

# Controversia Hormesis o Modelo Lineal sin Umbral: Revisión o inacción.

---

Horacio Miguel Glait<sup>1</sup>, Ricardo Jorge Szenkierman<sup>1</sup>, Luis Angel Echegoyen<sup>1</sup>.

1 - Diañoeste SRL. HIGA "Dr. Ramón Carrillo" de Ciudadela y Polo Sanitario Malvinas Argentinas. Buenos Aires, Argentina..

---

## Abreviaturas

ERR: Excess Relative Risk

ALARA: Keeping Radiation Doses As Low As Reasonably Achievable

ASARA: Keeping Medical Procedures As Safe As Reasonably Achievable

AHARA: Keeping Medical Benefits As High as Reasonably Achievable

NCRP: National Council on Radiation Protection and Measurements

RERF: Radiation Effects Research Foundation

UNSCEAR: United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation

EPA: Environment Protection Authority

NIST: National Institute of Standards and Technology

AAPM: [American Association of Physicists in Medicine](#)

## Resumen

En febrero de 2015 se presentó una petición ante la Comisión Reguladora Nuclear de los Estados Unidos (NRC) para rechazar la hipótesis del modelo de respuesta lineal sin umbral como la base para la regulación en seguridad radiológica, utilizando en su lugar otro modelo que defina un umbral de base y considere la respuesta hormética. En este artículo se revisa la historia del modelo actual, se transcriben los fundamentos de esta petición, se citan ejemplos de hormesis radiante, y se plantean los posibles cambios a la reglamentación vigente. Por último, se discuten los aspectos a favor y en contra de esta propuesta y se citan las recomendaciones de la ACMUI (Advisory Committee on the Medical Uses of Isotopes).

## Abstract

On February 2015 a petition was submitted to the US Nuclear Regulatory Commission (NRC) to reject the linear no threshold hypothesis as the base for radiation safety regulation and using threshold and hormesis evidence instead. In this article we briefly review the history of linear no threshold hypothesis and its use by regulators, the lack of evidence supporting the model, and the large body of evidence supporting threshold and hormesis. Finally, we discuss the points in favor and against this proposal and the ACMUI (Advisory Committee on the Medical Uses of Isotopes) recommendations are cited.

## Introducción

### La relación dosis-respuesta y concepto de hormesis

La hormesis, un fenómeno de relación entre la dosis y la respuesta caracterizada por estimulación a bajas dosis e inhibición con las altas, ha sido observada en estudios adecuadamente diseñados, y es ampliamente generalizable como independiente de

los agentes físicoquímicos, el modelo biológico y el objetivo de evaluación. La hormesis es un concepto toxicológico que ha sido marginado durante los últimos 70 años por varias generaciones de toxicólogos, no obstante la existencia actual de evidencia convincente. La principal razón para esa marginación proviene del énfasis en el testeo de las altas dosis en el pasado histórico y reciente y lo inadecuado de la gran mayoría de los diseños de estudios toxicológicos para investigar la relación dosis-respuesta.

La extrapolación del concepto hormético al terreno de la carcinogénesis radiante constituyó un desafío al modelo LNT (respuesta lineal sin umbral) que mantuvo su vigencia incuestionada desde 1920. Fue en ese año que Hermann Muller publicó sus trabajos sobre el efecto de los rayos X sobre la *Drosophila* (mosca de la fruta). Años más tarde, en 1946, el modelo LNT fue utilizado por el mencionado científico en su discurso de aceptación del Premio Nobel de Medicina y Fisiología para explicar la denominada mutagénesis generada por el uso diagnóstico de los rayos X. En ese momento habían pruebas sustanciales de la utilidad del modelo LNT para explicar mutaciones inducidas por rayos X y que parecía existir un umbral, por debajo del cual no se producían. Estas evidencias no fueron incluidas en el discurso del Dr. Muller en Suecia.

En el año 1956 se publicó el informe inicial de la Academia Nacional de Ciencias en los EEUU denominado BEIR I. El consultor principal contratado fue el Dr. Muller y el modelo LNT fue adoptado, desde entonces, para describir los efectos genéticos de la radiación en humanos aún a dosis bajas. Estudios subsecuentes efectuados sobre las poblaciones de Hiroshima y Nagasaki no han revelado ningún efecto en la descendencia de los supervivientes. El incremento de la incidencia de tumores sólidos apareció, solamente, en las cohortes de supervivientes que recibieron dosis de cuerpo entero mayores de 100mSv. La consecuencia de estos resulta dos bien permitiría interpretar que los comités BEIR podrían haber extendido el modelo LNT de la mutagénesis a la carcinogénesis, aún a bajas dosis, sin una justificación epidemiológica sólida<sup>(1,2)</sup>.

La hormesis ha sido vista como un desafío directo a la linealidad de las bajas dosis porque afirma la existencia de umbrales, aunque también implica la forma en que se puede determinar la incidencia del azar, que puede aplicarse tanto para el riesgo cancerígeno como para el no cancerígeno<sup>(3)</sup>. Los conocimientos actuales de los mecanismos biológicos, responsables de las lesiones radiantes a nivel celular, han probado aquello que el modelo hormético sugiere: la exposición de las personas a bajas dosis de radiación puede elevar la respuesta inmune y proteger las de la aparición de las lesiones tumorales<sup>(4)</sup>.

## El desafío a la hipótesis LNT

En febrero de 2015 la Dra. Carol S. Marcus, profesora de Oncología Radiante, Farmacología Médica y Molecular, y de Ciencias Radiológicas del David Geffen School of Medicine en la Universidad de California, Los Angeles (UCLA), presentó una petición a la Comisión Reguladora Nuclear de EE.UU. (NRC) para rechazar la hipótesis del modelo de respuesta lineal sin umbral y ALARA como las bases para la regulación de la seguridad radiológica en el país. Se proponía, en su lugar, la redefinición de los paradigmas tradicionales rescatando la existencia de un umbral definido y la trascendencia de la respuesta hormética.

Transcribimos a continuación alguno de los comentarios efectuados por la Dra. Marcus en su petición, que luego fueron publicados<sup>(5)</sup>, donde se insiste sobre la necesidad de cambios profundos en la consideración de lo que fuera llamado en su momento por Calabrese y Baldwin "la revolución de la dosis y la respuesta". La peticionaria solicita que la NRC enmiende el artículo 10 CFR Parte 20, correspondiente a las normas para la protección contra la radiación, sobre la base de nuevas y antiguas evidencias que contradicen el modelo tradicional LNT (modelo aceptado de respuesta lineal sin umbral para la dosis) en relación a los efectos de la radiación. Este concepto, piedra basal para los reglamentos de protección radiológica desde hace más de 50 años, se funda en consideraciones que hoy son declamadas, según la opinión de los autores, pseudocientíficas, sostenidas por conveniencias político-burocrático-económicas y protegidas por una gran campaña mundial de desinformación pública. Los estudios que abogan en favor del principio de la respuesta hormética a la dosis absorbida sostienen que las normas de seguridad y las políticas correspondientes ya no deben ser basadas en el modelo LNT.

