

Universitatea de Medicină și Farmacie “Iuliu Hațieganu”

Cluj-Napoca

Facultatea de Medicină

Specializarea Radiologie și Imagistică

## **LUCRARE DE LICENȚĂ**

# **Tehnici de investigare a unor biomateriale utilizabile în radioterapie și hipertermie simultană**

Îndrumător:

Prof. Dr. Daniela ENIU

Absolvent:

Rebeca-Beatrice GEORGIU

2022

Universitatea de Medicină și Farmacie “Iuliu Hațieganu”

Cluj-Napoca

Facultatea de Medicină

Specializarea Radiologie și Imagistică

## **LUCRARE DE LICENȚĂ**

# **Tehnici de investigare a unor biomateriale utilizabile în radioterapie și hipertermie simultană**

Îndrumător:

Prof. Dr. Daniela ENIU

Absolvent:

Rebeca-Beatrice GEORGIU

2022

# Cuprins

## Partea generală

Capitolul 1. Introducere.....	5
Capitolul 2. Radiații.....	7
2.1. Definiția și tipurile de radiații.....	7
2.2. Proprietățile radiațiilor și mecanismul lor de funcționare.....	8
2.3. Utilizarea radiațiilor în medicină.....	10
Capitolul 3. Biomateriale.....	11
3.1. Ce sunt biomaterialele?.....	11
3.2. Tipuri de biomateriale.....	13
3.3. Proprietățile biomaterialelor.....	15
Capitolul 4. Radioterapia.....	16
4.1. Generalități.....	16
4.2. Radioterapie, metoda clasică, avantaje și dezavantaje.....	17
4.3. Utilizarea biomaterialelor în radioterapie, avantaje și dezavantaje.....	19
Capitolul 5. Biomateriale utilizabile în hipertermie.....	21
5.1. Ce este hipertermia?.....	21
5.2. Compoziția biomaterialelor hipertermice.....	22
5.3. Utilizarea biomaterialelor hipertermice în medicina, avantaje și dezavantaje.....	23
Capitolul 6. Biomateriale utilizabile în radioterapie și hipertermie simultană.....	25
6.1. Compoziția biomaterialelor.....	25
6.2. Mecanismul de funcționare.....	26
6.3. Distrugerea tumorilor prin utilizarea biomaterialelor.....	27

## Partea specială

Capitolul 7. Introducere.....	30
Capitolul 8. Scopul studiului.....	30
Capitolul 9. Studiul materialului vitro-ceramic $\text{Fe}_2\text{O}_3\text{-CaO-P}_2\text{O}_5\text{-SiO}_2$ cu posibile aplicații în hipertermie.....	31
9.1. Descrierea biomaterialului. Potențiale utilizări ale sistemului $\text{Fe}_2\text{O}_3\text{-CaO-P}_2\text{O}_5\text{-SiO}_2$ .....	31
9.2. Tehnici de investigare a biomaterialului $\text{Fe}_2\text{O}_3\text{-CaO-P}_2\text{O}_5\text{-SiO}_2$ .....	32
Capitolul 10. Studiu sistemelor $17\text{Y}_2\text{O}_3\cdot 19\text{Al}_2\text{O}_3\cdot (64-x)\text{SiO}_2\cdot x\text{Fe}_2\text{O}_3$ ( $0 \leq x \leq 1$ % mol) și $50\text{SiO}_2\cdot 30\text{CaO}\cdot 10\text{Fe}_2\text{O}_3\cdot 10\text{Dy}_2\text{O}_3$ (% mol) pentru utilizarea lor în radioterapie și hipertermie simultană.....	34
10.1. Material și Metodă.....	34
10.2. Compoziția biomaterialului $17\text{Y}_2\text{O}_3\cdot 19\text{Al}_2\text{O}_3\cdot (64-x)\text{SiO}_2\cdot x\text{Fe}_2\text{O}_3$ ( $0 \leq x \leq 1$ % mol) și compoziția sa la suprafață.....	36
Capitolul 11 Rezultate și discuții.....	38
11.1. Analiza prin tehnica UV-vis a probei din biomaterialul $50\text{SiO}_2\cdot 30\text{CaO}\cdot 10\text{Fe}_2\text{O}_3\cdot 10\text{Dy}_2\text{O}_3$ .....	44
11.2. Analiza prin rezonanță magnetică nucleară (RMN) a probelor din biomaterialul $50\text{SiO}_2\cdot 30\text{CaO}\cdot 10\text{Fe}_2\text{O}_3\cdot 10\text{Dy}_2\text{O}_3$ .....	47
Capitolul 12 Concluzii.....	50
Referințe bibliografice.....	53

# **Partea Generală**

## Capitolul 1

### Introducere

O problemă a întregii populații o constituie așa-zisa "boală a secolului" numită cancer. De-a lungul anilor, această boală apare tot mai des în rândul pacienților, iar odată cu creșterea numărului de îmbolnăviri se dezvoltă și metode terapeutice noi, care pot da un răspuns terapeutic bun, prin ameliorarea sau stagnarea simptomelor și a bolii, sau chiar foarte bun, în anumite cazuri, când pacientul, datorită acestor metode terapeutice să ajună să fie în remisie totală.

O statistică realizată în anul 2020 arată că numărul cazurilor noi de cancer la nivelul întregii lumi/ mondial este estimat la 19.3 milioane pe când numărul estimat de decese cauzate de cancer este de 10.0 milioane. În rândul pacienților de sex feminin cancerul de sân este cel mai frecvent diagnosticat. Cancerul pulmonar este cel care provoacă cele mai multe decese [1] (Fig.1)

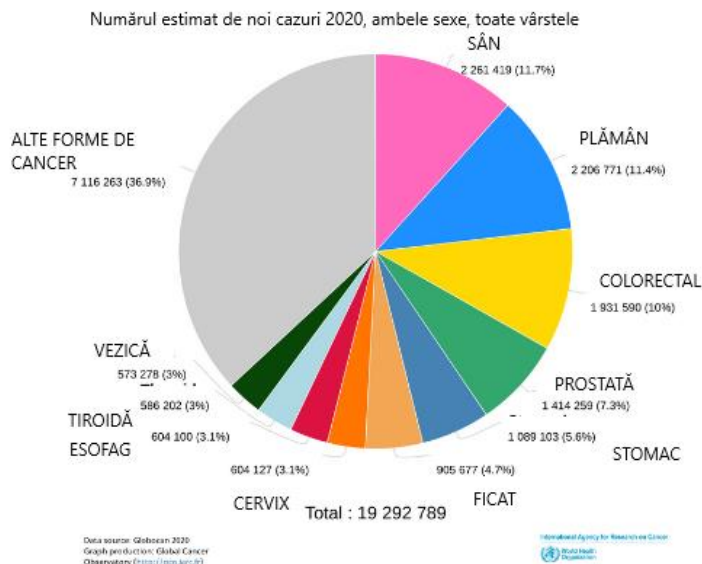


Fig. 1 Numărul estimat de cazuri noi de cancer 2020 [56]

Din cauza frecvenței crescute a diagnosticului acestei boli și a numărului ridicat de decese, s-a impus faptul că este nevoie de dezvoltarea și implementarea a noi metode terapeutice, astfel încât medicii specialiști să dispună de o varietate largă de tratamente pe care să le poată personaliza pentru fiecare pacient, în funcție de nevoile acestuia și de răspunsurile sale la diferite terapii. În prezent există diferite metode terapeutice pentru cancer care se pot aplica individual sau se pot asocia pentru un răspuns terapeutic mai bun. Cele mai folosite metode pentru tratament sunt: chirurgia, chimioterapia, hormonoterapia, radioterapia, imunoterapia și hipertermia; adesea acestea sunt asociate între ele precum: chirurgie cu radioterapie, sau chimioterapie și radioterapie, sau radioterapie și hipertermie. Aceste tratamente sunt folosite în scop curativ sau paliativ, în funcție de stadiul de avansarea a cancerului.

Toate aceste metode terapeutice sunt benefice pentru pacienții oncologici, cele mai cunoscute fiind chimioterapia și radioterapia, însă metoda terapeutică mai nou implementată, radioterapia și hipertermia simultană, este un tratament cu un potențial uriaș deoarece aceste două tratamente asociate distrug tumora atât prin intermediul radiațiilor emise de biomateriale radioactive (radioterapie), cât și prin încălzire, tot prin intermediul biomaterialelor (hipertermie). Atât elementul de pământ rar (radioterapie) cât și fierul (hipertermie) pot fi incluse în același biomaterial. Astfel, în urma fixării în tumoră sau în jurul ei a biomaterialului (prin diverse metode) se emit radiații și în același timp prin introducerea lui într-un câmp magnetic se produce o creștere a temperaturii prin histereză, distrugându-se astfel țesutul tumoral și prin hipertermie. Această metodă de distrugere efectivă a tumorii se numește radioterapie și hipertermie simultană.

## Capitolul 2

### Radiații

#### 2.1. Definiție și tipurile de radiații

Radiația provine dintr-o sursă care emite o anumită energie, iar ea se propaga în mediul înconjurător. Deci, putem spune că o radiație este o formă de energie.

Radiațiile se pot clasifica în funcție de natura lor și în funcție de energia transportată de acestea. Din punct de vedere al naturii radiațiilor, acestea sunt împărțite în două categorii: radiații electromagnetice și radiații corpusculare. Din categoria radiațiilor electromagnetice fac parte: razele X (Roentgen), radiațiile gamma ( $\gamma$ ), cosmice, razele ultraviolete, infraroșii, luminoase, microundele, undele radio, TV și cele radar. Radiațiile corpusculare sunt: particulele alfa ( $\alpha$ ), protoni, pozitroni, electroni și neutroni. Din punct de vedere al energiei transportate, radiațiile pot să fie împărțite în două clase: radiații neionizante și radiații ionizante.

Cele neionizante sunt toate radiațiile electromagnetice cu excepția razelor X, radiațiilor gamma și a celor cosmice, iar dintre cele ionizante fac parte și radiațiile corpusculare [2]. La rândul lor, radiațiile ionizante se împart în alte două categorii, și anume: radiații direct ionizante care sunt reprezentate de particulele încărcate electric, altfel spus de: particulele alfa (nuclee de heliu), beta (electroni și pozitroni) și protoni (nuclee de hidrogen) și pozitroni; și radiații indirect ionizante din care fac parte radiațiile gamma, radiațiile X și particulele neutre din punct de vedere al încărcării electronice, și anume neutronii [3].



## 2.2. Proprietățile radiațiilor și mecanismul lor de funcționare

Radiațiile corpusculare pot să fie încărcate electric sau pot să fie neutre din punct de vedere electric și sunt alcătuite din particulele unei anumite substanțe care are o anumită energie cinetică. Dintre aceste radiații încărcate electric amintim:

Particulele alfa, care sunt de fapt nuclee de heliu, ele sunt încărcate pozitiv și iau naștere din dezintegrarea radioactivă de tip alfa. Acest tip de radiație este emisă atât de izotopi naturali, uraniu, toriu, radium, cât și de izotopi artificiali precum: plutoniu, americium sau cesiu. Ele sunt nepenetrante, se opresc la nivelul stratului superficial al pielii, adică la nivelul epidermului, distanța parcursă în aer este una scurtă, de 3-4 centimetri și se pot ecrana cu o foaie de hârtie.

Particulele beta pot să fie încărcate electric negativ, cu electroni care rezultă din dezintegrarea radioactivă de tipul beta minus, sau aceste particule pot să fie încărcate electric pozitiv, adică pozitroni care este rezultată din dezintegrarea radioactivă de tip beta plus sau prin fenomenul de generare de perechi. Particulele beta, indiferent de încărcătura electrică au ca și caracteristici: puterea de penetrare superioară față de particulele alfa, acestea reușind să pătrundă în piele, sunt ecranate de plastic sau de aluminiu.

Protonii sunt particule încărcate electric pozitiv și sunt nuclee de hidrogen.

Neutronii, care nu au sarcină electrică, sunt particule ale elementelor nucleare cu numărul de masă 1, pot să provină doar din anumiți nucleizi și sunt emiși spontan. Aceștia au un grad ridicat de penetrabilitate și sunt capabili să parcurgă distanțe mari prin aer, ecranarea lor se realizează prin materiale foarte groase și dense iar aceștia reprezintă un risc radiologic major asupra organismului.

Radiațiile electromagnetice sunt sub forma unor cuante, fotoni, iar prin această formă ele sunt și emise și absorbite în natură. Cele mai cunoscute radiații electromagnetice cu aplicabilitate în medicină sunt radiațiile X și radiațiile gamma. Acestea au proprietăți asemănătoare, însă diferă originea lor.

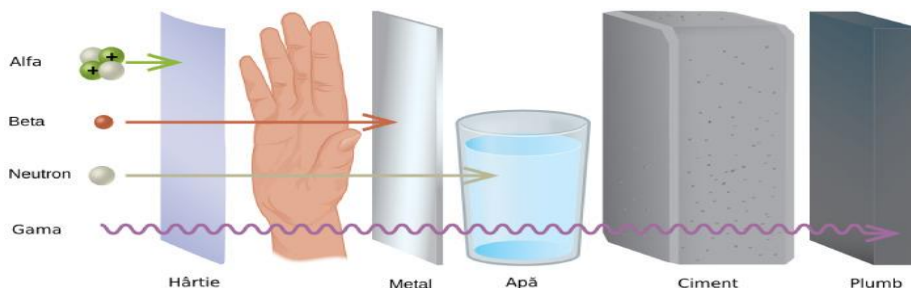
Radiațiile X sunt radiații ionizante produse în condiții de laborator, cu ajutorul anumitor instalații electrice capabile să accelereze electronii până la un nivel de energie înaltă, adică electronii sunt accelerați de către un catod incandescent, după care vor fi opriți, izbiți, de o țintă confecționată din aur sau tungsten care se numește anod, astfel o cantitate din energia electronilor care s-au izbit de anod se va transforma în radiație X.

