

## EFEITOS CARCINOGENICOS DE BAIXAS DOSES DE RADIAÇÃO

ALEXANDRE RODRIGUES DE OLIVEIRA

Nuclebrás — Rio de Janeiro, R.J.

### RESUMO

*O presente estudo visa oferecer ao leitor uma posição atualizada sobre os efeitos carcinogênicos de baixas doses de radiação sobre populações humanas submetidas à radiação de natureza médica, seja de caráter diagnóstico, terapêutico ou ocupacional. Os dados apresentados se baseiam nos clássicos estudos de Court Brown, Doll e Stewart. Os resultados desses estudos possibilitam o estabelecimento de uma relação entre dose recebida e efeito observado, a qual pode ser representada graficamente através de curvas de aspecto linear, supralinear e infralinear.*

**UNITERMOS:** Radiação; baixas doses; carcinogênese

### INTRODUÇÃO

São poucas as evidências capazes de estabelecer uma relação de causa e efeito entre baixas doses de radiação e o aparecimento de danos biológicos nos organismos vivos. Os dados atualmente disponíveis resultam da extrapolação dos efeitos observados quando estão envolvidas elevadas doses. Mesmo nesses casos, à exceção dos estudos empreendidos em Hiroshima e Nagasaki, o volume de informações é ainda muito restrito para se fazer qualquer análise mais objetiva.

Uma das definições aceitas para baixas doses de radiação estabelece uma exposição anual da ordem de  $10^{-2}$  Gy (1 rad), quando se trata de trabalhadores ocupacionalmente expostos. Se considerarmos a população como um todo, a dose se reduz em uma ordem de magnitude, portanto situando-se em torno de  $10^{-3}$  Gy (0,1 rad). Nesses níveis de exposição aparentemente tão baixos, é muito difícil, se não mesmo impossível, estabelecer uma relação direta entre radiação e dano biológico, o que nos obriga a extrapolar doses tão significativas quanto 0,5 Gy (50 rads). Quando a radiação é de baixa transferência linear de energia, como, por exemplo, os raios X e a radiação  $\gamma$ , o risco de mortalidade por câncer já é relativamente bem conhecido (um caso/ $10^4$  pessoa/rad)<sup>1,5</sup>.

### AÇÃO ONCOGÊNICA DAS RADIAÇÕES

As pesquisas visando ao estabelecimento de uma relação entre radiação ionizante e desenvol-

vimento de câncer remontam ao início deste século. Parece existir entre essas duas entidades, mais do que uma relação simples e casual. Não erraríamos se afirmássemos que tal ligação é direta e inquestionável, especialmente se considerarmos a leucemia como patologia-padrão para tais observações. Esta doença, praticamente desconhecida antes de 1820, foi descrita inicialmente em 1827 e aceita como entidade mórbida em 1845. Em meados de 1850 a leucemia foi genericamente classificada em dois tipos, a crônica e a aguda, tendo sido caracterizados, no mesmo período, os seus principais aspectos histopatológicos. Através dos métodos de Buffy e Wright, métodos pioneiros para o diagnóstico dessa patologia, conseguiu-se em 1890 detectar laboratorialmente 60 a 70% dos casos positivos. No entanto, foi somente na virada do século que a leucemia foi incluída no International List of Causes of Death.

Radiação é um dos fatores mais importantes na carcinogênese e tal conclusão já havia sido obtida no início deste século, mais precisamente em 1902, quando Frieben relatou o primeiro caso de provável relação causal entre a radiação e o câncer<sup>6</sup>. A esse primeiro relato seguiram-se inúmeros estudos. Hesse estudou 94 casos de câncer causado por Rx (x-ray cancer) em 1911, ou seja, nos primórdios da aplicação médica da radiação<sup>8</sup>. Após rever a literatura existente em 1942, Dunlap relatou 24 casos de leucemia em pacientes ocupacionalmente expostos à radiação<sup>5</sup>. Em 1944, Henshaw, ao rever causas de morte entre médicos americanos durante o pe-

