

**Universitatea de Medicină și Farmacie  
„Iuliu Hațieganu”  
Cluj-Napoca  
Facultatea de Medicină  
Specializarea Radiologie și Imagistică**

# **LUCRARE DE LICENȚĂ**

## **Analiza biofizică a unor materiale cu posibile aplicații în radioterapie**

***Îndrumător:***

**Prof. Daniela ENIU**

***Absolvent:***

**Diana-Bianca Irimie**

**2022**

**Universitatea de Medicină și Farmacie  
„Iuliu Hațieganu”  
Cluj-Napoca  
Facultatea de Medicină  
Specializarea Radiologie și Imagistică**

# **LUCRARE DE LICENȚĂ**

## **Analiza biofizică a unor materiale cu posibile aplicații în radioterapie**

***Îndrumător:***

**Prof. Daniela ENIU**

***Absolvent:***

**Diana-Bianca Irimie**

**2022**

## **Cuprins**

### **Partea Generală**

Capitolul 1: Introducere

Capitolul 2: Generalități despre radiații

- 2.1 Definiție, clasificarea, proprietățile radiațiilor
- 2.2 Interacțiunea radiațiilor cu substanța
- 2.3 Interacțiunea radiațiilor cu materia vie
- 2.4 Utilizarea radiațiilor în medicină. Importanța radiațiilor în radioterapie

Capitolul 3: Radioterapia. Generalități

- 3.1 Caracteristici generale ale radioterapiei
- 3.2 Avantajele și dezavantajele radioterapiei
- 3.3 Efectele radioterapiei
- 3.4 Răspunsul celulelor la efectul iradierii

Capitolul 4: Biomateriale cu posibile aplicații în radioterapie

- 4.1 Caracteristici generale ale biomaterialelor
- 4.2 Aplicabilitatea biomaterialelor în radioterapie

### **Partea Specială**

Capitolul 5. Introducere

Capitolul 6. Biomateriale. Obținerea și prelucrarea fizică a sticlelor

alumino-silicate cu pământuri rare. Biomateriale.

- 6.1. Etapele pregătirii biomaterialelor.
- 6.2. Elemente componente și fabricarea sticlelor REAS pentru administrarea clinică.
  - 6.2.1. Topirea sticlei.
  - 6.2.2. Realizarea pudrei, sfericizarea granulelor și alegerea microsferelor rezultate.
  - 6.2.3. Stimularea neutronică și procesele fizice importante în posibila utilizarea clinică.

Capitolul 7. Analiza imagistică prin rezonanță magnetică a sistemelor  
vitroase  $\text{HoO}_3\text{-Al}_2\text{O}_3\text{-SiO}_2$ .

7.1. Exercițiu experimental asupra sistemelor vitroase  
 $\text{HoO}_3\text{-Al}_2\text{O}_3\text{-SiO}_2$  în urma introducerii ionilor de  $\text{Gd}^{3+}$ .

Capitolul 8. Rezultate și discuții.

Capitolul 9. Concluzii.

Bibliografie

# **Partea Generală**

## **Capitolul 1**

### **Introducere**

Cancerul, o boală frecventă a secolului nostru, se descrie printr-o diviziune necontrolată a celulelor rezultând un anumit tip de celule care se pot unii, formând tumori sau pot afecta fie organe, fie sistemul imunitar și împiedică funcționarea corespunzătoare a organismului [1]. Ca în orice boală și în cancer există anumiți factori de risc cum ar fi consumul exagerat de alcool, obezitatea, fumatul, mutațiile genetice ori dezechilibrul hormonal precum și vârsta [2]. În ceea ce privește tumorile acestea se împart în trei categorii: benigne, maligne, și tumori precanceroase.

Tumorile benigne sunt acele tumori care au un contur net și regulat, formă de obicei rotundă sau ovală, neinfiltrative, cresc lent și nu se răspândesc în organism spre deosebire de tumorile maligne care au capacitatea de a migra de la locul inițial apariției lor în întreg organism reușind chiar să afecteze mai multe organe în același timp sub formă de metastaze.

Dacă tumorile benigne aveau specifice caracterele menționate mai sus, tumorile maligne sunt recunoscute după forma neregulată, invadează țesuturile din jur dar și cele la distanță, au o creștere rapidă iar simptomele de cele mai multe ori apar în stadii avansate ale bolii.

Tumorile precanceroase sau tumorile cu posibil efect malign sunt reprezentate de acele tumori care inițial au caractere benigne, dar rezultă ca fiind maligne [12].

Una dintre principalele metode de tratament curativ a cancerului este radioterapia. Această metodă folosește radiații cu scopul de a distruge materialul genetic al celulelor canceroase din organism printr-un aparat numit accelerator liniar ce permite efectuarea a două tipuri principale de radioterapie: externă și internă, în funcție de locul în care este situată sursa, adică în exteriorul tumorii sau în interiorul ei. De asemenea poate

fi folosită și printr-o asociere cu anumite biomateriale, care legate prin procese fizice si chimice, de substanța radioactivă ajung ținut în tumoră fără să se mai iradieze și țesuturile țesuturile sănătoase din jur.

## Capitolul 2

### Generalități despre radiații

#### 2.1 Definiție, clasificarea, proprietățile radiațiilor

Radiația este o formă de energie care pornește de la o sursă și se propagă în mediul înconjurător. Se poate emite energie sub formă de undă sau sub formă de corpuscul.

