

UNIVERSITATEA BABEȘ-BOLYAI
FACULTATEA DE ȘTIINȚA MEDIULUI

TEZĂ DE DOCTORAT
(Rezumat)

MODELE DE CALCUL AL
RISCOLUI DE CANCER
PULMONAR INDUS DE RADON

Conducător științific:

Prof. Univ. Dr. Constantin Cosma

Doctorand :

Truță (căs. Popa) Lucia-Adina

Cluj-Napoca
2010

CUPRINS

INTRODUCERE	3
I. INTERACȚIUNEA RADIAȚIILOR IONIZANTE CU SUBSTANȚA VIE	8
1.1. CONCEPTE FUNDAMENTALE ÎN FIZICA RADIAȚIILOR	8
1.1.1. Radonul.....	10
1.1.2. Dozimetrie.....	16
1.1.2.1. Mărimi și unități dozimetrice.....	16
1.1.2.2. Unități specifice dozimetriei radonului.....	19
1.1.3. Echivalarea unităților de expunere din studiile pentru mineri și cele rezidențiale.....	22
1.1.4. Extrapolarea riscului de cancer pulmonar de la mineri la populație.....	26
1.2. PRINCIPII DE CANCEROLOGIE GENERALĂ	30
1.2.1. Indicatori utilizați în epidemiologia cancerului.....	31
1.2.2. Epidemiologia.....	33
1.2.3. Caracteristicile fenotipice ale celulelor tumorale	35
1.2.4. Cancerogeneza.....	37
II. MODELE UTILIZATE ÎN LITERATURĂ PENTRU ESTIMAREA RISCULUI DE CANCER PULMONAR INDUS DE RADON	43
2.1. UNITĂȚI DE MĂSURĂ ALE RISCULUI	43
2.2. ISTORIA MODELELOR CARCINOGENEZEI RADIAȚIEI	45
2.3. ABORDĂRI ALE ESTIMĂRII RISCULUI	52
2.3.1. Abordarea empirică, modelul BEIR VI.....	52
2.3.2. Abordarea dozimetrică a estimării riscului indus de expunerea la radon.....	53
2.3.3. Baza mecanistică a cancerului pulmonar indus de radon	63
2.4. MODELUL FRECVENȚA DE TRANSFORMARE-RĂSPUNSUL ȚESUTULUI (TF-TR) PROPUS PENTRU ESTIMAREA RISCULUI DE CANCER PULMONAR INDUS DE RADON	65
2.5. PRELUCRAREA AUTOMATĂ A DATELOR	69
III. EFECTELE RADIAȚIILOR ALFA LA INTERACȚIUNEA CU PLĂMÂNII	73
3.1. EFECTE CELULARE DIRECTE	73
3.1.1. Simularea loviturilor unice și multiple ale particulelor alfa asupra celulelor și volumelor de țesut.....	73
3.1.2. Rolul multiplicității loviturilor celulare în incidența cancerului pulmonar.....	77
3.1.3. Date epidemiologice utilizate și rezultate obținute cu modelul TF-TR pe baza loviturilor celulare directe ale particulelor alfa.....	79
3.1.4. Efectul dozei versus rata dozei.....	81
3.1.5. Extrapolarea de la doze înalte la doze joase.....	86
3.1.6. Impactul distribuției neuniforme a dozei și efectul punctelor fierbinți.....	90
3.2. IMPACTUL EFECTELOR CELULARE INDIRECTE CE APAR LA DOZE JOASE, ÎN ESTIMAREA RISCULUI DE CANCER PULMONAR CU MODELUL TF-TR	96
3.2.1. Mecanisme bystander.....	97
3.2.2. Răspunsul adaptativ.....	100
3.2.3. Instabilitatea genomică.....	102
3.2.4. Inducerea apoptozei de către celulele învecinate	104

IV. IMPACTUL FUMATULUI ȘI ESTIMAREA NUMĂRULUI DE CANCERE PULMONARE ATRIBUITE RADONULUI.....	110
4.1. EXPLORAREA EFECTELOR SINERGETICE POTENȚIALE ALE FUMATULUI ASUPRA RISCULUI DE CANCER PULMONAR INDUS DE RADON.....	110
4.1.1. Istoric al cercetărilor în domeniu.....	113
4.1.2. Surse de erori în studiile pentru estimarea riscului de cancer pulmonar indus de radon și fumat	116
4.1.3. Componente radioactive din tutun și fumul de țigară.....	118
4.1.4. Fumatul pasiv (ETS) în evaluarea riscului de cancer pulmonar indus de radon și fumat.....	119
4.1.5. Modele propuse pentru estimarea riscului de cancer pulmonar indus de radon și fumat.....	121
4.1.5.1. Modelul TF-TR combinat cu modelul BEIR IV pentru estimarea efectului sinergetic radon-fumat.....	121
4.1.5.2. Asocierea dintre expunerea combinată la radon și fumat cu punctele fierbinți (“hot spots”).....	127
4.2. APLICAȚII ALE MODELELOR CARCINOGENEZEI RADONULUI.....	130
4.1.1. Estimarea cazurilor de cancer pulmonar induse de radon pentru populația din zone ale Transilvaniei, pe baza modelului lui Darby.....	130
4.2.2. Estimarea incidenței de cancer pulmonar induse de radon pentru șobolani, pe baza modelului TF-TR.....	137
V. CONCLUZII.....	141
REFERINȚE.....	141

Cuvinte cheie: modelul Frecvența de Transformare-Răspunsul Țesutului (TF-TR), radon, cancer pulmonar, risc, expunere, relația doză-răspuns, puncte fierbinți, efecte directe și indirecte, sinergism radon-fumat.

INTRODUCERE

Elementul radioactiv principal ce contaminează mediul înconjurător uman este radonul (^{222}Rn). Radonul este un gaz radioactiv, care apare natural din dezintegrarea radiului, în seria radioactivă a uraniului, element care se găsește pretutindeni în proporții variabile, în rocile și solurile din lume (**Truță-Popa**, Cosma; 2009). Radonul iese ușor din sol și trece în aerul exterior, dar și din locuințe, dezintegrându-se în producții săi de viață scurtă, numiți urmașii sau progeniturile radonului (Alpen, 1998; BEIR, 1999). Comisia Internațională pentru Protecția Radiologică (ICRP, 1981) a estimat că aproximativ o jumătate din doza efectivă totală primită de oamenii din SUA din toate sursele de radiație ionizantă este atribuită radonului ^{222}Rn și urmașilor săi de viață scurtă (^{218}Po , ^{214}Pb , ^{214}Bi și ^{214}Po). Proporția este valabilă și în România, este de aproximativ 57% (Iacob și Botezatu, 2000). Radonul și urmașii săi sunt inhalați și, cu toate că radonul este în general exhalat imediat, urmașii săi de dezintegrare care sunt solizi se depun pe celulele ce căpтуșesc căile respiratorii, expunând astfel celule sensibile la radiația alfa (BEIR VI). Într-adevăr, cea mai mare contribuție la doza furnizată plămânilor o au particulele alfa emise de urmașii radonului, și nu de radon (Alpen, 1998). Loviturile particulelor alfa lezează ADN-ul celulei ceea ce poate cauza mutații ale genelor ce controlează anumite comportamente precum creșterea celulei tumorale și diviziunea sa necontrolată, conducând astfel la apariția cancerului. Cancerul pulmonar este a doua cauză de deces, după bolile de inimă (Ferlay et al, 2007) și este cel mai comun în clasamentul cancerelor, fiind cauzat în primul rând de fumat, apoi de expunerea la radon și urmașii săi. Acest fapt, împreună cu numeroasele studii epidemiologice privind expunerea la radon a minerilor și a populației au determinat Agenția Internațională de Studiu al Cancerului să clasifice radonul ca un agent cancerigen, în anul 1988. În 1986, Agenția pentru Protecția Mediului (EPA, 1992) a fixat un „nivel de acțiune” al concentrației radonului în expunerile de interior de 4 pCi de radon pe litru de aer (160 Bq/m^3).

Datele preluate din măsurătorile concentrațiilor de radon nu ar avea o finalitate semnificativă pentru populația generală dacă nu ar fi prelucrate, analizate și interpretate prin intermediul unor modele ale carcinogenezei radiației, astfel încât riscul asupra sănătății indus de o anumită expunere să fie estimat cât mai exact. Cuantificarea corectă a acestui risc este de o importanță vitală, atât în cazul expunerilor profesionale, cât și al celor rezidențiale, în scopul radio-protecției, al consecințelor asupra sănătății umane. Efectele biologice cauzate de expunerea la radiația ionizantă, și mai specific radon, sunt rezultatul unei serii complexe de interacțiuni fizice, chimice, biologice și fiziologice (Kotecki, 1998). Aceste interacțiuni pot depinde de factori precum tipul radiației, lungimea și intensitatea expunerii și natura

sistemului biologic implicat (Mebust și colab., 2002). Unul din instrumentele fundamentale utilizate în biologia radiațiilor este un formalism ce descrie aceste interacțiuni ca fiind în legătură cu relația doză-răspuns și timp-doză (Fleishman, 2004). În ultimii zece ani, teoria carcinogenezei a fost marcată de raportarea unei relații interactive între observațiile experimentale și eforturile de modelare (Fleishman, 2004).

Efectul interacțiunii dintre particulele alfa unice și multiple cu celulele bronhiale de-a lungul unei perioade de expunere, asupra riscului de cancer pulmonar indus de radon, a fost simulat de un model numit Frecvența de Transformare-Răspunsul Țesutului (TF-TR) bazat pe funcții ale transformării și supraviețuirii celulare observate experimental, model ce reprezintă o variantă simplificată a modelului State-Vector Model al carcinogenezei radiației.

Modelul TF-TR este motivat biologic și a fitat cu succes seturi de date reprezentative. În sub-procesul de inițiere, el reprezintă un pas important în studiul transformărilor neoplastice, *in vitro*, și al cancerului.

CAPITOLUL 1.

INTERACȚIUNEA RADIAȚIILOR IONIZANTE CU SUBSTANȚA VIE

Acest capitolul a fost structurat în două subcapitole și anume: ***Concepte fundamentale în fizica radiațiilor și Principii de cancerologie generală***. Primul dintre aceste două subcapitole conține informații cu privire la: ***radiația ionizantă, sursa și migrarea radonului***, o descriere concisă a modului în care particulele alfa emise în special de urmașii acestuia depuse pe epiteliul bronhial pot cauza cancer. Tot aici a fost necesară introducerea unor noțiuni de ***dozimetrie, mărimi și unități dozimetrice, unități specifice dozimetriei radonului, distribuția radionuclidului, omogenitatea compoziției și valoarea dozei absorbite***, analiza ***extrapolării riscului de cancer pulmonar de la mineri la populație, echivalarea unităților de expunere din studiile pentru mineri și cele rezidențiale***, dar și ***dozimetrie comparativă în locuințe și mine***, cu ***estimarea factorului K***.

Al doilea subcapitol conține, după cum se deduce și din titlu, principii de cancerologie generală, noțiuni absolut necesare în abordarea riscului de cancer pulmonar, și anume: indicatorii utilizați în epidemiologia cancerului (incidența, mortalitatea, ratele de supraviețuire), epidemiologia în general și despre epidemiologia analitică în special, caracteristicile fenotipice ale celulelor tumorale, etapele dezvoltării tumorilor (proliferarea tumorală, invazia locală și angiogeneză), despre tumorile maligne și benigne și conversia de la adenoame benigne la neoplasme în metastază. Acest subcapitol tratează unul dintre cele mai

importante aspecte ale abordării riscului de cancer pulmonar indus de radon și anume etapele fundamentale ale cancerogenezei radiației: inițierea, promoția și progresia (cu latența), dar furnizează și noțiuni despre proliferarea celulară, răspunsul imun, inducerea apoptozei și radioterapie.

CAPITOLUL 2.

MODELE UTILIZATE ÎN LITERATURĂ PENTRU ESTIMAREA RISCULUI DE CANCER PULMONAR INDUS DE RADON

Capitolul 2 trece în revistă *Modele utilizate în literatură pentru estimarea riscului de cancer pulmonar indus de radon* prezentând, pe lângă un mic *istoric al modelelor carcinogenezei radiației*, și noțiuni fundamentale absolut necesare în tratarea subiectului tezei, și anume: *unități de măsură ale riscului* (Riscul Relativ, Riscul Absolut și Riscul Relativ în Exces), *abordări ale estimării riscului* (abordarea empirică, dozimetrică și mecanistică) și nu în ultimul rând, elementul original, de noutate, modelul propus de noi, *Modelul Frecvența de Transformare-Răspunsul Țesutului (TF-TR), pentru estimarea riscului de cancer pulmonar indus de radon*. Având în vedere complexitatea și volumul enorm de calcule laborioase presupuse de modelare, am realizat o *prelucrare automată a datelor*, cu programe pe care le-am creat în Fortran, pentru cazurile posibile, iar detaliile acestei etape sunt descrise în ultimul subcapitol al capitolul 2.

MODELUL FRECVENȚA DE TRANSFORMARE-RĂSPUNSUL ȚESUTULUI (TF-TR) PROPUȘ PENTRU ESTIMAREA RISCULUI DE CANCER PULMONAR INDUS DE RADON

Modelul Frecvența de Transformare-Răspunsul Țesutului (TF-TR), numit la început Inițiere-Promoție (IP) este un model mecanistic, bazat pe fundamente biologice (Hofmann, **Truță-Popa**, Balásházy I, Fakir H, Crawford-Brown DJ, 2004; Hofmann, **Truță-Popa**, Fakir H, 2006; **Truță-Popa** et al., 2003 a, b; 2005; 2007; 2008; 2009 a, b), derived from the State Vector Model (Crawford-Brown and Hofmann, 1990; 1993). În acest model, riscul de cancer pulmonar indus de radon în modelul TF-TR, notat cu $R(D)$, este exprimat ca fiind un produs dintre frecvența transformării (TF) și răspunsul țesutului (TR), în timp ce doza este exprimată în funcție de lovituri unice ($n=1$) și multiple ($n > 1$) (Hofmann, **Truță-Popa**, Fakir H, 2006; **Truță-Popa** et al., 2008, a). În acest model, s-a presupus că transformarea oncogenică este cel mai important pas al inițierii, iar mitoza simulată prin omorârea celulelor învecinate este interpretat ca evenimentul radiologic promotor necesar (Hofmann, **Truță-Popa**, Balásházy I,

Fakir H și Crawford-Brown DJ, 2004; Hofmann, **Truță-Popa** și Fakir H, 2006; **Truță-Popa** și colab., 2003 a, b; 2005; 2007; 2008; 2009, a, b).

Frecvența de Transformare (TF)

Funcțiile Frecvenței de Transformare (TF) și Răspunsului Țesutului (TR) au fost obținute din date experimentale *in vitro* observate pentru transformare oncogenică și supraviețuire pentru celule de șoareci C3H 10T1/2 expuse la particule încărcate de diferite LET-uri (Bettega și colab, 1992; Miller și colab., 1995) și celule epiteliale traheale de șobolani (RTE) iradiate cu particule alfa emise de ^{241}Am (Kugel și colab., 2002; Poncy și colab, 2002). LET-urile particulelor încărcate utilizate în ambele studii experimentale corespund spectrului de LET ale particulelor alfa emise de urmașii radonului în epiteliul bronhial. Datele asupra transformării, mai exact frecvențele de transformare pe celulă supraviețuitoare, au fost exprimate printr-o funcție liniar-pătratică a dozei, $(\alpha D + \beta D^2)$ și datele corespunzătoare supraviețuirii au fost fitate de o funcție exponențială $\exp(-\gamma D)$, unde coeficienții α , β au fost obținuți din fitarea datelor experimentale asupra transformării și supraviețuirii menționate mai sus, iar γ reprezintă probabilitatea morții celulare (**Truță-Popa** și colab., 2003, a, b; 2005; 2007; 2008; 2009 a, b).

Dacă rezultatele pentru transformarea *in vitro* sunt exprimate ca Frecvențe de Transformare pe celula supraviețuitoare (TFS), pentru predicții ale cancerului pulmonar la oameni este necesară Frecvența de Transformare pe celula expusă, *in vivo* (Hofmann, **Truță-Popa**, Fakir H, 2006; **Truță-Popa** et al., 2008, a). Relația dintre aceste doua frecvențe de transformare este:

$$TFE(D) = TFS(D) \cdot \exp(-\gamma \cdot D) = (\alpha \cdot D) \cdot \exp(-\gamma \cdot D)$$

Răspunsul Țesutului (TR)

Această etapă realizează legatura dintre transformarea *in vitro* pentru celule singulare și transformarea *in vivo* în țesut, sau altfel spus, într-un sistem de celule stem. Întâi, trebuie să considerăm tranziția de la ratele mitotice *in vitro*, λ_2 (1/zi) la ratele mitotice *in vivo*, λ_1 (1/30 zile) (**Truță-Popa** și colab., 2009, b). Apoi, tranziția de la celule singulare într-un vas Petri la un sistem de celule stem care este caracterizat de înlocuirea morții celulare programate, induse de radiație, a celulelor învecinate de către diviziunea stimulată a celulelor stem care va crește valoarea ratei mitotice de la λ_1 (1/30 zile=0.033/zi) la λ_2 (1/zi),

$$TR(D) = \{\lambda_1 + p \cdot \lambda_2 \cdot [1 - \exp(-\gamma \cdot D)]\} / \lambda_1, \text{ unde:}$$

- λ_1 este rata mitotică normală a celulelor pulmonare, pentru un timp al ciclului celular de 30 zile (BEIR VI, 1999) ($\lambda_1 = \frac{1}{\tau}$, unde τ este timpul ciclului celular, $\lambda_1 = \frac{1}{30} = 0.033/zi$), care poate crește la λ_2 , rata de diviziune în condiții de extindere a leziunilor țesutului și înlocuire celulară, corespunzătoare unui timp al ciclului celular de aproximativ o zi ($\lambda_2=1/zi$),
- p denotă probabilitatea ca celula precursoră să se dividă, ca rezultat direct al inactivării unei celule epiteliale țintă (**Truță-Popa** și colab., 2008). S-a considerat că $p=1$, aceasta însemnând că fiecare celulă epitelială moartă va forța o celulă stem să se dividă (Hofmann, **Truță-Popa** și Fakir H, 2006; **Truță-Popa** și colab., 2008; 2009 b).

Cu alte cuvinte, funcția TR reprezintă promoția, exprimată ca probabilitatea ca o celulă inițiată să sufere o fixare a leziunilor din faza de inițiere în timpul diviziunii, în condiții *in vivo* datorită mitozei stimulate.