ríodo de 1933 a 1942, verificou que a incidência de leucemia era de 1,7 vezes maior do que na população adulta branca daquele país.<sup>7</sup> Semelhante levantamento, realizado por March, revelou que, entre 1929 e 1943, a mortalidade por leucemia entre radiologistas era mais do que 10 vezes superior à mortalidade entre os médicos em geral, diferença estatisticamente significativa.<sup>10</sup> No entanto, foi somente após as explosões das bombas atômicas de Hiroshima e Nagasaki, em 1945, quando elevada incidência de leucemia foi observada entre os sobreviventes, que a relação entre a radiação e câncer ganhou a atenção da classe médica.<sup>1</sup> Na Inglaterra grupos de pesquisadores (Court Brown e Doll, Doll e Smith, Stewart et al.) realizaram exaustivos levantamentos epidemiológicos naquele país e na Irlanda do Norte, abrangendo populações de maior risco, como radiologistas, pacientes espondilíticos tratados com Rx, crianças cujas mães tiveram seus abdomens irradiados durante a gestação (pelvimetria diagnóstica) e crianças irradiadas para tratamento da hipertrofia tímica.<sup>3, 16, 17, 18, 19</sup> Apesar da existência de opiniões discordantes em relação aos métodos empregados nessas análises, bem como do ceticismo em relação a alguns resultados, não podemos minimizar a importância desses estudos que firmaram conceitos fundamentais sobre os efeitos biológicos da radiação.

Na década de 50, Simpson, Hempelman e Fuller acompanharam aproximadamente 1.300 crianças que receberam Rx para tratamento da hipertrofia do timo, entre 1926 e 1951, tendo encontrado 17 casos de neoplasia, sendo sete classificados como leucemia e seis como câncer da tireóide.<sup>14</sup> Tais achados diferiam substancialmente dos obtidos com pacientes não submetidos a este tipo de terapia. Em 1956, Pochin, Myant e Corbelt reportaram o aparecimento de leucemia após o tratamento do hipertireoidismo com radioiodo.<sup>13</sup>

No Japão, achados semelhantes foram encontrados. Takahashi analisou aproximadamente 9.000 casos de pacientes submetidos à radiação médica. Dos pacientes com câncer de pele, 4,5% tinham recebido previamente irradiação terapêutica no local em que havia aparecido o tumor, contra apenas 0,8% irradiados no grupo controle. Dos pacientes com câncer de tireóide, 4,5% tinham história de irradiação prévia na cabeça, enquanto que apenas 0,6% do grupo controle referia alguma exposição à radiação.<sup>20</sup>

A partir de 1930, o thorotrast, composto à base de dióxido de tório sob a forma coloidal, foi introduzido como contraste em determina-

dos procedimentos radiológicos. Inicialmente não foi dada a devida atenção para o fato de que esse material era radioativo e usualmente sequestrado pelas células do sistema retículo-endotelial, onde permanecia irradiando os tecidos circunvizinhos por longos períodos de tempo. Wohlwill, e posteriormente Mac Mahon, comprovaram seu efeito cancerígeno através da indução de leucemia e sarcoma de células endoteliais do fígado em cobaias.<sup>23</sup> Resultados similares foram obtidos por pesquisadores da Dinamarca, Suécia, Portugal, Alemanha, EUA e Inglaterra. No Japão, Mori,<sup>11</sup> analisando 202 pessoas que se submeteram à injeção intravascular de thorotrast, verificou que a sobrevivência dos mesmos após três anos era de 52%, valor inferior aos 78% obtidos em 1.414 pessoas que faziam parte do grupo controle. No grupo do thorotrast foram observados 17 casos de tumor maligno do fígado, 11 com cirrose hepática, um com leucemia e um com osteossarcoma. Tais resultados, quando comparados com os do grupo controle, mostram que a frequência de tumor de fígado é 34 vezes maior e a de cirrose hepática seis vezes mais elevada. Autópsias realizadas em 139 casos, de 1945 a 1979, confirmaram a elevadíssima taxa de 63% de câncer hepático, 6% de leucemia e 8% de outras neoplasias, totalizando assim 77% de tumores malignos. Câncer de ducto biliar e sarcoma de células endoteliais foram considerados, naqueles casos, como característicos da ação oncogênica do thorotrast.

