

Universitatea de Medicină și Farmacie

“Iuliu Hațieganu”

Cluj-Napoca

Facultatea de Medicină

Specializare Radiologie și Imagistică

LUCRARE DE LICENȚĂ

Studiul unor metode terapeutice aplicate în cazul tumorilor mamare

Îndrumător:

Prof. Dr. Daniela ENIU

Absolvent:

Daniela-Nicoleta SZEKELY

2022

Cuprins

I. Partea generală	4
1.Introducere	5
2.Noțiuni elementare despre radiații	6
2.1.Clasificarea și proprietățile radiațiilor	7
2.2. Tipuri de radiații utilizate în medicină cu scop diagnostic	9
2.3.Tipuri de radiații utilizate în radioterapie	9
3.Radiațiile X. Generalități.....	10
3.1. Obținerea radiațiilor X.....	10
3.2. Proprietățile razelor X.....	12
3.3. Efectele razelor X.....	13
3.4. Riscurile utilizării razelor X	14
3.5. Noțiuni de radioprotecție	15
4.Anatomia sânelui	16
5. Tumori mamare.....	18
5.1. Clasificarea tumorilor mamare	18
5.2. Stadializarea tumorilor mamare.....	19
5.3. Factorii de risc asociați cu cancerul de sân	20
5.4. Diagnosticul tumorilor mamare	21
5.5. Tratamentul tumorilor mamare.....	22
6. Radioterapia combinată cu chirurgia	23
7. Utilizarea microsferelor radioactive în tratamentul tumorilor.....	26
II. Partea specială	30
1.Introducere	31
2. Sticlele alumino-silicate cu pământuri rare.....	33
2.1. Compoziția sticlelor alumino-silicate care conțin pământuri rare..	35
2.2. Metoda de fabricare a sticlelor alumino-silicate	37
2.2.1. Topirea sticlei	37

2.2.2. Construcția sferică a biomaterialelor din sticlă	39
2.2.3. Selectarea sferelor cu diametrul de ordinul micronilor	40
2.2.4. Bombardarea microsferelor cu neutroni	40
2.3. Proprietățile chimice ale sticlelor alumino-silicate cu pământuri rare	43
2.3.1. Durabilitatea chimică a sticlelor alumino-silicate cu pământuri rare	44
2.3.2. Măsurătorile de pierdere de masă	45
2.4. Proprietățile fizice ale sticlelor alumino- silicate cu pământuri rare	46
3. Radioactivitatea și stabilitatea sistemelor vitroase $Y_2O_3-Na_2O-P_2O_5$	49
4. Studiu experimental	49
4.1. Radioactivitatea și stabilitatea sistemelor $Dy_2O_3-Al_2O_3-SiO_2$	49
4.2. Prepararea probelor	50
4.3. Activarea probelor	50
5. Rezultate și discuții	51
6. Concluzii	52
Referințe	55

I. Partea generală

1.Introducere

Cancerul de sân rămâne o mare problemă în oncologie deoarece frecvența persoanelor afectate de această patologie se menține la un nivel foarte ridicat, iar evoluția în stadiile avansate este extrem de gravă. De asemenea, există modalități de a reduce mortalitatea, screening-ul mamar permițând depistarea bolii înainte de a avea manifestări clinice sau în stadiul incipient, caz în care rata de vindecare este mult mai mare. ^[1]

Se estimează că 2,3 milioane de femei au fost diagnosticate cu cancer de sân în 2020, reprezentând aproximativ 24,5 % din toate cazurile de cancer la nivel mondial. Aproximativ 685.000 de femei au decedat din cauza cancerului de sân în 2020, reprezentând aproximativ 15,5% din toate decesele cauzate de cancer din lume. ^[2]

Aproximativ un sfert dintre cancerele de sân apar înainte de 50 de ani și <5% înainte de 35 de ani. ^[3]

Incidența a crescut după introducerea screening-ului mamografic și continuă să o facă odată cu îmbătrânirea populației. Creșterea conștientizării sănătății, strategiile eficiente de prevenire și accesul îmbunătățit la tratament medical sunt extrem de importante pentru a reduce apariția cancerului de sân. ^[3]

Cei mai importanți factori de risc sunt reprezentați de predispoziția genetică, expunerea la estrogeni și radiații ionizante, paritatea scăzută și antecedentele de hiperplazie atipică. Obezitatea și consumul de alcool contribuie, de asemenea, la creșterea incidenței cancerului de sân. ^[4]

2.Noțiuni elementare despre radiații

Radiațiile reprezintă acea energie care este emisă de o sursă și transmisă prin spațiu sub formă de corpusculi. Radiația semnifică transmiterea energiei la distanță fără ca aceasta să fie propagată printr-un mediu material. ^[5]

Materia este alcătuită din particule. Particulele care intră în structura corpurilor și a substanțelor sunt formate din molecule, iar moleculele sunt alcătuite din unul sau mai mulți atomi. ^[6]

Atomul este cea mai mică unitate de materie care menține caracteristicile unui element chimic. ^[7]

Orice atom este compus dintr-un nucleu, care agregă toți protonii și neutronii, în jurul nucleului rotindu-se un număr de electroni care formează norul electronic. ^[6]

Un proton este o particulă atomică nucleară a cărei masă este egală cu cea a unui electron, dar cu semnul opus. ^[6]

Un neutron este o particulă atomică nucleară care are aceeași masă ca un proton, dar nu are încărcătură electrică. ^[6,7]

Un electron este cea mai mică particulă atomică, cu masă neglijabilă și sarcină negativă. ^[6,7]

Numărul atomic al unui element chimic este reprezentat de numărul de protoni din nucleul elementului și este notat cu Z . ^[6]

Numărul de masă este suma numărului de protoni și a numărului de neutroni din nucleu, reprezentat cu A . ^[6]

Modelul structurii atomice al lui Rutherford pune nucleul în centru, iar electronii îl înconjoară pe orbită cu forță gravitațională, formând astfel un strat de electroni. ^[6,7]

2.1. Clasificarea și proprietățile radiațiilor

Radiațiile se pot clasifica după mai multe criterii. În funcție de natura lor radiațiile pot fi corpusculare și electromagnetice. Radiațiile corpusculare sunt radiația alfa, radiația beta, electroni, protoni- nucleul unui atom de hidrogen și alți nuclei grei. Radiația electromagnetică este emițătoare de unde electromagnetice, o combinație de câmpuri oscilante electrice și magnetice care se propagă în timp și spațiu. Din categoria radiațiilor electromagnetice în medicină se utilizează radiația X și gamma. [5,7,8,9,10,11]

Radiația alfa (α) este o radiație corpusculară alcătuită din particule încărcate electric. Nu sunt penetrante, însă sunt absorbite foarte ușor de straturile subțiri ale materiei.

Radiația beta (β) este o radiație formată din particule încărcate electric (pot să fie pozitive și se numesc pozitroni sau pot să fie negative și se numesc electroni) și proiectate cu viteză mare. Au o putere de penetrare mai mare decât a particulelor alfa.

Radiația X este o radiație electromagnetică ionizantă emisă în urma interacțiunii electronilor de energie mare cu ținte reprezentate de materiale foarte dense. În domeniul spectral este situată între radiația gamma și razele ultraviolete, înafara spectrului vizibil.

Radiația gamma (γ) este tot o radiație electromagnetică formată din fotoni rezultați din tranziția învelișului nuclear, radiație nedeviabilă de un câmp magnetic. Are o capacitate de penetrare foarte crescută. [5,9,10,11]

În funcție de efectul ionizant se clasifică în radiații ionizante și radiații neionizante. Radiațiile ionizante sunt acele radiații care transportă energii cinetice sau cuantice care depășesc 4-25 eV, energie ce depășește potențialul de ionizare al atomilor. În general acestea sunt caracterizate prin capacitatea lor de a excita sau ioniza atomii materiei cu care interacționează. Cele mai importante tipuri de radiații ionizante sunt:

radiația alfa, beta, gamma, razele X, razele ultraviolete și radiația cosmică- radiație electromagnetică formată din particule încărcate stabil provenite din spațiu, rezultate în urma ciocnirilor nucleon-nucleon ale particulelor de înaltă energie. Radiațiile neionizante sunt radiațiile care nu pot ioniza materia deoarece energia ei este mai mică decât potențialul de ionizare a atomilor. Astfel termenul de radiație neionizantă se referă la toate tipurile de radiații electromagnetice care nu transportă suficientă energie pe cuantă pentru a ioniza atomii. Spectrul vizibil al luminii, radiațiile infraroșii și microundele sunt exemple de radiații neionizante.^[7,9,10,11]

În funcție de sursă radiațiile se împart în radiații naturale și artificiale. Radiațiile cosmice și cele terestre fac parte din spectrul radiațiilor naturale. Radiațiile artificiale provin din surse minore (televizor, ceasuri digitale și zboruri), explozii nucleare, reactori atomici, centrale atomoelectrice și iradierea medicală.^[7,12]

Proprietățile radiațiilor X sunt următoarele: se răspândesc sferic din punctual de origine; se propagă în linie dreaptă cu viteza luminii; penetrabilitatea lor este invers proporțională cu lungimea de undă; determină fenomene de luminescență (fluorescență, fosforescență), efecte de ionizare și biologice; intensitatea lor scade progresiv cu cât se depărtează de sursă; se emit și se absorb în cuante de energie; sunt absorbite de corpurile pe care le străbat; nu sunt derivate de câmpuri electrice sau magnetice; pot suferi fenomene optice de tipul refracției, difracției și polarizării.^[5,13]

2.2. Tipuri de radiații utilizate în medicină cu scop diagnostic

Aproape 50% din expunerea populației la radiații este atribuită surselor medicale. ^[14]

Cele mai multe dintre acestea provin din utilizarea radiologiei convenționale, computer tomografiei și testelor de medicină nucleară pentru a crea imagini interne și a diagnostica leziunile și bolile. ^[14]

Utilizarea razelor X în medicină se bazează pe proprietățile lor fizice. Razele X penetrează corpul uman și sunt absorbite de țesuturile organismului, formând o imagine a structurilor interne. Organismul poate suporta radiații X în doze mici, însă sub influența razelor X, țesuturile biologice suferă modificări. ^[5,12]

Cele mai utilizate radiații pentru a diagnostica afecțiunile medicale sunt radiații ionizante precum razele X și gamma. Acestea pot pătrunde în corp sub formă de radiație sau sub formă de particule radioactive care sunt introduse în organism. ^[15]

2.3. Tipuri de radiații utilizate în radioterapie

Radioterapia este o specialitate ce se ocupă cu tratamentul cancerului, aplicat în urma intervenției chirurgicale sau a chimioterapiei. Este o parte importantă a tratamentului conservator al cancerului, asigurându-se că toate celulele canceroase din corp rămân distruse. ^[1,2]

Radioterapia folosește un tip de radiație care poate furniza suficientă energie, ce implică doze de mii de ori mai mari decât cele utilizate în diagnosticul cu raze X pentru a distruge celulele dăunătoare din organism. ^[1]

Radioterapia este de două tipuri:

- Radioterapie internă
- Radioterapie externă

Radioterapia internă sau brahiterapia constă în plasarea sursei de radiații direct în tumoră sau în apropierea acesteia. Această sursă produce raze gamma (cesiu137, iridium 192, cobalt 60).^[1]

În radioterapia externă sursa de radiații provine din exteriorul pacientului și se utilizează două tipuri de radiații ionizante. Radiațiile electromagnetice precum radiația X, radiația gamma și radiații constituite din particule elementare extrem de mici precum electroni, protoni și neutron.^[1]

3.Radiațiile X. Generalități.