Lovituri (traversări) celulare unice și multiple ale particulelor alfa

Studii asupra cancerului pulmonar indus de radiație au sugerat faptul că în cazul expunerilor prelungite, mărimea esențială pentru efectele celulare este doza pe ciclu celular (Chadwick et al., 2003). Calculele din această lucrare au fost realizate pentru celule cu timpul (ciclul) celular mediu (τ) de 30 de zile (BEIR VI, 1999). În timp ce numărul de lovituri celulare crește proporțional cu doza asupra țesutului sau organului, doza medie primită de celulele traversate rămâne constantă până când loviturile multiple ale particulelor alfa încep să joace un rol mai important (**Truță-Popa** et al., 2008, a). Această observație pune sub semnul îndoielii aplicabilitatea dozelor medii pentru radiația alfa la nivel celular, unde își au originea efectele radiobiologice, la doze suficient de mici și astfel, doza medie (D) va fi înlocuită de frecvența loviturilor singulare și multiple ale particulelor alfa. Pentru un număr mediu dat de lovituri celulare (\bar{H}) pe ciclu celular în timpul perioadei totale de expunere (T), echivalent cu doza medie D , numărul efectiv de lovituri unice și multiple (P_n), livrând o doza medie D_n unui nucleu traversat dintr-o celulă bazală sau secretoare în timpul vieții acestor celule, au fost selecționate dintr-o distribuție Poisson:

$$P_n = \frac{\bar{H}^n \cdot e^{-\bar{H}}}{n!}$$

$$\bar{H} = \frac{N_h}{N_0}$$

unde: $N_h = \frac{D}{D_c}$ este numărul de lovituri, N_0 este numărul de cicluri celulare din perioada de

expunere considerată (T), $N_0 = \frac{T}{\tau}$ și $\overline{D_c}$ este doza celulară medie pe lovitură (Hofmann,

Truță-Popa and Fakir, 2006; **Truță-Popa** et al., 2008, a, b; 2009, b). Formulată în termeni de lovituri celulare, modelul TF-TR simulează astfel intersecția particulelor alfa cu celulele bronhiale într-o anumită perioadă de expunere (Hofmann, **Truță-Popa** și Fakir, 2006; **Truță-Popa** et al., 2008, a, b; 2009, b).

Modelul carcinogenezei radiației (modelul TF-TR)

Considerând toate aspectele discutate anterior, riscul de cancer pulmonar indus de radon va fi simulat cu modelul Frecvența de Transformare-Răspunsul Țesutului, dat de următoarea relație:

$$R(D) = C \cdot \sum_{i=1}^n TFS(D_n) \cdot \exp(-\gamma \cdot D_n) \cdot [\{\lambda_1 + \lambda_2 \cdot p \cdot [1 - \exp(-\gamma \cdot D_n)]\} / \lambda_1] \cdot P_n$$

unde

- C este un factor de scară ce leagă numărul de celule transformate la doza D de apariția unei tumori bronhiale observabile. C a fost derivat din studii epidemiologice.
- $D_n = n \cdot \overline{D_c}$. Am considerat $\alpha=1$, $\gamma=1.298 \text{ Gy}^{-1}$ (Kugel și colab, 2002) și $\overline{D_c}=0,33$ pentru celule cu un diametru nuclear de 9 μm , și $\text{LET}=130 \text{ KeV}/\mu\text{m}$ (Hofmann, **Truță-Popa** și Fakir H, 2006; **Truță-Popa** și colab., 2008, c; 2009, b).

Aplicarea modelului TF-TR riscului de cancer pulmonar se bazează pe presupunerea că nu există diferențe semnificative în forma funcțiilor transformării și a morții celulare între condițiile de iradiere *in vitro* și *in vivo*, deși valorile lor relative pot diferi substanțial.

CAPITOLUL 3.

EPECTELE RADIAȚIILOR ALFA LA INTERACȚIUNEA CU PLĂMÂNII

3.1. EFECTE CELULARE DIRECTE

Obiectivele subcapitolului “Efecte celulare directe” au fost împărțite în trei categorii: 1) *investigarea rolului loviturilor particulelor alfa unice și multiple în cazul celulelor epiteliale bronhiale expuse la particule alfa de către urmașii radonului ^{218}Po și ^{214}Po* , 2) *corelarea frecvenței loviturilor particulelor alfa cu incidența cancerului pulmonar rezultat, în cadrul unui model frecvență de Transformare-Răspunsul Țesutului (TF-TR)*, bazat pe efecte radiobiologice celulare experimentale și 3) *investigarea distribuției neuniforme a*

depunerilor particulelor alfa în regiunea punților carenale, integrând efectul punctelor fierbinți în modelul TF-TR .

3.1.1. Simularea loviturilor unice și multiple ale particulelor alfa asupra celulelor și volumelor de țesut

La nivel de țesut, expunerile la doze joase de particule alfa sunt caracterizate de un număr relativ mic de celule traversate de particulele alfa deși energia primită de către celulă în urma acestei interacțiuni este mare (Hofmann, **Truță-Popa**, Fakir H, 2006, **Truță-Popa** et al., 2008, a). În contrast cu radiația cu Transfer Liniar de Energie (LET) jos, unde multe, sau chiar toate celulele primesc o energie celulară destul de joasă, efectele dozelor joase ale radiației cu LET înalt, precum particulele alfa, sunt caracterizate de un număr mic de celule traversate de particule alfa singulare, pe când cele mai multe celule ale acestui țesut nu sunt lovite deloc (Hofmann și colab., 2004). Dacă mărim doza de expunere a organului sau a țesutului, numărul de lovituri celulare crește, în timp ce doza medie primită de către celula traversată rămâne constantă, lucru valabil până în momentul când loviturile particulelor încep să joace un rol mai important (**Truță-Popa** și colab., 2008). Astfel, doza medie (D) a fost înlocuită cu frecvența de lovituri singulare și multiple a particulelor alfa (vezi Capitolul 2, detaliile modelului TF-TR). Pentru un număr mediu dat de lovituri celulare în timpul vieții celulelor bronhiale, numărul efectiv de lovituri unice sau multiple ce furnizează o doză medie nucleului celulei bazale sau secretoriale traversate a fost selectat dintr-o distribuție Poisson (Hofmann, **Truță-Popa** și Fakir H, 2006). Loviturile particulelor alfa asupra celulelor au fost considerate a fi uniform distribuite de-a lungul unei perioade de expunere definite în studiile utilizate în această (Hornung și Meinhardt, 1987; Darby și colab., 2006; Monchaux, 2004; Tomasek și colab., 2008).

În calcularea riscului indus de expuneri joase la radon deci, efectul biologic indus de o singură particulă alfa are un rol fundamental, de aceea în ecuația modelului am utilizat distribuția Poisson, aplicată datelor experimentale doză-răspuns anterior selectate. Această metodă ne permite evaluarea riscului (proporțional cu frecvența de transformare oncogenică) în funcție de numărul mediu de lovituri ale particulelor alfa asupra celulelor de interes.

Contribuția loviturilor unice și multiple la riscul cancerigen este ilustrat în Figura 1, pentru frecvențele de transformare oncogenică, reprezentând faza inițierii.

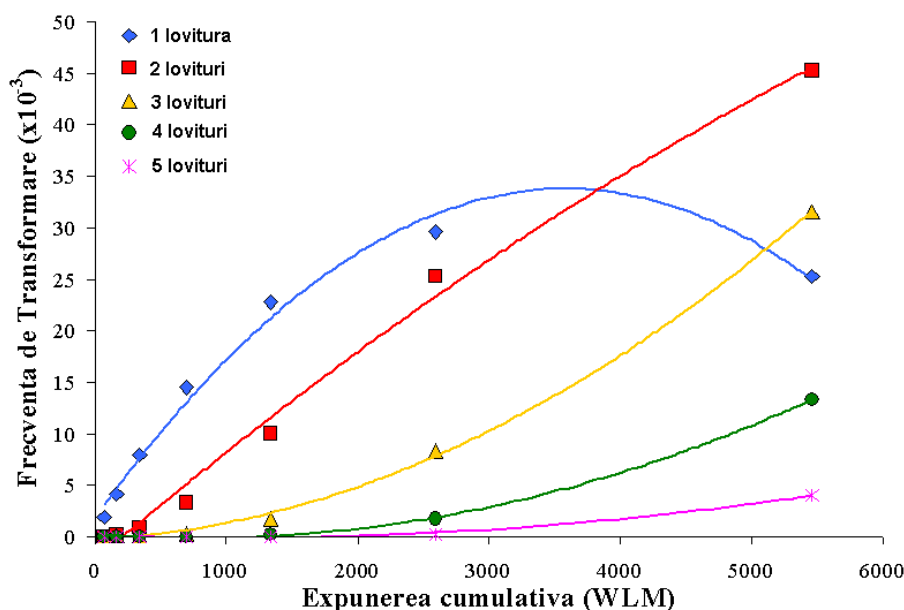


Figura 1. Frecvențele de Transformare (TF), ce rezultă din lovituri celulare unice și multiple, reprezentate în funcție de expunerea cumulativă

În timp ce loviturile unice produc o relație liniară doză-răspuns la nivele joase de expunere la radon (Figura 1), loviturile multiple pot juca un rol mai important la expuneri cumulative mai înalte, conducând în final, la o relație aproape liniară doză-răspuns de-a lungul întregului interval de expunere (Hofmann, **Truță-Popa** și Fakir H, 2006). Dacă, totuși, sunt necesare lovituri multiple pentru inducerea cancerului pulmonar (Brenner, 1992), atunci se poate aștepta o curbă doză-efect subliniară în domeniul expunerilor joase.

Frecvențele de transformare datorate loviturilor multiple cresc într-o manieră subliniară, la fel ca în datele experimentale din experimentele cu micro-raze (Miller și colab., 1999). Simularea loviturilor celulare unice ale particulelor alfa a constituit un pas important în dezvoltarea unei microraze formate dintr-o singură celulă care face posibilă, pe de o parte, expunerea unei populații cunoscute de celule dintr-o populație la un număr exact de particule alfa (una sau mai multe) și pe de altă parte, estimarea transformării oncogenice, permițând astfel, estimarea efectelor interacțiilor individuale ale particulelor alfa cu celulele epiteliale bronhiale (Sawant și colab., 2001,a). În acest sens sunt relevante rezultatele raportate de Sawant și colab. 2001,a), și anume că frecvența de transformare indusă este aceeași în cazul când numai 10% din celule sau celulele dintr-un vas ca și atunci când toate celulele au fost expuse la același număr de particule α , sugerând un efect bystander. Același experiment sugerează că atunci când numai 10% din celule au fost expuse la exact o singură particulă alfa, rata transformării oncogenice induse a fost semnificativ mai mare decât cea observată atunci când toate celulele au fost expuse la o singură particulă alfa, de aproximativ două ori. Aceasta sugerează că doze joase de expunere rezidențială la radon ar avea un impact semnificativ asupra riscului de cancer pulmonar pentru populația generală.

Pentru a considera și potențiale efecte bystander, care au fost observate în studii celulare *in vitro* (Sawant și colab., 2001,a), loviturile particulelor alfa au fost de asemenea simulate pentru volume țintă mai mari din epiteliul bronhial, constând dintr-o colecție de celule, în acest fel măbind semnificativ numărul de lovituri multiple.

Predicțiile cancerului pulmonar pentru o colecție de celule dintr-un volum de țesut sferic, cu diametru de 60 μm sunt comparate în Figura 2 cu predicțiile pentru celule singure, izolate (Hofmann, **Truță-Popa** și Fakir H, 2006). Așa cum e ilustrat în Figura 1, un număr mai mare de lovituri multiple în acest volum de țesut produc un răspuns subliniar, conducând în final la un răspuns liniar-pătratic de-a lungul întregii perioade de expunere (Hofmann, **Truță-Popa** și Fakir H, 2006).

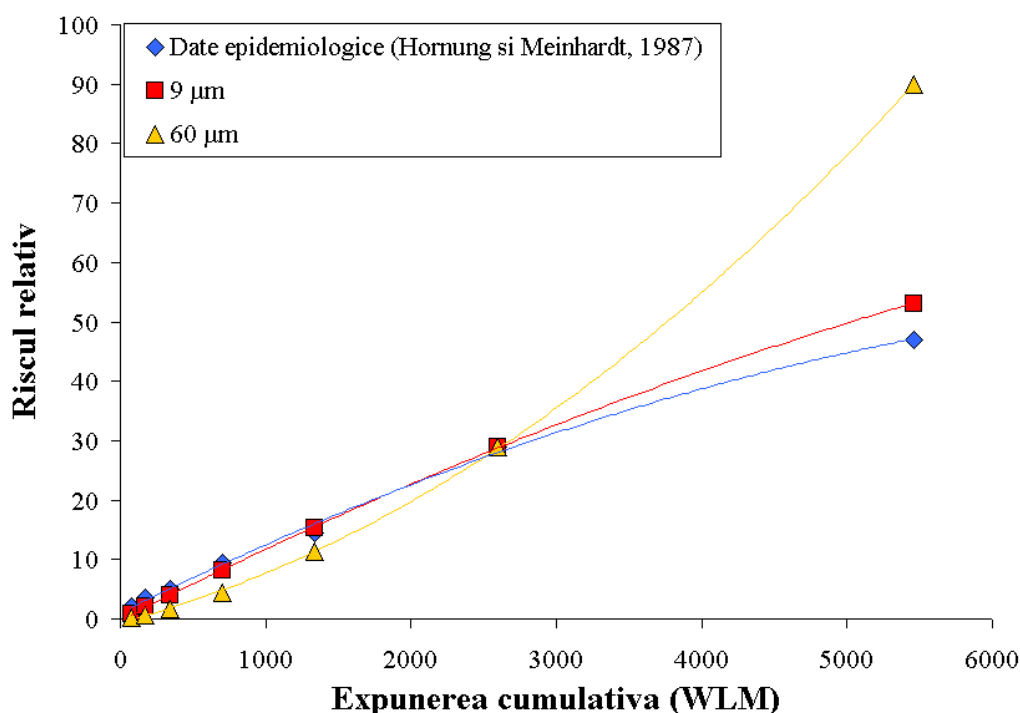


Figura 2. Compararea dintre riscul de cancer pulmonar prezis cu modelul TF-TR pentru celule individuale (cu diametru de 9 μm) și pentru un grup de astfel de celule dintr-un volum de țesut sferic, cu diametru de 60 μm .

Totuși, acordul excelent dintre predicțiile pentru celule singure, individuale și datele epidemiologice (Figura 2) sugerează că efectele bystander, dacă acționează, cât de cât, în condiții *in vivo*, pot fi restricționate la un număr mic de celule adiacente (Little și Wakeford, 2002).

3.1.2. Rolul multiplicității loviturilor celulare în incidența cancerului pulmonar

Pentru a investiga rolul multiplicității loviturilor celulare în incidența cancerului pulmonar, numărul de lovituri singulare și multiple au fost calculate pentru celule bazale și secretoriale din epiteliul bronhial utilizând metode Monte Carlo (Crawford-Brown și Hofmann, 1990). În prezentul studiu, au fost cercetate două condiții caracteristice de

expunere: i) o expunere cumulativă de 20 WLM pe perioada vieții, în condiții de expunere la radiația rezidențială (BRER, 1991) și ii) o expunere cumulativă de 578.6 WLM de-a lungul unei perioade de lucru de 4 ani, reprezentând expunerea medie măsurată în minele din Colorado Plateau (BEIR VI, 1999). Densitățile sursei de suprafață ale emisiilor de particule alfa au fost: 3.3×10^4 (^{218}Po) și 3.9×10^4 (^{214}Po) de particule alfa/cm² pentru expuneri cronice rezidențiale, și 1.5×10^4 (^{218}Po) și 2.2×10^4 (^{214}Po) de particule alfa/cm² pentru expuneri profesionale ale minerilor din minele de uraniu, normalizate la o expunere cumulativă de 1 WLM (Hofmann și colab., 2000). Au fost realizate calcule microdosimetrice precum numărul de lovituri și doze celulare pentru nuclee celulare cu diametru de 9 μm, localizate la 20 μm (celulele secretoriale) și 40 μm (celulele bazale) în epiteliul bronhial al generațiilor căilor respiratorii din bifurcațiile 3-4 (Mercer et al., 1991), reprezentative pentru faptul că aici au fost observate majoritatea carcinoamelor bronhiale (Hofmann, **Truță-Popa** și Fakir, 2006).

TAB. 1. Numărul de lovituri asupra nucleului în celulele secretoare și celule bazale din epiteliul bronhial în locațiile T, R₁ și R₂ ale modelului simetric al bifurcațiilor, atât pentru expuneri de interior cât și pentru expunerile profesionale din cazul minerilor (Hofmann, **Truță-Popa** și Fakir H, 2006).

Adâncimea Locației (μm)		Numărul de lovituri			
		20 WLM, 70 ani		578.6 WLM, 4 ani	
		Uniforme	Ne-uniforme	Uniforme	Ne-uniforme
T	20	1.5×10^{-3}	1.9×10^{-2}	4.2×10^{-1}	5.0
	40	6.0×10^{-4}	7.6×10^{-3}	1.7×10^{-1}	2.1
R ₁	20	8.5×10^{-4}	7.2×10^{-5}	2.3×10^{-1}	2.0×10^{-2}
	40	3.1×10^{-4}	2.6×10^{-5}	8.5×10^{-2}	7.6×10^{-3}
R ₂	20	9.6×10^{-4}	6.5×10^{-4}	2.6×10^{-1}	1.8×10^{-1}
	40	3.5×10^{-4}	1.5×10^{-4}	9.7×10^{-2}	4.2×10^{-2}

Numărul de lovituri se referă la celule individuale cu un ciclu celular de 30 de zile, iradiate de-a lungul unei perioade de expunere cumulativă date (Hofmann, **Truță-Popa** și Fakir H, 2006). Activitatea totală a urmașilor radonului, emițători de particule alfa în bifurcații, este aceeași, atât pentru distribuții uniforme, cât și pentru distribuții neuniforme. Chiar și în cazul unei distribuții uniforme a activității în bifurcație, numărul loviturilor diferă pentru cele trei poziții selecționate, datorită contribuțiilor variabile ale suprafețelor pereților opuși (Hofmann, **Truță-Popa** și Fakir H, 2006).

În cazul distribuțiilor neuniforme, distanța celulelor țintă față de acumulările de activitate de la punțile proeminente este cea care cauzează diferențele prezise în ceea ce privește numărul loviturilor din cele trei locații (Hofmann, **Truță-Popa** și Fakir H, 2006).

3.1.3. Date epidemiologice utilizate și rezultate obținute cu modelul TF-TR pe baza loviturilor celulare directe ale particulelor alfa

Datele epidemiologice pe mineri selecționate în prima etapă pentru acest studiu au fost: 1) cele raportate de Tomasek și colaboratorii (2008) pentru investigarea efectelor celulare care apar la doze joase de expunere și

2) datele pentru minerii din minele de uraniu din Colorado Plateau raportate de Hornung și Meinhardt (1987) pentru analiza efectului punctelor fierbinți care apare la doze mari de expunere. Aceste date epidemiologice au fost comparate cu predicțiile teoretice ale modelului în scopul validării acestuia și concordanța a fost foarte bună (Figura 3 și 4).

