort study

... 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,

Limites méthodologiques:

- Biais d'indication
- Reconstruction de la dose

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

Projet européen Epi-CT

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

Objectifs principaux :

- Caractérisation des expositions
- Estimation du risque de cancer
- Recommandations 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

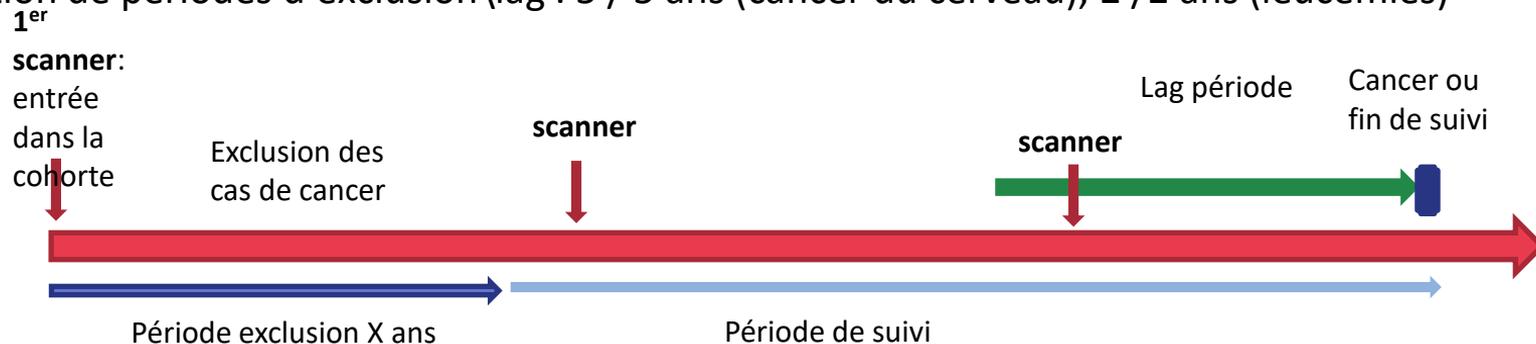
Cohort Profile: the EPI-CT study: A European pooled epidemiological study to quantify the risk of radiation-induced cancer from paediatric CT

Bernier et al *Int J Epidemiol*, 2018



➤ Matériel et méthodes (1)

- 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 (2)

■ **Événements étudiés** : International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O-3)

■ Cas avec un comportement malin (code 3)

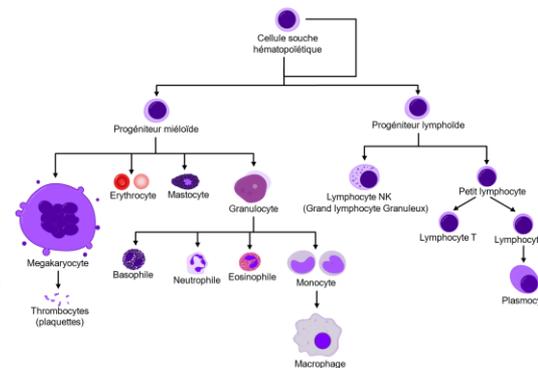
■ Tumeurs cérébrales

- codes topographiques : méninges, cerveau, nerfs craniens, autres localisations dans le SNC sauf tumeurs de la moëlle

■ Pathologies hématologiques malignes

- toutes (sauf celles codées comme secondaires à des thérapies ou à des syndromes génétiques prédisposant)
- Pathologies malignes lymphoïdes incluant les sous groupes de lymphômes
- Pathologies malignes myéloïdes incluant les néoplasies myeloprolifératives (MPN), syndromes myelodysplasiques (MDS)
- Pour comparaison avec les études précédentes, groupe leucémie excluant les LLC

*2016 WHO classification of lymphoid and myeloid malignancies [Arber et al 2016](#), [Swerdlow et al 2016](#)



➤ Matériel et méthodes (3)

Int. J. Environ. Res. Public Health **2013**, *10*, 717-728; doi:10.3390/ijerph10020717

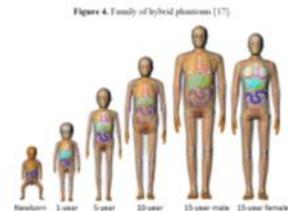
OPEN ACCESS

International Journal of
Environmental Research and
Public Health
ISSN 1660-4601
www.mdpi.com/journal/ijerph

Article

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 risqué absolu (EAR) pour estimer le nombre en excès de cancers attribuables pour 10,000 personnes-années pour la dose D
- stratifié 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 pour le cancer du cerveau

Brain cancer after radiation exposure from CT examinations of children and young adults: results from the EPI-CT cohort study