## Las regulaciones y las hipótesis de respuesta

El modelo de respuesta lineal (LNT), concepto ultra simplista, asume que toda dosis de radiación absorbida, no importa cuán pequeña sea, tiene una probabilidad finita de causar cáncer u otro daño celular. Cuanto menor sea la cantidad de dosis de radiación absorbida, menor será la probabilidad de inducción, pero ésta nunca es cero. Se desconoce así la posibilidad de aparición, en determinadas condiciones, de un efecto beneficioso (es decir hormético). La tasa de administración de la radiación es irrelevante, y todas las dosis absorbidas son aditivas. Según la Dra. Marcus, puede definirse este estado de cosas como una falsedad demostrable y fundamenta su apreciación, en principio, en prácticas de radioterapia en oncología y en la terapia con radionucleidos. Más aún, se atreve a afirmar que el uso de los supuestos de LNT permite a los organismos reguladores justificar, a la baja, los límites de dosis permitidos para los trabajadores expuestos y los niveles para el público en general. Esta interpretación infundada, se traduce en la reducción de los límites de dosis reales y en el uso de los principios rectores de ALARA (mantener la dosis de radiación tan baja y tan segura como sea razonablemente alcanzable), ASARA (mantener los procedimientos médicos tan seguros como sea razonablemente posible) y AHARA (mantener los beneficios médicos tan altos como sea razonablemente alcanzables), dando la ilusión de que están propiciando la seguridad de todos. El correlato inmerso en este principio es la creación y sustentación de una creciente carga de trabajo y recursos para ellos y sus licenciarios.

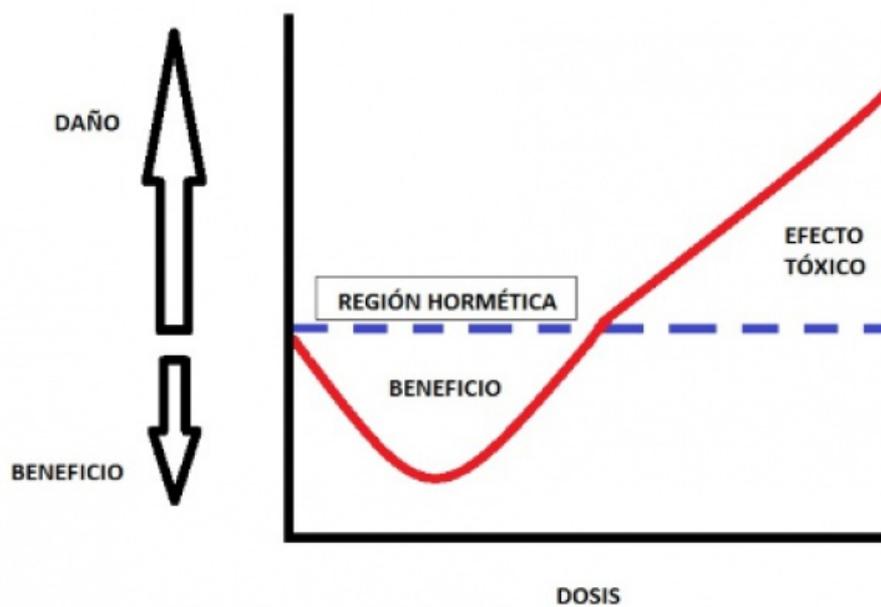
Sin embargo, nunca ha habido apoyo científicamente válido para esta hipótesis. Su uso fue recomendado en 1956 por la Academia Nacional de Ciencias - Comité sobre los Efectos Biológicos de las Radiaciones Atómicas - Grupo de Genética, en colisión con las conclusiones del BEIR I (Biological Effects of Ionizing Radiation) conducido por el creador de la teoría LNT y ganador del Nobel años después. Los costos de cumplir con las regulaciones vigentes son enormes. El Prof. Gunnar Walinder lo

ha resumido: "La LNT es el mayor escándalo científico del siglo XX"<sup>(6)</sup>.

Por otro lado, hay una vasta literatura que demuestra que a dosis relativamente bajas de radiación no existe ningún efecto lesivo, o más aún, se producen efectos de protección y/o estímulos inmunes. La literatura que sustenta la ausencia de efectos nocivos se apoya en un concepto de umbral, en el que la radiación por debajo de un cierto nivel no es de interés, ya que no causa daño demostrable. Por otra parte, la literatura científica que muestra los efectos de protección apoya el concepto de hormesis, en el que los agentes potencialmente estresantes o perjudiciales para la salud (tales como toxinas, productos químicos, radiaciones ionizantes, etc.) administrados a bajas dosis protegen contra los efectos nocivos que los altos niveles de estos mismos factores producen, dando lugar a efectos beneficiosos. Estas respuestas favorables pueden incluir:

- Aumento de la expectativa de vida.
- Incidencia reducida de neoplasias sólidas o leucemias.
- Incidencia reducida de malformaciones fetales.
- Incidencia reducida de enfermedades y trastornos diversos.
- Potenciación de procesos de comportamiento inmunológico positivo.

Los organismos biológicos son muy complejos y han evolucionado en un mundo sometido a un estrés creciente, incluyendo el bombardeo de baja radiación de fondo. Los avances en el conocimiento de nuestra identidad genómica han permitido reconocer más de 150 genes, hasta ahora, que están involucrados en la defensa del organismo y la producción de sistemas de defensa con la consiguiente protección contra agentes nocivos. Aunque la dosis absorbida de radiación ambiental puede causar daño celular, también permite regular un sistema de mecanismos de protección en las células y tejidos biológicos que contrarrestan el daño. El resultado de esta interacción protege mucho más de lo que puede dañar.



**Figura 1** CURVA EN "U": Relación dosis-respuesta y concepto de hormesis. La línea punteada delimita el llamado UMBRAL HORMÉTICO por debajo del cual la activación de mecanismos de protección celular determina el efecto dosis-respuesta con curva en forma de "U"

Cuando los niveles de dosis de radiación absorbida aumentan, los daños y los beneficios se equilibran, y en dosis más altas el efecto general es daño<sup>(7)</sup>. La comunidad científica reconoce la existencia de este efecto dosis-respuesta en forma de "U", no solo como real en casos específicos, sino también como ampliamente generalizable<sup>(3)</sup> (Figura 1)

Las fortunas de las sociedades modernas se han fundado sobre los avances de la ciencia y la tecnología. La agricultura, la medicina, la producción de energía, las comunicaciones y la ciencia de los materiales, por nombrar sólo unas pocas áreas, han revolucionado la forma en que vivimos. Las sociedades humanas, en general, han abrazado el progreso. ¿Por qué entonces en EE.UU. los reguladores han optado por utilizar el modelo LNT, que impone una estrangulación de las actividades relacionadas con la radiación, abrazándose a una ideología de evidencia errónea? Es importante responder a esta pregunta para comprender completamente cómo un mito semejante pudo sobrevivir en esta sociedad, durante tanto tiempo.

