

Universitatea „Dunărea de Jos”, din Galati
Școala doctorală de Inginerie,
Domeniul - Inginerie Industrială, Subdomeniul – Științe Aplicate
Facultatea de Științe și Mediu
Departamentul - Chimie, Fizică și Mediu

TEZĂ DE DOCTORAT

**APLICAȚII CHEMOMETRICE ALE INFLUENȚEI RADIAȚIILOR IONIZANTE ASUPRA
ȚESUTURILOR TUMORALE**

REZUMAT

**Doctorand,
Ștefan Mihaela Emilia**

**Conducător Științific,
Prof. Univ. Dr. Mirela Praisler**

Seria I 4 Nr.....
GALAȚI
- 2016 -

CUPRINS

	teza	rezumat
Introducere	v	5
Notații și abrevieri	vii	6
Lista figuri și tabele	viii	
PARTEA GENERALA	1	7
Capitolul I. Istoricul chemometriei și descrierea tehnicilor chemometrice		
I.1. Descrierea tehnicilor chemometrice	2	7
I.1. 2. Recunoașterea Formelor (Pattern Recognition)	2	7
I.1.2.1. Analiza exploratorie a datelor (exploratory data analysis–EDA)	2	7
I.1. 2. 2. Analiza componentelor principale (ACP)	3	7
I.1. 2. 3. Aplicații ale analizei componentelor principale	4	7
I.1.2.4. Metodele de recunoaștere supervizată de forme	4	8
I.1.2.5. Recunoașterea de model supervizată	5	8
I.1.2. Recunoașterea formelor	6	9
I.1.2.1. Aplicații ale recunoașterii formelor	7	11
I.1.2.2. Clasificarea modelelor matematice	11	10
I.1. 2.3. Utilizari importante ale aplicației data mining	12	10
Capitolul II. Noțiuni de epidemiologie și etiologie a cancerului	13	12
II.1. Noțiuni de epidemiologie	13	12
II.2. Etiologia cancerului	14	13
II.2.1. Factorii exogeni ai cancerului	14	13
II.2.1.1. Agenții fizici	14	13
II.2.1.2. Agenții chimici organici	15	13
II.2.1.3. Agenții chimici anorganici	16	13
II.2.1.4. Factorii comportamentali	20	13
II.2.1.5. Agenți biologici	24	13
II.2.2. Agenții endogeni ai cancerului	25	14
II.2.2.1. Terenul genetic	25	14
II.2.2.2. Factorii endocrini	26	14
Capitolul III. Interacțiunile radiației ionizante cu celulele și țesuturile	27	14
III.1. Tipuri și surse de radiații	27	14
III.2. Caracterizarea câmpului de radiații	28	14
III.3. Interacțiunea radiațiilor cu substanța	29	14
III.3.1. Efectul fotoelectric	30	14
III.3.2. Efectul Compton	31	14
III.3.3. Generarea de perechi	32	14
III.3.4. Atenuarea radiațiilor	32	14
III.3.5. Fotodezintegrarea	33	14
III.4. Bazele fizico - chimice ale acțiunii radiațiilor	34	14
III.4.1. Dozimetria radiațiilor ionizante	34	15
III.5. Interacțiunea radiațiilor cu materia	36	16
III.5.1. Acțiunea radiațiilor ionizante asupra organismelor	36	16
III.5.2. Efectele biologice ale radiațiilor ionizante	40	17

III.5.2.1. Răspunsul celulelor la doze mici	41	18
III.5.2.2. ADN cromozomial ca țintă principală pentru radiație	43	18
III.5.2.3. Răspuns și reparare la deteriorarea ADN	43	18
Capitolul IV. Influența radiațiilor ionizante asupra țesuturilor tumorale	47	19
IV.1. Principii fundamentale de radiobiologie	47	19
IV.1.1. Repararea celulară	47	19
IV.1.2. Repopularea	47	19
IV.1.3. Redistribuția	47	19
IV.1.4. Reoxigenarea celulară	48	20
IV.1.5. Gradul de oxigenare a țesuturilor (efectul „oxigen”)	49	20
IV.2. Efectele iradierii asupra funcțiilor celulare	50	21
IV.2.1. Legea Bergonié – Tribondeau	51	21
IV.3. Studiul cantitativ al efectelor radiațiilor ionizante	52	21
IV.3.1. Curbele doză-efect	52	21
IV.4. Acțiunea radiațiilor asupra țesuturilor și organelor	53	22
IV.5. Boala de iradiere	57	22
IV.6. Evaluarea răspunsului la tratament - radiosensibilitatea și radiocurabilitatea	60	24
IV.7. Creșterea tumorală	62	25
IV.8. Răspunsul tumoral la iradiere	62	25
IV.9. Dependența controlului tumoral de doza administrată și de volumul tumoral	63	25
IV.10. Tipurile de radiații utilizate frecvent în clinică	67	28
BIBLIOGRAFIE	69	52
PARTEA SPECIALA	73	29
CAPITOLUL I. DESCRIEREA LOTULUI DE PACIENȚI		
I.1. Parametrii clinici și terapeutici	73	29
I.1.1. Parametrii clinici ai pacienților luați în studiu	73	29
I.1.2. Parametrii terapeutici ai pacienților luați în studiu	81	30
I.1.3. Reacții acute secundare radioterapiei	83	31
I.2. Caracteristicile comportamentale ale pacienților luați în studiu	85	31
I.3. Caracteristicile ocupaționale ale pacienților luați în studiu	87	32
CAPITOLUL II. ANALIZA STATISTICĂ	89	32
II.1. Analiza factorilor predictivi pentru dezvoltarea cancerului bronhopulmonar de un anumit tip histopatologic pentru subplotul pacienților care au fumat și au lucrat în mediul cu risc	90	33
II.1.1. Fumatul și durata fumatului	91	33
II.1.2. Riscul ocupational - Expunerea ocupațională și durata expunerii	94	34
II.2. Analiza factorilor predictivi pentru dezvoltarea cancerului bronhopulmonar de un anumit tip histopatologic pentru subplotul de pacienți care nu au prezentat risc ocupational dar care au fumat	104	36
II.3. Analiza factorilor predictivi pentru dezvoltarea cancerului bronhopulmonar de un anumit tip histopatologic pentru subplotul pacienților care nu au fumat și au lucrat în mediul cu risc	108	38
II.4. Analiza factorilor predictivi pentru dezvoltarea cancerului bronhopulmonar de un anumit tip histopatologic pentru subplotul pacienților care nu au fumat și nu au lucrat în mediul cu risc	110	40

II.5. Analiza regresiei tumorale	111	41
CAPITOLUL III. STUDIILE DE SUPRAVIETUIRE	115	41
CAPITOLUL IV. DISCUTII	121	44
CAPITOLUL V. CONCLUZII	126	49
LISTA PUBLICATIILOR	129	
CURRICULUM VITAE	137	

Introducere

Cercetarea chemometrică implică folosirea unei mari diversități de metode și tehnici de colectare a datelor (optimizarea parametrilor experimentali, modelarea experimentelor, calibrare, procesarea semnalelor) și de obținere de informații despre aceste date (statistică, recunoașterea formelor, modelare, estimarea relațiilor de legătura structură-proprietăți).

Aplicarea tehnicilor chemometrice în medicina, în general, și în oncologie, în special reprezintă o provocare.

Cancerul reprezintă o problemă de sănătate publică în lume, fiind a doua cauză de deces, după bolile cardio-vasculare. Pe plan mondial, în anul 2000, s-au înregistrat 10 milioane de cazuri noi și 6 milioane de decese prin cancer și se prevede ca în anul 2020 numărul cazurilor nou diagnosticate la nivel mondial să crească la 15 milioane, boala neoplazică putând deveni astfel, principala cauză de deces în țările dezvoltate.

Stabilirea unor corelații între expunerea individului sau a unui grup de indivizi la acțiunea unor anumiți factori și demonstrarea creșterii frecvenței expunerilor la indivizii care au făcut boala, față de cei care nu au dezvoltat boala, a determinat afirmarea rolului etiologic al cancerului.

Scopul studiului a fost analiza chemometrică a influenței radiației ionizante asupra tesuturilor tumorale cu următoarele obiectivele:

1. analiza parametrilor clinici și terapeutici ai lotului de pacienți
2. analiza caracteristicilor comportamentale ale pacienților luați în studiu
3. analiza caracteristicilor ocupaționale ale pacienților luați în studiu
4. identificarea și analiza factorilor predictivi ai cancerului bronhopulmonar, pentru lotul de pacienți luați în studiu
5. găsirea de corelații cu semnificație statistică, între caracteristicile comportamentale, caracteristicile ocupaționale și apariția și dezvoltarea cancerului bronhopulmonar pentru anumite tipuri histopatologice.

Notații și abrevieri

I.R. - spectru infraroșu
EDA - exploratory data analysis
PCA - principal component analysis
ACP - Analiza componentelor principale
FA - analiza factorilor (factor analysis)
NIR - infrarosu apropiat
CAD - computer-aided diagnosis
DICOM – Digital Imaging and Communications in Medicine
MCA - Multiple Correspondence Analysis
CA - Analizei Corespondențelor
RNA - Rețelele neurale artificiale (ANN - artificial neural network)
TIA - Total Information Awareness
CAPPS II - Computer-Assisted Passenger Prescreening
ADVISE - Analysis, Dissemination, Visualization, Insight and Semantic Enhancement
MATRIX - Multistate Anti-Terrorism Information Exchange
ADN – acid dextroribonucleic
ARN – acid ribonucleic
HAP - Hidrocarburile aromate policiclice
UNSCEAR - United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation
ICRP - Comisia Internațională de Protecție Radiologică
HTLV I - virusul leucemiei umane cu celule T tip I
HTLV II - virusul leucemiei umane cu celule T tip II
SIDA - Sindromului Imunodeficienței Câștigate
VHC - virusul hepatic C
PAF - polipoza adenomatoasă familială
BRCA1 – breast cancer gene 1
KeV – kilo electron-volt
MeV – mega electron-volt
S.S.A. - stratul de semiabsorbție
TLE - transfer liniar de energie
Gray - unitatea de măsură în S.I. pentru doza absorbită, simbol Gy; 1Gy= 1J/kg.
EBR - efectivitate biologică relativă
 w_R - factorul de ponderare pentru radiație,
Sievert – unitate de masura in S.I. pentru doza echivalenta; simbol Sv
r.e.m. – roentgen echivalent man = unitate de masura tolerata pentru doze echivalenta
RT - radioterapie
O.R.L. – otorinolaringologie
OER - efectul de stimulare oxigen
DL50 - doza letală 50%
TCP - Probabilitatea controlului tumoral (tumor control probability)
SF - Frația celulelor supraviețuitoare (survival fraction)
LINAC - accelerator liniar
RBE - relative biological effectiveness (eficacitate biologică relativă)

PARTEA GENERALA

Capitolul I reprezinta o scurta prezentare a chemometriei și descrierea tehnicilor chemometrice, calibrarea multivariată, recunoașterea formelor (Pattern Recognition, PR), analiza exploratorie a datelor (exploratory data analysis – EDA), analiza componentelor principale, metodele de recunoaștere supervizată de forme, recunoașterea de model supervizată, recunoașterea formelor

I.1. DESCRIEREA TEHNICILOR CHEMOMETRICE

I.1. 2. Recunoașterea Formelor (Pattern Recognition)

Recunoașterea Formelor este o aplicație de succes a chemometriei. Există mai multe categorii de metode pentru recunoașterea de forme:

- *analiza exploratorie a datelor* (exploratory data analysis – EDA)
- *recunoașterea supervizată de forme* (supervised pattern recognition)
- *recunoașterea nesupervizată de forme* (unsupervised pattern recognition), constă într-o analiză de clustere și detectează similitudini [2,3].

I.1. 2. 2. Analiza componentelor principale (ACP)

Se cunosc trei moduri de prezentare, în funcție de contribuțiile în timp la dezvoltarea ACP:

1. K. Pearson (1901) a considerat **inerția** ca fiind criteriul de identificare a componentelor principale. **Inerția totală** este suma varianțelor celor p variabile. În cazul datelor centrate și reduse, inerția totală este egală cu p .

Se proiectează norul de puncte al indivizilor pe un subspațiu de dimensiune fixă, trecând prin origine (punctul mediu, centrul de greutate, ale cărui coordonate sunt mediile fiecărei variabile). Subspațiile optimale verifică proprietatea imbricării: subspațiul optimal de dimensiune k conține subspațiul optimal de dimensiune $k-1$ etc., ceea ce permite căutarea unei suite de axe ortogonale numite *axe principale* ale norului de puncte [5,6].

Căutarea variabilelor care maximizează criteriile de dispersie sau de corelație.

2. Harold Hotelling a sugerat următoarele: căutarea combinațiilor liniare de varianță maximă a celor p variabile inițiale. Suma pătratelor coeficienților acestor combinații liniare este 1.

Vectorii care cuprind cei p coeficienți ai combinațiilor liniare, sunt *factorii principali*, sunt *vectorii proprii* ai matricei de corelație R , (descrescător după valorile lor proprii). Aceste combinații se numesc *componente principale* [2]. Suma primelor k valori proprii este egală cu inerția norului proiectat pe subspațiul de dimensiune k .

De la p variabile cantitative, se caută noi variabile notate c_k , necorelate între ele, cât mai corelate cu cele p variabile inițiale în sensul că:

$$\max \sum_j r_{c_k, x_j}^2 \quad (1)$$

Etapele analizei componentelor principale:

Indiferent de prezentarea utilizată, ACP este o metodă factorială prin care se construiesc noi variabile, ca fiind combinații liniare ale celor p variabile inițiale, necorelate între ele și de varianță maximă [7,8].

Etapele ACP sunt:

1. identificarea observațiilor "aberrante" (indivizi cu valori extreme, care afectează valoarea medie; non-răspunsurile);
2. centrarea și reducerea observațiilor inițiale - necesară datorită eterogenității unităților de măsură;
3. calculul unei matrici de corelații între variabilele inițiale;
4. calculul combinațiilor liniare - rezultatul este un tabel cu varianțele fiecărei componente principale și gradul de determinație al fiecăreia;
5. în alegerea componentelor principale se utilizează în mod curent două criterii:
 - 5.1. se rețin acele componente care au valoarea proprie > 1 , (criteriul lui Kaiser), pentru că aduc mai multe informații decât variabilele inițiale (centrate și reduse);
 - 5.2. graficul – test, care reprezintă varianțele componentelor principale; se aleg acele componente ale căror puncte corespunzătoare nu se situează pe o dreaptă cu care se pot uni celelalte; numărul componentelor de reținut poate fi diferit față de cel ales prin criteriul anterior, dar acest ultim criteriu se consideră mai eficient.
6. interpretarea componentelor principale este facilitată de graficul *cercul corelațiilor*, care este proiecția sferei unitate F , pe un plan delimitat de c_1 și c_2 - două componente principale în spațiul F , ale căror coordonate reprezintă coeficienții de corelație ale variabilelor inițiale cu componentele considerate două câte două.
7. vizualizarea indivizilor pe componentele principale, graficul indivizilor; se reprezintă coordonatele indivizilor; se vizualizează astfel poziția fiecăruia față de componentele alese.

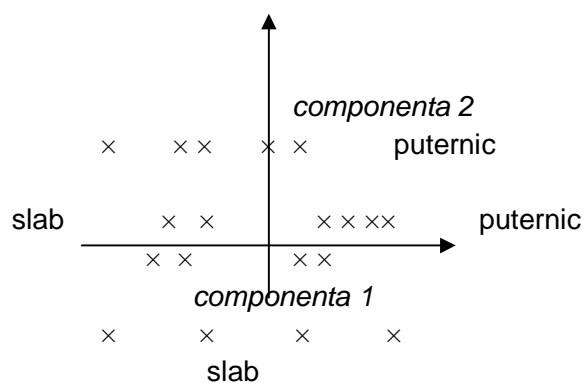


Figura I.1. Vizualizarea indivizilor față de componentele principale [7]

I.1.2. Recunoașterea formelor

Modelele tehnicii de recunoaștere sunt folosite pentru a clasifica automat obiecte fizice (2D sau 3D), sau modele abstracte multidimensionale (n puncte în dimensiuni d) în cunoscut sau necunoscut, posibil numărul de categorii. Un număr de sisteme de recunoaștere de modele există pentru recunoașterea de caractere, recunoașterea scrisului de mână, de amprente digitale, clasificarea, recunoașterea vorbirii, celule albe sanguine (leucocitelor) clasificarea, recunoașterea militară țintă printre altele. Cele mai multe sisteme folosesc modele ale tehnicii de recunoaștere pentru a identifica obiecte pentru sortare, de control și de montaj [10,11].

Proiectarea unui model de sistem de recunoaștere impune elaborarea și dezvoltarea următoarelor module:

- de sensibilitate,
- facilitate de extracție și de selecție,
- procesul de luare a deciziilor,
- sistem de evaluare a performanței.

Disponibilitatea de procesoare puternice și cu costuri mici și de înaltă rezoluție, senzori (de exemplu, camere video, microfoane și scanere) a stimulat dezvoltarea de algoritmi de recunoaștere de model în noi domenii de aplicare (de exemplu, text, imagine și video urmărire, bio-informatică și de recunoaștere a feței).

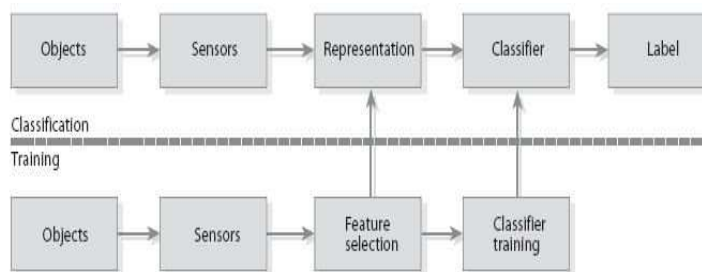


Figura I.3. Modelul unui sistem de recunoaștere a formelor [11]

I.1.2.1. Aplicații ale recunoașterii formelor:

În lumea medicală, recunoașterea formelor constituie baza pentru computer-aided diagnosis (CAD). Această procedură vine în ajutorul medicilor pentru interpretarea datelor și a rezultatelor. Tehnicile imagistice în diagnosticul bazat pe utilizarea radiațiilor X aduc un mare număr de informații pe care radiologii trebuie să analizeze și să interpreteze în scurt timp.

Sistemul CAD ajută la scanarea imaginilor digitale (e.g. ale tomografiei computerizate), detectarea și separarea imaginilor care indică formațiuni normale de cele care evidențiază posibile afecțiuni (e.g. formațiuni tumorale) [13]. CAD este o tehnologie interdisciplinară care combină elementele inteligenței artificiale și ale procesării digitale a imaginii cu elemente de procesare a imaginii din radiologie.