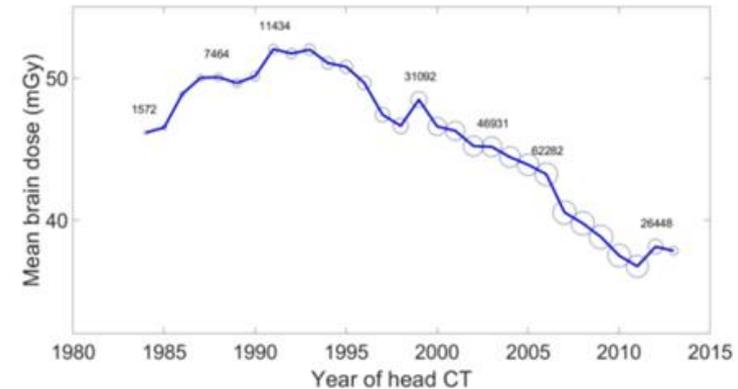


Résultats:

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); 25% 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 (76 mGy pour les patients avec cancer du SNC)**
- Diminution des doses au cours du temps



➤ Résultats (2)

- Augmentation significative du risque
 - en fonction du nombre de scanners de la tête
 - de la dose cumulée
- Augmentation du risque dès le premier scanner
- Relation dose réponse de forme linéaire

All brain cancers		Glioma	
Cases	RR* (95% CI)	Cases	RR* (95% CI)
Number of head or neck CT examinations			
0	24	18	18
1	102	76	16
2-3	24	16	19
≥4	15	11	5.9
p value†	<0.0001	<0.0001	..
Cumulative brain dose, mGy			

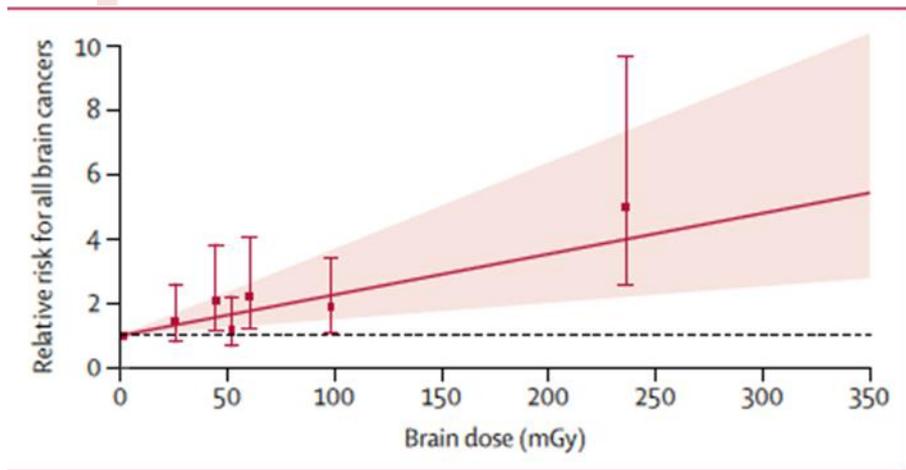


Figure: Relative risks for all brain cancers by cumulative brain dose (lagged by 5 years and with a 5-year exclusion period)

➤ Résultats (3)

Analyse des facteurs modifiants:

- Diminution du risque lorsque le délai depuis l'exposition augmente
- Diminution non significative du risque selon l'âge à l'exposition

	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

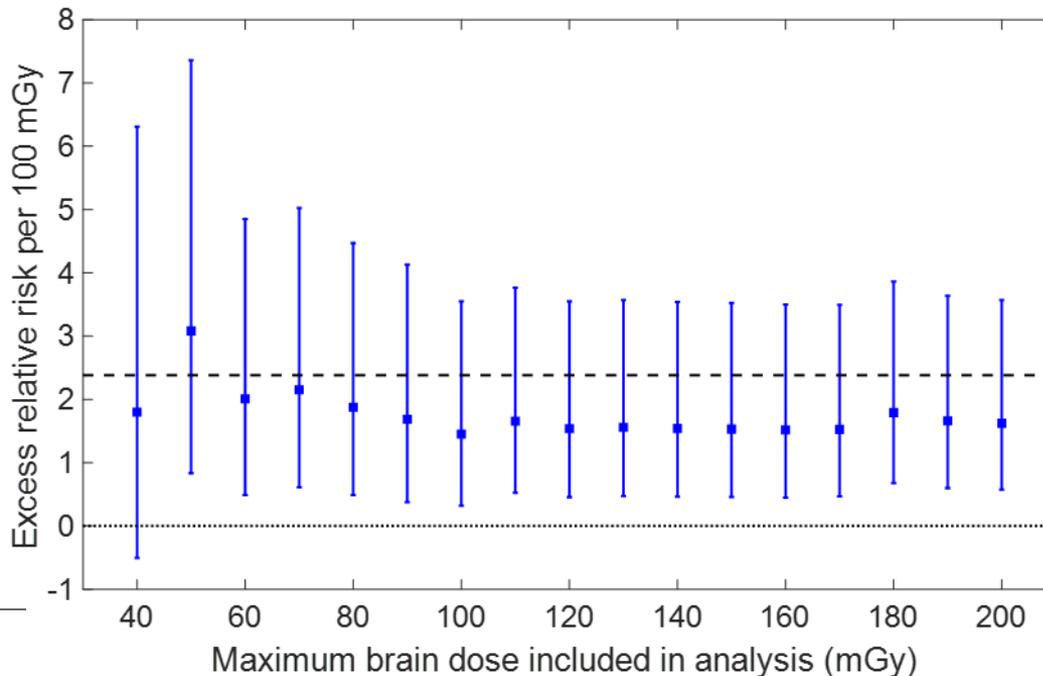
ERR=excess relative risk. NA=not available.