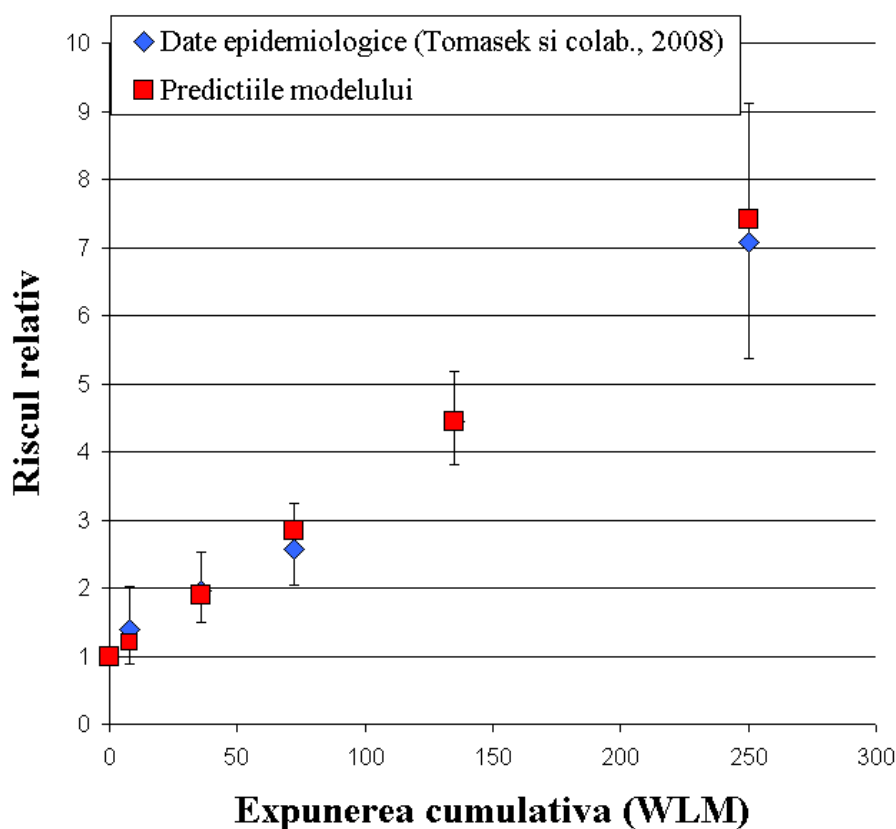


Figura 3. Predicțiile modelului comparate cu datele pentru minerii cehi (Tomasek și colab., 2008)

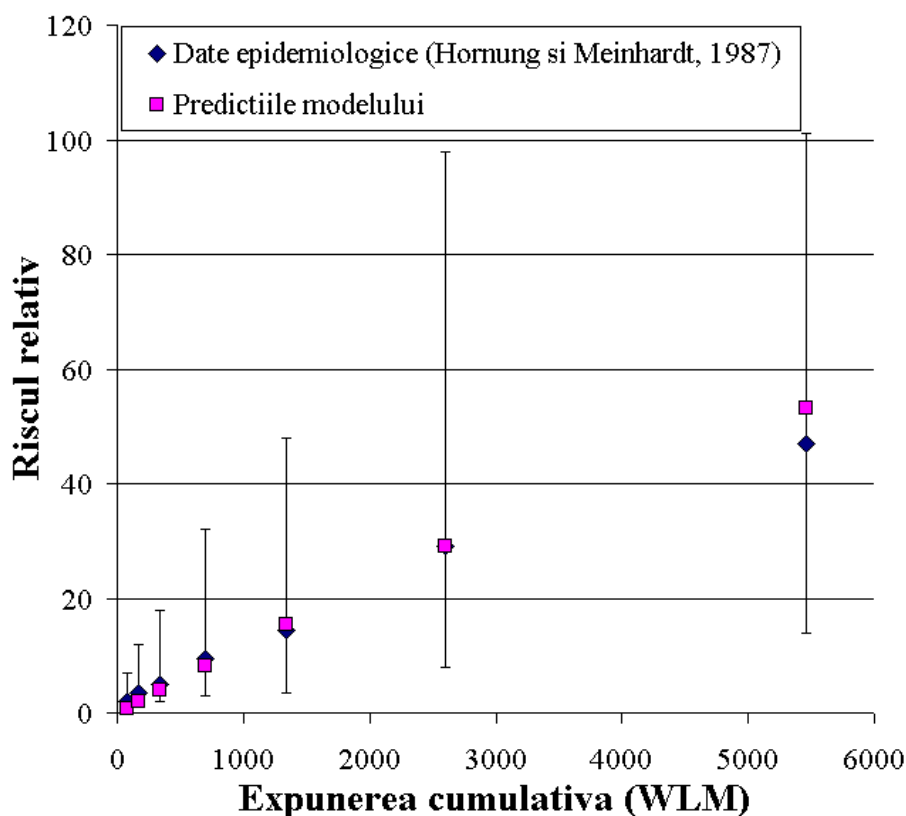


Figura 4. Comparația dintre predicțiile modelului TF-TR și datele epidemiologice raportate de Hornung și Meinhardt (1987) pentru minerii din minele de uraniu din USA

Barele verticale reprezintă limite de confidență 95% (Hornung și Meinhardt, 1987).

Pentru facilitarea comparației dintre valorile precise utilizând modelul TF-TR cu datele epidemiologice raportate am adoptat următoarele metode:

- 1) pentru conversia datelor epidemiologice exprimate ca funcții de doză în WLM s-a aplicat un factor de conversie doză-expunere (CF) de 5 mGy/WLM (Hofmann, **Truță-Popa** și Fakir H, 2006), iar pentru conversia din WLM în Bq/m^3 s-a utilizat relația $1WLM=230 Bq/m^3$ raportată în Publicația ICRP 65 (1994);
- 2) pentru a facilita comparația dintre predicțiile teoretice și observațiile asupra minerilor din Platoul Colorado, toate funcțiile riscului au fost normalizate la un risc relativ de 29, pentru expunerea cumulativă de 2600 WLM (13 Gy), iar pentru minerii din Cehia, funcțiile riscului au fost normalizate la un risc relativ de 4,44, la expunerea cumulativă de 135 WLM (0,675 Gy).

Această normalizare determină factorul de scalare C din ecuația modelului, care ne permite să examinăm forma curbei doză-efect la diferite condiții de expunere. Normalizarea a fost introdusă deoarece rolul principal al acestui studiu a fost de a examina forma curbei doză-efect pentru diferite condiții de expunere și nu numărul absolut de cazuri de cancer pulmonar.

3.1.4. Efectul dozei versus rata dozei

Simulările riscului de cancer pulmonar au indicat faptul că inducerea cancerului pentru expuneri continue este legată de timpul ciclului celular al celulei iradiate, manifestând astfel un efect distinct doza-rată (Hofmann, **Truță-Popa** și Fakir H, 2006). Pentru compararea predicțiilor modelului TF-TR cu informații epidemiologice disponibile în literatură au fost selecționate datele privind riscul relativ pentru minerii din minele de uraniu din SUA, raportate de Hornung și Meinhardt (1987) (Figura 5). În scopul facilitării acestei comparații, toate funcțiile riscului au fost normalizate la un RR de 29, la 2600 WLM.

Comparația dintre predicțiile modelului TF-TR cu datele epidemiologice raportate pentru minerii din Colorado Plateau (Figura 5) indică următoarele:

- i) mărimea dozimetrică potrivită în cazul expunerilor prelungite este doza pe ciclu celular în cazul celulelor bronhiale epiteliale și
- ii) doza totală, echivalentă cu o expunere acută, ar reduce cu mult riscul de cancer pulmonar la doze mari de expunere (așa cum se observă în cazul ciclului celular de 100 de zile), fenomen denumit efectul invers doză-rată (Hofmann, **Truță-Popa** și Fakir H, 2006). Într-adevăr, ciclul celular de 30 de zile considerat asigură o fitare excelentă a datelor epidemiologice pentru minerii din Platoul Colorado.

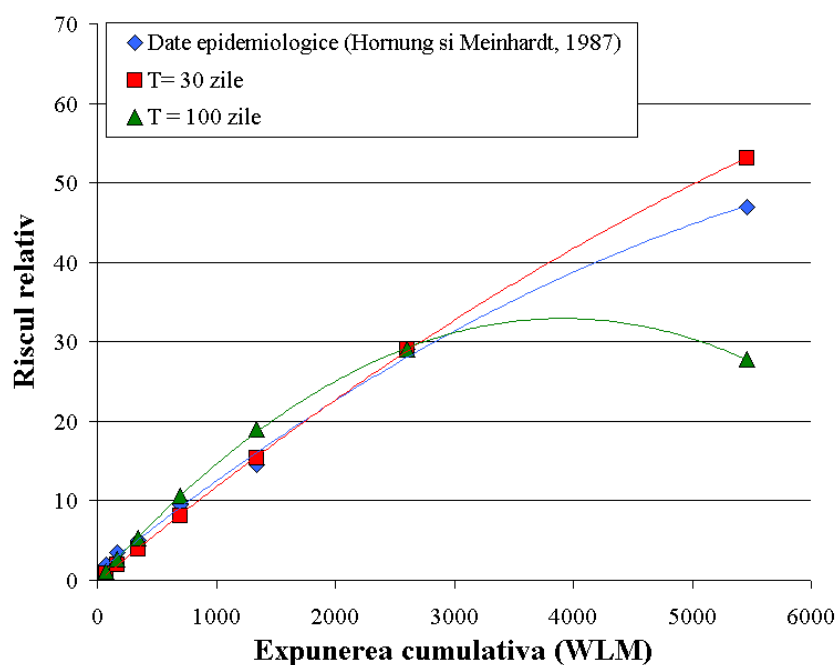


Figura 5. Comparația dintre predicțiile modelului TF-TR și datele epidemiologice raportate de Hornung și Meinhardt (1987) pentru minerii din minele de uraniu din Colorado Plateau, pentru celule țintă cu ciclul celular de 30 și respectiv 100 de zile.

Pentru expuneri profesionale mai joase, precum pentru minerii din minele de uraniu din Cehia, se poate observa același efect invers doză-rată și anume: pentru expuneri cumulative mai mari de 135 WLM, ($D=0,675$), riscul calculat cu modelul TF-TR pentru 109 cicluri celulare (fiecare ciclu având o durată de 30 de zile) este foarte apropiat de datele epidemiologice raportate de Tomasek și colaboratorii (2008) dar descrește pentru un ciclu celular mai lung (s-a presupus că acest ciclu celular acoperă toată perioada de expunere, de 9 ani) (Figura 6).

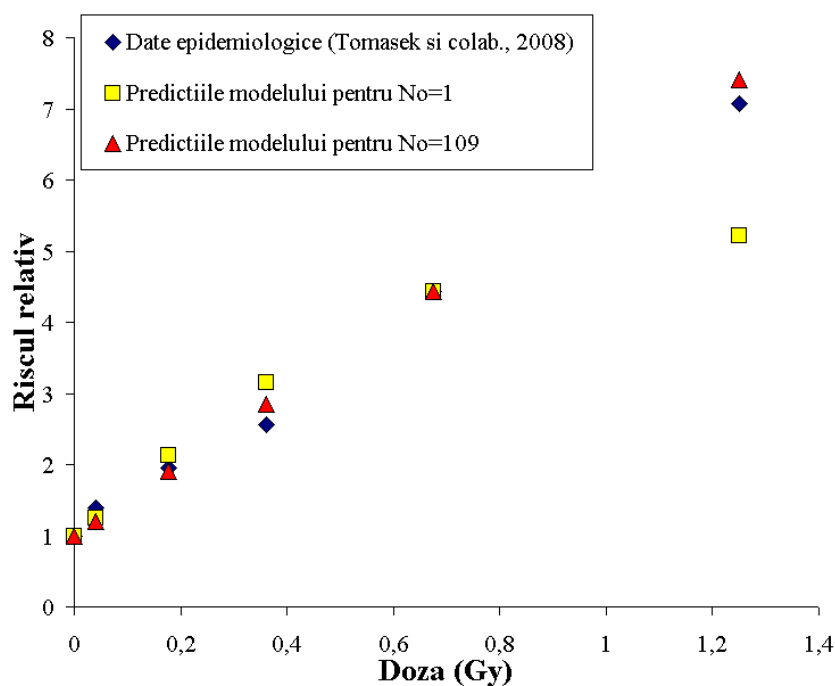


Figura 6. Riscul relativ în funcție de doză din studiul lui Tomasek și alții (2008) comparat cu predicțiile modelului TF-TR pentru $No=1$ și $No=109$, efectul invers doză-rată

Această comparație indică faptul că doza pe durata ciclului celular al celulelor epiteliale bronhiale este mărimea dozimetrică potrivită, optimă, pentru expuneri prelungite, în timp ce doza totală, echivalentă cu o expunere acută, ar reduce riscul de cancer pulmonar la expuneri mai înalte, așa cum este arătat de acel ciclu celular mai lung.

Fenomenul de descreștere a riscului odată cu mărirea ratei dozei pentru expuneri cumulative mai înalte –așa cum este indicat de rezultatele de mai sus – este numit efectul invers doză-rată sau efectul prelungirii perioadei în care trebuie administrată o anumită doză, și a fost raportată atât în date epidemiologice cât și studii pe animale în aceste condiții de expunere (Lubin și colab., 1995, a; Monchaux și colab., 1994; 2002; 2004). Predicțiile riscului relativ cu modelul TF-TR pentru expuneri cumulative la radon și diferite rate ale dozei pentru șobolani sunt în acord cu rezultatele experimentale (Monchaux, 2004), manifestând același efect invers doză-rată, doar că valorile expunerii cumulative pentru care riscul de cancer pulmonar este maxim diferă (1,16 la 200 WLM prezis cu modelul, față de

1,20 la 3000 WLM, observat experimental), dar forma relației doză-răspuns este asemănătoare (Figura 7). Oricum, predicțiile modelului pentru efectul invers doză-rată sunt în acord și cu rezultatele lui Lubin și colaboratorii (1995, a), care indică faptul că acest efect apare numai la expuneri cumulative mai mari de 50 WLM.

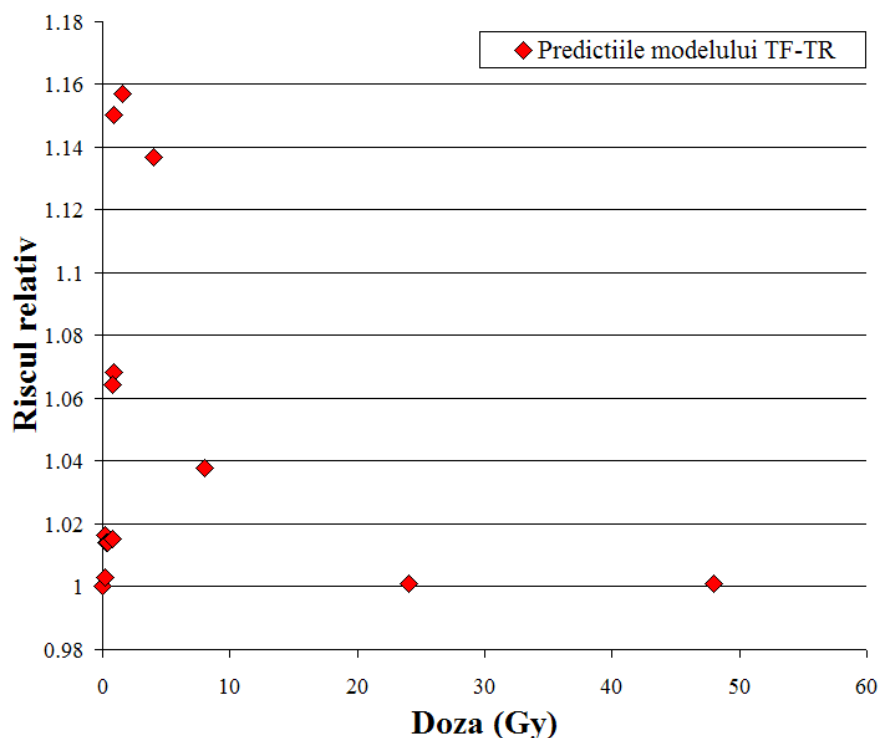


Figura 7. Efectul invers doză-rată prezis de modelul TF-TR pentru datele pe șobolani, in vivo, raportate de Monchaux (2004)

Pentru expuneri cumulative joase (mai joase decât 50 WLM), similare cu cele rezidențiale, rezultatele obținute nu au arătat un efect invers doză-rată deoarece la astfel de doze joase, probabilitatea ca o celulă bronhială epitelială să fie traversată de mai mult decât de o singură particulă alfa este mică, astfel neexistând posibilitatea interacțiunii loviturilor multiple (Lubin și colab., 1995, a). Acest fapt suportă ipoteza că la doze joase, riscul de cancer pulmonar este guvernat de rata la care este administrată doza, nu numai de expunerea cumulativă totală. Nu ar trebui neglijată posibilitatea ca riscul radiației la rate ale dozei și doze joase să nu fie prezis realist de teoria curentă fără prag, după cum s-a putut observa într-un experiment în care incidența cancerului pulmonar a fost mai mică pentru șobolani expuși la doze și rate mici de particule alfa (25 WLM) decât incidența în grupul de control (Morlier și colab., 1994; Monchaux și Morlier, 2002).

Extrapolarea datelor celulare experimentale in vitro la condiții de expunere in vivo cât și Extrapolarea de la doze înalte la doze joase, probabilitățile de transformare oncogenică corelate versus necorelate, precum și parametrii expunere-dozimetrie au fost de asemenea, studiate în capitolul 3 al tezei.

Extrapolarea de la expuneri mai înalte la radon la expuneri mai joase este, de asemenea, influențată de **efectul invers doză-rată**, efect ce apare la expuneri ce corespund traversărilor multiple ale particule alfa într-o celulă (peste 100 WLM) și este responsabil pentru creșterea probabilității de transformare oncogenică *in vitro* sau cancerogenezei *in vivo* atunci când o doză totală dată se administrează într-o perioadă mai lungă de timp (BEIR VI, 1999). Pentru expuneri joase, rezidențiale, efectul invers doză-rată nu se mai manifestă deoarece în aceste domenii de expuneri domină traversările singulare ale particulelor alfa (Hofmann, **Truță-Popa** și Fakir, 2006), după cum se poate observa în următorul grafic:

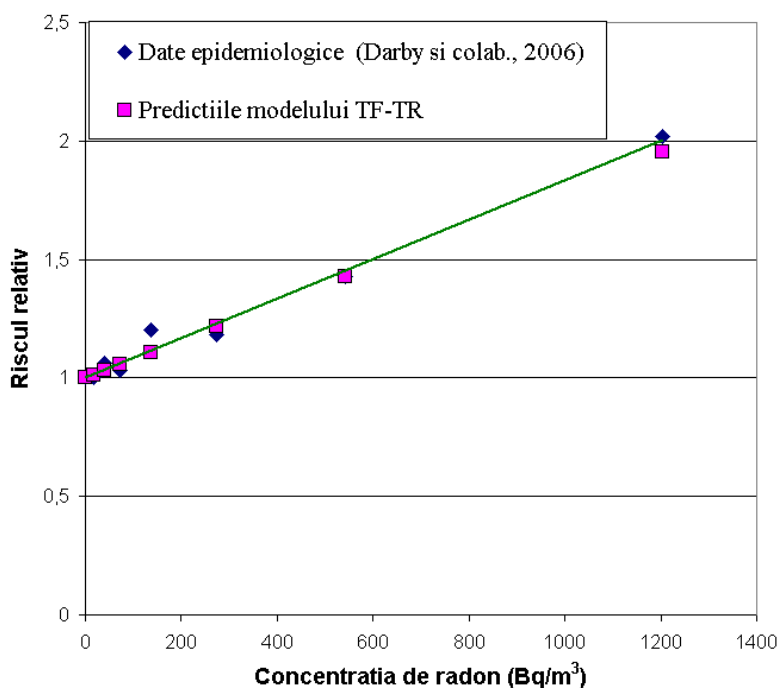


Figura 8. Predicțiile modelului comparate cu datele rezidențiale europene și ipoteza liniară fără prag

Datele rezidențiale europene (Darby și colab., 2006), predicțiile modelului și ipoteza liniară fără prag (LNT) reprezentate în Figura 8 indică o relație liniară între riscul relativ de cancer pulmonar și expunerea la radon (concentrația). Pentru a facilita comparația predicțiilor modelului cu aceste date epidemiologice, toate funcțiile riscului au fost normalizate la un risc relativ de 1,43 la 542 Bq/m³. Acordul excelent între riscul relativ observat și cel prezis cu modelul TF-TR ilustrează rolul dominant al loviturilor unice al particulelor alfa în cazul expunerilor rezidențiale.

