

# 5

## SÄTEILY JA SYÖVÄN SYNTY

Riitta Mustonen, Sisko Salomaa, Anne Kiuru

### SISÄLLYSLUETTELO

5.1	Solun muuttuminen syöpäsoluksi .....	66
5.2	Yksilöllinen sädeherkkyys .....	69
5.3	Perimän epävakaisuus ja naapurisoluvaikutus .....	71
5.4	Pienten annosten syöpäriski .....	72

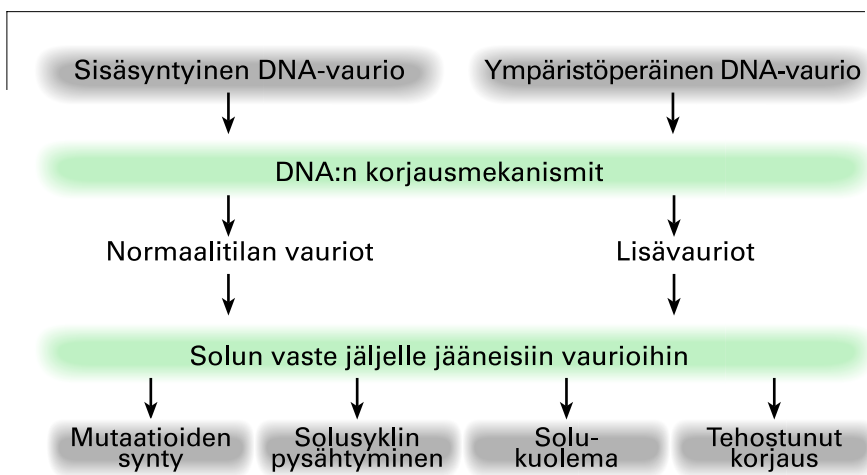
Tieto siitä, miten syöpä syntyy, on viimeisen parinkymmenen vuoden aikana lisääntynyt huimaa vauhtia. Samalla on kertynyt uutta tutkimustietoa säteilyn vaikutuksesta solutasolla. Tiedoissa on kuitenkin vielä suuria aukkoja. Solututkimuksista saatavan uuden tiedon merkitys syöpärisikin arviointiin yksilö- tai väestötasolla ei ole tiedossa. Asia on säteilysuojelun kannalta keskeinen, koska yksi tärkeimpiä säteilysuojelun päämääriä on syöpärisikin rajoittaminen väestötasolla.

## 5.1 Solun muuttuminen syöpäsoluksi

Solun ja koko organismin normaali toiminta edellyttää sisäsyntyisistä ja solun ulkopuolelta alkunsa saavista tekijöistä johtuvien vaurioiden tehokasta korjaamista. Kuten luvussa 2 on käyty läpi, solulla on lukuisia vasteita näihin jäljelle jääneisiin vaurioihin (kuva 5.1). Syövän synnyn kannalta keskeistä on kuitenkin mutaatioiden syntyminen solussa (kuva 5.2).

Kun säteily osuu soluun, voi solu vaurioitua niin pahoin, että se kuolee. Kuolleesta solusta ei kuitenkaan voi syntyä syöpää. Säteilyn vaikutuksesta johonkin soluun voi ilmestyä mutaatio. Tämäkään ei välttämättä vielä merkitse katastrofia solun kannalta. Jos tämän solun jälkeläisiin kuitenkin vuosien kuluttua ilmaantuu toinen mutaatio, voi siitä olla seurauksena tapahtumaketju, joka johtaa syöpäsolun syntymiseen.

