

Quanto aumenta il rischio di sviluppare un tumore nei bambini esposti a esame TC?

Matteo Bruschetti, Luca A. Ramenghi

Unità di Terapia Intensiva Neonatale, Istituto G. Gaslini, Genova

Recensione dell'articolo: Pearce MS, Salotti JA, Little MP, et al. Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study. *Lancet* 2012;380(9840):499-505. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60815-0.

Abstract

What is the excess risk of cancer after CT scan in children?

Recently *The Lancet* published a study in which a positive association between radiation dose from CT scan and leukemia and brain tumor was found. Data came from this retrospective cohort study in UK of almost 180,000 patients younger than 22 years of age without previous cancer diagnoses who were first examined with CT in some National Health Service (NHS) centres. Follow-up for leukemia began 2 years after the first CT and for brain cancer 5 years after the first CT in order to avoid inclusion of CT scans related to cancer diagnosis. A positive association between radiation dose from CT scans and leukemia and brain cancer was found. Compared with patients who received a dose of less than 5 mGy, leukemia incidence was about three times higher in patients who received a cumulative dose of at least 30 mGy and for brain cancer in patients who received a dose of 50-74 mGy. Since these cancers are relatively rare, the cumulative absolute risks are small. Nevertheless, although clinical benefits should outweigh the small absolute risks, radiation doses from CT scans ought to be kept as low as possible and alternative procedures, which do not involve ionizing radiation, should be taken in consideration if appropriate.

Quaderni acp 2013; 20(2): 68-70

Keywords Leukaemia. Brain cancer. Ionizing radiation. CT scans

Un recente studio pubblicato su *The Lancet* trova un'associazione positiva tra esposizione a radiazioni ionizzanti da esame TC e incidenza di tumore negli anni successivi. I dati sono stati raccolti in uno studio di coorte retrospettivo in Gran Bretagna su quasi 180.000 soggetti di età inferiore a 22 anni seguiti al follow-up tramite il database del Sistema sanitario nazionale (NHS). I casi di leucemia entro due anni dalla TC o di tumore cerebrale entro cinque anni sono stati esclusi dall'analisi per ridurre la possibilità d'includere pazienti che erano stati sottoposti all'esame per un sospetto di cancro. È stato riscontrato un effetto dose-risposta, con aumento del rischio di tumore all'aumentare della dose di radiazioni. In confronto a una dose inferiore a 5 mGy, l'incidenza di tumore era circa tre volte maggiore, sia per leucemia nei soggetti esposti a una dose cumulativa di almeno 30 mGy che per tumore cerebrale nei soggetti esposti a una dose di 50-74 mGy. Sebbene l'aumento di rischio vada valutato nel contesto dell'incidenza di cancro nella popolazione generale, i dati dello studio di Pearce e coll. ribadiscono l'importanza di ridurre l'esposizione a radiazioni da TC, diminuendo e ottimizzando la dose somministrata e aumentando l'appropriatezza del ricorso all'esame.

Parole chiave Leucemia. Tumore cerebrale. Radiazioni ionizzanti. Scansioni

Descrizione dello studio

Le prime stime di valutazione del rischio di tumore in bambini sottoposti a TC pediatriche si sono basate sulla popolazione vittima delle bombe atomiche in Giappone [1].

Infatti è stato calcolato che le decine di migliaia di sopravvissuti che si trovava-

no a qualche chilometro di distanza furono esposti a dosi comparabili a quelle delle radiazioni ionizzanti della TC e negli anni successivi presentarono un aumentato rischio di sviluppare una forma tumorale.

Al fine di studiare in modo più preciso il rischio associato all'esame TC, negli

ultimi anni sono stati pianificati oltre dieci studi di coorte in popolazioni pediatriche. Tra questi, quello con la popolazione pediatrica maggiore è l'Epidemiological Study to Quantify Risks for Paediatric Computerized Tomography and to Optimise Doses (EPI-CT), uno studio multicentrico europeo che tra il 1984 e il 2005 ha arruolato oltre un milione di soggetti di età inferiore a 21 anni; nel 2016 saranno disponibili i dati del follow-up. Gli altri studi di coorte sono ancora in fase di raccolta dati, a eccezione del lavoro recentemente pubblicato dal gruppo di Pearce, condotto su quasi 180.000 pazienti di età inferiore a 22 anni sottoposti a scansione TC tra il 1985 e il 2002 [2]. Dagli 81 ospedali del Regno Unito partecipanti allo studio sono stati raccolti dati anagrafici e caratteristiche dell'esame TC eseguito per ciascun paziente, mentre dal registro centrale del Sistema sanitario nazionale (NHSC) sono stati estratti: incidenza di cancro, mortalità e persi al follow-up, dal 1985 al 2008.