Impactul distribuției neuniforme a dozei și efectul punctelor fierbinți

Determinarea sau cuantificarea efectelor surselor interne de iradiere implică dificultăți, una dintre aceste dificultăți fiind distribuția neuniformă a dozei în organe sau țesuturi (WHO, 2001). Depunerea urmașilor radonului în căile respiratorii manifestă un caracter foarte neomogen. S-a observat că acumulările de activitate în regiunea de ramificație a bifurcațiilor

căilor respiratorii bronhiale produce puncte fierbinți (“hot spots”) ale loviturilor particulelor alfa. Astfel, un volum mic de celule bazale și secretoriale din această regiune pot primi doze substanțial mai mari (chiar și de câteva ordine de mărime mai mari) decât celulele localizate în alte părți ale epiteliului bronhial al căilor respiratorii umane, sugerând că lovituri multiple ale particulelor alfa pot apărea în principal la punțile carenale, în special în cazul expunerilor minerilor din minele de uraniu (Hofmann, **Truță-Popa** și Fakir H, 2006).

Cercetarea prezintă analizează, pe lângă alte aspecte, efectul punctelor fierbinți asupra frecvențelor de transformare induse de radon în estimarea riscului de cancer pulmonar. Astfel, s-a considerat că doza medie, D , primită de celulele localizate în alte părți ale căilor respiratorii tubulare și în formă de Y este de 10 ori mai mare în punctele fierbinți (D_{hs}), inducând frecvențe de transformare (TF) mai mare la în celulele situate în punctele fierbinți. Efectul combinat al acestor doze asupra frecvenței de transformare (TF_{comb}) poate fi cea mai apropiată valoare ce ar trebui utilizată în calculul riscului de cancer pulmonar. În acest sens, au fost studiate două cazuri:

(1) doza din punctele fierbinți (D_{hs}) nu este considerată în relația doză-WLM (D este egală cu produsul dintre factorul de conversie CF și WLM), deci TF_{comb} va depinde de dozele epidemiologice (D_{epid});

(2) D_{hs} este considerată în relația doză-WLM (D -WLM), deci TF_{comb} va depinde de dozele tubulare (D_{tub}). Astfel, efectul combinat al punctelor fierbinți asupra funcției de transformare (TF) indusă de expunerea la doze epidemiologice (TF_{comb}) va fi:

$$\text{pentru (1) } TF_{comb} = TF(D_{epid}) \cdot (1 - f) + TF(D_{hs}) \cdot f$$

$$\text{pentru (2) } TF_{comb} = TF(D_{tub}) \cdot (1 - f) + TF(D_{hs}) \cdot f$$

unde f reprezintă fracția efectelor punctelor fierbinți. Considerând abordarea (1), și comparând cazurile cu $f=0,1$ și $0,2$, s-a observat că TF_{comb} a crescut (la doze mai mici de 13 Gy) și apoi a scăzut mai puțin brusc (la doze mai mari de 13 Gy) pentru $f=0,1$ decât pentru $f=0,2$ față de TF_{epid} . Dacă modificăm valoarea lui p , nu se modifică forma riscului relativ final (Hofmann, **Truță-Popa** și Fakir, 2006).

Pentru compararea datelor epidemiologice cu predicțiile modelului TF-TR în care am inclus și efectul punctelor fierbinți, au fost selectate datele pentru minerii din minele de uraniu, din Platoul Colorado (Hornung și Meinhardt, 1987). Motivul pentru această alegere a fost faptul că efectul punctelor fierbinți asupra TF este mai bine observat de-a lungul acestui interval mare de doze (de la joase până la foarte înalte).

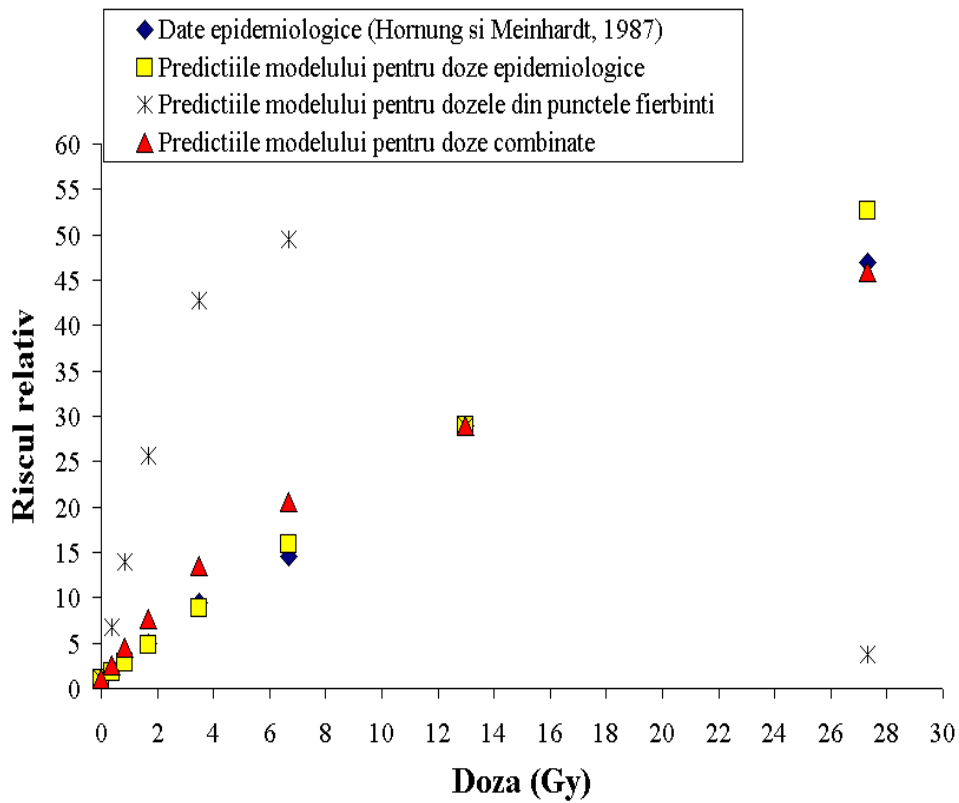


Figura 9. Datele epidemiologice (Hornung și Meinhardt, 1987) comparate cu predicțiile modelului pentru doze epidemiologice, din punctele fierbinți și doze combinate, cu abordarea (1), pentru $f=0.1$

Când D_{hs} este deja considerat în relația D-WLM (abordarea (2)), și comparăm cazurile când $f=0,1$ și $0,2$, s-a observat că pentru doze mai mici de 13 Gy, TF_{comb} are aceleași valori, iar pentru doze mai mari de 13 Gy, TF_{comb} este mai mare pentru $f=0,1$ decât pentru $f=0,2$ față de $TF_{epid.}$

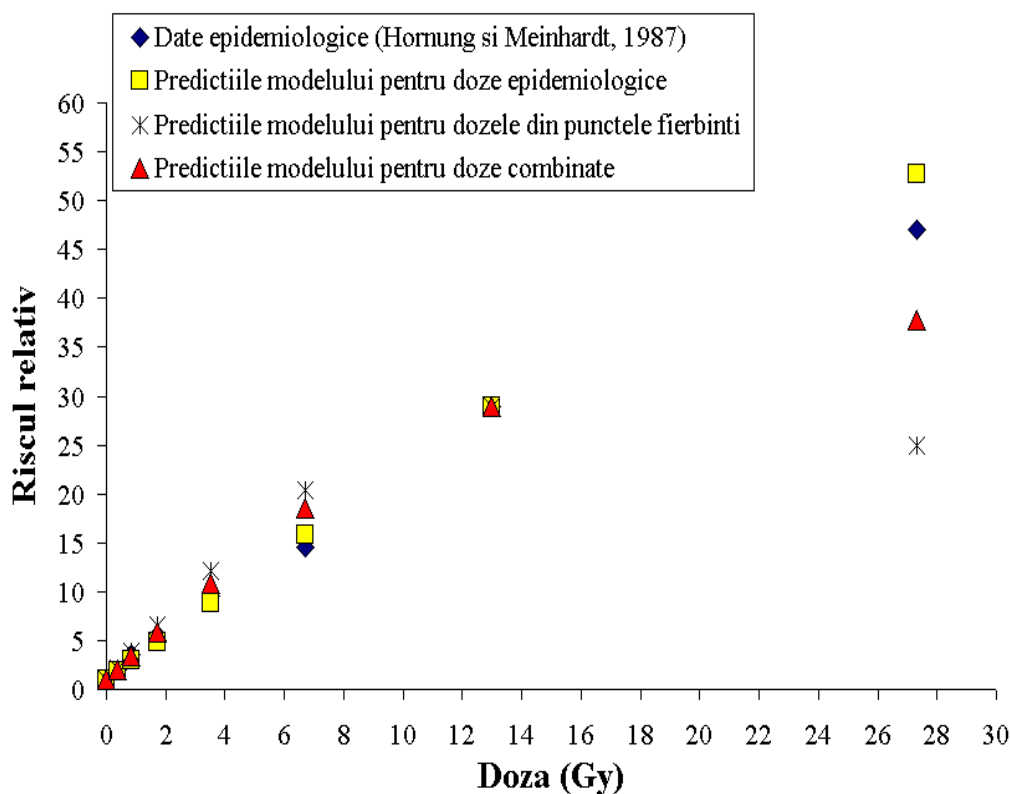


Figura 10. Datele epidemiologice (Hornung și Meinhardt, 1987) comparate cu predicțiile modelului pentru doze epidemiologice, din punctele fierbinți și doze combinate, cu abordarea (2), pentru $f=0.2$

Astfel, utilizând oricare dintre abordări, pentru o contribuție a dozei în punctele fierbinți de 10% din doza totală, rezultatele vor fi mult mai apropiate de datele epidemiologice decât pentru o contribuție de 20%. Regiunile anatomice ale punctelor fierbinți din zona punților carenale - unde expunerea, respectiv doza aplicată celulelor epiteliale este mult mai mare - au fost observate clinic ca fiind locații preferențiale de apariție a carcinoamelor bronhiale (Martonen și Hofmann, 1991).

3.2. IMPACTUL EFECTELOR CELULARE INDIRECTE CE APAR LA DOZE JOASE, ÎN ESTIMAREA RISCULUI DE CANCER PULMONAR CU MODELUL TF-TR

De zeci de ani, s-a presupus că efectele radiației cu Transfere Liniare de Energie (LET) înalte observate la nivelul organului sunt legate de efectele radiobiologice din celule sau nucleele acestora, direct lovite de particulele alfa. Recent, însă, au fost observate efecte radiobiologice în celule care nu au fost traversate de nici o particulă alfa, efecte denumite indirecte. **Obiectivul** acestui subcapitol a fost de a explora rolul efectelor celulare indirecte produse de radiație (mecanisme “bystander”, răspuns adaptativ, instabilitate genomică și

apoptoză indusă) asupra formei curbei doză-efect la doze joase și, mai exact, de a investiga dacă aceste mecanisme vor mări sau micșora riscul de cancer pulmonar la expuneri caracteristice radonului de interior, pe baza informațiilor disponibile în literatură privind aceste fenomene și a modelului TF-TR.

3. 2.1. Mecanisme bystander

O definiție generală pentru efectele bystander se referă la leziunile ce apar în celulele care nu au fost ele însele traversate de radiație, ci care au fost însă în vecinătatea unei celule direct iradiate adică efectele ce apar în celulele care au fost doar martore în momentul iradierii. Un efect bystander “dăunător” amplifică eficacitatea biologică a unei doze de radiație dată, efectiv prin mărirea numărului de celule care sunt influențate de efectele negative ale radiației în plus față de cele direct expuse (Brenner și colab., 2001). Pentru particule alfa, Sawant și colaboratorii (2001) au raportat că frecvența de transformare rezultată când numai 10% din celulele C3H 10T1/2 au fost expuse la particule alfa nu a fost mai mică decât toate celulele dintr-un vas au fost expuse la același număr de particule alfa. Aceste date pentru frecvențele de transformare în cazul celulelor fibroplaste de șoareci au fost analizate în termenii unui model microdozimetric pentru efectul bystander (Fakir și colab., 2009). La expuneri de doze joase, unde numărul mediu de lovituri este mai mic decât 1, focarele oncogenice induse de mecanismele bystander depășesc contribuția celulelor direct iradiate cu aproape un ordin de mărime, în timp ce pentru doze mai înalte, când numărul mediu de lovituri este mai mare decât 2, efectul bystander este mai puțin eficient. Ratele transformărilor induse de efectul bystander față de efectul direct pentru un număr mediu dat de lovituri au fost implementate în modelul TF-TR (**Truță-Popa** și colab., 2008, a, c).

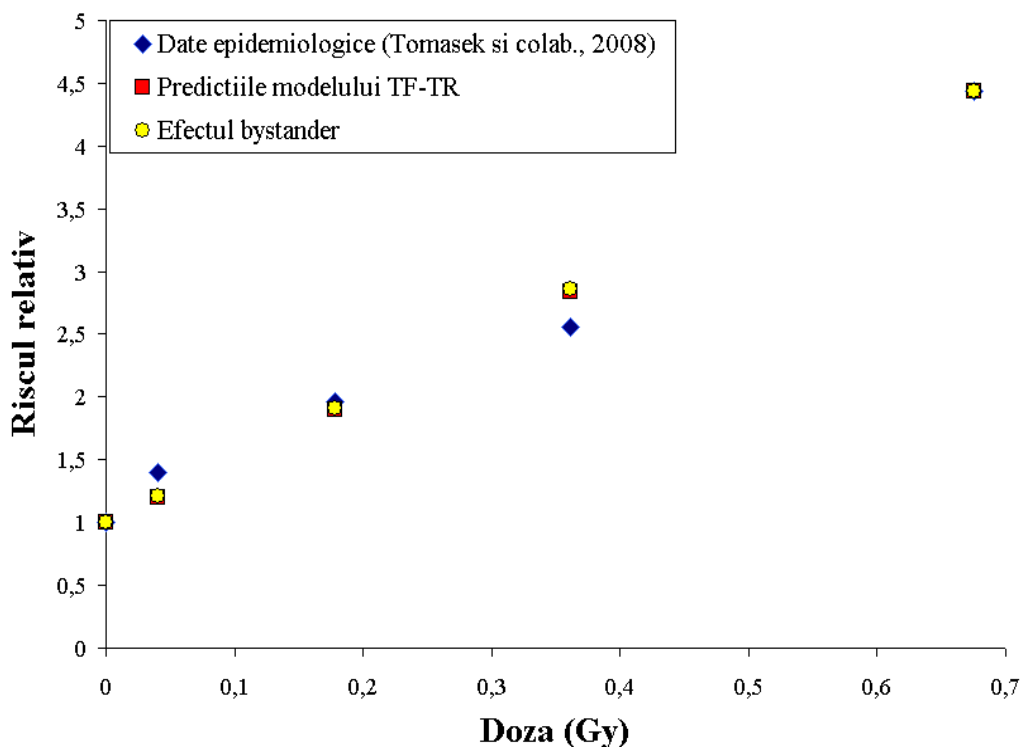


Figura 11. Ilustrarea efectului dăunător bystander asupra predicțiilor riscului de cancer pulmonar

Deoarece numărul mediu de lovituri calculat pentru minerii cehi este mai mic decât 1, efectul bystander mărește semnificativ valorile riscului. Totuși, numărul mediu de lovituri este atât de mic încât forma curbei doză-efect nu este aproape deloc afectată (Truță-Popa și colab., 2008, b, c) (Figura 11). În contrast cu efectele “dăunătoare” bystander discutate mai sus au fost, de asemenea, raportate răspunsuri “de apărare”, protectoare (Belyakov și colab., 2006). Celulele potențial lezate sau sensibile pot fi eliminate ori prin apoptoză ori prin diferențiere prematură. Belyakov și colaboratorii (2006) au observat că dacă chiar și numai o singură regiune a secțiunii multicelulare a țesutului stratului epitelial a fost lovită de particule alfa, mii de celule, în plus, au fost observate a se diferenția în rodul explantului (și astfel nu contribuie la formarea cancerului). Totuși, aceste rezultate experimentale (Belyakov și colab., 2006) nu furnizează nici o informație asupra unei potențiale dependențe de doză și astfel nu vor fi modelate în acest studiu.

3. 2.2. Răspunsul adaptativ

Răspunsul adaptativ este un alt mecanism de apărare al organismului împotriva oncogenezei (Truță-Popa și colab., 2008, c). El se referă la celulele expuse inițial la doze joase de radiație cu LET înalt, atribuind celulelor rezistență pentru o expunere ulterioară la radiație cu LET înalt sau scăzut, reducând astfel efectele joase ale radiației (Sawant și colab., 2001, b). În studiul lui Iyer și Lehnert (2002), celule fibroblaste neiradiate (HFL-1) au fost

capabile să se adapteze dacă au crescut într-un mediu în care au fost transferați supranatanți de la celule HFL-1, iradiate cu 1 cGy de particule alfa. Adaptarea s-a manifestat prin supraviețuire clonogenică crescută, după o expunere ulterioară la 10 și 19 cGy de particule α (Iyer și Lehnert, 2002). Deoarece acest studiu este singurul exemplu disponibil din literatură despre răspuns adaptativ ce implică particule alfa ca doză de provocare, aceste rezultate au fost utilizate pentru a evalua impactul lor asupra riscului de cancer pulmonar la expuneri cronice, joase, de radon. Deoarece răspunsul adaptativ afectează omorârea celulară, impactul acestui mecanism asupra riscului de cancer pulmonar calculat cu modelul TF-TR a fost considerat prin înlocuirea termenului $\exp(-\gamma \cdot D)$ cu $\exp(-k \cdot \gamma \cdot D)$, unde k este un coeficient reprezentând raportul dintre celulele direct iradiate și cele tratate, la aceeași doză D :

$$k = \frac{\gamma'}{\gamma},$$

$$\gamma' = -\frac{\ln SF'}{D}, \quad \gamma = -\frac{\ln SF}{D},$$

unde γ' și γ sunt probabilitățile de moarte celulară și SF' , SF sunt fracțiile de supraviețuire raportate în studiul lui Iyer și Lehnert (2002) pentru celule tratate și respectiv, netratate. Pe baza datelor experimentale, s-a obținut o valoare medie și anume $k = 0,28$.