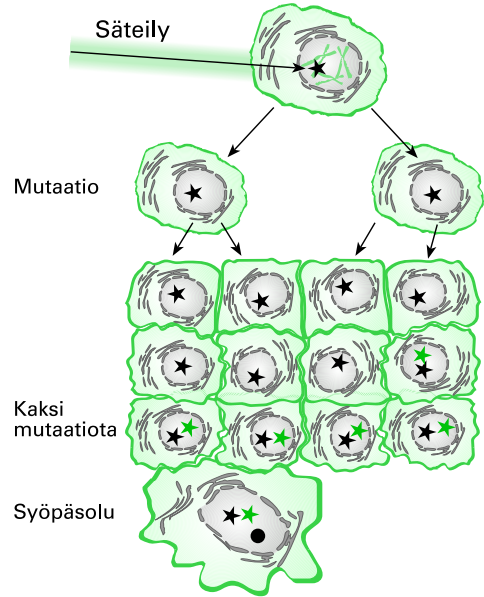
Syövän syntyminen on kuitenkin paljon monimutkaisempaa kuin edellä kuvattu yksinkertainen tapahtumasarja (kuva 5.3). Perinteisesti syövän



**KUVA 5.1 Solun vasteet sisäsyntyisiin ja solun ulkopuolelta tuleviin DNA-vaurioihin**

syntyminen on jaettu muutamaan päävaiheeseen, joissa kaikissa tapahtuu monenlaisia muutoksia ja niihin osallistuu useita entsyymejä, säätelyproteiineja sekä biokemiallisia viestimolekyylejä. Yleisesti siis ajatellaan syövän syntymisen lähtökohdaksi jonkun DNA-vaurion ilmestymistä. Tätä kutsutaan initiaatiovaiheeksi. Alkuperäisen DNA-vaurion voi saada aikaan säteily. Syövän syntymisen kannalta oleellista on, että DNA-vaurion korjaus solussa syystä tai toisesta epäonnistuu ja DNA-rakenteeseen jää virhe. Seuraava vaihe, promotio, saattaa ajallisesti kestää vuosia, jopa vuosikymmeniä. Tänä ajanjaksona solussa tapahtuu useita muutoksia, joilla solu hankkii kasvuedun muihin soluihin nähden. Alkuperäinen vaurioitunut solu lisääntyy klonaalisesti. Solussa tapahtuvia muutoksia ovat esimerkiksi erityisten syöpäsyntytävien, toimintaa joko lisäävien tai vähentävien, geeni- tai kromosomimutaatioiden ilmaantuminen sekä etenevästi lisääntyvä yleinen perimän epävakaisuus. Promotiovaiheen seurauksena solu on muuttunut pahanlaatuisiksi eli syöpäsoluksi. Viimeisessä vaiheessa eli progressiossa syövän pahanlaatuisuuden aste kasvaa. Syöpäsoluihin kasautuu uusia muutoksia, jotka edesauttavat kasvaimen paikallista kehittymistä ja leviämistä ympäristöön sekä etäpesäkkeiden syntyä. Tämänhetkisen tietämyksen perusteella solun muuttuminen syöpäsoluksi vaatii lukuisia mutaatioita.

Säteily aiheuttaa pääasiassa DNA-molekyylin deleetioita. Kuitenkaan säteilyä saaneen henkilön syöpäkasvainsoluista löydetty deleetio ei välttämättä osoita säteilyn syy-yhteyttä kyseisen syövän syn-



**KUVA 5.2 Mutaatioiden merkitys syövän synnyssä**



**KUVA 5.3 Syövän syntyminen vaatii lukuisia muutoksia solussa**

tyyn. Deleetiot ovat nimittäin tyypillinen muutos monissa kasvaimissa. Jos säteilylle altistuneiden ihmisten syöpäkasvainten mutaatiopespektrissä (katso luku 2.5) havaitaan aina samanlainen muutos, tämä voi viitata vahvasti säteilyn osuuteen kasvainten syntymisessä. On kuitenkin ilmeistä, että syöpäsolujen kloonautumisen kannalta oleelliset mutaatiot vaikuttavat kasvaimen mutaatiopespektriin paljon enemmän kuin alkuperäiset DNA-vauriot.