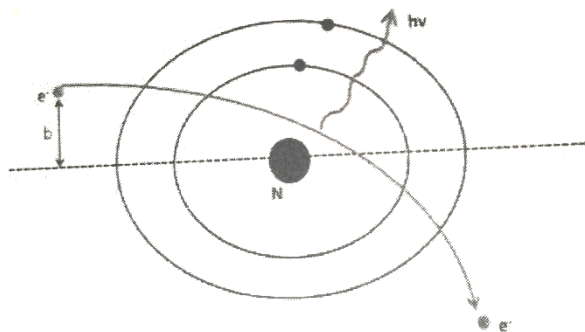
În 1895, Wilhelm Conrad Roentgen a descoperit radiațiile X. Radiația X este o radiație ionizantă, situată în spectrul radiațiilor electromagnetice cu lungime de undă cuprinsă între 0.01 și 10 nanometri și energie cuprinsă între 100 eV și 100 keV. ^[7]

3.1. Obținerea radiațiilor X

Razele X sunt generate ori de câte ori un fascicul de electroni care se mișcă foarte rapid este frânat brusc, iar energia lor cinetică este convertită în energie radiant. ^[16]

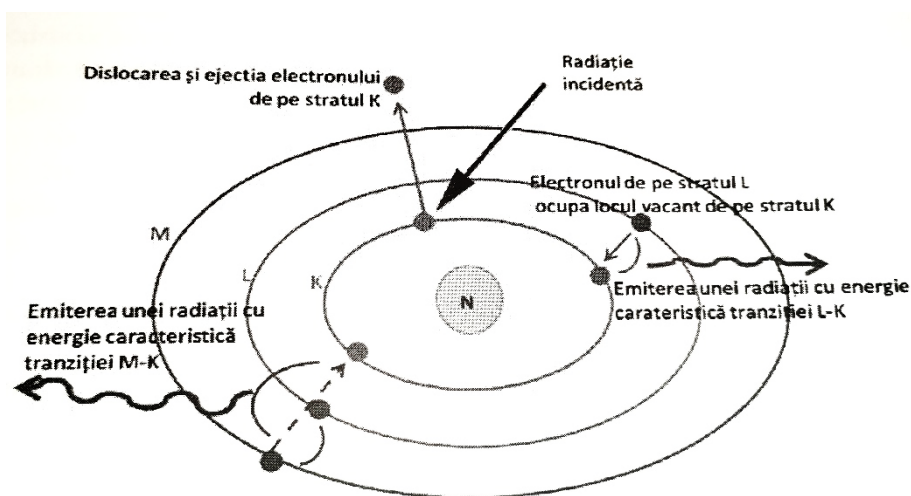
Există, din punct de vedere al mecanismului de producere două tipuri de radiații X. Acestea sunt radiația X caracteristică și radiația X de frânare.

Radiațiile de frânare sunt produse prin frânarea sau decelerația bruscă a electronilor puternic accelerați. Când un astfel de electron proiectil de mare viteză trece prin câmpul electrostatic al nucleului unui atom, acesta este atras de nucleu, nucleul fiind încărcat pozitiv și masa lui este mult mai mare decât cea a electronului. (Fig.1)^[17]



Figură 1. Prezentarea schematică a mecanismului de producere al radiației de frânare (e^- -electron incident, N- nucleu al atomului țintă, b- distanța față de nucleu, $h\nu$ - energia emisă) [7]

Radiația X caracteristică este emisă prin rearanjarea electronilor în jurul atomului. Când electronii de pe orbita exterioară trec pe orbita mai aproape de nucleu, diferența de energie este emisă sub formă de fotoni. Dacă electronul de la nivelul energetic interior al atomului este scos de pe orbită după ciocnirea cu electronul proiectil, locul vacant va fi ocupat de un electron pe orbita exterioară. (Fig.2) [17]

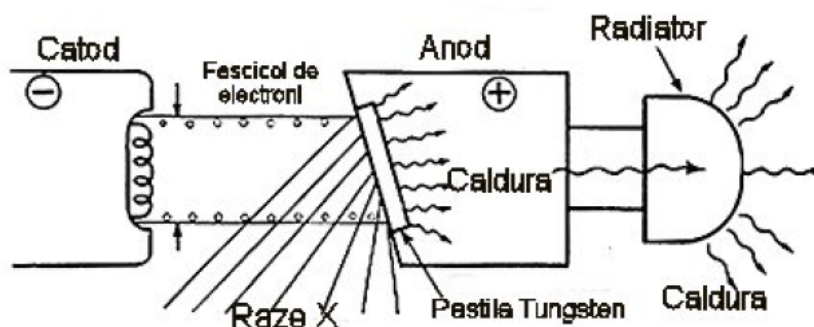


Figură 2. Reprezentarea schematică a mecanismului de producere al radiației X caracteristice [7]

Producerea radiațiilor X la nivelul tubului radiogen:

Tubul emițător de raze Rontgen este constituit din sticlă, piese metalice, catodul și anodul. Fenomenele se produc într-un mediu vidat. Catodul (-) producătorul de electroni este conectat la un circuit electric de tensiune joasă cu rol de încălzire a filamentului catodic. Este alcătuit dintr-un filament de tungsten, fiind înconjurat de o piesă metalică ce dirijează electronii emiși de filament în direcția corespunzătoare spre anod.^[18]

Anodul este o piesă metalică situată vizavi de catod, care suportă bombardamentul electronilor emiși de filament și accelerează într-un câmp în care diferența de potențial dintre cei doi poli ai tubului este de ordinul kV. (Fig.3)^[18]



Figură 3. Reprezentarea schematică a unui tub de raze X ^[16]

3.2. Proprietățile razelor X

Razele X prezintă proprietăți fizice, chimice și biologice.^[13]

Proprietățile fizice: razele X se propagă în vid cu o viteză de 300.000 Km pe secundă; se produc la nivelul anodului și se răspândesc sferic de la punctul de origine, sunt invizibile și se propagă în linie dreaptă în jurul anodei. Atunci când cad și se absorb în anumite substanțe cristaline, semicristaline sau fluide razele X produc fenomene de

luminescență. Fenomenul de luminescență pe care îl produc este caracterizat de obicei prin luminescență întârziată cu absorbție de raze X, care este împărțită în două tipuri: fluorescență și fosforescență.^[13]

Absorbția razelor X are două aspecte: aspectul calitativ și cantitativ.^[13]

Absorbția calitativă alterează calitatea imaginii radiologice prin formarea radiațiilor secundare.^[13]

Absorbția cantitativă în corpul omenesc depinde de numărul atomic (Z), de lungimea de undă, de densitatea țesuturilor prin care trece fasciculul de raze X și de grosimea regiunii iradiate.^[13]

Absorbția este proporțională cu puterea a patra a numărului atomic.^[13]

Proprietățile chimice: razele X modifică culoarea platinicianurii de bariu, impresionează placa fotografică, modifică conductibilitatea unor metale.^[13]

Proprietățile biologice: la baza efectelor biologice stă proprietatea de ionizare a razelor X. Radiațiile au acțiuni de biostimulare în doze mici.^[13]

3.3. Efectele razelor X

Efectele radiațiilor X sunt atenuarea, efectul chimic, efectul fotochimic, efectul fotoelectric și efectele biologice.^[7]

Atenuarea reprezintă scăderea intensității radiației X, radiație care este direct proporțională cu distanța de propagare printr-un mediu material.^[7]

Efectul chimic este reprezentat de radioliza apei și producerea de radicali liberi.^[7]

Efectul fotochimic este acel efect utilizat în revelarea filmului radiologic prin ruperea legăturii din molecula de bromură de argint.^[7]

Efectul fotoelectric este caracterizat prin transferul total al energiei fotonului la electronul țintă în urma căruia rezultă radiația emisă în domeniul viabil.^[7]

Efectele biologice pot fi celulare, somatice, genetice, tisulare, cancerigene și feto-embrionare.^[7]

3.4. Riscurile utilizării razelor X

În cazul utilizării greșite a surselor de radiații artificiale (bombe nucleare, explozii în centralele nucleare) organismul este expus la doze ridicate de radiații ce pot produce boala acută de iradiere ce cuprinde patru sindroame:

- Sindromul digestiv
- Sindromul nervos
- Sindromul hematologic
- Sindromul de lezare cutanată^[19]

La doze mici, denumite doze-răspuns, semnele și simptomele pot fi împărțite în două grupe principale: gastrointestinale și neuromusculare.^[20]

Simptomele gastrointestinale sunt: norexie, greață, vărsături, diaree, crampe intestinale, salivare excesivă, deshidratare și pierdere în greutate.^[20]

Simptomele la nivel neuromuscular sunt: oboseala ușoară, apatie, transpirație, febră, dureri de cap și hipotensiune arterială.^[20]

Sindromul hematologic apare la doze de 3 până la 8 Grey. Celulele precursorale din maduva osoasă și organele limfatice sunt sterilizate prin radiații, apar infecții și hemoragii, iar momentul la care numărul de celule circulante atinge o valoare minimă și survine decesul este de câteva săptămâni.^[20]

Sindromul de lezare cutanată se manifestă prin eritem de grade diferite, glosite, stomatite, hemoragii, necroze mucoase și tegumentare.^[20]

3.5. Noțiuni de radioprotecție

Protecția împotriva radiațiilor ionizante este un instrument de protejare a sănătății de riscurile prezentate de utilizarea radiațiilor ionizante. Cele mai mici doze de radiații pot avea un impact asupra sănătății, prin urmare, trebuie luate măsuri de protecție împotriva radiațiilor pentru a reduce riscul de expunere. Scopul protecției împotriva radiațiilor ionizante este de a preveni apariția efectelor deterministice și de a limita posibilitatea apariției efectelor stocastice.^[7]

Radioprotecția pacientului și a personalului medical are la bază trei principii: justificarea practicilor, optimizarea protecției și limitarea dozelor. Orice expunere trebuie să producă beneficii care să compenseze daunele pe care le-ar putea provoca radiațiile. Optimizarea protecției are la bază principiul ALARA “As Low As Reasonably Achievable”, adică menținerea dozelor la un nivel cât mai redus pentru a permite obținerea informației dorite.^[7]

Expunerea la radiații este limitată, dar limitele de doză nu se aplică în cazul pacienților. Aceste limite sunt descrise în tabelul 1. ^[7]

Limitarea dozei de iradiere se realizează prin: mărirea distanței față de sursă, reducerea timpului de expunere și ecranare.^[7]

Tabel 1. Limite de doză anuale pe categorii de persoane expuse ^[7]

	Persoane expuse profesional	Persoane în curs de pregătire	Populația generală
Doza efectivă	20mSv	6mSv	1mSv [*]
Doza echivalentă			
Cristalin	150 mSv	50 mSv	15 mSv
Piele, extremități	500 mSv	150 mSv	50 mSv

^{*}Se acceptă o doză de 5 mSv/an, cu condiția ca doza medie să nu depășească 1 mSv/an în următorii 5 ani

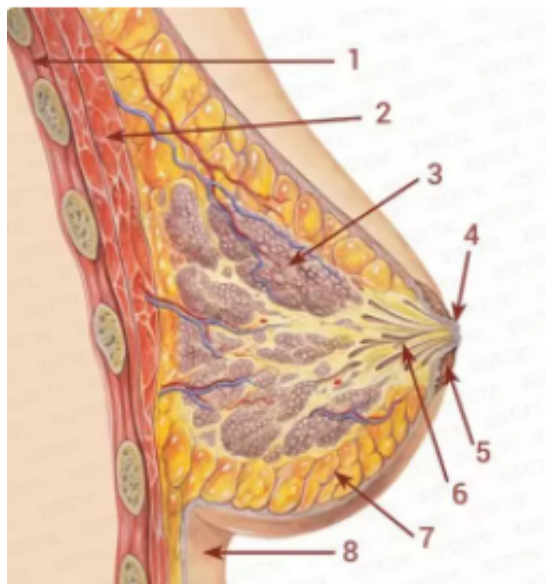
4. Anatomia sânelor

Sânelor sau mamelele sunt organe pereche așezate simetric în partea anterioară a toracelui. Deși există la ambele sexe, atribuțiile lor de dezvoltare și funcționale sunt complet diferite. La bărbați, aceștia sunt simpli ca structură și lipsiți de activitate secretorie. Pe de altă parte, la femei, sânelor sunt deosebit de importanți. În timpul sarcinii și alăptării, aceștia se dezvoltă foarte mult datorită secreției de lapte. ^[21]

Mamela este formată din glanda mamară și diferite părți moi, este bogată în receptori hormonal și în neuroreceptori. Este o glandă pereche, anexă a peretelui genital feminin, situată în intervalul coastelor III-VII. ^[22]

Areola mamară este centrul vascular al sânelor. Mamela este vascularizată de arterele și venele intercostale (posterior), de artera și vena toracică internă (medial), cât și de artera și vena axilară (lateral). ^[23] Limfaticele sânelor se termină în ganglioni limfatici axilari. Iar inervația mamelei este dată de nervii intercostali vecini. ^{[22][23]}

Parenchimiul glandular este format din 10-25 lobi de formă conică care sunt separați prin țesut conjunctiv. Un lob glandular este o glandă tubulo-acinoasă ramificată. Canalele acestor glande sunt colectate de canale mai mari, numite canale ductale, care se deschid la mamelon. (Fig.4)^[23]



Figură 4. Structura anatomică a sânului: 1-perete toracic, 2-mușchi pectoral, 3-glanda mamară, 4-mamelon, 5-areola mamară, 6-canalele galactofere, 7-țesut adipos, 8-piele ^[24]

