



Prise de position concernant les récentes études épidémiologiques relatives à l'incidence de cancer chez les enfants et de leucémie chez les travailleurs

1. Introduction

L'incidence de cancers radio-induits à basse dose n'est pas démontrée et fait l'objet de débat dans la communauté scientifique. Les études épidémiologiques concernant des personnes exposées à des basses doses peuvent nous permettre d'affiner nos connaissances dans ce domaine incertain d'exposition. Récemment, deux études de cohorte ont été publiées. La première de Spycher *et al.* a été réalisée en Suisse par l'Université de Berne et concerne le risque de cancers pédiatriques et l'irradiation naturelle en Suisse [1]. Elle a été présentée devant la Commission par une des auteurs, la Pr. Claudia Kühni, le 01.06.2015 à Berne. La seconde publication concerne l'étude INWORKS (International Nuclear WORKers) de Leuraud *et al.*, une collaboration internationale sur le risque de leucémie chez les travailleurs de l'industrie nucléaire [2]. Cette dernière a eu un fort écho médiatique, en particulier auprès des *news* du respecté journal Nature qui n'a pas hésité à annoncer que cela démontrait que même une très petite dose de radiations pouvait légèrement augmenter le risque de leucémie [3].

La Division radioprotection de l'Office fédéral de la santé publique a demandé l'avis de la Commission sur ces deux publications. Elle désire en particulier savoir si notre connaissance du risque lié aux basses doses de radiations en est modifiée et si cela pourrait avoir une incidence sur la politique de santé publique suisse.

2. Résultats principaux des études

2.1 Etude suisse

L'étude suisse a été réalisée suite à l'étude CANUPIS consacrée au risque de leucémie chez les enfants à proximité des centrales nucléaires [4]. Elle reprend les mêmes données de base (suivi de 2'093'660 enfants, 1782 cas de cancer dont 520 leucémies) et analyse la fréquence des cancers en fonction de la composante gamma de l'équivalent de dose ambiant $H^*(10)$ sur le lieu de résidence.

Lorsque l'on considère la dose cumulée durant la période d'analyse, le risque relatif (*hazard ratio*, *HR*) est significativement supérieur à 1.00 lorsque tous les types de cancers sont considérés ($HR = 1.03$ par mSv; $IC_{95\%} 1.01-1.05$). Il est juste significatif pour les leucémies ($HR = 1.04$; $IC_{95\%} 1.00-1.08$) et les tumeurs du système nerveux central ($HR = 1.04$; $IC_{95\%} 1.00-1.08$). Le risque n'est pas significatif pour les lymphomes ($HR = 1.01$; $IC_{95\%} 0.96-1.05$).

Comme le montre la figure ci-dessous, ces valeurs sont compatibles avec les estimations des études précédentes.

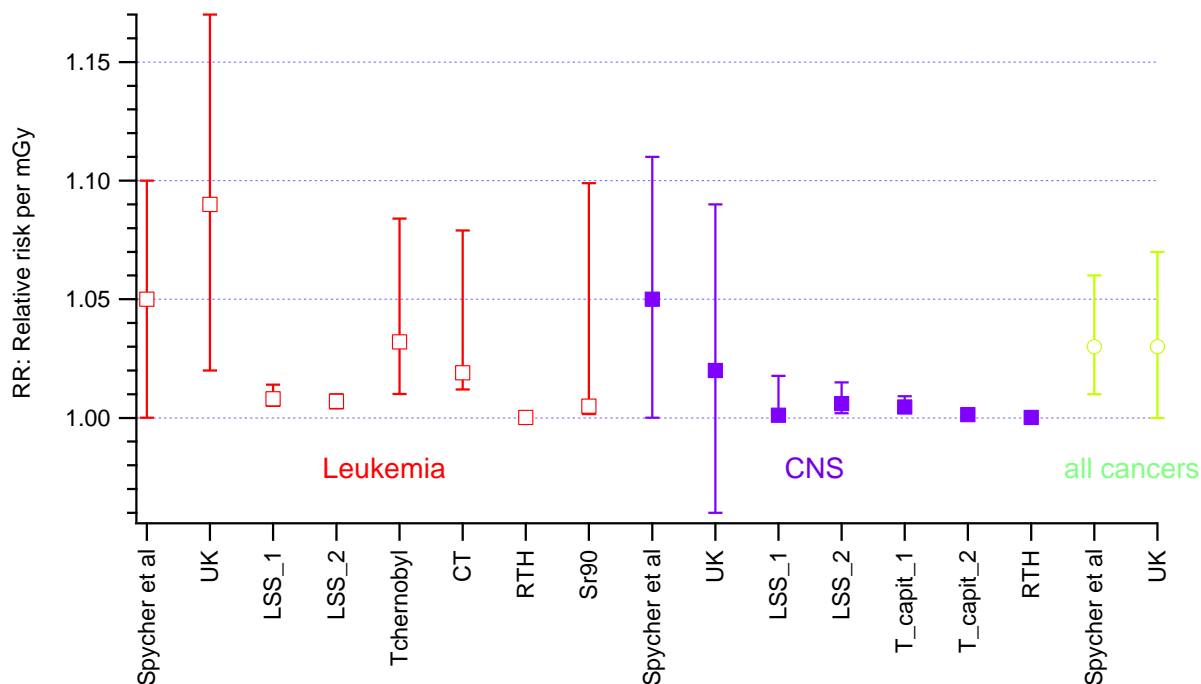


Figure 1 : Risque relatif de développer un cancer pédiatrique estimé à partir de diverses études. Les valeurs numériques ainsi que les références sont précisées en annexe. Leukemia : leucémies; CNS : cancers du système nerveux central; all cancer : tous cancers pédiatriques.