O aplicație specifică este detectarea tumorilor [14]:

- mamografia,
- detectarea polipilor de colon
- detectarea cancerului pulmonar
- diagnosticarea cancerului de sân, pulmonar, de prostată.

În cazul cancerului pulmonar, detectarea acestuia timpurie crește rata de supraviețuire până la 50%. În cele mai multe cazuri cancerul pulmonar este descoperit din întâmplare, prin examinare cu raze X, iar descoperirea formațiunilor de 5-10 mm este dificilă și adesea imposibilă.

Folosirea de rutină a Sistemului CAD pentru investigații la nivelul toracelui poate ajuta la depistarea micilor modificări fără a fi neapărat suspicioase. Primul sistem CAD pentru mamografie a fost dezvoltat de Universitatea Chicago. În prezent sistemele CAD non-comerciale sunt dezvoltate, cum ar fi Ashita Project un software dezvoltat de Alan Hsieh [15]. Philips a fost primul care a prezentat CAD pentru detecția leziunilor pulmonare pe imagini obținute cu radiații X. Sensitivitatea sistemului CAD în detectarea structurilor suspicioase este de 90% [13,14,15]. Imaginile digitale sunt copiate într-un server CAD în format DICOM și sunt pregătite pentru:

- preprocesare (reducerea artefactelor, reducerea zgomotului imaginilor, armonizarea calitatii imaginii),
- segmentare,
- identificarea structurilor de interes,
- evaluarea/clasificarea.

DICOM – Digital Imaging and Communications in Medicine reprezintă un standard pentru vizualizarea și transmiterea oricărui tip de imagini medicale, indiferent de originea lor: computer tomografie, scanner de film, rezonanța magnetică nucleară, ecografie, scintigrafie, simulator de radioterapie cu extensie de computer-tomograf. Multiple Correspondence Analysis (MCA) este o metodă care permite studierea asociațiilor dintre două sau mai multe variabile calitative spre deosebire de Principal Component Analysis care studiază variabilele cantitative. MCA poate fi înțeleasă ca o generalizare a Analizei Corespondențelor (CA) în cazul studierii a mai mult de două variabile.

Aplicatia DATA MINING reprezintă un domeniu de cercetare aflat la granița dintre Statistică și Informatică, o îmbinare a metodelor statistice cu tehnicile de inteligență artificială, fiind descris de către Daryl Pregibon ca fiind „un amestec Statistica, Inteligența Artificială și căutare în Baze de Date”. DATA MINING se poate defini ca un proces analitic de explorare a unui volum foarte mare de date din diferite domenii care are drept obiective descoperirea unor forme (pattern-uri) consistente, indentificarea relațiilor sistematice între diferite variabile, validării modelelor găsite în acest mod și testarea lor pe seturi noi de date. În DATA MINING datele sunt stocate electronic, pe hard-disk-uri, căutarea având loc automat, pe computer pe baza unor algoritmi atașați unor modele. Informatica definește DATA MINING ca un proces de descoperire automată a informației, proces în care etapa cea mai importantă este *construirea modelului*, deoarece crearea unui model reprezentativ în funcție de datele disponibile este definitorie în înțelegerea trend-urilor, pattern-urilor și corelațiilor existente ceea ce permite ulterior construirea

predicțiilor. Construcția modelelor este foarte variată și nu putem efectua o delimitare clară și exhaustivă a procedurilor de construcție [16].

Aplicația DATA MINING se bazează pe trei etape principale:

1. explorarea datelor (exploratory data analysis);
2. definirea pattern-ului (pattern definition) sau construirea modelului (model building);
3. validarea (validation)

În literatura de specialitate sunt considerate trei abordări ale DATA MINING:

1. Clasificarea sau învățarea supervizată
2. Gruparea sau învățarea nesupervizată
3. Vizualizarea

Rețelele neuronale

Conceptul de neuron artificial a apărut în anul 1943 de către McCulloch și Pitts, cunoscând o continuă dezvoltare și aplicabilitate, prin modelele predictive, mai ales în domeniul economic.

Neuronul artificial a fost creat prin analogie cu neuronul biologic. El este format dintr-un corp, un set de intrări și o ieșire. Modul de funcționare este simplu: fiecare intrare este ponderată, adică valoarea sa este multiplicată cu o valoare numită *ponderare* (masurând intensitatea/importanța legăturii), apoi intrările sunt însumate; asupra sumei obținute, se aplică o *funcție de activare* [10,16].

Prin interconexiunea mai multor neuroni artificiali sunt formate *rețelele neuronale*. O rețea neuronală este caracterizată de:

- arhitectură paralelă: o rețea este formată din mai multe elemente de procesare (neuroni), interconectate printr-o serie de conexiuni;
- similaritatea neuronilor: fiecare element de bază este descris de o ecuație standard, algebrică sau diferențială, în funcție de tipul rețelei;
- ponderi ajustabile: există anumiți parametri multiplicativi (ponderile), fiecare dintre ei fiind asociați cu o singură interconexiune; ei sunt adaptabili (printr-un proces de instruire).

Principalele caracteristici ale unei rețele neuronale sunt: neliniaritatea, adaptabilitatea și paralelismul. Pentru a defini o rețea neuronală trebuie să definim o structură și o regulă de învățare [11,16].

Rețelele neurale artificiale (RNA, în engleză: **ANN** de la *artificial neural network*) reprezintă o ramură din știința inteligenței artificiale, și constituie totodată, un obiect de cercetare și pentru neuroinformatică. RNA sunt compuse din neuroni artificiali, avându-și conceptual, originea ca și neuroni artificiali, în biologie. Nu există pentru RNA o definiție general acceptată a acestor tipuri de sisteme, dar majoritatea cercetătorilor sunt de acord cu definirea rețelelor neuronice artificiale ca rețele de elemente simple puternic interconectate prin intermediul unor legături numite interconexiuni prin care se propagă informație numerică.

Originea acestor rețele trebuie căutată în studiul rețelelor bioelectrice din creier formate de neuroni și sinapsele acestora. Principala trăsătură a acestor rețele este capacitatea de a învăța pe bază de exemple, folosindu-se de experiența anterioară pentru a-și îmbunătăți performanțele.

Rețelele neuronale artificiale (RNA) sunt sisteme de procesare a informației, compuse din unități simple de procesare, puternic interconectate și care acționează sau operează în paralel. Aceste elemente prezintă capacitatea de a învăța, sunt inspirate din sistemele nervoase biologice și urmăresc să interacționeze cu mediul înconjurător într-un mod asemănător sistemului nervos.

La fel ca în mediul biologic, funcția rețelei este determinată de legăturile dintre elemente. Ponderile legăturilor dintre unități sunt cele care memorează informația învățată de rețea. Rețeaua se instruește prin ajustarea acestor ponderi, conform unui algoritm.

Caracteristicile RNA sunt capacitatea de generalizare, rapiditatea în efectuarea calculelor, reprezentarea informației în mod distribuit, toleranța la zgomot și rezistența la distrugerea parțială.

Capacitatea de generalizare depinde de numărul de ponderi, adică de dimensiunea rețelei; creșterea dimensiunii rețelei duce la o bună memorare a datelor de instruire, dar scad performanțele asupra datelor de testare, ceea ce înseamnă ca RNA a pierdut capacitatea de generalizare. Stabilirea numărului optim de neuroni din stratul ascuns, care este o etapă cheie în proiectarea unei RNA, se poate face alegând valoarea de la care începe să descrească performanța RNA pe setul de testare.

Rapiditatea în calcul: RNA consuma mult timp pentru instruire, dar odată antrenate vor calcula rapid ieșirea rețelei pentru o anumită intrare.

Reprezentarea informației în mod distribuit: ceea ce face ca efectul unei anumite intrări asupra ieșirii să depindă de toate ponderile din rețea.

Toleranța la zgomot: RNA pot fi instruite, chiar dacă datele sunt afectate de zgomot, diminuându-se performanța ei.

Rezistența la distrugerea parțială: datorită reprezentării distribuite a informației, RNA poate opera și în cazul distrugerii unei mici părți a ei [16].

Capitolul II prezintă noțiuni de epidemiologie și etiologie a cancerului

Cancerul reprezintă a doua cauză de deces, după bolile cardio-vasculare, fiind o problemă de sănătate publică în lume. Pe plan mondial, în anul 2000, s-au înregistrat 10 milioane de cazuri noi și 6 milioane de decese prin cancer și se prevede ca în anul 2020 numărul cazurilor nou diagnosticate la nivel mondial să crească la 15 milioane, boala neoplazică putând deveni astfel, principala cauză de deces în țările dezvoltate [17]. Sunt cunoscuți factori multipli care determină incidența cancerului; aceștia sunt: vârsta și sexul, rasa, grupurile de populație, perioada cronologică de înregistrare [19]. S-a constatat că în țările industrializate numărul cazurilor de cancer, pentru unele localizări, este mai mare decât în țările subdezvoltate, aspect explicat prin stilul de viață bogat în alimentație hipercalorică și activitate fizică scăzută dar și prin expunerea la agenții cancerigeni, cum ar fi fumatul [17,20].

Stabilirea unor corelații între expunerea individului sau a unui grup de indivizi la acțiunea unor anumiți factori și demonstrarea creșterii frecvenței expunerilor la indivizii care au făcut boala, față de cei care nu au dezvoltat boala, a determinat afirmarea rolului etiologic al cancerului.

După natura lor, factorii etiologici ai cancerului sunt factori exogeni (care acționează din mediul înconjurător) și factori endogeni (proprii organismului) [17,23].

Factorii exogeni sau ambientali sunt factorii fizici, chimici, biologici si comportamentali.

Dintre toți factorii de risc comportamentali studiați pentru a evalua contribuția cantitativă în generarea cancerului, un impact semnificativ îl are fumatul. Efectul nociv al fumatului este justificat prin multitudinea de substanțe cancerigene rezultate în urma arderii tutunului și a foiței de țigarete dar și prin compoziția chimică a tutunului nears [17,20]. Compoziția chimică a fumului de țigarete depinde de numeroși factori:

- tipul de tutun utilizat pentru preparare,
- metodele de tratare și procesare ale tutunului,
- temperatura de ardere a tutunului,
- configurația și modul de dispersie a fumului produs prin ardere (piroliză),
- tipul filtrului,
- porozitatea hârtiei,
- dimensiunea și volumul țigaretii,
- condițiile atmosferice,
- tipul de fumat.

Tutunul are o compoziție complexă. În frunze se găsesc diverse componente chimice: celuloză, proteine, amidon, steroli, minerale etc., dar cele mai dăunătoare sunt substanțele specifice tutunului ca nicotina și isoprenoizii (hidrocarburi nesaturate).

Prin ardere tutunul își modifică compoziția inițială rezultând un amestec substanțe sub formă de vapori necondensați și substanțe particulare variabile. Fumul inhalat este un aerosol – amestec de particule lichide și solide cu dimensiuni cuprins între 0.001 și 100 micrometri. Temperatura în prima zonă de ardere a unei țigări este aproximativ de 884°C. Alte componente ale fumului de țigară sunt oxidul de carbon, gudronul și alte substanțe iritante pentru sistemul respirator.

Mortalitatea cancerului bronhopulmonar este de 425 cazuri/100000 locuitori [16].

Un fumător de 40 țigări pe zi are șanse să trăiască cu 8 ani mai puțin decât un nefumător, fiind dovedită relația doză-răspuns în instalarea cancerului bronhopulmonar, riscul de îmbolnăvire crescând cu numărul de țigări fumate, durata fumatului, gradul de inhalare a fumului, tipul de țigarete, tipul filtrului, conținutul de nicotină, vârsta de debut a fumatului [17,20].

Principalele cancere produse de fumat sunt cancerele bronhopulmonare, cancerele căilor aero-digestive superioare, cavității bucale, esofag, pancreas, vezică urinară, col uterin.

Studiile efectuate au aratat faptul că fumatul are o contribuție de 85-90% în apariția cancerului bronhopulmonar. Riscul cancerigen al tabagismului este direct proporțional cu numărul de țigări fumate [16].

În ceea ce privește relația etiologică cu fumatul a cancerului bronhopulmonar, din punct de vedere histopatologic, există forme histopatologice predominante la fumători, respectiv, la nefumători (tabel II.2).

Factorul de risc predominant în etiologia carcinomului epidermoid și a carcinomului cu celule mici este fumatul. Pentru carcinoamele cu celulă mare (sau nonmicrocelular) factorii etiologici principali sunt factorii ocupaționali (azbest, arsen, radon, crom, hidrocarburi aromatice policiclice, nichel). Carcinoamele microcelulare au prognosticul cel mai rezervat datorită evoluției foarte rapide, mai ales la sexul feminin [16].

Dintre **factorii endogeni** amintim terenul genetic care intervine în etiologia cancerelor umane în aproximativ 5-10% din cazuri.

În cauzalitatea cancerelor pot fi implicate o serie de trăsături genetice. Astfel, pentru unele cancere există dovezi concludente ale participării factorului familial, în timp ce altele survin la indivizi care prezintă unele defecte genetice care îi fac mai susceptibili la agenții carcinogeni.

Capitolul III prezinta interacțiunile radiației ionizante cu celulele și țesuturile.

Radiația reprezintă fenomenul fizic prin care este transmisă energie dintr-o regiune a spațiului în alta. Cuantele câmpului electromagnetic sunt fotonii, particule cu masa de repaus nulă, fără sarcină electrică și care se propagă cu viteza luminii în vid.

Radiația reprezintă un fascicul de particule aflate în mișcare, impunându-se deci, diferențierea particulelor fără masă de repaus (sau cu masă de repaus nulă) de particulele cu masă de repaus diferită de zero.

Prima categorie de particule constituie **radiațiile electromagnetice** (fotonice) și cuprinde radiațiile gamma, radiațiile Roentgen (radiațiile X caracteristice și radiațiile X de frânare).

Cea de a doua categorie de particule se numesc **radiații corpusculare** și cuprinde radiațiile alfa, deuteronii, protonii, neutronii, radiațiile beta, pi-mezonii, ionii grei (nuclee de carbon, neon sau argon) etc. [37].

Ambele categorii de radiații poartă denumirea de **radiații ionizante** deoarece determină ejecția unor electroni orbitari prin interacțiune cu substanța iradiată, având ca rezultat ionizarea atomilor și moleculelor [37].

Câmpul de radiații reprezintă regiunea din vid sau din substanță străbătută de radiații fiind caracterizat de o serie de mărimi scalare și vectoriale.

Principalele tipuri de interacții ale radiațiilor X și γ cu substanța sunt: efectul fotoelectric, efectul Compton, generarea de perechi și fotodezintegrarea.

III.4. Bazele fizico - chimice ale acțiunii radiațiilor

Efectele biologice ale radiațiilor atât asupra țesuturilor sănătoase cât și asupra celulelor tumorale se bazează pe capacitatea acestora de a induce ionizarea atomilor sau moleculelor materiei prin care trec.

Puterea de ionizare a diferitelor tipuri de radiații nu este identică: este mai mică pentru radiațiile electromagnetice (fotonii gamma), în timp ce radiațiile corpusculare (neutroni alfa) determină un număr mai mare de ionizări. Energia cedată de un fascicul corespunde numărului de ionizări produse, în funcție de care radiațiile sunt caracterizate prin **transfer liniar de energie (TLE)**.

Transferul liniar de energie este definit ca energia transportată pe unitatea de lungime a radiației, echivalent cu frecvența ionizărilor produse de un anumit tip de radiație în țesutul pe care îl traversează [38,39].

III.4.1. Dozimetria radiațiilor ionizante

Efectele radiațiilor ionizante se apreciază cu ajutorul unui *sistem dozimetric*. Acest sistem include mai multe aspecte, în funcție de tipul de radiație și de mediul iradiat. Se disting doza absorbită și doza biologică [39].

În studiul transformărilor chimice produse de radiațiile ionizante, principalul parametru de evaluare cantitativă a acestor transformări este *doza absorbită*, care reprezintă energia cedată de radiația ionizantă în unitatea de masă a substanței prin care aceasta trece [37]. Unitatea de măsură în S.I. se numește Gray (Gy); $1\text{Gy} = 1\text{J/kg}$.

$$D_a = \frac{W}{m} \quad (11)$$

Deci, doza absorbită este de 1 Gy atunci când 1 kg de material absoarbe 1 J de energie radiantă. O unitate tolerată este rad-ul: $1\text{ rad} = 10^{-2}\text{ Gy}$. Se definește și debitul dozei absorbite care se măsoară în Gy/s, în S.I. (sau unitate tolerată rad/s).

$$d_a = \frac{D_a}{t} \quad (12)$$

$$1\text{Gy} / \text{s} = 1\text{J} / \text{kg} \cdot \text{s} = 1\text{W} / \text{kg} \quad (13)$$

Din acțiunea radiațiilor nucleare asupra structurilor vii s-a observat că, în general, diversele tipuri de radiații produc aceleași efecte. Există însă, o deosebire între ele, în sensul că unele radiații cu o energie mai mică pot produce efecte biologice similare sau chiar mai importante decât radiații cu energii mai mari.

Această observație a determinat introducerea în radiobiologie a noțiunii de *efectivitate biologică*. **Efectivitatea biologică** este un parametru caracteristic fiecărui tip de radiație. În aprecierea efectului radiobiologic se folosește mărimea numită efectivitate biologică relativă (EBR) notată cu η . Efectivitatea biologică relativă reprezintă raportul dintre efectivitatea biologică a unei radiații oarecare și efectivitatea biologică a unei radiații standard. Ca radiație standard a fost aleasă radiația Röntgen cu energia de 200 keV [39].

Efectivitatea biologică relativă unei radiații față de țesutul normal este dată de raportul dintre energia absorbită de țesut la iradierea cu radiația standard și energia absorbită de țesut la iradierea cu radiația respectivă, care produc același efect biologic [29].