Los Organismos Reguladores utilizan el supuesto LNT porque las Comisiones (respetadas a nivel nacional e internacional) lo recomiendan y abogan por él. Sin embargo, parecen haber perdido su nivel y experiencia y se muestran sobre todo

comprometidas con el mantenimiento del statu quo. Recientemente, el subcomité de hormesis del ACMUI (Comité consultivo sobre los usos médicos de los isótopos de la NRC), con el propósito de tener en cuenta las solicitudes de las últimas peticiones de NRC, ha emitido una recomendación en la que reconoce la controversia en torno al modelo correcto. La discusión abierta, y no obstante las dificultades de concreción de estudios estadísticos de grandes muestras, se admite la necesidad de su consideración<sup>(8)</sup>.

Un ejército de personajes debería cambiar su discurso si el LNT desapareciera. Hay políticos cuya postura antinuclear les otorga votos. Aquellas personas que están en contra de las armas nucleares también rechazan, en general, todo lo vinculado a lo nuclear, y esta forma de pensar afecta a los medios de comunicación como la prensa, incluyendo el cine y la televisión. Desde la niñez se inculcan falsas creencias acerca de la radiación, y por lo tanto tenemos una ciudadanía mal informada. Las publicaciones que calculan la incidencia de cáncer y las muertes supuestamente causadas por la tecnología de imágenes médicas son fuertemente exageradas por los medios de comunicación, lo que da lugar a una considerable dosis de temor entre el público. En algunas ocasiones, el miedo y la ansiedad resultan en la renuencia a aceptar procedimientos de imágenes con el consiguiente riesgo de que un examendiferido sea más perjudicial para la salud que el procedimiento en sí. Se debe tomar una buena dosis de coraje para levantarse y decir que “El emperador está desnudo”; sin embargo, debería suceder.

En 2001, el NCRP publicó el Informe no. 136 titulado “Evaluación del modelo dosis-respuesta de la radiación ionizante”<sup>(9)</sup> en el que la hipótesis LNT fue confirmada. En 2003, Zbigniew Jaworowski del Comité Científico de las Naciones Unidas sobre los Efectos de las Radiaciones Atómicas (UNSCEAR) y Michael Waligorski destruyeron ese informe con una exposición asombrosa de “mala conducta científica”<sup>(10)</sup>. Lo que no incluyen en su réplica, es que el grupo que financió el estudio NCRP no era otro que la NRC, lo que creó la apariencia de un conflicto de intereses. Cada regulador de la radiación debería leer este artículo: no es demasiado técnico, no requiere habilidad matemática avanzada y es una mordaz crítica del Informe NCRP.

El Prof. Edward J. Calabrese de la Universidad de Massachusetts ha rastreado la increíble mala conducta de los principales genetistas de la nación de mediados del siglo XX<sup>(11,12,13)</sup>. Él dice “En este trabajo se extiende una serie de documentos históricos que demuestran que el modelo lineal sin umbral (LNT) para la evaluación del riesgo de cáncer, se basa en engaños científicos fundados en conceptos ideológicos de los principales líderes de la genética de la radiación”.

## Las pruebas a favor del concepto hormético

Sobre la base de una evaluación de la correspondencia personal recientemente descubierta, se demuestra que algunos miembros de la Academia Nacional de Ciencias de Estados Unidos, del Panel sobre “Efectos Biológicos de las Radiaciones Atómicas” fueron motivados por el interés propio a exagerar riesgos a fin de promover sus propios programas profesionales. Dichas actividades incluyen profundas implicancias para las políticas públicas y pueden haber tenido un impacto significativo en la adopción del modelo LNT para la evaluación del riesgo de cáncer. En el contexto general, el movimiento antinuclear aparecido durante la Guerra Fría promovió la falsa idea de que algún daño ocurriría a cualquier nivel de radiación, pero no había nada de ciencia aquí. La LNT se basa en una tendenciosa suma de intereses con dudoso fundamento científico, sustentado por la manipulación y el control de la opinión pública.

La Dra. Marcus insiste: “Yo no estoy hablando de un par de artículos científicos que demuestran que el modelo LNT es un error. Estamos hablando de miles de personas estudiadas. Hay libros de texto en este campo y revistas científicas que publican resultados refutando el modelo LNT. Esta es un área de la ciencia cuya existencia pretenden negar los reguladores. La actitud de los reguladores de hoy es una reminiscencia de la censura que la Iglesia Católica medieval aplicó a las ideas de Galileo. La doctrina enseñaba que la tierra era plana y Galileo insistió en oponerse. En lugar de mirar la evidencia la Iglesia, dogmática, amenazó con torturarlo hasta la muerte a menos que reviera su punto de vista. Galileo se retractó de sus declaraciones, pero se mantuvo bajo arresto domiciliario por el resto de su vida”. Finalmente, Marcus concluye: “El modelo LNT es más una religión que otra cosa. Ciertamente, no es ciencia y la imposición debe terminar”.

Existen numerosas situaciones humanas de las que tenemos buenos datos que apoyan la hormesis radiante. Lamentablemente, hay científicos que aún bajo esta evidencia, ignoran el efecto beneficioso aparente de bajas dosis de radiación. Cuando construyen gráficos de riesgo de cáncer en relación a dosis de radiación absorbida, simplemente dibujan una línea recta que echa de menos los puntos de baja dosis y luego proclaman que sus datos apoyan el modelo LNT.

El estudio al que más comúnmente se hace referencia es el Estudio de la Fundación de Investigación de Efectos de la Radiación (RERF) que evalúa a los ciudadanos japoneses supervivientes de la bomba atómica. Los datos recientes<sup>(14)</sup> muestran un incremento del riesgo de muerte por tumores sólidos con altas dosis respetando los principios del modelo LNT, con un 29% de incremento por década (promediado por sexo). Pero para los bajos rangos de dosis, deciden que la más adecuada representación - lejos de ser el modelo lineal sin umbral - es una curva cuadrática (curva cóncava, modelo en “U”). En esas condiciones y para dosis de aproximadamente 0,5 Gy, el ERR hallado fue menor que el estimado por el modelo LNT. Con la cohorte de sobrevivientes se encontró, mediante la implementación de procedimientos estadísticos no paramétricos, descensos de la ERR cuando las dosis estaban entre 0,2 y 200 mSv. Parecen más certeras las interpretaciones que sostienen que la negación de la hormesis constituye una ilusión sostenida por las consecuencias del arbitrario manejo de datos estadísticos.