Il est important de noter que la significativité statistique des résultats de l'étude suisse repose essentiellement sur les 29 cas de cancers observés dans les régions soumises à des débits de dose supérieurs à 200 nSv/h en raison de la composante cosmique de l'irradiation ambiante à haute altitude.

2.2 Etude INWORKS

L'étude INWORKS est la suite de la "15-country study" (8), mais se limite à 308'297 travailleurs du nucléaire suivi en France, aux USA et en Grande-Bretagne. Contrairement aux études précédentes, cette étude prend en compte les contaminations internes et les irradiations aux neutrons. Comme elle bénéficie en plus d'un suivi plus long (27 ans contre 13 ans pour la "15-country study"), cela conduit à un nombre de décès par leucémie plus important (531 contre 196).

Le but de l'étude était d'étudier le risque de décès consécutifs à des leucémies, des lymphomes et des myélomes multiples. Elle prend en compte 8.22 millions de personnes-années dont une majorité d'hommes (87%). La grandeur dosimétrique considérée est la dose absorbée à la moelle osseuse. Le débit de dose moyen est bas : 1.1 mGy/an (écart-type 2.6). Les doses cumulées délivrées sont très variables : moyenne 16 mGy, médiane 2.1 mGy, premier décile 0.0 mGy, dernier décile 40.8 mGy et maximum 1217.5 mGy.

L'excès de risque relatif (ERR) pour les lymphomes et les myélomes multiples est positif, mais pas significatif.

L'ERR pour l'ensemble des doses cumulées et pour l'ensemble des leucémies est de 2.96 par Gy ($IC_{90\%}$ 1.17-5.21). L'ERR n'est toutefois pas significativement positif si l'on ne prend en compte que les doses cumulées inférieures à 100 mGy. Il le devient lorsque l'on considère les doses inférieures à 300 mGy ou inférieures à 500 mGy. On notera encore que l'ERR des leucémies est essentiellement dû aux leucémies myéloïdes chroniques (10.45 par Gy; $IC_{90\%}$ 4.48-19.65).

Ces facteurs de risque pour les leucémies obtenus sur une population exposée à bas débit de dose est compatible avec celui des survivants des bombes atomiques (ERR = 2.63 par Sv; $IC_{90\%}$ 1.50-4.27).

Cet article a été critiqué en détail par Maria Blettner (Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics, University Medical Center, Mainz, Germany) dans la même édition du journal

présentant l'étude INWORKS [5]. Elle fait en particulier remarquer que l'étude a évalué pas moins de 70 intervalles de confiance (au seuil de 90%) et qu'ainsi le risque de faux positif n'est pas négligeable. Un nombre significatif de facteurs confondants n'a pas pu être pris en compte; en particulier l'exposition non professionnelle. De son point de vue, une réelle compréhension des effets des basses doses de radiation nécessiterait de collecter de nouvelles données de manière prospective avec des méthodes comparables pour tous les participants: une excellente dosimétrie interne et externe incluant la dose aux organes, des données relatives aux expositions provenant d'autres sources (en particulier le bruit de fond et les expositions médicales), des données relatives aux autres facteurs de risque professionnels, des informations sur le mode de vie, des échantillons biologiques, des marqueurs génétiques, et un historique médical incluant des informations de dépistage et de soins médicaux. Elle termine son analyse en disant que l'étude INWORKS confirme l'état actuel de notre connaissance du facteur de risque, mais que si l'on désire plus de certitude, il faut aborder le problème avec de nouvelles études prospectives et créatives joignant des épidémiologistes et des radiobiologistes.

3. Prise de position

L'étude suisse sur le risque de cancer pédiatrique [1] et l'étude INWORKS [2] publiées en 2015 mettent en évidence un risque significatif sur des sujets soumis à de faibles débits de dose. Les valeurs obtenues sont compatibles avec les études précédentes et avec le modèle linéaire sans seuil. Les auteurs sont toutefois prudents et ne prétendent pas avoir démontré un lien causal entre l'exposition aux radiations et l'incidence de cancer. En effet, la significativité de l'étude suisse dépend essentiellement des personnes habitant en altitude (débit de H*(10) supérieur à 200 nSv/h) et celle de l'étude INWORKS dépend essentiellement des leucémies myéloïdes chroniques et de la prise en compte des doses cumulées au moins jusqu'à 300 mGy. De plus, dans les deux études, la dosimétrie est sub-optimale.

Pour obtenir des informations plus fiables, la Commission estime qu'il est indispensable de réaliser des études prospectives documentées par une dosimétrie fiable et en collaboration avec la radiobiologie. Dans l'immédiat, même si ces études ne démontrent pas que l'exposition aux faibles débits de dose implique un risque avéré pour la population, la Commission estime qu'elles confortent l'application du modèle linéaire sans seuil comme base de la radioprotection en Suisse. En particulier, cela justifie de continuer à appliquer le principe d'optimisation en radioprotection consistant à réduire les doses aussi bas que raisonnablement possible (« ALARA »).

4. Références

1. Ben D. Spycher, Judith E. Lupatsch, Marcel Zwahlen, Martin Rössli, Felix Niggli, Michael A. Grotzer, Johannes Rischewski, Matthias Egger, and Claudia E. Kuehni for the Swiss Pediatric Oncology Group and the Swiss National Cohort Study Group (2015) Background Ionizing Radiation and the Risk of Childhood Cancer: A Census-Based Nationwide Cohort Study, *Environ Health Perspective*. <http://ehp.niehs.nih.gov/wp-content/uploads/123/6/ehp.1408548.alt.pdf>
2. Klervi Leuraud, David B Richardson, Elisabeth Cardis, Robert D Daniels, Michael Gillies, Jacqueline A O'Hagan, Ghassan B Hamra, Richard Haylock, Dominique Laurier, Monika Moissonnier, Mary K Schubauer-Berigan, Isabelle Thierry-Chef, Ausrele Kesminiene (2015), Ionising radiation and risk of death from leukaemia and lymphoma in radiation-monitored workers (INWORKS): an international cohort study, *The Lancet Haematology* 2(7): e276–e281. [http://www.thelancet.com/journals/lanhae/article/PIIS2352-3026\(15\)00094-0/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lanhae/article/PIIS2352-3026(15)00094-0/abstract)
3. <http://www.nature.com/news/researchers-pin-down-risks-of-low-dose-radiation-1.17876>.
4. Ben D Spycher, Martin Feller, Marcel Zwahlen, Martin Rössli, Nicolas X von der Weid, Heinz Hengartner, Matthias Egger, Claudia E Kuehni. Childhood cancer and nuclear power plants in Switzerland: a census-based cohort study. *Int J Epidemiol* 2011; 5:1247-1260.