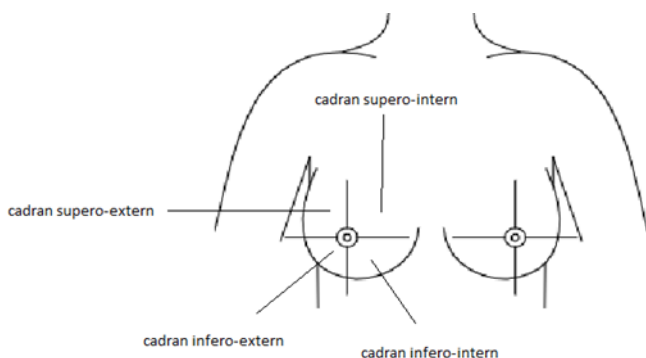
Morfologia sânului

Sânul prezintă 3 zone concentrice:

- O zonă periferică suplă și netedă (pielea periareolară)
- O zonă mijlocie pigmentată (areola)
- O zonă centrală, proeminentă (mamelonul) ^[23]

Cadranele sânului:

Sânul este divizat în cinci cadrane: superomedial, superolateral, inferomedial și inferolateral, de-al lungul a doua axe ce trec prin mamelon și central (mamelonul). (Fig.5) ^[25]



Figură 5. Reprezentare schematică a cadranelor sânului ^[26]

La femeia adultă mamelele măsoară aproximativ 12 cm (transversal), 10 cm (vertical) și 5 cm (antero-posterior). Aceste dimensiuni se modifică în sarcină și alăptare. Greutatea unui sân al unei femei adulte care nu alăptează este de 200g, iar la femeia care alăptează poate ajunge până la 500 g.^[21]

Mamela are o consistență fermă, rezistentă și elastică la femeile tinere, după alăptare consistența sânului este redusă, sânul devenind moale, elastic și cu timpul fără forță.^[21]

5. Tumorile mamare

În ciuda eforturilor cercetătorilor din întreaga lume pentru prevenirea și tratamentul acestei boli, cancerul de sân continuă să fie o problemă majoră în oncologie. Cancerul de sân este cea mai frecventă formă de cancer la femeile din întreaga lume, ocupând locul trei în rândul celor mai frecvente boli din lume.^[1]

5.1. Clasificarea tumorilor mamare

Tumorile mamare se clasifică cel mai frecvent în:

- Tumori mamare benigne
- Tumori mamare maligne ^[25]

Tumorile benigne sunt necanceroase și nu se răspândesc în organism, acestea fiind reprezentate de fibroadenomul mamar, papilomul intraductal, hemartromul, abcesul și chisturile mamare.^[25]

Tumorile maligne sunt tumori canceroase și sunt reprezentate de carcinoma ductal- boala Paget, carcinoma lobular, limfom și sarcom.^[25]

5.2. Stadializarea tumorilor mamare

Stadiul bolii se evaluează conform sistemului TNM (tumoră-nodul-metastază):

- Categoria T- tumoră primară
- Tis- carcinoma in situ
- T1- tumoră cu diametrul maxim mai mic sau egal cu 2 cm (T1 mic- maxim 0,1 cm; T1a- 0,1-0,5 cm; T1b- 0,5-1 cm; T1c- 1-2 cm)
- T2- tumoră cu diametrul cuprins între 2 cm și 5 cm
- T3- tumoră cu diametrul maxim mai mare de 5 cm
- T4- tumoră ce prezintă extensie directă la: peretele toracic (T4a), piele (T4b), perete toracic+ piele (T4c), mastita carcinomatoasă (T4d)
- Categoria N- nodulii limfatici
- N0- nu există metastaze în ganglionii limfatici
- N1- 1-3 ganglioni axilari, mobili
- N2- 4-9 ganglioni axilari, bloc adenopatic axilar
- N3- mai mult de 10 ganglioni axilari, ganglioni supra/infraclaviculari
- Categoria M- metastaze la distanță
- M0-fără metastaze la distanță
- M1- prezintă metastaze la distanță [1] [27]

Grupare pe stadii:

- Stadiul 0: TisN0M0
- Stadiul I: T1N0M0
- Stadiul II A: T0N1M0, T1N1M0, T2N0M0
- Stadiul II B: T2N1M0, T3N0M0

- Stadiul III A: T0N2M0, T1N2M0, T2N2M0, T3N1-2M0
- Stadiul III B: T4 orice NM0, orice TN3M0
- Stadiul IV: orice T orice NM1 ^[1]

5.3. Factorii de risc asociați cu cancerul de sân

Factorii de risc ai dezvoltării unui cancer mamar se împart în 3 categorii: factori de mediu, genetici și endogeni. ^[1]

Principalii factori de mediu sunt reprezentați în principal de: iradierea regiunii toracice, dieta bogată în grasimi, proteine și dulciuri, expunerea îndelungată a sânilor la raze ultraviolete și unde electromagnetice, traumatisme mamare, stresul, contraceptivele orale utilizate o perioadă îndelungată, virusurile ARN tip B și C. ^[1]

Factorii endogeni sunt reprezentați de: vârstă, menarha precoce (înainte de 12 ani), menopauza tardivă (după 55 ani), nuliparitatea, lipsa alăptării, obezitatea, stările precanceroase pot evolua spre un cancer invaziv, cicatricea radial, deficitele immune, tulburările endocrine. ^[1]

Factorii genetici: Cea mai frecventă cauză a cancerului mamar ereditar sunt mutațiile genetice ale genelor BRCA1 sau BRCA2. Versiunile modificate ale acestor gene pot provoca o creștere anormală a celulelor, ceea ce poate duce la cancer. Genele BRCA mențin creșterea normală a celulelor mamare. Aceste gene pot suferi mutații și nu mai funcționează corect, fapt care duce la creșterea riscului de a dezvolta cancer. ^[1]

Factorii de risc ai cancerului mamar se mai pot clasifica în factori nemodificabili și factori modificabili. ^[2]

Factori nemodificabili sunt: sexul feminin, vârsta înaintată, istoricul familial, mutații genetice, rasă/etnie, istoria reproductivă, densitatea țesutului mamar, radioterapia anterioară. ^[2]

Factori modificabili: medicamentele alese, activitatea fizică, indicele de masă corporal, consumul de alcool, fumatul, suplimentarea insuficientă

cu vitamine, expunerea la lumina artificială, aportul de alimente procesate/ dieta, expunerea la produse chimice. [2]

5.4. Diagnosticul tumorilor mamare

Diagnosticul cancerului de sân se bazează pe examenul clinic în combinație cu examinarea imagistică și este confirmat prin evaluare patologică. [3]

Examenul clinic al glandei mamare include inspecția și palparea bianuală. Se examinează în aceeași măsură ambii sâni. [1]

Inspecția mamelelor se efectuează cu pacienta în ortostatism și se observă comparative forma, volumul glandei mamare, forma areolei mamare și a mamelonului, starea tegumentului, se inspectează fosele subclaviculare și regiunile axilare. [1]

Se realizează palparea sânilor și a ganglionilor limfatici locoregionali și evaluarea metastazelor la distanță. Palparea sânului se face în întregime începând de la stern până la marginea marelui dorsal și de sub claviculă până la șanțul submamar. În cazul tumorilor palparea se face urmărind sediul tumorii (cele 5 cadrane), mărimea, numărul, forma și consistența tumorii. Se va aprecia mobilitatea tumorii în raport cu tegumentul și planurile profunde. [1][3]

Diagnosticul imagistic este reprezentat de:

- Mamografie
- Ultrasonografie
- Rezonanța magnetică mamară

Mamografia este una dintre cele mai importante metode de depistare precoce a cancerului mamar. Se realizează în două incidente standard: cranio-caudal și mediolateral oblic. În anumite stituații se fac incidente suplimentare cum ar fi: latero-lateral, lateromedial oblic, mamografia mărită. [1][7]

Ultrasonografia bidimensională folosește ultrasunetele și se utilizează pentru a determina dacă un nodul mamar este o masă solidă sau un chist umplut cu lichid. Asocierea ecografiei cu Doppler oferă informații despre fluxul sanguin din leziunile focale mamare.^{[1][7]}

Imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) este o examinare prin care organismul pacientului este scanat. În urma scanării sânului se obțin imagini detaliate ale zonei de interes. Un IRM de sân nu este recomandat în mod obișnuit, dar poate fi luat în considerare în cazurile de cancer de sân familial asociat cu BRCA, mutații, implanturi mamare, pentru cancerule lobulare, înainte de chimioterapie neoadjuvantă sau atunci când rezultatele imagistice convenționale sunt neconcludente.^[3]

Metoda non-imagistică de diagnosticare a cancerului de sân, este reprezentată de biopsie. Înainte de orice tip de tratament, trebuie efectuată o biopsie cu ac central.^[3]

5.5. Tratamentul tumorilor mamare

Alegerea strategiei de tratament se bazează pe extinderea/localizarea tumorii (dimensiunea și localizarea tumorii primare, numărul de leziuni, numărul și gradul de implicare a ganglionilor limfatici) și biologie, precum și pe vârsta, starea de sănătate a pacientei și preferințele personale.^[3]

Strategiile de tratament ale cancerului de sân cuprind: intervenția chirurgicală, chimioterapia, terapia hormonală și radioterapia.^{[1][2]}

Chirurgia este cel mai vechi tratament aplicat în cancerul de sân. Tratamentul chirurgical cuprinde două tipuri de proceduri care permit îndepărtarea celulelor canceroase de la nivelul sânilor: chirurgia de conservare a sânilor (BCS) și mastectomia. BCS (numită și lumpectomie) este o excizie locală largă ce permite îndepărtarea țesutului canceros cu păstrarea intactă a țesutului mamar, de cele mai multe ori este însoțită de tehnici de chirurgie plastică. Mastectomia reprezintă îndepărtarea

completă a țesutului mamar și este asociată cu reconstrucția imediată a sânului. ^{[1][2]}

Chimioterapia este un tratament sistemic al cancerului de sân și este de două tipuri: neoadjuvantă și adjuvantă. Chimioterapie neoadjuvantă se utilizează în cazul tumorilor mamare avansate. Tratamentul chimioterapic este administrat anterior tratamentului chirurgical, cu scopul de a ușura intervenția chirurgicală. ^{[2][4]}

Terapia hormonală este eficientă în cazurile de recidivă sau metastază a cancerului de sân. Aceasta are ca scop scăderea nivelului de estrogen care împiedică stimularea celulelor canceroase. Hormonoterapia combinată cu chimioterapia este asociată cu reducerea ratei mortalității în rândul pacientelor cu cancer de sân. ^[2]

Radioterapia este tratamentul local al cancerului de sân, aplicat în urma intervenției chirurgicale sau a chimioterapiei. Este o parte importantă a tratamentului conservator al cancerului de sân, asigurându-se că toate celulele canceroase din corp rămân distruse. Tratamentul este efectuat astfel încât să nu afecteze celulele sănătoase din corp. ^{[1][2]}

6. Radioterapia combinată cu chirurgia

O mare parte a persoanelor cu cancer de sân precoce sunt potrivite pentru intervenția chirurgicală de conservare a sânilor, însă un număr semnificativ sunt supuse mastectomiei. ^[28]

Tratamentul radioterapic utilizează radiații X, cu energie înaltă, atent controlate, cu scopul de a reduce riscul de recurență a cancerului și de creștere a speranței de viață. ^[4]

Tratamentul radioterapeutic este dependent de statusul axilar, localizarea, dimensiunea și histologia tumorii. ^[4]

Radioterapia postoperatorie este recomandată după chirurgia de conservare a sânilor. Radioterapia pentru întreg sânul reduce riscul de recidivă locală cu două treimi și are un efect benefic asupra supraviețuirii.