### **CÂNCER RADIOINDUZIDO VERSUS RADIAÇÃO DE BAIXA TRANSFERÊNCIA LINEAR DE ENERGIA**

Como vimos anteriormente, para doses elevadas de radiação (0,5 Gy), já existem elementos que nos permitem estabelecer uma relação entre o risco de mortalidade por câncer e a magnitude da radiação. Acima daquele valor, podemos afirmar com boa margem de segurança que a relação dose-efeito é muito próxima da linear, podendo no entanto ser discretamente curvilínea. Se extrapolarmos esta curva para valores tão baixos quanto o tendendo a zero, obteremos três possibilidades de traçado: o linear, o supralinear e o infralinear (figura 1). Existem motivos suficientes para se acreditar que qualquer uma das curvas pode ser experimentalmente comprovada.

a) Comportamento linear da relação dose-efeito (Figura 1a)

Estudos conduzidos por pesquisadores ingleses (Court-Brown, Doll, Smith), abrangendo pacientes espondilíticos, concluíram que para bai-

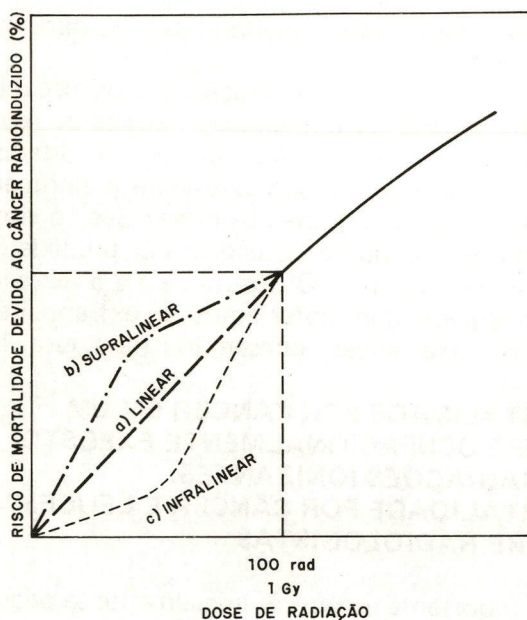


Figura 1 — Representação diagramática do risco de mortalidade por câncer radioinduzido versus dose de radiação de baixa transferência linear de energia.

xas doses de radiação, a incidência de leucemia cresce na razão direta em relação ao aumento da dose, e que para uma dose de 1 R (1 Roentgen) na medula óssea, entre um a 1,6 casos de leucemia seriam desenvolvidos para cada milhão de pessoas irradiadas.<sup>16</sup>

Stewart e colaboradores demonstraram que o aumento do risco de mortalidade por câncer ou leucemia era compatível com uma relação linear entre o número de filmes (2 a 4 mGy) e o risco de aparecimento daquela doença. Na sua argumentação, baseada em estudos envolvendo crianças com diagnóstico de leucemia e cujas mães tiveram seu útero irradiado no período da gestação, ficou claro que, sendo a dose no feto diretamente proporcional ao número de filmes, o risco de indução de câncer ou leucemia pela radiação era diretamente proporcional à dose recebida, numa faixa que variava de 2 mGy a 20 mGy (0,2 a 2 rads). Este dado é consistente com os conceitos já estabelecidos sobre os efeitos estocásticos das radiações ionizantes.<sup>18, 19</sup>

b) Comportamento supralinear da relação dose-efeito

A hipótese supralinear sugerida na figura 1b se baseia fundamentalmente nos resultados de estudos laboratoriais, que empregaram fêmeas de ratos como cobaias, bem como da observação clínica de populações de trabalhadores que ingeriram ocupacionalmente o rádio. No primeiro grupo analisado, os pesquisadores verificaram

que a curva dose-efeito para a indução de tumor ovariano naqueles animais apresentava uma configuração supralinear até que a região de saturação fosse atingida, isto é, até que 20% daquela população experimentasse o tumor. Após esse nível, a destruição celular foi de tal magnitude que a manifestação desejada, no caso o aparecimento do tumor, não ocorreu. Assim sendo, acredita-se que o levantamento da referida curva seja decorrente do efeito competitivo entre a indução tumoral versus destruição celular, que seria favorável ao primeiro fator quando estivessem envolvidas baixas doses e ao segundo quando níveis elevados de radiação estivessem em jogo.<sup>15</sup>