<http://ije.oxfordjournals.org/content/40/5/1247.abstract>

5. Jian Tong , Liqiang Qin , Yi Cao , Jianxiang Li , Jie Zhang , Jihua Nie & Yan An (2012) Environmental Radon Exposure and Childhood Leukemia, *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B: Critical Reviews*, 15:5, 332-347
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22852813>
6. UNSCEAR Report 2013, Sources, effects and risks of ionizing radiation, Vol. II Annex B, Effects of radiation exposure of children. New York: United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR). Available at (last access Friday August 21, 2015):
http://www.unscear.org/docs/reports/2013/UNSCEAR2013Report_AnnexB_Children_1387320_E_book_web.pdf.
7. GM Kendall, MP Little, R Wakeford, KJ Bunch, JCH Miles, TJ Vincent, JR Meara and MFG Murphy (2013) A record-based case-control study of natural background radiation and the incidence of childhood leukaemia and other cancers in Great Britain during 1980-2006, *Leukemia* 27, 3-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22766784>
8. Vrijheid M, Cardis E, Blettner M, et al. The 15-country collaborative study of cancer risk among radiation workers in the nuclear industry: design, epidemiological methods and descriptive results. *Radiat Res* 2007; 167: 361-79

Annexe : Autres données du risque de cancer chez les enfants

| Type de cancer | Etude | RR par mGy de dose cumulée (95%CI) | Remarque |
|----------------|---|--|--|
| Leucémie | Spycher et al [1] | 1.05 (1.00-1.10) | valeurs convertie pour prendre en compte l'écrantage du bâtiment |
| | UK [7] | 1.09 (1.02-1.17) | Seulement la composante gamma |
| | LSS [6] | 1.008 (1.005,1.014) 1.007 (1.004,1.010) | |
| | Tchernobyl (Biélorussie, Russie, Ukraine) [6] | 1.032 (1.010,1.084) | |
| | CT (Pierce) [6] | 1.019 (1.012,1.079) | |
| | Radiothérapie [6] | 1.00024 (1.00004,1.00043) | |
| | ⁹⁰ Sr (Techa) [6] | 1.0049 (1.0016,1.143) | |
| CNS | Spycher et al [1] | 1.05 (1.00-1.11) | valeurs convertie pour prendre en compte l'écrantage du bâtiment |
| | UK [7] | 1.02 (0.96-1.09) | Seulement la composante gamma |
| | LSS [6] | 1.0012 (1.00028,1.0178) 1.006 (1.002,1.017) | |
| | Tinea capitis [6] (Israël) | 1.0046 (1.0024,1.0091) | |
| | (New York) | 1.0014 (1.0002,1.0035) | |
| | Radiothérapie [6] | 1.00019 (1.00003,1.00085) | |
| Tous cancers | Spycher et al [1] | 1.03 (1.01-1.06) | valeurs convertie pour prendre en compte l'écrantage du bâtiment |
| | UK [7] | 1.03 (1.00-1.07) | Seulement la composante gamma |



Stellungnahme zu den neusten epidemiologischen Studien zur Krebsinzidenz bei Kindern und zur Leukämieinzidenz bei Arbeitskräften

5. Einleitung

Die Inzidenz strahleninduzierter Krebserkrankungen im Niedrigdosisbereich ist nicht nachgewiesen und Gegenstand von Debatten in der wissenschaftlichen Gemeinschaft. Mit epidemiologischen Studien zu Personen, die niedrigen Dosen ausgesetzt sind, können wir unsere Kenntnisse in diesem ungewissen Expositionsbereich vertiefen. Kürzlich wurden zwei Kohortenstudien veröffentlicht. Die erste, die von Spycher *et al.* stammt, wurde in der Schweiz von der Universität Bern durchgeführt und betrifft das Krebsrisiko bei Kindern und die natürliche Hintergrundstrahlung in der Schweiz [1]. Sie wurde der Kommission von einer Autorin, Prof. Claudia Kühni, am 01.06.2015 in Bern präsentiert. Die zweite Publikation betrifft die INWORKS-Studie (International Nuclear WORKers) von Leuraud *et al.* Dabei handelt es sich um eine internationale Zusammenarbeit zum Leukämierisiko bei Arbeitskräften der Nuklearindustrie [2]. Diese Studie löste ein grosses Medienecho aus, insbesondere bei den *News* des renommierten Magazins *Nature*, das unverzüglich vermeldete, damit sei nachgewiesen, dass sogar eine sehr kleine Strahlendosis das Leukämierisiko leicht erhöhen kann [3].

Die Abteilung Strahlenschutz des Bundesamtes für Gesundheit hat eine Stellungnahme der Kommission zu diesen beiden Publikationen angefordert. Sie möchte insbesondere wissen, ob sich dadurch unser Wissensstand zum Risiko niedriger Strahlendosen ändert und ob sich das auf die öffentliche Gesundheitspolitik in der Schweiz auswirken könnte.