Los funcionarios de la industria de la energía nuclear comprenden el mayor grupo de trabajadores ocupacionalmente expuestos. Por lo general, reciben dosis bajas de radiación; más de 400.000 trabajadores fueron estudiados de 154 instalaciones nucleares en 15 países<sup>(8,15,16)</sup>. El estudio se ocupó de analizar las muertes por mieloma múltiple, leucemia y

linfoma (excepto Leucemia Linfática Crónica) en los trabajadores expuestos. Si bien la dosis absorbida fue muy baja (1,1 +/- 2,6 mGy/año) ese estudio concluye que se cumplen los criterios de la relación lineal (aún en dosis inferiores a 300 mGy). Los integrantes del ACMUI aclaran también que el índice de confiabilidad del estudio es muy alto y variable. Sin embargo, esta conclusión contrasta con lo expresado por Li<sup>(17)</sup> y Muirhead<sup>(18)</sup>, quienes sostienen que esta población ocupacionalmente expuesta demostró realmente una disminución de la incidencia estadística de tumores sólidos y leucemia respecto de la población general. El resultado fue denominado “efecto trabajador saludable” y atribuido a la posibilidad, discutible y engañosa, de que la población expuesta se encontraba naturalmente en mejor estado sanitario que la población general.

En coincidencia con esta conclusión, el informe BEIR VII de la Academia Nacional de Ciencias señala que, en la mayoría de los estudios de los trabajadores de la industria nuclear, la mortalidad por cáncer de todas las causas es sustancialmente menor que la de la población de referencia. Si bien no tienen explicación para este fenómeno, bien podría ser causado por hormesis de radiación. Este efecto “misterioso” se cita a menudo para explicar las tasas de cáncer menores en los trabajadores que recibieron dosis bajas de radiación. Ante esta situación, los sostenedores de las posturas contestatarias intentaron demostrar que el así llamado “efecto del trabajador sano” es en realidad ficticio<sup>(19)</sup>. La mayoría de los trabajadores se incorporan a esa industria entre los veinte y treinta años de edad, cuando la mayoría de las personas están sanas. El cáncer es en gran medida una enfermedad de personas mayores, con más de la mitad de todos los cánceres ocurriendo en personas mayores de 65 años<sup>(20)</sup>. Pero es necesario estar sano para obtener la edad suficiente para morir de cáncer; las personas enfermas no viven una vida larga y generalmente no mueren de cáncer. Por ejemplo, las personas con hiperlipidemia tienen mayor riesgo de morir a edad temprana por infarto de miocardio, aquellas con enfermedad fibroquística a menudo mueren temprano de infecciones, y los diabéticos de inicio juvenil a menudo mueren temprano de infecciones, infartos de miocardio, insuficiencia renal u otras complicaciones.

La idea “efecto del trabajador sano” debiera recibir una explicación más acabada o “morir en silencio”. A los efectos de cumplimentar la primera de las opciones, la hormesis se propone como una buena alternativa. Entre 1930 y 1952, una población de 31710 mujeres con tuberculosis, en sanatorios canadienses, fue objeto de múltiples fluoroscopías para evaluar el estado de la enfermedad. De estas pacientes, el 26,4% recibió una dosis de radiación a la parte afectada de 10 cGy (10 rads) o más, y por lo tanto la mayoría recibió dosis más bajas. El riesgo relativo de cáncer de mama fue estudiado en todos estos pacientes; los que recibieron una dosis total absorbida entre 5 y 30 cGy (5-30 rads) tuvieron una incidencia de cáncer de mama hasta un tercio menos de la incidencia promedio. Sólo en dosis por encima de 50 cGy (50 rads) la incidencia de cáncer comienza a aumentar por encima de la línea de base<sup>(21,22)</sup>.

Otro ejemplo típico de exposición a la radiación son las pintoras de relojes con radio. En unas 900 mujeres jóvenes, que afinaban el extremo de sus pinceles con sus labios y lenguas, hubo 54 sarcomas óseos y 25 carcinomas de las mastoides y los senos paranasales. Ninguno de estos tumores malignos se produjo a una dosis de radiación absorbida al hueso menor de 10 Gy (1000 rads)<sup>(23)</sup>. Aunque estos estudios no fueron diseñados para demostrar la existencia del efecto hormesis, muestran un umbral, y muy elevado, para la inducción de cáncer de hueso.

Después de la Segunda Guerra Mundial, con la invención de los reactores nucleares y la expansión de los usos pacíficos de la energía atómica, los pacientes con hipertiroidismo fueron tratados con yodo radiactivo; este sigue siendo un tratamiento de elección en la actualidad. Mientras que el I-131 se mostró eficaz para curar el hipertiroidismo, hubo preocupación sobre los efectos secundarios de la radiación. Durante el seguimiento, se estudiaron más de 36.000 pacientes y se evaluaron tasas de incidencia de leucemia, ya que ésta es considerada la más radiosensible de las neoplasias y se produce más rápido que otros tipos de cáncer radiogénico. El total de las dosis de radiación del cuerpo en estos pacientes fue 130 a 140 mSv (13 a 14 rem). La tasa de incidencia de leucemia ajustada por edad fue de 11 / 100.000 pacientes-año en los tratados con I-131 y 14 / 100.000 pacientes-año en los tratados mediante la extirpación quirúrgica de la glándula tiroides (procedimiento estándar en los años previos a la aparición del I-131 como terapia de elección). Si bien los autores concluyeron que no hubo aumento de la incidencia de leucemia a esta baja dosis de radiación en todo el cuerpo<sup>(24)</sup>, la disminución del 22% en los pacientes tratados sugiere un posible efecto hormético.

La explosión de una planta de reprocesamiento de combustible nuclear llamada “Mayak” en 1957 dio lugar a una corriente de residuos radiactivos que afectó a un área en los Urales (Oriente de Rusia). Se realizó una investigación con los datos recogidos desde 1957 hasta 1987 en los ocupantes de los 22 pueblos evacuados de la zona afectada por los residuos radiactivos<sup>(25)</sup>. Se crearon grupos de dosis absorbida de radiación para los que recibieron hasta 40 mSv (4 rem), 120 mSv (12 rem), y 500 mSv (50 rem). Aunque los tres grupos tuvieron menos cáncer que los esperados espontáneamente en la zona, los grupos de 50 y 120 rem mostraron diferencias estadísticamente significativamente con tasas de cáncer más bajas que lo esperable, lo que sugiere hormesis. La tasa de muerte por cáncer en el grupo de 50 rem fue 29% menor que los controles, y en el grupo de 120 rem fue 39% menor.