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

➤ Résultats (4)

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 (approximate)
40	1.77 (-0.58, 6.45)
50	2.38 (0.34, 6.34)
60	1.41 (0.09, 3.92)
70	1.50 (0.17, 4.00)
80	1.31 (0.12, 3.59)
90	1.16 (0.03, 3.31)
100	0.82 (-0.11, 2.56)
120	1.00 (0.10, 2.70)

- 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

➤ Résultats pour les hémopathies malignes

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 mGy pour la cohorte**
 - **20 et 13 mGy parmi les cas**

➤ Résultats pour les hémopathies malignes

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 MPN, MDS, MPN/MDS.
 - 6 tumeurs histiocytiques/dendritique
- 271 leucémies à l'exclusion des LLC
- % de patients/% cas par pays :UK (35/50), Netherlands (16/17), Sweden (14/14) et France (12/6)

➔ Résultats (2)

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>		<i>0.02</i>			<i>0.03</i>			<i>0.02</i>			<i>0.02</i>	
	#	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

➔ Résultats (3)

Analyse pour les sous-groupes

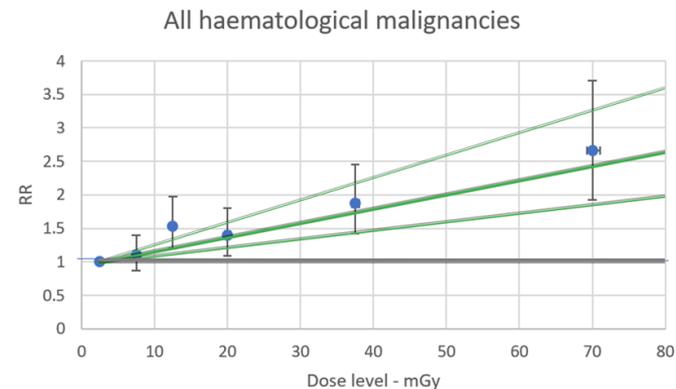
- ERR/100 mGy lag 2 ans

Lymphôme de Hodgkin 1.24 (IC 95% 0,08-3,28)

Lymphôme non Hodgkinien 2.51 (IC 95% 1,14-4,73)

- MPN+MDS+MDS/MPN 2,61 (IC 95% 1,10-6,20)

- Dose réponse de forme linéaire



- 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

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

	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

➔ Conclusions et perspectives

- Forte puissance statistique (nombre d'enfants inclus) et reconstruction dosimétrique prenant en compte les incertitudes autour de la dose
- Utilisation classification révis

- Augmentation significative de la dose de 100 mGy avec ERR= 1,96 (95% CI: 1,01-3,51)

- Augmentation significative de la dose de 0,51-2,69); ERR plus élevé m
- $ERR_{LSS} = 0,61$, 95% CI : 0,01-6

- Limites
 - Hétérogénéité selon les pays
 - Biais d'indication, dose reconstruction
 - Résultats étonnants : impact de l'âge à l'exposition, augmentation du risque de lymphome