Termenul de efectivitate biologică relativă este echivalent cu un alt termen mai recent introdus – factorul de ponderare pentru radiație, notat w_R . Câteva valori pentru efectivitatea biologică relativă sau pentru factorul de pondere pentru radiație, sunt prezentate în tabelul III. 2:

Tabel III.2. Valorile factorului de pondere pentru radiație
(ICRP Publication 103, "2007 Recommendation of the International Commission on Radiological Protection", Annals of ICRP 37, 2-4 (2007)[29])

Tipul de radiație	w_R
Fotoni, toate energiile	1
Neutroni (energie < 10 keV)	5
Neutroni (energia 10 - 100 keV) Protoni	10
Neutroni (energia 100 keV - 2 MeV)	20
Particule α	20

Doza echivalentă reprezintă produsul dintre doza absorbită în țesut și factorul de ponderare pentru radiație, care caracterizează modul în care energia este distribuită în țesut, influențând astfel eficacitatea de a produce efecte reale.

$$H_{T,R} = w_R \cdot D_{T,R} \quad (14)$$

unde $D_{T,R}$ = doza medie absorbită în țesutul T, datorată radiației R iar

w_R = factorul de ponderare pentru radiația R

Unitatea de măsură în S.I. pentru doza echivalentă este tot J/kg, dar se numește Sievert (Sv) și reprezintă doza de radiație care face ca 1 kg de țesut să absoarbă în punctul respectiv $1/w_R$ Jouli de energie. De exemplu, 1Gy de radiații X corespunde unei doze echivalente de 1Sv, iar 1Gy de radiații α corespunde unei doze echivalente de 20Sv.

III.5. Interacțiunea radiațiilor cu materia

III.5.1. Acțiunea radiațiilor ionizante asupra organismelor

Interacțiunea radiațiilor ionizante cu substanța vie se petrece în timp, în trei etape: fizică, chimică și biologică, primele două fiind instantanee.

Etapa fizică constă în apariția ionizărilor și excitărilor; etapa fizică reprezintă interacțiunile dintre particulele încărcate și atomii țesutului străbătut de radiație. Un electron accelerat are nevoie de 10^{-18} secunde pentru a traversa molecula de ADN și aproximativ 10^{-14} secunde pentru a traversa o celula la mamifere [40].

Etapa chimică descrie perioada în care atomii ionizați sau excitați reacționează rapid cu alte componente celulare. Ionizările și excitările duc la ruperea legăturilor chimice și formarea radicalilor liberi. Aceștia sunt puternic reactivi și determină succesiuni de reacții care sunt finalizate în aproximativ 1ms de la expunerea la radiație [40].

Etapa biologică cuprinde procesele consecutive fazelor anterioare. Această etapă începe cu reacțiile enzimatice care acționează produșilor de reacție din etapa chimică. O mare

majoritate a leziunilor, de exemplu ale ADN-ului sunt reparate; unele leziuni, însă nu pot fi reparate și acestea duc la moarte celulară.

Particulele alfa distrug “scheletul” ADN-ului, particulele beta ataca legaturile de hidrogen și radiațiile X afectează bazele azotate. Dar particulele grele încărcate, cum ar fi particulele alfa prezintă o probabilitate mai mare de a determina ionizări directe în comparație cu fasciculele de radiații X care provoacă mult mai frecvent ionizări indirecte [40,41].

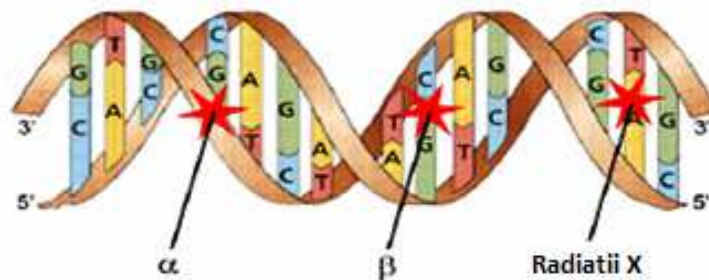


Figura III.5. Acțiuni directe ale diferitelor tipuri de particule ionizante asupra AND [39]

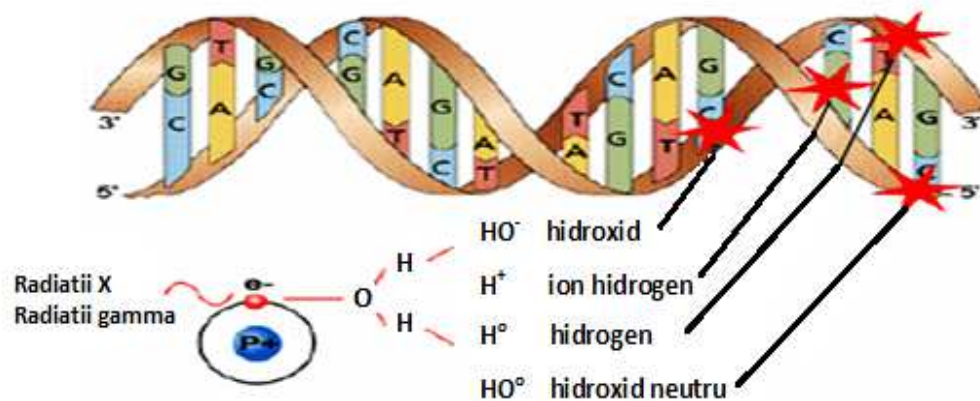


Figura III.6. Acțiunea indirectă a radiațiilor ionizante asupra AND [39]

III.5.2. Efectele biologice ale radiațiilor ionizante

În urma acțiunii radiațiilor ionizante au loc excitări și ionizări ale atomilor și moleculelor, acestea devin instabile și active din punct de vedere chimic formând molecule instabile și radicali liberi. Procesul de excitare sau ionizare este foarte rapid, de ordinul $10^{-17} - 10^{-15}$ s [40]. Consecutiv, radicalii liberi și moleculele excitate interacionează cu moleculele vecine. Aceste procese reprezintă **reacțiile primare**, determină efecte biologice, au o durată variabilă (de la fracțiuni de secundă la ore).

Modificările chimice suferite de moleculele biologice reprezintă **reacțiile secundare** care determină alterarea structurilor și funcțiilor celulare sau pot conduce la leziuni biologice

decelabile. Reacțiile secundare pot avea loc într-o durată de timp mult mai mare (de la câteva ore la ani), în cazul organismelor evolute.

III.5.2.1. Răspunsul celulelor la doze mici

Modul de reacție al celulelor la doze mici de radiații este extrem de complex și poate fi explicat prin efectul bystander și răspunsul adaptativ la radiații.

Efectul bystander definește apariția efectelor biologice la celulele aflate în vecinătatea celulelor iradiate direct. Efectul bystander arată că celule individuale răspund fără să fie traversate direct de radiații [48].

Efectul bystander crește riscul la doze mici de radiații deoarece lezarea cromozomială, mutațiile și transformarea celulară sunt produse în celule bystander. Estimările și evaluările de doză care se fac în prezent au un rol important în estimarea riscurilor expunerii la doze mici de radiații datorate expunerii profesionale sau la doze mici de radiații din mediu, de exemplu inhalarea de radon, în determinarea cantității de radiații utilizate pentru diagnostic sau tratament [49,50].



Figura III.7. Efectul bystander [39,49]

III.5.2.2. ADN cromozomial ca țintă principală pentru radiație

ADN cromozomial este principala țintă celulară pentru efectele biologice. Multe din dovezile anterioare pe această temă privesc efectivitatea radiobiologică mai mare a radionuclizilor încorporați în ADN din nucleul celulei în comparație cu proteinele celulare în general [24,26].

III.5.2.3. Răspuns și reparare la deteriorarea ADN

Moartea programată a celulei (apoptoză) în perioada imediată postiradiere și efectele de întârziere a trecerii celulelor prin ciclurile celulare sunt acum mult mai bine înțelese la nivelurile molecular și biochimic. Eliminarea prin apoptoză a celulelor deteriorate de radiație poate fi privită ca o alternativă la reparare, adică moartea prin apoptoză reduce frecvența celulelor viabile purtătoare de mutații. Stabilirea punctelor de reluare a ciclului celulei la celulele iradiate a fost legată biochimic de rețeaua complexă a semnalizării ADN deteriorat și poate servi la maximizarea ocaziilor de reparare sau ca puncte în care celula trăiește sau moare, în funcție de bilanțul biochimic.

- Inducerea mutațiilor cromozomiale și ale genelor

Există o puternică legătură între procesele biochimice care determină inducerea leziunilor complexe dublu catenare ale ADN, ale proceselor de răspuns/reparare cu erori ale deteriorărilor ADN și formele mutațiilor cromozomiale și ale genelor (pierdere de secvență ADN sau rearanjări) caracteristice expunerii la radiații ionizante, iar formele specifice ale răspunsului la doză pentru mutații înregistrate depind de sistemul biologic, punctul final al mutației, calitatea radiației sau transferul liniar de energie (LET) și debitul dozei [24,25,57].

Progresele în elucidarea acțiunii radiației asupra ADN-ului celular au inclus modelarea formării schimburilor cromozomiale dar nu s-a stabilit în mod cert dacă aceste schimburi au nevoie de interacțiunea a două poziții deteriorate sau dacă o parte semnificativă provine din interacțiunea pozițiilor deteriorate cu cele nedeteriorate [25].

Capitolul IV prezintă influența radiațiilor ionizante asupra țesuturilor tumorale cu descrierea celor „4 R” ai radiobiologiei: repararea, repopularea, redistribuția și reoxigenarea celulară [17,40,41].

IV.1.1. Repararea celulară - capacitatea celulelor de a repara leziunile potențial letale induse de RT rămâne una dintre cele mai importante diferențe de bază între țesuturile maligne și normale.

IV.1.2. Repopularea este un fenomen observat frecvent după inițierea RT. Țesutul tumoral se poate repopula din fracțiunea de celule clonogene rămase viabile, observându-se chiar o accelerare a creșterii la două săptămâni de la începerea tratamentului, prin ameliorarea vascularizației locale și factorii de creștere tisulari pe măsură ce masa tumorală se reduce. Țesuturile normale cu răspuns rapid (mucoasa respiratorie și digestivă) se refac cu o rată de repopulare mai mare decât cea a tumorii, această diferență determinând avantajul terapeutic și scăderea toxicității în tratamentele fracționate. Astfel, *timpul total de tratament* este o variabilă clinică importantă care poate afecta șansa de control local.

Când celulele canceroase repopulează mai rapid creșterea timpului de tratament va fi dezavantajoasă. Practic, doza totală de RT trebuie completată cât mai devreme posibil, evitându-se întreruperile de tratament.

IV.1.3. Redistribuția în ciclul mitotic este proprietatea prin care celulele exprimă sensibilitate diferențiată în funcție de fazele ciclului celular. Redistribuția celulară se referă la faza ciclului celular în care celulele rezidă la un anumit timp. Tumorile se divid în porțiuni ale ciclului celular care sunt radiosensibile inegal la RT. Notabil, RT este mai eficace la joncțiunea dintre faza G2-M, în timp ce porțiunea S1 a ciclului celular sunt relativ radiorespnsive. Iradierea determină supraviețuirea selectivă a celulelor aflate în fazele radiorezistente. Celulele supraviețuitoare își scurtează apoi trecerea prin fazele următoare și pot progresa spre faze mai radiosensibile. Celulele sunt mai sensibile în mitoză și în faza G2.

IV.1.4. Reoxigenarea celulară

Reoxigenarea celulară rămâne unul din elementele cele mai critice ale efectelor RT.

Lezarea tisulară de către radiații depinde foarte mult de radicalii hidroxil (-OH) care, la rândul lor depinde de cantitatea de molecule de oxigen din vecinătatea imediată. Ionizarea indirectă apare când radiațiile electromagnetice (razele X) intrând în țesuturile țintă determină excitarea electronilor la statusul de radical liberi. Acești radicali liberi afectează direct ADN tumoral determinând injurii potențial letale.

IV.1.5. Gradul de oxigenare a tesuturilor (efectul „oxigen”)

Răspunsul celulelor la radiațiile ionizante este puternic dependent, celulele bine-oxigenate prezentând o sensibilitate la distrugerea celulară de trei ori mai crescută față de aceleași celule în condiții hipoxice. Micromediul influențează răspunsul tumoral la radiații prin oxigenul molecular. Scădere nivelului de oxigen (hipoxia) în celulele de cultură, scade efectul de distrugere celulară după radioterapie exprimat prin efectul de stimulare oxigen (OER—oxigen enhancement ratio).

Phyllis Wachsberger et al. [60] a demonstrat în studiul său faptul că radiorezistența tumorilor este direct proporțională cu volumul tumoral. De asemenea dimensiunile tumorii poate influența presiunea oxigenului în tumoră, aportul nutrițional și pH-ul mediului. O dată cu creșterea în volum a tumorii, presiunea oxigenului și pH-ul scad datorită necesității crescute de oxigen și nutrienți (figura IV.1).

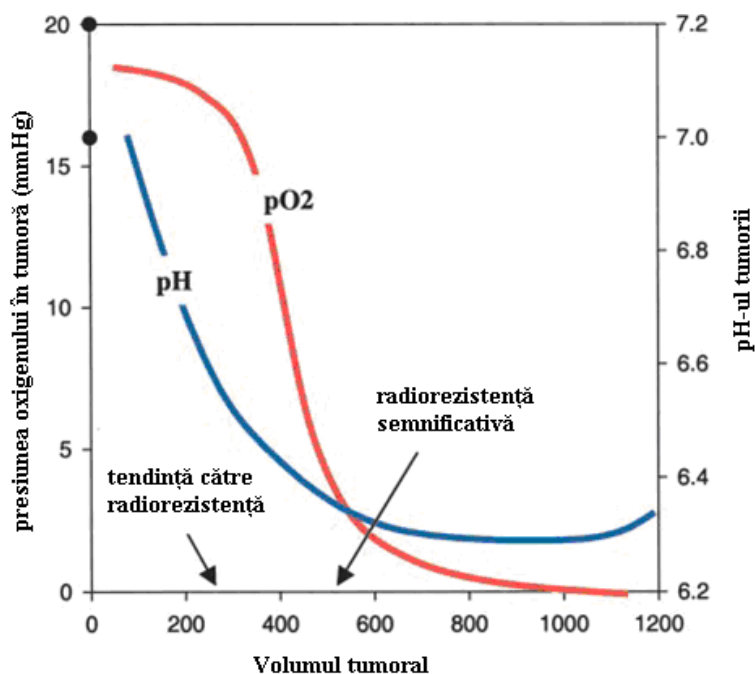


Figura IV.1. Variația presiunii oxigenului, pH-ului și a radiorezistenței în funcție de volumul tumoral [60]

IV.2. Efectele iradierii asupra funcțiilor celulare

Modificările fizice și chimice produse de radiații la nivel molecular, se manifestă sub forma unor fenomene celulare a căror intensitate depinde de doză. Efectele radiațiilor pot fi apreciate prin numărul de celule supraviețuitoare. Radiosensibilitatea celulelor se apreciază prin *doza letală 50% (DL50)*, adică doza de radiații pentru care numărul inițial de celule se reduce la jumătate. Radiosensibilitatea și DL50 sunt mărimi invers proporționale [39].

La nivel celular, după iradiere, în funcție de doză se observă următoarele efecte:

- **modificarea ratei de creștere a celulei** pentru doze mici, masa culturii celulare crește inițial, din cauza apariției unor celule gigant, după care masa totală a culturii scade, deoarece celulele gigant mor, ele ne fiind viabile;
- **întârzierea mitozei**, în cazul iradierii cu doze mici, sau **suprimarea mitozei**, la doze mari.
- **moartea celulară**, care poate fi *imediată* (dispariția oricărei activități metabolice) sau *întârziată* (ce corespunde pierderii capacității de proliferare a celulei; după câteva cicluri mitotice celulele încetează să se mai divida și descendenții dispar) [39].

IV.2.1. Legea Bergonié – Tribondeau

Proprietățile de radiosensibilitate ale unei celule sunt descrise de legea Bergonié – Tribondeau, care rezumă astfel rezultatele experimentale din radiobiologie:

O celula este cu atât mai radiosensibilă cu cât intensitatea proceselor sale de creștere este mai mare (cu cât în ea au loc mai multe mitoze), cu cât este mai puțin diferențiată și cu cât este într-un stadiu mai timpuriu al procesului de diviziune celulară.

Această lege din radiobiologie justifică utilizarea radiațiilor în radioterapia oncologică, (iradierea tumorilor maligne), aceste tumori fiind alcătuite din celule nediferențiate, cu rată mare de creștere, și în consecință mult mai radiosensibile în comparație cu celulele sănatoase.

IV.3. Studiul cantitativ al efectelor radiațiilor ionizante

IV.3.1. Curbele doză-efect

Pentru a stabili relațiile cantitative între doză de radiații și randamentul procesului radioindus se trasează curbele doză-efect. Aceste curbe reprezintă fie proporția de indivizi (celule, organisme etc.) care au prezentat efectul studiat în funcție de doză administrată (curbe crescătoare), fie proporția de indivizi care au rezistat (supraviețuitori) în funcție de doză (curbe descrescătoare). Mai utilizat este cel de-al doilea tip de curbe. Aceste studii se fac pe populații cu număr mare de indivizi.

Dacă se notează cu N_0 numărul inițial de indivizi, cu N numărul de indivizi supraviețuitori și cu D doza de iradiere, se pot obține două tipuri de curbe doză-efect: *exponențială* și *sigmoidă* [39].

a) Curba exponențială. Acest tip de curbă caracterizează cea mai mare parte a mutațiilor, unele aberații cromozomiale, distrugerea culturilor bacteriene sau a suspensiilor de virusuri. Curba exponențială este reprezentată prin relația:

$$N = N_0 e^{-kD} \quad (22)$$

și semnifică faptul ca numărul de supraviețuitori scade exponențial cu doza. Această relație exponențială s-a stabilit pe baza teoriei țintei. Conform acestei teorii, în organism există structuri sensibile, „ținte”, a căror distrugere, printr-o singură lovitură, ar duce la moartea celulei. Constanta k se stabilește astfel încât doza D să fie aceea pentru care numărul de supraviețuitori să ajungă la $1/e$ din valoarea inițială.

$$N = N_0/e = 0,37 N_0 \Rightarrow N_0/e = N_0 e^{-kD_0} \Rightarrow k = 1/D_0 \quad (23)$$

Doza $D_0 = D_{37\%}$ definește radiosensibilitatea populației studiate.

b) Curbele doză-efect de tip sigmoid caracterizează efectele raditiilor X asupra celulelor de mamifere. Prezintă o deosebită importanță în radioterapie. Curba sigmoidă corespunde relației:

$$N/N_0 = 1 - (1 - e^{-D/D_0})^n \quad (24)$$

unde n reprezintă numărul de ținte, adică numărul de locuri din celulă lovite.

Pentru doze mari, ecuația devine prin trecere la limită:

$$N = N_0 n e^{-D/D_0} \quad (25)$$

Interpretarea acestui tip de curbe este următoarea: un individ ar trebui să fie atins în n locuri pentru a fi distrus; conform teoriei țintei ar trebui atinse simultan n ținte [39].