O reducere suplimentară a riscului cu 50% este dată de iradierea boost și este indicată la pacienții cu factori de risc nefavorabili pentru controlul local, inclusiv la persoanele peste 50 ani , tumori de grad 3, invazie vasculară și excizia tumorală non-radicală. ^{[2][28]}

Radioterapia postmastectomie este eficientă în reducerea riscul de recidivă locală la pacienții cu ganglioni pozitivi, ceea ce reduce mortalitatea prin cancer de sân cu până la 5%. Este recomandată pacienților cu margini profunde pozitive și celor cu mai mulți ganglioni axilari pozitivi și este indicată, independent de statusul ganglionar la pacienții cu tumori T3–T4. ^[2]

Tratamentul adjuvant sistemic al tumorilor mamare este recomandat să înceapă la 2-6 săptămâni după intervenția chirurgicală. Când este administrat la mai mult de 12 săptămâni după intervenție eficacitatea terapiei scade.^[2]

Terapia neoadjuvantă în cancerele „operabile” local avansate și mari permite obținerea operabilității sau scăderea gradului de intervenție chirurgicală. ^[2]

Unele persoane aleg ca metodă de tratament mastectomia cu reconstrucție imediată deoarece este o alternativă mai atrăgătoare în comparație cu chirurgia conservatoare și radioterapia. ^[29]

O mare parte din persoanele cu cancer de sân invaziv aflate în stadiul 1 și 2 sunt adepții terapiei de conservare a sânilor (BCT). ^[29]

Terapia de conservare a sânilor din punct de vedere estetic oferă rezultate satisfăcătoare fără compromiterea controlului local al tumorii și supraviețuirea pentru majoritatea pacienților cu cancer de sân în stadiu incipient. ^[29]

În trecut, tratamentele locoregionale, cum ar fi mastectomia clasică, radioterapia sau chirurgia combinată cu radioterapia au avut rezultate destul de slabe. Din fericire, cu integrarea chimioterapiei și a terapiei

endocrine cu intervenții chirurgicale și radioterapie adecvate, rata de supraviețuire s-a îmbunătățit considerabil.^[29]

Pacienții cu cancer mamar în stadiul clinic 3 a cărei boală este irezecabilă la momentul diagnosticului din cauza extensiei tumorii primare la preretele toracic și piele sau prezintă metastaze ganglionare regionale sunt tratați printr-o abordare optimă cu modalități combinate de tratament. Pacienții cu boală în stadiu avansat, au o rată de supraviețuire la 5 ani de aproximativ 80% în stadiul IIIA și 45% pentru cei aflați în stadiul IIIB atunci când sunt tratați cu o combinație de chirurgie, radioterapie și chimioterapie.^[29]

Pentru pacienții cu cancer de sân avansat, dar rezecabil, mastectomia urmată de chimioterapie adjuvantă și radioterapie este metoda terapeutică adecvată. La fel de potrivit este utilizarea chimioterapiei ca primă intervenție terapeutică. În cazul pacienților cu boală nerezecabilă la momentul diagnosticului ca urmare a tumorilor primare T4 sau boala ganglionară avansată, chimioterapia neoadjuvantă este considerat standardul de îngrijire.^[29]

Aplicarea chimioterapiei înainte de intervenția chirurgicală în tratarea pacienților are mai multe avantaje. Un avantaj este acela că oferă pacienților cu tumori T3-T4 opțiunea de a fi tratați prin chirurgie de conservare a sânilor. Numeroase studiile au indicat că chimioterapia neoadjuvantă produce o reducere substanțială a dimensiunii patului tumoral și a metastazelor ganglionare în mai mult de 80% din cazuri, care permite adesea o abordare de conservare a sânilor care realizează un rezultat estetic acceptabil. Un alt avantaj este acela că chimioterapia neoadjuvantă permite evaluarea răspunsul tumorii primare la o anumită chimioterapie regim. Un al treilea avantaj este acela că amploarea bolii reziduale dictează prognosticul și poate influența deciziile de tratament locoregional. Din păcate, conform studiilor s-a constatat că chimioterapia administrată înainte de intervenția chirurgicală nu a oferit niciun avantaj

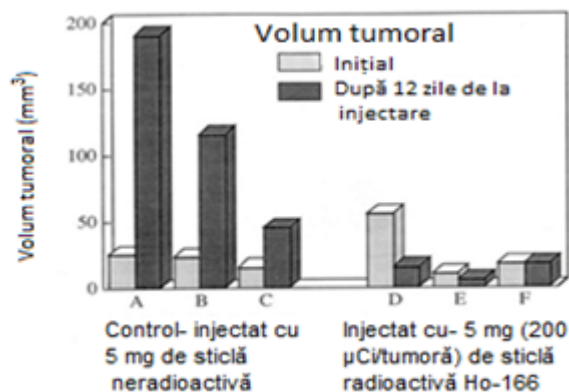
global de supraviețuire în comparație cu chimioterapia administrată după intervenția chirurgicală.^[29]

Mastectomia rămâne cel mai frecvent tratament chirurgical pentru pacienții cu cancer mamar avansat. Radioterapia postmastectomie aduce beneficii acestor pacienți prin reducerea recurenței locoregionale și, prin urmare, îmbunătățirea supraviețuirii.^[29]

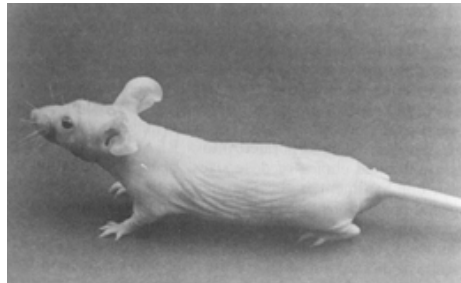
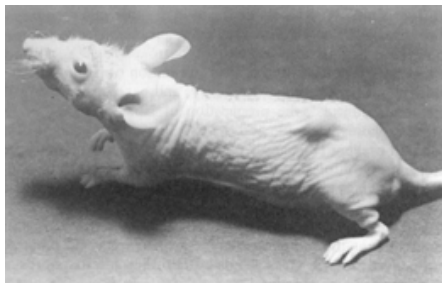
În urma unui studiu s-a demonstrat că radioterapia postmastectomie a redus rata de recurență locoregională izolată la pacienții cu ganglioni pozitivi cu mastectomie. Radioterapia postmastectomie a scăzut recurența locoregională izolată pentru pacienții cu boală ganglionară pozitivă de la 29% la 8%. Constatarea mai revoluționară a fost că această îmbunătățire absolută semnificativă a controlului locoregional a redus rata mortalității prin cancer de sân pe 15 ani de la 60% (fără radiații) la 55% (cu radiații).^[29]

7. Utilizarea microsferelor radioactive în tratamentul tumorilor

Brown și colaboratorii săi au realizat un studiu în care au folosit particule de sticlă radioactive cu ^{166}Ho , Mg și alumino-silicați pentru a demonstra eficacitatea emisiei beta a sticlelor în reducerea în dimensiune a tumorilor interne. Particulele au fost injectate în tumori mamare umane BT-20 și induse la șoareci fără păr. Particulele de sticlă ^{166}Ho au avut diametrul de 2-5 μm și o activitate totală de injectare de 200 μCi . S-au utilizat 3 șoricea cu aceleași tumori induse injectate cu cantități egale de particule de sticlă neradioactive. La 12 zile după injectare, la șoriceii care au fost injectați cu particule de sticlă radioactivă ^{166}Ho dimensiunea tumorii a scăzut sau a rămas neschimbată, iar în cazul grupului de control injectat cu sticlă neradioactivă tumorile au continuat să crească în dimensiune, așa cum se arată în Figura 6.^[30]



Figură 6. Volumul tumorilor mamare la șoricei fără păr în ziua 0 respectiv ziua 12 după injectarea a 5 mg de particule de sticlă HoAS neradioactivă (lotul de control) respectiv radioactivă . [31]



Figură 7. 12 zile după injectarea a 5mg de particule de sticlă HoAS neradioactivă (img.1) și radioactivă (img.2) în tumori ale liniei BT-20 de cancer mamar uman la șoricei fără imunitate. [32]

Erhardt și colaboratorii săi au mai realizat un studiu asupra microsferelor de sticlă REAS pentru iradierea carcinomului renal premergând tratamentul chirurgical al rinichiului. Celulele tumorale au fost iradiate prin administrarea la nivelul arterei renale a microsferelor de sticlă, microsfere care au fost absorbite și reținute de capilarele tumorale. [32,33]

Scopul iradierii renale prechirurgical este reducerea porțiunii renale care urmează a fi îndepărtată chirurgical și curățarea celulelor tumorale care ar putea disemina în alte organe.

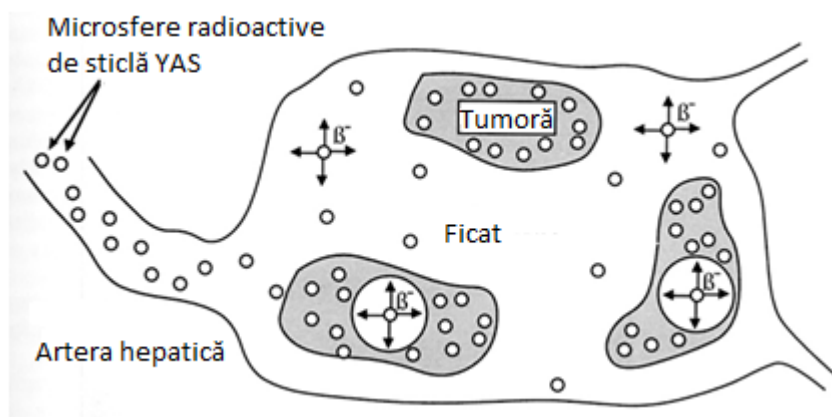
De asemenea, la nivelul rinichilor iepurilor au fost administrate 40000 rad de microsfele de sticlă alumino-silicată cu ^{153}Sm fără apariția unor efecte secundare dăunătoare și fără afectarea țesuturilor sănătoase.

În prezent este investigată și utilizarea sticlelor radioterapeutice REAS în cazul tumorilor ovariene și prostatice. La acest moment se preferă utilizarea microcilindrilor de sticlă REAS radioactivi în locul microsferelor care sunt injectate direct în tumoră.

În urma unor studii in vivo pe animale și subiecți umani a unor microsfele de sticlă REAS emițătoare de radiație beta ce au fost injectate în ficatul pacienților cu cancer și al câinilor, precum și în rinichi la iepurii bolnavi s-a dovedit eficacitatea și siguranța administrării unor doze de radiații terapeutice extrem de mari. Organul luat în considerare pentru acest studiu a fost ficatul deoarece tumorile maligne de la nivel hepatic prezintă frecvent diviziune celulară, iar în timpul diviziunii celulare indirecte acestea devin sensibile când sunt expuse la radiații ionizante. Un alt motiv pentru care a fost ales ficatul este acela că țesutul hepatic sănătos nu este mitotic, ceea ce face ca țesutul hepatic normal să nu fie afectat de radiațiile ionizante.

Hepatocarcinomul și metastazele hepatice sunt două patologii hepatice pentru care sticlele REAS pot da rezultate pozitive și efecte secundare minime.

Microsferele radioterapeutice au fost distribuite către formațiunile tumorale prin injectarea acestora în artera hepatică așa cum se exemplifică în figura 8.



Figură 8. Ilustrație ce exemplifică injectarea microsferelor radioactive de sticlă YAS și distribuția acestora în ficat ^[32]

II. Partea specială

1.Introducere

Astăzi, cancerul este cea mai comună problemă cu care se confruntă o foarte mare parte a populație. Această afecțiune are un impact major asupra societății din întreaga lume ducând astfel la încercarea de a se găsi cea mai eficientă metodă de tratament a cancerului.

În general, ca metodă terapeutică clasică pentru tratarea tumorilor mamare se folosește radioterapia. Aceasta este o parte importantă a tratamentului conservator al cancerului de sân, asigurându-se că toate celulele canceroase din corp rămân distruse. ^[1,2]

Radioterapia cu iradiere externă provoacă frecvent distrugerea țesutului sănătos din zona de iradiere până când țesutul tumoral bombardat cu radiații γ să fie atenuat. ^[1,34]

Obiectivul major actual în domeniul radioterapiei este creșterea dozei astfel încât țesutul tumoral să poată fi iradiat mai eficient, fără a afecta zonele sănătoase. Deoarece creșterea dozei de radiații din exteriorul corpului poate fi dăunătoare, se încearcă găsirea unei soluții care să elibereze radiația dorită direct din interiorul tumorii. ^[35]

A fost realizată o serie de studii prin care s-a demonstrat că utilizarea sticlelor radioterapeutice pentru iradierea diferitelor tumori oferă o afectare foarte mică a organelor sănătoase și o iradiere rentabilă a țesutului tumoral.

Pentru iradierea internă s-a recurs la folosirea unor materialelor oxidice, sticlele radioactive. În această situație, doza administrată tumorii poate să fie mult mai mare de 10.000 rads, ceea ce duce la o sporire a eficienței iradierii. ^[36,37]

Aceste sticle radioactive pentru a putea fi utilizate în radioterapie trebuie să fie tolerate de organismul uman un timp îndelungat. Pentru aceasta sticlele trebuie să fie biocompatibile și fără toxine, stabile biochimic- să nu sufere modificări cât timp sunt în interiorul corpului și să fie pure din punct de vedere chimic. ^[38]

Studiul biomaterialelor este o preocupare permanentă a cercetătorilor din acest domeniu, având ca scop îmbunătățirea proprietăților pe care se bazează aplicațiile lor biomedicale. În acest scop, aceștia caută să coreleze proprietățile cu structura biomaterialelor sau, cu alte cuvinte, încercă să modifice structura pentru a influența proprietățile de interes așa cum sunt cerute de aplicațiile medicale.

Sticlele alumino-silicatică cu pământuri rare au fost investigate pentru diverse aplicații: iradierea tumorilor hepatice, rinichilor, chisturilor sinoviale și articulațiilor. Sticlele radioterapeutice sunt folosite pentru a iradia organele țintă din corpul uman cu radiații beta sau gamma.