En 1982 varias fuentes de cobalto-60 (Co-60) fueron recicladas por accidente en la industria de la chatarra de acero en el norte de Taiwán. Esto dio lugar a la contaminación con Co-60 de más de 20.000 toneladas de acero utilizados en la construcción de más de 200 edificios residenciales, industriales y de una escuela en Taiwán. En 1992 se identificó esta contaminación y se estudió la incidencia de cáncer en la población expuesta. Un total de 7271 personas<sup>(26)</sup> representando 101560 años-persona en situación de riesgo fueron expuestas a radiación crónica que ascendió en promedio a alrededor de 5 cGy (5 rads) desde 1983 a 2002. El rango de exposición a la radiación fue <1-2363 mSv (<0,1 a 236 rem). Las relaciones normalizadas de incidencia y los intervalos de confianza del 95% calculadas para todos los cánceres fue de 0,8 (0,7-1,0); para la leucemia fue de 0,8 (0,6-0,9); y para los cánceres sólidos fue de 0,7 (0,6-0,9). La tasa de incidencia de cáncer fue significativamente más baja en el intervalo de confianza del 95% para todos los cánceres excepto para la leucemia y cánceres sólidos, y significativamente menor para todos

los cánceres en el intervalo de confianza del 90%. La disminución en las tasas de incidencia de cáncer en estas personas expuestas a niveles bajos crónicos de radiación sugiere efectos horméticos.

La situación con la exposición al radón residencial y el cáncer de pulmón es el caso más interesante. La investigación original de Bernard Cohen<sup>(27,28,29,30)</sup> en los Estados Unidos mostró que el aumento de los niveles de radón residencial se asoció con niveles decrecientes de cáncer de pulmón. Sus datos fueron cuidadosamente corregidos para 54 variables socioeconómicas y hábitos como el tabaquismo, pero la correlación inversa de los niveles de radón con cáncer de pulmón no cambió. Bobby Scott<sup>(31)</sup> ha analizado la situación y ha demostrado que bajas dosis de radón y sus derivados radiactivos activan la protección natural contra el cáncer de pulmón, incluyendo cáncer de pulmón relacionado con el hábito de fumar. Los niveles de protección ambiental son del orden de 4 picocuries / L (aproximadamente 150 Bq m<sup>-3</sup>). Algo por encima de este nivel, el efecto de protección natural va progresivamente a cero y es aquí donde vemos un aumento en el cáncer de pulmón. Los bajos niveles de radón, por tanto, son horméticos.

Klaus Becker<sup>(32)</sup> ha mostrado correlaciones similares en los datos procedentes de Europa Central. En 1986 se produjo el accidente en el reactor de Chernobyl<sup>(33)</sup>, en la antigua Unión Soviética, donde 336.000 personas fueron evacuadas, algunas incluso de zonas con niveles de radiación cinco veces más bajas que los registrados en la estación Grand Central en Nueva York, que está construida con granito natural. Hubo un gran número de abortos provocados innecesarios en Europa Occidental debido al temor de mutaciones en los fetos. Enormes cantidades de alimentos se desperdiciaron debido a niveles minúsculos de contaminación. La LNT fue responsable de gran parte de la histeria; la multiplicación de pequeñas dosis de radiación llevó a estimar un gran número potencial de muertes por cáncer. Sin embargo, según UNSCEAR 2000b<sup>(34)</sup> y el Foro de Chernobyl de las Naciones Unidas en 2006, a excepción de los cánceres de tiroides en las áreas con elevada contaminación, no hubo aumento de la incidencia de leucemias o tumores sólidos y tampoco existe evidencia de un incremento de las enfermedades genéticas.

El aumento de los cánceres de tiroides se encontró en niños menores de 15 años de edad en 1987, un año después del accidente. Sin embargo, las dosis de radiación eran demasiado bajas como para haber causado este efecto, y no se encontró ninguna relación dosis-respuesta. Además, el período de latencia media para el cáncer de tiroides inducido por la radiación es de unos 28 años<sup>(35)</sup>. El aumento fue muy probablemente debido a un efecto de tamizaje o cribado ("screening") masivo<sup>(27)</sup>. El cáncer oculto de tiroides es en realidad extremadamente común, con una prevalencia de la autopsia en diferentes países que varía entre 4,5% a 36%<sup>(36,37)</sup>. Se trata en general de pequeños tumores que no suelen causar problemas y pasan inadvertidos durante toda la vida. El desarrollo de técnicas sensibles de ultrasonido ha hecho mucho más frecuente el hallazgo de estos cánceres ocultos o "incidentalomas". En los EE.UU., un programa de cribado descubrió un aumento de 2100% en los nódulos tiroideos<sup>(37)</sup> y el cribado anual obligatorio en los niños de las áreas contaminadas alrededor de Chernobyl produjo un fenómeno similar. Según Jaworowski<sup>(33)</sup> la incidencia natural de los cánceres ocultos de tiroides es aproximadamente 1000 veces más alta que la mayor incidencia de estos tumores reportada en los países con mayor precipitación radiactiva del accidente de Chernobyl. El supuesto aumento de cáncer de tiroides debido a la radiación del accidente es, en por tanto, debido a la detección masiva<sup>(37)</sup>. El accidente de Chernobyl dio lugar a 28 muertes por radiación entre los trabajadores de rescate y los empleados de la central eléctrica que recibieron de 2,9 a 16 Gy (290-1600 rads). Otras tres personas murieron por diferentes causas. Los trabajadores que sobrevivieron mostraron una mortalidad por tumores sólidos 15-30% menor que la de la población rusa en general<sup>(38)</sup>. Los residentes del distrito de Briansk, que recibió la más alta contaminación, tuvieron una incidencia de tumores sólidos 5% por debajo de lo esperado<sup>(33)</sup>. Otras reseñas informativas sobre los mecanismos moleculares de la hormesis y fenómenos relacionados se pueden encontrar en los trabajos de Tang y Loke<sup>(39)</sup> y Brooks y Dauer<sup>(40)</sup>.

Es importante comparar un informe conjunto de la Academia Francesa de las Ciencias y de la Academia Francesa de Medicina<sup>(41)</sup> sobre los efectos carcinógenos de bajas dosis de radiación, publicado en 2005, poco antes de un informe comparable de BEIR VII / Fase 2 de la Academia Nacional de Ciencias-Consejo Nacional de Investigación<sup>(42)</sup>. Cubriendo las mismas preguntas, los dos grupos de expertos llegaron a conclusiones diferentes<sup>(43)</sup>. El informe francés encuentra que los estudios epidemiológicos no han podido detectar un aumento significativo de cáncer con una dosis de radiación de hasta aproximadamente 100 mSv (10 rem), y que además no existen datos convincentes que muestren un aumento de neoplasias en adultos, niños o bebés que reciben dicho nivel de dosis. El LNT sobreestima en gran medida el riesgo de estas dosis bajas, por lo tanto su uso no está justificado y debe ser desalentado para dosis inferiores a 20 mSv (2 rem) anuales.