IV.4. Actiunea radiațiilor asupra țesuturilor și organelor

Actiunea radiațiilor asupra țesuturilor și organelor în iradierea locală, se manifestă prin trei categorii de efecte:

- **efecte imediate**, care apar în timpul iradierii sau imediat după încetarea acesteia (de exemplu eritemul cutanat sau leucopenia);
- **efecte tardive**, acelea care se instalează după mai multe luni sau chiar ani de la iradiere (de exemplu cataracta, miopia transversă, fibroza pulmonară, fibroza cutanată);
- **efecte întârziate**, care se instalează imediat după iradiere, dar se manifesta mai tarziu, cum ar fi în cazul iradierii cartilajelor de conjugare ale oaselor lungi la copil, unde efectul devine evident numai după creșterea osului [39].

IV.4.1. Pielea si mucoasele.

Reacțiile cutanate provocate de radiații sunt cele mai bine cunoscute. Aceste reacții au fost folosite inițial în dozimetria radiatiilor, în așa numitul *sistem doza eritem*. Reacțiile cutanate se împart în două grupe: *reacții reversibile* (eritemul, pigmentația, epilația și epidermita) și *reacții ireversibile* (radiodermita, radionecroza).



Figura IV.6. Leziuni radiodermită – perete toracic secundare iradierii unui neoplasm mamar (fotografii din arhiva personală a Conf. Univ. Dr. Laura Rebegea) [68]



Figura IV.7. Leziuni radiodermită secundare iradierii unui neoplasm mamar (a) glandă mamară; (b) radiodermită gradul 2 (fotografii din arhiva personală a Conf. Univ. Dr. Laura Rebegea)[68]

IV.5. Boala de iradiere

Boala de iradiere cuprinde ansamblul de modificări produse în organism, sub influența radiațiilor ionizante.

Etiologie: boala de iradiere este produsă de agenții ionizanți, cum sunt radiațiile electromagnetice (razele Rontgen și gamma) sau radiațiile corpusculare și/sau neutroni). Boala de iradiere poate apărea:

- în explorări medicale (radioscopii, radiografii repetate sau explorările cu izotopi radioactivi);
- în tratamentul radioterapic, mai ales, al tumorilor maligne cu radiații (radioterapie oncologică);
- în cercetare, agricultură sau în industrie, unde sunt utilizate surse care emit radiații ionizante;
- în accidente nucleare sau în explozia bombelor atomice.

Patogenie: iradierea poate fi *externă* sau *internă* (prin pulbere radioactivă, care poate pătrunde în organism pe cale digestivă, respirație sau prin răni). Prin iradiere se produc tulburări metabolice, endocrine, nervoase.

Simptomatologia este variabilă și îmbracă diferite forme clinice, în funcție de doza de radiație primită, de natura și energia radiației de suprafața și volumul iradiat, de sensibilitatea individului, de modul de iradiere (internă sau externă, doză unică sau fracționată etc). Distingem două *forme clinice: acută și cronică*.

IV.6. Evaluarea răspunsului la tratament - radiosensibilitatea și radiocurabilitatea

Odată ce RT este terminată, sau în cursul tratamentului, evaluarea răspunsului tumoral este de dorit. Totuși, eficacitatea distrugerii celulare induse de radiații nu este în relație directă cu rata de regresie tumorală datorită heterogenității cineticii subpolațiilor tumorale. Termenii de radiorezistență și radiosensibilitate sunt frecvent utilizați.

Termenul de radiosensibilitate semnifică sensibilitatea nativă a celulelor la radioterapie.

Radioresponsivitatea desemează efectul de regresie clinică rapidă a tumorii după doze moderate de radioterapie; aceasta poate fi în funcție de radiosensibilitatea celulelor dar și de cinetica tumorală (existența relației dintre rata de proliferare și răspunsul țesuturilor normale la radioterapie).

Radiocurabilitatea presupune existența relației tumoră – țesut normal de asemenea natură încât doze curative de radioterapie să poată fi aplicate obisnuit fără a determina leziuni importante ale țesuturilor normale (de exemplu în cancerele de laringe col uterin, sân și prostată față de boala Hodgkin și seminoamele testiculare).

IV.7. Creșterea tumorală

Creșterea tumorală are loc datorită proliferării celulelor tumorale și datorită procesului de angiogenză. Deoarece diviziunea celulară este un proces binar se poate anticipa faptul ca procesul de creștere tumorală poate fi descris de o funcție exponențială, cu creșterea volumului semilogaritmice funcție de timp. Aceasta implică o durată de timp constantă în care volumul să se dubleze (*volume doubling time*). Tumorile de mici dimensiuni sunt, de cele mai multe ori, expresia acestei funcții de creștere, dar odată cu creșterea în dimensiuni a tumorii, rata de creștere scade și, în consecință, timpul de dedublare crește datorită atât a deprivării nutritive cât și a altor condiții.

Analiza cineticii celulare tumorale a stabilit faptul că nici în tumorile de mici dimensiuni nu toate celulele sunt active pentru proliferare (fracția de creștere este subunitară) și aceasta constituie o pierdere celulară importantă pentru tumori. Acești factori nu influențează în mod direct natura exponențială a curbei de creștere tumorală, dar influențează valoarea timpului de dedublare calculat conform acestor curbe.

IV.8. Răspunsul tumoral la iradiere

Termenii de *radiosensibilitate* și *radiorezistență* sunt utilizați pentru a descrie regresivitatea rapidă sau lentă a tumorilor după radioterapie. Cu toate acestea rata regresiei poate să nu fie corelată cu abilitatea de a trata o tumoră cu doze tolerabile de radiații, deci este mai corect să descriem o tumoră ca fiind radiosensibilă, o tumoră care regresează rapid după tratament și nu o tumoră care este distrusă în totalitate după acțiunea radiațiilor. Rata de răspuns a tumorilor depinde de rata de proliferare a celulelor acestora deoarece celulele tumorale își exprimă adesea reacția la radiații (și moartea celulară) prin afectarea mitozei. Astfel o tumoră care conține o mare proporție de celule în etapa proliferativă va tinde să reacționeze la radiații mai rapid și va regresa mai rapid. Cu toate că este radiosensibilă, o tumoră poate conține celule stem tumorale care supraviețuiesc, ceea ce este cauza recurenței [61].

IV.9. Dependența controlului tumoral de doza administrată și de volumul tumoral.

Doza de radiații necesară obținerii controlului tumoral depinde de radiosensibilitatea celulelor stem tumorale și de numărul acestora. Numărul celulelor stem dintr-o tumoră poate fi estimat din mărimea tumorii și cu câteva aproximații asupra proporției de celule stem pe care le conține o tumoră.

Supraviețuirea celulelor tumorale după o anumită doză de radiații poate fi calculată din curbele de supraviețuire celulară după acțiunea radiațiilor dar datorită naturii aleatorii ale efectelor radiațiilor ionizante se va înregistra o fluctuație statistică în jurul acestei valori (demonstrată teoretic de către distribuția Poisson) [62].

Efectul radiațiilor asupra tumorilor în condiții clinice sau experimentale poate fi evaluat prin diferite metode care include: controlul local al tumorii, întârzierea creșterii tumorale după expunerea la radiații și regresia tumorală.

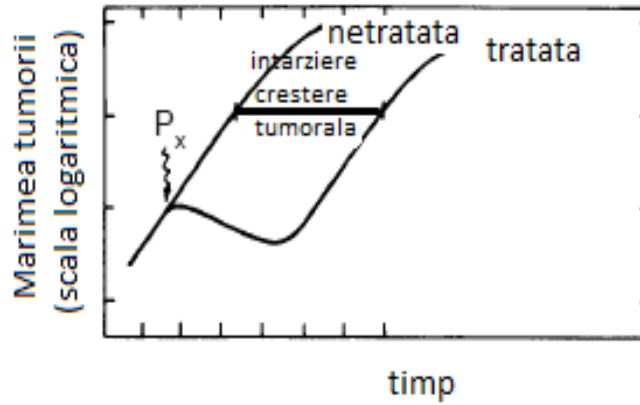


Fig. IV.9a. Curbele de creștere tumorală pentru tumori tratate și netratate; este indicată și măsura întârzierii creșterii tumorale [62].

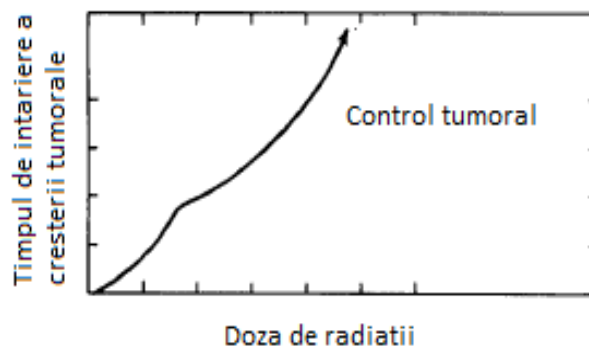


Fig. IV.9b. Întârzierea creșterii tumorale în funcție de doza de radiații [62]

Exemple de regresii tumorale după radioterapie sunt redată în imaginile următoare:



(a)

(b)

Fig. IV.11. Tumoră cutanată buză inferioară
 (a) înainte de administrarea radioterapiei externe
 (b) după administrarea radioterapiei externe, DT = 30 Gy
 (fotografie din arhiva personală a Conf. Univ. Dr. Laura Rebegea)



(a)

(b)

Fig. IV.12. Tumoră cutanată pavilion auricular
 (a) înainte de administrarea radioterapiei externe
 (b) după administrarea radioterapiei externe, DT = 40 Gy
 (fotografie din arhiva personală a Conf. Univ. Dr. Laura Rebegea)

Controlul local al tumorii este scopul radioterapiei curative. O tumoră este controlată local atunci când toate celulele clonogene (celulele cu capacitate de proliferare care sunt responsabile de recurența tumorii după radioterapie) au fost inactivate. Probabilitatea obținerii controlului local este dependent de doză și direct relaționată cu numărul de clonogene tumorale supraviețuitoare. Radioterapia este foarte eficientă în distrugerea celulelor clonogene tumorale.

IV.10. Tipurile de radiații utilizate frecvent în clinică

Tipurile de radiații utilizate frecvent în clinică sunt fasciculele de fotoni, fasciculele de electroni, protoni, neutroni, ioni grei

1. Fotonii.

Fascicolul de energie utilizat pentru RT include *radiațiile-X*, care sunt cel mai frecvent produse de un accelerator liniar (LINAC) sau *radiații-γ* care sunt emise de izotopi radioactivi. Fotonii de diferite energii interacționează cu materia în mod diferențiat: de la energiile joase la energiile înalte, mecanismul de acțiune variază de la efectul fotoelectric, efectul Compton al generării de perechi de electroni.

2. Fasciculele de electroni își dispersează rapid energia imediat ce intră în țesuturi. *Electronii* disipează energia lent atunci când intră în corpul uman. Electronii sunt în prezent cea mai larg utilizată formă de radiație pentru tumorile superficiale. Electronii care sunt produși de acceleratoarele liniare standard pot penetra în jur de 6 cm în țesuturi și, astfel sunt foarte eficiente în tratamentele superficiale precum: cancerul cutanat, ganglionii superficiali, cancerul anal sau vulvar.

3. Alte particule de radiații utilizate în radioterapie includ: **protonii, neutronii și „ioni grei”** precum anionii de carbon. Ionii grei prezintă un TLE crescut și sunt „dens” ionizante comparativ cu TLE scăzut (fotoni, electroni) care sunt „ slab ionizante”.

Neutronii sunt particule grele, neutre produse de o varietate de dispozitive. Cea mai frecventă sursă de neutroni este prin accelearea protonilor pentru a lovi o țintă de beriliu.

Neutronii și protonii prezintă o eficacitate biologică relativă (*relative biological effectiveness* - RBE) crescută comparativ cu fotonii ceea ce presupune o eficacitate de a distruge celulele tumorale mai crescută. Neutronii se obțin în reactoare nucleare prin procese de fisiune sau dezintegrare ori prin bombardare cu particule alfa sau protoni a unei specifice (ex. beriliu).

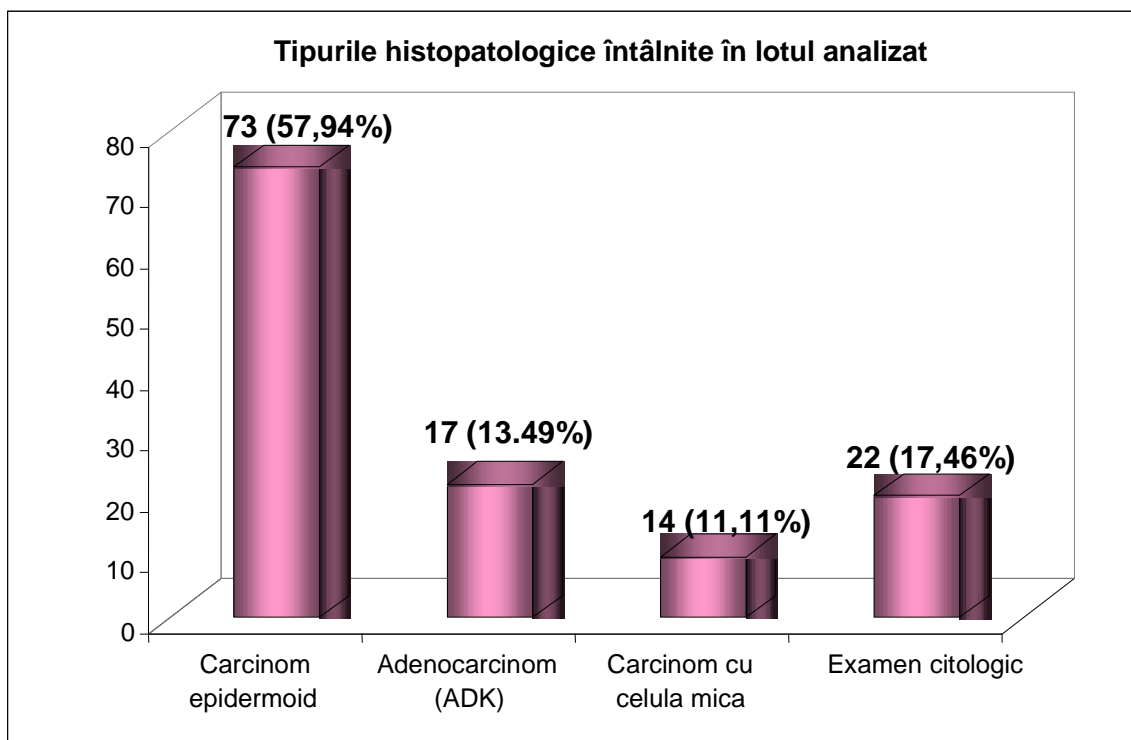
PARTEA SPECIALA este structurată în patru capitole.

Primul capitol descrie lotul de pacienți. Sunt descriși parametrii clinici și terapeutici ai pacienților luași în studiu. Studiul a cuprins un lot de 126 pacienți cu cancer bronhopulmonar avansat locoregional care au efectuat radioterapie în perioada ianuarie 2009 – decembrie 2010 în Serviciul de Radioterapie din cadrul Spitalului Clinic Județean de Urgență „Sf.Ap.Andrei”, Galați. Perioada medie de urmărire a fost de 18 luni cu un interval de 6-30 luni. Datele au fost prelucrate din foile de tratament ale pacienților și din datele de urmărire ale acestora din ambulatoriul de specialitate.

Tabelul 1. Parametrii clinici ai pacienților luați în studiu

Parametru urmărit	Număr pacienți N=126 (%)
Vârsta (ani)	60,5 (38 - 83)
Sex	
Masculin	107 (84.92)
Feminin	19 (15.08)
Mediu de proveniență	
Urban	81 (64.29)
Rural	45 (35.71)
Stadiu bolii	
III	72 (57.14)
IV	54 (42.86)
Tip histopatologic	
NSCLC (cancer bronhopulmonar fara celula mica)	90 (71.43)
- Carcinom epidermoid	- 73 (57.94)
- Adenocarcinom (ADK)	- 17 (13.49)
SCLC (cancer bronhopulmonar cu celula mica)	14 (11.11)
Examen citologic	22 (17.46)

Un procent de 71,43% din cazuri au fost diagnosticați cu cancer bronhopulmonar fara celula mica (NSCLC). Subtipurile histopatologice ale NSCLC întâlnite sunt carcinom epidermoid în 57,94% din cazuri și adenocarcinom prezent la 13,49% din cazuri. Cancer bronhopulmonar cu celulă mică (SCLC) a fost diagnosticat la 11,11% din pacienți. Un procent de 17,46% din cazuri au avut prezentat examen citologic.



Un alt parametru analizat în studiul nostru, a fost prezența determinărilor secundare (metastaze) unice sau asociate. Astfel, un procent de 27.78% au prezentat determinări secundare unice și 15.08% au avut metastaze asociate.

Tratamentul cancerului bronhopulmonar este multimodal și cuprinde, ca modalități terapeutice: radioterapia, chimioterapia și chirurgia. În lotul analizat toți pacienții au efectuat radioterapie externă, atât în scop curativ cât și în scop paliativ. Radioterapie curativă au efectuat 57.14% din cazuri iar 42.88% din cazuri au efectuat radioterapie paliativă pentru controlul simptomelor – compresiune la nivelul toracelui în cadrul sindromului de compresiune al venei cave superioare, sau durere în cadrul sindromului algic toracic. Radioterapie exclusivă au efectuat 65.08% din pacienți.

Sindromul de compresiune mediastinală sau sindromul de compresiune de venă cavă superioară (SCVCS) reprezintă o urgență oncologică și este datorat compresiunii venei cave superioare de către o tumoră compresivă (factor extrinsec) sau de către un tromb (factor intrinsec) [68]. Cea mai frecventă etiologie a sindromului de compresiune de venă cavă superioară este cancerului bronhopulmonar cu celulă mică sau non-small-cell [68].

În lotul analizat SCVSC a fost întâlnit la un număr de 31 pacienți (24.06%), iar sindromul algic toracic la 4.76% din cazuri (6 pacienți).



Figura 10.1. Sindrom de compresiune VCS – circulație colaterală la nivelul peretelui toracic anterior, edem cervical
(fotografie din arhiva personală a Conf. Univ. Dr. Laura Rebegea)

I.1.3. Reacții acute secundare radioterapiei

I.1.3.1. Reacții acute hematologice

Constantele hematologice variază în cursul radioterapiei, înregistrându-se, de regulă scăderea numărului de leucocite, trombocite și scăderea concentrației hemoglobinei.

La inițierea radioterapiei valorile leucocitelor au variat în intervalul 4000 – 12000 / mm³, cu o valoare mediană de 5900/mm³. După administrarea unei doze totale de 20Gy/10fr., valoarea mediană a leucocitelor a scăzut la 5150/mm³ [2800 – 9000/mm³]. La sfârșitul radioterapiei, valoarea mediană ale leucocitelor a fost de 4800/mm³ [3800 – 8000 / mm³].