Sticlele alumino-silicate cu pământuri rare s-au dovedit a fi potrivite pentru administrarea in vivo a dozelor terapeutice de radiații beta, care pot să depășească valoarea de 15.000 rads (cGy), de 5-7 ori mai mari decât dozele de radiații care pot fi administrate în prezent prin radioterapie externă (maxim 2000- 2500 rad). Sticlele radioterapeutice REAS au fost supuse unor studii extensive in vivo pe animale și subiecți umani, cu rezultate deosebit de bune.

Aceste date ne-au determinat să încercăm obținerea în laborator a acestor materiale cu atât de multe, importante și utile aplicații în tratamentul cancerului.

Mi s-a părut un subiect deosebit de interesant, ceea ce m-a determinat să mă alătur unui colectiv de cercetători format din fizicieni, medici și studenți (de la Facultatea de Fizică a Universității Babeș-Bolyai

din Cluj-Napoca și de la Facultatea de Medicină a Universității de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca) care au ca obiectiv găsirea unor biomateriale care să poată să fie utilizate cu succes în tratarea diferitelor forme de cancer.

Majoritatea cercetărilor care aspiră la utilizarea acestor biomateriale s-au concentrat pe tratamentul tumorilor hepatice, însă acestea ar putea fi eficace și în cazul tumorilor mamare. [39]

2. Sticlele alumino-silicate cu pământuri rare

În ultimii ani s-au realizat mai multe studii asupra sticlelor alumino-silicate cu pământuri rare (REAS) cu scopul de a demonstra utilitatea lor în radioterapie. [36,40]

Microsferele radioterapeutice din sticlă alumino-silicată care conțin pământuri rare asigură eliberarea de doze mari de radiație beta acestea fiind injectate direct în tumoră, afectând cât mai puțin posibil țesutul sănătos din jurul acesteia.

Deoarece emisiile de radiație beta au energie ridicată (2,25 MeV) și o distanță de acțiune relativ mică (0,3-1,1 cm) radiația fiind situată în centrul tumorii și reducând leziunile suferite de țesutul sănătos, acestea ar fi de preferat în radioterapie.

De cele mai multe ori iradierea externă utilizează energii înalte cu distanță de acțiune lungă, de aceea este preferată iradierea internă care poate genera de la 5 până la 7 ori mai multă radiație.

Izotopii telurici precum ^{166}Ho , ^{165}Dy , ^{153}Sm sau ^{90}Y aflați în structura sticlelor alumino-silicate cu pământuri rare, fac ca acestea să fie utile ca mijloc de eliberare a radiațiilor in vivo. [41]

Aceste materiale urmează cerințele ce trebuie respectate pentru a putea fi introduse în corpul uman. Sticlele REAS sunt biocompatibile și stabile chimic. [38]

Cele mai multe studii au fost realizate cu scopul de a urmări eficacitatea microsferelor de sticlă alumino-silicate cu diferite pământuri rare, din care în acest studiu s-a ales disprosiul (Dy) în cazul cancerului mamar. Deoarece microsferele de sticlă alumino-silicate cu disprosiu (DyAS) urmăresc calea sanguină acestea au fost injectate prin artere. O foarte mare parte din microsferele DyAS sunt absorbite de tumoră, se fixează în patul capilar al tumorii și emit radiația beta. [36,40]

Au fost investigate și alte materiale pentru eliberare în radioterapia internă. Cu toate acestea, aceste materiale prezintă anumite dezavantaje care limitează utilizarea lor în aplicații care necesită doze de radiații relativ mari. La începuturile acestor studii s-au folosit microsfer ceramice sau de rășină, cu ^{90}Y atașat la suprafața lor, dar cu reușită limitată în cazul tratamentului carcinomului hepatocelular. Cu toate acestea, această metodă de iradiere in situ a trebuit să fie întreruptă din cauza evadării accidentale a acestui radioizotop în stomac, rezultând sângerare gastrointestinală severă și chiar fatală datorită captării de ^{90}Y la nivelul măduvei osoase. [42,43,44,45][48,49,50]

2.1. Compoziția sticlelor alumino-silicate care conțin pământuri rare

Sticlele radioactive utilizate pentru tratamentul tumoral pot conține o varietate de pământuri rare radioactive încorporate în structura acestor sticlele alumino-silicate. Principalele elemente de pământ rar sunt:

- **Dy** (Disprosiu) – **DyAS**
- **Sm** (Smariu) – **SmAS**
- **Y** (Ytriu) – **YAS**
- **Ho** (Holmiu) – **HoAS**^[41]

Sticlele conțin diferite proporții de Y, Dy, Sm și Ho. Sticlele au ca punct de plecare compuși alumino-silicați separați ce conțin oxizi de Dy_2O_3 sau Er_2O_3 .

Pentru a obține o doză crescută de radiație γ , se utilizează următoarele elemente: ^{24}Na , ^{42}K sau ^{32}P , care emit radiații γ prin activare cu neutroni. Aceste elemente sunt încorporate în structura sticlei alumino- silicate.

Motivele pentru care sticlele alumino-silicate sunt utilizate în radioterapie sunt următoarele:

- Nu sunt prezenți radioizotopi nedorți după activarea neutronică a Al, Si sau O (elemente de bază care intră în componența sticlei);
- Fiind insolubile în organism au o stabilitate chimică ridicată
- Microsferele cu activitate crescută pot fi obținute cu ușurință prin creșterea concentrației de oxizi de pământuri rare (40% - 70%);
- Temperatura de topire deși este una ridicata, peste 1000°C, poate să fie obținută cu ușurință în cuptoare și o putem considera una rezonabilă;
- Particulele de sticlă pot fi ușor formate în forme sferice.

Puritatea elementelor chimice care intră în compoziția sticlelor este extrem de importantă. Din imposibilitatea de a obține un compus pur 100%, trebuie să ținem cont dacă impuritățile sunt sau nu sunt active sub radiația neutronilor.

Selectarea izotopilor de pământuri rare pentru obținerea sticlelor radioterapeutice depinde de proprietățile nucleare și de capacitatea acestora de a forma sticle REAS.

Tipul, energia, gama de radiație emisă, precum și timpul de înjumătățire sunt principalele proprietăți nucleare ale radionuclizilor cu pământuri rare.^[39]

La ora actuală, pe lângă radionuclizii emițători de radiație beta puri, în radioterapie se utilizează și radionuclizi emițători de radiație β , γ , e^- , sau X. În tabelul 2 sunt reprezentate proprietățile nucleare ale radionuclizilor cu pământuri rare.

Tabel 2. Proprietățile nucleare ale radionuclizilor utilizați la formarea sticlelor REAS (h-oră, mm- milimetru, MeV- megaelectron volt)^[51]

Radionuclid	Timp de înjumătățire	Energia maximă β^-	Distanța de pătrundere în țesut		Radiații emise
			Medie (mm)	Maximă (mm)	
Y-90	64 h	2,27 MeV	2,5	10,3	-
Ho-166	26,9 h	1,84 MeV	2,9	8,7	γ , e^- , x
Sm-153	46,8 h	0,80 MeV	1,1	3,3	γ , e^- , x
Dy-165	2,3 h	1,29 MeV	1,9	5,8	γ , e^- , x

2.2. Metoda de fabricare a sticlelor alumino-silicate

Pașii clasici care se urmează pentru prepararea microsferelor de sticlă REAS sunt în număr de patru și sunt prezentați schematic în tabelul 3. [37,53,54]

Tabel 3. Etapele producerii microsferelor de sticlă REAS [42]

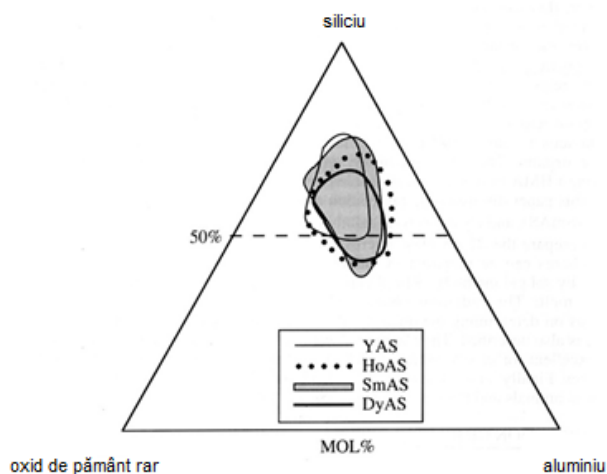
Topirea sticlei	Sferoidizarea	Dimensionarea	Activarea
a. Se aleg oxizii puri; b. Se amestecă materialele pentru a obține un amestec omogen c. Se topește amestecul pentru a forma o sticlă	a. Se zdrobește sticla la dimensiunea dorită b. Aceste particule se pulverizează printr-o flacără gaz –oxigen pentru a se topi și apoi să formeze o sferă	Se aleg microsferele în funcție de dimensiunea lor	Microsferele obținute se activează prin bombardarea cu neutroni până ce avem nivelul de radioactivitate dorit

2.2.1. Topirea sticlei

Procesul de topire al sticlelor are ca primă etapă topirea amestecului urmată de omogenizarea elementelor pure care intră în compoziția acestor sticle. Aceste elemente sunt reprezentate de Y_2O_3 ; Al_2O_3 și SiO_2 . [36,37,42,43]

În urma elevării, compoziția este transferată într-un creuzet de platină și topită la o temperatură de aproximativ 1550 °C.

Temperaturile de topire diferă de la un compus la altul. Pentru compoziția rezultată din amestecul alumino-silicatelor (AS) cu pământuri rare (PR) temperatura de topire este mai crescută, atingând valori de 1650 °C. În figura 9 sunt schematizate zonele de formare a sticlei.



Figură 9. Zonele de formare a sticlei REAS topite la 1600 °C (Sm, Dy, Y) și la 1650 °C (Ho) [43]

Este foarte important ca probele să fie menținute cât mai pure pentru a nu forma radioizotopi nedorți după ce sunt iradiate cu neutroni.

Tratamentul radioterapeutic utilizează sticlele REAS, sticle care sunt obținute prin topirea unui amestec de puritate înaltă, omogen, de pulberi oxidice într-un creuzet la o temperatură cuprinsă între 1500-1650 °C.

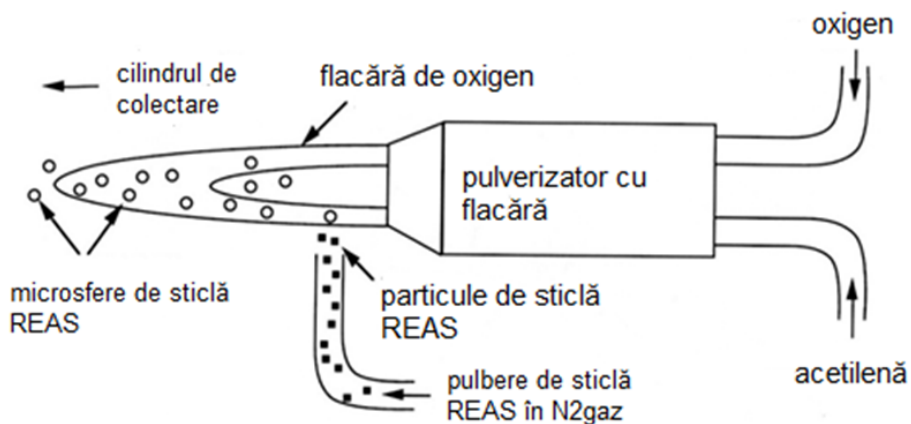
Topitura este răcită până la temperatura camerei, se întărește și formează o bucată masivă de sticlă. Această bucată este mărunțită, rezultând o pudră.

2.2.2. Construcția sferică a biomaterialelor din sticlă

Granulele sferice se obțin prin împrăștierea pudrei într-o flacără de oxigen. Fiecare granulă de pudră va lua forma sferică sub acțiunea forței de tensiune superficială. Aceste sfere se răcesc brusc pentru a-și menține forma de sferă.

Pentru sticlele radioterapeutice REAS s-a ales forma de sferă datorită suprafeței netede și a dimensiunii ușor de controlat. Este o formă care se adaptează foarte bine la deplasarea prin vasele de sânge. [37,53,54]

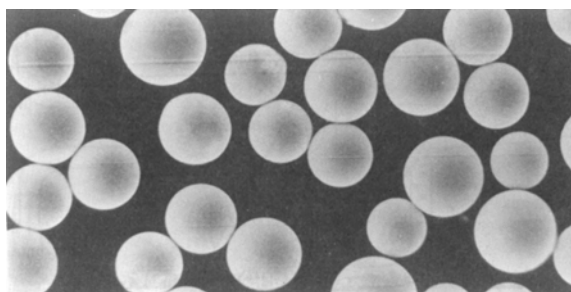
Se poate spune, deci, că sticlele REAS după ce sunt mărunțite (sub $45\ \mu\text{m}$) sunt sfericizate prin topire. La ieșirea din flacără sferele se răcesc, devin sticlă și sunt adunate într-un container de inox. În figura 10 este schematizat aparatul utilizat pentru sferoidizarea sticlelor REAS.