Pentru a încorpora mecanismul răspunsului adaptativ în analiza datelor epidemiologice a lui Tomasek și colaboratorii (2008), au fost considerate două scenarii: i) numai dozele mai mici decât 0,2 Gy (cea mai mare valoare a dozei din studiul lui Iyer și Lehnert) sunt afectate de răspunsul adaptativ, și, ii) toate dozele mai mici decât doza de normalizare de 0,675 Gy sunt afectate de răspunsul adaptativ.

În primul caz, ilustrat în Figura 12, răspunsul adaptativ reduce semnificativ riscul de cancer pulmonar la doze joase de radon, manifestând un răspuns subliniar, în timp ce riscul peste 0,2 Gy rămâne neafectat. În al doilea caz, ilustrat de asemenea în Figura 12, riscul de cancer pulmonar este redus pentru toate dozele mai mici decât doza de normalizare. Deoarece se aplică același factor la toate dozele, normalizarea cu un factor constant nu afectează relația liniară doză-efect prezisă de model pentru efecte directe ale radiației.

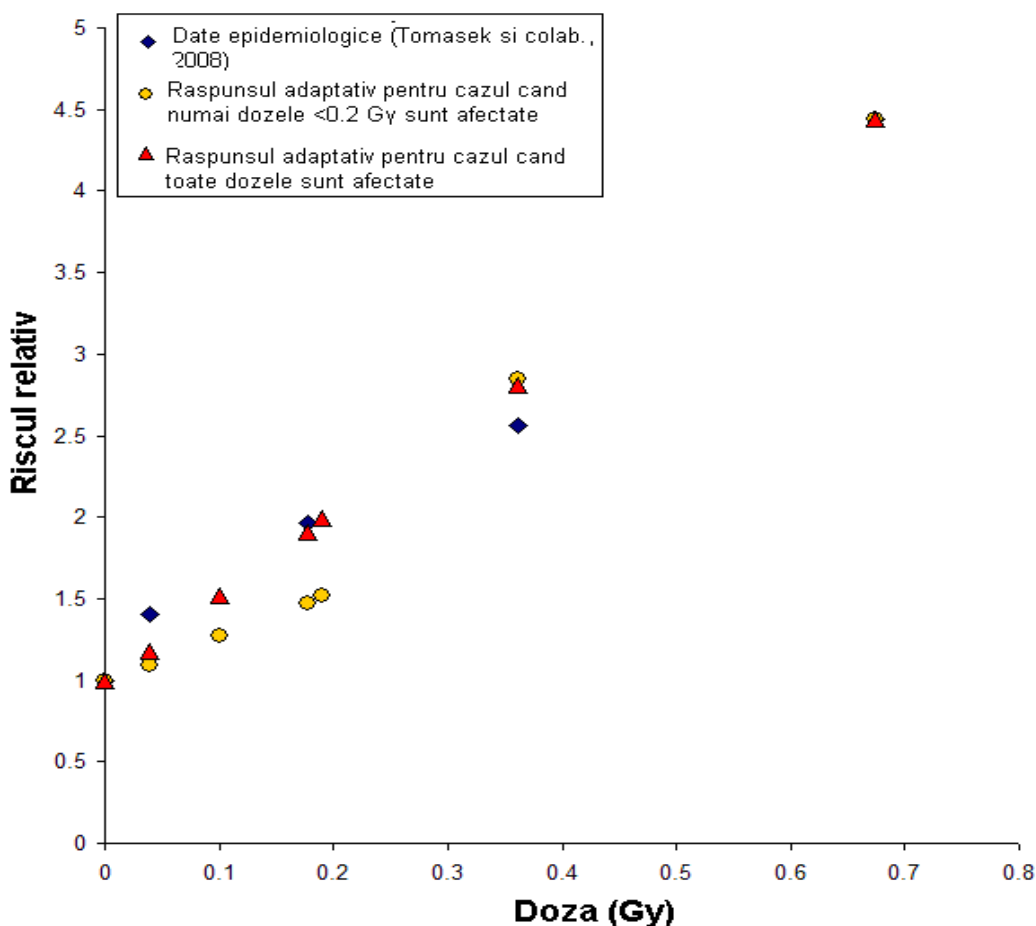


Figura 12. Ilustrarea efectului răspunsului adaptativ asupra predicțiilor riscului de cancer pulmonar

3. 2.3. Instabilitatea genomică

Instabilitatea genomică este transmisă celulelor descendente, producând leziuni celulare în urmașii celulelor iradiate chiar și după multe generații (Hall și Hei, 2003). Astfel, pentru expuneri prelungite, fiecare generație celulară este afectată atât de expunerea directă la radiație ionizantă, cât și de modificărilor genetice induse de radiație în generațiile precedente. Deoarece datele experimentale aflate la dispoziție sunt de natură calitativă și nu cantitativă privind durata acestui efect și dependența lui de doză, a fost necesară presupunerea a două scenarii diferite:

(a) efectul instabilității genetice descrește în manieră exponențială pentru un număr specificat de generații celulare, independent de doza celulară, și

(b) numărul generațiilor celulare afectate de instabilitate genomică depinde liniar de doză.

Dacă instabilitatea genomică este încorporată în modelul TF-TR, riscurile prezise pentru ambele scenarii sunt mai mari decât cel estimat pentru leziunile directe induse de radiație, la toate nivelele de expunere. Totuși, dacă normalizăm aceste riscuri la un risc relativ (RR) de 4,4 la 135 WLM (0,675 Gy) (Truță-Popa și colab., 2008, a, b), atunci cele două scenarii vor avea rezultate diferite.

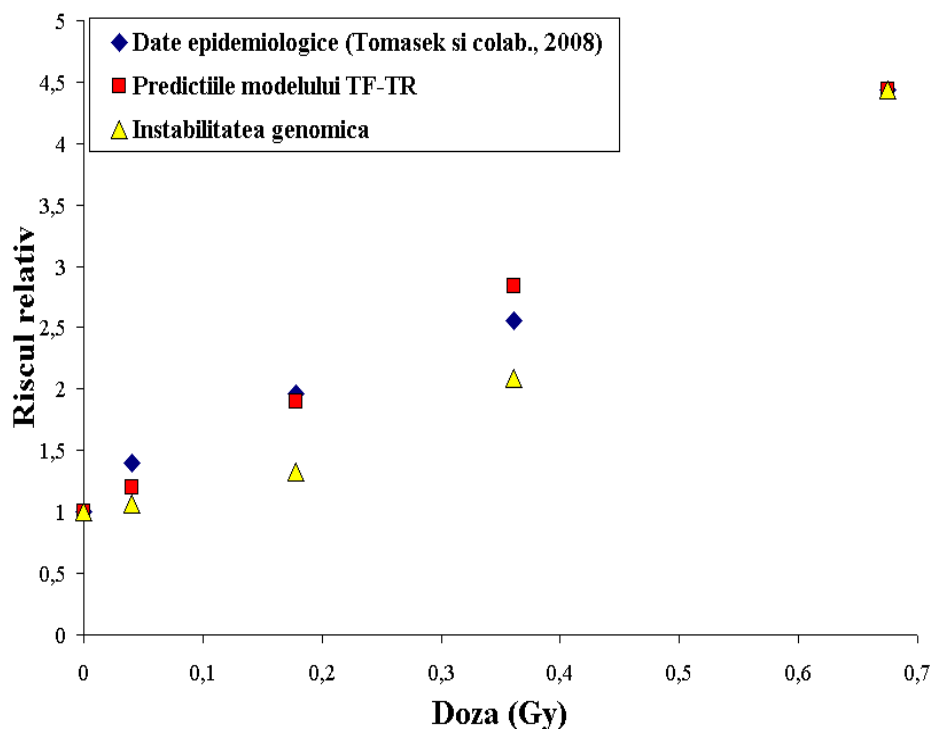


Figura 13. Ilustrarea efectului instabilității genomice asupra predicțiilor riscului de cancer pulmonar

În cazul independenței de doză (a), forma curbei doză-efect nu este afectată deloc, în timp ce dependența de doză (b) reduce riscul în regiunea dozelor joase, în comparație cu dozele mai înalte (Figura 13) (Truță-Popa și colab., 2008, a, b). Prin urmare, ambele cazuri pot fi privite ca limitele superioare și inferioare ale efectului instabilității genomice asupra riscului de cancer pulmonar.

3. 2.4. Inducerea apoptozei de către celulele învecinate

Celulele transformate oncogenic produc anioni superoxizi în microclimatul înconjurător care participă la transmiterea semnalelor între celule. Aceste semnale pot fi eliminate de către celulele din vecinătatea lor, ne-transformate, prin inducerea apoptozei intercelulare (Bauer, 2000). Anihilarea celulei prin apoptoză în țesuturi care se reînnoiesc este considerat un mecanism protector pentru organism prin îndepărtarea celulelor mutate din țesuturile care se reînnoiesc în care ar putea apărea tumori (Hendry, 1999).

Pentru a explora efectul apoptozei induse asupra transformării oncogenice, au fost selectate rezultatele experimentale raportate de Portess și colaboratorii (2007). În acest studiu, celulele transformate au fost forțate în apoptoză de către celulele ne-transformate înconjurătoare, fenomen stimulat de expunerile la doze joase de particule alfa (Portess și colab., 2007). Numărul de celule apoptotice din celulele transformate care nu au fost direct iradiate a crescut odată cu doza în intervalul dozelor joase, apropiindu-se de o valoare platou de aproximativ 20% pe la 100 mGy (Portess și colab., 2007). În timp ce acest efect descrește

riscul carcinogenic la doze peste 100 mGy cu 20%, aceasta implică, de asemenea, că apoptoza indusă este mai puțin eficace la doze joase.

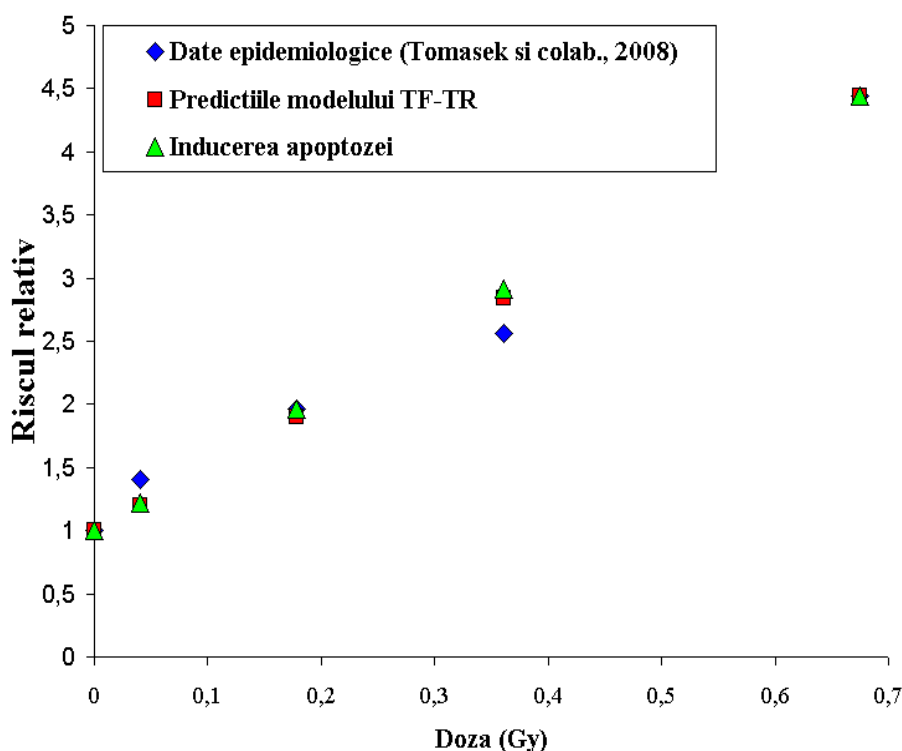


Figura 14. Ilustrarea efectului apoptozei induse de către celulele din vecinătate asupra predicțiilor riscului de cancer pulmonar

Astfel, dacă este normalizată la riscul de cancer pulmonar corespunzător la 135 WLM (sau 0,675 Gy) (Truță-Popa și colab., 2008, b), apoptoza indusă crește ușor riscul la dozele cele mai joase comparativ cu dozele mai înalte (Figura 14).

CAPITOLUL 4.

IMPACTUL FUMATULUI ȘI ESTIMAREA NUMĂRULUI DE CANCERE PULMONARE ATRIBUITE RADONULUI

4.1. EXPLORAREA EFECTELOR SINERGETICE POTENȚIALE ALE FUMATULUI ASUPRA RISCULUI DE CANCER PULMONAR INDUS DE RADON

Interacțiunea dintre urmașii radonului și fumat a fost îndelung studiată și încă nu se cunosc exact mecanismele prin care aceste două elemente cancerigene din mediul înconjurător al oamenilor acționează. Cea mai des întâlnită relație ce descrie această interacțiune este cea sinergetică și multiplicativă, abordare preluată și în această teză. Fumatul, prima cauză a cancerului pulmonar și radonul, a doua cauză recunoscută a acestui tip de cancer, vor fi analizate în acest subcapitol, în încercarea de a găsi cea mai potrivită explicație a efectului lor sinergetic în inducerea cancerului pulmonar și variantele optime ale

unor modele care să încorporeze cât mai multe aspecte ale efectelor lor biologice. În abordarea noilor modele s-au luat în considerare atât modelele acceptate de Academia Națională de Științe pentru această temă, dar și alte modele ce analizează efectul punctelor fierbinți. Rezultatele prezise cu aceste modele propuse sunt în bună concordanță cu datele epidemiologice sau experimentale.

În subcapitolul 4.1 am descris diferitele tipuri de cancer pulmonar și frecvența lor, istoricul cercetărilor în domeniul modelării sinergismului radon-fumat (abordarea Crawford-Brown, 1992; și BEIR IV, 1988), sursele de erori în studiile pentru estimarea riscului de cancer pulmonar indus de radon și fumat, componentele radioactive din tutun și fumul de țigară, noțiuni despre fumatul pasiv (ETS) în evaluarea riscului de cancer pulmonar indus de radon și fumat, comparația dintre modelul BEIR IV și BEIR VI pentru efectul sinergetic radon-fumat și am propus următoarele modele pentru estimarea riscului de cancer pulmonar indus de radon și fumat:

4.1.1 Modelul TF-TR combinat cu modelul BEIR IV pentru estimarea efectului sinergetic radon-fumat

Modelul pe care l-am considerat pentru estimarea riscului de cancer pulmonar indus de radon și fumat derivă din modelul propus de BEIR IV (1988), și anume:

$$RR(D, CS) = RR(D) \cdot RR(CS) = RR(D) \cdot (1 + b \cdot CS)$$

unde primul termen $RR(D)$ a fost calculat cu modelul TF-TR iar cel de-al doilea termen, $RR(CS)$ a fost calculat conform modelului BEIR IB, CS reprezentând numărul de țigări presupus a fi fumate pe zi, și b este o constantă egală cu 0,3/țigară/zi (valoare adoptată de Comitetul BEIR IV, 1988) (**Truță-Popa** și colab., 2010).

Combinarea modelului TF-TR cu BEIR IV sugerează posibilitatea interpretării fumului de țigară ca promotor al celulelor inițiate de radon (Hofmann et al., 1993). Motivul acestei alegeri este fundamentat de faptul că doza ridicată de radiație alfa datorată ^{210}Po din particulele de fum îmbogățite cu ^{210}Pb este suplimentată față de cea datorată dezintegrării urmașilor radonului și toronului progeny ^{218}Po , ^{214}Po , ^{212}Po , and ^{212}Bi , inhalați în procesul normal de respirație dintre fumatul țigărilor (Martell, 1983) (ambele tipuri de particule radioactive fiind depuse cu precădere în zona bifurcațiilor) (**Truță-Popa** și colab., 2010). Scopul urmărit este de a evidenția modul în care riscul relativ indus de radon și fumat depinde de durata și intensitatea fumatului (exprimate ca numărul de țigări fumate/zi).

Datele epidemiologice utilizate și rezultatele obținute cu modelul TF-TR combinat cu modelul BEIR IV

Pentru verificarea validității modelului combinat (TF-TR și BEIR IV) am înlocuit predicțiile modelului cu datele epidemiologice raportate pentru minerii din minele din Colorado (Hornung și Meinhardt, 1987), unde expunerile cumulative la radon sunt foarte mari, dar și cele raportate de Tomasek pentru minerii cehi (Tomasek și colab., 2008), unde expunerile cumulative sunt mai mici, pentru a analiza efectul dozelor joase de expunere, așa cum se întâmplă în cazul populațiilor expuse la radon rezidențial.