Esimerkki säteilyn aiheuttamasta syövästä on Tshernobylin ydinvoimalaonnettomuuden jälkeen lapsille ilmaantuneet kilpirauhassyövät. Yli tuhat lasta on sairastunut tähän lapsilla normaalisti hyvin harvinaiseen tautiin. Tshernobylin onnettomuudesta johtuvan kilpirauhassyövän aiheutti kilpirauhaseen kertynyt radioaktiivinen jodi, joka vahingoittaa varsinkin nopeassa kasvuvaiheessa olevaa rauhasta, minkä vuoksi lapset ovat erityisen alttiita kilpirauhasen syöväälle. Lapsissa tavattu säteilyn aiheuttama syöpä oli tyypiltään papillaarinen kilpirauhassyöpä. Molekyylibiologiset tutkimukset ovat osoittaneet, että monessa näistä Tshernobylin onnettomuuden seurauksena syntyneissä kilpirauhaskasvaimissa esiintyy kromosomaalinen RET-esisyöpägeenin uudelleenjärjestymä, jonka ilmeisesti säteilyn aikaansaamien katkosten virheellinen korjautuminen on aiheuttanut liittämällä kaksi geeniä yhteen. Tämän seurauksena geenin entsyymitoiminta on kiihtynyt (kuva 5.4).

Syövän molekyylibiologia on parin viimeisen vuosikymmenen ajan ollut erittäin vilkkaan tutkimuksen kohteena. Paljon uutta tietoa on saatu muun muassa siitä, mikä merkitys syöpägeeneillä eli onkogeeneillä ja syövän estäjägeeneillä eli tuumorisuppressorigeeneillä on syövän synnyssä, miten solujen viestiliikenne muuttuu, sekä siitä mikä merkitys solujen ohjelmoidulla kuolemalla on kasvainten kehittämisessä.

Onkogeenit ovat lyhyitä DNA-jaksoja, joiden rakenne muistuttaa eräiden virusten rakennetta. Esionkogeenit kuuluvat kuitenkin normaaliin perimään ja ohjaavat tavallisesti erilaisia kasvuun liittyviä aineenvaihduntareaktioita. Ulkoinen aktivoiva tekijä, esimerkiksi tupakansavun sisältämä kemiallinen yhdiste tai ionisoiva säteily, voi aiheuttaa esionkogeeneissä mutaation tai geenin monistumisen, jolloin jo lukkiutunut säätely- tai rakenneosa alkaa toimia. Tämä saattaa johtaa solujen hallitsemattomaan lisääntymiseen ja syöpäkasvaimen kehittymiseen. Syövän laukaiseva mutaatio saattaa tapahtua useassa eri onkogeeneissä. Toisaalta syöpä saattaa kehittyä myös sellaisen mutaation seurauksena, jossa jokin aktiivinen geenin säätelyosa siirtyy lepotilassa olevan kasvugeenin viereen ja saa sen toimimaan.

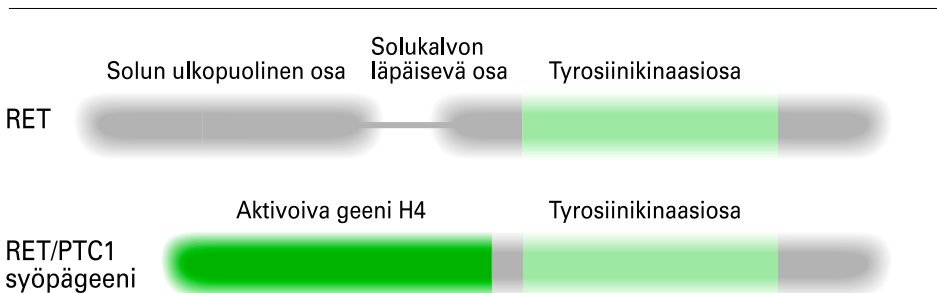
Onkogeenin lisäksi on olemassa syövänestäjägeenejä, joiden normaalin toiminnan menettäminen saattaa johtaa syövän syntyyn. Tällöin on ky-

seessä epäspesifinen mutaatio, jonka seurauksena geenin tuote on kelvoton. Esimerkkinä tästä on p53-geeni sekä lasten perinnöllisen retinoblastooman geeni.