6. Wichtigste Studienergebnisse

6.1 Schweizerische Studie

Die schweizerische Studie wurde im Anschluss an die CANUPIS-Studie durchgeführt, die sich mit dem Leukämierisiko bei Kindern befasst, die in der Nähe eines Schweizer Kernkraftwerkes leben [4]. Sie übernimmt dieselben Basisdaten (Nachverfolgung von 2'093'660 Kindern und 1782 Krebsfällen, davon 520 Leukämien) und analysiert die Häufigkeit von Krebserkrankungen in Abhängigkeit von der Gammakomponente der Umgebungs-Äquivalentdosis $H^*(10)$ am Wohnort.

Betrachtet man die kumulierte Dosis über den Analysezeitraum, liegt das relative Risiko (*Hazard Ratio, HR*) signifikant über 1.00, wenn alle Krebsarten berücksichtigt werden ($HR = 1.03$ pro mSv; $IC_{95\%} 1.01-1.05$). Es ist gerade noch signifikant für Leukämien ($HR = 1.04$; $IC_{95\%} 1.00-1.08$) und Tumore des zentralen Nervensystems ($HR = 1.04$; $IC_{95\%} 1.00-1.08$). Für Lymphome ($HR = 1.01$; $IC_{95\%} 0.96-1.05$) ist es nicht signifikant.

Wie die nachfolgende Abbildung zeigt, sind diese Werte mit den Schätzungen früherer Studien vergleichbar.

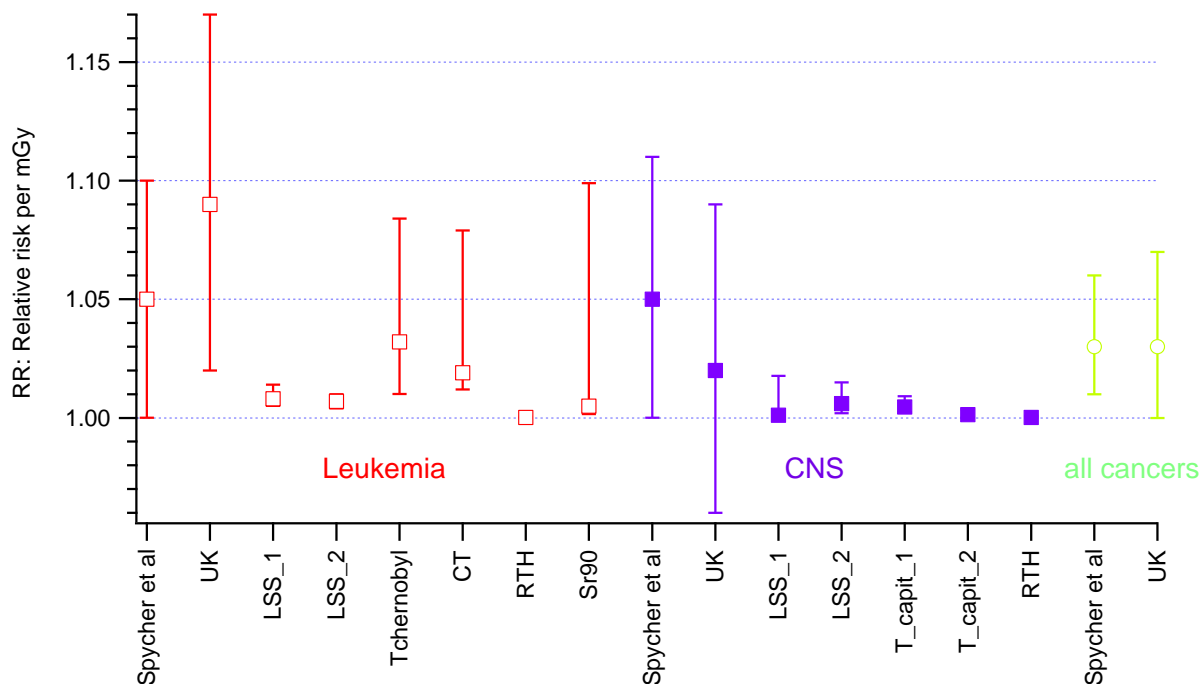


Abbildung 2: Aufgrund verschiedener Studien geschätztes relatives Risiko zur Entstehung von Krebs bei Kindern. Die numerischen Werte sowie die Referenzen werden im Anhang präzisiert. Leukemia: Leukämien; CNS: Krebserkrankungen des zentralen Nervensystems; all cancer: alle Krebserkrankungen bei Kindern.

Es ist wichtig festzuhalten, dass die statistische Signifikanz der schweizerischen Studienergebnisse im Wesentlichen auf den 29 Krebsfällen beruht, die in Regionen beobachtet wurden, die aufgrund der kosmischen Komponente der Umgebungsstrahlung in grosser Höhe Dosisleistungen von über 200 nSv/h ausgesetzt sind.

6.2 INWORKS-Studie

Die INWORKS-Studie knüpft an die "15-Country Study" an (8), beschränkt sich aber auf 308'297 Arbeitskräfte der Nuklearindustrie in Frankreich, den USA und Grossbritannien. Im Gegensatz zu früheren Studien berücksichtigt diese Studie interne Kontaminationen und Neutronenstrahlung. Da sie sich ausserdem durch eine längere Nachverfolgung auszeichnet (27 Jahre gegenüber 13 Jahren bei der "15-Country Study"), führt das zu einer grösseren Anzahl Todesfälle durch Leukämie (531 gegenüber 196).

Zweck der Studie war die Untersuchung des Todesfallrisikos infolge von Leukämien, Lymphomen und multiplen Myelomen. Die Studie berücksichtigt 8.22 Millionen Personenjahre, wobei die Männer eine Mehrheit ausmachen (87%). Die betrachtete dosimetrische Grösse ist die vom Knochenmark absorbierte Dosis. Die durchschnittliche Dosisleistung ist niedrig: 1.1 mGy/Jahr (Standardabweichung 2.6). Die abgegebenen kumulierten Dosen sind sehr variabel: Durchschnitt 16 mGy, Median 2.1 mGy, erstes Dezil 0.0 mGy, letztes Dezil 40.8 mGy und Maximum 1217.5 mGy.