O variație asemănătoare s-a observat și cazul valorilor trombocitelor. Inițial valoarea mediană a fost de 180.000/mm³ [150.000 – 540.000/mm³]. După DT=20Gy, mediana valorilor trombocitelor a scăzut la 150.000/mm³ [100.000 – 520.000/mm³]. La sfârșitul radioterapiei, după administrarea DT = 50Gy/25fr. / 5 săptămâni, trombocitele au variat în intervalul [15.000 – 545.000/mm³].

I.2. Caracteristicile comportamentale ale pacienților luați în studiu

Fumatul rămâne principala cauză de cancer bronhopulmonar. Cu toate acestea, 15% dintre bărbați și 53% dintre femeile care dezvoltă cancer pulmonar sunt nefumători.

Un parametru important urmărit pentru lotul de pacienți luat în studiu a fost obiceiul de a fuma. În acest sens am remarcat faptul că un procent foarte mare din pacienți au fost fumători, 84.92% din cazuri (107 pacienți) și doar 19 pacienți (15.08% din cazuri) au fost considerați nefumători. Durata medie a fumatului a fost de 26 ani (interval 14-45 ani).

I.3. Caracteristicile ocupaționale ale pacienților luați în studiu

Pacienții luați în studiu au lucrat în diferite medii; acestea sunt: siderurgie, industria mobilei, șantierul naval, construcții, învățământ, administrație publică.

Un procent majoritar din cazuri au lucrat în siderurgie, 45.24% din cazuri, urmate de agricultură cu 15.08% din cazuri. Un procent egal de pacienți au lucrat în industria mobilei și în șantierul naval, cu câte 9,52% din cazuri. În construcții și-au desfășurat activitatea un număr de 11 pacienți (8,73% din cazuri). Pacienții care și-au desfășurat activitatea în șantierul naval și în construcții au fost, de profesie sudori pentru o perioadă medie de 34,78 ani (interval 21- 44 ani).

Un procent de 7,94% din cazuri au fost încadrați în mediu fără risc, persoane ale căror profesii au fost: educatori, funcționari publici sau persoane care nu au lucrat niciodată (femei casnice). Un procent important din pacienți, 10.32% din cazuri, au lucrat în agricultură sau domenii înrudite având contact în timpul desfășurării activității, cu substanțe nocive, potențial cancerigene: insecticide sau erbicide.

Majoritatea pacienților au lucrat în siderurgie – specificul industrial al zonei Galați, dar și industrii asociate în care expunerea la factorii cancerigeni, cum ar fi gazeificarea cărbunelui și azbest crește riscul dezvoltării cancerului pulmonar, mai ales la pacienții fumatori.

Tabelul 6. Mediile de lucru întâlnite în lotul studiat

Mediul de lucru	Nr. pacienți (%)
Siderurgie (S)	59 (46.83)
Agricultura (A)	10 (7.94)
Industria mobilei (FM)	10 (7.94)
Santierul naval (sudor) (SN)	19 (15.08)
Industria de masini (IM)	5 (3.97)
Construcții (sudor) (C)	13 (10.32)
Mediu fără risc (FR)	10 (7.94)

CAPITOLUL II descrie analiza statistică a factorilor predictivi ai cancerului bronhopulmonar, pentru lotul de pacienți luați în studiu. Factorii independenți considerați au fost fumatul, durata fumatului, expunerea ocupațională și durata expunerii. Lotul de pacienți conținând 126 pacienți cu cancer bronhopulmonar a fost împărțit în 4 subploturi, în funcție de caracteristicile comportamentale și ocupaționale, astfel:

- subplotul pacienților care au fumat și au lucrat în mediul cu risc,
- subplotul pacienților care au fumat și nu au lucrat în mediul cu risc,
- subplotul pacienților care nu au fumat și au lucrat în mediul cu risc,
- subplotul pacienților care nu au fumat și nu au lucrat în mediul cu risc

Pentru fiecare din aceste subploturi am identificat și analizat factorii predictivi ai cancerului bronhopulmonar și am încercat găsirea de corelații cu semnificație statistică, între caracteristicile comportamentale, caracteristicile ocupaționale și apariția, dezvoltarea și tipul histopatologic al cancerului bronhopulmonar.

Pentru analiza statistică am utilizat softul statistic XLSTAT.

II.1. Sublotul pacienților care au fumat și au lucrat în mediul cu risc

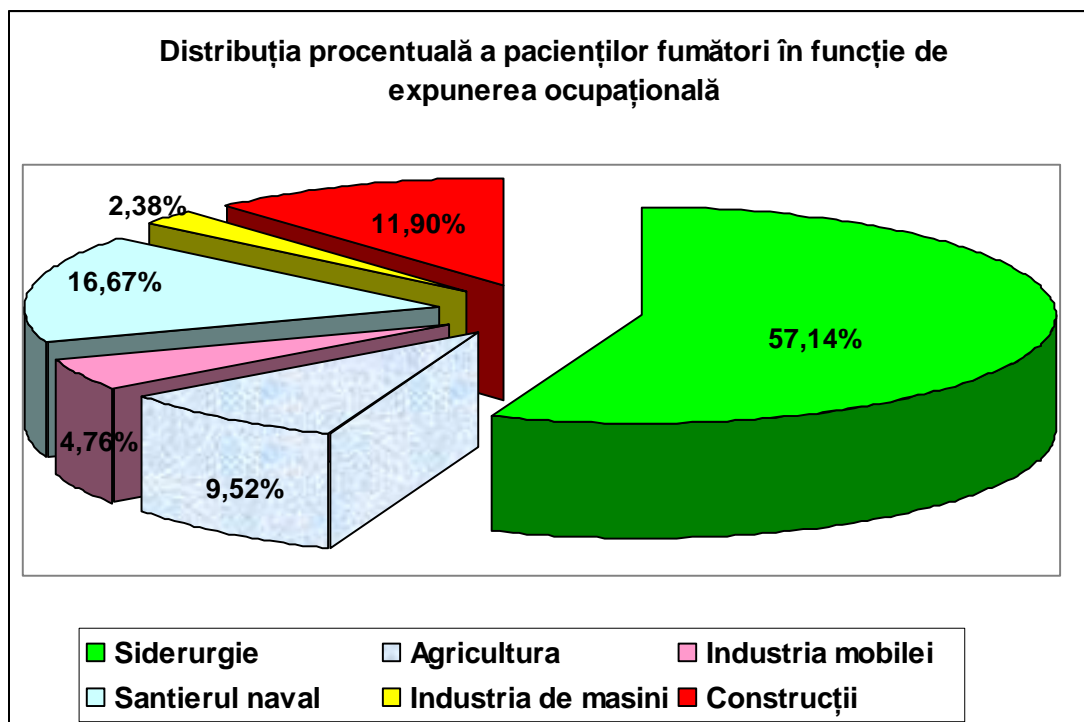


Figura 17. Distribuția pacienților care au lucrat în mediul cu risc și care au fumat în funcție de expunerea ocupațională

Marea majoritate a pacienților, reprezentând 34,52% din cazuri au fumat o perioadă cuprinsă între 26 și 30 ani, 21,42% din cazuri au fumat între 21 și 25 ani. Un procent de 16,67% de pacienți au fumat o perioadă cuprinsă între 16 și 20 ani, 11,9% din cazuri au fumat între 36 și 40 ani. O perioadă mai mică de 15 ani au fumat doar 3,57% din cazuri. Am întâlnit de asemenea și 2 pacienți care au fumat peste 40 ani, respectiv câte 44 și 45 de ani. La acești 2 pacienți s-a remarcat și vârsta foarte fragedă la care au început să fumeze, și anume 12 ani și respectiv 17 ani.

Analiza corelațiilor dintre tipul histopatologic și obiceiul de a fuma evidențiază corelație în jurul valorii 3 din grafic care codifică carcinomul epidermoid (scuamocelular) – tipul histopatologic care este întâlnit mai ales la fumatori ($R^2=0,014$).

Pentru **pacienți care au lucrat în mediul cu risc și au fumat**, coeficientul de corelație Pearson între numărul de ani în care pacientul a fumat și tipul histopatologic s-a stabilit o corelație puternică, valoarea coeficientului Pearson fiind de 0,77.

II.1.2. Riscul ocupational - Expunerea ocupațională și durata expunerii

Mediul de lucru – SIDERURGIE

În studiul nostru 46,82% din cazuri au lucrat în siderurgie o durată medie de 30,31 ani (intreval 16-40 ani). Pentru o perioadă de 21-25 ani au lucrat în mediu cu risc, 16 pacienți; 15 pacienți au lucrat în mediu o perioadă de 31-35 ani iar 12 pacienți au lucrat o perioadă cuprinsă în intervalul 36-40 ani. Doar 2 pacienți au lucrat între 16 și 20 ani.

Matricea de corelație (tabel 10) între durata expunerii în mediul ocupațional cu risc și tipul histopatologic reflectă cea mai puternică corelație (dar fără semnificație statistică) între perioada a V- a de lucru (36-40 ani) și apariția carcinomului epidermoid **cu cât durata lucrului a fost mai mare** cu atât a fost mai frecvent tipul histopatologic de **carcinom epidermoid**.

Tabelul 10. Matricea de corelație: durata de lucru – tip histopatologic

Correlation matrix:						
	16-20 ani	21-25 ani	26-30 ani	31-35ani	36-40 ani	
Variables	durata lucru-I	durata lucru-II	durata lucru-III	durata lucru-IV	durata lucru-V	BHP
durata lucru-I	1.000	-0.119	-0.098	-0.114	-0.098	-0.144
durata lucru-II	-0.119	1.000	-0.323	-0.373	-0.323	-0.126
durata lucru-III	-0.098	-0.323	1.000	-0.309	-0.267	-0.078
durata lucru-IV	-0.114	-0.373	-0.309	1.000	-0.309	0.174
durata lucru-V	-0.098	-0.323	-0.267	-0.309	1.000	0.095
BHP	-0.144	-0.126	-0.078	0.174	0.095	1.000

Analiza componentelor principale - durata de lucru in mediu siderurgic si BHP

Din *cercul corelațiilor* (figura 25) rezultă faptul că cele două componente principale pentru care se manifestă corelație puternică sunt durata expunerii la factorii de risc ocupaționali (ani) și tipul histopatologic, în figura notat BHP.

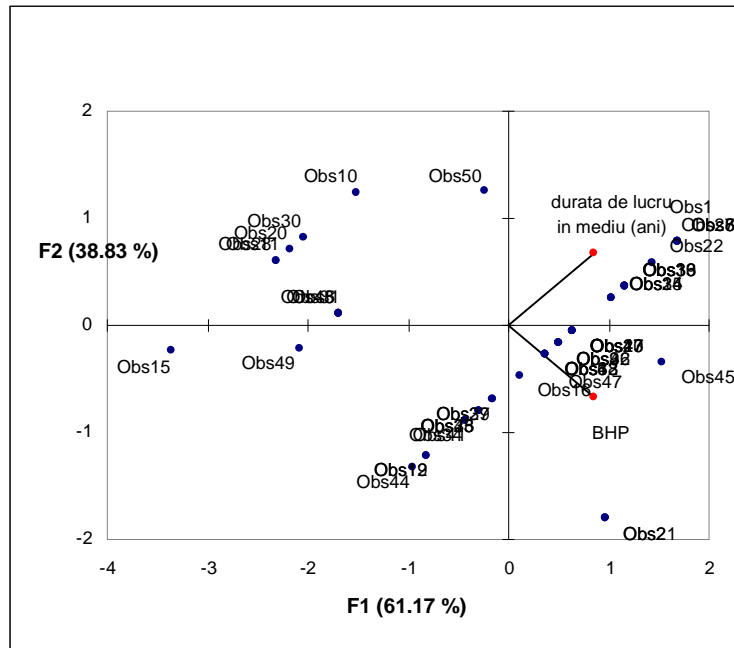


Figura 25. Biplot (axes F1 and F2: 100.00 %)

Mediile de risc ocupațional - SANTIERUL NAVAL și CONSTRUCTII

Am ales gruparea acestor două medii de risc ocupațional deoarece atât pacienții care au lucrat în Șantierul naval (codificat N) cât și cei care au lucrat în construcții (codificat C) au fost de profesie sudori. La această categorie de pacienți nu s-a observat o corelație puternică între mediul de lucru și tipul histopatologic, coeficientul de corelație Pearson având valoarea de 0,29.

Matricea de corelație (tabelul 13), însă, indică, o corelație cu semnificație statistică între tipul histopatologic și mediul de lucru – Santierul naval, (codificat N) iar valoarea testului t-Student reflectă această asocieră.

Tabelul 13. Matricea de corelație între tipul histopatologic și mediile de lucru, Șantierul Naval și construcții

Correlation matrix:								
Variables	mediu de lucru-A	mediu de lucru-S	mediu de lucru-FR	mediu de lucru-N	mediu de lucru-C	mediu de lucru-FM	mediu de lucru-IM	BHP
mediu de lucru-A	1.000	-0.383	-0.124	-0.137	-0.130	-0.137	-0.086	-0.134
mediu de lucru-S	-0.383	1.000	-0.267	-0.295	-0.281	-0.295	-0.185	-0.100
mediu de lucru-FR	-0.124	-0.267	1.000	-0.095	-0.091	-0.095	-0.060	0.091
mediu de lucru-N	-0.137	-0.295	-0.095	1.000	-0.100	-0.105	-0.066	0.019
mediu de lucru-C	-0.130	-0.281	-0.091	-0.100	1.000	-0.100	-0.063	0.130
mediu de lucru-FM	-0.137	-0.295	-0.095	-0.105	-0.100	1.000	-0.066	0.194
mediu de lucru-IM	-0.086	-0.185	-0.060	-0.066	-0.063	-0.066	1.000	-0.134
BHP	-0.134	-0.100	0.091	0.019	0.130	0.194	-0.134	1.000

II.2. Sublotul de pacienți care nu au prezentat risc ocupational dar care au fumat

În acest sublot de pacienți au fost incluși un număr de 18 pacienți, reprezentând 14.29% din totalul pacienților luați în studiu. Un procent 72.22% au fost de genul masculin, 27.78% de genul feminin, 83.33% din pacienți au provenit din mediul urban și 16.67% din cazuri din mediul rural.

Din *cercul corelațiilor* (figura 31) rezultă faptul că cele două componente principale pentru care se manifestă corelație puternică sunt durata expunerii la factorii de risc (ani) și factorul de risc însuși (fumatul). A treia componentă din cercul corelațiilor, absența factorului de risc, manifestă o corelație slabă.

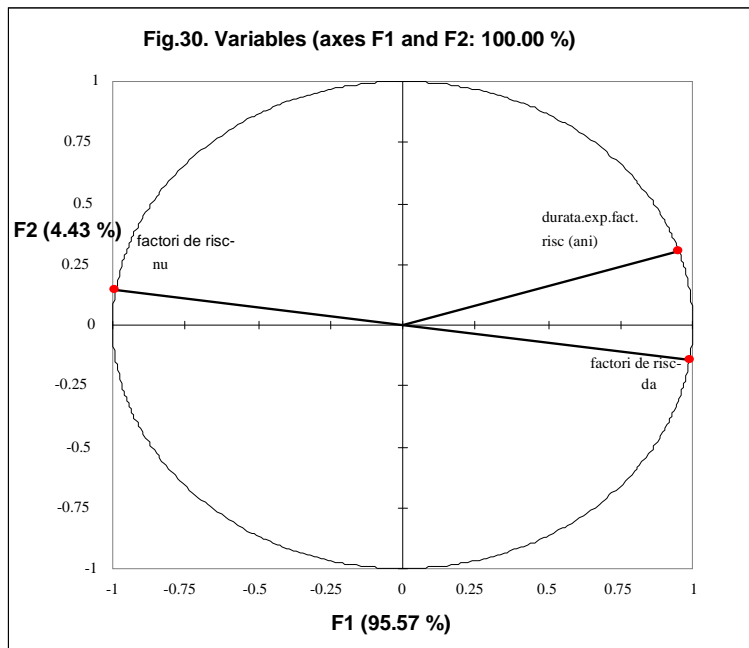
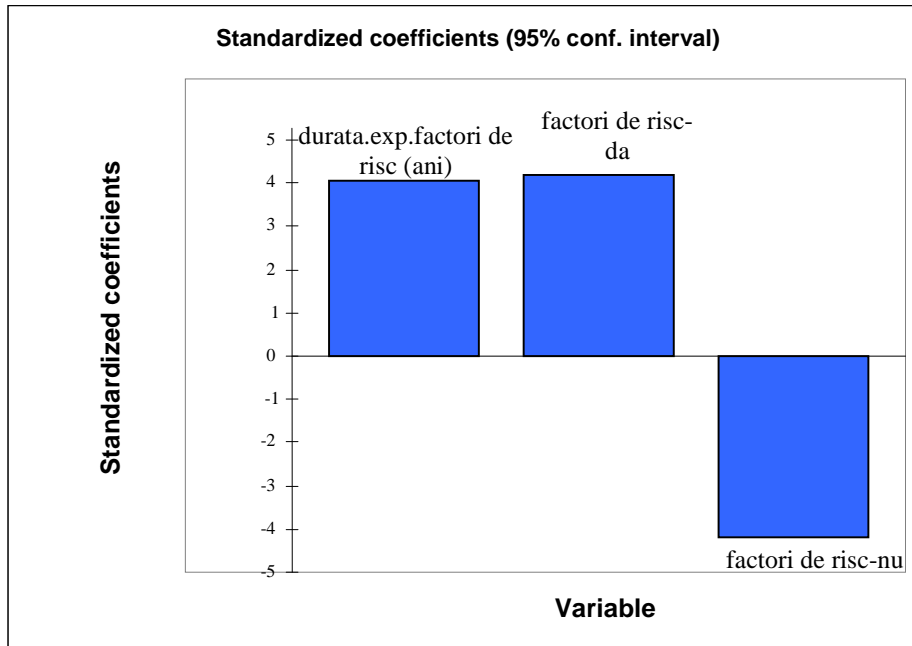


Figura 31. Cercul corelațiilor între apariția bolii, durata expunerii la factorii de risc și factorul de risc însuși - fumatul

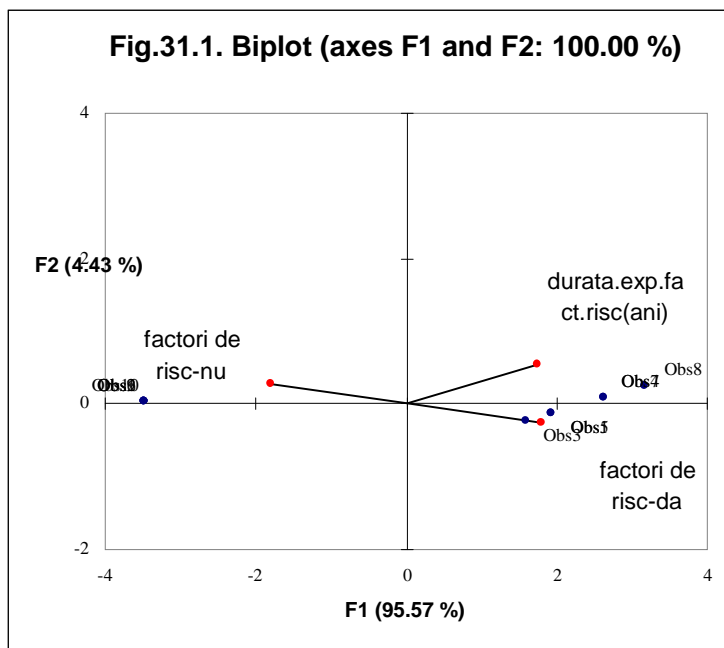


Figura 31.1 – Graficul biplot pentru corelația dintre apariția bolii, durata expunerii la factorii de risc și factorul de risc însuși - fumatul

Cercul corelațiilor (figura 31) și graficul biplot (figura 31.1) indică următoarele: dezvoltarea cancerului bronhopulmonar la pacienții care nu au prezentat risc ocupațional dar au fumat este corelată cu durata cât acești pacienți au fumat într-un grad mai mare decât faptul ca pacienții au fumat.