Em humanos, Rowland analisando a incidência de osteossarcoma causados pela ingestão ocupacional de rádio ("radium dial painters"), verificou que a percentagem daquele tumor crescia com o aumento da dose, até atingir a zona de saturação, onde um número muito significativo de casos (acima de 50%) pôde ser observado. A partir desse nível de dose, a percentagem caía abruptamente, como pode ser observado na figura 2.<sup>15</sup>

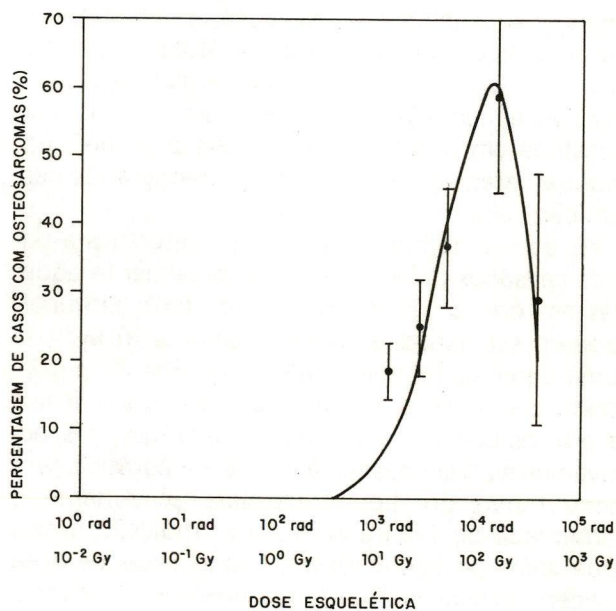


Figura 2 — Incidência de osteossarcomas causados pelo rádio ("radium dial painters") versus dose esquelética média baseada na ingestão do rádio (baseado na referência 24).

Para explicar esta teoria, pensou-se que subpopulações sensíveis estariam mais predispostas à radiação do que a média da população em geral. Estudos dos efeitos das radiações de baixa transferência linear de energia, em Nagasaki, não corroboram tal assertiva. Por outro lado,

existem certos distúrbios genéticos que se caracterizam por uma rádio-sensibilidade exacerbada. Exemplo típico desta anomalia é a chamada ataxia telangiectásica, patologia que se caracteriza por uma instabilidade cromossômica espontânea "in vivo", baixa tolerância à radioterapia e propensão ao desenvolvimento de câncer. Usando, no entanto, outros parâmetros radiobiológicos, particularmente letalidade, parece inverossímil que existam grandes diferenças na sensibilidade às radiações ionizantes dentro de uma mesma população.

c) Comportamento infralinear da relação dose-efeito

Os defensores da teoria infralinear (figura 1c) acreditam que a resposta a baixos níveis da radiação seja proporcionalmente inferior àquela obtida quando extrapolamos linearmente os efeitos produzidos por altas doses. Tal resposta pode ser explicada pela existência das chamadas células biologicamente competentes, que são capazes de reparar lesões ocasionadas pela radiação. A reparação é um processo bem conhecido dos radiobiologistas e caracteriza-se pela faculdade que a célula tem de se regenerar, após haver recebido duas doses subletais de radiação em um intervalo de tempo compatível com a atuação dos mecanismos enzimáticos. O dano celular, nesses casos, seria menor por unidade de dose de radiação recebida em relação a altos níveis de exposição, que se caracterizam por ocasionarem grande destruição celular.

É aceito, também, que certas respostas a danos causados pela radiação, especialmente aquelas em que a carcinogênese é o efeito terminal, podem ser expressas adequadamente através de uma equação matemática do tipo  $E = aD + bD^2$  onde  $E$  é o efeito, no caso o câncer,  $D$  é a dose e  $a$  e  $b$ , os coeficientes linear e quadrático, respectivamente. Esta expressão linear-quadrática gera uma curva do tipo infralinear semelhante à observada na Figura 1c. Essa formulação indica que além de baixas doses, baixas taxas de dose podem provocar uma curva em que a resposta inicial é linear, mais abaixo daquela que seria obtida se extrapolássemos linearmente os efeitos obtidos por altas doses ou altas taxas de dose.<sup>15</sup>