Figură 10. Reprezentarea echipamentului de sferoidizare în flacără de oxigen a sticlelor REAS [36]

2.2.3. Selectarea sferelor cu diametrul de ordinul micronilor

Diametrul microsferelor de sticlă REAS este cuprins între 1-50 μm . Pentru a obține diametrul dorit, după sfericizare aceste microsfele REAS sunt spălate și cernute. Diametrul uniform și suprafața netedă a microsferelor de sticlă pot fi observate în figura 11. ^[43]



Figură 11. Microsfere de sticlă alumino-silicate cu disprosiu pentru radioterapia in vivo ^[36]

2.2.4. Bombardarea microsferelor cu neutroni

Prin bombardarea cu neutroni a sticlelor radioterapeutice REAS în reactoarele nucleare elementele telurice din compoziția acestora devin radioactive.

Activarea neutronică a sticleor REAS este ultima etapă din procesul de producere a lor, deoarece bombardarea neutronică nu modifică structura acestora. Faptul că activarea sticlelor are loc ca ultim pas în procesul de formare scade timpul de expunere la radiații, precum și cheltuielile din timpul producerii. ^[51]

În tabelul 4 sunt prezentate reacțiile rezultate în urma activării diferitelor tipuri de izotopi ai pământurilor rare.

Tabel 4. Activarea neutronică a izotopilor de pământuri rare folosiți pentru sticlele REAS [36,51]

Izotop	Abundența	Secțiune	Reacție
Dy-164	28,2	800	${}^{164}_{66}\text{Dy} + {}^1_0\text{n} \rightarrow {}^{165}_{66}\text{Dy} + \gamma$
Ho-165	100	64	${}^{165}_{67}\text{Ho} + {}^1_0\text{n} \rightarrow {}^{166}_{67}\text{Ho} + \gamma$
Sm-152	26,8	210	${}^{152}_{62}\text{Sm} + {}^1_0\text{n} \rightarrow {}^{153}_{62}\text{Sm} + \gamma$
Y-89	100	1,3	${}^{89}_{39}\text{Y} + {}^1_0\text{n} \rightarrow {}^{90}_{39}\text{Y} + \gamma$

Radioactivitatea sticlelor REAS se măsoară în Becquerel (Bq) sau Curie (Ci).

$$1 \text{ Ci} = 3,7 \times 10^{10} \text{ dezintegrări/secundă},$$

$$\text{astfel } 1 \text{ Bq} = 100 \text{ Ci}$$

Activitatea specifică inițială (A_0) a sticlelor radioterapeutice REAS este dependentă de fluxul de neutroni din fascicul, de identitatea izotopilor, concentrarea izotopilor și de timpul de iradiere. Aceasta este dată de ecuația:

$$A_0 = kN\sigma\Phi(1-e^{-\lambda t_1})$$

N- numărul atomilor dintr-un gram de sticlă

σ - secțiunea transversală

Φ - fluxul de neutroni

λ - constanta de dezintegrare

t_1 - timp de iradiere

k- factorul de conversie

Atât timp cât sticlele sunt iradiate activitatea crește la maxim, după care activitatea scade exponențial când sticlele REAS sunt scoase din reactor, conform ecuației de mai jos.

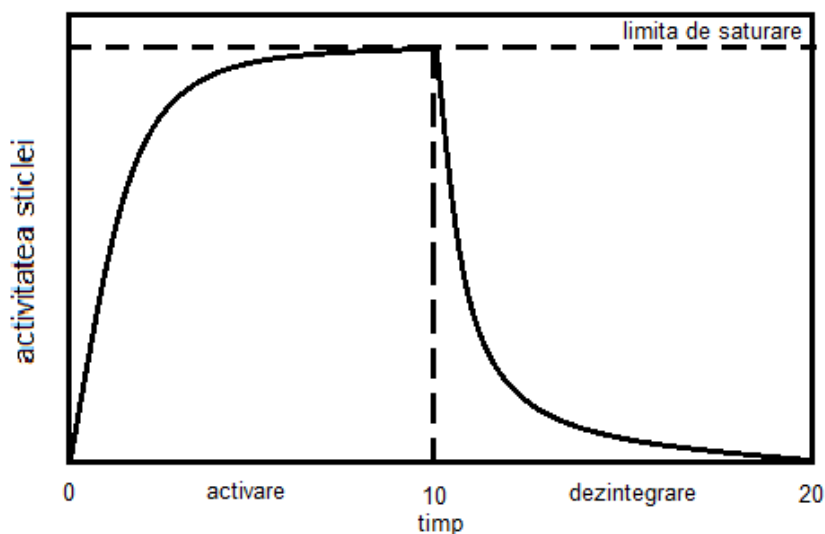
$$A = A_0 \cdot e^{-\lambda t_2}$$

T2- timpul după iradiere

A₀- activitatea inițială

λ - constanta de dezintegrare

În figura 12 este reprezentată curba de activitate în timpul iradierii a radionuclizilor și descreșterea acestei curbe.



Figură 12. Curba de activare și curba de dezintegrare a radionuclizilor utilizați pentru sticlele REAS

Tabelul 5 prezintă activitatea specifică a radionuclizilor folosiți pentru sticlele radioterapeutice alumino-silicate cu pământuri rare.

Tabel 5. Activitatea maximă specifică, timpul de iradiere pentru 99% din activitate și timpul de dezintegrare cu 99% a radionuclizilor din sticlele REAS (z-zile, h-ore) ^[36]

Radionuclid	Activitate maxima (Ci/g)	Timpul de iradiere	Timpul de declin
Dy-165	230	15,3 h	22,9 h

Pentru a putea fi injectate, sticlele REAS, in vivo trebuie să se calculeze doza absorbită de organul țintă și de țesuturile învecinate,

precum și efectul radiației asupra acestora. Doza absorbită se stabilește prin ecuația $D = (A/m) (t_e/\ln 2) \sum \Delta_i \Phi_i$ și se măsoară în Gy sau Rad.^[36,37,65]

A = Activitatea la momentul injectării

m = masa țesutului

t_e = Timpul de înjumătățire efectiv

Δ_i = Constanta de echilibru

Φ_i = Frația absorbită

Pentru a calcula doza absorbită trebuie să se cunoască masa, forma tuturor țesuturilor ce urmează a fi iradiate, precum și radiația absorbită de fiecare țesut.^[55]

Deoarece radionuclidul nu este îndepărtat din corp, timpul de viață efectiv și cel fizic sunt egale, iar timpul biologic nu se pune în calcul. Sticlele raditerapeutice REAS sunt inerte în corp deoarece ele posedă o durabilitate chimică in vivo. Nefiind îndepărtate din țesutul țintă microsferile ar trebui să nu aibă pierderi de radiație.

2.3. Proprietățile chimice ale sticlelor alumino-silicate cu pământuri rare

Este foarte important ca sticlele REAS să fie insolubile cât timp sunt radioactive. Timpul în care sticla nu este dizolvată complet în solvent se numește timp de insolubilitate. În ceea ce privește acest timp sticlele radioactive REAS sunt superioare.

Au fost testate in vitro sticle raditerapeutice ce conțin Y₂O₃, Ho₂O₃ și Dy₂O₃ ajungându-se la concluzia că nu se prezintă nici o pierdere de masă semnificativă după ce au stat în apă distilată și ser fiziologic aproximativ 6 săptămâni.

Compoziția chimică influențează timpul de durabilitate al microsferelor de sticlă REAS.

La temperaturi mai mari de 50°C s-a observat o creștere a Dy eliberat din sticlele DyAS. Cantitatea de Dy eliberată din sticla compactă este mai mic decât din sticlele de formă sferică. Sticlele DyAS având o stabilitate chimică bună , doza împrăștiată în corp este mai mică decât dozele maxime admise.

2.3.1. Durabilitatea chimică a sticlelor alumino-silicate cu pământuri rare

Câtă vreme sunt radioactive, sticlele alumino-silicate cu pământuri rare sunt considerate inerte în corpul uman și au o durabilitate chimică crescută. Pentru ca radionuclizii de pământuri rare să nu extravazeze din țesutul țintă este necesară o durabilitate crescută a sticlelor REAS.^[37,54]

Radionuclizii utilizați pentru formarea sticlelor radioterapeutice alumino-silicate sunt considerați radioactivi până când 99,99% din activitatea lor scade. Datorită acestui fapt, cea mai mare parte a studiilor efectuate pe sticlele REAS se realizează câteva săptămâni in vivo sau in vitro în acel mediu.

Durabilitatea chimică in vitro a sticlelor alumino-silicate cu pământuri rare a fost testată într-un mediu asemănător mediului în care urmează a fi utilizate, la o temperatură de 37°C, în 100 ml apă distilată sau ser fiziologic.

2.3.2. Măsurătorile de pierdere de masă

Introduse într-un mediu biologic (in vivo), biomaterialele se pot dizolva, ceea ce poate fi catastrofal. Prin urmare, este foarte important să se studieze pierderea de masă a sticlei care urmează să fie introdusă în organism.

Cu ajutorul unei plăcuțe de sticlă REAS de 1x1x0,2 cm s-a realizat măsurătoarea pierderii de masă in vitro. Rata de disoluție se calculează după formula:

$$D_R = \Delta W / A_s t$$

D_R - rata de disoluție

ΔW - variația de greutate

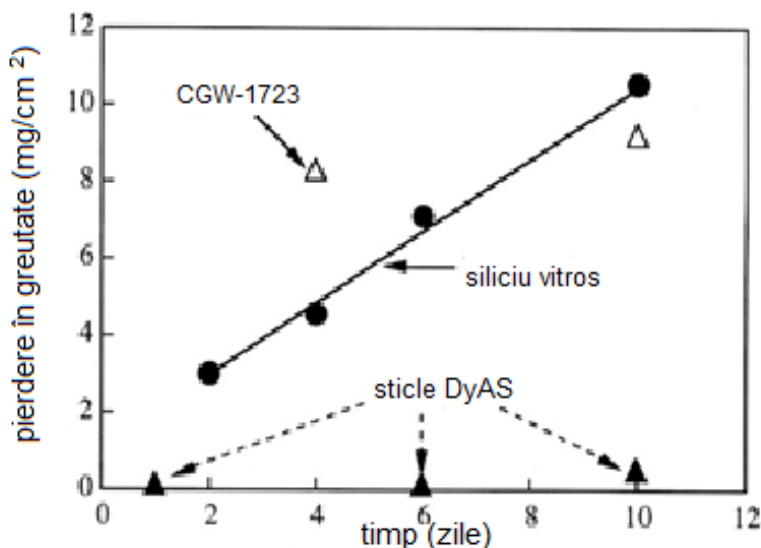
t - timp

A_s -aria suprafeței inițiale

Plăcuțele sunt așezate într-o soluție proaspătă care mimează mediul in vivo. Săptămânal se măsoară modificările de masă a plăcuțelor de sticlă REAS. După aproximativ 6 săptămâni, sticlele radioterapeutice care conțin Y_2O_3 , Ho_2O_3 sau Dy_2O_3 nu prezintă pierderi semnificative de masă (0,1 mg).^[36,52,53]

Sticlele SmAS au o durabilitate chimică mai mică decât celelalte sticle radioterapeutice când se află în apă distilată la o temperatură cuprinsă între 37°C -70°C. Rata de disoluție este de 10 ori mai mare decât cea a sticlelor YAS, HoAS sau DyAS. Totuși durabilitatea chimică a sticlelor SmAS este adecvată utilizării in vivo.^[37]

În figura 13 este reprezentată pierderea de masă a sticleor alumino-silicate care a putut fi măsurată abia după 10 zile și a fost expresiv mai mică decât a siliciului topit.



Figură 13. Pierderea de masă a sticlelor DyAS, CGW-1723 și siliciu vitros la 3000C și 8,6 Mpa
[36]

2.4. Proprietățile fizice ale sticlelor alumino- silicate cu pământuri rare

Sticlele radioterapeutice REAS pot avea și alte aplicații datorită proprietăților acestora- indicele de refracție, densitatea, duritatea, proprietățile electrice și termice. În tabelul 6 sunt prezentate comparativ proprietățile sticlelor radioterapeutice REAS ce au în structura lor Y_2O_3 , HO_2O_3 , Sm_2O_3 sau Dy_2O_3 cu proprietățile sticlelor de siliciu sau oxid de siliciu topit.