II.3. Sublotul pacienților care nu au fumat și au lucrat în mediul cu risc

În acest sublot de pacienți au fost incluși un procent de 11.9% din totalul pacienților luați în studiu. Un număr de 10 pacienți (66.67%) au fost de genul masculin, 5 pacienți (33.33%) de genul feminin, 9 pacienți (60%) au provenit din mediul urban și 6 pacienți (40%) din mediul rural.

Referitor la mediile de lucru, 6 pacienți (40%) care au prezentat risc ocupațional și nu au fumat au lucrat în siderurgie, cate 3 pacienți au lucrat în agricultură și în șantierul naval, 2 pacienți au lucrat în industria mobilei și un pacient a lucrat în industria de mașini.

Tipul histopatologic cel mai frecvent întâlnit în acest sublot este adenocarcinomul (80% din cazuri); 13,33% s-au prezentat în serviciul Radioterapie cu sindrom de compresiune de venă cava superioară. Un singur pacient a prezentat forma histologică de carcinom epidermoid.

Din punct de vedere statistic, la această categorie de pacienți s-a observat o corelație puternică între mediul de lucru (siderurgie) și tipul histopatologic (adenocarcinom), coeficientul de corelație Pearson având valoarea de 0.75. De asemenea, s-a observat o corelație mai puternică între durata expunerii în mediul cu risc (siderurgie) și BHP (adenocarcinom), coeficientul Pearson având valoarea 0.86.

Table 18. Valorile coeficientului Pearson pentru pacienții care au lucrat în siderurgie

Coeficient Corelație Pearson:	
- expunerea în mediul cu risc (siderurgie) – BHP	0.75
- durata expunerii în mediul cu risc (siderurgie) - BHP	0.86

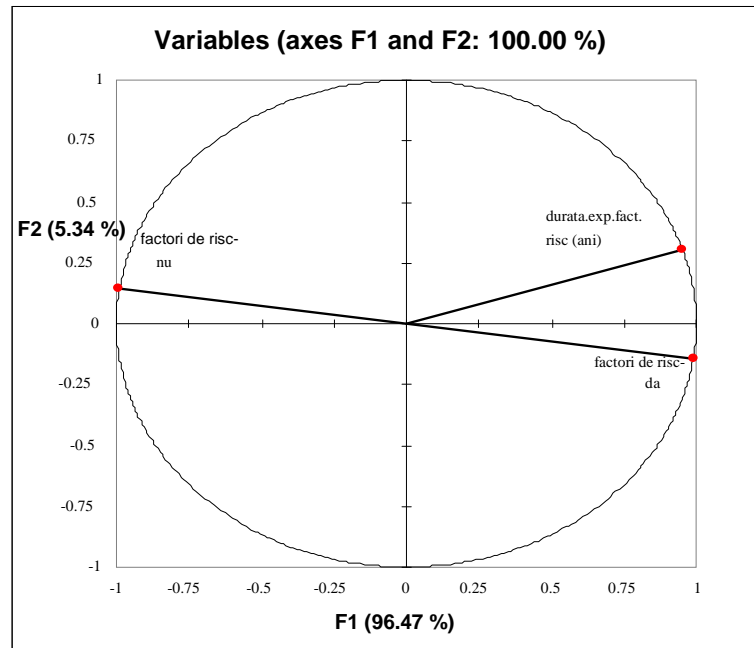


Figura 33. Cercul corelațiilor între tipul histopatologic vs. durata expunerii la factorii de risc și factorul de risc însuși – expunerea la factorul de risc ocupațional

Cercul corelațiilor (figura 33) indică o corelație puternică între durata expunerii în mediul cu risc și tipul histopatologic, adenocarcinom, superioară corelației dintre prezența agentului carcinogen din mediul respectiv. În consecință factorul predictiv pentru adenocarcinomul bronhopumonar este numărul de ani lucrați în mediul respectiv.

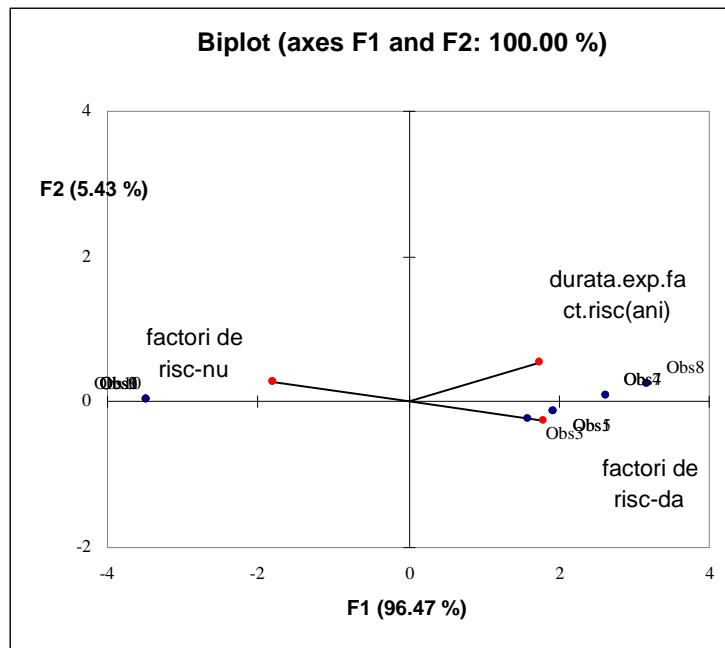


Figura 34 – Graficul biplot pentru corelația dintre tipul histopatologic vs. durata expunerii la factorii de risc și factorul de risc însuși – expunerea la factorul de risc ocupațional

Graficul biplot (figura 34) indică aceeași corelație puternică cu semnificație statistică între durata expunerii în mediul cu risc și tipul histopatologic, adenocarcinom, superioară corelației dintre prezența agentului carcinogen din mediul respectiv. De asemenea, graficul biplot indică valoarea de predicție a duratei lucrului în mediu cu risc pentru dezvoltarea adenocarcinomului bronhopumonar este numărul de ani lucrați în mediul respectiv.

II.4. Sublotul pacienților care nu au fumat și nu au lucrat în mediul cu risc

În acest sublot de pacienți au fost incluși un procent de 7.14% din totalul pacienților luați în studiu. În acest sublot, un număr de 7 pacienți au fost de genul masculin, 2 pacienți de genul feminin, 3 pacienți au provenit din mediul urban și 6 pacienți din mediul rural. Adenocarcinomul este tipul histopatologic cel mai frecvent în acest sublot fiind întâlnit la 66.67% din cazuri; 22.22% din pacienți a prezentat forma histologică de carcinom epidermoid. Un pacient din acest lot a prezentat sindrom de compresiune de venă cavă superioară.

Nici un pacient din acest sublot nu a fumat și nu a lucrat în mediul cu risc; în consecință, factorii de risc fumatul și durata fumatului, riscul ocupațional și durata lucrului în mediul cu risc nu pot fi luați în considerare în estimarea factorilor predictivi pentru apariția cancerului bronhopulmonar.

În cazul acestui sublot de pacienți se poate doar estima faptul că dezvoltarea acestei neoplazii se datorează altor factori carcinogeni de exemplu, factorilor genetici, fumatului pasiv etc.

II.5. Analiza regresiei tumorale

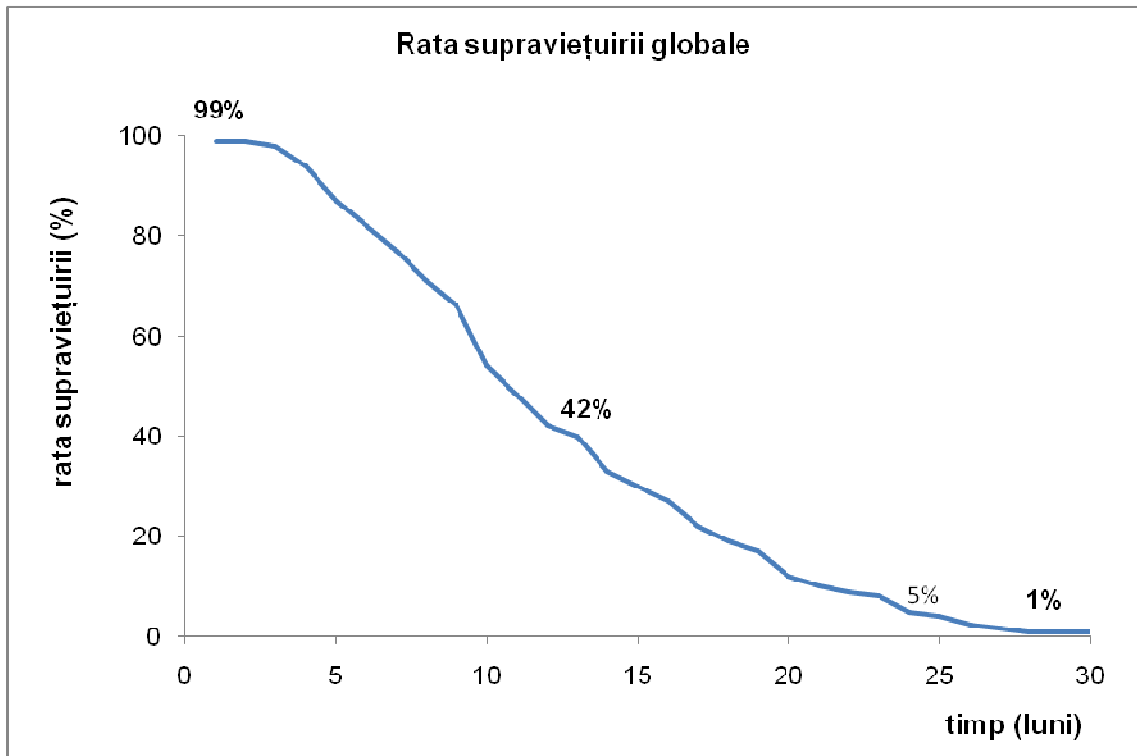
Am încercat găsirea de corelații între regresia tumorală și parametrii clinici incluzând vârsta, tipul tratamentului, reducerea tumorală estimată radiologic și tipul histopatologic. Deoarece toți pacienții la care s-a analizat regresia tumorală au avut stadiul bolii III, acest parametru nu a fost inclus în analiza regresiei tumorale. Rezultatele analizei statistice au indicat corelații între regresia tumorală și tipul histopatologic.

Capitolul III analizează supraviețuirea pacienților luați în studiu în funcție de diferiți parametri. Progosticul pacienților cu cancer pulmonar reprezintă șansa de a obține remisia completă a bolii sau prelungirea vieții – creșterea supraviețuirii, și depinde de localizarea tumorii, mărimea acesteia, tipul histopatologic, simptomatologia, comorbiditățile. Cancerul pulmonar cu celulă mică (small cells lung cancer, SCLC) este cel mai agresiv, cu o durată de supraviețuire medie de 2-4 luni de la diagnostic, fără tratament specific.

Progosticul general al neoplasmului pulmonar este scăzut, comparativ cu alte neoplazii. Ratele de supraviețuirii sunt în general, mai mici decât pentru majoritatea cancerelor; la 5 ani, rata supraviețuirii pentru cancerului pulmonar este, aproximativ de 16%, comparativ cu 65% pentru cancerul de colon, 89% pentru cancerul mamar și 99% pentru cancerul de prostată.

Renunțarea la fumat înainte de diagnosticare, reduce riscul de a dezvolta boala pentru toate tipurile histologice ale cancerului bronhopulmonar; cea mai mare reducere a fost întâlnită în cazul SCLC și cancerului pulmonar cu celule scuamoase. Renunțarea la fumat după diagnosticarea tumorii bronhopulmonare primare influențează progosticul bolii, dar mecanismul este neclar.

În studiul nostru rata supraviețuirii globale (overal survival) a fost de 42% la 12 luni scăzând până la 1% la 30 luni.



Am analizat comparativ rata supraviețuirii globale în funcție de tipul histopatologic: adenocarcinom (ADK) vs. carcinom epidermoid: 45% vs. 49%, $p=0.18$.

Am efectuat, de asemenea, analiza comparativă a ratei supraviețuirii globale pentru pacienții cu non-small cell lung cancer (NSCLC), cancer pulmonar fără celulă mică vs. small cell lung cancer (SCLC), cancer pulmonar cu celulă mică: 50% vs. 8%, $p<0,001$. **Deci efectul radioterapiei a fost superior în cazul pacienților cu NSCLC comparativ cu pacienții cu SCLC, $p<0,001$.**

În cazul subplotului de pacienți cu NSCLC rata supraviețuirii la 18 luni a pacienților care au renunțat la fumat după aflarea diagnosticului a fost superioară pacienților care au continuat să fumeze: 33% vs. 3%. Diferența este semnificativă din punct de vedere statistic, $p=0.01$ (figura 38). La 24 de luni rata supraviețuirii la pacienții care au renunțat la fumat a fost de 13% dar, din păcate nici un pacient din grupul care au continuat să fumeze, nu mai era în viață la 24 luni de la diagnostic.

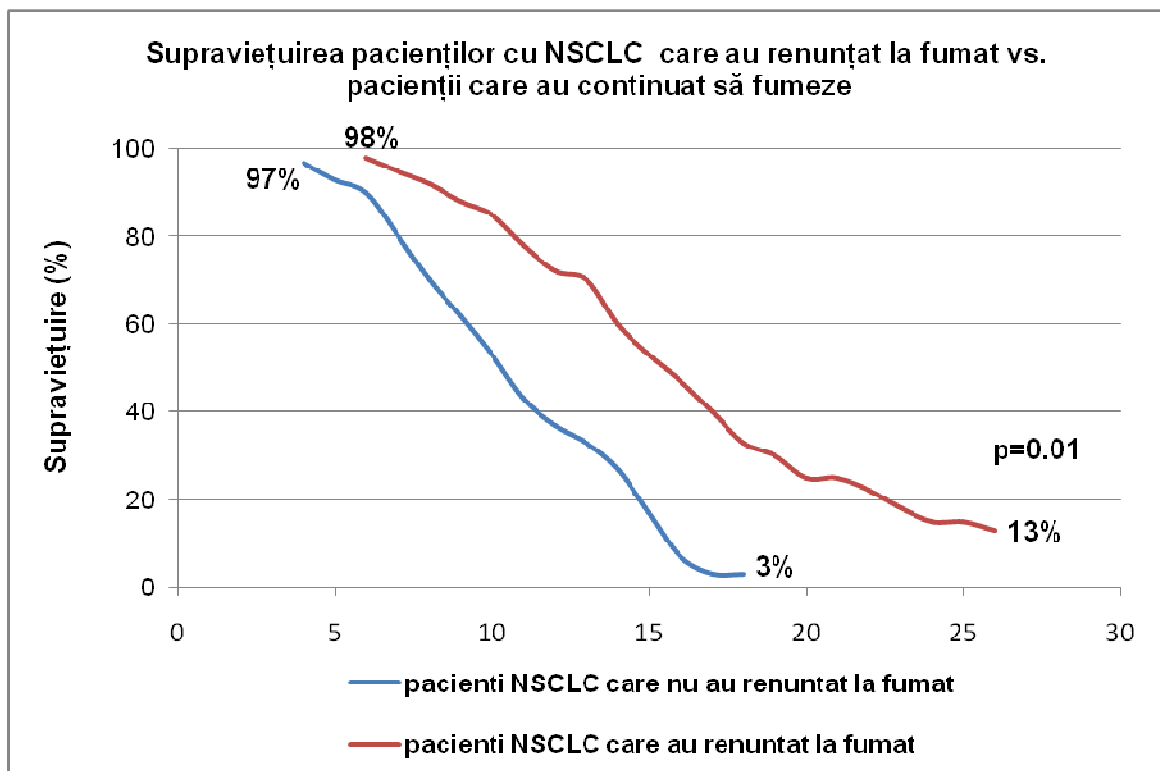


Figura 38. Supraviețuirea pacienților din lotul luat în studiu diagnosticați cu NSCLC care au renunțat la fumat vs. pacienții care au continuat să fumeze după aflarea diagnosticului.

În cazul sublotului de pacienți cu SCLC rata supraviețuirii la 12 luni a pacienților care au renunțat la fumat după aflarea diagnosticului a fost, de asemenea, superioară pacienților care au continuat să fumeze: 38% vs. 17%, dar diferența nu este statistic semnificativă, $p=0.8$. De asemenea, la 14 de luni rata supraviețuirii la pacienții care au renunțat la fumat a fost de 13% dar, din păcate nici un pacient din grupul care au continuat să fumeze, nu mai era în viață la 24 luni de la diagnostic (figura 39).

