

# 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

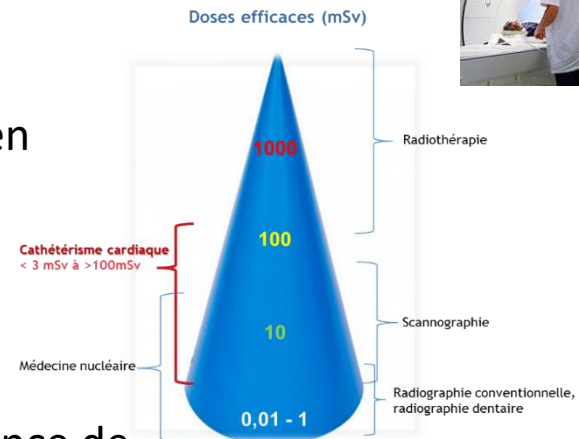
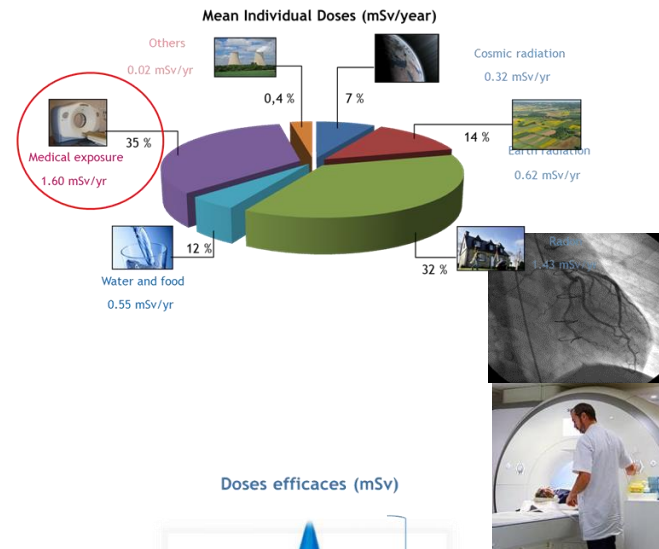
Augmentation majeure au cours du temps : 1,6 mSv/an

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

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 indication bias affect cancer risk from CT scans? Elements from a large-scale cohort study

Marie Percec, Anne Le Pointe<sup>3</sup>, C Lee<sup>4</sup>, H Brisse<sup>5</sup>, J-F Chateil<sup>6</sup>, S Caer-Lorho<sup>1</sup>, D Laurier<sup>1</sup>

<sup>1</sup>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

# 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

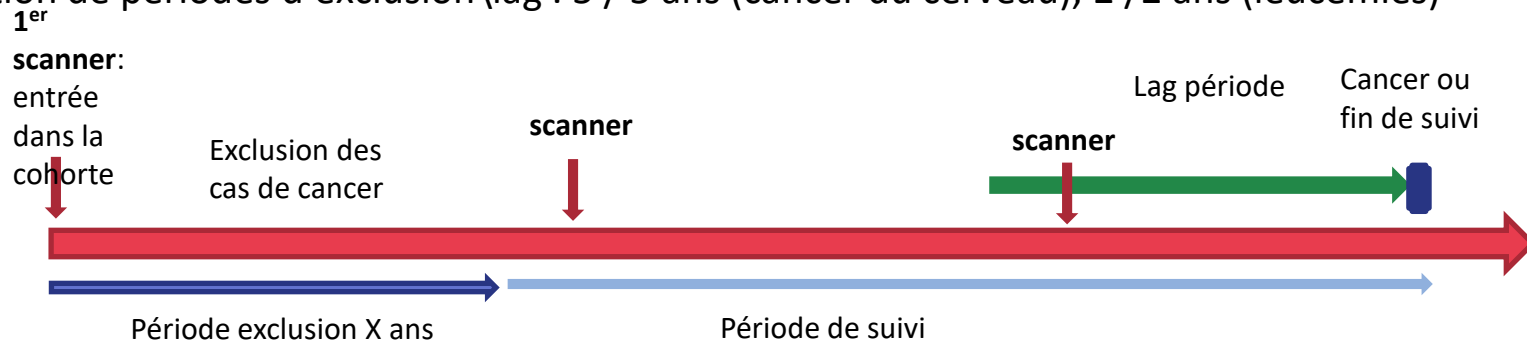
**Cohort Profile: the EPI-CT study: A European pooled epidemiological study to quantify the risk of radiation-induced cancer from paediatric CT**

