

## ASOCIEREA DINTRE EXPUNEREA DIAGNOSTICĂ LA RADIAȚII IONIZANTE ȘI RISCUL APARIȚIEI NEOPLAZIILOR – REVIEW AL LITERATURII DE SPECIALITATE

### THE ASSOCIATION BETWEEN DIAGNOSTIC EXPOSURE TO IONIZING RADIATION AND THE RISK OF DEVELOPING MALIGNANCIES – REVIEW OF LITERATURE

Claudia Raluca Mărginean<sup>1\*</sup>, Alexandru Mariean-Șchiopu<sup>2</sup> Mircea Buruian<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Spitalul Clinic Județean de Urgență Târgu Mureș  
<sup>2</sup>Spitalul Clinic Județean Mureș <sup>3</sup>Universitatea de Medicină, Farmacie, Științe și Tehnologie  
„George Emil Palade” Târgu Mureș

Autor corespondent: *Mărginean Claudia Raluca*, email *raluca\_claudia94@yahoo.com*

#### Abstract:

*Introduction:* Ionizing radiation discovery was a major step in the development of modern medicine.

*Objective:* The main objective of this review is to provide an adequate systematization of pre-existing studies regarding the association between excessive exposure to ionizing radiation from diagnostic radiological procedures and risk of developing malignancies.

*Discussions:* Ionizing radiation has various effects on living cells, which vary from sublethal to potentially lethal and complete lethal effects, depending on dose radiation.

*Conclusions:* There is an important need of a better understanding of this topic, as Radiology and Medical Imaging is in a continuous process of development and progress.

#### Rezumat:

*Introducere:* Descoperirea radiațiilor ionizante a reprezentat un pas major în dezvoltarea medicinei moderne.

*Scop / Obiectiv:* Obiectivul principal al acestui review este acela de a furniza o sistematizare adecvată a unor studii preexistente din literatură privind expunerea la radiații ionizante provenite din proceduri radiologice diagnostice și riscul de a dezvolta malignități.

*Discuții:* Radiațiile ionizante au efecte diverse asupra celulelor vii, efecte care variază de la efecte subletale la efecte potențial letale și complet letale, în funcție de doza de radiații utilizată.

*Concluzii:* Este deosebit de important ca acest subiect să fie înțeles pe deplin, ținând cont că Radiologia și Imagistica Medicală este într-un proces continuu de dezvoltare și progres

**Key-words:** *ionizing radiation, diagnostic ionizing procedures, cancer*

**Cuvinte cheie:** *radiații ionizante, proceduri diagnostice ionizante, cancer*

#### Introducere

Descoperirea radiațiilor ionizante a fost un mare pas în dezvoltarea medicinei moderne, încă din anul 1895, când savantul Conrad Roentgen le-a identificat pentru prima dată. Pe lângă efectele indiscutabil benefice ale proaspetei descoperiri, în anul 1902 a fost raportat primul caz de cancer de piele asociat expunerii în exces la radiații ionizante, iar în anul 1911 a fost raportat primul caz de leucemie considerat a fi favorizat de același factor iradiant. S-a impus astfel aprofundarea noțiunilor legate de riscurile pe care expunerea la radiații o presupune, pentru o mai bună cunoaștere a efectelor benefice, dar și periculoase ale radiațiilor, în acest sens desfășurându-se numeroase studii de specialitate

(Samet J, 2011; Perlin J, 2013).

Expunerea la radiații este un proces ubiquitar în mediul natural, însă radiațiile nu provin exclusiv din mediul extern, ci și din proceduri medicale (diagnostice și terapeutice) sau expuneri profesionale. Radiațiile utilizate în scop diagnostic în medicină fac parte din categoria radiațiilor ionizante, fiind radiații X. Procesul prin care are loc formarea radiațiilor este unul atomic, ce presupune apariția unor modificări din punct de vedere energetic la nivel atomic (Samet, 2011; Tubiana M, 2006; Vom J, 2017; Smith-Bindman R, 2009; De Mauri A, 2011).