Deci, radiațiile X sunt produse la nivelul învelișului electronic, au o penetrabilitate mare, însă aceasta este inferioară penetrabilității radiațiilor gamma, sunt ecranate de materiale grele, ca și plumbul, iar energiile radiațiilor X sunt și ele, în general, mai reduse decât a celor gamma dar nu semnificativ.

Radiațiile gamma sunt radiații ionizante care provin din interiorul nucleului radioactiv prin fenomenul de dezintegrare, altfel spus, sunt fotoni emiși de nuclee radioactive. Acestea au o lungime de undă foarte scurtă și apar, de regulă, alături de radiații alfa sau beta. Acest tip de radiație are un grad ridicat de penetrabilitate care poate să traverseze complet organismul și poate să fie ecranat de anumite materiale cu numărul atomic mare, precum plumbul.

Ca și proprietăți comune ale radiațiilor menționate mai sus sunt: faptul că acestea nu sunt vizibile, au o anumită lungime de undă și o anumită frecvență care influențează nivelul de penetrabilitate al acestora și se deplasează cu viteze foarte mari.

Fig. 2 Tipuri de radiații în funcție de gradul de penetrabilitate [57]



## 2.3 Utilizarea radiațiilor în medicină

Radiațiile au multiple utilizări, însă cea mai benefică și importantă utilizare a acestora este în medicină. Ele pot fi folosite în scop diagnostic, pentru depistarea multelor afecțiuni prin variate metode care s-au dezvoltat în timp, dar pot să fie folosite și în scop terapeutic contribuind astfel la metodele de terapie și tratament pentru cancer și nu numai.

Câteva dintre metodele care se folosesc în medicină în scopul diagnostic amintim: radiografia, radioscoopia, angiografia, scintigrafia, tomografia computerizată și tomografia cu emisie de pozitroni (PET-CT). Radiațiile gamma se folosesc în scintigrafie, iar în celelalte cazuri radiațiile folosite sunt cele roentgen. Prin diferite tehnologii, avansate sau nu, aceste metode de diagnostic folosesc radiațiile pentru a aduce informații legate de anatomia și morfologia diferitelor structuri din interiorul organismului. Iradierea pacientului pentru investigarea în scop diagnostic prin aceste metode este cea mai mică în cazul radiografiei și cea mai ridicată în cazul scintigrafiei și al computer tomografiei.

Pentru scopul terapeutic, metodele cele mai des întâlnite sunt radioterapia. Radiațiile X sunt folosite în radioterapie pentru diminuarea volumului tumoral preoperator sau postoperator. Tomografia

computerizată cu emisie de pozitroni, se mai numește PET-CT, și folosește izotopi radioactivi care sunt capabili să ofere informații legate atât de funcția formațiunii vizate, prin PET, cât și de morfologia acesteia, prin CT. Scintigrafia se folosește, de asemenea, de izotopi care captează funcția zonei de interes.

## **Capitolul 3**

### **Biomateriale**

#### **3.1 Ce sunt biomaterialele?**

Biomaterialele sunt materiale, fie naturale, fie fabricate de către om, care în urma contactului cu sisteme sau țesuturi umane și animale sunt capabile să îndeplinească funcțiile pe care acele sisteme le au, în cazul în care acestea sunt lezate sau disfuncționale [4].

Biomaterialele sunt folosite în medicină de mult timp, iar acestea au avut mai multe definiții, fiecare definiție fiind potrivită pentru ele în perioada respectivă, însă prima definiție care a fost bine structurată a fost data de către Williams și a fost descris ca fiind un "material neviabil utilizat într-un dispozitiv medical, destinat să interacționeze cu sisteme biologice". Definițiile biomaterialelor s-au schimbat odată cu extinderea compoziției biomaterialelor și a aplicațiilor acestora în medicină. Ca exemplu putem să luăm una dintre primele definiții ale biomaterialelor "material sintetic folosit pentru a înlocui o parte a unui sistem viu sau pentru a funcționa în contact intim cu un țesut viu" și una dintre cele mai recente: "orice substanță (altele decât medicamentele) sau combinație de substanțe de origine sintetică sau naturală care poate fi utilizată pentru orice perioadă de timp, ca întreg sau ca parte a unui sistem, care tratează, mărește sau înlocuiește orice organ, țesut sau funcție a

corpului". Prin comparația acestor definiții se observă faptul că biomaterialele au evoluat, la început fiind folosite doar cele sintetice iar ulterior dezvoltându-se și biomaterialele de origine naturală, acesta fiind doar una dintre diferențe.

Biomaterialele sunt în plină dezvoltare și sunt folosite în diverse domenii, discipline printre care se află: medicina, biologia, chimia, fizica, ingineria medicală și știința materialelor. Astfel, biomaterialele sunt integrate în diverse dispozitive medicale iar acestea sunt capabile să ofere un răspuns biologic crescut. Prin combinarea acestor discipline, biomaterialele au o largă gamă de utilizări care variază de la un simplu depresor de limbă până la complexitatea unei inimi artificiale sau dispozitive care regenerează țesuturi.

Despre folosirea biomaterialelor se știe faptul că a început din antichitatea, când egiptenii foloseau materiale din tendoane de animale pentru diferite suturi, iar alte biomateriale folosite ulterior au fost scoicile care se foloseau pentru înlocuirea dinților pierduți. Până în secolele XVIII-XIX, implanturile medicale rar aveau succes datorită biocompatibilității scăzute, însă după dezvoltarea altor biomateriale, aceste implanturi au început să fie făcute cu succes deoarece știința s-a dezvoltat iar biocompatibilitatea implantelor cu corpul uman a crescut datorită noilor biomateriale descoperite. Câteva dintre descoperirile mari de biomateriale sunt: lentilele intra articulare descoperite de Harold Ridley, implantul de șold inventat de Charnely, grefa vasculara dezvoltată de Vorhees, valva cardiacă implementată de Hufnagel și multe altele. Printre cele mai folosite biomateriale sunt: protezele articulare, implanturile dentare, implanturile mamare, proteze vasculare, standuri și valvele cardiace [4].

### 3.2 Tipuri de biomateriale

Biomaterialele din prezent fac parte din generația a treia de biomateriale și se împart în trei categorii: biomateriale sintetice, biomateriale derivate natural și biomaterialele semi-sintetice sau hibride. Din prima categorie, biomateriale sintetice fac parte: metale, polimeri, ceramica și compozite [4].

Metale: biomaterialele confecționate din metale sunt cele mai utilizate în rândul implanturilor portante. Sunt folosite adesea în chirurgia ortopedică care aplică implanturi metalice. Cele mai folosite biomateriale metalice variază de la fire și șuruburi care sunt montate pentru susținere, până la diverse proteze metalice pentru articulații cum ar fi: cele de șold, genunchi sau umeri. Pe lângă utilizarea biomaterialelor metalice în ortopedie, ele se folosesc și în chirurgia maxilo-facială, materialelor dentare și de asemenea în chirurgia cardiovasculară [5].

Polimeri: biomaterialele formate din polimeri a fost dezvoltată în mijlocul secolului XX, iar aceste biomateriale sunt folosite în mare parte pentru implanturi sau dispozitive neportante, spre deosebire de cele metalice. Catetere, proteze vasculare, dispozitive pentru administrarea unor medicamente, piele sau cartilaje și proteze intraoculare sunt câteva dintre biomaterialele confecționate din polimeri care se folosesc în medicină. Aceste biomateriale se pot utiliza și în ortopedie sau în domeniul stomatologic însă doar dacă sunt combinate cu biomateriale metalice. Cele mai recente biomateriale polimerice fac parte din clasa biomaterialelor moderne și se găsesc sub forma lichidă, sub formă de film sau gel și sunt utilizate în domeniul medical ca și adezivi, materiale non-aderente sau umpluturi pentru diferite proceduri [4].

Ceramici: biomaterialele ceramice sunt folosite cel mai des în stomatologie pentru confecționarea coroanelor dentare, a dinților sau se

folosesc pentru cimentare. În medicină sunt folosite mai rar față de biomaterialele metalice și cele polimerice, deoarece acestea biomateriale au o duritate mare și rezistență slabă la rupere, limitând astfel aplicarea acestora în implanturile portante [5]. Pe lângă utilizarea acestora în stomatologie, datorită rezistenței ridicate la compresie pe care acestea o au, ele se pot folosi pentru anumite aplicații ortopedice. O altă aplicație a biomaterialelor ceramice este cea de umplere a cavităților osoase ca și cimentări, dar doar dacă este combinată cu biomateriale polimerice și dacă biomaterialul din ceramică se află sub formă de pulbere [4].

Compozite: biomaterialele compuse din compozit sunt o clasă nouă de biomateriale care pot să fie atât sintetice cât și naturale sau combinate [4]. Frecvent acestea sunt utilizate în domeniul stomatologic pentru diverse reconstrucții dentare sau pentru cimentări dentare. Biomaterialele din compozit sunt utilizate și pentru confecționarea membrilor protetice deoarece acestea au densitate scăzută și duritate ridicată [5].

Despre categoria biomaterialelor naturale derivate, semi-sintetice sau hibride se poate spune că acestea sunt biomateriale derivate din părți animale sau vegetale. Cel mai important avantaj al implanturilor confecționate din biomateriale naturale este faptul că au toxicitatea scăzută deoarece sunt asemănătoare cu sistemele din corpul uman. O altă calitate a biomaterialelor naturale, pe care cele sintetice nu au, este faptul că acestea pot să conțină proteine specifice sau pot să dea semnale biochimice care ajută la vindecarea țesuturilor. Cu toate acestea, biomaterialele naturale pot cauza și probleme precum cele imunologice sau cele legate de denaturarea sau dezlegarea acestora dacă temperatura scade față de punctul lor de topire, în cazul biomaterialelor naturale compuse din polimeri [5]. Aceste biomateriale naturale pot să fie compuse din trei tipuri de polimeri: proteine: din care

fac parte colagenul, fibrina și elastanul, polizaharide: din care fac parte chitina și glicozaminoglicani și polinucleotide: din care fac parte ADN-ul și ARN-ul [4]. Colagenul este unul dintre cele mai utilizate biomateriale naturale, acesta este implantat într-o formă de burete care are o rigiditate nesemnificativă. S-a dovedit beneficiul acestuia în creșterea neoțesuturilor și a vindecării rănilor, el se poate folosi și sub formă de substanță injectabilă pentru scopuri cosmetice. Printre biomateriale naturale se enumeră keratina, coralul chitina și celuloza [5].

### 3.3 Proprietățile biomaterialelor

După cum scrie și mai în sus, biomaterialele sunt folosite cu scopul de a trata anumite probele ale corpului fie prin înlocuirea unor componente ale unui organ, sau prin augmentarea creșterii țesuturilor sau altele; iar acest lucru este realizabil prin unirea unor proprietăți ale biomaterialelor. Toxicitatea, biocompatibilitatea și fabricarea biomaterialelor este deosebit de importantă pentru ca acesta să poată să fie folosit și să îndeplinească funcția care trebuie sporită sau înlocuită de el. Toxicitatea poate să provină din eliberarea neintenționată din biomaterial a unor substanțe care dăunează anumitor organe, țesuturi sau chiar întregului organism, acest fenomen apare mai frecvent în cazul polimerilor [4].

Biocompatibilitatea este o proprietate a biomaterialelor extrem de importantă deoarece de acesta depinde funcționarea acestuia în organism. Biocompatibilitatea arată dacă biomaterialul este acceptat și pus în funcțiune de organism.

Fabricarea biomaterialelor constă în procesarea acestora în funcție de scopul lor, în mare parte acesta privește capacitatea de sterilizare a biomaterialului printr-o metodă cunoscută, pentru ca acesta să poată să fie folosit în scop medical [4].



## **Capitolul 4**

### **Radioterapia**

#### **4.1 Generalități**

Radioterapia este folosită în tratamentul cancerului și folosește doze mari de radiații ionizante cu scopul de a distruge celulele canceroase sau de a micșora volumul acestora, facilitând în acest caz intervenția chirurgicală de extirpare a tumorii [6]. Tratamentul oncologic prin intermediul radiațiilor este, de asemenea, considerat ca fiind un tratament eficient aplicat pacientului înainte sau după extirparea chirurgicală a tumorii [7]. Radioterapia se folosește atât în stadiile incipiente de cancer, cât și atunci când cancerul s-a extins într-o zonă mai întinsă a organismului [7].