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)

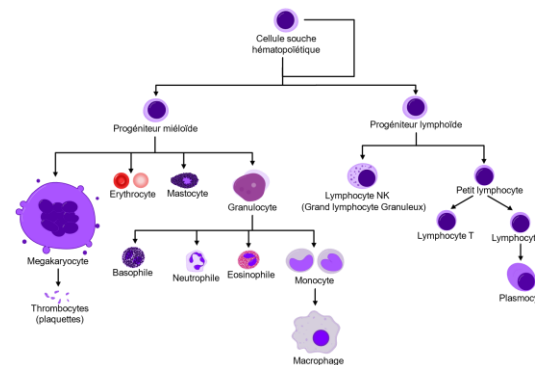
■ Tumeurs cérébrales

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

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

■ 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



# ➤ Matériel et méthodes (3)

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

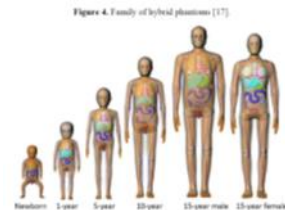
OPEN ACCESS

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



## 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

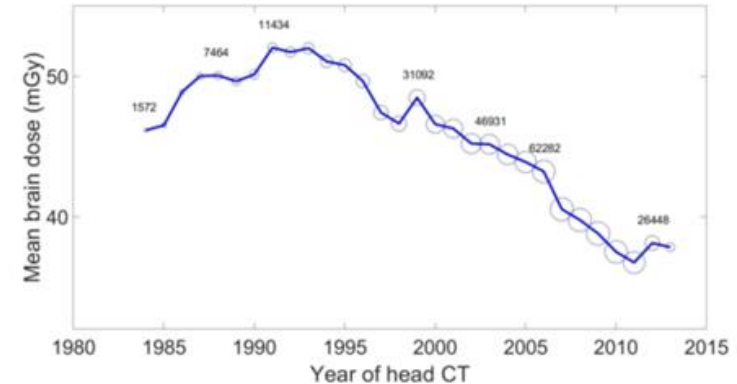


## Résultats:

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);
  - $\geq 4$  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	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				

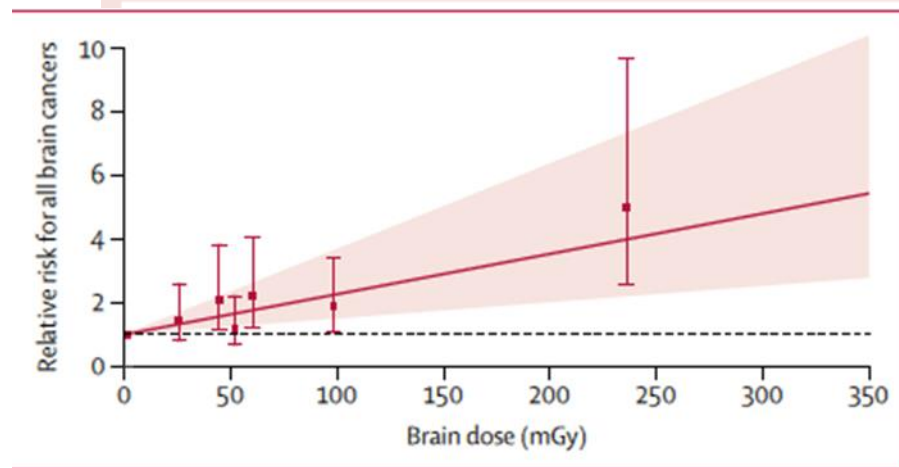


Figure: Relative risks for all brain cancers by cumulative brain dose (lagged by 5 years and with a 5-year exclusion period)

# ➤ 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
<b>Sex</b>				
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
<b>Age at CT exposure, years</b>				
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
<b>Attained age, years</b>				
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
<b>Time since exposure, years</b>				
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