Radiațiile ionizante au efecte diverse asupra celulelor vii, de la efecte subletale când afectarea celulară este reversibilă spontan,

potențial letale când afectarea celulară poate fi reversibilă sub tratament, respectiv letale când afectarea celulară este ireversibilă. Din punct de vedere al componentelor celulare, citoplasma este mai puțin sensibilă la radiații ionizante, în comparație cu nucleul celulei. Acesta, sub efectul radiațiilor ionizante își modifică structura membranei nucleare și apar modificări anarhice la nivelul cromatinei. Citoplasma suferă procese de vacuolizare, dezintegrare mitocondrială și la nivelul reticulului endoplasmic, însă în general partea considerată a fi cel mai radiosensibilă la nivel celular este nucleul (Tubiana M, 2006).

Efectele biologice ale radiațiilor în doze mici sunt dificil de studiat, spre deosebire de dozele mari de radiații, despre care există mult mai multe informații disponibile în literatura de specialitate. Radiațiile în doze mici acționează seriat la nivel celular, prin favorizarea apariției defectelor genetice, care se dezvoltă de-a lungul anilor sau decadelor. Radiațiile în doze mari (>1Gy) au însă efecte vizibile în decurs de câteva minute, ore sau zile (Tubiana M, 2006).

Obiectivul principal al acestei lucrări, realizate sub forma unui review al literaturii de specialitate, este acela de a realiza o sistematizare cât mai adecvată a informațiilor existente până în prezent referitor la problematica asocierii dintre expunerea la radiații ionizante provenite din procedurile radiologice diagnostice și riscul apariției neoplaziilor. Alegerea acestei teme a fost susținută prin creșterea accentuată a adresabilității populației către investigații radiologice ionizante în ultimii ani, în contextul în care un număr din ce în ce mai mare de studii de specialitate asociază o expunere cumulativă, inclusiv la doze mici, dar repetate, cu riscul dezvoltării ulterioare a neoplaziilor. Asocierea dintre expunerea la radiații ionizante și riscul de cancer este considerată a fi în dinamică, direct proporțională cu timpul de expunere, doza de radiații și frecvența expunerii pacientului (Hall JD, 2006).

Obiectivul secundar al lucrării de față este acela de a evidenția dezvoltarea continuă a Radiologiei și Imagisticii Medicale și de a aduce în atenție noțiunea de Inteligență Artificială, o noțiune care, deși controversată în trecut, este astăzi din ce în ce mai actuală. Inteligența Artificială este considerată a fi una dintre uneltele de bază ale acestei specialități medicale în viitor,

întrucât optimizează investigațiile radiologice, îmbunătățește performanțele diagnostice și contribuie la dezvoltarea markerilor genomici. Se preconizează că dezvoltarea inteligenței artificiale se va asocia și cu scăderea cantității de radiații ionizante pe care pacientul o primește în scop diagnostic, prin limitarea expunerii suplimentare la proceduri iradiante. Acest lucru va fi posibil prin creșterea acurateții diagnostice și scăderea numărului de investigații iradiante realizate pentru obținerea unui diagnostic precis, în cazuri diagnostice dificile (Keith L, 2018).

### Material și metodă

Odată identificată tema de cercetare, aceasta a fost exemplificată utilizând modelul PICO (procedură, investigație, comparație, rezultat), pentru a se evidenția dacă expunerea în scop diagnostic la investigații radiologice iradiante crește riscul dezvoltării neoplaziilor, față de populația generală. Review-ul de față a fost redactat respectând recomandările Manualului Cochrane cât și Declarația PRISMA – elemente de raportare recomandate pentru recenzii sistematice și meta-analize. Identificarea, analiza și includerea studiilor în acest review s-a desfășurat în perioada cuprinsă între lunile mai-iulie 2020, printr-un screening atent al literaturii științifice de specialitate din străinătate. Căutarea s-a bazat pe alegerea și utilizarea unor cuvinte-cheie, utilizate pentru a crește specificitatea rezultatelor.

Cuvintele cheie alese au fost următoarele: „medical imaging AND radiation exposure AND cancer risk”.