Syöpä voi siis saada alkunsa yhdestä ainoasta altistuneesta, eloon jääneestä solusta. Edelleen syöpä voi ilmaantua vasta useiden vuosien jälkeen - altistumisesta. Säteilysuojelun kannalta väestön kokonaisannos on ratkaisevampi kuin yksilöannos, koska yksilötasolla ei voida ennustaa, kuka saa syövän ja kuka ei. Yleensä ei myöskään voida päätellä, onko määrätty syöpäkasvain syntynyt tietyn säteilyaltistuksen seurauksena. Yllä käsitellyt lasten kilpirauhassyöpätapaukset ovat tässä suhteessa hyvin poikkeuksellisia. Yksilön riski saada säteilystä syöpä on aina pieni, vaikka säteilyannos olisi suuri. Sen sijaan väestötasolla riski voi olla hyvin merkittävä, jos suuri joukko ihmisiä on altistunut, vaikka yksilöannokset olisivatkin pieniä. Tämän vuoksi kaikkea turhaa säteilyaltistusta tulee välttää.

## 5.2 | Yksilöllinen sädeherkkyys

Syövän sädehoito on paljastanut, että eri yksilöillä samanlaista alkuperää olevien kasvainten herkkyys säteilylle vaihtelee ja että jotkut yksilöt saavat tavanomaisen sädehoidon yhteydessä muita helpommin vakavia vaurioita normaalikudokseen. Näiden potilaiden normaalit solut ovat usein koeolosuhteissa herkempiä säteilylle kuin terveiden ihmisten. Kuitenkin myös terveistä ihmisistä saatujen solujen henkiinjäämisvaste voi vaihdella moninkertaisesti altistettaessa soluja koeolosuhteissa pienillä säteilyannoksilla. Sädeherkkyuden vaihtelulla arvellaan olevan osittain geneettinen perusta. Vielä ei kuitenkaan ole löytynyt sellaista testausmenetelmää, jolla



**KUVA 5.4** Kilpirauhassyövälle tyypillinen RET-esisyöpägeenin uudelleenjärjestäytymä

Kuvassa näkyy normaali RET-esisyöpägeeni ja virheellisesti korjautuneiden katkosten seurauksena syntynyt RET/PTC1 -syöpägeeni, jossa RET-geenin tyrosiinkinaasiosa on liittynyt H4-geeniin.

henkilön sädeherkkyyden taso pystyttäisiin todentamaan aina luotettavasti ja toistettavasti. Syövän sädehoidossa normaalikudoksen sädeherkkyys voi usein selittyä myös fysiologisilla, ei-geneettisillä syillä. Esimerkiksi diabeetikot saavat eryteemaan ja sädepalovammaan johtavan verisuonivaurion muita herkemmin.

Viime vuosina on saatu yhä enemmän tietoa erilaisista perityivistä oireyhtymistä, joissa tavataan myös kromosomaalista sädeherkkyyttä. Tunnusomaista oireyhtymille on myös herkkyys sairastua syöpään. Lisäksi tällä hetkellä tunnetaan yli 20 syöpäalttiutta lisäävää ihmisen geeniä. Geenien toiminta liittyy solun DNA-vaurion korjautumisen, solun kypsymisen tai apoptoosin säätelyyn. Mutaatiot näissä geneeissä voivat vapauttaa solun normaalista kasvun ja erilaistumisen kontrollista sekä johtaa syövän syntyn. Näiden geenien ja oireyhtymien tutkimus on tuottanut paljon uutta tietoa yksilöllisestä sädeherkkyudesta. On kuitenkin epätodennäköistä, että sädeherkkyyttä voitaisiin juuri koskaan kytkeä vain yhden tietyn geenin toimintaan. Solun ja yksilön sädeherkkyyteen vaikuttanee laaja joukko genejä ja niiden alleleja.

Säteilysuojelun kannalta on tärkeää muistaa, että on olemassa säteilylle herkempiä väestönosia. Näitä voivat olla yksilöt tai väestöryhmät, joilla on perimässään edellä mainittujen syöpäalttiutta lisäävien geenien virheellinen kopio. Tämä ei välttämättä näy ilmiasussa ulospäin eli solun tai yksilön elämässä, mutta syöpäriski voi olla normaalia suurempi. Näiden herkkien yksilöiden vastapainoksi väestössä on ilmeisesti myös toinen ääripää yksilöitä, joiden perintötekijät antavat keskimääräistä paremman suojan säteilylle.