Por el contrario, el informe BEIR VII concluye que "Los jueces del comité evaluaron que el balance de la evidencia epidemiológica en animales y estudios sobre el mecanismo tiende a favorecer una relación proporcional sencilla (teoría del modelo lineal sin umbral) a dosis bajas, entre la dosis de radiación y el riesgo de cáncer. Las incertidumbres contenidas en la presente sentencia son reconocidas y observadas". El informe BEIR VII recomienda el uso continuado de LNT a dosis bajas o muy bajas y no considera los datos de umbral del cáncer de las pintoras del dial del reloj de radio o la de pacientes en los que se utilizó Thorotrast como un agente de contraste de rayos X (dosis a hígado de 2 Gy [200 rads] requerida para hepatomas), pero el informe francés lo hace.

Los dos grupos difieren en su interpretación de los resultados del estudio de supervivencia post Hiroshima / Nagasaki. El informe francés no encuentra ningún aumento significativo de cáncer después de dosis inferiores a 100 mSv (10 rem) anuales, mientras que el informe BEIR VII tiende a agrupar los datos de bajas dosis con los datos de dosis más altas encontrando por lo tanto que la incidencia de cáncer aumenta. Los estudios en animales no han demostrado aumento del cáncer a dosis inferiores a 100 mSv (10 rem); muchos muestran umbrales y alrededor del 40% muestran hormesis. El informe francés señala la alta eficacia de los mecanismos de reparación del ADN y la apoptosis (muerte de las células dañadas), mientras que el informe BEIR VII minimiza esta investigación porque aún no se conocen todos los mecanismos involucrados.

Una diferencia importante entre los dos informes se refiere a los efectos de la radiación intraútero. Si bien el informe BEIR VII concluye que las dosis fetales de 10 a 20 mSv (2.1 rem) han causado un aumento de los niveles de leucemias y cánceres sólidos, el informe francés duda de una relación causa - efecto, porque esto representa una muestra sesgada de los fetos en el que sólo las mujeres con embarazos problemáticos fueron sometidas a estudios radiológicos. Los fetos irradiados al azar en el lapso de estudio de sobrevivida de Hiroshima / Nagasaki no mostraron tal aumento de cáncer, ni tienen mayor incidencia en estudios de partos gemelares donde se irradió sólo uno de ellos. Pueden encontrarse en la literatura comparaciones más detalladas<sup>(43)</sup>. Es interesante notar que el informe BEIR VII fue financiado por la EPA, la NRC y el NIST; ya que los programas actuales referidos a la radiación de la EPA y la NRC se basan en la LNT, surge la pregunta acerca de un posible conflicto de intereses.

## Cambios recomendados para 10 CFR Parte 20

La petición de la Dra. Caroll a la NRC implicaba simplificar en gran medida y cambiar la Parte 20 para tomar en cuenta la hormesis radiante. Se formulan las siguientes recomendaciones:

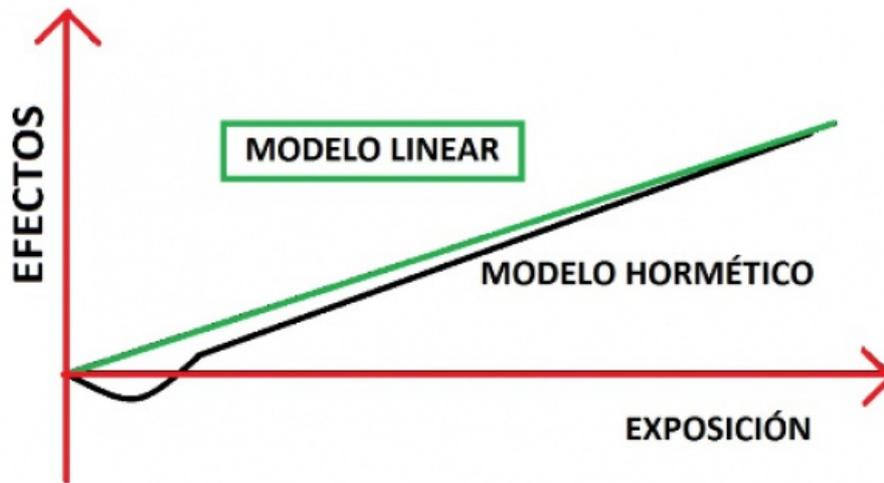
01. Las dosis para trabajadores deben permanecer en los niveles actuales, permitiendo hasta 100 mSv (10 rem) de dosis anual efectiva si las dosis son crónicas.
02. El ALARA debe retirarse por completo de la normativa, ya que no tiene sentido para disminuir las dosis de radiación que no sólo son inofensivas, sino que pueden ser horméticas.
03. Las dosis públicas deben ser similares a las dosis de los trabajadores, ya que estas dosis bajas pueden ser horméticas. ¿Por qué privar a la población de los beneficios de la radiación de baja dosis?
04. Dosis diferencial sólo para mujeres embarazadas y adolescentes menores de 18 años.

Obviamente habrá que efectuar muchos otros cambios en las regulaciones de la NRC incluyendo las regulaciones médicas y de desechos radiactivos de bajo nivel. Pero todo tiene que empezar por poner fin a la dependencia en el modelo LNT.

## Conclusiones

Durante los últimos 5 años han crecido los indicios que la respuesta a la exposición a los agentes radiantes a dosis menores a los 100 mSv, excede largamente el espectro de los denominados efectos adversos. Las conductas revisionistas tendrán profundas consecuencias sobre la salud de los individuos, pondrán a prueba el diseño de los estudios, el modo de integración de los datos obtenidos, su aplicación en los modelos bioestadísticos y ejercerán influencia integral y creciente sobre la definición misma del método experimental.

Autores como Calabrese y Baldwin consideran que los datos emergentes de esta relación dosis-respuesta tendrán, más temprano que tarde, un efecto inevitable: La redefinición de los paradigmas clásicos. La respuesta a la dosis, contemplada en las experiencias de estos autores, implica un cambio integral en la percepción del fenómeno, ya que su naturaleza fundamental (reemplazando al modelo lineal), valora la existencia del umbral y demuestra que la respuesta a la dosis total continuada es trifásica y la curva obtenida adquiere siempre una típica forma de "U" (Figura 2). Está asumido que la linealidad de la respuesta a una dosis baja es una motivación teórica de salud pública, construida bioestadísticamente e imposible de determinar en cualquier práctica experimental concebible. En los últimos años la comunidad científica ha reconocido la existencia de respuestas en "U", no solo reales para casos específicos, sino también ampliamente extrapolables. Existe evidencia creciente de que el modelo LNT sobreestima los efectos negativos de la radiación a bajas dosis y al mismo tiempo la demostración de disminución del riesgo de cáncer ha sostenido la existencia del efecto hormético. Sin embargo, la aceptación generalizada ha sido muy difícil de lograr. Si bien ningún estudio epidemiológico prospectivo con sujetos control ha demostrado cuantitativamente los efectos de las dosis bajas, se sigue pensando que las predicciones de la incidencia de cáncer, en especial en relación con la aplicación de procedimientos médicos, carecen de datos francos de apoyo, son altamente manipulables y pasibles de especulación tendenciosa.