Principiul de funcționare al radioterapiei are la bază dozele mari de radiații pe care aparatul de radioterapie le emite care au ca țintă celulele canceroase ale unei tumori; prin atacarea tumorii cu doze mari de radiații este determinată moartea celulelor canceroase, în anumite cazuri, iar în alte cazuri este determinată încetinirea dezvoltării sau al extinderii acestora prin deteriorarea ADN-ului prezent în aceste celule canceroase, iar, odată ce ADN-ul lor este afectat, celulele canceroase nu se vor mai diviza sau chiar vor muri și prin mecanisme biologice acestea vor fi eliminate din organismul pacientului. Tratamentul cu radiații are o durată relativă care depinde de fiecare pacient și de gradul de avansare al cancerului, de regulă acesta durează câteva săptămâni în care pacientul se prezintă la radioterapie zilnic. Un lucru interesant legat de radioterapie este faptul că după terminarea tratamentului, celulele iradiate continuă să moară, deoarece în timpul tratamentului cu radiații ADN-ul lor a fost deteriorat [6].

Radioterapia poate să fie de mai multe feluri iar tipul de tratament cu radiații pe care îl primește un pacient depinde de anumiți factori precum: tipul de cancer, localizarea în organism, mărimea tumorii, raporturile anatomice ale tumorii cu țesuturile sănătoase din jur, gradul de avansare al cancerului, precum și alte date clinice ale pacientului. De asemenea, radioterapia poate să fie folosită în scop curativ, în acest caz se va folosi un anumit tip de radioterapie, sau poate să fie folosită în scop paliativ, în acest caz se va folosi un alt tip de radioterapie deoarece factorii de care depinde acordarea tratamentului sunt diferiți în funcție de scopul pe care îl are tratamentul cu radiații. În funcție de locul în care este plasată sursa de radiație, adică în exteriorul sau în interiorul tumorii, poate să fie radioterapie externă sau radioterapia internă. [6] Radioterapia externă se poate realiza cu ajutorul unor aparate de radioterapie cum ar fi: accelerator linear (LINAC), radioterapia cu intensitate modulată (IMRT), radioterapie ghidată de imagini (IGRT), tomoterapie, radiochirurgie stereotactică, radioterapie stereotactică. [8] Radioterapia internă este reprezentată de brahiterapie, dacă materialul din interiorul corpului este de natură solidă, sau de terapie sistemică, dacă materialul implantat este lichid. Aceste radioterapii funcționează pe principiul de emisie de radiații ionizante din interiorul corpului prin intermediu unui material care se afla în contact cu tumora și este capabil să emită aceste radiații direct în celulele canceroase [6].

#### 4.2 Radioterapie, metoda clasică avantaje/dezavantaje

Radioterapia externă este metoda clasică de tratament cu radiații, tratează o zonă specifică a organismului, zona unde s-au dezvoltat celulele tumorale, astfel fiind definită ca un tratament local. Radioterapie externă folosește ca sursă de energie atât fotoni, cât și protoni și electroni, însă cel mai des este întâlnită radioterapia cu fotoni, adică

radiațiile cu energie înaltă. Există mai multe tipuri de radioterapie externă, ele sunt menționate în subcapitolul anterior, iar toate aceste tipuri de radioterapie au în comun același scop. Acesta este ca țesutul tumoral să primească cea mai mare doză de radiații prescrisă având ca și condiție să protejeze țesuturile sănătoase, neinvadate, din jurul tumorii, deci asta înseamnă că țesuturile sănătoase să fie iradiate cât mai puțin posibil altfel încât tumora să fie iradiată suficient ca celulele canceroase să fie distruse de radiații [8].

Fiind vorba despre o metode de tratament, radioterapia are avantaje și dezavantaje. Acestea se vor pune în balanță de către medicul care tratează pacientul oncologic și în funcție de ce i se va potrivi mai bine, se va lua o decizie pentru tratamentul radioterapeutic al acestuia.

Printre avantajele radioterapiei clasice se enumeră următoarele:

- Prin radioterapie este controlată funcția de dezvoltare, de extindere și de creșterea a celulelor canceroase deoarece radiațiile ionizante vor produce modificări la nivelul ADN-ul lor.
- Tratamentul cu radiații reușește să elimine, să determine moartea majorității celulelor tumorale.
- Este un tratament care nu necesită internarea pacientului, așadar este relativ simplu de realizat pentru acesta, nu provoacă dureri în timpul iradierii
- Radioterapia aplicată preoperator facilitează intervenția chirurgicală, deoarece micșorează volumul tumorii
- Este posibil ca prin radioterapie să se declanșeze un răspuns imun asupra tumorii [9].

Printre dezavantajele pe care radioterapia le are se enumeră:

- Iradierea țesuturilor sănătoase din jurul tumorii
- Radioterapia nu poate să distrugă toate celulele canceroase

- Radioterapia are și efecte secundare care pot să afecteze pacientul printre care sunt: fatigabilitatea, radiodermita (înroșirea pielii din jurul tumorii datorită fasciculului de radiații care acționează asupra ei) și în puține cazuri dezvoltarea unui alt cancer indus de iradierea cu radiații ionizante [9].

#### 4.3 Utilizarea biomaterialelor în radioterapie, avantaje/dezavantaje

Cancerul este o boală care afectează în mare măsură populația din ziua de astăzi, acesta fiind motivul pentru care se caută tratamente care să se impună în fața acestei boli și să aibă o eficiență mult crescută. Printre tratamente se află și radioterapia clasică precum și radioterapia combinată cu alte tratamente; Biomaterialele s-au dovedit a fi eficiente în tratamentul cancerului asociat cu radioterapia, deoarece acestea sunt implantate în apropierea tumorii sau chiar în țesutul tumoral, iradiind astfel mult mai precis zona invadată de celule canceroase.

Radioterapia constă în procesul de emisie al unor radiații ionizante din exterior de către un aparat folosit în radioterapie sau din interior prin intermediul unor materiale radioactive, în urma căruia se determină deteriorarea ADN-ului țesutului tumoral sau chiar apoptoza celulelor tumorale. Din cauză că fasciculele de radiații nu au capacitatea de selectivitate, în sensul că acestea nu pot să diferențieze celulele canceroase de celulele sănătoase, radiațiile care ajung în zona tumorii afectează și țesuturile sănătoase din jurul acesteia, producând astfel niște reacții toxice [10]. Din acest motiv se asociază cu radioterapia și alte tratamente. Biomaterialele utilizate în radioterapie sunt o variantă pentru tratamentul cancerului pentru că acestea combinate oferă un răspuns mai eficient la tratament [10]. O dată cu dezvoltarea biomaterialelor, s-a constatat că acestea sunt folosite atât pentru ajutorul diagnosticării cancerului, cât și pentru tratarea lui. În ceea ce

privește tratamentul clinic cu radiații, biomaterialele sunt folosite ca implanturi radioactive folosite în radioterapie ghidată de imagini, markeri sau chiar distanțatori pentru tehnica de brahiterapie [10].

Tehnica folosirii biomaterialelor în terapia cu radiații prezintă, odată cu avantajele folosirii acestei metode, și anumite aplicații unde sunt utilizate cum ar fi: administrarea de radioizotopi, localizarea mai precisă a tumorii deoarece prin folosirea biomaterialelor se îmbunătățește tehnica imagistică folosită, biomaterialele folosite împreună cu radioterapia sau chimioterapia sporește eficiența tratamentelor și o altă aplicație a biomaterialelor folosite în radioterapie este rolul său de potențial protector pentru țesuturile sănătoase din jurul formațiunii tumorale [10].

Terapiile combinate folosesc biomateriale precum sunt lipozomii care au utilizări atât în imagistica tumorală cât și în administrarea chimioterapiei, avantajul lor este faptul că au o toxicitate scăzută și se pot folosi în tratamente pentru cancerle mamare, în melanoame și pentru tratarea celor infectați cu virusul imunodeficienței umane (HIV). Nanoparticulele polimerice sunt un alt tip de biomaterial folosit în terapiile combinate, face parte dintr-o altă clasă de biomateriale decât lipozomii, însă sunt similare cu aceștia deoarece sunt pe bază de lipide. Aceste nanoparticule polimerice sunt găsite sub forma de lipide din nanomaterial solid, sau pot să aibă un centru de lichid. Acest tip de biomaterial poate să fie implantat în interiorul corpului sau în exteriorul acestuia [10].

Protejarea țesuturilor și vindecarea lor după tratamentul de radioterapie se poate realiza cu ajutorul biomaterialelor. Radioterapia are drept efecte secundare iradierea inutilă a țesuturilor sănătoase din jurul zonei de interes din cauza toxicității crescute pe care radiațiile le au, așadar, pentru protejarea acestor țesuturi sănătoase se pot folosi biomateriale precum polimerii, sau polimerii sub formă de hidrogel care sunt injectați și au rolul de protector în timpul radioterapiei. Legat de dezavantajele

biomaterialelor utilizabile în radioterapie, în prezent se cunoaște faptul că efectele secundare date de către acestea sunt minime [10].

## **Capitolul 5**

### **Biomateriale utilizabile în hipertermie**

#### **5.1 Ce este hipertermia?**

Hipertermia este o metodă de tratament care se află în continuă dezvoltare și care constă în încălzirea celulelor maligne cu o temperatură care este capabilă să le producă moartea acestora. Această metodă are ca scop distrugerea țesuturilor canceroase fără ca celulele sănătoase, care se află lângă aceste țesuturi țintă, să fie afectate [11]. Hipertermia este o tehnică de tratament care se folosește în tratarea diverselor tipuri de cancer, iar aceasta se mai numește terapie termică, ablație termică sau termoterapie [12]. Hipertermia folosită pentru tratarea cancerului are o istorie îndelungată "Hipocrate și elevii săi sunt printre primii care au constatat efectul favorabil al febrei și hipertermiei, obținute cu ajutorul băilor de nisip, asupra unor tumori. Primele lucrări publicate cu privire la efectul curativ al hipertermiei apar în a doua jumătate a secolului XIX. În 1866 Busch descrie dispariția unui sarcom de părți moi la un bolnav cu temperatură foarte mare datorită unui erizipel" [13].

În tumori vascularizația este diferită față de vascularizația țesuturilor normale, fluxul de sânge prezent la acel nivel fiind eterogen și dezordonat. În parenchimul tumoral există zone care sunt mai slab vascularizate și care, din acest motiv, nu au capacitatea de răcire optimă precum celulele din țesuturile normale, sănătoase. Din acest motiv, încălzirea tumorilor la nivelul zonelor lor unde sunt slab perfuzate este net superior pronunțată. Expunerea țesuturilor tumorale la căldură, prin

metoda hipertermiei, în faza lor de sinteză a a ADN-ului determină leziuni la nivelul cromozomilor acestora, care în final, vor determina apoptoza celulelor canceroase. Hipertermia poate să acționeze și la nivelul membranei celulare, în acest caz aceasta producând leziuni la nivelul membranei reușind în acest mod să determine liza celulei. Leziunile care apar în urma tratamentului prin hipertermie au un caracter asemănător cu leziunile provocate de arsuri, cu mențiunea că acele leziuni date de hipertermie au o intensitate mai scăzută. Termoterapia acționează la nivelul celulelor tumorale și prin creșterea moderată a vascularizației care provoacă stază circulatorie și în final, reușind prin acest mecanism de acțiune să distrugă țesuturile țintă [13].

## 5.2 Compoziția materialelor hipertermice

Hipertermia ca metodă terapeutică pentru cancer prezintă un mare interes, de aceea, în acest domeniu cercetătorii publică tot mai des studii legate de aceasta [15-17]. Biomaterialele hipertermice precum vitroceramicele fero-calco-fosforice care au caracteristici feromagnetice au fost folosite pentru fortificarea osului chiuretat, și de asemenea, prin hipertermia generată determină scăderea volumului tumoral inclusiv în cazul recidivelor. Biomaterialul vitroceramic, prin fenomenul de histereză care produce încălzirea materialului cu conținut de Fe în momentul introducerii lui în câmp magnetic și automat al țesutului aflat în contact cu acesta. Temperatura la nivelul acestui țesut este ridicată până la valoarea de 46 grade C, ceea ce determină necrozarea și chiar deprimarea dezvoltării tumorii. Odată ce biomaterialele vitroceramice sunt implantate la nivelul osului, pentru a se obține un raport de legătură bun, compoziția acestora este condiționată de nivelul de similitudine cu hidroxiapatita  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ . Ca valori ideale, raportul Ca/P este 10/6, iar densitatea 3,219 g/cm<sup>3</sup> [18]. Hidroxiapatita are diferite grade de

rezistență la întindere și la comprimare, aceste valori fiind diferite deoarece diferiți cercetători au publicat rezultate diferite. Este descrisă de unii ca având valoarea de  $1,96 \cdot 10^8 \text{ N/m}^2$  pentru rezistența la întindere și  $9,17 \cdot 10^8 \text{ N/m}^2$  rezistența la comprimare, valori relevante pentru hidroxiapatita sintetizată. Alții o descriu cu valori de  $2,94 \cdot 10^8 \text{ N/m}^2$  pentru rezistența de comprimare și  $1,47 \cdot 10^8 \text{ N/m}^2$  pentru rezistența de întindere, pentru hidroxiapatita policristalină densă. Elasticitatea sa, de asemenea, are valori diferite, cuprinse între  $21$  și  $144 \cdot 10^9 \text{ N/m}^2$  [19].

Biocompatibilitatea rămâne, în final, proprietatea de cel mai mare interes al biomaterialului, deoarece aceasta arată cum se manifestă și cum răspunde sistemul biologic în contact cu biomaterialul. Suprafața biomaterialului dezvoltat are un impact major asupra reacționării organismului în urma implantării acestuia în tumoră [20].