Das relative überschüssige Risiko (Relative Excess Risk, RER) bei Lymphomen und multiplen Myelomen ist positiv, aber nicht signifikant.

Das RER für die Gesamtheit der kumulierten Dosen und für die Gesamtheit der Leukämien beträgt 2.96 pro Gy ($IC_{90\%}$ 1.17-5.21). Das RER ist jedoch nicht signifikant positiv, wenn man nur die kumulierten Dosen unter 100 mGy berücksichtigt. Es wird signifikant positiv, wenn man die Dosen unter 300 mGy oder unter 500 mGy berücksichtigt. Es ist noch darauf hinzuweisen, dass das RER für Leukämien im Wesentlichen auf chronisch-myeloische Leukämien (10.45 pro Gy; $IC_{90\%}$ 4.48-19.65) zurückzuführen ist.

Diese Risikofaktoren für Leukämien in einer niedrigen Dosisleistungen ausgesetzten Bevölkerung sind vergleichbar mit dem Risiko für Überlebende von Atombomben (RER = 2.63 pro Sv; $IC_{90\%}$ 1.50-4.27).

Dieser Artikel wurde von Maria Blettner (Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics, University Medical Center, Mainz, Deutschland) ausführlich kritisiert, und zwar in der Ausgabe des Magazins, welche die INWORKS-Studie präsentiert [5]. Sie merkt insbesondere an, dass die Studie nicht weniger als 70 Konfidenzintervalle (90%-Schwelle) evaluiert hat und somit das Risiko für falsch positiv nicht zu vernachlässigen ist. Eine bedeutende Anzahl konfundierender Faktoren konnte nicht berücksichtigt werden, insbesondere die nicht berufliche Exposition. Aus ihrer Sicht müssten für ein echtes Verständnis der Auswirkungen niedriger Strahlendosen neue Daten prospektiv gesammelt werden, und zwar mit vergleichbaren Methoden für alle Teilnehmenden: hervorragende interne und externe Dosimetrie, welche die Dosis für die Organe einschliesst, Daten zu Expositionen aus anderen Quellen (insbesondere Hintergrundbelastung und medizinische Expositionen), Daten zu anderen beruflichen Risikofaktoren, Informationen zur Lebensweise, biologische Proben, genetische Marker und medizinische Vorgeschichte inkl. Untersuchungs- und Behandlungsinformationen. Maria Blettner schliesst ihre Analyse mit der Feststellung ab, dass die INWORKS-Studie unseren aktuellen Wissensstand zum Risikofaktor bestätigt. Wenn man aber mehr Sicherheit möchte, müsse man das Problem mit neuen kreativen und prospektiven Studien angehen, die Epidemiologen und Radiobiologen zusammenführen.

7. Stellungnahme

Die schweizerische Studie zum Krebsrisiko bei Kindern [1] und die INWORKS-Studie [2], die 2015 veröffentlicht wurden, zeigen ein signifikantes Risiko bei Personen auf, die geringen Dosisleistungen ausgesetzt sind. Die erhaltenen Werte stimmen mit früheren Studien und mit dem linearen Modell ohne Schwellenwert überein. Die Autorinnen und Autoren sind dennoch vorsichtig und erheben nicht den Anspruch, einen kausalen Zusammenhang zwischen Strahlenexposition und Krebsinzidenz nachgewiesen zu haben. Tatsächlich hängt die Signifikanz der schweizerischen Studie im Wesentlichen von den Personen ab, die an einem hoch gelegenen Ort wohnen (Dosisleistung $H^*(10)$ über 200 nSv/h), während die Signifikanz der INWORKS-Studie hauptsächlich von den chronisch-myeloischen Leukämien und der Berücksichtigung der kumulierten Dosen bis mindestens 300 mGy abhängt. Ausserdem ist die Dosimetrie in beiden Studien suboptimal.

Um verlässlichere Informationen zu bekommen, ist es nach Ansicht der Kommission unabdingbar, mit zuverlässiger Dosimetrie dokumentierte prospektive Studien in Zusammenarbeit mit der Radiobiologie durchzuführen.

Vorerst gilt: Auch wenn diese Studien nicht belegen, dass die Exposition mit geringen Dosisleistungen ein erwiesenes Risiko für die Bevölkerung birgt, ist die Kommission der Ansicht, dass sie die Anwendung des linearen Modells ohne Schwellenwert als Grundlage des Strahlenschutzes in der Schweiz untermauern. Damit ist insbesondere gerechtfertigt, dass weiterhin das Optimierungsprinzip im Strahlenschutz gilt, nach dem die Dosen so weit wie vernünftigerweise möglich zu reduzieren sind («ALARA», **As Low As Reasonably Achievable**).

8. Referenzen

1. Ben D. Spycher, Judith E. Lupatsch, Marcel Zwahlen, Martin Rössli, Felix Niggli, Michael A. Grotzer, Johannes Rischewski, Matthias Egger, and Claudia E. Kuehni for the Swiss Pediatric Oncology Group and the Swiss National Cohort Study Group (2015) Background Ionizing Radiation and the Risk of Childhood Cancer: A Census-Based Nationwide Cohort Study, *Environ Health Perspective*. <http://ehp.niehs.nih.gov/wp-content/uploads/123/6/ehp.1408548.alt.pdf>
2. Klervi Leuraud, David B Richardson, Elisabeth Cardis, Robert D Daniels, Michael Gillies, Jacqueline A O'Hagan, Ghassan B Hamra, Richard Haylock, Dominique Laurier, Monika Moissonnier, Mary K Schubauer-Berigan, Isabelle Thierry-Chef, Ausrele Kesminiene (2015), Ionising radiation and risk of

death from leukaemia and lymphoma in radiation-monitored workers (INWORKS): an international cohort study, *The Lancet Haematology* 2(7): e276–e281.