Tabel 6. Proprietățile sticlelor radioterapeutice REAS comparativ cu cele comerciale [36]

Oxizi cu pământuri rare	Mol %	Densitate (g/cm ³)	Indicele de refracție	Tăria Vickers (GPa)	α 10- 7/K	Tg (°C)	Td (°C)	Rezistivitate în curent continuu
YAS	9-28	2,84-3,81	1,612- 1,738	6,4-8,3	31- 70	830- 895	933- 947	10 ^{-14,5} -10 ^{-2,8}
HoAS	9-30	3,4-5,6	1,586- 1,752	6,8-7,6	40- 60	860- 878	898- 912	-
SmAS	10- 25	3,36-4,61	1,598- 1,738	6,6-7,6	51- 79	780- 825	815- 875	-
DyAS	15- 25	4,07-4,99	1,662- 1,738	6,6-7,4	52- 67	856- 874	882- 908	-
Sticlă silicată	0	2,6	1,520	5,4	85	550	730	10 ⁻¹² -<10 ³
Siliciu vitros	0	2,2	1,458	5,9	5	1140	1667	10 ⁻¹⁴ -10 ⁹

Densitatea

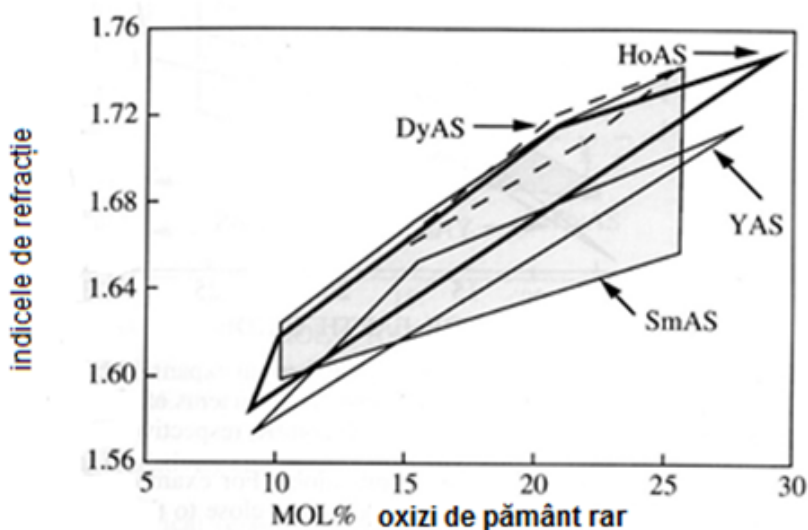
Densitatea sticlelor alumino-silicate este dependentă de concentrația pământului rar. La 30 mol% densitatea YAS este 4 g/cm³. Sticlele SmAS au o greutate moleculară mai mare deoarece densitatea este mai mare.

Injectarea sticlelor AS în corp nu declanșează nicio problemă deoarece densitatea acestora este mult mai crescută în comparație cu densitatea sângelui. Înainte de injectare suspensia cu microsfele trebuie să fie omogenă.

Odată ce crește cantitatea și numărul atomic al oxizilor cu pământuri rare conținuți în sticlă crește și densitatea sticlelor REAS.

Indicele de refracție

În comparație cu sticlele comerciale, indicele de refracție al sticlelor radioterapeutice este mai mare și crește proporțional cu creșterea pământului rar din structură. Indicii de refracție ai sticlelor ce conțin Ho, Y, Sm și Dy sunt egali. Indicele de refracție al sticlelor REAS se modifică ușor cu tipul de element implicat, așa cum se prezintă în figura 14.



Figură 14. Indicele de refracție al sticlelor REAS în funcție de conținutul de oxizi ai pământurilor rare

Duritatea

Sticlele REAS au o duritate cuprinsă între 6,4-8,3 GPa, duritate crescută comparativ cu celelalte sticle. Creșterea concentrației de pământ rar duce la o creștere a durității sticlelor REAS.

Duritatea mare a sticlelor REAS este paralelă cu densitatea crescută a acestor sticle. Cu toate acestea, nu există o relație directă

între densitate și duritate, deoarece se crede că densitatea mare a sticlelor REAS se datorează parțial împachetării atomice crescute prin adăugarea de ioni de pământuri rare. În general, duritatea crește odată cu creșterea densității de împachetare atomică.^[36]

3. Radioactivitatea și stabilitatea sistemelor vitroase Y_2O_3 - Na_2O - P_2O_5

Sistemele vitroase sunt o nouă metodă de iradiere a structurilor interne prin bombardarea cu radiații β și γ , care au o doză mult mai crescută față de clasică metodă de radioterapie externă. Cu toate că doza de radiație este mult crescută, aceste sisteme nu sunt nocive și nu lezează țesuturile sănătoase din jur.^[36,52]

Sticlele radioterapeutice pentru a putea fi introduse în corp și pentru a elibera radiația in vivo trebuie să fie netoxice, biocompatibile, în timp ce sunt radioactive să fie insolubile și să aibă puritate crescută. După dezactivarea sticlelor radioterapeutice ar fi de dorit ca acestea să fie eliminate din corp.

4. Studiu experimental

4.1. Radioactivitatea și stabilitatea sistemelor Dy_2O_3 - Al_2O_3 - SiO_2

În urma activării cu neutroni sticlele alumino-silicate cu pământuri rare precum Dy, Sm și Ho rezultă radioizotopi ca ^{153}Sm , ^{166}Ho , ^{165}Dy . Aceștia au o perioadă scurtă de viață ce este importantă în cadrul tratamentelor medicale în timp real. De exemplu, deoarece ^{165}Dy are timpul de înjumătățire de 2,3 h, prezintă o dezintegrare radioactivă care ajunge la un nivel neglijabil în aproximativ 20 zile.^[48,57,58]

În prezent sticlele REAS sunt utilizate clinic pentru iradierea rinichilor bolnavi anterior procesului chirurgical, iradierea tumorilor hepatice maligne și iradierea articulațiilor artritice.^[59,60,61]

Scopul acestui studiu aplicat asupra sistemelor vitroase aluminosilicate $20\text{Dy}_2\text{O}_3\text{-}20\text{Al}_2\text{O}_3\text{-}60\text{SiO}_2$ ce prezintă disprosiu ca element de pământ rar, care poate fi activat ca urmare a bombardării cu neutroni, a fost recunoașterea izotopilor activi, rezistența structurii probelor, precum și posibilele aplicații ale acestor sticle radioterapeutice în cazul tumorilor.

4.2. Prepararea probelor

Sticlele vitroase care au fost analizate sunt: $20\text{Dy}_2\text{O}_3\text{-}20\text{Al}_2\text{O}_3\text{-}60\text{SiO}_2$. Aceste sisteme s-au obținut din elemente oxidice, pure, amestecate în cantități potrivite pentru a obține amestecul final.

Amestecul a fost pus la topit la temperaturi cuprinse între 1200-1300 °C în creuzete de corind timp de 5 ore. Probele vitroase au fost obținute prin topirea amestecurilor la o temperatură de 1400°C timp de 15 minute și răcite la temperatura camerei în platouri de inox.

Tratamentul termic de cristalizare s-a realizat pe o durată de 5 ore la 1200°C.

4.3. Activarea probelor

Proba a fost iradiată timp de 83 de zile utilizând un dispozitiv de activare echipat atât cu surse izotopice Am-Be, cât și cu Pu-Be, cu un flux total de 6×10^7 neutroni/secundă. După activarea neutronilor, radioizotopii au fost identificați prin spectroscopie γ de înaltă rezoluție folosind un spectrometru detector Ge-Li.

Spectrele γ arată că numai radionuclizii activați de neutroni ^{90}Y și ^{165}Dy sunt induși în proba de compoziție. Nu s-au găsit alte semnale care să cauzeze impurități posibile și nedorite în spectrele γ ale probelor investigate.

Măsurătorile specifice activității γ au fost efectuate utilizând un analizor cu canal unic 20161-RFT dotat cu un detector de scintilație VA-S-968 și contor 50121-RFT. Un analizor TI echipat cu un cristal NaI

funcționează în modul complet la o tensiune de tăiere de 1,1 V. Tensiunea fotomultiplicatorului este de 760 V.

5. Rezultate și discuții

Spectrul γ arată că numai radionuclizii ^{90}Y și ^{165}Dy sunt induși în probele $20\text{Dy}_2\text{O}_3\text{-}20\text{Al}_2\text{O}_3\text{-}60\text{SiO}_2$ activate de neutroni. Nu au fost obținute alte semnale reprezentând impurități posibile și nedorite în spectrul γ al probelor studiate.

Activitatea specifică γ a sticlei care conține Y_2O_3 a fost de aproximativ 20 Bq/g, în timp ce activitatea specifică γ a sticlei care conține Dy_2O_3 a fost de aproximativ 50 Bq/g. [62]

Din literatură se știe că sistemul abordat în acest studiu are stabilitate ridicată in vivo, pe o gamă largă de compoziții în care radionuclizii pot fi activați. În schimb, în alte cazuri, sunt preferate matricele sticloase care permit eliberarea controlată a cationilor. Pentru a caracteriza stabilitatea structurală a probelor care ar putea fi utilizate ca sticle de radioterapie, am folosit metode de rezonanță de spin electronic și rezonanță magnetică nucleară. [63,64,65]

Durabilitatea chimică a probelor activate în soluții similare cu mediile biologice a fost redusă în toate cazurile care conțin Dy_2O_3 , chiar și în prima fază a experimentului, cu excepția primelor 10 ore. După 100 de ore de imersie, soluția statică în soluția de acid clorhidric a fost cea mai mare (67%).

Activare termică cu neutroni la un flux de 6×10^7 neutroni/secundă pe o probă de sticlă $x\text{Dy}_2\text{O}_3$ (100-x) [$3\text{P}_2\text{O}_5$ - Na_2O] timp de 10 zile, în care au fost induși radioizotopii ^{90}Y , ^{32}P și ^{24}Na a fost analizată prin spectralitate prin evidențierea γ și β .

6. Concluzii

În urma studiilor s-a dovedit că sticlele alumino-silicate cu pământuri rare sunt potrivite pentru administrarea in vivo a dozelor terapeutice de radiații β , atingând sau depășind valori de 15.000 rads (cGy), de 5-7 ori mai mari decât dozele de radiații disponibile în prezent la administrarea prin radioterapie externă ce permite maxim 2000-2500 rad.

Sticlele radioterapeutice alumino-silicate cu pământuri rare sunt ușor de produs ca microsferă sau pot să fie și microcilindrii de o anumită dimensiune pentru utilizare in vivo și sunt realizate într-o varietate de forme și dimensiuni. În plus, sticlele REAS pot fi realizate cu activitate specifică ridicată prin bombardament cu neutroni, deoarece pot conține concentrații mari de elemente activatoare de pământuri rare și neutroni, precum Y, Ho, Sm sau Dy, până la 70% din greutate. Sticlele de radioterapie REAS pot fi umplute cu o varietate de tipuri și cantități de oxizi de pământuri rare, permițând modificări practic nelimitate în dimensiune și doză. Deoarece iradierea sticlelor alumino-silicate prin bombardament cu neutroni este ultimul pas în procesul de fabricație a acestora, se evită costurile, riscurile și precauțiile necesare pregătirii microsferelor sau microcilindrilor de sticlă radioactivă, precum și expunerea personalului la radiații reduse nedorite.

Durabilitatea chimică excelentă in vivo a sticlei REAS împiedică scurgerea sau dizolvarea acestuia sau a oricăror elemente radioactive din sticla respectivă, delimitând astfel zona în care radionuclidul acționează doar pe locul țintă și evitând radiațiile dăunătoare țesutului sănătos.

Pe lângă utilizările de radioterapie, sticlele REAS au anumite proprietăți fizice, optice, termice și electrice care le fac deosebit de

captivante pentru alte aplicații. Sticlele REAS au rezistivitate mare (peste $10^{10} \Omega\cdot\text{cm}$ la 400°C) și refractaritate ridicată (T_g medie $>850^{\circ}\text{C}$) în comparație cu multe sticle de silicat. Rezistivitatea ridicată combinată cu refractaritatea înseamnă că sticlele REAS pot fi utilizate în cuptoare cu cermet la temperaturi ridicate sau ca izolatori electrici la temperaturi ridicate.

Datorită durabilității chimice excelente a sticlelor REAS acestea pot fi utilizate în aplicații în care mediul poate fi prea coroziv pentru alte sticle, inclusiv sticlele de SiO_2 topit. În plus, densitatea și duritatea Vickers a sticlelor alumino-silicate cu pământuri rare sunt mult mai ridicate decât a celorlalte sticle, acestea fiind între $2,84\text{--}5,60 \text{ g/cm}^3$, respectiv $6,4\text{--}8,3 \text{ GPa}$.