În compoziția biomaterialelor pot fi găsite mai multe materiale combinate precum: metale, polimeri, ceramici sau alte materiale. Ceramici calciu-fosfați și sticlele ceramice sunt regăsite cel mai frecvent în compoziția materialelor hipertermice, iar aceștia sunt utilizați pe post de substituenți osoși. Ceramicile vitroase de calciu-fosfat feromagnetice sunt și ele materiale hipertermice utilizate în scop medical [14].

### 5.3 Utilizarea biomaterialelor hipertermice în medicină, avantaje și dezavantaje

După cum se menționa și mai în sus, biomaterialele hipertermice se pot folosi în tratamentul bolilor neoplazice. În medicină, biomaterialele hipertermice sunt utilizate deoarece acestea au anumite proprietăți care oferă mai multe avantaje pentru tratamentul tumorilor prin hipertermie. Printre aceste proprietăți ale biomaterialelor se enumeră: conductibilitatea termică, citocompatibilitatea pe care acestea o au, capacitatea conversiei fototermale și toxicitatea scăzută. Hipertermia



realizată prin intermediul biomaterialelor depinde de două caracteristici ale acestora și anume de tipul și de mărimea lor, pentru că de acestea depind ghidarea tratamentului [11].

Folosirea biomaterialelor hipertermice pentru tratamentul cancerului are atât avantaje cât și dezavantaje, precum toate celelalte tipuri de tratament, iar metoda terapeutică pentru un pacient se stabilește punându-se în balanță aceste avantaje și dezavantaje și nevoile pacientului respectiv.

Avantaje ale utilizării biomaterialelor hipertermice:

- Hipertermia acționează bine atunci când celulele canceroase sunt în hipoxie, în aceste condiții chiar crescându-și sensibilitatea față de celulele tumorale, spre deosebire de terapia prin radiațiile ionizante, care nu are eficiență bună în aceleași condiții [13].
- Hipertermia are un răspuns terapeutic mai bun și mai rapid, eficient la anumite celule față de radiațiile ionizante folosite în radioterapie [13].
- Poate cel mai important avantaj al biomaterialelor hipertermice este faptul că acționează numai asupra zonei de interes, a țesutului țintă, țesutul sănătos din apropiere fiind protejat. În cazul radioterapiei acest lucru este iminent.

Dezavantaje ale utilizării biomaterialelor hipertermice:

- Termorezistența se regăsește printre dezavantaje. Acest fenomen apare la celulele tumorale, și nu numai, după prima ședință de hipertermie dacă a existat o pauză de 10-20 de ore între prima și a doua ședință. S-a demonstrat, pe anumite culturi de celule create de cercetători că redobândirea termosensibilității celulelor care au dezvoltat această termorezistență, poate să ajungă la 160 de ore. În special, acest

dezavantaj apare la tratamentele care utilizează hipertermia fracțională [13].

- Un alt dezavantaj poate să îl reprezinte intervenția pentru implantarea biomaterialului în țesutul tumoral care poate duce la complicații și disconfort pentru pacient.

## **Capitolul 6**

### **Biomateriale utilizabile în radioterapie și hipertermie simultană**

#### **6.1 Compoziția biomaterialelor**

Biomaterialele care se pot utiliza în tratamentul bolilor neoplazice prin metoda radioterapiei și a hipertermiei aplicate simultan sunt: sticlele care au în compoziția lor Ytriu în cantitate mare, anumite pământuri rare și vitroceramici feromagnetice. Primele două materiale fac parte din componenta care realizează iradierea, adică partea de radioterapie din biomaterial. Materialele compuse din vitroceramici feromagnetice care sunt nanostructurate sunt componenta biomaterialului care realizează terapia prin hipertermie. Biomaterialele formate din sticle aluminio-silicatică cu conținut de ioni ai pământurilor rare se transformă în elemente radioactive după iradierea lor cu neutroni, acestea putând fi utilizate adesea în practica medicală. Avantajul acestor biomateriale este faptul că prin iradierea internă pot fi administrate doze locale mari pentru tratament, cruțând zonele unde se află țesuturi sănătoase, lucru care nu se poate aplica prin iradierea externă. Aceste sticle au în compoziția lor un procentaj ridicat de pământuri rare care determină formarea unor porțiuni cristalizate, care sunt nanometrice cu influență directă asupra stabilității materialului și al biocompatibilității materialului post iradiere [21-27]. Biomaterialele utilizate pentru capacitatea lor de a produce fenomenul de hipertermie sunt vitroceramice fero-calco-fosfo cu

proprietăți feromagnetice, care prin încălzirea lor determină necroză la nivelul țesutului tumoral. Astfel, un biomaterial care ar putea să fie compus dintr-un element cu capacitate de producere a iradierii interne combinat cu un element capabil să producă hipertermie, cu proprietatea biocompatibilității este ideal pentru acest tip de tratament. Un astfel de biomaterial capabil să producă atât iradiere internă, cât și hipertermie este reprezentat de materialele aluminio-silicatice cu pământuri rare prin incorporarea de fier asupra acestora [28,29,30].

## 6.2 Mecanism de funcționare

Prin metoda sol-gel, care permite formarea de biomateriale de puritate și omogenitate crescută la o temperatură mică, se formează faze magnetice în materialele aluminio-silicatice cu pământuri rare. În urma acestui proces i-a naștere un xerogel compozit care are proprietăți radioactive și de asemenea magnetice [21-27].

Biomaterialul dezvoltat este prevăzut pentru folosirea sa în tratarea cancerului, prin terapie internă; adică prin iradierea țintită a țesutului neoplazic cu radiație beta, care are drept caracteristici energia crescută și distanța scurtă pe care o parcurge; în concordanță cu încălzirea țesutului țintă prin iradierea electromagnetică, care este, de fapt, cea care realizează partea de hipertermie. Prin această terapie simultană aplicată tumorilor maligne care se află în profunzime este determinată sporirea eficienței tratamentului. Biomaterialele radioterapeutice, precum sticlele, se folosesc drept tratament in vivo al țesuturilor maligne prin declanșarea de radiații beta și gamma [21-27]. Deoarece aceste biomateriale sunt implantate la nivelul tumorii, acestea vor iradia strict țesutul țintă, protejând țesuturile sănătoase din jurul formațiunii tumorale.

Prin metoda injectării directe se administrează biomaterialul țesutului, astfel acestea vor fi în contact direct. Componenta responsabilă de

producerea iradierii interne se regăsește sub formă de microsferă cu dimensiuni între 15-300 micrometri care provin din sticle. Aceste microsferă sunt obținute prin subrăcire a topiturilor și de asemenea prin măcinare până când acestea ajung la forma și dimensiunea dorită, după acest proces, ele sunt supuse unui alt proces de sfericizare [31].

Hipertermia folosită în acest tip de tratament, presupune dezintegrarea celulelor maligne prin prisma a două mecanisme: hipertermia care este până la 42°C și hipertermia de 45°C. Prima variantă este folosită pentru imunoterapie nespecifică, iar cea de-a doua este capabilă să oprească sinteza și creșterea țesutului malign sau chiar să le distrugă prin încălzirea mult crescută, exagerată care le-a fost aplicată [32].

### 6.3 Distrugerea tumorilor prin utilizarea biomaterialelor

Distrugerea tumorilor prin tehnica încălzirii, adică prin hipertermie, a tot fost studiată pe parcursul timpului, dar a avut o rată scăzută de reușită terapeutică deoarece tehnologia folosită nu era suficient de dezvoltată. Între timp, tehnologia s-a dezvoltat și hipertermia care se folosește pentru distrugerea tumorilor se realizează cu particule magnetice care se injectează în țesutul malign. Hipertermia cu particule magnetice/ acestea are capacitatea de a încălzi țesutul tumoral, iar în urma acțiunii sale poate reși distrugerea acestor țesuturi [33-37].

În cazul în care partea biomaterialului care realizează terapia prin radiații (radioterapia) este compus din sticle radioterapeutice, este necesar ca aceste să fie biocompatibile, cu anumite particularități specifice, precum puritatea, care trebuie să aibă valori ridicate, și insolubilitatea [38-39].

Prin distrugerea tumorilor cu ajutorul tehnicii de hipertermie și radioterapie aplicate simultan, se înțelege faptul că aceste două metode terapeutice aplicate simultan pot avea un efect terapeutic crescut, favorizând dezintegrarea celulelor tumorale de la nivelul implantării

biomaterialului. Metoda terapeutică de hipertermie și radioterapie simultană ar putea să dezintegreze structuri maligne care au atât celule hipoxice, cât și celule bine oxigenate. Celulele hipoxice nu dau randament dacă este aplicată doar terapia cu radiații, deoarece acestea prezintă o rezistență la iradiere, spre deosebire de celulele care sunt bine oxigenate, care au un răspuns terapeutic bun la radioterapie. Hipertermia aplicată celulelor maligne care sunt slab oxigenate reușește să le distrugă deoarece aceste celule sunt afectate de încălzire [32].

# **Partea specială**

## **Capitolul 7**

### **Introducere**

Studierea și cercetarea biomaterialelor a fost mult aprofundată în ultimii ani și a condus la cercetarea folosirii acestora în domeniul medical cu scop terapeutic. Materialele studiate și prezentate în această lucrare au fost studiate de către un colectiv din care fac parte studenți ai Facultății de Fizică din cadrul Universității Babeș-Bolyai și studenți ai Facultății de Medicină din cadrul Universității de Medicină și Farmacie Iuliu Hațieganu Cluj-Napoca, cercetători, medici și fizicieni, căruia m-am alăturat cu multă plăcere, deoarece subiectul studiat de aceștia prezintă un mare interes atât în domeniul științific cât și în cel medical fiind un subiect de viitor care are ca scop dezvoltarea unor metode noi și moderne cu eventuale aplicații în medicină.

## **Capitolul 8**

### **Scopul studiului**

Importanța biomaterialelor crește odată cu posibilitatea aplicabilității acestora în domeniul terapiei medicale una sau mai multe metode terapeutice folosite în tratarea diferitelor tipuri de cancer. Un astfel de biomaterial având în componența sa elemente de pământuri rare (componenta radioactivă) poate să emită radiații la nivelul tumoral atunci când acest material este supus iradierii cu neutroni, terapie numită radioterapie internă, sau poate să combine două metode terapeutice, atât radioterapia internă cât și hipertermia care este posibilă prin adăugarea unei componente îmbunătățită cu fier (Fe). Acest biomaterial care conține și un pământ rar dar și fier introdus într-un câmp magnetic poate să producă încălzirea biomaterialului (prin histereză) ceea ce poate să distrugă celulele din țesutul tumoral în interiorul căruia

acest biomaterial a fost implantat prin două mecanisme diferite: radiații și încălzire la temperaturi ridicate. Foarte important este ca biomaterialul să fie biocompatibil și să nu aibă efecte toxice asupra organismului în care va fi implantat, materialele se studiază în diferite medii biologice dezvoltate în laborator.

Biomaterialele utilizate în radioterapie și hipertermie simultană sunt o metodă nouă de terapie pentru tumorile maligne care aduce în plus combinarea a două terapii care au ca menire distrugerea mai eficientă a celulelor tumorale. Așadar, acest biomaterial funcționează prin două mecanisme, prin elementul radioactiv, care iradiază țesutul țintă prin radioterapie internă, protejând astfel o mare parte din țesutul sănătos din jurul tumorii, și prin hipertermie care este realizată prin componenta feroasă care dacă este introdusă în câmp magnetic se încălzește și reușește să distrugă celulele maligne.

## **Capitolul 9**

### **Studiu materialului vitro-ceramic $\text{Fe}_2\text{O}_3\text{-CaO-P}_2\text{O}_5\text{-SiO}_2$ cu posibile aplicații în hipertermie**

#### **9.1. Descrierea biomaterialului. Potențiale utilizări ale sistemului $\text{Fe}_2\text{O}_3\text{-CaO-P}_2\text{O}_5\text{-SiO}_2$**

Pentru tratarea cancerului s-au dezvoltat mai multe metode moderne, inovative, însă hipertermia pare să fie una dintre cele mai eficiente [40-43]. Hipertermia trebuie realizată astfel încât țesutul încălzit să fie strict de dimensiunea tumorii care trebuie tratate, pentru ca celulele din



țesuturile sănătoase din jurul tumorii să fie protejate de efectul pe care hipertermia îl produce pentru tumoră [44].

Acest tip de biomateriale hipertermice sunt folosite adesea în domeniu medical, în specializarea ortopedică pe post de înlocuitori osoși în cazul osului chiuretat. Materialele sunt confecționate din sticle ceramice care conțin elemente de calciu-fosfat și elemente feromagnetice combinate. Porțiunea de calciu-fosfat e necesară pentru înlocuirea porțiunii de os îndepărtate, iar elementele feromagnetice au rolul de a realiza partea de hipertermie care produce necroză asupra țesuturilor afectate de tumoră și care diminuează apariția recidivelor tumorale, care pot apărea în zona curățată chirurgical și înlocuită de acest biomaterial [43,45,46,47].