Vom compara efectele celor două seturi de date dar vom studia și efectul sinergetic al fumului de țigară cu radonul comparativ cu estimările riscului de cancer pulmonar făcute numai pentru expunerea la radon (Truță-Popa și colab., 2010). Am comparat riscul de cancer pentru expuneri joase, prelungite la acești agenți cancerigeni cu cel pentru expuneri mai scurte și cazul expunerilor numai la radon (Truță-Popa și colab., 2010). Întâi, am considerat cazul expunerilor minerilor din minele de uraniu din Platoul Colorado, raportate de Hornung și Meinhardt (1987) cu diferite valori pentru CS, începând cu valoarea adoptată de Crawford-Brown (1982) pentru nefumători (0,008 țigări/zi). Rezultatele sunt prezentate în figura următoare (Truță-Popa și colab., 2010):

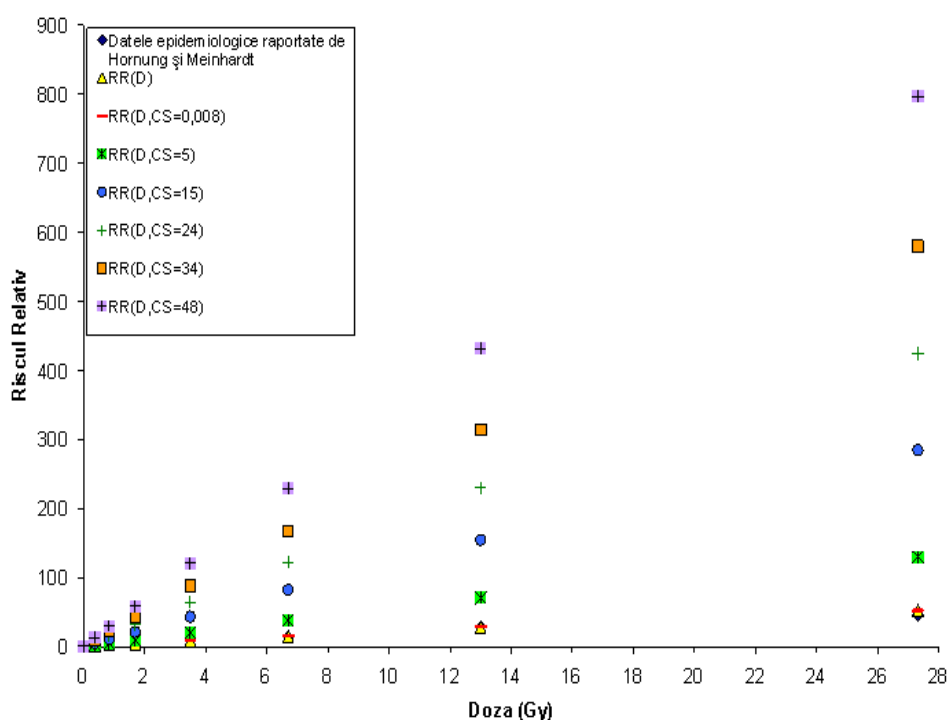


Figura 15. Estimarea riscului de cancer pulmonar indus de radon și fumat pentru diferite valori ale CS, comparat cu riscul relativ epidemiologic (Hornung și Meinhardt, 1987) și riscul calculat numai pentru radon

Creșterea valorilor riscului de cancer pulmonar indus de ambii carcinogeni cu numărul de țigări fumate/zi este evidentă și în foarte bună concordanță cu observațiile altor

studii (Hofmann și colab., 1993, a; Lee și colab., 1999; BEIR IV, 1988). Fără contribuția fumatului, riscul de cancer pulmonar este cu mult mai mic. Dacă utilizăm aceleași valori ale CS pentru datele prezentate de Tomasek (2008), pentru minerii cehi din minele de uraniu, vom avea:

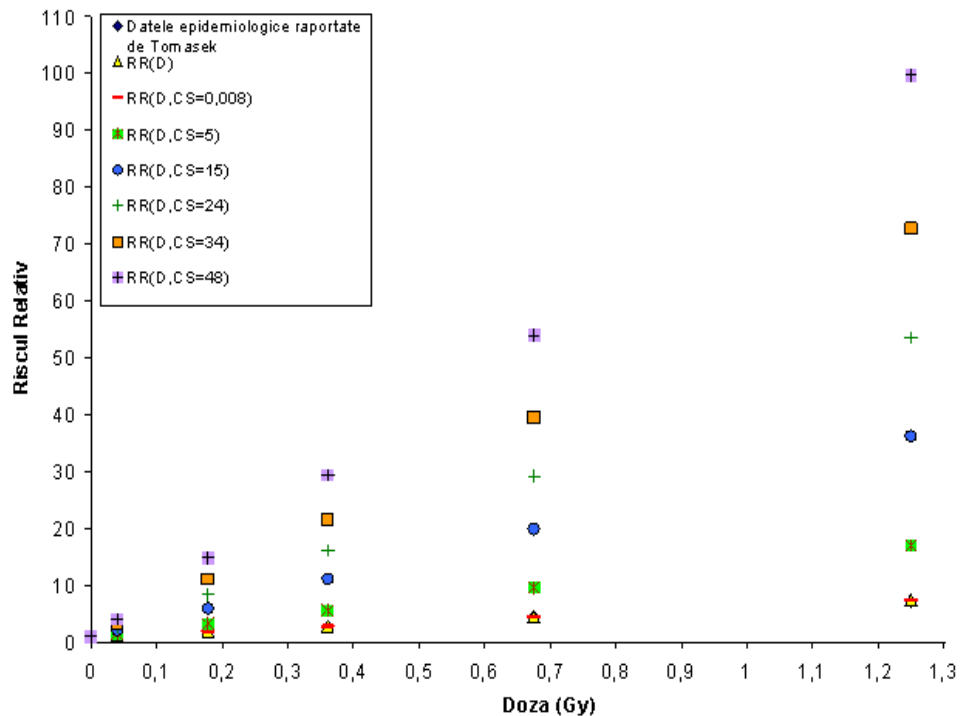


Figura 16. Estimarea riscului de cancer pulmonar indus de radon și fumat pentru diferite valori ale CS, comparat cu riscul relativ epidemiologic (Tomasek și colab., 2008) și riscul calculat numai pentru radon

Comparând valorile riscului relativ de cancer pulmonar pentru doze similare raportate în cele două seturi de date epidemiologice (estimări obținute cu modelul adoptat), efectul invers doză-rată devine evident (**Truță-Popa și colab., 2010**):

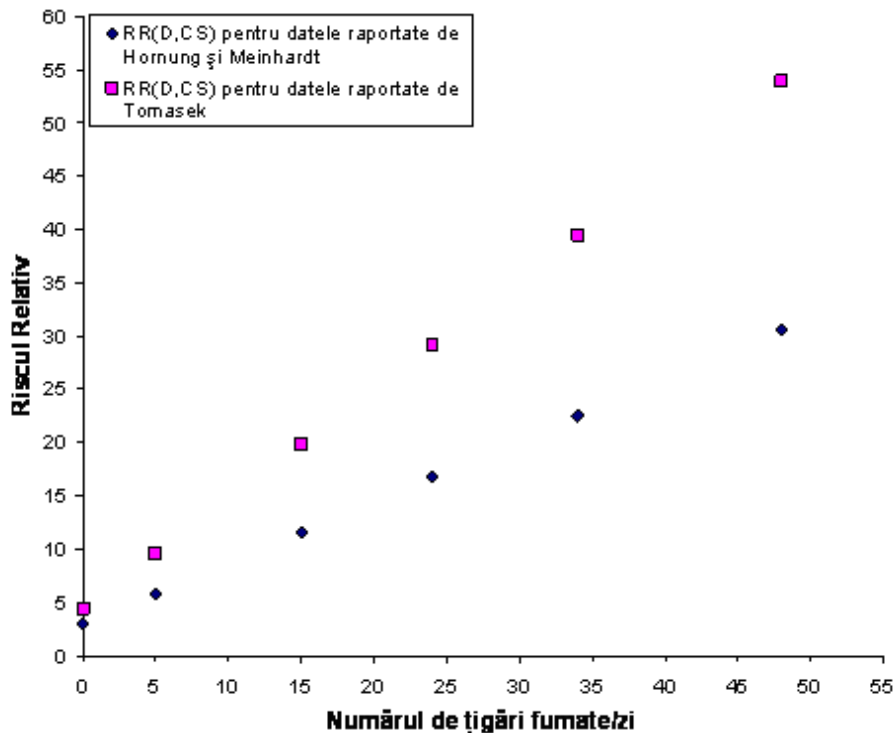


Figura 17. Estimarea riscului de cancer pulmonar indus de radon și fumat pentru doze similare pentru cele două seturi de date epidemiologice (Hornung și Meinhardt, 1987; Tomasek și colab., 2008), efectul invers doză-rată

În cazul nostru, doza de referință este 0,85 Gy pentru datele raportate de Hornung și Meinhardt (1987) care este cel mai apropiată de cea de 0,675 Gy raportată de Tomasek. Pentru primul set de date, timpul mediu de expunere este de 4 ani, iar expunerile cumulative sunt ridicate, mergând până la 5460 WLM (echivalent cu 27.3 Gy pentru factorul de conversie adoptat, $CF=0,005Gy/WLM$) (Truță-Popa și colab., 2008, a). Pentru al doilea set de date (Tomasek și colab., 2008), timpul mediu de expunere este de 9 ani, iar expunerile cumulative sunt mult mai scăzute comparativ cu cele pentru minerii din Colorado Plateau, mergând doar până la 250 WLM (echivalent cu 1.25 Gy, pentru același factor de conversie, $CF=0.005Gy/WLM$). Foarte evident deci, rata dozei pentru minerii din Cehia este mult mai mică decât pentru minerii din Colorado, dar valorile riscului relativ de cancer pulmonar cresc odată cu scăderea ratei dozei așa cum se poate observa în figura de mai sus (Truță-Popa și colab., 2010). Acest fapt confirmă teoria conform căreia expunerile la doze mai mici, pentru perioade mai îndelungate sunt mai riscante decât expunerile la doze mari pentru perioade scurte de timp, subliniind astfel că pentru expunerile populației la doze de radon rezidențial trebuie tratată cu mare seriozitate deoarece pot implica riscuri foarte mari de îmbolnăvire.

4.1.2 Asocierea dintre expunerea combinată la radon și fumat cu punctele fierbinți (“hot spots”)

Mecanismul prin care fumatul interacționează sinergetic cu radonul poate fi explicat prin mărirea concentrației de particule submicronice ale urmașilor radonului atașate particulelor de dimensiuni mari în fumul de țigară principal, depozitate selectiv în așa-numitele puncte fierbinți (“hot spots”). Aceste locații se află în regiunea punților carenale ale bifurcațiilor bronhiale (Hofmann și colab., 1993, b; Hofmann, **Truță-Popa** și Fakir H, 2006; **Truță-Popa** și colab., 2009, a). Gudoanele din fum sunt foarte greu dizolvabile în fluidele plămânilor și fixează urmașii radonului cu precădere în regiunea bifurcațiilor. În aceste condiții, va avea loc o dezintegrare substanțială înainte ca aceștia să fie curățați prin procesele pulmonare specifice (Martell, 1983; Baias și colab., 2009).

Urmașii inhalați ai radonului în timpul respirației normale în perioada dintre fumatul țigărilor contribuie major la doza de radiație alfa din zona punților carinale ale bifurcațiilor bronhiale care, împreună cu cea datorată fumului de țigară produce leziuni progresive unde particulele de fum îmbogățite cu ^{210}Pb insolubil (produse prin combustia perișorilor de tutun) sunt reținute cu mare ușurință (Martell, 1983).

Pornind de la considerațiile de mai sus, calcularea a riscului de cancer pulmonar indus de radon și fumat se poate realiza cu modelul TF-TR adoptat pentru punctele fierbinți, în Capitolul 3, model ce se bazează pe contribuția dozei excesive de particule alfa, elementul nou fiind doar cauza acestor puncte fierbinți (datorată acestor doi cancerigeni, nu numai radonului). Influența punctelor fierbinți asupra riscului total este aceeași, relația doză-efect nu se modifică.

4.2. APLICAȚII ALE MODELELOR CARCINOGENEZEI RADONULUI

4.2.1. Estimarea cazurilor de cancer pulmonar induse de radon pentru populația din zone ale Transilvaniei, pe baza modelului lui Darby

Obiectivul prezentului subcapitol a fost de a estima riscul de cancer pulmonar indus de expunerea la urmașii radonului a locuitorilor din unele zone ale Transilvaniei. Concentrațiile de radon rezidențial au fost măsurate în 667 locuințe din zona Ștei și județele Cluj, Bistrița-Năsăud, Sibiu și Alba, iar concentrațiile anuale medii corespunzătoare au fost 232, 114, 71, 62 și 161 Bq m⁻³ pentru zona Stei și județele Cluj, Bistria-Năsăud, Sibiu și, respectiv, Alba (**Truță-Popa** și colab., 2009, b; c).

Modelul liniar al lui Darby a fost utilizat pentru a simula relația doză-efect și riscul relativ de cancer pulmonar la doze joase de particule alfa specifice expunerilor la radon rezidențial. Riscurile relative prezise la nivelele de expunere măsurate împreună cu informații

asupra numărului total raportat de decese de cancer pulmonar și numărul de locuitori din aceste zone ne-au permis estimarea fracției de cancere pulmonare din fiecare zonă atribuibile radonului. Aceste procente sunt 16,67% pentru zona Ștei, 9,09% pentru județul Cluj, 5,66% pentru Bistrița-Năsăud, 4,76% pentru Sibiu și 12,28% pentru județul Alba, pentru persoane care nu au fumat niciodată (**Truță-Popa** și colab., 2009, c).

Comparând procentul cancerelor pulmonare atribuite radonului obținut pe baza modelului lui Darby (16,7%) (**Truță-Popa** și colab., 2009, c) cu cel obținut pe baza modelului TF-TR pentru Ștei (15,4%) (**Truță-Popa** și colab., 2009, b), se observă că estimările sunt mai mici cu modelul TF-TR, dar asunt totuși, foarte apropiate. Presupunând că ratele fumatului sunt similare pentru regiunile investigate (10,72% fumători bărbați și 5,95% fumătoare) (Sainz-Fernandez și colab., 2009), aproximativ 64 până la 69% din numărul anual total de decese de cancer pulmonar, stratificat după gen, ar fi atribuite radonului și apar printre fumători, iar în jur de 35 până la 44% ar fi atribuite radonului în populația de fumătoare (**Truță-Popa** și colab., 2009, c). Pentru concentrații rezidențiale de radon, relația doză-efect este liniară, după cum s-a observat în multe studii epidemiologice (ex. Darby și colab., 2006).

Numărul de cancere pulmonare datorate expunerii rezidențiale la ^{222}Rn ($N_{Rn,a}$) a fost estimat cu următoarea relație, derivată din alte studii disponibile (Catelinois și colab. 2006; Pirard și colab., 2007):

$$N_{Rn,a} = \frac{(RR - 1)}{RR} \cdot N_{T,a}$$

unde $\frac{(RR - 1)}{RR}$ este fracția de risc atribuibilă radonului (FRA), a este zona unde a fost expusă populația, RR este riscul relativ prezis de model pe baza concentrațiilor de radon și a frecvenței măsurătorilor în intervale de expunere definite, iar $N_{T,a}$ este numărul total, anual de decese de cancer din zona a , unde au fost măsurate concentrațiile de radon (vezi Tabelul 2) (**Truță-Popa** și colab., 2009, c; d).

Aceste date demografice au fost furnizate de către Institutul Național de Statistică, România (INSSE, 2009), pentru fiecare județ. S-a considerat că atât populațiile diferitelor regiuni, cât și locurile unde s-a măsurat au fost distribuite omogen între aceste regiuni (**Truță-Popa** și colab., 2009, c).

Pe baza concentrațiilor de radon măsurate în Transilvania, predicțiile riscului de cancer pulmonar utilizând modelul lui Darby sunt sintetizate în Tabelul 2 pentru diferite categorii de expunere din regiunile selectate:

TAB. 2. Concentrații de radon măsurate în zonele investigate, concentrații anuale medii de radon și predicțiile RR cu modelul lui Darby (**Truță-Popa** și colab., 2009, c; Cosma și colab., 2009)

Zona/ județ	Intervale de valori măsurate	Medii	Frecvența [%]	Concentrații de Rn medii anuale [Bq m ⁻³]	Predicțiile RR, cu modelul lui Darby
		Concentrații măsurate de Rn [Bq m ⁻³]			
Zona Stei	0-99	57	36	232	1.05
	100-199	139	34		1.12
	200-399	268	17		1.23
	400-599	471	4		1.40
	600-799	694	3		1.59
	800-1000	857	2		1.72
	>1000	1550	4		2.31
Jud. Cluj	<25	20	10	114	1.02
	25-49	38	23		1.03
	50-99	69	32		1.06
	100-199	140	20		1.12
	200-399	266	11		1.22
	400-799	592	4		1.50
	Jud. Bistrița-N	<25	16		15
25-49		38	33	1.03	
50-99		69	30	1.06	
100-199		128	16	1.11	
200-399		250	6	1.21	
Jud. Sibiu		<25	21	18	62
	25-49	40	36	1.03	
	50-99	68	31	1.06	
	100-199	144	16	1.12	
Jud. Alba	<50	38	11	161	1.03
	50-99	65	11		1.05
	100-199	127	44		1.11
	200-399	281	33		1.24

Concentrațiile anuale medii de radon pentru zonele/județele investigate au fost: 232, 114, 71, 62 și 161 Bq m⁻³ pentru zona Ștei, și, respectiv, județele Cluj, Bistrița-Năsăud, Sibiu și Alba (**Truță-Popa** și colab., 2009, c).

Presupunând că toate regiunile unde a fost măsurat radonul au istorii similare ale fumatului, și că RR pentru fumători este de aproximativ 25 de ori mai mare pentru aceștia decât pentru cei care nu au fumat niciodată (Darby și colab., 2006), predicțiile RR și numărul

de cancere pulmonare pentru cei care nu au fumat niciodată, dar și pentru fumători și fumătoare, pe baza ecuației pentru $N_{Rn,a}$ sunt listate în Tabelul 3:

TAB. 3 . Riscul relativ și numărul de cancere pulmonare atribuite radonului pentru veșnic nefumători, pentru fumători și fumătoare curente (**Truță-Popa** și colab., 2009, c)

Zona / județ	RR_{Rn} pentru veșnic nefumăt	RR pentru fumăt.	Frecv. fumăt. în pop. masc. [%]	Frecv fumăt în pop. fem. [%]	$RR_{Rn,sm}$ pt. bărbați	$RR_{Rn,sm}$ pt. femei	N_T mediu, anual	N_{Rn} printre nefum.	N_{Rn} printre fumători	N_{Rn} printre fumătoare
Ștei	1.20	30.00	10.72	5.95	3.22	1.79	5	0.83	3.45	2.20
Cluj	1.10	27.50	10.72	5.95	2.95	1.64	303	27.55	200.22	117.82
Bistrița Năs	1.06	26.50	10.72	5.95	2.84	1.58	92	5.21	59.61	33.65
Sibiu	1.05	26.25	10.72	5.95	2.81	1.56	173	8.24	111.52	62.24
Alba	1.14	28.50	10.72	5.95	3.06	1.70	144	17.68	96.87	59.08

Procentele de decese de cancer pulmonar atribuite expunerii la radon au fost derivate din numărul total, mediu anual de decese se cancer pulmonar (N_T) pentru zonele unde concentrațiile de ^{222}Rn au fost măsurate și numărul de decese atribuite radonului, atât pentru veșnic nefumători cât și pentru fumători. Procentul de 64-69% de cancere pulmonare atribuite radonului printre fumători s-a bazat pe fracția de fumători din populația investigată, adică 10,72% (Sainz și colaboratorii, 2009). Studiul SSRR99 -1999 a raportat că în 1999, în România, 39% dintre femeii erau fumătoare și 72% dintre bărbații erau fumători (Eurespir, 2009). Pentru o populație de bărbați în care aproximativ 72% sunt fumători, procentul de cancere pulmonare datorate radonului printre acei fumători ar fi aproximativ 95-96%, iar pentru o populație de femei în care aproximativ 39% sunt fumătoare, procentul de cancere pulmonare datorate expunerii la radon printre acele fumătoare ar fi de aproximativ 90-91%, valori ce sunt în foarte bună concordanță cu estimările Comitetului BEIR VI (BEIR VI, 1999).