Includerea studiilor pentru realizarea review-ului s-a făcut după un protocol bine stabilit, urmărind enunțarea și respectarea criteriilor de includere, respectiv de excludere. În cele ce urmează, vor fi enunțate aceste criterii, care țin cont de limba în care au fost redactate articolele de specialitate, anul apariției, posibilitatea de accesare gratuită a întregului articol, cât și de anumite aspecte care țin de caracteristicile și antecedentele personale patologice ale subiecților analizați.

Criterii de includere a articolelor în review:

- studii care tratează problematica expunerii la radiații exclusiv din punct de vedere diagnostic
- studii în limba engleză

- data și anul apariției: studii publicate în perioada 01.01.2000 – 31.12. 2019
- studii cu acces gratuit la întreg materialul științific
- pacienți fără istoric de neoplazii în antecedentele personale patologice
- pacienți fără istoric de expunere terapeutică la radiații
- studii de tip caz-control
- studii de cohortă
- studii de tip descriptive

Criterii de excludere a studiilor din review:

- studii care tratează problematica expunerii la radiații inclusiv din punct de vedere al efectului lor terapeutic
- studii care nu sunt redactate în limba engleză
- studii publicate anterior anului 2000
- studii care nu pot fi accesate gratuit în totalitate
- pacienți cu istoric de expunere terapeutică la radiații

Bazele de date incluse în acest review au fost în număr de 3: PUBMED, WILEY ONLINE LIBRARY și BIOMED CENTRAL. Căutarea după cuvintele cheie a dus la identificarea unui număr de 704 de rezultate, însă după o primă selecție, pe baza titlurilor și preview-ului articolelor selectate a rămas de actualitate un număr de 49 de articole. Aplicarea următoarelor filtre, și anume aplicarea criteriilor de includere/excludere, prin lecturarea abstractelor și a articolelor în format full text a restrâns numărul de articole la 21.

Căutarea individuala în reviste științifice de specialitate a cuprins 13 reviste internaționale de specialitate: European Journal of Radiology, Ultrasound in Medicine and Biology, Academic Radiology, Clinical Imaging, Clinical Radiology, Radiologic Clinics, Physica Medica: European Journal of Medical Physics, Medical Image Analysis, Canadian Association of Radiologists Journal, European Journal of Radiology Open, Canadian Journal of Medical Radiation Technology, Neuroimaging Clinics și Respiratory Medicine. Căutarea după cuvintele cheie a dus la identificarea unui număr de 5.125 de rezultate, însă după o primă selecție, pe baza titlurilor și preview-ului articolelor selectate a rămas de actualitate un număr de 50 de articole. Aplicarea următoarelor filtre, și anume aplicarea criteriilor de includere/excludere, prin lecturarea

abstractelor și a articolelor în format full text a restrâns numărul de articole incluse în studiu la 12. În total, în acest review au rămas 33 de articole.

Review-ul de față nu a fost realizat cu scopul de a fi continuat înspre o analiză cantitativă a datelor și obținerea unei metaanalize, scopul acestuia fiind de a prelua datele existente în literatură în ultimii 20 de ani cu privire la posibila asociere dintre radiații și dezvoltarea neoplaziilor, trasarea unor concluzii care să readucă în atenție importanța utilizării judicioase a examinărilor radio-imagistice iradiante și găsirea unui echilibru cost-beneficiu.

### Rezultate

Analiza articolelor selectate a dus la obținerea următoarele rezultate:

- Studii referitoare la descrierea relației de cauzalitate dintre expunerea la radiații ionizante provenite din examinările radiologice cu caracter diagnostic și riscul de a dezvolta procese neoplazice au fost realizate de-a lungul timpului de specialiști din diverse colțuri ale lumii (*Buruian, 2007; Shah D.J, 2012; Linet M.S, 2012; Lin E, 2010; Brenner D, 2014; Picano E, 2012*). În mod uzual, se consideră că intervalul de latență dintre expunerea la radiații ionizante și apariția modificărilor neoplazice este în medie de 5 ani, însă frecvent acesta se ridică și la un interval de 10, 20 sau chiar mai mulți ani (*Lin E, 2010*).

Vârsta la care este expus pacientul la radiații ionizante influențează riscul apariției cancerului. Studii existente în literatură asociază expunerea în copilărie cu un risc crescut de a dezvolta cancer tiroidian pe parcursul vieții, în vreme ce expunerea la vârsta adultă nu este demonstrată a fi asociată cu acest risc (*Shah D.J, 2012*).