[http://www.thelancet.com/journals/lanhae/article/PIIS2352-3026\(15\)00094-0/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lanhae/article/PIIS2352-3026(15)00094-0/abstract)

3. <http://www.nature.com/news/researchers-pin-down-risks-of-low-dose-radiation-1.17876>.
4. Ben D Spycher, Martin Feller, Marcel Zwahlen, Martin Rösli, Nicolas X von der Weid, Heinz Hengartner, Matthias Egger, Claudia E Kuehni. Childhood cancer and nuclear power plants in Switzerland: a census-based cohort study. *Int J Epidemiol* 2011; 5:1247-1260.
<http://ije.oxfordjournals.org/content/40/5/1247.abstract>
5. Jian Tong , Liqiang Qin , Yi Cao , Jianxiang Li , Jie Zhang , Jihua Nie & Yan An (2012) Environmental Radon Exposure and Childhood Leukemia, *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B: Critical Reviews*, 15:5, 332-347
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22852813>
6. UNSCEAR Report 2013, Sources, effects and risks of ionizing radiation, Vol. II Annex B, Effects of radiation exposure of children. New York:United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR). Available at (last access Friday August 21, 2015):
http://www.unscear.org/docs/reports/2013/UNSCEAR2013Report_AnnexB_Children_1387320_E_book_web.pdf.
7. GM Kendall, MP Little, R Wakeford, KJ Bunch, JCH Miles, TJ Vincent, JR Meara and MFG Murphy (2013) A record-based case–control study of natural background radiation and the incidence of childhood leukaemia and other cancers in Great Britain during 1980–2006, *Leukemia* 27, 3–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22766784>
8. Vrijheid M, Cardis E, Blettner M, et al. The 15-country collaborative study of cancer risk among radiation workers in the nuclear industry: design, epidemiological methods and descriptive results. *Radiat Res* 2007; 167: 361–79

Anhang: weitere Daten zum Krebsrisiko bei Kindern

| Krebsart | Studie | RR pro mGy kumulierter Dosis (95%-KI) | Bemerkung |
|------------------------|--|--|--|
| Leukämie | Spycher et al [1] | 1.05 (1.00-1.10) | Konvertierte Werte zur Berücksichtigung der Gebäudeabschirmung |
| | UK [7] | 1.09 (1.02-1.17) | Nur Gammakomponente |
| | LSS [6] | 1.008 (1.005,1.014) 1.007 (1.004,1.010) | |
| | Tschernobyl (Weissrussland, Russland, Ukraine) [6] | 1.032 (1.010,1.084) | |
| | CT (Pierce) [6] | 1.019 (1.012,1.079) | |
| | Strahlentherapie [6] | 1.00024 (1.00004,1.00043) | |
| | ⁹⁰ Sr (Techa) [6] | 1.0049 (1.0016,1.143) | |
| ZNS | Spycher et al [1] | 1.05 (1.00-1.11) | Konvertierte Werte zur Berücksichtigung der Gebäudeabschirmung |
| | UK [7] | 1.02 (0.96-1.09) | Nur Gammakomponente |
| | LSS [6] | 1.0012 (1.00028,1.0178) 1.006 (1.002,1.017) | |
| | Tinea capitis [6] (Israel) | 1.0046 (1.0024,1.0091) | |
| | (New York) | 1.0014 (1.0002,1.0035) | |
| | Strahlentherapie [6] | 1.00019 (1.00003,1.00085) | |
| Alle Krebserkrankungen | Spycher et al [1] | 1.03 (1.01-1.06) | Konvertierte Werte zur Berücksichtigung der Gebäudeabschirmung |
| | UK [7] | 1.03 (1.00-1.07) | Nur Gammakomponente |



Position Paper on the recent epidemiological studies relating to the incidence of cancer in children and leukemia in workers

9. Introduction

The incidence of cancers induced by radiation at low doses has not been proven and is the subject of debate in the scientific community. Epidemiological studies on persons exposed to low doses can enable us to advance our understanding of this uncertain field of exposure. Two cohort studies have recently been published. The first by Spycher *et al.* was carried out in Switzerland by the University of Berne and relates to the risk of childhood cancers and background radiation in Switzerland [1]. It was presented to the Commission by one of the authors, Claudia Kühni, on 01.06.2015 in Berne. The second publication relates to the INWORKS study (International Nuclear WORKers) by Leuraud *et al.*, an international collaboration on the risk of leukemia in nuclear industry workers [2]. The latter study received strong media coverage, in particular from the *news* of the respected journal Nature, which had no hesitation in announcing that it showed that even a very small radiation dose could slightly increase the risk of leukemia [3].

The Radioprotection Division of the Federal Office of Public Health asked the Commission for its opinion of these two publications. In particular, the Division would like to know whether our understanding of the risk linked to low doses of radiation has changed and whether this could have an impact on Swiss public health policy.

10. Principal results of the studies

10.1 Swiss study

The Swiss study was carried out following the CANUPIS study that dealt with the risk of leukemia in children in the vicinity of nuclear power stations. It took the same basic data (2'093'660 children monitored, 1782 cases of cancer, of which 520 cases of leukemia) and analysed the frequency of the cancers as a function of the gamma component of the ambient dose equivalent $H^*(10)$ at the place of residence.