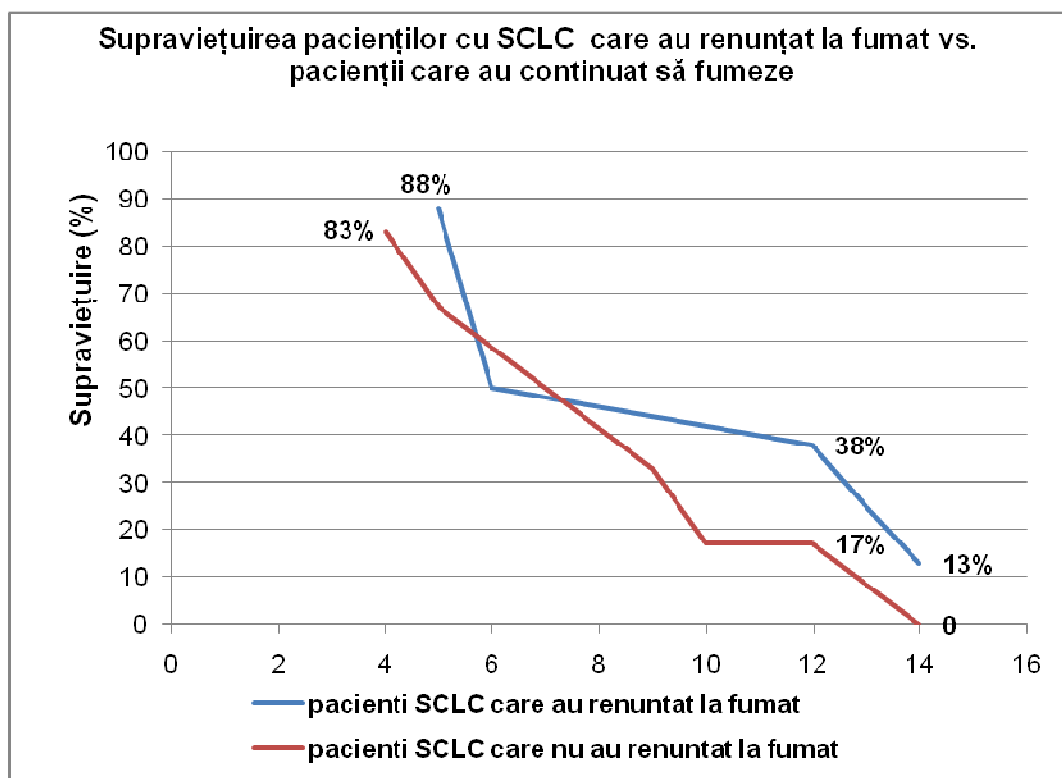


Figura 39. Supraviețuirea pacienților din lotul luat în studiu diagnosticați cu SCLC care au renunțat la fumat vs. pacienții care au continuat să fumeze după aflarea diagnosticului.

CAPITOLUL IV. DISCUȚII

Cancerul bronhopulmonar este o problemă de sănătate publică în lume. Este pe primul loc, ca frecvență atât în România cât și în întreaga lume, se diagnostichează în stadii avansate, stadii în care tratamentul nu este foarte eficient.

Factorii de risc ai dezvoltării cancerului pulmonar întâlniți în literatura de specialitate și confirmați în studiul nostru sunt obiceiul de a fuma, activ sau pasiv, expunerea ocupațională în cazul lucrătorilor din domeniul siderurgiei, metalurgiei, construcției de mașini și industriei navale.

Studiile efectuate au arătat faptul că fumatul are o contribuție de 85-90% în apariția cancerului bronhopulmonar. Riscul cancerigen al tabagismului este direct proporțional cu numărul de țigări fumate [16]. Se estimează faptul că 86% din cazurile de cancer pulmonar sunt relaționate cu obiceiul de a fuma, 83% datorită fumatului activ și 3% datorate fumatului pasiv; 15% dintre bărbați și 53% dintre femeile care dezvoltă cancer pulmonar sunt nefumători. Riscul de deces datorat cancerului bronhopulmonar este de 15 ori mai mare la fumătorii activi comparativ cu subiecții care nu au fumat niciodată. Riscul de dezvoltare al cancerului bronhopulmonar crește atât cu durata fumatului cât și cu numărul de țigarete fumate, dar durata

fumatului reprezintă un factor de risc mai puternic decât numărul de țigări fumate; fumatul a unui pachet de țigarete pe zi timp de 40 ani este mult mai nocivă comparativ cu fumatul a 2 pachete pe zi timp de 20 ani. Vârsta la care a început practicarea acestei obicei este un factor de risc – cu cât vârsta este mai mică, cu atât riscul de dezvoltare a cancerului bronhopulmonar crește.

În Europa și în America de Nord un procent important din cancerele pulmonare (10-15%) apar la pacienții care nu au istoric de fumători. În țările din Asia acest procent este superior estimându-se faptul că 30-40% din cancerele pulmonare apar la nefumători.

Etiologia, caracteristicile clinice și prognosticul cancerului pulmonar diferă la nefumători față de fumători. Cu toate că, la nefumători cauzele cancerului pulmonar sunt puțin înțelese, unii din factorii recunoscuți sunt fumatul pasiv, expunerea ocupațională la diferiți agenți cancerigeni și factorii genetici.

Practicarea fumatului influențează semnificativ statistic tipul histopatologic al cancerului pulmonar dezvoltat, astfel fumatul este mult mai strâns relaționat cu dezvoltarea cancerului pulmonar cu celulă mică și cu carcinomul cu celule scuamoase, comparativ cu alte tipuri de cancer pulmonar.

Oprirea fumatului are efecte benefice asupra expectanței de viață, comparativ cu subiecții care continuă să fumeze chiar și pentru pacienții fumători de lungă durată, vârstnici sau pentru fumătorii diagnosticați cu cancer bronhopulmonar. Renunțarea la fumat, chiar și la vârstă medie contribuie la scăderea incidenței ulterioare a cancerului pulmonar. Reducerea numărului de țigarete nu are un beneficiu substanțial comparativ cu renunțarea completă la fumat.

Fumatul pasiv reprezintă un factor de risc semnificativ pentru apariția cancerului bronhopulmonar la nefumători dar expuși în mod pasiv la fumul de țigarete, riscul fiind de 4 ori mai mare comparativ cu subiecții nefumători și neexpuși în mod pasiv la fumul de țigarete. Un procent de 15% din cazurile de cancer pulmonar la nefumători se datorează expunerii pasive la fumul țigaretelor.

O posibilă explicație pentru orice îmbunătățire a supraviețuirii pacienților fumători diagnosticați cu cancer bronhopulmonar care au renunțat la fumat este reducerea mortalității datorată bolilor cardiovasculare, deoarece riscul de deces datorat acestor boli este redus după renunțarea la fumat. O altă explicație este aceea ca nicotina poate avea un rol în angiogeneză și deci ar putea favoriza dezvoltarea tumorii [69,70].

Pacienții care au continuat să fumeze după aflarea diagnosticului de cancer bronhopulmonar au prezentat un risc mai mare de recidivă a bolii, de apariție celei de a doua neoplazii primare și a dezvoltării cauzelor de deces superior pacienților care au renunțat la fumat [71].

Kreyberg, L. et al. [30] au demonstrat relația etiologică între practicarea fumatului și dezvoltarea cancerului bronhopulmonar. Din punct de vedere histopatologic, există forme histopatologice predominante la fumători, respectiv, la nefumători.

Studiul efectuat de Jedrychowski et al. [31] a confirmat faptul că fumatul este asociat cu toate tipurile histopatologice dar riscul atribuibil pentru fumat în carcinomul epidermoid și carcinomul cu celulă mică este mult mai mare (90% și respectiv 88%) față de adenocarcinom cu doar 64%.

Studiul nostru ilustrează, de asemenea, corelația liniară dintre durata fumatului și tipul histopatologic (carcinom epidermoid), pentru **pacienții care au lucrat în mediul cu risc și au**

fumat, coeficientul de corelație Pearson între numărul de ani în care pacientul a fumat și tipul histopatologic s-a stabilit o corelație puternică. Durata fumatului (medie de 27 ani [15-45 ani]) a reprezentat un factor independent cu semnificație statistică pentru dezvoltarea carcinomului epidermoid (scuamos).

Rezultatele analizei componentelor multiple (MCA) efectuate pe sublotul de pacienți care au fumat, indică faptul că durata mare a fumatului a fost un factor predictiv, cu semnificație statistică în dezvoltarea cancerului bronhopulmonar, tipul histopatologic, carcinom epidermoid.

Pentru **pacienții care nu au lucrat în mediul cu risc sau nu au lucrat deloc, dar care au fumat**, s-a demonstrat o corelație puternică între numărul de ani în care pacientul a fumat și dezvoltarea cancerului pulmonar cu tipul HP carcinom epidermoid. Testul F Two-Sample evidențiază și pentru această categorie de pacienți faptul că durata fumatului (medie de 25,5 ani [15-38 ani]) a reprezentat un factor independent cu semnificație statistică pentru tipul histopatologic – carcinom epidermoid.

În analiza multivariată, pentru pacienții care nu au lucrat în mediul cu risc sau nu au lucrat deloc dar care au fumat, regresia multiplă a evidențiat faptul că factorii de risc analizați – fumatul și durata acestui obicei au reprezentat factori predictivi independenți ai apariției bolii.

Analiza componentelor principale efectuată pentru pacienții care nu au lucrat în mediul cu risc dar care au fumat a demonstrat dezvoltarea cancerului bronhopulmonar la pacienții care nu au prezentat risc ocupațional dar au fumat este corelată cu durata cât acești pacienți au fumat într-un grad mai mare decât faptul că pacienții au fumat.

Expunerea ocupațională este demonstrată ca fiind un factor de risc cu semnificație statistică pentru dezvoltarea cancerului pulmonar. Un procent de 21% din cazurile de cancer pulmonar la bărbați și 5% din cazurile de cancer pulmonar la femei sunt datorate expunerii ocupaționale.

Mediile de lucru cu riscul cel mai puternic de apariție a cancerului pulmonar sunt: siderurgia, metalurgia, industria construcțiilor de mașini, industria navală.

Este confirmat faptul că 6-8 % din decesele determinate de cancerul pulmonar sunt relaționate cu expunerea la **azbest**. Mortalitatea prin cancer pulmonar este cu 77% mai mare la subiecții expuși la azbest, comparativ cu populația generală. Studiile de cohortă au demonstrat faptul că mortalitatea datorată cancerului pulmonar este de 19 – 26 mai mare la fumătorii care au manevrat echipamente cu azbest, comparativ cu pacienții nefumători care și-au desfășurat activitatea profesională în medii industriale în care se utilizează azbest.

Aceasta reflectă un risc mai mare de deces prin cancer pulmonar la fumătorii curenți comparativ cu pacienții care nu au fumat niciodată și indică faptul că azbestul și obiceiul de a fuma au un efect sinergic (combinarea efectelor este mult mai puternică comparativ cu suma efectelor independente) asupra apariției cancerului pulmonar.

Expunerea la azbest, în special în industria metalurgică, siderurgică și în industria navală din zona orașului Galați, a atins nivelul maxim, în intervalul de timp cuprins între anii 1990 – 2000. După anii 2001 – 2002 s-a renunțat la utilizarea azbestului, în special datorită riscului cancerigen.

Industria de mașini reprezintă un alt domeniu de activitate în există expuneri la substanțe cancerigene prezente în gazele de eșapament. S-a demonstrat faptul că 0.02% din cancerul pulmonar sunt datorate expunerii la substanțele conținute în gazele de eșapament.

Riscul de cancer pulmonar este cu 19 – 27% mai mare la șoferii profesioniști comparativ cu populația generală, cu toate acestea nu sunt evidențiate relații de cauzalitate între expunerea la gazele emanate de motoarele Diesel și dezvoltarea cancerului pulmonar.

O altă profesie în care s-a evidențiat apariția cancerului pulmonar, în studiul nostru, este profesia de sudor. Riscul de dezvoltare a cancerului pulmonar este cu 26% mai mare la subiecții sudori comparativ cu populația generală.

Pentru subplotul pacienților care au fumat și au lucrat în mediul cu risc, expunerea ocupațională și durata expunerii au fost analizați pentru determinarea gradului de corelație și valoarea lor predictivă în dezvoltarea cancerului bronhopulmonar de un anumit tip histopatologic.

În lotul de pacienți care a lucrat în **siderurgie**, tipul histopatologic cel mai frecvent a fost **carcinom epidermoid** în 68.42% din cazuri, urmat de adenocarcinom în 12.28% din cazuri.

Corelațiile stabilite între durata expunerii în mediul ocupațional cu risc și tipul histopatologic reflectă cea mai puternică corelație (dar fără semnificație statistică) între perioada a de 36-40 ani și apariția carcinomului epidermoid iar **cu cât durata lucrului în mediul cu risc a fost mai mare**, cu atât a fost mai frecvent tipul histopatologic de **carcinom epidermoid**.

Analiza componentelor principale efectuată între durata de lucru în mediu siderurgic și BHP indică faptul că cele două componente principale pentru care se manifestă corelație puternică sunt durata expunerii la factorii de risc ocupaționali (ani) și tipul histopatologic (BHP).

Matricea de corelație demonstrează faptul că parametrul „durata de lucru în mediu” și mediul de lucru – siderurgia au fost variabilele independente cel mai puternic corelate cu tipul histopatologic (HP). O corelație destul de puternică s-a observat și pentru mediul de lucru – industria mobilei.

Pentru **mediile de risc ocupațional șantierul naval și construcții am** grupat aceste două medii de risc ocupațional deoarece atât pacienții care au lucrat în Șantierul naval (codificat N) cât și cei care au lucrat în construcții (codificat C) au fost de profesie sudori. La această categorie de pacienți nu s-a observat o corelație puternică între mediul de lucru și tipul histopatologic, carcinom epidermoid sau adenocarcinom. De asemenea, regresia nonparametrică nu indică faptul că mediile de lucru – șantierul naval și construcțiile sunt factori predictivi pentru tipul histopatologic.

Pentru subplotul pacienților care nu au fumat și au lucrat în mediul cu risc s-a observat o corelație puternică între mediul de lucru (siderurgie) și tipul histopatologic (adenocarcinom). De asemenea, s-a observat o corelație mai puternică între durata expunerii în mediul cu risc (siderurgie) și BHP (adenocarcinom).

Pentru subplotul pacienților care nu au fumat și nu au lucrat în mediul cu risc nu putem analiza ca factori de risc nici prezența obiceiului de a fuma și nici lucrul în medii cu risc. Putem estima doar ca dezvoltarea cancerului bronhopulmonar la acești pacienți a avut loc datorită altor factori, de exemplu genetici sau fumatul pasiv.

Studiile de supraviețuire reflectă faptul ca progosticul pacienților cu cancer pulmonar reprezintă șansa de a obține remisia completă a bolii sau prelungirea vieții – creșterea supraviețuirii și depinde de localizarea tumorii, mărimea acesteia, tipului histopatologic, simptomatologia, comorbiditățile. Cancerul pulmonar cu celula mică (small cells lung cancer, SCLC) este cel mai agresiv, cu o durată de supraviețuire medie de 2-4 luni de la diagnostic, fără

tratament specific. Pe de altă parte SCLC este și cel mai responsabil la radioterapie și la chimioterapie. Datorită diseminării rapide, chirurgia sau radioterapia, ca metode terapeutice unice, sunt mai puțin eficiente. Asocierea cu chimioterapia poate determina creșterea de 4-5 ori a supraviețuirii la 5 ani. Cu toate acestea, doar un procent de 5-10% din pacienți mai sunt în viața la 5 ani după diagnostic și majoritatea s-au prezentat în stadii incipiente ale cancerului pulmonar cu celula mică [72].

În studiul nostru rata supraviețuirii globale (overall survival) a fost de 42% la 12 luni scăzând până la 1% la 30 luni. Prognosticul a fost foarte rezervat datorită stadiilor avansate la care pacienții s-au prezentat la tratament, datorită determinărilor secundare multiple și indicelui de performanță depreciat la pacienților.

Analiza comparativă a ratei supraviețuirii globale în funcție de tipul histopatologic: adenocarcinom (ADK) vs. carcinom epidermoid a arătat faptul că la 12 luni rata supraviețuirii totale pentru pacienții cu ADK a fost de 45% vs. 49% ($p=0.5$) pentru pacienții cu carcinom epidermoid. La 24 de luni rata supraviețuirii totale pentru pacienții cu ADK a fost de 5% vs. 2% pentru pacienții cu carcinom epidermoid, dar fără semnificație statistică, $p=0.18$.

Am efectuat, de asemenea, analiza comparativă a ratei supraviețuirii globale pentru pacienții cu non-small cell lung cancer (NSCLC), cancer pulmonar fără celulă mică vs. small cell lung cancer (SCLC), cancer pulmonar cu celulă mică. Au fost identificate diferențe semnificativ statistice între cele două grupuri de pacienți. La 12 luni, rata supraviețuirii NSCLC vs. SCLC a fost de 50% vs. 8%, $p<0,001$. Rata supraviețuirii pentru pacienții cu NSCLC a scăzut semnificativ fiind de 2% la 24 luni.

Rezultatele studiilor de supraviețuire pentru pacienții cu NSCLC și cu SCLC care au renunțat la fumat vs. pacienții care au continuat să fumeze după aflarea diagnosticului indică faptul că în cazul sublotului de pacienți cu NSCLC rata supraviețuirii la 18 luni a pacienților care au renunțat la fumat după aflarea diagnosticului a fost superioară pacienților care au continuat să fumeze: 33% vs. 3%. Diferența este semnificativă din punct de vedere statistic, $p=0.01$. La 24 de luni rata supraviețuirii pentru pacienții care au renunțat la fumat a fost de 13% dar, din păcate nici un pacient din grupul care au continuat să fumeze, nu mai era în viață la 24 luni de la diagnostic.

În cazul sublotului de pacienți cu SCLC rata supraviețuirii la 12 luni a pacienților care au renunțat la fumat după aflarea diagnosticului a fost, de asemenea superioară pacienților care au continuat să fumeze: 38% vs. 17%, dar diferența nu este statistic semnificativă, $p=0.8$. De asemenea, la 14 de luni rata supraviețuirii la pacienții care au renunțat la fumat a fost de 13%; nici un pacient din grupul care au continuat să fumeze, nu mai era în viață la 24 luni de la diagnostic.