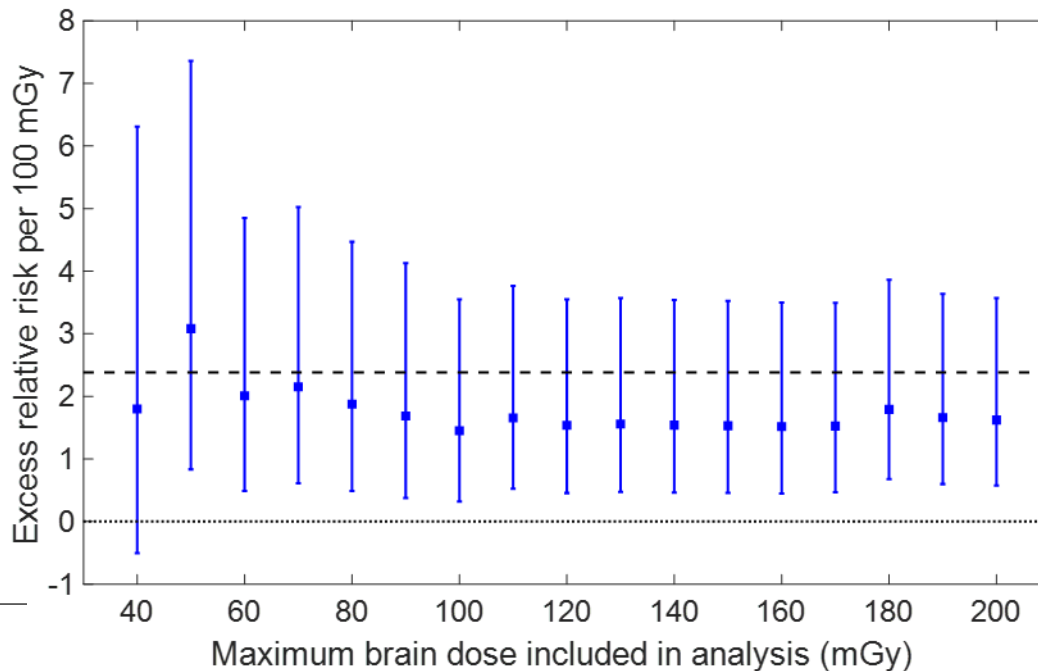
ERR=excess relative risk. NA=not available.

**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	95% CI
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	<b>1.53</b>	<b>(1.20,1.97)</b>	123	<b>1.65</b>	<b>(1.24,2.20)</b>	32	<b>1.16</b>	<b>(0.70,1.92)</b>	56	<b>1.35</b>	<b>(0.87,2.09)</b>
[15,25)	165	<b>1.40</b>	<b>(1.09,1.80)</b>	121	<b>1.41</b>	<b>(1.05,1.90)</b>	42	<b>1.31</b>	<b>(0.80,2.15)</b>	66	<b>1.21</b>	<b>(0.78,1.89)</b>
[25,50)	114	<b>1.87</b>	<b>(1.42,2.45)</b>	81	<b>1.81</b>	<b>(1.32,2.49)</b>	32	<b>1.96</b>	<b>(1.17,3.29)</b>	44	<b>1.61</b>	<b>(1.01,2.58)</b>
[50+]	58	<b>2.66</b>	<b>(1.92,3.70)</b>	42	<b>2.64</b>	<b>(1.80,3.89)</b>	16	<b>2.75</b>	<b>(1.47,5.14)</b>	24	<b>2.41</b>	<b>(1.40,4.17)</b>
<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	<b>1.96</b>	<b>(1.10,3.12)</b>	578	<b>2.01</b>	<b>(1.02,3.42)</b>	203	<b>2.02</b>	<b>(0.47,4.77)</b>	271	<b>1.66</b>	<b>(0.43,3.74)</b>
	#	RR at 100 mGy**		#	RR at 100 mGy**		#	RR at 100 mGy**		#	RR at 100 mGy**	
	790	<b>2.96</b>	<b>(2.10,4.12)</b>	578	<b>3.01</b>	<b>(2.02,4.42)</b>	203	<b>3.02</b>	<b>(1.47,5.77)</b>	271	<b>2.66</b>	<b>(1.43,4.74)</b>