When considering the cumulative dose over the analysis period, the relative risk (*hazard ratio, HR*) is significantly greater than 1.00 if all types of cancer are considered (HR = 1.03 per mSv; $IC_{95\%}$ 1.01-1.05). It is just significant for leukemias (HR = 1.04; $IC_{95\%}$ 1.00-1.08) and tumours of the central nervous system (HR = 1.04; $IC_{95\%}$ 1.00-1.08). The risk is not significant for lymphomas (HR = 1.01; $IC_{95\%}$ 0.96-1.05).

As can be seen in the Figure below, these values are compatible with the estimations from the previous studies.

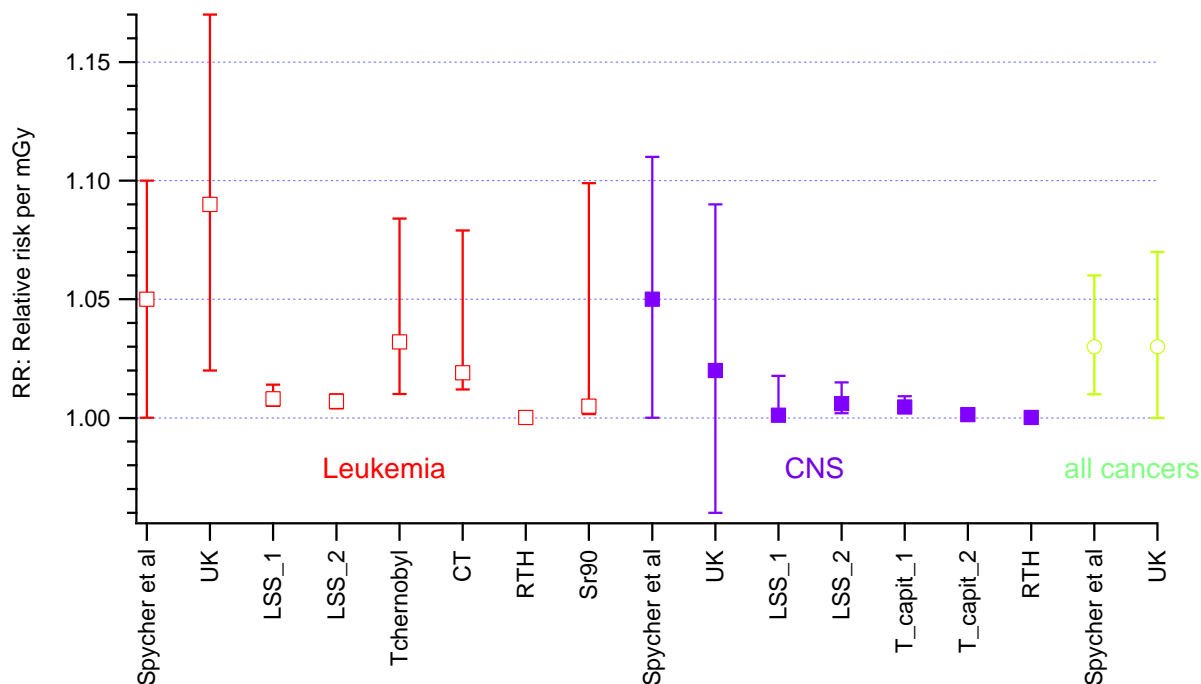


Figure 3: Relative risk of developing a pediatric cancer estimated from various studies. The numerical values and references are given in the appendix.

It is important to note that the statistical significance of the results of the Swiss study is based essentially on the 29 cases of cancer observed in regions subject to dose rates greater than 200 nSv/h due to the cosmic component of the background irradiation at high altitude.

10.2 INWORKS study

The INWORKS study is the continuation of the “15-country study” (8), but is limited to 308’297 workers in the nuclear industry, monitored in France, USA and Great Britain. Contrary to previous studies, this study takes into account internal contaminations and irradiation by neutrons. As it benefits from a longer monitoring period (27 years against 13 years for the “15-country study”), the number of deaths from leukemia was consequently higher (531 against 196).

The objective of the study was to study the risk of death due to leukemia, lymphomas and multiple myelomas. It considered 8.22 million person-years with a majority being men (87%). The dosimetric value under consideration was the dose absorbed in bone marrow. The mean dose rate was low: 1.1 mGy/year (standard deviation 2.6). The delivered cumulative doses were very variable: average 16 mGy, median 2.1 mGy, first decile 0.0 mGy, last decile 40.8 mGy and maximum 1217.5 mGy.

The estimated relative risk (ERR) for lymphomas and multiple myelomas is positive but not significant. The ERR for all the cumulative doses and for all the leukemias is 2.96 per Gy (IC_{90%} 1.17-5.21). However, the ERR is not significantly positive if only the cumulative doses lower than 100 mGy are taken into account. It does become positive when doses lower than 300 mGy or lower than 500 mGy are considered. It should be noted that the ERR of the leukemias is essentially due to chronic myeloid leukemias (10.45 per Gy; IC_{90%} 4.48-19.65).

These risk factors for leukemias obtained from a population exposed to a low dose rate are compatible with those of the survivors of atomic bombs (ERR = 2.63 per Sv; IC_{90%} 1.50-4.27).

A detailed criticism by Maria Blettner (Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics, University Medical Center, Mainz, Germany) of this article appeared in the same edition of the journal in which the INWORKS study was published [5]. In particular, she remarked that the study evaluated not less than 70 confidence intervals (at the threshold of 90%) and that the risk of a false positive was therefore not negligible. A significant number of confounding factors was not taken into account; in

particular the non-professional exposure. In her opinion, a real understanding of the effects of low doses of radiation would require new data to be collected in a prospective manner with comparable methods for all participants: an excellent internal and external dosimetry including organ dosages, data relating to exposure from other sources (in particular background noise and medical exposure), data relating to other professional risk factors, information on life style, biological samples, genetic markers, and a medical history including information on screening and on medical treatments. She concluded her analysis by stating that the INWORKS study confirms the present state of our understanding of the risk factor, but for more certainty, the problem would have to be addressed with new prospective and creative studies involving both epidemiologists and radiobiologists.