- Asocierea dintre expunerea la radiații în scop diagnostic și riscul de dezvoltare a leucemiei acute mieloide a fost cercetată de către Pogoda et al, în anul 2011, însă și de alte studii publicate în trecut (*Linos, 1980; Boice Jr, 1991; Zheng, 1993*). Nu a fost identificată nicio asociere între expunerea la radiații din proceduri imagistice și riscul de a dezvolta LAM la populația adultă (*Pogoda JM, 2011*).
- Radiațiile provenite din proceduri angiografice coronariene diagnostice și riscul

pe care acestea îl aduc pacienților au fost abordate de Varghese et al în anul 2016. Rezultatele studiului au arătat că femeile sunt mai susceptibile la a dezvolta cancer indus de expunerea la radiații față de bărbați, iar dintre tipurile de cancer, cel mai mare risc este acela de a dezvolta cancer pulmonar post-expunere la radiații provenite din angiografia coronariană (Varghese A, 2016).

- Riscurile utilizării CT-ului ca metodă de screening pentru cancerul pulmonar au fost investigate de către Hunink et al (Hunink M, 2003) și Mascalchi et al (Mascalchi, 2006) care au concluzionat că potențialul de apariție a malignităților fatale asociate cu aceste expuneri iradiante este de 10-100 ori mai mic raportat la numărul estimat de vieți salvate printr-un screening eficace.
- Riscul de a dezvolta cancer indus de radiații este crescut pe termen lung, mai ales în cazul persoanelor tinere expuse la doze mari de radiații ionizante, provenite din proceduri precum tomografia întregului corp, utilizată frecvent în caz de politraumatisme (Gruffey R, 2009) însă decizia de a priva pacientul de un diagnostic corect și cât mai complet din cauza acestui risc, nu ar trebui luată, conform unui studiu desfășurat de Linder et al în anul 2016 (Linder F, 2016).
- Problematika expunerii repetate la proceduri iradiante în cazul pacienților cronici a fost abordată în studiul desfășurat de Muncu et al, patologia abordată fiind Boala Chron. Rezultatele studiului au arătat că de-a lungul monitorizării adecvate a acestei patologii, 20% dintre pacienți au primit doze considerate potențial carcinogenetice (Ciauriz-Muncu A, 2012).
- Problematika expunerii la investigații imagistice iradiante repetate și riscul de apariție a neoplaziilor mamare a fost studiată în cadrul mai multor studii desfășurate la nivel mondial (Anouk P, 2012; Ronckers CM, 2008; Delarue NC, 1975; Burton KR, 2018). Ronckers et al a publicat rezultate conform cărora riscul de a dezvolta cancer mamar a fost dublu pentru pacientele expuse la doze cuprinse între 20-29 c Gy, respectiv > 30 cGy, față de cele care au primit doze de maxim 10 cGy în timpul expunerii diagnostic (Ronckers et al, 2008).

- Populația pediatrică și urmările expunerii excesive la examinări ionizante a fost studiată de numeroase studii publicate (Bernier MO, 2012; Bernier MO, 2019; Mathews J, 2013; Vetter CL, 2014; Gonzalez A, 2017; Meulepas J, 2019).

Studii desfășurate în Marea Britanie (Pearce, 2012; Gonzales, 2017), Olanda (Meulepas, 2019), respectiv în mai multe țări europene (Bernier et al), toate abordează relația dintre expunerea la radiații ionizante provenite din examinări imagistice iradiante în timpul copilăriei și riscul acestor copii de a dezvolta ulterior diverse tipuri de leucemii, tumori cerebrale și alte tipuri de tumori solide (Law M, 2018; Vetter CL, 2014).