Ratele mortalității anuale datorate cancerului pulmonar la 100.000 locuitori furnizate de Institutul Național de Statistică pentru județele investigate, din 2006 până în 2008 au fost: 44, 43, 29, 41 și 38 pentru județul Bihor, Bistrița-Năsăud, Sibiu și, respectiv, Alba (**Truță-Popa** și colab., 2009, c). Dacă considerăm județul Cluj, care are 689523 locuitori (INSSE, 2009) și o rată anuală medie a mortalității de 44 la 100.000 locuitori, numărul mediu anual de decese datorate cancerului pulmonar este 303 (**Truță-Popa** și colab., 2009, c). Riscul relativ estimat cu modelul lui Darby, pentru nefumători, în județul Cluj (calculat pe baza

concentrațiilor de radon măsurate pentru nefumători și frecvența de măsurători în intervalele de expunere definite) a fost 1,10 (**Truță-Popa** și colab., 2009, c).

Astfel, numărul de cancere pulmonare atribuite radonului, calculate cu ecuația pentru N_{Rn} pentru nefumători este 27,55 care reprezintă 9.09% din numărul de decese anuale totale datorate cancerului pulmonar pentru județul Cluj (**Truță-Popa** și colab., 2009, c). O modalitate mai simplă de calcul al procentului de cancere pulmonare induse de expunerea la radon (notat %LC), ar putea fi derivată din ecuația pentru N_{Rn} , și arată sub următoarea formă:

$$\%LC_{Rn} = (FRA) \times 100,$$

Avantajul acestei formule este că necesită doar valoarea RR, care trebuie să fie, însă, foarte precis estimată. Această metodă se pretează foarte bine atunci când datele demografice (privind numărul total de cancere pulmonare, numărul de locuitori) nu sunt disponibile, sunt greu de obținut de la Institutul Național de statistică sau când nu toate persoanele care mor de cancer pulmonar sunt înregistrate în consecință, mai ales în zonele rurale). Astfel, estimările cantitative ale riscului de cancer pulmonar cauzat de radon nu vor mai fi afectate de erorile din datele demografice și datele despre cancer, fapt deosebit de important în utilizarea proiecțiilor riscului ca bază a deciziilor din managementul riscului.

Pentru fumători, valorile RR au fost estimate a fi de aproximativ 25 de ori mai mari decât pentru nefumători (Darby și colab., 2006). Aceasta înseamnă că fumătorii expuși la concentrațiile de radon măsurate în județul Cluj ar avea un RR de 27,5 care, multiplicat cu proporția fumătorilor bărbați (10.72%) va da un risc relativ datorat radonului și fumatului ($RR_{Rn,sm}$) de 2,95 (**Truță-Popa** și colab., 2009, c). Înlocuind această valoare în ecuația pentru N_{Rn} , numărul anual total de decese datorate cancerului pulmonar printre fumătorii bărbați ar fi de 200,22 (**Truță-Popa** și colab., 2009, c).

Astfel, procentul de cancer pulmonar cauzat de expunerea simultană la concentrațiile de radon măsurate în județul Cluj și de fumat, printre bărbați, reprezintă 66,08% din totalul anual de decese de cancer pulmonar (**Truță-Popa** și colab., 2009, c), restul fiind atribuite altor cauze decât fumatul și expunerea la radon, cauze precum: fumatul pasiv, expunere profesională la anumite chimicale și radiație ionizantă, dieta și factorul genetic (Neuberger și Gesell, 2002). Procentul de decese cauzate de cancerul pulmonar atribuite radonului în fiecare zonă investigată, pentru nefumători, fumători și fumătoare, calculat în modul descris mai sus este reprezentat în Figura 18.

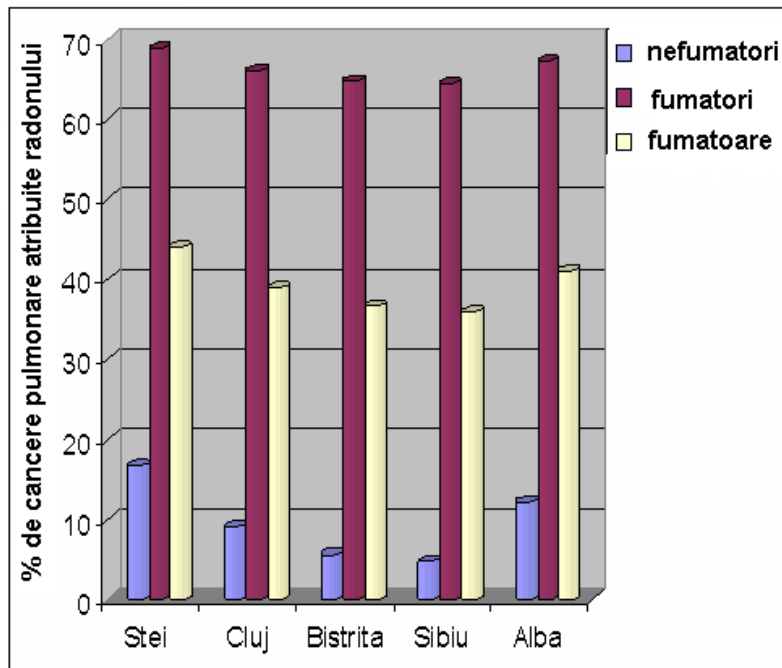


Figura 18. Procentul de decese cauzate de cancerul pulmonar atribuite radonului în fiecare zonă investigată (Truță-Popa și colab., 2009)

Metoda utilizată pentru calculul procentului de cancer pulmonare induse de radon a fost validată de comparația cu date epidemiologice raportate de Darby și colab. (2006). În studiul ei, au fost prezentate concentrațiile observate de radon, așezate pe intervale, precum și frecvența întâlnirii lor, valorile RR și numărul de cancer pulmonare pentru fiecare interval. Pe baza acestor informații, și a formulei pentru calculul lui N_{Rn} , am calculat numărul de cancer pulmonare corespunzător concentrației de radon și frecvenței de măsurători (Fig. 19):

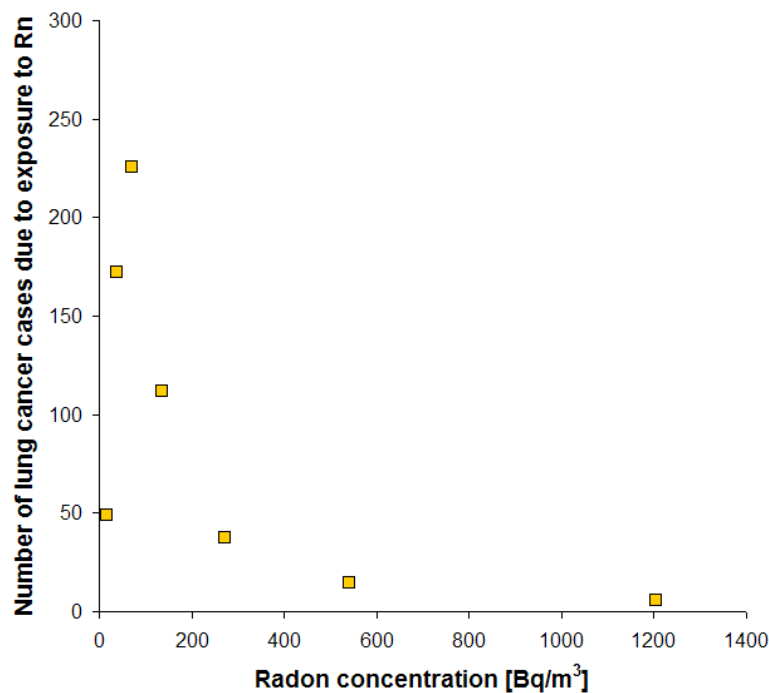


Fig. 19 Numărul de cazuri de cancer pulmonar induse de expunerea la radon pentru studiul lui Darby și colab., (2006).

Cel mai mare număr de cancere pulmonare datorate expunerii la radon au apărut în intervalul sub 100 Bq/m³, deoarece 72,5% din numărul total de cancere pulmonare au apărut, de asemenea, în această regiune. Aceasta coincide cu cea mai mare frecvență de măsurători observate ale concentrației de radon, și anume în intervalele de sub 100 Bq/m³. Am estimat valoarea medie ponderată a RR, ca fiind 1,094, pentru întreaga populație studiată, iar aplicând formula lui Catelinois și colaboratorii (2006), numărul de cancere atribuite radonului este de 616, din totalul de 21,356 persoane, pentru întreaga perioadă de expunere considerată. Aceasta corespunde unui procent de cancere pulmonare datorate radonului (%LC_{Rn}) de 8,6%. Același număr a fost obținut și cu formula pentru %LC_{Rn} valoare pe care dacă o rotunjim, se obține exact acel procent de 9% de cancere pulmonare atribuibile radonului, procent raportat de Darby și colaboratorii (2006), fiind în bună concordanță cu alte studii (Catelinois, 2006; Lubin și Steindorf, 1995, b).

4.2.2. Estimarea incidenței de cancer pulmonar induse de radon pentru șobolani, pe baza modelului TF-TR

Pentru a estima numărul de cancere pulmonare atribuite radonului pentru datele experimentale ale lui Monchaux și colaboratorii (2002; 2004), pe baza modelului TF-TR, am utilizat un factor de conversie 1WLM=0,008Gy pentru șobolani Hofmann și colab., 1993, b), precum și timpul de expunere T (zile) raportat de autor, iar durata ciclului celular considerat a fost de 30 zile (BEIR VI, 1999). În tabelul următor am rezumat predicțiile RR(D) cu modelul TF-TR pentru dozele experimentale:

TAB 4. Riscul relativ de cancer pulmonar indus de radon estimat cu modelul TF-TR pentru dozele din studiul lui Monchaux (2004)

WLM	Gy	RR(D)
0.25	0.002	1.00002
25	0.2	1.00292
25	0.2	1.01662
42	0.336	1.01396
50	0.4	1.01424
105	0.84	1.15047
107	0.856	1.06843
100	0.8	1.06432
100	0.8	1.01534
200	1.6	1.15713
500	4	1.13697
1000	8	1.03785
3000	24	1.00114
6000	48	1.00114

Tot din datele experimentale (Monchaux, 2004) se cunoaște numărul total de șobolani din fiecare categorie de expunere și numărul corespunzător de cancere pulmonare, date din care a fost posibilă estimarea frecvenței de cancere pulmonare pentru fiecare categorie. Multiplicând RR de cancer pulmonar obținut cu modelul TF-TR cu frecvența de cancere pulmonare se poate obține RR de cancer pulmonar de 1,7247 pentru întreaga populație de șobolani considerată. Cu aceste informații și formula pentru N_{Rn} , obținem numărul de cancere pulmonare atribuite radonului estimat pe baza modelului TF-TR, pentru fiecare grup în parte (Truță-Popa și colab., 2009, d). Comparând aceste predicții teoretice cu datele experimentale (Figura 20) se poate observa că acestea se află în bună concordanță, forma curbei doză-efect este aceeași, crește până la o valoare mare, apoi descrește, probabil datorită morții celulare de așteptat la doze atât de mari.

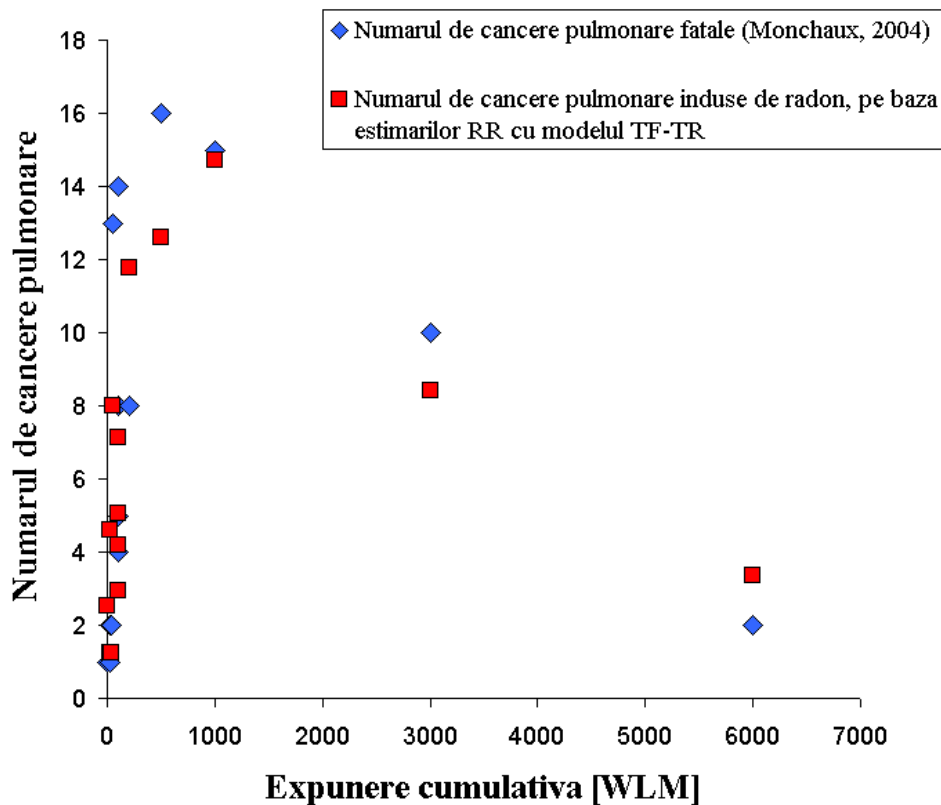


Fig. 20 Comparația dintre estimările numărului de cancere pulmonare prezise cu modelul TF-TR și numărul de cancere pulmonare fatale atribuite radonului, raportat de Monchaux (2004)

Diferențele se pot include în limitele de confidență. Faptul că numărul de cancere pulmonare prezise cu modelul TF-TR este atât de similar cu numărul de cancere fatale se poate explica prin faptul că acei șobolani au fost expuși la un singur agent cancerogen, radonul, nu și la alții factori care ar cauza, de asemenea, cancerul pulmonar (precum fumul de țigară). Obținerea rezultatelor atât de apropiate de cele experimentale, pe baza

estimărilor RR de cancer pulmonar indus de radon cu modelul TF-TR fără nici o normalizare constituie un pas foarte important al acestui studiu, validând modelul propus.

CAPITOLUL 5.

CONCLUZII

În timp ce loviturile singulare produc o relație liniară doză-răspuns la nivele joase de expunere la radon, loviturile multiple pot juca un rol mai important la expunerile cumulative mai mari, în final conducând la o relație aproape liniară doză-răspuns pe întregul interval de expunere. Frecvențele de transformare precise datorate loviturilor multiple se măresc într-o manieră subliniară odată cu mărirea multiplicității loviturilor, în concordanță cu datele experimentale *in vitro* din experimentele cu micro-raze (raza). Astfel, dacă loviturile multiple sunt solicitate (cerute, pretinse, necesare) în faza de inițiere a cancerului, atunci se poate aștepta o curba subliniară doză-efect la nivele joase de expunere.

- Simulările riscului de cancer pulmonar bazate pe datele referitoare la transformare obținute experimental indică faptul că inducerea cancerului pentru expuneri continue este în funcție de timpul ciclului celulei iradiate, astfel manifestând un efect distinct doză-răspuns. Această concluzie este în concordanță cu experimentele asupra inhalării de către șobolani, unde a fost observat un efect invers doză-rată la nivele intermediare de expunere (Cross, 1988). În timp ce rolul hotărâtor (principal) al loviturilor unice conduce la o relație liniară doză-răspuns la nivele joase de expunere, riscul de cancer pulmonar prezis pentru un grup de celule care interacționează manifestă un răspuns liniar-pătratic.
- Integrând efectul punctelor fierbinți în modelul TF-TR inițial, pentru o contribuție a dozei din punctele fierbinți de 10% din doza totală, se vor obține rezultate mult mai apropiate de datele epidemiologice decât pentru o contribuție de 20%. Astfel, presupunând că aproximativ 10% din celulele bronhiale aflate la bifurcațiile căile respiratorii primesc o doză de 10 ori mai mare, riscul relativ de cancer pulmonar pentru aceeași doză medie este numai puțin mai mare la expuneri joase, sugerând că această ipoteză ar oglindi mai exact condițiile reale.
- În cazul dozelor joase de expunere la radiație ionizantă, de exemplu la radon, predicțiile riscului de cancer pulmonar utilizând Modelul TF-TR iau de asemenea, în considerare, efecte indirecte precum mecanismele bystander, instabilitatea genomică, inducerea apoptozei și răspunsul adaptativ, care apar în mod specific la nivele joase de expunere. În general, primele două amplifică efectivitatea biologică a unei doze date de radiație, prin mărirea efectivă a numărului de celule asupra cărora are efect radiația față de cele expuse direct la radiație. Pe de altă parte, inducerea apoptozei și răspunsul adaptativ vor descrește valorile

riscului, astfel fiind considerate mecanisme de apărare ale organismului împotriva oncogenezei. Aceste observații se referă la numărul concret de cazuri de cancer, în timp ce rezultatele acestui studiu sugerează faptul că efectul lor asupra formei relației doză-răspuns pot fi diferite, fapt datorat normalizării. Astfel, instabilitatea genomică și răspunsul adaptativ cauzează o importantă reducere a riscului la doze joase iar inducerea apoptozei și efectele bystander dăunătoare cresc ușor valorile riscului. Efectele indirecte analizate în acest studiu sugerează faptul că ținta relevantă pentru efectele dăunătoare ale radiației pot fi mult mai mari decât celulele unice și anume grupurile de celule sau volume mici de țesuturi.

- Rezultatele obținute atât cu modelul TF-TR combinat cu BEIR IV cât și cu cel TF-TR pentru punctele fierbinți sunt în concordanță cu datele epidemiologice din literatură, interacțiunea dintre urmașii radonului și fumat având un efect sinergetic, multiplicativ. Creșterea valorilor riscului de cancer pulmonar indus de ambii carcinogeni cu numărul de țigări fumate/zi este evidentă și în foarte bună concordanță cu observațiile altor studii (Hofmann și colab., 1993; Lee și Lichtenstein, 1999, BEIR IV, 1988). Pentru aceleași valori ale CS, deși rata dozei pentru minerii din Cehia este mult mai mică decât pentru minerii din Colorado, valorile RR de cancer pulmonar sunt mai mari, pentru aceleași doze (**Truță-Popa et al., 2010**), efect numit și efect invers doză-rată sau efectul prelungirii duratei de expunere, raportat și în alte studii. Acest fapt confirmă teoria conform căreia expunerile la doze mai mici, pentru perioade mai îndelungate sunt mai riscante decât expunerile la doze mari pentru perioade scurte de timp, sugerând că expunerile rezidențiale la radon ale populației ar trebui luate serios în considerare pentru că ar putea implica riscuri de sănătate majore.

- RR prezis cu modelul TF-TR a fost utilizat cu succes în calculul incidenței de cancere pulmonare fatale induse de expunerea la radon pentru șobolani (Monchaux, 2004). Rezultatele teoretice și cele experimentale fiind într-o bună concordanță, chiar fără normalizare, fapt ce constituie un pas foarte important al acestui studiu, validând modelul propus. Comparând predicțiile teoretice cu datele experimentale se poate observa că acestea se află în bună concordanță, că forma curbei doză-efect este aceeași, crescând până la o valoare mare, apoi descrescând, probabil datorită morții celulare de așteptat la doze atât de mari. Faptul că numărul de cancere pulmonare prezise cu modelul TF-TR este atât de similar cu numărul de cancere fatale se poate explica prin faptul că acei șobolani au fost expuși la un singur agent cancerogen, radonul, nu și la alții factori care ar cauza, de asemenea, cancerul pulmonar (precum fumul de țigară).