## 9.2. Tehnici de investigare a biomaterialului $\text{Fe}_2\text{O}_3\text{-CaO-P}_2\text{O}_5\text{-SiO}_2$

Materialele folosite pentru obținerea probelor vitro-ceramice  $45(3,34 \text{ CaO} \cdot \text{P}_2\text{O}_5)(55-x)\text{SiO}_2 \cdot x\text{Fe}_2\text{O}_3$ , au fost:  $\text{CaCO}_3$ ,  $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{SiO}_2$  și  $\text{Fe}_2\text{O}_3$  puritatea acestora fiind una reactivă, ( $0 \leq x \leq 30 \text{ mol } \%$ ). Biomaterialul s-a format prin topituri care au fost răcite repede după care au fost tratate la temperaturi de  $1000^\circ\text{C}$  pentru 30 de minute și răcite lent mai apoi. Studiarea structurii biomaterialului s-a realizat cu ajutorul rezonanței magnetice nucleare (RMN). În cadrul acestui studiu al hipertermiei s-au efectuat măsurători de difuzivitate termică cu ajutorul unui senzor. Temperaturile au fost cuprinse între  $10^\circ\text{C}$  și  $65^\circ\text{C}$ , iar intervalul care prezintă interes medical fiind cuprins între  $42^\circ\text{C}$  și  $45^\circ\text{C}$ , deoarece la aceste temperaturi celulele tumorale cedează pentru că hipertermia determină necrozarea acestora [55]. Analiza probelor s-a făcută cu ajutorul difracției de raze X, iar din cauza dezordonării structurale, difractogramele au fost în linii largi. Hidroxiapatita, fazele cristaline dar și fazele  $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$ ,  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ,  $\text{Fe}_2\text{O}_3$ ,  $\text{FeO}$ ,  $\text{SiO}_2$  au fost acele faze în care s-au constatat caracteristicile difracției de raze X [48-49].

Potențialele utilizări în implantologia osoasă a vitroceramicilor pe post de material bioactiv, este dependentă de fracția dintre atomii elementelor de calciu și fosfor care trebuie să fie asemănătoare cu fracția dintre aceste elemente prezentă în mod natural în țesutul osos [49].

În urma studiului s-a constatat că probele de sticlă și cele vitroceramice împart aceleași valori ale difuzivității termice. Prin analizele efectuate XPS pe probele de sticlă și vitroceramice s-a arătat modificările care apar la nivelul local cauzate de tratamentul termic utilizat. Deși perioada de timp și condițiile au fost asemănătoare probe, atunci când acestea au fost testate la temperaturi cuprinse între 1000-1200°C au dezvoltat în compoziția lor diferențe ale elementelor care au dus și la schimbarea fracției aceste elemente. Elementul care a suferit cele mai multe modificări din această cauză a fost fierul (Fe). În urma utilizării căldurii asupra probelor studiate, s-a constatat creșterea fracției calciu-fosfor (Ca/P) față de valoarea normală a sticlelor care nu au fost tratate în acest sens.

## Capitolul 10

### **Studiu sistemelor $17Y_2O_3 \cdot 19Al_2O_3 \cdot (64-x)SiO_2 \cdot xFe_2O_3$ ( $0 \leq x \leq 1$ % mol) și $50SiO_2 \cdot 30CaO \cdot 10Fe_2O_3 \cdot 10Dy_2O_3$ (% mol) pentru utilizarea lor în radioterapie și hipertermie simultană**

#### 10.1. Material și metodă

Studiul realizat are scopul de a îmbina două tipuri de terapie care au eventuale aplicații în tratamentul cancerului, și anume radioterapia internă și hipertermia efectuate de către un biomaterial care, odată implantat la nivelul tumorii sau a țesutului de interes reușește să realizeze aceste două tipuri de terapie în mod simultan. În acest fel, dacă tipul acesta de terapie este aplicat în oncologie, tumora care trebuie să fie tratată va fi atacată prin două mecanisme, atât prin iradiere cât și prin încălzire, care vor acționa simultan și astfel distrugerea celulelor canceroase o să prindă amploare iar tumora va fi dezintegrată și mai rapid și mai eficient; acest tip de terapie simultană având potențialul de creștere răspunsului terapeutic pozitiv. Sistemul de biomateriale studiat este  $17Y_2O_3 \cdot 19Al_2O_3 \cdot (64-x)SiO_2 \cdot xFe_2O_3$  ( $0 \leq x \leq 1$  % mol). Un motiv foarte important pentru care s-a făcut acest studiu este acela de a se găsi cel mai bun biomaterial care să poate fi folosit în scop medical. Pentru a fi cât mai potrivit, acest sistem de biomaterial atât din punct de vedere al structurii sale, cât și din punct de vedere al proprietăților pe care le are. Structura sa trebuie să fie acceptată de organism iar legat de proprietăți, acestea trebuie în mod obligatoriu să nu fie toxice și să fie biocompatibil cu mediul unde o să fie implantat. Biomaterialul care a fost studiat într-un colectiv format din studenți, fizicieni și medici și care este prezentat în această lucrare,  $17Y_2O_3 \cdot 19Al_2O_3 \cdot (64-x)SiO_2 \cdot xFe_2O_3$  ( $0 \leq x \leq 1$  % mol), a fost analizat într-un laborator de specialitate și a fost introdus într-un mediu biologic

artificial pentru ca să se analizeze potențialele pierderi de masă care ar putea exista, iar în cazul în care aceste există, biomaterialul să poată fi modificat și din nou studiat. În cazul biomaterialului prezentat, în mediul biologic artificial în care a fost studiat, nu s-au înregistrat pierderi de masă la nivelul lui acesta rămânând intact pe toata perioada în care acesta a fost analizat în detaliu [50].

Sistemul este compus din sticle vitroceramice, pământuri rare și elemente de fier, aceste fiind principalele componente deoarece acestea realizează terapia simultană. Pământul rar, este utilizat pentru radioterapia internă de care este capabil să o realizeze în condițiile în care este abordat de neutroni; adică acest element emite radiații, el fiind partea de element radioactiv din aceste tipuri de sisteme de biomateriale. Componenta de fier este partea care efectuează încălzirea țesutului vizat de această terapie simultană, dacă acest biomaterial este introdus într-un câmp magnetic; cu alte cuvinte, fierul, materialul feromagnetic care este inclus în biomaterial este responsabil de realizarea hipertermiei prin încălzirea țesutului canceros, atunci când este sub acțiunea unui câmp magnetic. Acest biomaterial conține ambele componente, astfel el are capacitate de a realiza acest tip de terapie care constă în radioterapie și hipertermie simultană.

După cum este menționat și mai sus, materialul a fost studiat într-un mediu biologic artificial dintr-un laborator și s-a ajuns la concluzia că nu are pierderi de masă astfel el putând fi utilizat. Metoda prin care s-a studiat sistemul este rezonanța magnetică, care pune accent pe structura biomaterialului creat dar și difracția de raze X, spectroscopia de raze X (XPS) care studiază mai aprofundat primul strat al biomaterialului. Acest prin strat, are o importanță deosebită care influențează buna funcționare a materialului, deoarece acesta este stratul care intră în contact direct cu țesutul la nivelul căruia a fost

implantat și este necesar ca țesutul să îl perceapă, să îl recunoască drept parte a organismului.

10.2. Compoziția biomaterialului  $17Y_2O_3 \cdot 19Al_2O_3 \cdot (64-x)SiO_2 \cdot xFe_2O_3$  ( $0 \leq x \leq 1$  % mol) și compoziția sa la suprafață

Biomaterialele folosite în studiu sunt materiale compuse din aluminiu și siliciu, alumino-silicatice, cu pământuri rare. Fierul va fi incorporat în materialul alumino-silicatic. Aceste materiale alumino-silicatice sunt niște sicle care au anumite particularități și de aceea sunt de mare interes în domeniul oncologiei, și nu numai, deoarece pot fi folosite în radioterapie. În momentul în care se adaugă în compoziția acestui biomaterial oxizi, care au capacitatea de a duce la diferite faze magnetice, sistemul de biomaterial își lărgeste zona și aplicațiile pe care le-ar putea avea, ajungând să furnizeze nu doar o metodă de terapie, ci două în mod concomitent, și anume radioterapia și hipertermia simultană. Partea biomaterialului compusă din sticlă devine radioactivă atunci când aceasta este supusă iradierii cu neutroni. În acest fel, izotopul stabil va suferi modificări cauzate de iradierea cu neutroni și se va transforma într-un radioizotop care este instabil, acesta fiind elementul radioactiv din biomaterial. Scopul acestei metode este acela de a înlocui metoda de radioterapie externă, realizată de un fascicul de raze X extern, cu radioterapia internă, prin implantarea biomaterialului la nivelul tumorii, acest lucru limitează zona de iradiere și în același timp crește doza de radiații primită de tumoră protejând țesuturile neafectate de celulele canceroase din tumoră care se află în vecinătatea tumorii. Avantajul acestor materiale alumino-silicatice este faptul că ele pot fi îmbunătățite prin adăugarea în compoziția lor a unor oxizi de fier cu scopul de a avansa de la radioterapia internă, care se realizează fără adăugarea oxizilor de fier, la radioterapie și hipertermie simultană, îmbunătățirea cu oxizi de fier fiind capabilă de realizarea terapiei prin încălzirea celulelor

vizate, adică prin metoda hipertermiei. Asocierea acestor două metode poate duce la obținerea unui răspuns terapeutic mai bun [50].

Este, însă, importantă suprafața acestor biomateriale deoarece acesta este partea care intra în contact cu tumora, care este influențată de localizarea atomilor, de structura lor și este studiată prin spectroscopie XPS.

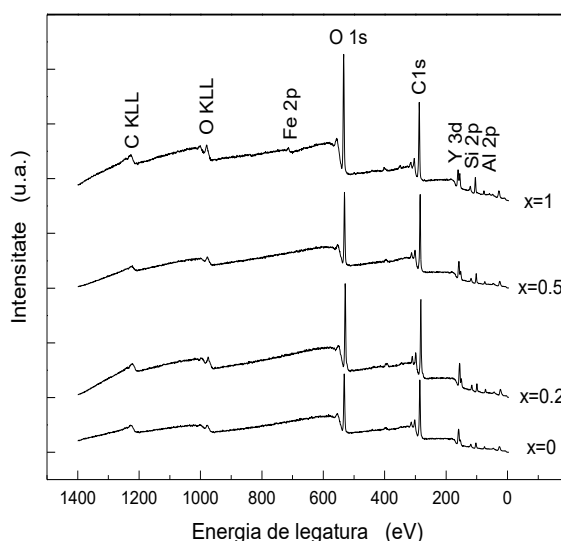


Fig.3 Compoziți biomaterialului  $17Y_2O_3 \cdot 19Al_2O_3 \cdot (64-x)SiO_2 \cdot xFe_2O_3$  ( $0 \leq x \leq 1$  % mol) la suprafață

În Fig 3 este reprezentă compoziția biomaterialelor la suprafață pe un spectru de XPS care a studiat pe intervalul 0-1400eV pentru energiile de legătură.

## Capitolul 11

### Rezultate și discuții

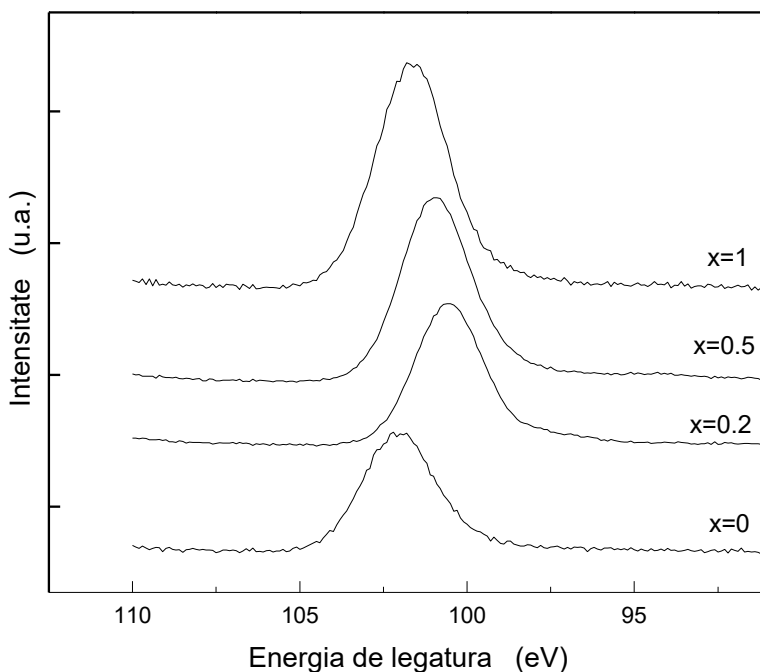


Fig 4. Spectrele XPS - Si 2p sistemul  $17Y_2O_3 \cdot 19Al_2O_3 \cdot (64-x)SiO_2 \cdot xFe_2O_3$

După această analiză s-a constatat că față de sticla  $SiO_2$  în stare pură, atomii de Si (siliciu) din sistemul  $SiO_2-Al_2O_3-Y_2O_3$  au legături de calitate scăzută precum și faptul că s-au înregistrat modificări structurale care au devenit dezordonate. La nivelul energiilor de legătură ale fotoelectronilor din elementul Si 2p se observă modificări, în primă fază scăzând energiile, apoi crescând. Aceste modificări apar atunci când se adaugă oxizii de fier în sistem. Faptul acesta marchează înlocuirea unor legături care au loc între legăturile elementelor sistemului precum: Si-O-Si devine Si-O-Fe [51].