Il NHSC è un sistema computerizzato che raccoglie la documentazione di ogni persona iscritta con un medico di medicina generale (general practitioner). Gli Autori riportano la distribuzione dei casi per differenti fattori, tra cui sesso, fascia di età, numero di scansioni e intervallo di tempo dalla prima scansione. Circa due terzi (64%) degli oltre 280.000 esami TC sono stati eseguiti sul distretto cerebrale, mentre il 9% è stato effettuato su addome/pelvi e il 7% sul torace. Le dosi di radiazioni assorbite a livello del cervello e del midollo osseo rosso sono state stimate sulla base delle modalità tipiche di settaggio dell'apparecchiatura TC nel Regno Unito rilevate in un'indagine eseguita tra il 1989 e il 2003 e utilizzando alcune simulazioni matematiche della quantità di dose assorbita per età e sesso.

Per corrispondenza:
Luca A. Ramenghi
e-mail: luccaramenghi@ospedale-gaslini.ge.it

telescopio

Presentazione dei risultati principali

Dall'analisi dei dati pubblicati emerge un'associazione significativa tra rischio di tumore e dose di radiazioni rilasciate dalla scansione TC a livello d'organo o di tessuto: il rischio di leucemia è associato alla dose rilasciata al midollo osseo rosso ($p < 0,01$) mentre il rischio per tumore cerebrale è associato – ancora più fortemente – alla dose rilasciata al tessuto cerebrale ($p < 0,001$). Questo effetto dose-dipendente è ben visibile nella figura mostrata dagli Autori; per esempio, rispetto a dosi inferiori a 5 mGy (milliGray) una dose media al cervello di 50 mGy raddoppia il rischio di tumore cerebrale, mentre una dose di 100 mGy lo triplica. Molti fattori determinano la dose di radiazioni che è assorbita da una scansione TC: età, sesso, tipologia e anche anno dell'esame, per via dell'introduzione d'impostazioni tecniche specifiche per età a partire dal 2001. Per questo motivo gli Autori, come abbiamo visto, hanno utilizzato un modello per stimare la dose assorbita a livello di cervello e midollo osseo [3]. Per rendere i numeri più vicini al contesto clinico, 2-3 TC cerebrali corrispondono a una dose di 60 mGy irradiati a livello del cervello.

Una TC cerebrale eseguita nella prima decade di vita sarebbe responsabile, nei primi 10 anni dopo la scansione, di un caso di leucemia e di uno di tumore cerebrale ogni 10.000 bambini esposti. Se si considera, invece, il rischio nell'arco dell'intera vita, da una TC cerebrale deriverebbe un caso in più di un qualsiasi tumore su 1000 per i bambini sotto i 5 anni di età, e di un caso in più su 2000 per i ragazzi di 15 anni. Per i tumori cerebrali, gli Autori riportano un aumentato rischio relativo all'aumentare dell'età dei soggetti esposti. Invece, per la leucemia l'effetto dose-risposta non varia per età all'esposizione, intervallo di tempo dall'esposizione, sesso o altre variabili rilevate.

Valutazione metodologica

L'articolo di Pearce e coll. è stato giustamente oggetto di molta attenzione, in quanto è il primo studio che presenta una coorte così ampia di soggetti esposti a TC [2]. Trattandosi di uno studio retrospettivo è più difficile dimostrare, con un

TABELLA

Origine	Dose effettiva stimata (mGy)
Radiazione naturale di background	3 mGy/anno
Volo aereo	0,04 mGy
Rx torace (una proiezione)	fino 0,01 mGy
Rx torace (doppia proiezione)	fino a 0,1 mGy
TC cerebrale	fino a 2 mGy
TC torace	fino a 3 mGy
TC addome	fino a 5 mGy

Adattata da www.imagegently.org

Box

L'eccesso di rischio è definito come la differenza tra la percentuale dei soggetti che hanno sviluppato una particolare malattia (per esempio tumore cerebrale) dopo esposizione a un fattore di rischio specifico (per esempio TC cerebrale) e la percentuale di soggetti con quella stessa malattia senza essere stati esposti (alla TC cerebrale).

Il rischio relativo, invece, indica di quante volte aumenta il rischio nei soggetti esposti alle radiazioni a confronto di quelli non esposti.