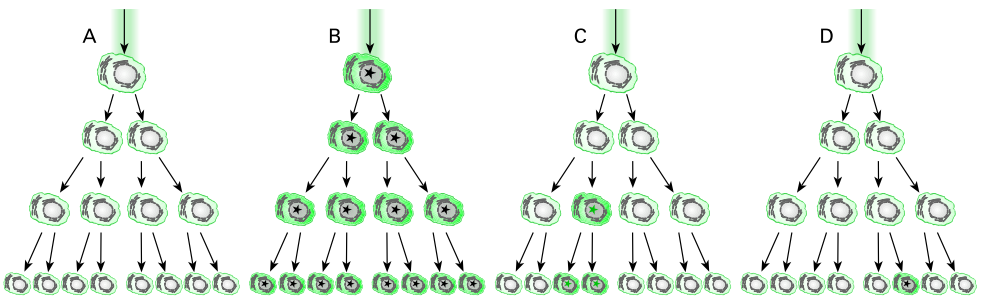
Tarkkaa tietoa siitä, miten säteily muuttaa syöpäalttiutta lisäävien geenien mutaatiotaajuutta ei ole. Säteilyn epäsuorasta vaikutustavasta johtuen se, osuuko säteilyn vaikutus solussa syöpäalttiutta lisäävään geeniin, muuhun elintärkeään geeniin vai johonkin vähemmän tärkeään perimän osaan, on täysin sattumanvaraista. Kun syöpäalttiutta lisäävän geenin toinen kopio on jo valmiiksi muuttunut, säteily voi esimerkiksi aiheuttaa myös toisen, aiemmin normaalin vastingeenin mutaation.

Yksilön herkkyys säteilylle vaihtelee myös fysiologisista syistä. Hormonaalinen solukasvun stimulaatio voi toimia tehokkaana syövän promootorina. Naisten rintarauhasen sädeherkkyys on suuri murrosiässä. Kilpirauhasen sädeherkkyys on suurimmillaan varhaislapsuudessa ja vähe-nee nopeasti murrosiän jälkeen. Solut, jotka eivät enää jakaudu, eivät ole herkkiä säteilylle.

### 5.3 Perimän epävakaisuus ja naapurisoluvaikutus

Yleisesti hyväksytyn käsityksen mukaan säteilyn soluun aiheuttamat geneettiset muutokset saavat alkunsa DNA-vauriosta, jonka korjaus syystä tai toisesta epäonnistuu. Viime aikoina on kuitenkin huomattu, että säteilyä saaneiden solujen jälkeläisissä voidaan havaita uusia mutaatioita ja lisääntyntä solukuolemaa vielä kymmenien solusukupolvien jälkeen. Ilmiötä kutsutaan säteilyn aiheuttamaksi perimän epävakaisuudeksi (genomic instability). Esimerkiksi hiiren vertamuodostavien kantasolujen säteilyttäminen hyvin pienillä alfa-hiukkasannoksilla sai aikaan uusia kromosomivaurioita soluissa vielä useiden solusukupolvien jälkeen. Kromosomaalisen epävakaisuuden lisäksi myös pistemutaatioiden sekä viivästyneen solukuoleman esiintymisen on havaittu ilmaantuvan useita solusukupolvia säteilyaltituksen jälkeen (kuva 5.5).

Toinen perimän epävakaisuuteen liitetty ilmiö on ns. naapurisoluvaikutus (bystander effect), jolloin muutoksia on voitu mitata soluista, jotka eivät ole saaneet säteilyä, mutta joiden naapurisoluja on säteilytetty. Tutkimuksia on tehty joko hyvin pienillä alfa-hiukkasannoksilla, jolloin vain hyvin harva solu saa osuman, tai koejärjestelyllä, jossa säteilytys voidaan kohdistaa haluttuun soluun. Näillä koejärjestelyillä on tutkittu esimerkiksi kromosomaalisia muutoksia sekä geenien ilmenemisen muutoksia naapurisoluihin. Solut siis keskustelevat keskenään ja viestin on todettu kulkevan sekä suorassa solu–solu-kommunikaatiossa että soluviljelyväliaineen kautta.