CONCLUZII

- Cancerul bronhopulmonar este o problemă de sănătate publică în lume. Este pe primul loc, ca frecvență atât în România cât și în întreaga lume, se diagnostichează în stadii avansate, stadii în care tratamentul nu este foarte eficient.
- Studiul nostru confirmă datele din literatură care indică principalii factori predictivi ai cancerului pulmonar
- Duratele de expunere la factori de risc (atât ocupationali cât și comportamentali) au fost identificate ca fiind cei mai puternici predictorii ai apariției tumorilor pulmonare
- Am identificat cel mai important factor predictiv – fumatul pentru tipul histopatologic – carcinom scuamocelular
- Corelațiile sunt cu atât mai importante cu cât avem în vedere specificul industrial la zonei – majoritatea pacienților au lucrat în metalurgie și industrii asociate în care expunerea la factorii cancerigeni, cum ar fi gazeificarea cărbunelui și azbest crește riscul dezvoltării cancerului pulmonar, mai ales la pacienții fumatori.
- Pentru pacienții care au lucrat în mediul cu risc și au fumat, între numărul de ani în care pacientul a fumat și tipul histopatologic s-a stabilit o corelație puternică. Durata fumatului a reprezentat un factor independent cu mare valoare de predicție cu semnificație statistică pentru dezvoltarea carcinomului epidermoid (scuamos).
- În analiza multivariată, pentru pacienții care nu au lucrat în mediul cu risc sau nu au lucrat deloc dar care au fumat, regresia mutiplă a evidențiat faptul că factorii de risc analizați – fumatul și durata acestei obiceiuri au reprezentat factorii predictivi independenți ai apariției bolii.
- Analiza componentelor principale efectuată pentru pacienții care nu au lucrat în mediul cu risc dar care au fumat a demonstrat dezvoltarea cancerului bronhopulmonar la pacienții care nu au prezentat risc ocupațional dar au fumat este corelată cu durata cât acești pacienți au fumat într-un grad mai mare decât faptul că pacienții au fumat.
- Pentru pacienții care nu au fumat și au lucrat în mediul cu risc s-a observat corelație între durata expunerii la factorii de risc ocupationali mai puternică comparativ cu expunerea însăși. Deci o influență mai mare în apariția cancerului bronhopulmonar o are durata expunerii și nu expunerea propriu-zisă.
- Pentru pacienții care nu au lucrat în mediul cu risc sau nu au lucrat deloc, dar care au fumat, s-a demonstrat o corelație puternică între numărul de ani în care pacientul a fumat și dezvoltarea cancerului pulmonar cu tipul HP carcinom epidermoid.
- Majoritatea pacienților au lucrat în siderurgie – specificul industrial al zonei Galați, dar și industrii asociate în care expunerea la factorii cancerigeni, cum ar fi gazeificarea cărbunelui și azbest crește riscul dezvoltării cancerului pulmonar, mai ales la pacienții fumatori.
- Mediile de lucru cu riscul cel mai puternic de apariție a cancerului pulmonar sunt: siderurgia, metalurgia, industria construcțiilor de mașini, industria navală.
- În lotul de pacienți care a lucrat în siderurgie, tipul histopatologic cel mai frecvent a fost carcinom epidermoid în 68.42% din cazuri, urmat de adenocarcinom în 12.28% din cazuri.

- Analiza componentelor principale efectuată între durata de lucru în mediu siderurgic și BHP indică faptul că cele două componente principale pentru care se manifestă corelație puternică sunt durata expunerii la factorii de risc ocupaționali (ani) și tipul histopatologic (BHP).
- Parametrul „durata de lucru în mediu” și mediul de lucru – siderurgia au fost variabilele independente cel mai puternic corelate cu tipul histopatologic (HP). O corelație destul de puternică s-a observat și pentru mediul de lucru – industria mobilei.
- Pentru mediile de risc ocupațional șantierul naval și construcții nu s-a observat o corelație puternică între mediul de lucru și tipul histopatologic, carcinom epidermoid sau adenocarcinom. De asemenea, regresia nonparametrică nu indică faptul că mediile de lucru – șantierul naval și construcțiile sunt factori predictivi pentru tipul histopatologic.
- Pentru subplotul pacienților care nu au fumat și au lucrat în mediul cu risc s-a observat o corelație puternică între mediul de lucru (siderurgie) și tipul histopatologic (adenocarcinom).
- Pentru subplotul de pacienți care nu au fumat și nu au lucrat în mediu cu risc nu s-a putut considera ca fiind factori de risc în apariția cancerului bronhopulmonar fumatul, durata acestuia sau lucrul în mediul cu risc. Studiile ulterioare vor avea ca obiectiv identificarea factorilor de risc pentru neoplazia pulmonară la această categorie de pacienți.
- Rezultatele analizei statistice au indicat corelații între regresia tumorală și tipul histopatologic, fără a identifica corelații între vârsta pacienților și tipul tratamentului efectuat.
- În studiul nostru rata supraviețuirii globale (overall survival) a fost de 42% la 12 luni scăzând până la 1% la 30 luni. Prognosticul a fost foarte rezervat datorită stadiilor avansate la care pacienții s-au prezentat la tratament, datorită determinărilor secundare multiple și indicelui de performanță depreciat la pacienților.
- Rata supraviețuirii la 24 luni a pacienților cu adenocarcinom a fost superioară pacienților cu carcinom epidermoid.
- Rata supraviețuirii la 24 luni a pacienților cu cancer bronhopulmonar fără celulă mică a fost superioară pacienților cu cancer bronhopulmonar cu celulă mică.
- La 24 de luni rata supraviețuirii pentru pacienții care au renunțat la fumat atât NSCLC cât și SCLC a fost superioară pacienților care au continuat practicarea acestei obiceiuri dar, din păcate nici un pacient din grupul care au continuat să fumeze, nu mai era în viață la 24 luni de la diagnostic.

Factorii de risc ai dezvoltării cancerului pulmonar întâlniți în literatura de specialitate și confirmați în studiul nostru sunt obiceiul de a fuma, activ sau pasiv, expunerea ocupațională în cazul lucrătorilor din domeniul siderurgiei, metalurgiei, construcției de mașini și industriei navale.

PERSPECTIVE

Este bine cunoscut faptul că 1% din cancerele bronhopulmonare sunt datorate radonului radioactiv.

Studiile viitoare vor extinde cercetările privind factorii predictivi semnificativi pentru dezvoltarea cancerului bronhopulmonar luând în considerare și contribuția radonului radioactiv în incidența acestei neoplazii, pentru zona geografică în care se află situat orasul nostru. Direcțiile de abordare ale acestor studii vor lua în considerare hărțile de radon radioactiv întocmite pentru diferite zone geografice din țară.

Având în vedere incidența și mortalitatea crescută a cancerului bronhopulmonar, un obiectiv viitor va fi și identificarea altor factori predictivi pentru apariția acestei neoplazii, de exemplu, factori genetici și factorii de mediu, în special pentru pacienții care nu prezintă factori de risc predictivi cum ar fi fumatul, durata fumatului, riscul ocupațional sau durata expunerii la factorii de risc ocupaționali.

Bibliografie

1. Fu, K. S. (1983). A step towards unification of syntactic and statistical pattern recognition'. IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence, 5/2.
2. Bishop, C. M. (1995). Neural Networks for Pattern Recognition.
3. Duda, R. O., Hart, P. E., and Stork, D. G. (2001). Pattern Classification and Scene Analysis (2nd edn.).
4. Picard, R. (1997). Affective Computing.
5. Ripley, B. (1996). Pattern Recognition and Neural Networks.
6. Ross, P. E. (1998). Flash of Genius.
7. Watanabe, S. (1985). Pattern Recognition: Human and Mechanical
8. Jain, A. K., Duin, R. P. W., and Mao, J. (2000). 'Statistical pattern recognition: a review'. IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence, 22/1.
9. Perlovsky, L. I. (1998). 'Conundrum of combinatorial complexity'. IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence, 20/6.
10. Greenacre M. J. (1984). Theory and Applications of Correspondence Analysis. Academic Press, London.
11. Greenacre M. J. (1993). Correspondence Analysis in Practice. Academic Press, London.
12. Greenacre, M.J. (1993). Multivariate generalizations of correspondence analysis, in Multivariate Analysis: Future Directions 2 (Eds: C.M. Cuadras and C.R. Rao), Elsevier Science, Amsterdam. 327-340.
13. Greenacre M. J., Pardo R. (2006). Multiple correspondence analysis of subsets of response categories. In Multiple Correspondence Analysis and Related Methods (eds Michael Greenacre & Jörg Blasius), Chapman & Hall/CRC, London, 197-217.
14. Lebart L., Morineau A. and Piron M. (1997). Statistique Exploratoire Multidimensionnelle, 2ème édition. Dunod, Paris. 108-145.
15. Saporta G. (1990). Probabilités, Analyse des Données et Statistique. Technip, Paris. 217-239.
16. Florinel Badulescu, Florin Gorunescu. Informatica oncologica. Metode statisco informatice in oncologie. Editura Didactica si Pedagogica, 2003. Cap. IV, pag.160-235
17. Laura Rebegea Paraschiv. Oncologie Generala. Note de curs. Editura Fundatiei Universitare „Dunarea de Jos” Galati. 2010 Cap. I, pg. 5-21.
18. Ghilezan N. – Epidemiologia cancerului, în Oncologie Generală, p. 15-46, Editura Medicală, București, 1992.
19. Trestioreanu A. – Epidemiologia bolii canceroase, Edit. Medicală, București, 1986.
20. Berfeld P., Homburger F., Soto E, Pat K.L. – Cigarette smoching inhalation studies in inbred syrian goldenhamstere, J. Natl. Cancer Inst., 1979, 63, 665-669.
21. Wagner G. – Grundlegen. Aufgaben und Ziel der epidemiologischen Krebs-forschung, Med. Welt, 1988, 39, 348-352.
22. Viorica Nagy – Epidemiologia cancerului în Principii de cancerologie generală, p. 1-23, Editura Medicală Universitară Iuliu Hațieganu, Cluj Napoca, 2007.
23. Viorica Nagy – Etiologia cancerului în Principii de cancerologie generală, p. 25-40, Editura Medicală Universitară Iuliu Hațieganu, Cluj Napoca, 2007.

24. Petrică Șandru. Radionuclizi. Radioactivitate. Radioprotecție. Editura Planeta 2000, pag.292-301. București. ISBN 973-99372-7-6.
25. UNSCEAR, 2000. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Sources and Effects of Ionizing Radiation. Vol. II Effects. 2000 Report to the General Assembly with Scientific Annexes, United Nations, New York.
26. UNSCEAR 1993, 2000; Publicația 79, ICRP 1998a; NAS/NRC 2006.
27. ICRP, 2005d. Low-dose extrapolation of radiation-related cancer risk. ICRP Publication 99. Ann. ICRP 35 (4).
28. ICRP, 1998a. Genetic susceptibility to cancer. ICRP Publication 79. Ann. ICRP, 28 (1/2).
29. ICRP. Publicația 103. Recomandările din anul 2007 ale Comisiei Internaționale de Protecție Radiologică. Editura Anima, București 2010. ISBN 978-973-7729-58-3.
30. Kreyberg, L. (1962). Histological lung cancer types. Acta path. microbiol. scand., Suppl. 157.
31. Wieslaw Jedrychowski, Heiko Becher, Jürgen Wahrendorf, Zenona Basa-Cierpielek and Krystyna Gomola. Effect of tobacco smoking on various histological types of lung cancer. Journal of Cancer Research and Clinical Oncology. Volume 118, Number 4, 276-282.
32. NAS/NRC, 2006. Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation: BEIR VII Phase 2. Board on Radiation Effects Research. National Research Council of the National Academies, Washington, D.C.
33. Miron L. – Oncologie Generală, Editura Egal, București, 2000.
34. Badulescu F. Oncologie generală. Curs pentru studenți. Universitatea din Craiova, 1997.
35. A. Kennedy. Relationship between cigarette smoking and histological type of lung cancer in women. Thorax (1973), 28, 204.
36. Yafei Li, Chau-Chyun Shen, Yuanqing Ye et al. Variantele genetice si riscul de cancer pulmonar la nefumatori: un studiu de asociere larga a genomului. The Lancet Oncology, Editia romana, Vol.2, Nr.2, Iunie 2010, p 105-113.
37. Margareta Cismașu (Cheresteș) Detectori de radiații utilizați în dozimetria individuală. Universitatea din București. Facultatea de fizică, 2010.
38. Cherubini, R., Goodhead, D.T., Menzel, H.G., et al. (Eds.), 2002. Proceedings of the 13th Symposium on Microdosimetry. Radiat. Prot. Dosim. 99 Nos. 1–4.
39. Strunga Emil, Dumitru Mihaela. Biofizica si imagistica medicala. Editia a II-a. Editura Cerni, Iasi 2011.
40. Mihaela Dumitru, Laura Rebegea, Mirela Praisler, Dorel Firescu. Ionizing radiation's action to DNA and cellular components. The Annals of „Dunarea de Jos” University of Galati, no 1, 2012.
41. Gordon Steel. *Basic Clinical Radiobiology*, 3rd Edition, Arnold, London, (2002) **71-83**.
42. J.D. Chapman, C.J. Gillespie, *Radiation-induced events and their time-scale in mammalian cells. Adv Radiat Biol.* **9**:143-98, 1981.
43. P. Mayles, A. Nahum, J.C. Rosenwald *Handboock of radiotherapy physics. Theory and Practice*. Taylor & Francis Group LLC, New York, (2007) **127-148**.
44. ICRP Publication 60, “1990 Recommendation of the International Commission on Radiological Protection”, Annals of ICRP **21**, 1-3 (1991).

45. T. L. Cheng, S. L. Wei, B. M. Chen, J. W. Chern, M. F. Wu, P. W. Liu and S. R. Roffler, "Bystander killing of tumour cells by antibodytargeted enzymatic activation of a glucuronide prodrug" *Br. J. Cancer* **79**, 1378–1385 (1999).
46. S. A. Lorimore, M. A. Kadhim, D. A. Pocock, D. Papworth, D. L. Stevens, D. T. Goodhead and E. G. Wright, "Chromosomal instability 180 SAWANT *ET AL.* in the descendants of unirradiated surviving cells after alpha-particle irradiation" *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **95**, 5730–5733 (1998).
47. S. G. Sawant, G. Randers-Pehrson, C. R. Geard, D. J. Brenner and E. J. Hall, "The bystander effect in radiation oncogenesis: Transformation in C3H 10T $\frac{1}{2}$ cells *in vitro* can be initiated in the unirradiated neighbors of irradiated cells" *Radiat. Res.* **155**, 397–401 (2001).
48. Little, J.B., 2003. Genomic instability and bystander effects: a historical perspective. *Oncogene* **22**, 6978–6987.
49. Morgan, W.F., 2003. Non-targeted and delayed effects of exposure to ionizing radiation: I Radiation-induced genomic instability and bystander effects *in vitro*. *Radiat. Res.* **159**, 567–580.
50. Mothersill, C., Seymour, C., 2001. Radiation-induced bystander effects: Past history and future directions. *Radiat. Res.* **155**, 759–767.
51. G. Olivieri, J. Bodycote and S. Wolff, "Adaptive response of human lymphocytes to low concentrations of radioactive thymidine" *Science* **223**, 594–597 (1984).
52. T. Ikushima, "Chromosomal responses to ionizing radiation reminiscent of an adaptive response in cultured Chinese hamster cells" *Mutat. Res.* **180**, 215–221 (1987),
53. B. J. S. Sanderson and A. A. Morley, "Exposure of human lymphocytes to ionizing radiation reduces mutagenesis by subsequent ionizing radiation" *Mutat. Res.* **164**, 347–351, (1986)].
54. UNSCEAR, "Sources and Effects of Ionizing Radiation" United Nations, New York, 1988].
55. D. J. Brenner, R. Doll, D. T. Goodhead, E. J. Hall, C.E. Land, J.B. Little, J. H. Lubin, "Cancer risks attributable to low doses of ionizing radiation: Assessing what we really know", *PNAS*, November **25**, 2003, 0 (24), 13761-13766.
56. C.B. Seymour, C.Mothersill, "Relative contribution of bystander and targeted cell killing to the low dose region of the radiation dose response curve" *Radiation Research* **153**, p. 508 (2000)
57. Thacker, J., Nygaard, O.F., Sinclair, W.K., et al., 1992. Radiation induced mutation in mammalian cells at low doses and dose rates. *Advances in Radiation Biology*, Vol. 16. Academic Press Inc, New York, NY, pp. 77–124.
58. Tawn, E.J., Whitehouse, C.A., Tarone, R.E., 2004. FISH Chromosome analysis of retired radiation workers from the Sellafield nuclear facility. *Radiat. Res.* **162**, 249–256.
59. Tucker, J.D.; Tawn, E.J., Holdsworth, D., et al.,1997. Biological dosimetry of radiation workers at the Sellafield nuclear facility. *Radiat. Res.* **148**, 216–226.
60. Phyllis Wachsberger, Randy Burd, Adam P. Dicker Tumor Response to Ionizing Radiation Combined with Mechanisms of Interaction Antiangiogenesis or Vascular Targeting Agents : Exploring. *Clin Cancer Res* 2003;9:1957-1971.
61. Kim JJ, Tannock IF. Repopulation of cancer cells during therapy: an important cause of treatment failure. *Nat Rev Cancer.* 2005 Jul; 5(7):516-25.
62. Radiation Biology: A Handbook for Teachers and Students. Training Course Series No. 42. International Atomic Energy Agency Vienna, 2010. Pg. 33-36.

63. Michael Joiner, Albert van der Kogel. *Basic Clinical Radiobiology* 4th edition. 2009 Edward Arnold.
64. Baumann M, Dubois W, Suit HD (1990). Response of human squamous cell carcinoma xenografts of different sizes to irradiation: relationship of clonogenic cells, cellular radiation sensitivity *in vivo*, and tumor rescuing units. *Radiat Res* 123: 325–30.
65. Gerweck LE, Zaidi ST, Zietman A (1994). Multivariate determinants of radiocurability. I. Prediction of single fraction tumor control doses. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 29: 57
66. Krause M, Zips D, Thames HD, Kummermehr J, Baumann M (2006). Preclinical evaluation of molecular targeted anticancer agents for radiotherapy. *Radiother Oncol* 80: 112–122.
67. Michael Joiner, Albert van der Kogel. *Basic Clinical Radiobiology* 4th edition. 2009 Edward Arnold.
68. Laura Rebegea. *Urgențele oncologice și complicațiile tratamentelor oncologice*. Editura Fundației Universitare „Dunărea de Jos”, Galați. 2014.
69. Heeschen C, Jang JJ, WeisM, Pathak A, Kaji S, Hu RS, et al. Nicotine stimulates angiogenesis and promotes tumour growth and atherosclerosis. *Nat Med* 2001; 7:833-9.
70. Cooke JP. Angiogenesis and the role of the endothelial nicotinic acetylcholine receptor. *Life Sci* 2007; 80:2347-51.
71. A Parsons, A Daley, R Begh, P Aveyard. Influence of smoking cessation after diagnosis of early stage lung cancer on prognosis: systematic review of observational studies with meta-analysis. *BMJ* 2010; 340:b5569.
72. Cancer survival rate: A tool to understand your prognosis - Mayo Clinic; <http://www.mayoclinic.com/health/cancer/CA00049>.