**Figura 2** CURVA LINEAL vs CURVA HORMÉTICA: “Nivel de exposición vs. Efectos observados. En la porción inicial de ambas curvas, correspondiente a los niveles bajos de exposición, se grafican las consecuencias benéficas de la exposición a bajas dosis. Este efecto es ignorado por el modelo lineal sin umbral.

En esta controversia, la Asociación Americana de Físicos Médicos (AAPM) reconoce que la existencia de riesgos relacionados con la dosis de radiación de los procedimientos de imágenes médicas debe ir acompañada del reconocimiento de sus beneficios. Considera que los riesgos en los procedimientos que aportan dosis de 50 a 100 mSv son demasiado bajos para ser detectados o directamente inexistentes. Por lo tanto, las predicciones de la hipotética incidencia de cáncer y muerte en poblaciones expuestas son altamente especulativas y deben ser desalentadas.

Las críticas al modelo hormético arreciaron en dos frentes. Inicialmente se cuestionó la incidencia del efecto aleatorio en la generación de las respuestas. La reacción fue inmediata y la conducta de los defensores del nuevo modelo fue diseñar y llevar a la práctica experiencias que demostraron significación estadística en dirección hormética (los eventos ocurrieron con una frecuencia 32 veces mayor que en la dirección opuesta). La segunda valla a superar fue la necesidad de aumentar la credibilidad de la teoría describiendo los mecanismos subyacentes en la hormesis. En respuesta a esta crítica (revelada por numerosas investigaciones) se concluyó que no hay un único mecanismo hormético. Cada evaluación considerada en un análisis particular, puede estar afectada por diferentes sistemas de receptores o por la interacción entre varios sistemas. Se observaba una respuesta característica: cualquiera fuera la vía metabólica comprometida, con independencia del modelo o de los objetivos de la evaluación, todas muestran la misma modalidad de respuesta trifásica descrita (curva en “U”). Se concluyó que el proceso hormético representa una estrategia común, que permite redistribuir recursos cuando los sistemas biológicos deben responder a perturbaciones metabólicas de bajo nivel. No obstante, el adversario es poderoso y la evidencia nunca parece suficiente. Es evidente que la aceptación de la hormesis seguirá enfrentando un gran desafío, especialmente en lo referente a la barrera constituida por la uniformidad y persistencia de los contenidos del discurso hegemónico.

No dudamos que los artículos científicos como el publicado en septiembre 2015 revelando que la NRC está revisando el modelo de respuesta lineal y considerando su posible reemplazo por el modelo hormético<sup>(44)</sup>, reconoce que el modelo dosis-respuesta “correcto para la carcinogénesis radiante sigue siendo un tema científico sin resolver”. Reconocen un creciente cuerpo de literatura científica con consideraciones que el modelo LNT exagera el riesgo cancerígeno de la radiación en el diagnóstico médico, ocupacional y ambiental y que las dosis bajas de radiación pueden tener un efecto hormético<sup>(8)</sup>. Estas declaraciones concretan un avance en la dirección esperada; se menciona la necesidad de modificaciones en los estándares de radioprotección admitiendo que las bajas dosis de radiación pueden ser beneficiosas para la salud. No obstante, no acuerda con la refutación definitiva del modelo LNT. Su recomendación, sujeta a revisión ante evidencias científicas adicionales, es de prudencia y conservación en la formulación en las normas de protección radiológica. El paso siguiente debería orientarnos hacia la sustitución de las actuales regulaciones, en especial en lo referente a las bajas dosis de radiación.

En la misma dirección y con argumentos similares, en noviembre de 2015 y recientemente en febrero de 2017 se retoma el tema en una prestigiosa revista médica<sup>(45)</sup>. Los autores concluyen que con los datos obtenidos de los recientes ensayos, surge con fuerza la necesidad de abandonar el modelo LNT y cuestionan las enormes sumas malgastadas en medidas de seguridad y radioprotección. Finalmente, rescatando el valor del modelo hormético, reclaman el cambio comunicacional y conceptual que disminuya los niveles de alarma de los pacientes y la desinformación de la población general. Existe el convencimiento que, a pesar de todos los impedimentos, persisten actores en el campo científico que sugieren que todos estos conceptos, aún aquellos que transitan su fase temprana, serán incorporados por la sociedad superando la percepción del cambio como una verdadera revolución, que afectará, como tal, los principios establecidos y las supuestas realidades científicas.