Infelizmente, poucos experimentos foram realizados visando comprovar tal hipótese e, na grande maioria, apresentaram resultados inconclusivos. A Nuclear Commission on Regulatory Protection and Measurements elaborou um relatório (NCRP Report 64, 1980) contendo estudos comparando populações submetidas a diferentes níveis de radiação. As taxas de risco, no entanto, variavam de tal maneira para cada po-

pulação que nenhum resultado prático pôde ser alcançado.<sup>12</sup>

Se levarmos em consideração que os mecanismos biológicos do homem, em termos de reparação da radiolesão a nível celular, não diferem significativamente de outros animais experimentalmente testados, podemos inferir que o risco real do aparecimento de câncer por unidade de dose absorvida ( $10^{-2}$  Gy) seria de 3 a 5 vezes inferior àquele que obteríamos se extrapolássemos a curva linear apresentada na figura 1a.

### **MORTALIDADE POR CÂNCER EM UM GRUPO OCUPACIONALMENTE EXPOSTO ÀS RADIAÇÕES IONIZANTES: MORTALIDADE POR CÂNCER E LEUCEMIA ENTRE RADIOLOGISTAS**

É importante esclarecer inicialmente se pequenas doses de radiação, recebidas por um profissional durante o exercício de suas atividades ocupacionais, são capazes de provocar uma redução do seu tempo médio de vida, em virtude da interação de fatores distintos que causariam, inespecificamente, uma aceleração do processo de envelhecimento do indivíduo. Em segundo lugar, verificar se o mesmo tipo de exposição seria capaz de provocar um aumento na mortalidade por câncer, que não seja o de pele. Enquanto na primeira hipótese, em que era aceita aquela correlação como fato consumado, demonstrou-se a sua inconsistência, no segundo caso, onde a resistência à aceitação era fato notório, provou-se sua existência. Estes fatos ilustram de maneira marcante o pensamento do sociólogo e cirurgião britânico Wilfred Trotter sobre a "misteriosa viabilidade do falso".

Existem fortes evidências de que pessoas expostas a elevados níveis de radiação apresentam um aumento significativo do risco de desenvolverem leucemia ou outros cânceres (UNSCEAR, 1977).<sup>21</sup> No que tange às irradiações de natureza médica, no entanto, tais evidências não foram satisfatoriamente esclarecidas. Neste grupo, interessa-nos particularmente aquela população que trabalha submetida a exposições crônicas, envolvendo baixas doses de radiação, ou seja, os radiologistas. No sentido de ilustrar os estudos envolvendo estes profissionais mencionaremos sucintamente os resultados obtidos pelo grupo do Professor Richard Doll, iniciados na década de 1950, com a colaboração de Court Brown. Estes estudos abrangeram 1.788 radiologistas, que pertenciam à pioneira X-Ray Society e subsequentemente à Roentgen Society, The British Institute of Radiology, British Association of

Radiologists, The Society of Radiotherapists of Great Britain and Ireland e Faculty of Radiologists. Tais estudos abrangeram o período de 1897 a 1954.

Tendo em vista as medidas de radioproteção introduzidas no início da década de 20, e que reduziram substancialmente as doses de exposição de corpo inteiro recebidas pelos profissionais, optou-se por dividir aquele grupo de radiologistas em dois subgrupos: os que se vincularam a uma das sociedades antes de 1920 e aqueles que se inscreveram após aquele ano. Doll não obteve sucesso em estabelecer com fidelidade as doses de radiação recebidas por cada subgrupo. No entanto, estudos mais recentes nos levam a acreditar que valores equivalentes a 1m Gy (0,1 rad) por ano devem estar sendo experimentados pelos radiologistas atuais, contra os 50 mGy (5 rads) recebidos pelos radiologistas da década de 50. Podemos estimar, também, com base em tais dados, que radiologistas cujas atividades foram iniciadas antes de 1945 se submeteram a doses médias de corpo inteiro da ordem de 3 Gy (300 rads) durante a sua vida ocupacional (variação entre 1 a 5 Gy).