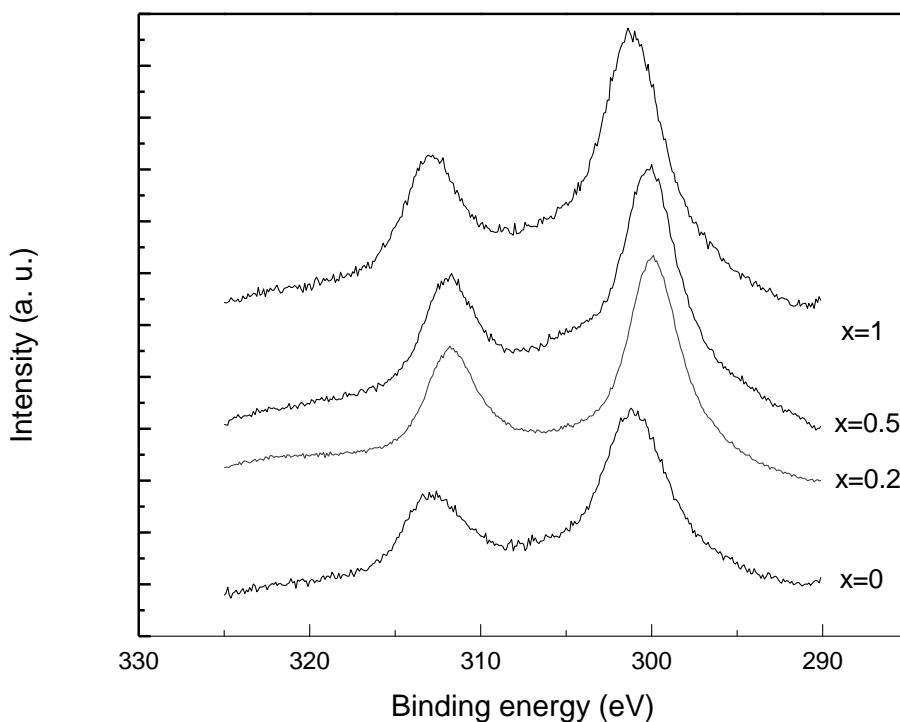


Fig 5. Spectrele XPS - Y 3p - sistemul  $17Y_2O_3 \cdot 19Al_2O_3 \cdot (64-x)SiO_2 \cdot xFe_2O_3$

Prin interpretarea acestor măsurători reiese faptul că densitatea efectivă de sarcină electronică a cationului este invers proporțională cu numărul de anioni de oxigen; este vorba despre cationii de aluminiu, siliciu și ytriu [51].

Spectrele XPS pentru porțiunea biomaterialului care conține fier, sunt furnizate de fotoelectronii Fe 2p și a fost înregistrat un raport semnal/zgomot diminuat iar din această cauză s-a aplicat o tehnică de netezire a semnalelor. Acest raport semnal/ zgomot care are valori mici, scăzute, este provocat din cauza conținutului slab de  $FeO_3$ .



Spectrele XPS pentru fotoelectronii O 1s sunt cele care dau cele mai specifice detalii, informații legate de structura la nivel local al probelor studiate. Asemenea valorilor obținute pentru sticlele silicatice sunt și în cazul O 1s pentru energiile de legătură vizibile în figura 6.

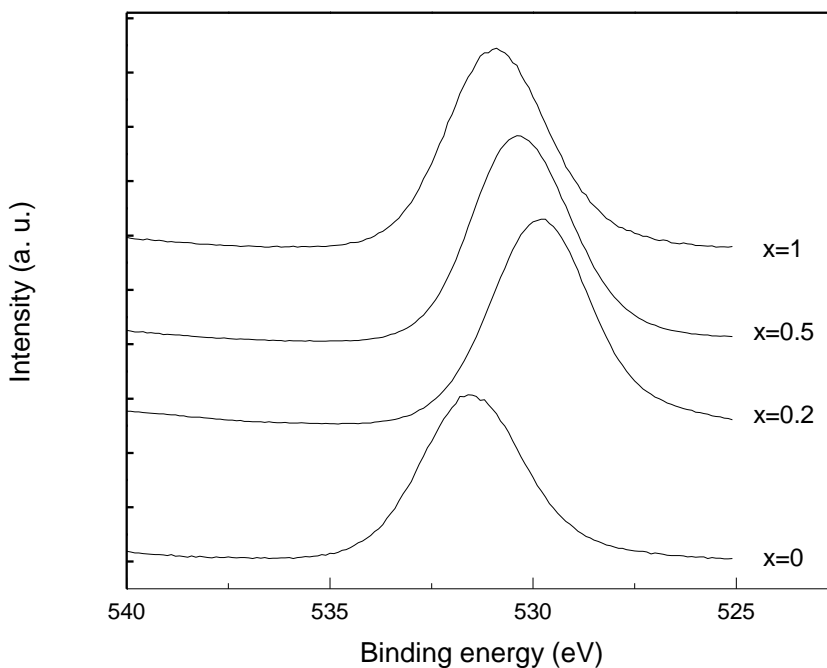


Fig 6. Spectrele XPS – O 1s - sistemul  $17Y_2O_3 \cdot 19Al_2O_3 \cdot (64-x)SiO_2 \cdot xFe_2O_3$

Pentru prezentarea structurilor vitroase, mai specific ale structurilor care au o ordine care se observă că este repetitivă dar doar pe o porțiune mică, cationii formatori de rețea au electronegativitatea ridicată,

acest lucru fiind mai accentuat pentru atomii de oxigen din material. În cazul sticlelor silicaticе, în structura lor se vede implicarea cationilor modifіcatori de rețea vitroasă compensarea sarcinilor negative, iar acest fenomen este marcat de desfacerea unor punți care fac legătura între aceste unități structurale silicaticе  $\text{SiO}_4$ .

Mai ales pentru materialele oxidice, în cercetarea lor, oxizii simpli sunt clasificați în funcție de energiile de legătură pe care fotoelectronii O 1s le au și are sunt vizualizate în studiile spectroscopice XPS. Un detaliu în acest domeniu este faptul că aceste energii au legătură cu polarizabilitatea electronică a ionilor. Altfel spus, modul în care sunt clasificați depinde de polarizabilitatea electronică și de energia de legătură a electronilor O 1s, acestea fiind proprietăți fizice pe care ionii de oxigen le au.

În cadrul cercetării efectuate de acest grup, s-a analizat și un sistem compus din sticlă bioactivă poroasă  $50\text{SiO}_2 \cdot 30\text{CaO} \cdot 10\text{Fe}_2\text{O}_3 \cdot 10\text{Dy}_2\text{O}_3$  (% mol). Acest sistem este alcătuit din mai multe elemente printre care se regăsesc și elementele responsabile de producerea terapiei prin hipertermie și prin radioterapie. Pentru hipertermie elementul reprezentant este fierul (Fe), capabil de încălzire odată ce este supus unui câmp magnetic deoarece acesta conține elemente feromagnetice. Pentru partea de radioterapie elementul folosit de pământ rar este Disprosiu (Dy), care odată supus unui fascicul de neutroni devine radioactiv devenind capabil de producerea terapiei prin radiații, dar care sunt din interiorul materialului, nu din exterior. Metoda folosită pentru prepararea acestui sistem a fost cea de sol-gel [52].

Au fost utilizați următorii reactivi  $\text{Si}(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_4$  (TEOS),  $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$  și  $\text{Dy}(\text{NO}_3)_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  și catalizatorul  $\text{HNO}_3$ . Gelul a fost spălat și a urmat să fie uscat la o temperatură ridicată de  $110^\circ\text{C}$  pentru 24 de

ore (h). În urma acestui proces a urmat să fie tratat termic al temperaturi cuprinse între 500°C, 800°C și 1200°C pentru un timp de 3 ore (h). Aceste temperaturi la care s-a efectuat tratarea termică au fost selecționate în urma rezultatelor obținute de la analiza termică diferențială [52].

Pentru cazurile în care este necesară reconstrucția osoasă, porozitatea pe care o are materialul reprezintă un factor de interes. Ea are rolul de a destinde, de a mări suprafața care este de interes pentru aplicarea tehnicii terapeutice și pe lângă acest fapt ea oferă avantajul de interacțiune a materialului cu fluidele fiziologice care ajută la crearea legăturilor cu osul prin sporirea asamblării automate a structurilor de hidroxiapatita, care este ca mai importantă componentă anorganică, minerală care se găsește în componenta țesutului osos [52].

Sticlele bioactive obținute prin metoda sol-gel care și-au păstrat porozitatea adecvată și după condițiile la care au fost supuse, adică la tratamente termice, aceste tratamente având rolul de a le spori bioactivitatea, sunt predispuse să dezvolte anumite faze cristaline nanostructurale. De aceea, biomaterialul obținut în urma tuturor acestor procese, trebuie să aibă nanostructura controlabilă dar și care să se poată reproduce, adică să aibă caracter care să fie posibil de reproduș [52].

Printre măsurătorile care s-au făcut au fost și curbele DTA/DTG care arată diferitele momente, evenimente care au s-au declanșat la diferite temperaturi (Fig. 9). În primă fază au avut loc două evenimente, endoterm și exoterm, cel endoterm s-a produs la temperatura de aproximativ 100°C, la care s-au înregistrat și pierderi de masă (13,5%), iar evenimentul exoterm a început de la 352°C urmat de un eveniment exoterm debutat de la 420°C., De asemenea, pierderi de masă (19,7% și

17,9%) care s-au înregistrat din cauza descompunerii nitriților reziduali și a dehidrolizării. Faza cristalină este marcată prin prisma ultimului eveniment exoterm prezent pe curba DTA care a debutat de la 1239°C (Fig. 7).

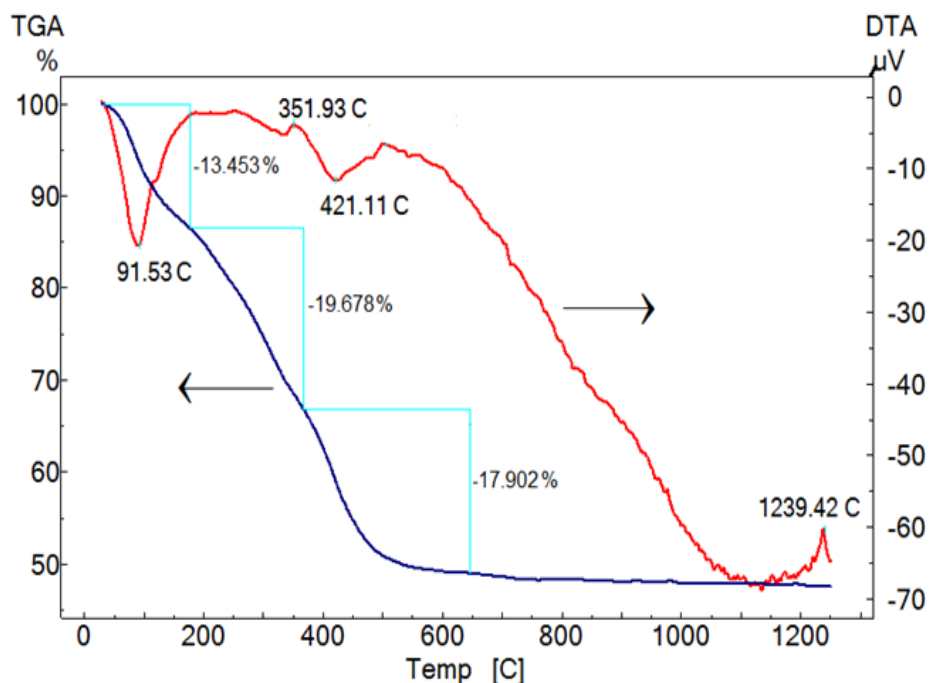


Fig 7. Curbele DTA și TGA la proba  $50\text{SiO}_2 \cdot 30\text{CaO} \cdot 10\text{Fe}_2\text{O}_3 \cdot 10\text{Dy}_2\text{O}_3$  uscată la 110 °C

Deoarece sistemul studiat este prevăzut a fi capabil de producerea hipertermiei, fazele cristaline care sunt formate trebuie să conțină și fier, fie magnetita fie hemetita ca să fie realizabilă acest tip de terapie. Pe lângă fier este necesar si elementul wolastanitul care are proprietăți privind bioactivitatea sistemului. În urma studierii analizei si a curbelor

DTA/TGA proba prezentă în studiu a fost supusă unor tratamente termice de la 500°C la 800° și la 1200°C [52].