## Referencias

01. Calabrese EJ. Muller's Nobel lecture on dose-response for ionizing radiation: ideology or science? *Arch Toxicol* 2011; 85:1495-8.
02. Tubiana M, Leinendegen LE, Yang C, Kaminski JM. The Linear No-Threshold relationship is inconsistent with radiation biologic and experimental data. *Radiology* 2009; 251:13-22.
03. Calabrese EJ, Baldwin LA. Hormesis: The dose-response revolution. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2003; 43:175-97.
04. Doss M. Shifting the paradigm in radiation safety. *Dose Response* 2012; 10:562-83.
05. Marcus CS. Time to reject the linear - no threshold hypothesis and accept thresholds and hormesis: A petition to the U.S. Nuclear Regulatory Commission. *Clin Nucl Med* 2015; 40:617-9.
06. Muckerheide J. Apply radiation health effects data to contradict and overturn radiation protection policies and rules. Proceedings of ICONE 8 (8th International Conference on Nuclear Engineering) April 2-6, 2000, Baltimore, MD.
07. Cutler, JM. Remedy for radiation fear---discard the politicized science. *Dose Response* 2014; 12:170-84.
08. Alderson P, Langhorst S, Palestro C, et al. Advisory Committee on the Medical Uses of Isotopes (ACMUI). Nuclear Regulatory Commission (NRC). Report on the Hormesis / Linear No-Threshold Petitions. 14/10/2015.
09. NCRP Report No. 136: Evaluation of the Linear-Nonthreshold Dose-Response Model for Ionizing Radiation. 2001. NCRP, Bethesda, MD.
10. Jaworowski Z, Waligorski M. Problems of U.S. policy on radiation protection. *EIR Science and Technology*, 16 May 2003, pp. 18-26.
11. Calabrese EJ. The genetics panel of the NAS BEAR I Committee (1956): Epistolary evidence suggests self-interest may have prompted an exaggeration of radiation risks that led to the adoption of the LNT cancer risk assessment model. *Arch Toxicol* 2014; 88:1631-4.
12. Calabrese EJ. An abuse of risk assessment: how regulatory agencies improperly adopted LNT for cancer risk assessment. *Arch Toxicol* 2015; 89:647-8.
13. Calabrese EJ. Cancer risk assessment foundation unraveling: New historical evidence reveals that the U.S. National Academy of Sciences (US NAS), Biological Effects of Atomic Radiation (BEAR) Committee Genetics Panel falsified the research record to promote acceptance of the LNT. *Arch Toxicol* 2015; 89:649-50.
14. Ozasa K, Shimizu Y, Suyama A et al. Studies of the mortality of atomic bomb survivors, report 14, 1950-2003: An overview of cancer and noncancerous diseases. *Radiat Res* 2012; 177:229-43.
15. Cardis E, Vrijheid M, Blettner M et al. The 15-country collaborative study of cancer risk among radiation workers in the nuclear industry: estimates of radiation-related cancer risks. *Radiat Res* 2007; 167:396-416.
16. CNSC, Verifying Canadian nuclear energy worker radiation risk: a reanalysis of cancer mortality in Canadian nuclear energy workers (1957-1994): Summary report. Minister of Public Works and Government Services Canada. Catalogue number CC17265/2011E-PDF. ISBN 978-1-100-17760-1. Canadian Nuclear Safety Commission; 2011.
17. Li CY, Sung FC. A review of the healthy worker effect in occupational epidemiology. *Occup Med* 1999; 49:225-9.
18. Muirhead CR, O'Hagan JA, Haylock RGE et al. Mortality and cancer incidence following occupational radiation exposure: third analysis of the National Registry for Radiation Workers. *Br J Cancer* 2009; 100:206-12.
19. Marcus CS, Stabin MG, Siegel JA. The "healthy worker" effect could be backwards! *Health Phys News*, p.14, April 2011.
20. Wallis C. Never too old for chemo. *Sci Am* 2014; 311:34-36.
21. Cuttler JM, Pollycove M. Can cancer be treated with low doses of radiation? *J Am Physicians and Surgeons* 2003; 8:108-11.
22. Miller AB, Howe GR, Sherman GJ et al. Mortality from breast cancer after irradiation during fluoroscopic examinations in patients being treated for tuberculosis. *N Engl J Med* 1989, 321:1285-9.
23. Rowland, R.E. Dose and damage in long term radium cases. In Cloutier, Roger J., Edwards, C. Lowell, and Snyder, Walter S., eds.: *Medical Radionuclides: Radiation Dose and Effects*. Proceedings of a symposium held at the Oak Ridge Associated Universities Dec. 8-11, 1969. CONF-691212, available from

Clearinghouse for Federal Scientific and Technical Information, National Bureau of Standards, U.S. Dept. of Commerce, Springfield, VA 22151, pp 369-386, 1970.

24. Tompkins E. Late effects of radioiodine therapy. In Cloutier, Roger J., Edwards, C. Lowell, and Snyder, Walter S., eds.: *Medical Radionuclides: Radiation Dose and Effects*. Proceedings of a symposium held at the Oak Ridge Associated Universities Dec. 8-11, 1969. CONF-691212, available from Clearinghouse for Federal Scientific and Technical Information, National Bureau of Standards, U.S. Dept. of Commerce, Springfield, VA 22151, pp 431-440, 1970.
25. Kostyuchenko VA, Krestinina LY. Long-term irradiation effects in the population evacuated from the East-Urals radioactive trace area. *Sci Total Environ* 1994; 142:119-125.
26. Hwang SL, Guo HR, Hsieh WA, et al. Cancer risks in a population with prolonged low dose-rate  $\gamma$ -radiation exposure in radiocontaminated buildings, 1983-2002. *Int J Radiat Biol* 2006; 82:849-58.
27. Cohen BL. Expected indoor  $^{222}\text{Rn}$  levels in counties with very high and very low lung cancer rates. *Health Physics* 1989; 57:897-907.
28. Cohen BL. Test of the linear-no threshold theory of radiation carcinogenesis for inhaled radon decay products. *Health Physics*, 1995; 68:157-74.
29. Cohen BL.: Lung cancer rate vs. mean radon level in U.S. counties of various characteristics. *Health Physics* 1997; 72:114-9.
30. Cohen BL. The linear no-threshold theory of radiation carcinogenesis should be rejected. *J Am Physicians and Surgeons* 2008; 13:70-6.
31. Scott B. Residential radon appears to prevent lung cancer. *Dose Response* 2011; 9:444-64.
32. Becker K. Health effects of high radon environments in Central Europe: Another test for the LNT hypothesis? *Nonlinearity Biol Toxicol Med* 2003; 1:3-35.
33. Jaworowski Z. Observations on Chernobyl after 25 years of radiophobia. *21st Century Science and Technology*, summer 2010, pp 30-45, 2010.
34. UNSCEAR 2000b. United Nations Publication Sales No. E.00.IX.4; ISBN 92-1142239-6.
35. Moosa M, Mazzaferri EL. Occult thyroid carcinoma. *The Cancer Journal* 1997; 10:180-88.
36. Tan GH, Gharib H. Thyroid incidentalomas: Management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Ann Intern Med* 1997; 126:226-31.
37. Ron E, Lubin J, Schneider AB. Thyroid cancer incidence. *Nature* 1992; 360:113.
38. Jargin SV. Chernobyl-related cancer and precancerous lesions: incidence increase vs. late diagnostics. *Dose Response* 2014; 12:404-15.
39. Tang FR, Loke WK. Molecular mechanisms of low dose ionizing radiation-induced hormesis, adaptive responses, radioresistance, bystander effects, and genomic instability. *Int J Radiat Biol* 2015; 91:13-27.
40. Brooks AL, Dauer LT. Advances in radiation biology: effect on nuclear medicine. *Sem Nucl Med* 2014; 44:179-86.
41. Joint report no2, Académie Nationale de Médecine, Institut de France—Académie des Sciences: Dose-effect relationships and the estimation of the carcinogenic effects of low doses of ionizing radiation. Edition Nucleon (Paris 2005) ISBN 2-84332-018-6.
42. BEIR VII, Phase 2. National Academy of Sciences-National Research Council: Health risks from exposure to low levels of ionizing radiation. National Academic Press, 2006, Washington, DC.
43. Tubiana M, Aurengo A, Averbeck D, Masse R. Recent reports on the effect of low doses of ionizing radiation and its dose-effect relationship. *Radiat Environ Biophys* 2006; 44:245-51.
44. Nuclear Regulatory Commission: A Proposed Rule by the Nuclear Regulatory Commission on 06/23/2015. <https://www.federalregister.gov/articles/2015/06/23/2015-15441/linear-no-threshold-model-and-standards-for-protection-against-radiation>
45. Siegel J, Pennington C, Sacks B, Welsh J. The birth of illegitimate linear no-threshold model: An invalid paradigm for estimating risk following low-dose radiation exposure. *Am J Clin Oncol* 2018; 41:173-7.