Sticlele radioterapeutice alumino-silicate cu pământuri rare au fost supuse unor teste in vivo atât la animale cât și la subiecți umani. Microsfere de sticlă REAS care emit radiații β au fost injectate în ficatul câinilor, precum și în rinichii sau articulațiile bolnave ale pacienților cu cancer și iepurilor, demonstrând în toate cazurile eficacitatea clinică și siguranța administrării in vivo a dozelor neobișnuite de radiații terapeutice. Cercetările ulterioare sunt de așteptat să evidențieze alte utilizări pentru sticla de radioterapie REAS, cum ar fi tratamentul tumorilor ovariene și de prostată. În acest moment, utilizarea particulelor de sticlă pentru terapie cu radiații REAS pare să fie limitată pur și simplu pentru că este dificil de izolat particulele doar la locul țintă pentru tratamentul in vivo.

Aceste rezultate sugerează că trebuie introduse componente suplimentare neradioactive în matricea de sticlă $3\text{P}_2\text{O}_5\cdot\text{Na}_2\text{O}$, ceea ce va crește rezistența la dizolvare a sticlei în timpul radioactivității pentru a obține un sistem de sticlă potrivit pentru radioterapie internă.

Datorită bunelor rezultate în ceea ce privește proprietățile chimice, fizice, structurale, pierderile de masă ale acestor materiale, faptul că în urma activării cu neutroni nu apar radioizotopi nedorți, rezultate excepționale în ceea ce privește biocompatibilitatea, aceste sticle DyAS ar putea fi supuse unui studiu mai riguros pe culturi de celule tumorale, pentru a putea fi utilizate în terapia cancerului mamar.

Referințe

1. Angelescu N. Tratat de patologie chirurgicala. Bucuresti: Editura Medicala; 2003, p. 102,1187-1197,1201-1205
2. Łukasiewicz S, Czeczelewski M, Forma A, Baj J, Sitarz R, Stanisławek A. Breast Cancer-Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies-An Updated Review. *Cancers*. 2021 Aug; 13(17):4287,p.2-3,15-17
3. Senkus E, Kyriakides S, Llorca F.P, Poortmans P,Thompson A, Zackrisson S. et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*.2013 Oct;24;p.vi7-vi8,vi126
4. Dudea SM. Radiologie imagistica medicala- Indrumator de studio pentru pregatirea in specialitate. Bucuresti: Editura Medicala; 2020;2:p.250-252
5. Dudea SM. Radiologie imagistica medicala- Indrumator de studio pentru pregatirea in specialitate. Bucuresti: Editura Medicala; 2020;1:p.73,5
6. Bratu AM, Zaharia C. Radioimagistica medicala: radiofizica si tehnica. Bucuresti: Editura Universitara “Carol Davila”; 2016, p.3-4
7. Dudea SM. Radiologie. Cluj- Napoca: Editura Medicala Universitara “ Iuliu Hatieganu”; 2017, p.3-9,96-99,271-273
8. Sfetcu N. Fizica fenomenologica compendiu. MultiMedia Publish. 2019;2:p.42-43
9. Podgoršak ED. Radiation Physics for Medical Physicists. Third Edition. Montreal: Springer; 2015, p.15-20
10. Attix FH. Introduction to radiological physics and radiation dosimetry. Madison: Wiley- VCH; 1986, p.3
11. L’Annunziata MF. Handbook of radioactivity analysis. Third Edition. Oceanside: Academic Press;2012, p.4

12. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. Public Health Service. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological profile for ionizing radiation.1999 September,p.7,15
13. Felier AA, Ungureanu AM. Manual de radiologie si imagistica medicala. Timisoara: Editura "Victor Babes";2012,p.14-17
14. Donya M, Radford M, ElGuindy A, Firmin D, Yacoub MH. Radiation in medicine: Origins, risks and aspirations. Global Cardiology Science and Practice. 2014;4:57,p.7
15. Report on Carcinogens, Fifteenth Edition Ionizing Radiation. Decembrie 2021. National Toxicology Program, Department of Health and Human Services,p.1-2
16. Pascut M. Curs de Radiologie si Imagistica Medicala. Timisoara: Editura "Victor Babes";2008, p.6
17. Rotaru N, Maliga O, Codreanu I. Radiologie si Radioprotectie. Chisinau: Centrul Editorial Poligrafic Medicina; 2020, p.13-14
18. Georgescu SA, Zaharia C. Radiologie si Imagistica Medicala- Manual pentru incepatori. Bucuresti: Editura Universitara " Carol Davila"; 2003, p.11-12
19. Cernea VI. Elemente de radiologie. Cluj-Napoca: Editura Medicala Universitara "Iuliu Hatieganu"; 2003, p.115-128
20. Hall EJ, Phil D. Radiology for the Radiologist. 5th ed. Philadelphia: Editura Lippincott Williams & Wilkins; 2000,p.125-128
21. Papilan V. Anatomia omului. Volum 2. Editia a XII-a. Bucuresti: Editura ALL; 2003, p.305-306
22. Niculescu CT, Carmaciu R, Voiculescu B, Salavastru C, Nita C, Ciornei C. Anatomia si fiziologia omului Compendiu. Editia a II-a. Bucuresti: Editura Corint; 2009, p.394
23. Kamina P. Bazele anatomiei. Bucuresti: Editura Litera; 2015, p.25-26
24. Sursa: <https://bestetic.ro/mamelon-ombilicat-infundat/>

25. Geschickter CF. Diseases of the breast. Editia a II-a. Philadelphia: Editura J.B. Lippincott Company; 1945, p.296-297,378-379
26. Sursa: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Breast_quadrants.svg
27. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C.TNM classification of malignant tumours. Editia 8. Oxford: Editura Wiley Blackwell; 2017,p.47-48
28. National Guideline Alliance (UK). Evidence reviews for postmastectomy radiotherapy. London: National Institute for Health and Care Excellence;2018 Jul
29. Gunderson LL, TepperJE, Bogart JA. Clinical radiation oncology. 4thedition. Philadelphia: Editura Elsevier; 2016, p.131-1344
30. Ariel IM, Padula G. Treatment of asymptomatic metastatic cancer to the liver from primary colon and rectal cancer by intraarterial administration of chemotherapy and radioactive isotopes. J Surg Oncol, 20, p. 151, 1982.
31. White EJ, Day DE. Rare earth aluminosilicate glasses for in viivo radiation delivery. Key Engineering Materils, 94-95. Trans Tech Publications, Switzerland, pp. 181-208, 1994.
32. Anselme K. Osteoblast adhesion on biomaterials. Biomaterials, 21, pp. 667-681, 2000-1.
33. Hayakawa S, Osaka A. Biomimetic deposition of calcium phosphates on oxides soaked in a simulated body fluid – J Non-Crystalline Solids, 263&264, pp. 409-415, 2000.
34. Brown rf, lindesmith I, day de - Ho-166 containing glass for internal radiotherapy - *Nucl Med Biol Intl J Radiat Appl Instr*, Part B, 18/7, pp. 783-790, 1991.
35. W. S. Roberto, M. M. Pereirea and T. P. R. Campos. Artificial Organs. 27(5), pp. 420-424, 2003
36. White EJ, Day DE - Rare earth aluminosilicate glasses for in vivo radiation delivery – Key Engineering Materials, 94-95, Trans Tech Publications, Switzerland, pp. 181-208, 1994.

37. Ariel IM. The treatment of primary and metastatic cancer of the liver. *Surgery*, 39, pp. 70-91, 1956.
38. Hyatt MJ, Day DE. Glass properties in the Yttria-Alumina-Silica System . *J Am Ceram Soc*, 70/10, pp. 283-287, 1987.
39. Houle S, Yip K, Shepherd F et al. Hepatocellular carcinoma: Pilot trial of treatment with Y-90 microspheres. *Radiology*, 172/2, pp. 857-860, 1989.
40. Brown RF, Lindesmith L, Day DE - Ho-166 containing glass for internal radiotherapy - *Nucl Med Biol Intl J Radiat Appl Instr, Part B*, 18/7, pp. 783-790, 1991.
41. Erbe EM, Day DE. Chemical durability of Y₂O₃-Al₂O₃-SiO₂ glasses for the in vivo delivery of beta radiation . *J Biomedical Mat Res*, 27, pp. 1301-1308, 1993
42. Ariel IM - An aid for determining treatment of liver cancer by combined hepatic gammascanning – *Surg Gynec Obstetr*, 121, pp. 267-274, 1965.
43. Ariel IM, Pack GT - The treatment of inoperable cancer of the biliary system with radioactive (¹³¹I) rose bengal – *Am J Roentgenol*, 83, pp. 474-490, 1960.
44. Ariel IM, Pack GT - Palliative treatment of inoperable cancer of the liver, biliary system and pancreas. – In: *Treatment of cancer and allied diseases*, vol. 5, 2nd ed, Pack GT & Ariel IM (eds.), New York, Hoeber Medical Division-Harper & Row, pp. 477-490, 1962.
45. Dancey JE, Shepherd FA, Paul K et al. - Treatment of non-resectable hepatocellular carcinoma with intrahepatic ⁹⁰Y-Microspheres – *J Nucl Med*, 41/10, pp. 1673-1681, 2000
46. Brennan MJ, Talley RW, Drake EH, Vaitkevicius VK, Poznanski AK, Brush BE - 5-fluorouracil treatment of liver metastases by continuous hepatic artery infusion via Cournand catheter. Results and suitability for intensive postsurgical adjuvant chemotherapy – *Ann Surg*, 158, pp. 405-417, 1963.
47. Erbe EM, Day DE - Science and technology of new glasses. In: *Ceram. Soc. of Japan – Sakka S, Soga N (ed.)*, Tokyo, Japan, p. 105, 1991.

48. ANSELME K-Osteoblast adhesion on biomaterials –Biomaterials, 21, pp. 667-681, 2000
49. CARVALHO FLS, BORGES CS, BRANCO JRT, PEREIRA MM-Structural analysis of hydroxyapatite/bioactive glass composite coatings obtained by plasma spray processing – J of Non-Crystalline Solids, 247, pp. 64-68, 1999.
50. BROWN RF, LINDESMITH L, DAY DE-Ho-166 containing glass for internal radiotherapy - Nucl Med Biol Intl J Radiat Appl Instr, Part B, 18/7, pp. 783-790, 1991.
51. Ariel IM -The treatment of primary and metastatic cancer of the liver – Surgery, 39, pp. 70-91, 1956.
52. Ehrhardt gj, day de - Therapeutic use of Yttrium-90 microspheres – Nucl Med Biol Intl J Radiat Appl Instr, Part B, 14/3, pp. 233-242, 1987.
53. Wollner I, Knutsen C, Smith P et al. - Effects of hepatic arterial Yttrium 90 glass microspheres in dogs – Cancer, 61/7, pp. 1336-1344, 1988.
54. Anselme K. Osteoblast adhesion on biomaterials. Biomaterials, 21, pp. 667-681, 2000-1.
55. Osaka A, Ikeda K, Miura Y, Nanba T, Takada J Preparation and magnetic properties of Ca-P-Si-Fe-O glass-ceramics - Biomaterials, 18, pp. 81-87, 1997
56. ARIEL IM-The treatment of inoperable primary pancreatic and liver cancer by the intraarterial administration of radioactive isotopes (90Y radiating microspheres) – Ann Surg, 162, pp. 267-278, 1965.
57. ARIEL IM-The treatment of primary and metastatic cancer of the liver – Surgery, 39, pp. 70-91, 1956
58. L. S. Darken, J. Am. Chem. Soc., 70, 6, 2046 (1948)
59. ARIEL IM-Continuous intra-arterial chemotherapeutic infusion utilizing a portable syringe – Cancer, 18, pp. 1489-1492, 1965.
60. J. H. Welch, W. H. Gutt, J. Am. Ceram. Soc., 42, 1,11(1959)
61. W. H. Zachariasen, J. Chem. Soc. 54, 3841 (1932)

62. A.C. Wright, în Experimental Techniques of Glass Science, Eds. C. J. Simmons and O. H. El-Bayoumi, The American Ceramic Society, Westerville (1993) p.205
63. V.Simon, I.Ardelean, D.Maniu, V.Mih, D.Eniu, S.Simon, - Optical absorption study on phosphate glasses containing uranium - Studia Univ. Babes-Bolyai, Physica, XLI, 1, 35-42 (1996)
64. Day DE, Day TE - Radiotherapy glasses. In: An introduction to bioceramics, cp. 17, pp. 305-317, 1992
65. A. R. Cooper, J. Non-Cryst. Solids, 49, 1 (1982)