Rezultatele studiului lui Gonzales et al (Gonzales, 2017) spre deosebire de alte studii din domeniu pe același subiect, nu au arătat o asociere între expunerea iradiantă și riscul dezvoltării limfomului Hodgkin, iar Meulepas et al (Meulepas, 2019) publică în anul 2019 un studiu referitor la riscul dezvoltării leucemiei și tumorilor cerebrale la copiii expuși la cel puțin o examinare CT în perioada 1979-2012, când aveau sub 18 ani. A fost calculat riscul excesiv relativ (RER), folosind regresia Poisson, cu următoarele rezultate: doza cumulativă cerebrală a fost în medie de 38.5 mGy, statistic semnificativ asociată ca factor de risc pentru tumori cerebrale maligne și non-maligne. Pe de altă parte, studiul de față nu a asociat expunerea la radiații ionizante cu un risc mai mare de a dezvolta leucemie (doza cumulativă la nivelul măduvei osoase de 9.5 mGy).

### Discuții

Utilizarea CT a înregistrat un progres uriaș în ultimii ani, atât datorită progresului tehnologic, cât și creșterii numărului de aparate de examinare computer-tomografică disponibile pe piață. Progresul tehnologic a atras însă după sine și necesitatea conștientizării riscurilor pe care examinările computer-tomografice repetate le presupun.

Utilizarea diferitelor ferestre computer-tomografice, cum ar fi fereastra mediastinală, fereastra de os, fereastra de parenchim, permite o apreciere cu acuratețe a diferitelor structuri examinate, fără a crește însă doza de radiații primită de către pacienți și fără a altera procesul

diagnostic.



Figură 1. Fereastra mediastinala - CT torace - permite aprecierea structurilor mediastinale  
Sursa SCJU Târgu Mureș



Fig. 2. Fereastra de parenchim - CT torace - permite aprecierea structurii parenchimului pulmonar  
Sursa SCJU Târgu Mureș

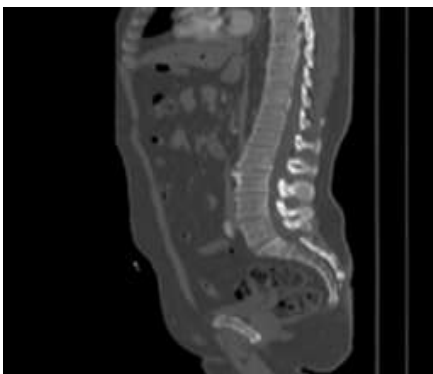


Fig. 3. Fereastra de os - CT abdomino-pelvin - permite aprecierea structurilor osoase  
Sursa: SCJU Târgu Mureș

Cuantificarea riscului apariției cancerului indus de radiații este un proces dificil, controversat în comunitatea științifică. Este important de făcut o distincție clară între expunerea la doze mari de radiații per procedură, exemple sugestive fiind examinările computer-tomografice, tomografia cu pozitroni sau examinările fluoroscopice și examinări radiologice care utilizează doze mici de radiații per procedura, cum este cazul examinărilor radiologice standard.

Brenner et al, într-un studiu publicat în anul 2014, în Revista Britanică de Radiologie, concluziona faptul că este foarte dificil să corelăm cu precizie riscul indus de expunerea la radiații, în cazul dozelor mici, diagnostice, și favorizarea dezvoltării proceselor maligne (Brenner D, 2014).

Dezbaterile legate de acest subiect sunt încă de actualitate, întrucât chiar dacă s-ar reuși cuantificarea exactă a prezenței sau absenței acestui risc, vor apărea alte întrebări legate de doze și mai mici de radiații.

Un alt aspect important de luat în considerare este cântărirea relației risc-beneficiu pe care o examinare medicală iradiantă o aduce, întrucât, în majoritatea covârșitoare a cazurilor, beneficiile depășesc riscurile.