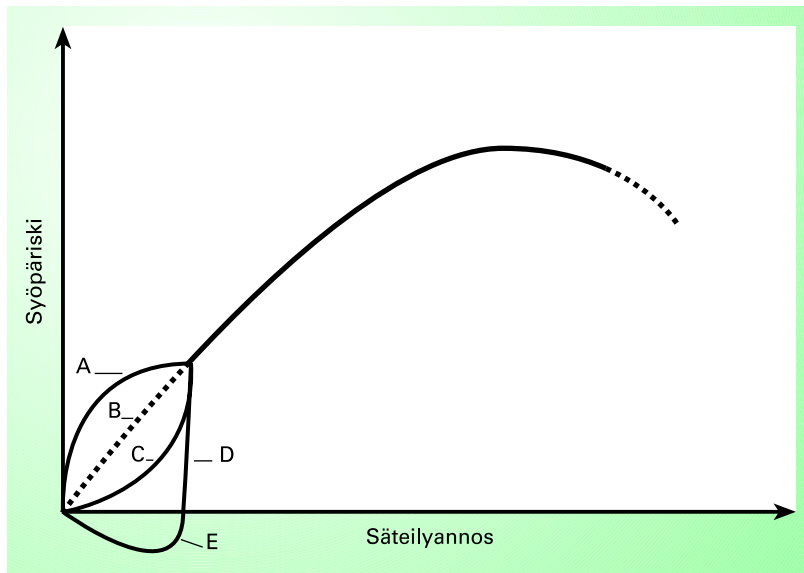


**KUVA 5.5** Kaavakuva säteilyn aikaansaamasta perimän epävakaisuudesta (C ja D)

Suurin osa säteilyä saaneen solupopulaation soluista säilyttää normaalin ilmiönsä (A). Mutaation sisältävä solu syntyy, kun säteily vaurioittaa solun perimää eikä vaurio korjaudu; virhe perimässä periytyy tämän solun kaikille jälkeläisille (B). Esimerkkejä säteilyn aikaansaamasta perimän epävakaisuudesta (C ja D): säteilyä saanut solu ja sen lähimmät jälkeläiset ovat vaurioitumattomia, mutta mutaatioiden määrä kasvaa alun perin säteilyä saaneen solun jälkeläisissä.

## 5.4 Pienten annosten syöpäriski

Mikä on pienten säteilyannosten aiheuttama syöpäriski ihmiselle? Epidemiologiset tutkimukset työssään tai elinympäristön kautta säteilylle altistuneissa väestöissä eivät ole riittävän herkkiä antamaan tähän varmaa vastausta. Sen vuoksi säteilysuojelutarkoituksessa pienten annosten riski ekstrapoloidaan tiedosta, joka on saatu suurista säteilyannoksista. Kansainvälinen säteilysuojelukomissio (ICRP) käyttää säteilyn syöpäriskin arvioinnissa niin sanottua LNT (linear non-threshold) -mallia, jonka mukaan riskin arvioidaan olevan annosyksikköä kohti vakio. Pienten annosten riskin arvioinnissa käytetään myös kokeellista säteilybiologista tietoa, mallinnusta ja yleistä tietoa solun perimän toiminnasta. Lineaarisuusoletus on käytännön säteilysuojelun tarpeisiin luotu työkalu ja perustelluista syistä voidaankin arvioida, että LNT-malli antaa hyvän pohjan säteilyn aiheuttaman syöpäriskin arviointiin ihmisen eliniän aikana. Toisaalta tieteellisestä kirjalli-