11. Standpoint

The Swiss study on the risk of pediatric cancer [1] and the INWORKS study [2], both published in 2015, show that there is a significant risk to persons subjected to low dose rates. The values obtained are compatible with previous studies and with the linear non-threshold model. Nevertheless, the authors are cautious and do not claim to have substantiated a causal link between exposure to radiations and the incidence of cancer. In fact, the significance of the Swiss study depends essentially on persons living at altitude (rate of H*(10) greater than 200 nSv/h) and that of the INWORKS study depends essentially on the chronic myeloid leukemias and consideration of the cumulative doses at least up to 300 mGy. In addition, the dosimetry is sub-optimal in both of the studies.

In order to obtain more reliable information, the Commission feels that it is essential to carry out prospective studies documented by reliable dosimetry and in collaboration with radiobiology.

In the immediate, even if these studies do not show that the exposure to low dose rates implies a proven risk to the population, the Commission feels that they confirm the implementation of the linear non-threshold model as a basis for radioprotection in Switzerland. In particular, this justifies a continued application of the principle of optimisation in radioprotection by reducing doses to as low as reasonably possible (“ALARA”).

12. References

1. Ben D. Spycher, Judith E. Lupatsch, Marcel Zwahlen, Martin Rössli, Felix Niggli, Michael A. Grotzer, Johannes Rischewski, Matthias Egger, and Claudia E. Kuehni for the Swiss Pediatric Oncology Group and the Swiss National Cohort Study Group (2015) Background Ionizing Radiation and the Risk of Childhood Cancer: A Census-Based Nationwide Cohort Study, *Environ Health Perspect*. <http://ehp.niehs.nih.gov/wp-content/uploads/123/6/ehp.1408548.alt.pdf>
2. Klervi Leuraud, David B Richardson, Elisabeth Cardis, Robert D Daniels, Michael Gillies, Jacqueline A O’Hagan, Ghassan B Hamra, Richard Haylock, Dominique Laurier, Monika Moissonnier, Mary K Schubauer-Berigan, Isabelle Thierry-Chef, Ausrele Kesminiene (2015), Ionising radiation and risk of death from leukaemia and lymphoma in radiation-monitored workers (INWORKS): an international cohort study, *The Lancet Haematology* 2(7): e276–e281. [http://www.thelancet.com/journals/lanhae/article/PIIS2352-3026\(15\)00094-0/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lanhae/article/PIIS2352-3026(15)00094-0/abstract)
3. <http://www.nature.com/news/researchers-pin-down-risks-of-low-dose-radiation-1.17876>.
4. Ben D Spycher, Martin Feller, Marcel Zwahlen, Martin Rössli, Nicolas X von der Weid, Heinz Hengartner, Matthias Egger, Claudia E Kuehni. Childhood cancer and nuclear power plants in Switzerland: a census-based cohort study. *Int J Epidemiol* 2011; 5:1247-1260. <http://ije.oxfordjournals.org/content/40/5/1247.abstract>
5. Jian Tong , Liqiang Qin , Yi Cao , Jianxiang Li , Jie Zhang , Jihua Nie & Yan An (2012) Environmental Radon Exposure and Childhood Leukemia, *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B: Critical Reviews*, 15:5, 332-347 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22852813>

6. UNSCEAR Report 2013, Sources, effects and risks of ionizing radiation, Vol. II Annex B, Effects of radiation exposure of children. New York:United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR). Available at (last access Friday August 21, 2015): http://www.unscear.org/docs/reports/2013/UNSCEAR2013Report_AnnexB_Children_1387320_E_book_web.pdf.
7. GM Kendall, MP Little, R Wakeford, KJ Bunch, JCH Miles, TJ Vincent, JR Meara and MFG Murphy (2013) A record-based case-control study of natural background radiation and the incidence of childhood leukaemia and other cancers in Great Britain during 1980–2006, *Leukemia* 27, 3–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22766784>
8. Vrijheid M, Cardis E, Blettner M, et al. The 15-country collaborative study of cancer risk among radiation workers in the nuclear industry: design, epidemiological methods and descriptive results. *Radiat Res* 2007; 167: 361–79

Appendix: Other data on the risk of cancer in children

| Type of cancer | Study | RR per mGy of cumulative dose (95%CI) | Comments |
|----------------|---|--|---|
| Leukemia | Spycher et al [1] | 1.05 (1.00-1.10) | values converted to take into account shielding of the building |
| | UK [7] | 1.09 (1.02-1.17) | Only the gamma component |
| | LSS [6] | 1.008 (1.005,1.014) 1.007 (1.004,1.010) | |
| | Tchernobyl (Byelorussia, Russia, Ukraine) [6] | 1.032 (1.010,1.084) | |
| | CT (Pierce) [6] | 1.019 (1.012,1.079) | |
| | Radiotherapy [6] | 1.00024 (1.00004,1.00043) | |
| | ⁹⁰ Sr (Techa) [6] | 1.0049 (1.0016,1.143) | |
| CNS | Spycher et al [1] | 1.05 (1.00-1.11) | values converted to take into account shielding of the building |
| | UK [7] | 1.02 (0.96-1.09) | Only the gamma component |
| | LSS [6] | 1.0012 (1.00028,1.0178) 1.006 (1.002,1.017) | |
| | Tinea capitis [6] (Israël) | 1.0046 (1.0024,1.0091) | |
| | (New York) | 1.0014 (1.0002,1.0035) | |
| | Radiotherapy [6] | 1.00019 (1.00003,1.00085) | |
| All cancers | Spycher et al [1] | 1.03 (1.01-1.06) | values converted to take into account shielding of the building |
| | UK [7] | 1.03 (1.00-1.07) | Only the gamma component |