- Modelul liniar al lui Darby a fost utilizat pentru a simula relația doză-efect și riscul relativ de cancer pulmonar la doze joase de particule alfa specifice expunerilor rezidențiale la radon. RR prezis pentru toate expunerile măsurate, împreună cu informații despre totalul de

cancere pulmonare pe județ și numărul locuitorilor din acele regiuni au permis estimarea numărului anual de cancere pulmonare induse de radon (NR_n) pentru nefumători și fumători (femei și bărbați) din zone ale Transilvaniei și fracția de cancere atribuite radonului. Procentul de cancere pulmonare datorate expunerii la radon a fost: 16,67% pentru zona Ștei, 9,09% pentru județul Cluj, 5,66% pentru Bistrița-Năsăud, 4,76% pentru Sibiu și 12,28% pentru județul Alba, pentru persoane care nu au fumat niciodată (Truță-Popa și colab., 2009). Presupunând că ratele fumatului sunt similare pentru regiunile investigate (10,72% fumători bărbați și 5,95% fumătoare) (Sainz-Fernandez și colab., 2009), aproximativ 64-69% din numărul anual total de decese de cancer pulmonar, stratificat după gen, ar fi atribuite radonului și apar printre fumători, iar în jur de 35- 44% ar fi atribuite radonului în populația de fumătoare (Truță-Popa și colab., 2009).

- Metoda propusă pentru calculul procentului de cancere pulmonare induse de radon a fost validată de comparația cu date epidemiologice raportate de Darby și colab. (2006). Procentul prezis de cancere pulmonare datorate radonului (%LC_{Rn}) de 8.6% este exact acel procent de 9% de cancere pulmonare atribuibile radonului, raportat de Darby și colaboratorii (2006), dacă rotunjim valoarea, și este în bună concordanță cu alte studii (Catelinois, 2006; Lubin and Steindorf 1995, c). Aceasta înseamnă că metoda propusă este bună.

În concluzie, studiul conține un pas important către un model comprehensiv care integrează mecanisme biologice esențiale ce influențează relația doză-răspuns la doze mici, dar și la doze înalte de particule alfa. Modelele propuse în acest studiu oferă, printre altele, posibilitatea evaluării riscului de cancer pulmonar indus de radon (și radon-fumat) în orice condiții de expunere, sau pot facilita estimarea numărului de cancere pulmonare (cazuri sau decese) atribuite expunerii la radon. Predicțiile modelului ar putea reprezenta o bază în elaborarea de norme pentru siguranța omului, prevăzute în ghiduri de radio-protecție.

BIBLIOGRAFIE

1. Alpen EL. Radiation Biophysics. Second edition Academic Press: San Diego, USA., 1998.
2. Baias PF, Hofmann W, Winkler-Heil R, Cosma C și Duluiu OG. Lung dosimetry for inhaled radon progeny in smokers. Radiat. Prot. Dosimetry: 1–8; 2009.
3. Bauer G. Reactive oxygen and nitrogen species: efficient, selective, and interactive signals during intercellular induction of apoptosis. Anticancer Res. 20: 4115-4139; 2000.
4. Belyakov OV, Folkard M, Mothersill C, Prise KM și Michael BD. Bystander-induced differentiation: a major response to targeted irradiation of a urothelial explant model. Mutat. Res. 597: 43-49; 2006.

5. Bettega D, Calzolari P, Chiorda GN și Tallone-Lombardi L. Transformation of C3H 10T1/2 cells with 4.3 MeV alpha particles at low doses: effects of single and fractionated doses. *Radiat. Res.* 131: 66-71; 1992.
6. Board on Radiation Effects Research (BRER). Commission on Life Sciences. National Research Council Comparative dosimetry of radon in mines and homes. Panel on Dosimetric Assumptions Affecting the Application of Radon Risk Estimates. National Academy Press: Washington D.C.; 1991.
7. Brenner DJ. Radon: Current challenges in cellular radiobiology. *Int. J. Radiat. Biol.* 61: 3-13; 1992.
8. Brenner DJ, Little JB și Sachs RK. The Bystander Effect in Radiation Oncogenesis: II. A Quantitative Model. *Radiat. Res.* 155: 402-408; 2001.
9. Catelinois O, Rogel A, Laurier D, Billon S, Hemon D, Verger P și Tirmarche M. Lung Cancer Attributable to Indoor Radon Exposure in France: Impact of the Risk Models and Uncertainty Analysis. *Environ. Health Perspect.* 114: 1361–1366; 2006.
10. Chadwick KH, Leenhouts HP și Brugmans MJP. A contribution to the linear no-threshold discussion. *J. Radiol. Prot.* 23: 53-77; 2003.
11. Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiations (BEIR IV), National Research Council. Health Risks of Radon and Other Internally Deposited Alpha-Emitters: BEIR IV. National Academy Press: Washington, DC; 1988.
12. Committee on Health Risks of Exposure to Radon (BEIR VI), National Research Council. Health Effects of Exposure to Radon: BEIR VI. National Academy Press, Washington, DC; 1999.
13. Cosma C, Szacsvai K, Dinu A și Suciul L. Preliminary integrated indoor radon measurements in Transilvania (Romania). *Isotopes Environ, Health Stud.* 45(2): 1-10; 2009.
14. Crawford-Brown DJ și Hofmann W. A Generalized state- vector model for radiation induced cellular transformation. *Int. J. Radiat. Biol.* 57: 407-423; 1990.
15. Crawford Brown DJ. Modeling the modification of the risk of radon-induced lung cancer by environmental tobacco smoke. *Risk Analysis* 12: 483-493; 1992.
16. Crawford-Brown DJ și Hofmann W. Extension of a generalized state-vector model of radiation carcinogenesis to consideration of dose rate. *Math. Biosci.* 115: 123-144; 1993.
17. Cross FT. Radon inhalation studies in animals. DOE/ER-0396. Radon literature survey series, 1988.

18. Darby S, Hill D, Deo H, Auvinen A, Barros-Dios JM, Baysson H și alții. Residential radon and lung cancer—detailed results of a collaborative analysis of individual data on 7148 persons with lung cancer and 14 208 persons without lung cancer from 13 epidemiologic studies in Europe. *Scand J. Work Environ. Health* 32 (Suppl 1): 1–84; 2006.
19. Environmental Protection Agency (EPA). Technical support document for the 1992 citizen's guide to radon. EPA 400-R-92-011; 1992.
20. Eurespir. Smoking statistics; Statistics for Romania; SSRR99-1999 study; 2009, Disponibil la: <http://www.eurespir.info/en/smoking-statistics.html>. Accesat în Mai 2008.
21. Fakir H., Hofmann W și Sachs RK. Triggering-response model for radiation-induced bystander effects. *Radiat. Res.* 171: 320-331; 2009.
22. Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M și Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Annals of Oncology* 18: 581–592; 2007.
23. Fleishman LA. Application of a generalized state-vector model for radiation-induced cellular transformation to in vitro irradiation of cells by acute doses of X rays. Dissertation, Department of Environmental Sciences and Engineering, University of North Carolina at Chapel Hill; 2004.
24. Hall EJ și Hei TK. Genomic instability and bystander effects induced by high-LET radiation. *Oncogene* 22: 7034-7042; 2003.
25. Hendry JH. Repair of cellular damage after high LET irradiation. *J. Rad. Res.* 40: 60-65; 1999.
26. Hofmann W, Crawford-Brown DJ și Menache M. Mechanistic models for radon-induced lung cancer risk based on cellular radiation effects. *Ber. Nat.-Med. Ver. Salzburg* 10: 115-147; 1993, a.
27. Hofmann W, Menache MG și Graham RC. Radon progeny dosimetry in the rat lung. *Health Phys.* 64:279-290; 1993, b.
28. Hofmann W, Ménache MG, Crawford-Brown DJ, Caswell RS și Karam LR. Modeling energy deposition and cellular radiation effects in human bronchial epithelium by radon progeny alpha particles. *Health Phys.* 78: 377-393; 2000.
29. Hofmann W, **Truta-Popa LA**, Balásházy I, Fakir H și Crawford-Brown DJ. Random alpha-particle interactions of bronchial cells to simulate continuous low level exposure to inhaled radon progeny. International Workshop on Radiation Health Effects at Low Doses or Low Dose Rates. Neuherberg, Germany, 16- 18 February, 2004. Book of Abstracts: 52; 2004.

30. Hofmann W, **Truță-Popa LA** și Fakir H. Mechanistic model of radon-induced lung cancer risk at low exposure. Proceedings of the IRPA Conference, Paris; 2006. Disponibil la: <http://www.colloquium.fr/06IRPA/CDROM/docs/P-017.pdf> .
31. Hornung R și Meinhardt T. Quantitative risk assessment of lung cancer in U.S. uranium miners. *Health Phys.* 52: 417-430; 1987.
32. Iacob O, Botezatu E. Exposures from natural radiation background. *Bulg. J. Phys.* 27 (3): 98-101; 2000.
33. International Commission on Radiological Protection (ICRP 32). Limits for Inhalation of Radon Daughters by Workers. *Ann. ICRP* 6(1); 1981.
34. International Commission on Radiological Protection (ICRP 66). The Human Respiratory Tract Model for Radiological Protection. *Ann. ICRP* 24(1-3); 1994.
35. Iyer R și Lehnert B. Alpha-particle-induced increases in the radioresistance of normal human bystander cells. *Radiat. Res.* 157: 3-7; 2002.
36. Kugel C, Bailly I, Tourdes F, Poncy JL. *In vitro* radiation-induced effects on rat tracheal epithelial cells - I) Different radiosensitivity of cell inactivation after alpha and gamma irradiations. *J. Radiat. Res.* 43:27-34; 2002.
37. Kotecki MR. Application of a state-vector model for radiation carcinogenesis to exposures of radon progeny in the lung: test of the coherence between in vitro and in vivo models. Dissertation, Department of Environmental Sciences and Engineering, University of North Carolina at Chapel Hill; 1998.
38. Lee ME, Lichtenstein E, Andrews JA, Glasgow RE și Hampson SE. Radon-smoking synergy: a population-based behavioral risk reduction approach. *Prev. Med.* 29(3): 222-227; 1999.
39. Little MP și Wakeford R. The bystander effect in experimental systems and compatibility with radon-induced lung cancer in humans. *J. Radiol. Prot.* 22: A27-A31; 2002.
40. Lubin JH, Boice JD Jr, Edling C, Hornung RW, Howe GR, Kunz E, și alții. Radon-exposed underground miners and inverse dose-rate (protraction enhancement) effects. *Health Phys.* 69: 494-500; 1995, a.
41. Lubin JH și Steindorf K. Cigarette use and the estimation of lung cancer attributable to radon in the United States. *Radiat Res* 141(1): 79-85; 1995, b.
42. Martell EA. Alpha-radiation dose at bronchial bifurcations of smokers from indoor exposure to radon progeny. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 80: 1285-1289; 1983.
43. Martonen TB și Hofmann W. Dosimetry of localised accumulations of cigarette smoke and radon progeny at bifurcations. *Radiat Prot Dosimetry* 38: 81-89; 1991.

44. Mebust M, Crawford-Brown DJ, Hofmann W și Schollnberger H. Testing extrapolation of a biologically-based exposure-response model from in vitro to in vivo to human epidemiological conditions. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 35: 72-79; 2002.
45. Mercer RR, Russell ML și Crapo JD. Radon dosimetry based on the depth distribution of nuclei in human and rat lungs. *Health Phys.* 61: 117-130, 1991.
46. Miller RC, Marino SA, Brenner DJ, Martin SG, Richards M., Randers-Pehrson G și alții. The biological effectiveness of radon-progeny alpha particles. II. Oncogenic transformation as a function of linear energy transfer. *Radiat. Res.* 142: 54-60; 1995.
47. Miller RC, Randers-Pehrson G, Geard CR, Hall EJ and Brenner DJ. The oncogenic transforming potential of the passage of single α particles through mammalian cell nuclei. *Natl. Acad. Sci. USA* 96: 9-22; 1999.
48. Monchaux G, Morlier JP, Morin M, Chameaud J, Lafuma J și Masse R. Carcinogenic and co-carcinogenic effects of radon and radon daughters in rats. *Environ. Health Perspect.* 102: 64-73; 1994.
49. Monchaux G și Morlier J-P. Influence of exposure rate on radon-induced lung cancer in rats. *J. Radiol. Prot.* 22: A81-A87; 2002.
50. Monchaux G. Risk of fatal versus incidental lung cancer in radon-exposed rats: A reanalysis of French data. *Archive of Oncology* 12(1): 7-12; 2004.
51. Morlier JP, Morin M, Monchaux G, Fritsch P, Pineau JF, Chameaud J și alții. Lung cancer incidence after exposure of rats to low doses of radon: Influence of dose rate. *Radiat. Prot. Dosimetry* 56: 93-99; 1994.
52. National Institute of Statistics (INSSE), Bucharest, [database online]. Available at: <http://www.insse.ro/cms/files/pdf/ro/cap2.pdf>. Accesat 10 Februarie, 2009.
53. Neuberger JS și Gesell TF. Residential radon exposure and lung cancer: Risk in nonsmokers. *Health Phys* 83(1): 1-18; 2002.
54. Pirard P, Franke F și Thillier C. Caracterisation des risques radon dans les regions: faire s'approprier par les acteurs un probleme de sante publique meconnu. *Bulletin epidemiologique hebdomadaire* 18-19: 158-162; 2007.
55. Poncy JL, Kugel C, Tourdes F, Bailly I. In vitro radiation-induced effects on rat tracheal epithelial cells. II) Different preneoplastic cell transformation after alpha and gamma irradiations. *J. Radiat. Res.* 43:35-42; 2002.
56. Portess DI, Bauer G, Hill MA și O'Neill P. Low dose irradiation of non-transformed cells stimulates the selective removal of pre-cancerous cells via intercellular induction of apoptosis. *Cancer Res.* 67: 1246-1253; 2007.

57. Sainz-Fernandez C, Dinu A, Dicu T, Szacsvai K, Quindos-Poncela L S, Cosma C. Comparative risk assessment of residential radon exposures in two radon - prone areas, Stei (Romania) and Torrelodones (Spain). *Sci Total Environ* 407:4452-4460; 2009.
58. Sawant SG, Randers-Pehrson G, Geard CR, Brenner DJ și Hall EJ. The bystander effect in radiation oncogenesis: I. Transformation in C3H 10T1/2 cells *in vitro* can be initiated in the unirradiated neighbours of irradiated cells. *Radiat. Res.* 155: 397-401; 2001, a.
59. Sawant SG, Randers-Pehrson G, Metting NF și Hall EJ. Adaptive response and the bystander effect induced by radiation in C3H10T1/2 cells in culture. *Radiat. Res.* 156: 177-180; 2001, b.
60. Szoke I, Balashazy I, Farkas A and Hofmann W. Effect of inhomogeneous activity distributions and airway geometry on cellular doses in radon lung dosimetry. *Radiat. Prot. Dosimetry* 127: 68-72; 2007.
61. Tomasek L, Rogel A, Tirmarche M, Mitton N și Laurier D. Lung cancer in French and Czech uranium miners- radon associated risk at low exposure rates and modifying effects of time since exposure and age at exposure. *Radiat. Res.* 169: 125-137, 2008.
62. **Truta-Popa LA**, Hofmann, W și Cosma, C. A mechanistic model for the assessment of lung cancer risk induced by radon and its progeny, *Studia Universitatis Babes-Bolyai, Physica*, XLVIII (1): 77-85; 2003, a.
63. **Truta-Popa LA**, Hofmann W și Cosma, C. The importance of different parameters' variation in the assessment of lung cancer risk induced by radon and its progeny, *Analele Universitatii de Vest din Timisoara*, XLIV: 215-218; 2003, b.
64. **Truta-Popa L.A.**, Hofmann, W., Cosma, C. The dependence of lung cancer risk induced by radon and its progeny on different parameters, *Environment and Progress* 3: 363-368; 2005.
65. **Truta-Popa LA**, Hofmann W și Cosma, C. The impact of some non-targeted cellular effects induced by radiation, at low doses of exposure, in the assessment of lung cancer risk, *Analele Universității de Vest din Timișoara*, XLXI: 97-100; 2007.
66. **Truță-Popa LA**, Hofmann W, Fakir H și Cosma C. Biology based lung cancer model for chronic low radon exposures. În: *The Natural Radiation Environment: 8th International Symposium (NRE VIII)*. AIP Conference Proceedings, Volume 1034: 78-85; 2008, a.
67. **Truță-Popa LA**, Hofmann W și Cosma C, The effect of non-targeted cellular mechanisms on radon-induced lung cancer risk. *LOWRAD*, 7th International Meeting on

- the Effects of Low Doses of Radiation in Biological Systems: New Perspectives in Human Exposure, Lisabona, Portugalia, Programme and Book of abstracts : 167; 2008, b.
68. **Truță-Popa LA**, Hofmann W și Cosma C. The importance of some non-targeted cellular effects in assessing the lung cancer risk induced by radon and its progeny. *Studia, seria Ambientum* anul II, 3-4: 257-265; 2008, c.
 69. **Truță-Popa LA** și Cosma C. Modelarea expunerii la radon a plămânilor. În: *Radonul și Cancerul Pulmonar*, Cosma C (coord), Dicu T, Dinu A, Begy R (Eds.), Quantum, pg. 50-60; 2009, a.
 70. **Truță-Popa LA**, Cosma C și Hofmann W. Modeling lung cancer risk induced by radon. În: *V Magyar Radon Forum, 5th Hungarian Radon Forum, Radon in Our Environment Conference*, Ed. Pannon Egyetemi Kiad: 169-180; 2009, b.
 71. **Truță-Popa LA**, Dinu A, Dicu T, Szacsvai K, Cosma C și Hofmann W. Preliminary lung cancer risk assessment of exposure to radon progeny for Transylvania, Romania. *Health Phys* (in press), Manuscript No: HPJ-D-09-00128R1, 2009, c.
 72. **Truță-Popa LA**, Hofmann W și Cosma C. Lung cancer incidence caused by exposure to radon. *International Conference on Gas Geochemistry Sept. 2009, Volume of abstracts*: 103-104, 2009, d.
 73. **Truță-Popa LA**, Hofmann W și Cosma C. Lung cancer risk due to exposure to radon and cigarette smoking. *Central European Journal of Occupational and Environmental Medicine (CEJOEM)*, *in press*, 2010.
 74. World Health Organization (WHO), International Agency For Research on Cancer (IARC). IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Part 2. Some internally deposited Radionuclides. Vol. 78, Lyon: IARC Press; 2001. Available at: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol78/mono78.pdf>