Cu toate că proba tratată la 1200° C a reușit să formeze structuri de cristalizare, s-a observat că două proprietăți sunt invers proporționale cu temperatura de tratare, și anume: volumul porilor și suprafața specifică. Cu metoda folosită la momentul examinării, la temperatura de 1200°C nici nu a putut fi detectată valoare volumului porilor (Tabel 1). Dezavantajul îl constituie faptul că dacă tehnica se vrea a fi utilizată în aplicațiile pentru sporirea țesutului osos în pori, nu are o eficiență bună precum le au, spre exemplu, probele tratate la temperaturi de 500-800°C

<b>Temperature de tratament (°C)</b>	<b>Suprafata specifica / BET (m<sup>2</sup>/g)</b>	<b>Volumul porilor (cm<sup>3</sup>/g)</b>
500	98	0.29
800	52	0.17
1200	< 1	-

Tabel 1. Suprafața specifică și volumul mediu al porilor determinate prin metoda BET pentru probele tratate la diferite temperaturi

11.1. Analiza prin tehnica UV-vis a probei din biomaterialul  $50\text{SiO}_2 \cdot 30\text{CaO} \cdot 10\text{Fe}_2\text{O}_3 \cdot 10\text{Dy}_2\text{O}_3$

O altă tehnică de investigare a biomaterialelor utilizabile în radioterapie și hipertermie simultană, este analiza UV-vis. Această analiză este

cuprinsă în intervalul 380-800 nm pe un domeniu spectral, ea se poate vizualiza în figura 8. [53]

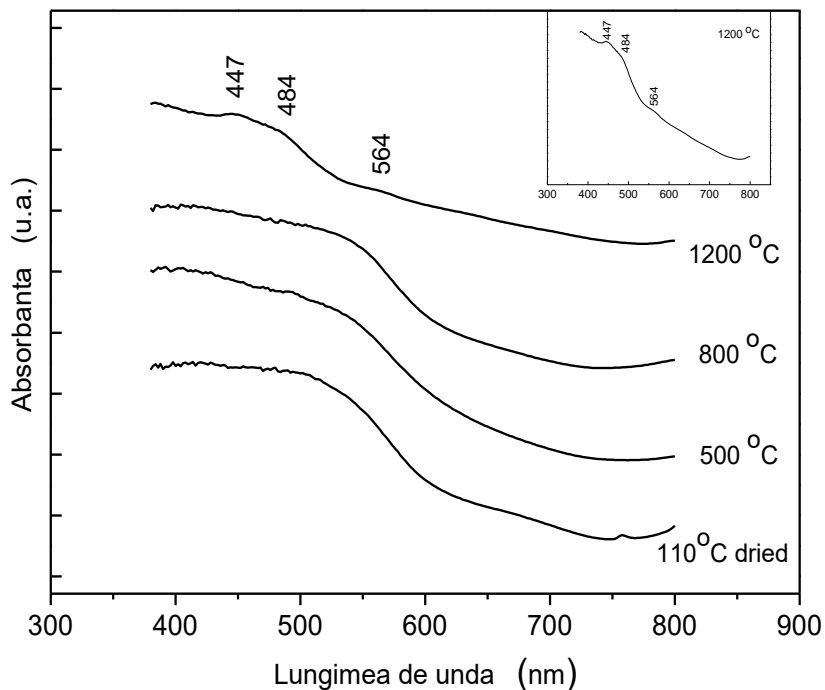


Fig 8. Spectrele UV-Vis după tratamente la valori termice diferite

Se poate observa că probele uscate la 110 °C dar și cele cu tratament termic la 500 °C, respectiv 800 °C au aspect aproximativ la fel, diferența fiind o bandă de absorbție care apare pentru proba care a fost uscată la 110 °C.

În figura 8, pe analiza grafică, modificările care au importanță se sesizează la proba careia i s-a aplicat tratarea termică la 1200 °C, unde se observă trei benzi care apar la diferite valori reprezentate pe grafic, și anume la 447, 484 și 564 nm. Benzile despre care vorbim s-au format în urma fazelor nanocristaline dezvoltate ca urmare la tratamentul termic.

Prezența lor nu fac decât să pună în evidență legătura dintre structura și proprietățile probei, care sunt strânse.

În urma analizei s-a observat și faptul că absorbția este diferită în unele cazuri, precum în cazul nanoparticulelor de oxizi de fier care dezvoltă absorbție la dimensiunea de 440 nm, de asemenea s-a sesizat că absorbția este direct proporțională cu dimensiunea nanocristalelor; adică odată cu dezvoltarea dimensiunilor nanocristalelor, se dezvoltă și creșterea absorbției care tinde spre unde mai crescute. Specificăm faptul că tinderea, mutarea benzilor prezente în spectrele pentru absorbție, se întâmplă și din cauza formelor pe care nanoparticulele le au și starea lor de agregare, așadar, sunt trei factori care influențează benzile de absorbție și anume: dimensiunea, forma și agregarea nanoparticulelor din sistemul studiat.

Pentru structura biomaterialului studiat care conține nanoparticule magnetice la valorile de 552 nm și 589 nm s-au înregistrat benzi care indică absorbția. Iar, pentru structura de oxizi de fier care au o structură supraparamagnetică, benzile de absorbție au valori mici, scăzute care s-au înregistrat în cercetare, și anume la 220nm, 270 nm, 370 nm și 465 nm. Așadar, în proba din sistemul  $50\text{SiO}_2 \cdot 30\text{CaO} \cdot 10\text{Fe}_2\text{O}_3 \cdot 10\text{Dy}_2\text{O}_3$  au fost înregistrate în ansamblu benzi, care sunt slabe, indicatoare de absorbție cuprinse între valorile 447nm și 484 nm.

Până acum, în lucrare au fost descrise diverse schimbări ale structurilor care au fost sesizate în urma analizelor efectuate cu ajutorul spectroscopiei UV-Vis și prin difracție de raze X pentru sistemul  $50\text{SiO}_2 \cdot 30\text{CaO} \cdot 10\text{Fe}_2\text{O}_3 \cdot 10\text{Dy}_2\text{O}_3$ , pentru probele tratate termic. După aceste teste, s-au făcut și ale analize pentru acest sistem de biomaterial care au fost studiate cu ajutorul rezonanței magnetice nucleare (RMN) și prin spectroscopie în infraroșu (FTIR)[53]. De proprietățile atomilor care

intră în compoziția sistemului studiat este dependentă dezvoltarea structurii și ordonarea structurii post tratament termic, înaintea tratamentului probelor din sistem, structura atomilor din acesta fiind una dezordonată [53].

#### 11.2. Analiza prin rezonanță magnetică nucleară (RMN) a probelor din biomaterialul $50\text{SiO}_2 \cdot 30\text{CaO} \cdot 10\text{Fe}_2\text{O}_3 \cdot 10\text{Dy}_2\text{O}_3$

Prin rezonanță magnetică a mai fost studiat și analizat sistemul de mai sus, iar această tehnică de investigare este reprezentată în graficul de mai jos (Fig. 9). La ionii de  $\text{Fe}^{3+}$  pentru probele care au fost tratate termic la  $500^\circ\text{C}$  și la  $800^\circ\text{C}$  sunt percepute linii de rezonanță la  $g=4,24$  și la  $g=2,02$ . Acestea au legătură cu ionii de Fe care au o poziție mică dar care au câmp cristalin intens  $g=4,24$ . Se mai pot asocia și cu ionii de Fe care au poziție de simetrie octaedrică dar cu intensitatea câmpului cristalin slabă. O altă linie de rezonanță este cea de la  $g=7,66$  care a fost observată la proba tratată termic la  $500^\circ\text{C}$  de la ionii de  $\text{Fe}^{3+}$  care au o simetrie de tip axial.

La probele tratate termic la  $1200^\circ\text{C}$ , la analiza prin rezonanță magnetică nucleară, pe spectrul  $\text{Fe}^{3+}$  se definește doar o linie de rezonanță care se află la valoare  $g=2,54$ .



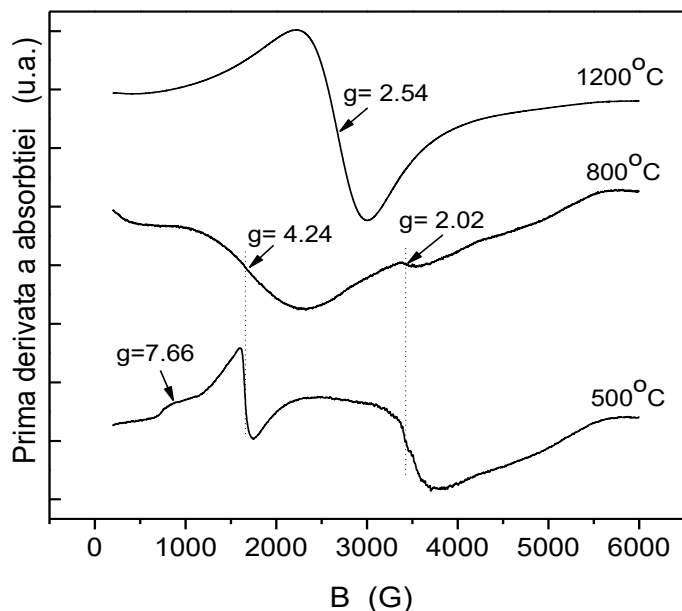


Fig 9. Spectrele de rezonanță magnetică, la diferite temperaturi pentru probele din sistemul  $50\text{SiO}_2 \cdot 30\text{CaO} \cdot 10\text{Fe}_2\text{O}_3 \cdot 10\text{Dy}_2\text{O}_3$

Această linie, la valoare înregistrată este specifică ionilor de  $\text{Fe}^{3+}$  care sunt localizați în compoziția unor nanoparticule din oxizii de fier care se regăsesc sub formă de magnetită și maghemită. În nanoparticulele cu magnetină se găsesc în compoziția sa și ioni de  $\text{Fe}^{2+}$ , nu doar ioni de  $\text{Fe}^{3+}$ , însă ei nu au semnal de rezonanță magnetică dacă se află la temperatura camerei. În schimb, magnetita și maghemita feromagnetice sunt materiale care se folosesc des în domeniul biomaterialelor care prezintă posibile utilizări în medicină. Ele sunt capabile să furnizeze terapia prin hipertermie locală care poate fi aplicată în schema unui tratament pentru cancer. În sistemul de biomaterial  $50\text{SiO}_2 \cdot 30\text{CaO} \cdot 10\text{Fe}_2\text{O}_3 \cdot 10\text{Dy}_2\text{O}_3$  pe lângă aceste elemente

generatoare de hipertermie, adică cele feromagnetice, se află și disprosiul (Dy) care poate să fie activat radioactiv prin iradierea efectuată de neutroni și astfel, sistemul generează și radioterapie internă, brahiterapie, iar în acest mod, aceste două terapii se asociază și se aplică simultan deoarece elementele care fac posibile realizarea acestor două terapii se află în compoziția unui singur biomaterial.

Au fost realizate cercetări diverse pe diferite țesuturi animale, iar în urma lor s-a dovedit că biomaterialele compuse din materiale alumino-silicatice care au și ytriu (Y) sau disprosiu (Dy) și fier (Fe) sunt eficiente în tratarea tumorilor hepatice [53].

## Concluzii

În studiile realizate și prezentate în literatura de specialitate s-a arătat faptul că hipertermia ca tratament al cancerului poate să fie combinată cu alte metode folosite pentru tratarea cancerului precum chimioterapia și radioterapia. Ce are în plus hipertermia este faptul că are puterea sau beneficiul de a spori eficacitatea tratamentului aplicat pentru cancer dacă este asociată cu celelalte tratamente folosite pentru această boală. Hipertermia s-a dovedit a fi eficientă în cazul tumorilor cu celule hipoxice, deoarece acestea sunt puternice în fața radiațiilor furnizate prin radioterapie, dar care sunt foarte sensibile în fața căldurii, încălzirii date de hipertermie (hipertermia reușește să dezintegreze aceste celule cu conținut scăzut de oxigen). Astfel, într-o tumoră în care există atât celule cu conținut ridicat de oxigen cât și celule cu conținut scăzut de oxigen, dacă terapia folosită pentru tratarea tumorii este cea care asociază radioterapia (RT) cu hipertermia (HT) va duce la un răspuns terapeutic pozitiv ridicat, deoarece prin RT internă se distrug celulele oxigenate din abundență iar prin HT se dezintegrează celulele care sunt hipoxice [58].

Biomaterialul folosit sub formă de microsfere radioactive prezintă o anumită fază magnetică care este responsabilă de producerea hipertermiei dar mai are un atribut, acela de a ajuta localizarea cât mai precisă a biomaterialului care este sub formă de microsfere dar și ghidarea acestuia în zona de interes, adică în zona în care se aplică această metodă terapeutică [54]. Prin supunerea cristalelor feromagnetice unor tratamente termice realizate la diferite temperaturi, acestea vor deveni matricea necristalină, iar parametrii în cadrul cărora se vor dezvolta prepararea matricelor (parametrii care prezintă proprietatea necesară utilizării acestor biomateriale) sunt optimizați, acest fapt constituind chiar un obiectiv al studiului prezentat.

Proprietățile fizice ale biomaterialelor sunt studiate pentru a descoperi reacțiile sau adaptarea acestor biomateriale în medii care sunt diferite din punct de vedere fizico-chimic. Aceste reacții depind de proprietățile fizice pe care materialul le posedă. Proprietățile biomaterialelor sunt dependente de structura pe care o au iar structura este definită de comportamentul materialului la diferite temperaturi.