Nel lavoro di Pearce e coll. viene anche utilizzata la misura "Excess Relative Risk" (ERR), cioè rischio relativo in eccesso. Essa è equivalente al valore del rischio relativo meno uno, e indica l'aumento di rischio relativo associato all'esposizione a radiazioni da TC.

Cosa aggiunge questo studio a quanto già noto

L'esposizione a radiazioni ionizzanti da TC nei bambini è associata a un rischio aumentato di sviluppare una neoplasia negli anni successivi. L'organo o tessuto esposto determina la localizzazione del tumore e vi è un effetto dose-risposta tra dose somministrata e rischio aggiuntivo di neoplasia. L'aumentato rischio per cancro è basso se messo in relazione al rischio della popolazione generale di essere affetta da una forma tumorale nell'arco della vita.

disegno di questo tipo, la presenza di relazioni causa-effetto.

Sono stati opportunamente esclusi i casi in cui la scansione TC era stata eseguita nei due anni precedenti alla diagnosi di leucemia e nei cinque anni prima della diagnosi di tumore cerebrale, al fine di ridurre il rischio d'includere pazienti che avevano eseguito l'esame per un sospetto di cancro e limitare, quindi, il cosiddetto "bias by indication".

L'aumento di rischio riportato dagli Autori è molto piccolo se posto in relazione al rischio di avere un tumore nella popolazione generale, che è pari a circa il 30%. Inoltre, il rischio di tumore indotto da TC è basso se messo in relazione al potenziale beneficio dell'esame radiologico quando questo è clinicamente giustificato.

La dose assorbita di radiazioni varia in base a diversi fattori, tra cui età, sesso,

parte del corpo studiata. Pertanto gli Autori hanno estrapolato una stima della dose assorbita (*tabella*). Un aspetto non trascurabile è l'anno in cui è stata eseguita la scansione TC; negli anni '90, infatti, la dose di radiazioni era circa due-tre volte maggiore, perché si usavano raramente impostazioni tecniche specifiche per l'età.

La durata del follow-up dei pazienti è in media di 10 anni (massimo di 23 anni): troppo breve per poter studiare molti tipi di tumore, come rilevato in altri studi con follow-up a distanza di 30-40 anni. Per esempio, fino al 90% dei tumori cerebrali indotti da radiazioni sono diagnosticabili solo dopo un periodo di tempo superiore ai 10 anni [4]. Pertanto l'eccesso di rischio di tumore cerebrale riportato da Pearce e coll. passerebbe da 1 su 10.000 a distanza di 10 anni a 1 su 1000 nell'arco della vita. L'aspetto della dura-

ta del follow-up assume un'importanza ancora maggiore per altre forme tumorali, perché leucemia e tumori cerebrali hanno tempi di latenza brevi nei bambini irradiati.

Un'ulteriore perplessità su quanto riportato da Pearce e coll. sorge relativamente alla dose per il midollo osseo rosso da scansione TC; tale dose viene espressa con un numero esatto per età e sesso. Si tratta, quindi, di una rilevante approssimazione, che potrebbe aver contribuito alla mancanza di associazione, per la leucemia, tra la dose somministrata e l'età all'esposizione o l'intervallo di tempo dall'esposizione. Altri studi hanno infatti indicato un minor rischio all'esposizione con l'avanzare dell'età, per una riduzione della dose per milliamperesecondo e dell'unità dose [1].

Infine, non viene tenuto in considerazione l'errore nel calcolo della dose per organo. Ne consegue che, poiché la precisione della stima della dose da TC può variare fino al 45%, ciò può aver influito sui risultati relativi all'eccesso di rischio riferiti nel lavoro (*box*). Inoltre, come anche gli stessi Autori sottolineano, trattandosi di una indagine in cui l'esposizione è stata valutata retrospettivamente, non è stato possibile basarsi sulla dose effettiva associata alle scansioni TC; ciò ha reso più difficile il confronto tra protocolli di acquisizione e contesto clinico.

Cosa si sa d'altro dalla letteratura

Gli Autori riportano che l'effetto dose-risposta per la leucemia non varia con l'età all'esposizione. Dai dati disponibili in letteratura, tuttavia, è noto che la quantità e la distribuzione del midollo osseo rosso cambiano sostanzialmente nell'infanzia, fino a concentrarsi gradualmente in alcuni distretti in età adulta [5]. Inoltre, la variazione nella densità del midollo può alterare in modo significativo l'accuratezza della stima età – dipendente dalla dose di radiazione al midollo osseo rosso [6]. In particolare, la

densità ossea fisica altera la dose al midollo osseo rosso in modo significativo, portando a una stima in eccesso del 28% quando si utilizza la dose dell'intero osso come surrogato di quella per il midollo rosso.