**KUVA 5.6** Säteilyannoksen kasvaessa syövän saamisen todennäköisyys kasvaa

Epidemiologista tietoa on olemassa vain suhteellisen suurille, keskimääräisen taustäsäteilyn selvästi ylittävälle annoksille altistuneista väestöistä. Pienillä annoksilla syöpäriski ekstrapoloidaan suurista annoksista. Säteilysuojelussa käytetään lineaarista mallia (käyrä B). Käyrä A (supralineaarinen vaste) havainnollistaa tilannetta, jossa riski pienillä annoksilla on tätä suurempi ja käyrä C (lineaariskvadraattinen vaste) tilannetta, jossa riski on vastaavasti pienempi. Kynnysarvo-oletus (käyrä D) arvioi että tietyn säteilyannoksen alapuolella ylimääräistä riskiä ei ole. Hormesis-vaikutus (käyrä E) puolestaan olettaa, että pienet annokset suorastaan vähentäisivät syöpäriskiä. Hyvin suurilla annoksilla riski annosyksikköä kohden pienenee, sillä suuret annokset lisäävät solukuolemaa, eikä kuolleesta solusta synny syöpää.



suudesta löytyy argumentteja suuntaan jos toiseenkin. Lopullista totuutta ei ole saavutettu, ja pienten annosten haitallisuuden arviointi on säteilybiologisen ja -epidemiologisen tutkimuksen suurin tulevaisuuden haaste.

## Ovatko pienet annokset aiemmin oletettua vaarallisempia?

Eräät tiedot viittaavat siihen, että pienillä annoksilla syöpäriski olisi jopa suurempi kuin aiemmin on oletettu. Perinteisen säteilybiologian mukaan säteilyn aiheuttama syöpä johtuu solun perimässä tapahtuneista mutaatioista, jotka saavat aikaan solun muuttumisen pahanlaatuiseksi eli hallitsemattoman solunjakautumisen. Näiden mutaatioiden ajateltiin syntyvän suoraan säteilyaltistuksen seurauksena.

Edellä (5.3) kuvattu havainto perimän epävakaisuudesta ei kuitenkaan istu aiempaan oppirakennelmaan, vaan ilmiö tuo pienten annosten mallinnukseen mukaan suuren määrän 'uusia' mutaatioita. Eräät tutkijat ovat tulkinneet tämän siten, että pienet annokset myös aiheuttaisivat aiemmin oletettua enemmän syöpää. Sinänsä tämä ei välttämättä pidä paikkaansa, sillä säteilyisyövän mallinnuksessa on jo aiemmin jouduttu olettamaan ylimäärisiä, niin sanottuja spontaaneja mutaatioita. Osa näistä siis voisikin olla säteilyn välillisesti aiheuttamia.

Naapurisoluvaikutus on toinen hämmentävä ilmiö, jonka merkitystä säteilyriskin kannalta on vielä mahdotonta arvioida. Naapurisoluvaikutuksen annosvaste vaikuttaa olevan supralineaarinen, eli annosvaste nousee ensin jyrkästi mutta tasaantuu annosta lisättäessä. Kukaan ei vielä tiedä, onko kyseessä lähinnä stressireaktio, jonka seurauksena solu naapureineen sopeutuu ympäristöuhkaan esimerkiksi DNA:n korjausta tai solu-kuolemaa tehostamalla.

## Lineaarinen ja lineaaris-kvadraattinen annosvaste

Säteilyn syöpäriskin arvioinnissa Hiroshiman ja Nagasakin atomipommituksissa eloonjääneiden henkilöiden seuranta on edelleen keskeisin aineisto (vertaa luku 7). Päinvastoin kuin usein oletetaan, valtaosa näistä ihmisistä on altistunut suhteellisen pienille, alle 0,1 sievertin annoksille. Mitä pitempään seuranta on jatkunut, sitä pienempien annosten on voitu osoittaa aiheuttavan syöpää. Tällä hetkellä tilastollisesti merkitsevä syöpäriskin lisäys on varmasti voitu todeta jo alle 100 millisievertin annostasolla. Kiinteiden kasvainten syöpäriski näyttää tässä aineistossa olevan

varsin lineaarinen, pienillä annoksilla itse asiassa jopa pikemmin supralineaarinen.