Biocompatibilitatea biomaterialelor și stabilitatea chimică pe care materialele le au în raport cu mediile biologice simulate un obiectiv important pe care cercetarea prezintă îl are. Biocompatibilitatea este importantă deoarece, dacă aceasta este nulă, nici biomaterialul nu este funcțional, iar ea are scopul de a se asigura că reacțiile care au loc între biomaterial și lichidele umane nu sunt de natură toxică. Stabilitatea chimică se referă la proprietate de solubilitate a materialului în fluidul care se regăsește în organismul uman. Sunt frecvente interacțiunile care se produc la interfața biomaterialului cu lichidele umane în cazul interacțiunii biomaterialului cu mai multe celule sau proteine. În studiu realizat, sunt niște obiective foarte importante reacțiile de natură chimică dar și de natură biologică care sunt provocate de contactul dintre biomaterialul dezvoltat și organismul uman. O regulă de interes ridicat este aceea că orice material care află în contact intim cu lichidele prezente în organismul uman trebuie să atingă anumite cerințe care sunt prestabilite, ca acestea să poată lua titlul de biomaterial cu aplicabilitate clinică.

Așadar, studiul are ca obiective: prepararea dar și investigarea proprietăților fizico-chimice structurale ale biomaterialului prezentat, stabilirea biocompatibilității materialului, stabilitatea chimică pe care biomaterialul o are dar și urmărirea comportamentului biomaterialului in vivo, post-aplicare în zona țintă, în tumora tratată aflată în organismul unui cobai.

### **Concluziile trase în urma studiilor realizate sunt:**

1. Stabilitatea sticlelor este crescută prin adăugarea până la 20 mol%  $\text{Fe}_2\text{O}_3$  la sticla gazdă pe bază de  $\text{SiO}_2\text{-CaO-P}_2\text{O}_5$ . Sistemul studiat se caracterizează prin ordine la medie distanță.
2. Mărimea acestor particule crește și structura lor locală devine mai ordonată în probele vitroceramice obținute prin tratamentul termic aplicat.
3. Raportul Ca/P la suprafața probelor depinde de parametrii tratamentului termic.
4. Datele RPE obținute pentru probele de sticlă, arată ca odată cu creșterea conținutului de  $\text{Fe}_2\text{O}_3$  ( $0 < x \leq 30$  mol%), probele conțin particule multidomeniu cât și monodomeniu, iar mărimea acestora este distribuită într-o gamă relativ largă de valori însă sub limita detectării prin difracție cu raze X.
5. În urma tratamentului termic dimensiunea acestor particule crește și structura lor locală devine mai ordonată prin creșterea gradului de cristalinitate al probelor tratate termic.
6. Valoarea difuzivității termice a probelor vitroceramice este aceeași cu a probei vitroase și depinde slab de temperatură în intervalul 10-65°C, ceea ce denotă o bună stabilitate a difuzivității termice în gama de temperaturi studiată, incluzând intervalul de interes pentru hipertermie.

## Referințe bibliografice

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin [Internet] 2021 [cited 2022 Ian 10]; 71(3):209-249. DOI: 10.3322/caac.21660. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33538338/>
- [2] Burkhardt R, Dan T, Bogdan L. Ghid-Educatie-pentru-sanatate.pdf [Internet]. Cluj; 2016 [cited 2022 Ian 12]. Available from: <https://insp.gov.ro/download/cnmrmc/Ghiduri/Radiatii%20Ionizante/Ghid-Educatie-pentru-sanatate.pdf>
- [3] Cernea VI, Elemente de Radiobiologie, Cluj-Napoca:Editura Medicală Universitară "Iuliu Hațieganu"; 2003
- [4] Kulinets I. 1 - Biomaterials and their applications in medicine. ABB [Internet] 2015 [cited 2022 Ian 12]; 1-10. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780857095428500012>. DOI: 10.1533/9780857099204.1
- [5] Overview of Biomaterials and Their Use in Medical Devices. Available from: [https://www.asminternational.org/documents/10192/1849770/06974G\\_Chapter\\_1.pdf](https://www.asminternational.org/documents/10192/1849770/06974G_Chapter_1.pdf)

[6] National Cancer Institute.[Internet]. [place unknow][publischer unknow]. 2019 Jan 8. Radiation Therapy to Treat Cancer [cited 2022 Jan 14]. Available from: [https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/radiation-therapy#:~:text=Radiation%20therapy%20\(also%20called%20radiotherapy,your%20teeth%20or%20broken%20bones](https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/radiation-therapy#:~:text=Radiation%20therapy%20(also%20called%20radiotherapy,your%20teeth%20or%20broken%20bones)

[7] NHS [Internet]. [place unknow][publischer unknow][date unknow]. Overview Radiotherapy. [cited 2022 Jan 24]. Available from: <https://www.nhs.uk/conditions/radiotherapy/>

[8] National Cancer Institute[Internet].[ place unknow][publischer unknow]. 2018 May 1. External Beam Radiation Therapy for Cancer [cited 2022 Jan 24]. Available from: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/radiation-therapy/external-beam>

[9] Cancer Quest [Internet].[place unknow][publischer unknow][date unknow]. Radiation Therapy[cited 2022 Jan 25]. Available from: <https://www.cancerquest.org/patients/treatments/radiation-therapy>

[10] Shi S, Vissapragada R, Jaoude JA, Huang C, Mittal A, Liu E, et al. Evolving role of biomaterials in diagnostic and therapeutic radiation oncology.Bioact Mater [Internet] 2020 Feb 21;5(2):233-240. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2020.01.011.

[11] Deb P, Odetallah H, Al-Jaidi B, Akkinipalli R, Al-Aboudi A, Tekade R. Biomaterials and Nanoparticles for Hyperthermia Therapy. Biomaterials and Bionanotechnology [Internet]. 2019 [cited 3 February 2022];:375-413. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128144275000111>

- [12] Hyperthermia to treat cancer [Internet]. .[ place unknown][publisher unknown]. 2021 Jun 17 [cited 2022 Mar 25]. Available from: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/hyperthermia#:~:text=Hyperthermia%20treatment%20research-,What%20is%20hyperthermia%20treatment%3F,%2C%20thermal%20ablation%2C%20or%20thermotherapy>
- [13] Cernea VI, Elemente de Radiobiologie, Cluj-Napoca:Editura Medicală Universitară "Iuliu Hațieganu"; 2003; 309-320.
- [14] Eniu D. Materiale oxidice de interes biologic [Lucrare Doctorat]. Cluj-Napoca: Universitatea "Babeș-Bolyai" Cluj-Napoca, Facultatea de Fizică, 2002.
- [15] A .Jordan, R. Scholz, K. Maier-Hauff, M. Johannsen, P. Wust, J.Nadobny, H. Schirra, H.Schmidt, S.Deger, S.Loening, W.Lanksch, R.Felix, J. Magn. Magn. Mater, 225, 119 (2001)
- [16] A. Dupraz, T.P. Nguyen, M. Richard, G. Daculsi, N. Passuti, Biomaterials, 20, 663 (1999)
- [17] Y.K. Lee, S.Y. Choi, J. Am. Ceram. Soc., 79, 992 (1996)
- [18] Bioceramics: Materials and Applications III, eds. L. George, R. P. Rusin, G. S. Fischman, V. Janas, Ceramic Trans., Westerville, 1999
- [19] Joon Bu Park, Biomaterials Science and Engineering, Plenum Press, 1984
- [20] L. Hench, Biomechanics, Biomaterials, Artificial Organs and Tissue Engineering, Imperial College of Science, Technology and Medicine, London, 2002



- [21] D. E. Day, T. E. Day, An Introduction to Bioceramics, eds. L. L. Hench, J. Wilson, World Scientific, Singapore-New Jersey-London-Hong Kong, 306 (1993).
- [22] P. Saravanapavan, M. H. Patel, and L. L. Hench, Materials Science and Engineering Materials, Bioceramics 15, 240-242, 213 (2003)
- [23] E. M. Erbe, D. E. Day, J. Am. Ceram. Soc., 73, 9, 2708 (1990).
- [24] A. Dupraz, T. P. Nguyen, M. Richard, G. Daculsi, N. Passuti, Biomaterials, 20, 663 (1999).
- [25] Y. K. Lee, S. Y. Choi, J. Am. Ceram. Soc., 79, 992 (1996)
- [26] L. Hench, Biomechanics, Biomaterials, Artificial Organs and Tissue Engineering, Imperial College of Science, Technology and Medicine, London, 2002
- [27] A. El-Aneed, J. Controlled Release, 94, 1 (2004).
- [28] S. Simon, A. van der Pol, E. J. Reijerse, A. P. M. Kentgens, G. J. M. P. van Morsel, E. de Boer, J. Chem. Soc. Faraday Trans. 91, 10, 1519-1522 (1995).
- [29] S. Simon, A. van der Pol, E. J. Reijerse, A. P. M. Kentgens, G. J. M. P. van Moorsel, E. de Boer, J. Chem. Soc. Faraday Trans. 90, 2663-2670, (1994).
- [30] D. Iuga, S. Simon, A. P. M. Kentgens, E. de Boer, J. Phys. Chem. B, 103, 36, 7591-7598 (1999).
- [31] V. Simon, D. Eniu, A. Takács, K. Magyari, M. Neumann, S. Simon, J. Non-Cryst. Solids, 351, 30-32, 2365-2372, (2005).

- [32] K.G. Hofer European Cells and Materials Vol. 3, Suppl.2, 67-69 (2002)
- [33] S. K. Jones, P. Moroz, B. N. Gray, European Cells and Mat., 3, Suppl.2, 74 (2002).
- [34] V. Simon, S. G Chiuzbaian, M. Neumann, D. Eniu, E. Indrea, A. Torok-Kiss and S. Simon, Modern Physics Letters B, Vpl.14, No.21, 767-772 (2000).
- [35] U. O. Häfeli, G. J. Pauer, S. Failing and G. Tapolsky Journal of Magnetism and Magnetic Materials 225, 73-78 (2001).
- [36] D. Eniu, D. Căcaina, M. Coldea, M. Valeanu and S. Simon, Journal of Magnetism and Magnetic Materials, Vol. 293, 1, 310-313 (2005).
- [37] M. Birsan, E. Andronescu, C. Birsan, C. Ghitulica, E. Stefan, Euro Ceramics VIII, PTS 1-3. Key Engineering Materials, 264-268, pp. 2043-2046 (2004)
- [38] W. Aken, In: Polimers, their properties and blood compatibility, Steen Dawis ed., Kluwer academic publishers, Norwell, Massachusetts, USA, 13 (1989).
- [39] K. Vijayanand, D. K. Pattanayak, T. R. Rama Mohan, R. Banerjee, Trends Biomater. Artif. Organs, vol.18 (2), 73-83 (2005).
- [40] ANSELME K-Osteoblast adhesion on biomaterials –Biomaterials, 21, pp. 667-681, 2000
- [41] ARIEL IM-The treatment of primary and metastatic cancer of the liver – Surgery, 39, pp. 70-91, 1956.

[42] 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.

[43] ARIEL IM-Continuous intra-arterial chemotherapeutic infusion utilizing a portable syringe – Cancer, 18, pp. 1489-1492, 1965

[44] ARIEL IM-An aid for determining treatment of liver cancer by combined hepatic gammascanning – Surg Gynec Obstetr, 121, pp. 267-274, 1965.

[45] ARIEL IM-The treatment of metastases to the liver with interstitial radioactive isotopes – Surg. Gynec. Obstetr., 110, pp. 739-745, 1960.

[46] 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.

[47] 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.

[48] ARIEL IM, SHAHON DB-Hepatic dysfunction in candidates for abdominal surgery, especially in patients with cancer – Cancer, 3, pp. 608-623, 1950.

[49] BLANCHARD RJW, GROTENHUIS I, LAFAVE JW, PERRY JF-Blood supply to hepatic V2 carcinoma implants as measured by radioactive microspheres – Proc Soc Exp Biol Med, 118, p. 45, 1965.

- [50] Simon V, Eniu D, Takacs A, Magyari K, Neumann M, Simon S, Iron doping effect on the electronic structure in yttrium aluminosilicate glasses, *Journal of Non-Crystalline Solids* 2005, 351, 2365–2372
- [51] Simon V, Eniu D, Takacs A, Magyari K, Neumann M, Simon S, X-ray photoemission study of yttrium contained in radiotherapy systems *Journal of Optoelectronics and Advanced Materials* 2005, 7 (6) 2853 – 2857
- [52] Patcas L, Vanea E, Tamasan M, Eniu D, Simon V. Nanostructural changes induced by thermal treatment of calcium-silicate glasses containing dysprosium and iron *Optoelectronics and Advanced Materials – Rapid Communications* 2014, 8 (9-10) 989 – 992
- [53] Eniu D, Gruian G, Vanea E, Patcas L, Simon V. FTIR and EPR spectroscopic investigation of calcium-silicate glasses with iron and dysprosium *Journal of Molecular Structure* 2015, 1084, 23 – 27
- [54] U. O. Häfeli, W.K. Roberts, G. J. Pauer, S.K. Kraeft, R.M. Macklis, *Applied Radiation and Isotopes* 54, 869-879 (2002).
- [55] D. Eniu, D. Căcaina, M. Coldea, M. Valeanu, S. Simon, Structural and magnetic properties of CaO-P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>-SiO<sub>2</sub>-Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> glass-ceramics for hyperthermia, *J. Magn. Magn. Mater.*, 2005; 293: 310-313.
- [56] Imagine valabilă la:  
<https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21660>
- [57] Imagine valabilă la: <https://www.scientia.ro/biologie/37-cum-functioneaza-corpul-omenesc/7420-efectele-radiatiei-asupra-organismului.html>

[58] K.G. Hofer European Cells and Materials Vol. 3, Suppl.2, 67-69  
(2002)