Acompanhando até 1957 aquela população de radiologistas, Court Brown e Doll puderam observar um aumento significativo de mortes por

câncer nos profissionais que iniciaram suas atividades antes de 1921. Os dados obtidos mostraram uma incidência de mortalidade por câncer 75% superior àquela observada entre os médicos em geral, sendo que este percentual subia para 100% quando o tempo de vinculação do profissional a uma das sociedades já referidas ultrapassava o período de 20 anos. Este aumento na mortalidade é coerente e esperado, pois as doses acumuladas pelo profissional após aquele período são bem superiores àsquelas recebidas pelos profissionais mais jovens. Além do mais, o período de indução do câncer provocado pela radiação (excluída a leucemia) costuma ser superior a 10 anos, o que justificaria o desenvolvimento completo do tumor sólido naqueles profissionais, bem como a sua exteriorização (Tabela 1).<sup>4, 17</sup>

Court Brown e Doll não dispunham, como já vimos, de dados confiáveis em relação às doses recebidas pelos radiologistas incluídos em seus estudos, apesar de presumirem que antes de 1921 elas deveriam ser bem elevadas. Os dados obtidos após esta data foram importantes para uma avaliação mais precisa dos efeitos carcinogênicos de baixas doses de radiação, visto que as medidas de proteção introduzidas naquele período conseguiram reduzir significativamente a

**TABELA 1 – NÚMERO DE MORTES OBSERVADAS E ESPERADAS POR CÂNCER E OUTRAS CAUSAS ENTRE RADIOLOGISTAS BRITÂNICOS**

CAUSA DA MORTE	NÚMERO OBSERVADO(O) E ESPERADO(E) DE MORTES						
	ANTES DE 1921			APÓS 1921			
	O	E	O/E	O	E	O/E	
TODAS CAUSAS	319	(1)	334.42	0.95	411	541.77	0.76
		(2)	308.03	1.04		461.14	0.89
		(3)	327.97	0.97		469.97	0.87
NEOPLASIAS	62	(1)	49.11	1.26*	72	114.93	0.63
		(2)	43.07	1.44**		91.07	0.79
		(3)	35.39	1.75***		68.65	1.05
OUTRAS CAUSAS	257	(1)	285.31	0.90	339	426.84	0.79
		(2)	264.96	0.97		370.07	0.92
		(3)	292.58	0.88		401.32	0.84

- 1) Baseada na taxa de mortalidade entre homens ingleses.
- 2) Baseada na taxa de mortalidade da classe social I
- 3) Baseada na taxa de mortalidade entre os médicos em geral

\* P < 0.05  
 \*\* P < 0.01  
 \*\*\* P < 0.001

exposição dos radiologistas e, por conseguinte, o risco do desenvolvimento do câncer radioinduzido.

Doll, entretanto, não exclui a possibilidade de tal risco ainda existir, já que a sua casuística em relação ao número de cânceres observados, bem como a relação observado/esperado (72 observados e 68,6 esperados), não oferece margem de segurança confiável. De fato, Doll observou que a relação observado/esperado torna-se mais importante à medida que um maior período de tempo é levado em consideração. Após 30 anos de acompanhamento, houve um crescimento naquela proporção (30 mortes contra 22,1 esperadas), o que pode ser explicado pelo aumento de dose acumulada e um maior período de tempo disponível para a indução do câncer.

## CONCLUSÕES

Os estudos epidemiológicos abrangendo populações médica e ocupacionalmente expostas têm demonstrado, de maneira clara e inequívoca, a existência de uma relação direta entre o risco de mortalidade por câncer e a dose de radiação recebida. Alguns pesquisadores sugerem mesmo que a possibilidade de tal relação não existir é praticamente nula. Os levantamentos de Doll, bem como aqueles empreendidos por pesquisadores americanos e japoneses, nos possibilitam estabelecer alguns conceitos relativos aos efeitos de baixas doses:

- a) Doses incapazes de provocar lesão tissular macroscópica podem aumentar o risco do desenvolvimento de câncer em praticamente todos os órgãos;
- b) Tal risco é aproximadamente proporcional à dose recebida, a partir de valores tão baixos quanto 1cGy (1 rad);
- c) os riscos são maiores nas faixas etárias mais baixas e entre pessoas mais idosas;
- d) Dose de radiação da ordem de 1cGy (1 rad) no feto aumenta o risco do aparecimento de câncer entre 50 a 100%;
- e) Estima-se o risco do desenvolvimento de leucemia atribuível à radiação em 1 a 2 casos por 100.000 pessoas/rad num período de 20 anos;
- f) Para uma mesma dose de radiação são encontrados três vezes mais tumores sólidos que leucemias;
- g) Doses insuficientes para causar danos macroscópicos não alteram significativamente a expectativa de sobrevivência;
- h) Aparentemente, os radiologistas atuais não estão submetidos a riscos maiores do que

aqueles esperados para os médicos em geral e para a classe sócio-econômica a que pertencem, em particular.