Atomipommitusten uhrin saivat säteilyannoksensa hyvin lyhyessä ajassa ulkoisena säteilyinä. Paljon vähemmän tietoa sen sijaan on kroonisen altistuksen tai kehoon joutuneiden radionuklidien aiheuttaman sisäisen altistuksen seurauksena koituvasta syöpäriskistä. Pitkällä ajanjaksolla tapahtuneen altistuksen riski arvioidaan yleensä kerta-annosta vähäisemmäksi. Tätä perustellaan sillä, että säteilyn aiheuttamat vauriot ehtivät korjautua ja että toistuva säteilytys saattaa myös lisätä solun korjaussyömyien tuotantoa (adaptaatio).

Eri syöpätyyppien ajallinen ilmaantuvuus ja annosvaste vaihtelevat huomattavasti. Esimerkiksi leukemia ilmaantuu ajallisesti kiinteitä kasvaimia aiemmin ja sen annosvaste on selkeästi lineaaris-kvadraattinen.

### Kynnysarvo tai peräti suojaava vaikutus?

Kynnysarvon kannattajat vetoavat yleensä epidemiologiaan ja tulkitsevat kynnysarvoksi annostason, jonka alapuolella tilastollisesti merkitsevää vaikutusta ei havaita. Kynnysarvon tueksi voidaan esittää myös kokeellista tietoa. Ionisoiva säteily kuitenkin aiheuttaa DNA-vaurioita, joiden korjautumisessa väistämättä tapahtuu mutaatioihin johtavia virheitä. Näin ollen on perusteltua arvioida, että mutaatioista ei kokonaan päästä eroon pienilläkään annoksilla.

Äärimmäinen koulukunta, niin sanotun hormesis-hypoteesin kannattajat ovat sitä mieltä, että pienet säteilyannokset ovat suorastaan hyväksi terveydelle. Todisteita on jälleen kerran haettu epidemiologiasta ja toisaalta immuunivasteen stimulaatiosta. Hormesis-tutkijoiden siteeraamissa väestötutkimuksissa on kuitenkin huomattavia heikkouksia. Osa niistä on ekologisia tutkimuksia, missä lukuisia syöpäilmaantuvuuteen vaikuttavia sekoittavia tekijöitä ei ole kyetty sulkemaan pois. Osassa taas vertaillaan eri sosiaaliryhmiin kuuluvia työntekijöitä. Sosioekonomisilla tekijöillä tiedetään kuitenkin jo sinällään olevan huomattavia vaikutuksia. Hormesis-hypoteesin kannattajien siteeraamat, immuunivasteen stimulaatiota käsittelevät tutkimukset puolestaan koskevat pääosin säteilyn käyttöä syövän hoidossa, eikä niillä sinänsä ole mitään yhteyttä syövän syntyyn tai säteilyn riskiarviointiin.

Syöpäriskin erilaisia ekstrapolointimalleja on esitetty kaavamaisesti kuvassa 5.6.

## KIRJALLISUUTTA

Hanahan D ja Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000; 100:57-70.

International Commission on Radiological Protection. Genetic Susceptibility to Cancer. ICRP Publication 79. Oxford: Pergamon Press, 1998.

Lieber HL ja Phillips EN. Interrelationships between radiation-induced mutations and modifications in gene expression linked to cancer. *Critical Reviews in Eukaryotic Gene Expression* 1998; 8: 257-276.

Little JB. Radiation carcinogenesis. *Carcinogenesis* 2000; 21: 397-404.

United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Sources and Effects of Ionizing Radiation. UNSCEAR 2000 Report. Vol II: Effects. New York: United Nations, 2000.

Yu Z, Chen J, Ford BN, Brackley ME, Glickman BW. Human DNA repair systems: an overview. *Environmental and Molecular Mutagenesis* 1999; 33: 3-20.

Pierce DA ja Preston DL. Radiation-related cancer risks at low doses among atomic bomb survivors. *Radiation Research* 2000; 154: 178-186.

Kellerer AM ja Nekolla EA. The LNT-controversy and the concept of "controllable dose". *Health Physics* 2000; 79(4): 412-418.