\*\* 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

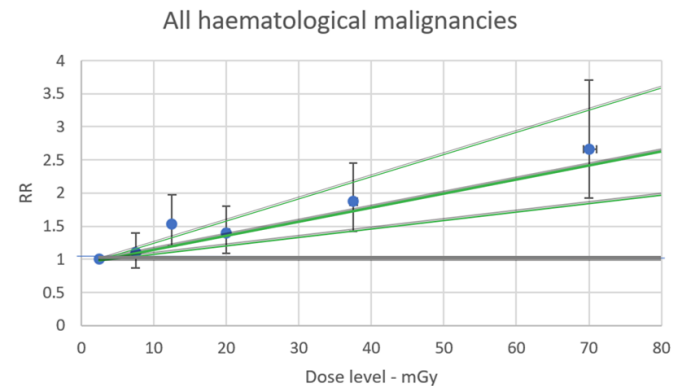
- ERR/100 mGy lag 2 ans

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 <sup>1</sup>	790	<b>1.96</b>	<b>(1.10,3.12)</b>	578	<b>2.01</b>	<b>(1.02,3.42)</b>	203	<b>2.02</b>	<b>(0.47,4.77)</b>
<b>Potential confounders analysis:</b>									
SES <sup>2</sup>									
Unadjusted	210	<b>1.40</b>	<b>(0.08,3.83)</b>	161	0.99	(-0.16,3.37)	47	4.22	(-0.17,30.6)
Adjusted	210	<b>1.44</b>	<b>(0.10,3.90)</b>	161	1.03	(-0.15,3.45)	47	4.16	(-0.17,29.6)
<b>Effect modification analysis:</b>									
a) Sex									
Males	466	<b>1.45</b>	<b>(0.55,2.80)</b>	343	<b>1.91</b>	<b>(0.71,3.85)</b>	118	0.65	(-0.42,2.89)
Females	324	<b>2.82</b>	<b>(1.27,5.32)</b>	235	<b>2.14</b>	<b>(0.71,4.64)</b>	85	<b>6.09</b>	<b>(1.62,19.1)</b>
<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	<b>0.78</b>	<b>(0.06,1.78)</b>	165	0.74	(-0.05,1.93)	52	1.12	(-0.29,3.60)
5-<10	156	<b>1.81</b>	<b>(0.57,3.39)</b>	115	<b>1.87</b>	<b>(0.48,3.74)</b>	40	1.72	(-0.71,5.41)
10+	466	<b>4.02</b>	<b>(2.48,5.99)</b>	336	<b>4.25</b>	<b>(2.41,6.71)</b>	124	<b>3.48</b>	<b>(1.05,7.35)</b>
<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	<b>3.56</b>	<b>(1.96,5.57)</b>	222	<b>3.09</b>	<b>(1.37,5.37)</b>	76	<b>4.88</b>	<b>(1.66,9.87)</b>
5-<10	291	<b>2.82</b>	<b>(1.58,4.33)</b>	216	<b>2.90</b>	<b>(1.46,4.70)</b>	74	<b>2.98</b>	<b>(0.66,6.40)</b>
10+	260	<b>1.24</b>	<b>(0.42,2.29)</b>	184	<b>1.46</b>	<b>(0.49,2.75)</b>	72	0.45	(-0.80,2.56)
<i>Het. p-value</i>			0.07			0.21			0.04

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

<sup>2</sup> 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

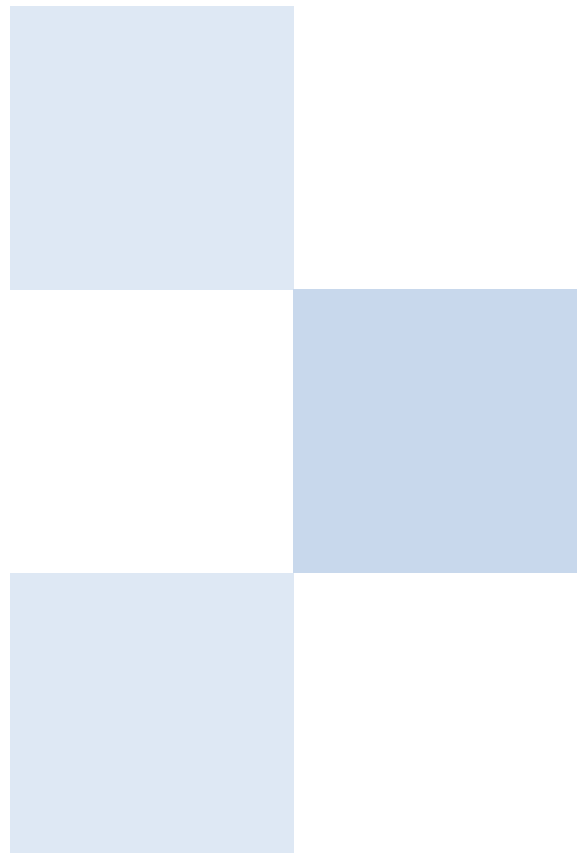
Renforce l'importance des principes de la radioprotection

- 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 <sup>1</sup>	Morphology codes	#
All haematological malignancies <sup>2</sup>	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