## SUMMARY

*The studies of several groups of epidemiologists on the effects of low doses of radiation to the whole body is presented. The results of such studies show that the radiation effects in man can be represented graphically in three different manners: linear, supralinear and infralinear, when a direct relationship between dose and development of cancer is considered. The author offers a brief review of the carcinogenic effects of medical applications of ionizing radiation since the beginning of this century.*

**UNITERMS:** *Low dose radiation, carcinogenesis.*

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Committee for the Compilation on Material on Damage Caused by the Atomic Bombs in Hiroshima and Nagasaki. The physical, medical and social effects of the atomic bombings. New York, Basic Books, 1981.
2. Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiations. The effects on populations of exposure to low levels of ionizing radiation (BEIR III). Washington DC, National Academy of Sciences, 1980.
3. Court Brown WN, Doll R: Expectation of life and mortality from cancer among British radiologists. *British Medical Journal*, 1958; 2: 181-7.
4. Doll R: Radiation hazards: 25 years of collaborative research. *British Journal of Radiology*, 1981; 54: 179-186.
5. Dunlap CE: Effects of radiation on the blood and hemopoietic tissues, including the spleen, the thymus and the lymph nodes. *Archives of Pathology*, 1942; 34: 562.
6. Friben: Cancroid des rechten Handrückens. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 1902; 28 (Supplement): 334.
7. Henshaw PS, et al: Incidence of leukemia in physicians. *Journal of the National Cancer Institute*, 1944; 4: 339.
8. Hesse O.: Das Röntgenkarzinom. *Fortschritte auf dem Gebiete. Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin*, 1911; 15: 82.
9. Mac Mahon HE, et al: Endothelial-cell sarcoma of liver following throtast injections. *American Journal of Pathology*, 1947; 23: 585.
10. March HC: Leukemia in radiologists. *Radiology*, 1944; 43: 275.
11. Mori T: Pathological and radiological studies of chronic throtast injury. Part 1. Study of human materials. *Nippon Acta Radiologica*, 1966; 26: 1028.
12. National Council on Radiation Protection and Measurements. The influence of dose and its distribution in time on dose effect relationships for low LET radiation. Report 64. Washington DC: NCRP, 1980.
13. Pochin EE, et al: Leukaemia following radioiodine treatment of hyperthyroidism. *British Journal of Radiology*, 1956; 29: 31.
14. Simpson CL, et al: Neoplasia in children treated with x-rays in infancy for thymus enlargement. *Radiology*, 1955; 64: 840.
15. Sinclair WH: Effects of low-level radiation and comparative risk. *Radiology*, 1981; 138: 1-9.
16. Smith PG, Doll R: Age and time-dependent changes in the rates of radiation-induced cancers in patients with ankylos-

- ing spondylitis following a single course of x-ray treatment. Late Biological Effects of ionizing Radiation. Vol. 1, International Atomic Energy Authority, Vienna, 1978; p. 205-218.
17. Smith PG, Doll R: Mortality from cancer and all causes among British radiologists. *British Journal of Radiology*, 1981; 54: 187-194.
  18. Stewart AM, et al: Malignant disease in childhood and diagnostic radiation in utero. *Lancet*, 1956; 2: 447.
  19. Stewart AM, Kneale GM: Changes in cancer risk associated with obstetric radiography. *Lancet*, 1968; 1: 104-7.
  20. Takahashi, et al: Statistical study on human cancer induced by medical irradiation. *Nippon Acta Radiologica*, 1964; 23: 1510.
  21. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Ionizing radiation: Biological effects. United Nations, New York, 1977.
  22. Upton AC: The biological effects of low-level, ionizing radiation. *Scientific American*, 1982; 246(2): 29-37.
  23. Wohlwill F: Untersuchungen über die Gewebesreaktion auf thorotrast. *Schweizerische Zeitschrift für Allgemeine Pathologie*, 1942; 5: 21.
  24. Rowland RE, et al: Dose-reponse relationships for female radium dial workers. *Radiation Research*, 1978; 76: 368-383.
-