### Concluzii

1. Expunerea diagnostică la examinări CT în timpul sarcinii sau în perioada post-partum nu se asociază cu un risc crescut pe termen scurt pentru dezvoltarea cancerului mamar.
2. Expunerea la radiații ionizante provenite din examinările CT s-a asociat la populația pediatrică cu un risc crescut pentru dezvoltarea tumorilor cerebrale și a leucemiei, conform unor studii desfășurate în Marea Britanie, Germania și Franța. Un studiu desfășurat în Olanda infirmă însă asocierea dintre radiații și apariția leucemiei în rândul populației pediatrică investigate computer-tomografic
3. Asocierea dintre expunerea la doze diagnostice de radiații ionizante și apariția Limfomului Hodgkin este controversată. Un studiu desfășurat în Germania confirmă această asociere, în vreme ce alte două studii desfășurate în Marea Britanie infirmă relația de cauzalitate dintre radiațiile ionizante și apariția limfomului Hodgkin la populația pediatrică
4. Cuantificarea exactă a riscului de apariție a cancerului indus de radiații este dificilă pentru doze mici și intermediare de radiații, precum cele provenite din proceduri efectuate în scop diagnostic - acestea ridică în continuare probleme în întreaga comunitate științifică și se pune accent pe nevoia aprofundării acestui subiect
5. Studii viitoare în domeniu sunt necesare

pentru a înțelege pe deplin legătura dintre dozele scăzute de radiații ionizante și procesele neoplazice.

6. Radiologia și Imagistica Medicală este un domeniu aflat în plin proces de dezvoltare.
7. Introducerea noțiunii de Inteligență Artificială în domeniu este un concept menit să crească acuratețea diagnostică, să ajute medicul radiolog în stabilirea unui diagnostic cât mai precis și nu în ultimul rând, să limiteze expunerea la radiații ionizante în scop diagnostic.
8. Comunitatea științifică a ajuns la un relativ consens în ceea ce privește asocierea dintre expunerea la radiații ionizante provenite din examinările radiologice diagnostice și favorizarea dezvoltării anumitor neoplazii, însă doza exactă de la care apare acest risc este încă necunoscută și necesită studii viitoare de specialitate.

### Bibliografie

- [1] Bernier MO, Baysson H, Pearce MS et al. Cohort Profile: the EPI-CT study: a European pooled epidemiological study to quantify the risk of radiation-induced cancer from paediatric CT. *Int J Epidemiol.* 2019; 48(2):379-381.
- [2] Bernier MO, Rehel JL, Brisse HJ et al. Radiation exposure from CT in early childhood: a French large-scale multicentre study. *Br J Radiol.* 2012; 85(1009):53-60.
- [3] Brenner D. What we know and what we don't know about cancer risks associated with radiation doses from radiological imaging. *The British Journal of Radiology* 2014; 87:1035
- [4] Burton KR, Park AL, Fralick M et al. Risk of early-onset breast cancer among women exposed to thoracic computed tomography in pregnancy or early postpartum. *J Thromb Haemost.* 2018; 16(5): 876-885.
- [5] Buruiian et al – Ghid practic de radiologie medicala- volumul 1; Editura University Press, 2007; 10:29.
- [6] Cíaurriz-Munuce A, Fraile-González M, León-Brito H et al. Ionizing radiation in patients with Crohn's disease. Estimation and associated factors. *Rev Esp Enferm Dig.* 2012; 104(9):452-457.
- [7] De Mauri A, Brambilla M, Chiarinotti D et al. Estimated radiation exposure from medical imaging in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(3):571-578.
- [8] Delarue NC, Gale G, Ronald A. Multiple fluoroscopy of the chest: carcinogenicity for the female breast and implications for breast cancer screening programs. *Can Med Assoc J.* 1975; 112(12):1405-1413.
- [9] Gonzalez A, Journy N, Lee C et al. No Association between Radiation Dose from Pediatric CT Scans and Risk of Subsequent Hodgkin Lymphoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2017; 26(5):804-806.
- [10] Gruffey R, Sodickson A. Cumulative radiation exposure and cancer risk estimates in emergency department patients undergoing repeat or multiple CT. *American Journal of Roentgenology.* 2009;192:887-892.
- [11] Hall JD, Godwin M, Clarke T. Lifetime exposure to radiation from imaging investigations. *Can Fam Physician.* 2006; 52(8):976-977.
- [12] Hunink M, Gazelle S. CT screening: a trade-off of risks, benefits and costs. *J Clin Invest.* 2003; 111(11):1612-1619.
- [13] Keith Loria. Putting the AI in Radiology. *Radiology Today.* 2018; 19(1): 10.
- [14] Law M, Ma W, Lau D et al - Cumulative effective dose and cancer risk for pediatric population in repetitive full spine follow-up imaging: How micro dose is the EOS microdose protocol? *European Journal of Radiology.* 2018; 87-91.
- [15] Lin E. Radiation risk from medical imaging. *Concise Review for Clinicians.* 2010; 1142-1146.
- [16] Linder F, Mani K, Juhlin C et al. Routine whole body CT of high energy trauma patients leads to excessive radiation exposure. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2016; 24:7.
- [17] Linet M.S., Slovis, T.L., Miller, D.L. et al. Cancer risks associated with external radiation from diagnostic imaging procedures. *A Cancer Journal for Clinicians.* 2012; 62: 75-100.
- [18] Mascalchi M, Belli G, Zappa M et al. Risk-benefit analysis of X-ray exposure associated with lung cancer screening in the Italung CT Trial. *American Journal of Roentgenology.* 2006; 187:2, 421-429.
- [19] Mathews J, Forsythe A, Brady Z et al. Cancer risk in 680 000 people exposed to