Dati interessanti emergono, poi, dagli studi sul rischio di cancro in bambini dopo esposizione a radiazioni durante la vita intrauterina. Una dose di 10 mGy al feto causerebbe un eccesso di rischio di cancro nell'infanzia di circa il 6% per Sievert [7].

Conclusioni

Non è più sostenibile la posizione secondo cui i rischi da TC sono troppo bassi per poter essere rilevati o potrebbero essere inesistenti, come affermato nel 2011 dall'American Association of Physicist in Medicine [8]. È altresì importante sottolineare che questo rischio è piccolo; quindi, se l'esame TC è indicato, i benefici superano notevolmente i rischi.

Il concetto secondo cui si dovrebbe usare la minor dose possibile di radiazioni è stato espresso già nel 2001 dalla Società di Radiologia Pediatrica statunitense con l'acronimo di ALARA: "As Low As Reasonable Achievable" [9]. Più recentemente, nel 2007, la Image Gently Campaign (www.imagegently.org) ha approfondito il concetto ALARA, fornendo linee guida per ridurre l'esposizione a radiazioni e assicurare nello stesso tempo la più alta qualità delle immagini [10].

Sembra che fino al 50% degli esami la TC potrebbe essere evitata oppure sostituita con altre tecniche di diagnostica per immagini; quindi l'appropriatezza, in tali casi, è relativa ai diversi fattori che entrano in gioco [11]. La disponibilità e l'utilizzo di altre metodiche diagnostiche di riconosciuta validità, la propensione e la competenza professionale ad analizzare esami già eseguiti (si pensi allo scarso numero di radiologi "puramente" pediatrici) e il percorso fatto dai vari specialisti che prendono la decisione finale sul tipo

di esame da effettuare (si pensi, per esempio, a chi deve dare l'indicazione a un esame neuroradiologico in caso di cefalea) sono tutte variabili che possono contribuire a raggiungere il giusto rigore dell'approccio clinico-diagnostico, che molto spesso manca, specialmente in condizioni di urgenza. ♦

Bibliografia

- [1] Brenner DJ, Elliston CD, Hall EJ, Berdon W. Estimated risks of radiation-induced fatal cancer from pediatric CT. *AJR Am J Roentgenol* 2001;176(2):289-96.
- [2] Pearce MS, Salotti JA, Little MP, et al. Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study. *Lancet* 2012;380(9840):499-505. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60815-0.
- [3] Kim KP, Berrington de Gonzalez A, et al. Development of a database of organ doses for pediatric and young adult CT scans in the United Kingdom. *Radiat Prot Dosim* 2012;150(4):415-6; published online Jan 6. doi:10.1093/rpd/ncr429.
- [4] Ron E, Modan B, Boice JD Jr, et al. Tumors of the brain and nervous system after radiotherapy in childhood. *N Engl J Med* 1988;319(16):1033-9.
- [5] Cristy M. Active bone marrow distribution as a function of age in humans. *Phys Med Biol* 1981;26(3):389-400.
- [6] Zhang Y, Yan Y, Nath R, et al. Personalized estimation of dose to red bone marrow and the associated leukaemia risk attributable to pelvic kilovoltage cone beam computed tomography scans in image-guided radiotherapy. *Phys Med Biol* 2012;57(14):4599-612.
- [7] Doll R, Wakeford R. Risk of childhood cancer from fetal irradiation. *Br J Radiol* 1997;70:130-9.
- [8] AAPM. Position Statement on Radiation Risks from Medical Imaging Procedures <http://www.aapm.org/org/policies/details.asp?id=318&type=PP>.
- [9] The ALARA (as low as reasonable achievable) concept in pediatric CT intelligent dose reduction. Multidisciplinary conference organized by the Society of Pediatric Radiology. August 18-19, 2001. *Pediatr Radiol* 2002;32(4):217-313.
- [10] Strauss KJ, Goske MJ, Kaste SC, et al. Image gently: Ten steps you can take to optimize image quality and lower CT dose for pediatric patients. *AJR Am J Roentgenol* 2010;194(4):868-73. doi: 10.2214/AJR.09.4091.
- [11] Malone J, Guleria R, Craven C, et al. Justification of diagnostic medical exposures: some practical issues. Report of an International Atomic Energy Agency Consultation. *Br J Radiol* 2012;85(1013):523-38. doi: 10.1259/bjr/42893576.