Nécessité de poursuivre le suivi : projet MEDIRAD

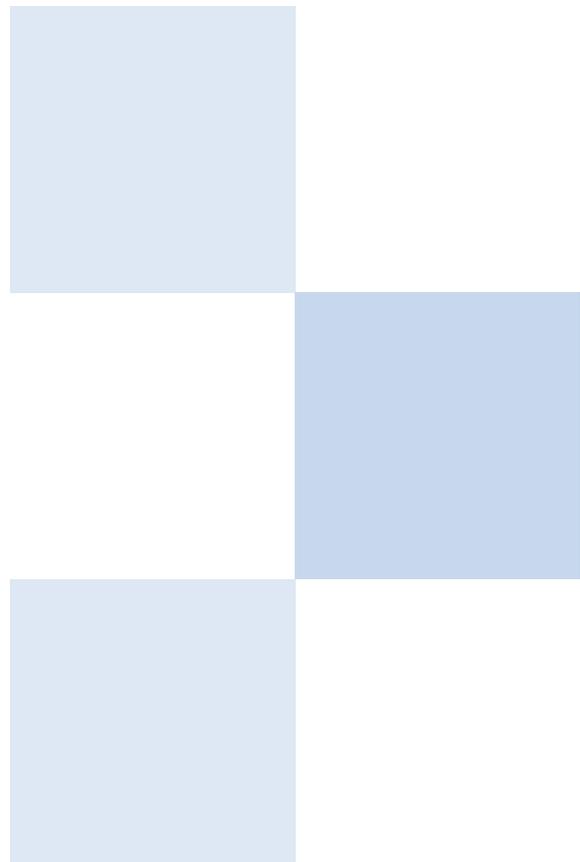
Renforce l'importance des principes de la radioprotection

- Justification
- Optimisation
- Remplacement si possible par examen sans RI

les doses <<

7 (95% CI: médicale

Merci de votre attention



Classification détaillée

9728	3	Precursor B-cell lymphoblastic lymphoma
9729	3	Precursor T-cell lymphoblastic lymphoma
9811	3	B lymphoblastic leukemia/lymphoma, NOS
9812	3	B lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(9;22)(q34;q11.2); BCR-ABL1 B lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(12;21)(p13;q22); TEL-AML1 (ETV6-
9814	3	RUNX1)
9813	3	B lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(v;11q23); MLL rearranged
9815	3	B lymphoblastic leukemia/lymphoma with hyperdiploidy
9816	3	B lymphoblastic leukemia/lymphoma with hypodiploidy (Hypodiploid ALL)
9817	3	B lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(5;14)(q31;q32); IL3-IGH B lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(1;19)(q23;p13.3); E2A-PBX1 (TCF3-
9818	3	PBX1)

➤ Projet européen Epi-CT: hémopathies malignes:classification détaillée

Main groups ¹	Morphology codes	#
All haematological malignancies ²	9590, 9591, 9596, 9650 - 9653, 9659, 9663, 9665, 9667, 9670, 9671, 9673, 9679, 9680, 9684, 9687, 9690, 9691, 9695, 9698 - 9702, 9708, 9709, 9714, 9718, 9727 - 9729, 9731, 9732, 9735, 9750, 9751, 9754, 9755, 9758, 9761, 9800, 9801, 9805 - 9809, 9811 - 9818, 9820, 9823, 9826, 9827, 9831 - 9837, 9840, 9860, 9861, 9863, 9865 - 9867, 9869 - 9876, 9891, 9895 - 9897, 9910, 9911, 9931, 9940, 9945, 9946, 9948, 9950, 9960 - 9967, 9975, 9980, 9982 - 9986, 9989, 9991, 9992	790
Lymphoid malignancies	9590, 9591, 9596, 9650 - 9653, 9659, 9663, 9665, 9667, 9670, 9671, 9673, 9679, 9680, 9684, 9687, 9690, 9691, 9695, 9698 - 9702, 9708, 9709, 9714, 9718, 9728, 9729, 9731, 9732, 9735, 9761, 9811 - 9818, 9820, 9823, 9826, 9827, 9831 - 9837, 9940, 9948	578
Hodgkin lymphoma	9650 - 9653, 9659, 9663, 9665, 9667	190
Non-Hodgkin lymphoma	9590, 9591, 9596, 9670, 9671, 9673, 9679, 9680, 9684, 9687, 9690, 9691, 9695, 9698 - 9702, 9708, 9709, 9714, 9718, 9728, 9729, 9731, 9732, 9735, 9761, 9811 - 9818, 9823, 9826, 9827, 9831 - 9837, 9940, 9948	387
Mature B-cell neoplasms	9591, 9596, 9670, 9671, 9673, 9679, 9680, 9684, 9687, 9690, 9691, 9695, 9698, 9699, 9731, 9732, 9735, 9761, 9823, 9826, 9833, 9940	204
Mature T-cell or NK-cell neoplasms	9700, 9701, 9702, 9708, 9709, 9714, 9718, 9827, 9831, 9834, 9948	29
Precursor cell neoplasms	9728, 9729, 9811 - 9818, 9835 - 9837	140