- computed tomography scans in childhood or adolescence: data linkage study of 11 million Australians *BMJ* 2013; 346: f2360.
- [20] Meulepas J, Ronckers C, Smets A et al. Radiation Exposure From Pediatric CT Scans and Subsequent Cancer Risk in the Netherlands, *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*.2019; 256–263.
- [21] Pearce MS, Salotti JA, Little MP et al. Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumors – a retrospective cohort study. *Lancet*.2012; 380(9840):499-505.
- [22] Perlin J, Mower L., Bushe C. A Systems Approach to Evaluating Ionizing Radiation: Six Focus Areas to Improve Quality, Efficiency, and Patient Safety. *Journal for Healthcare Quality*. 2013.
- [23] Picano, E., Vano, E., Domenici, L. et al. Cancer and non-cancer brain and eye effects of chronic low-dose ionizing radiation exposure. *BMC Cancer*. 2012; 12: 157.
- [24] Pijpe A, Andrieu N, Easton D et al. Exposure to diagnostic radiation and risk of breast cancer among carriers of BRCA1/2 mutations: retrospective cohort study (GENE-RAD-RISK) *BMJ* 2012; 345 :e5660 doi:10.1136/bmj.e5660
- [25] Pogoda JM, Nichols PW, Ross RK et al. Diagnostic radiography and adult acute myeloid leukaemia: an interview and medical chart review study. *Br J Cancer*. 2011; 104(9):1482-1486.
- [26] Ronckers CM, Doody MM, Lonstein J et al. Multiple diagnostic X-rays for spine deformities and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008; 17(3): 605-613.
- [27] Samet J. Radiation and cancer risk: a continuing challenge for epidemiologists. *Environ Health* 10. 2011.
- [28] Shah D.J, Sachs R. K, Wilson D J. Radiation-induced cancer: a modern view. *The British Journal of Radiology*. 2012; 85:1020.
- [29] Smith-Bindman R, Lipson J, Marcus R, et al. Radiation dose associated with common computed tomography examinations and the associated lifetime attributable risk of cancer. *Arch Intern Med*. 2009; 169(22):2078-2086.
- [30] 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.
- [31] Varghese, A., Livingstone, R.S., Varghese, L. et al. Radiation doses and estimated risk from angiographic projections during coronary angiography performed using novel flat detector. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*.2016; 17: 433-441.
- [32] Vetter CL, Buchanan GR, Quinn CT. Burden of diagnostic radiation exposure in children with sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer*. 2014; 61(7):1322-1324.
- [33] Vom J, Williams I. Justification of radiographic examinations: What are the key issues? *J Med Radiat Sci* 64. 2017; 212–219.

**Contribuția autorilor:** Contribuția autorilor: conceptualizare: MC, BM, MA; designul cercetării: MC, validarea metodologiei: BM; culegerea datelor: MC, MA, analiza datelor și / sau interpretarea datelor: MC, BM, MA; scriere-pregătirea textului inițial: MC, MA; revizuire și editare: BM, MC.

**Surse de finanțare:** niciuna

**Mulțumiri:** -

**Conflicte de interes:** autorii nu au conflicte de interes relevante pentru acest articol