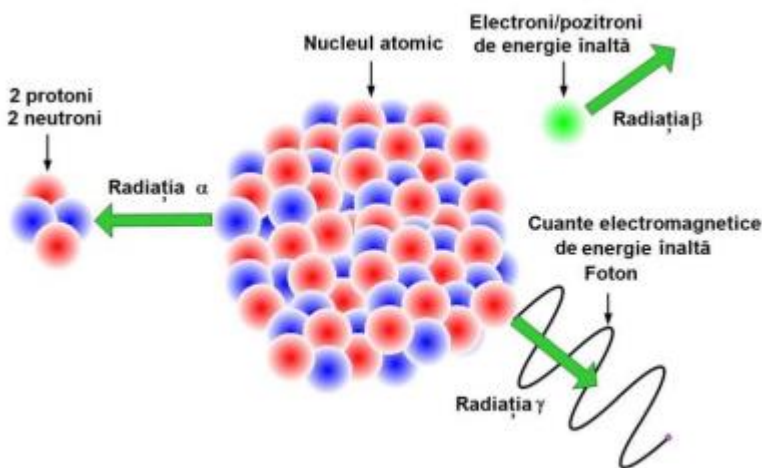


Fig.1 [3] Emiterea de energie a atomului radioactiv

După natura lor, radiațiile se împart în două categorii: corpusculare și electromagnetice.

Radiațiile corpusculare care pot fi neutre sau încărcate electric sunt formate din particule de substanță cu o anumită energie cinetică.

Radiațiile corpusculare încărcate electric sunt reprezentate de particule  $\alpha$  (alfa),  $\beta^-$ ,  $\beta^+$  și protonii.

Particulele  $\alpha$  sau nuclee de heliu rezultă din dezintegrarea radioactivă de tip alfa și sunt formate din doi protoni și doi neutroni ce se află în strânsă legătură printr-o particulă identică cu un nucleu de heliu. Masa lor este egală cu patru unități atomice de masă, sunt o formă de radiație ionizantă iar datorită pozitivității sarcinilor electrice sunt deviate în câmp electric și magnetic [12].

Particulele  $\beta^-$  sau electronii rezultă prin dezintegrare radioactivă de tip beta minus, iar în urma acestui proces un nucleu atomic emite particule beta care au sarcină elementară negativă și un număr de masă 0, masa lor fiind egală cu 1/1840 unități atomice de masă și sunt deviate în sens opus direcției de deviere a particulelor  $\alpha$  în câmp electric și magnetic datorită sarcinilor electrice negative [12].

Particulele  $\beta^+$  sau pozitronii rezultă prin dezintegrare beta plus sau prin generare de perechi. Reacțiile  $\beta^+$  au energia atomului inițial mai mică decât energia atomului inițial și nu au o cantitate de energie inițială deci se produc doar în nuclee radioactive artificiale [12].

Protonii sau nucleele de hidrogen sunt componente subatomice din nucleele tuturor atomilor având masă și sarcină electrică pozitivă [12].

Radiațiile corpusculare neutre din punct de vedere electric sunt reprezentate de neutroni.

Neutronii sau particulele elementare nucleare cu masă 1 provin mai mult din procesele fisiune ale U-235, U-238, Pu-239, și mai pot fi eliberați spontan de un număr foarte mic de nuclizi.

Clasificarea radiațiilor electromagnetice se realizează cu ajutorul spectrului de radiație care în funcție de lungimea de undă sau frecvență, pune la capătul inferior al spectrului undele radio și microundele care au lungimea de undă cea mai mare.



Radiațiile electromagnetice sunt cele mai utilizate radiații electromagnetice în medicină și în experimentele biologice. Cele mai folosite radiații electromagnetice în medicină sunt radiațiile X (Roentgen) și  $\gamma$  (Gamma) care au proprietăți asemănătoare dar origine diferită: radiațiile X au natură extranucleară, produse în acceleratoare lineare ce accelerează electronii la un nivel înalt de energie, cu ajutorul unor instalații electrice, care pe urmă sunt stopați de o țintă formată dintr-un material dens și doar o parte din energia cinetică a electronilor este transformată în radiație X; radiația  $\gamma$  are origine nucleară și este emisă în cursul procesului de dezintegrare de către nucleul radioactiv. O caracteristică importantă a radiației  $\gamma$  este lungimea de undă foarte scurtă și de asemenea faptul că nu este deviată în câmp electric sau magnetic și apare de obicei împreună cu radiația  $\alpha$  și  $\beta$ .

Proprietățile radiațiilor ionizante se pot evidenția sub două aspecte: de undă și cel corpuscular. Prin aspectul de undă înțelegem fenomene legate de propagarea radiației, de reflexie și refracția lor și de interferență iar prin aspectul de corpuscular privim radiațiile X ca un flux de fotoni (particule fără masă de repaus, ce transportă fiecare, o cantitate de energie) sau pachete de energie (rup legăturile chimice și pot provoca moarte celulară).

Principala diferență între radiațiile ionizante și cele non-ionizante este dată de către mărimea pachetelor de energie. Atât radiațiile corpusculare cât și cele electromagnetice prezintă o serie de proprietăți comune precum: deplasarea cu viteză foarte mare și pătrunderea în materiale la diferite adâncimi, invizibilitatea.

## **2.2 Interacțiunea radiațiilor cu substanța**

Radiațiile interacționează cu substanța prin anumite procese fizice rezultând niște fenomene specifice, unele aplicabile și în medicină(radiodiagnostic și radioterapie).

Principala interacțiune a radiațiilor cu substanța este ionizarea atomilor mediului cu care interacționează. Actul elementar de interacțiune a unei radiații incidente cu electronul unui atom, prin care electronul încărcat negativ preia energie de la radiația incidentă, putând fi expulzat din atom, lasă atomul cu o sarcină electrică pozitivă. Dacă atomul face parte dintr-o moleculă, atunci prin smulgerea unui electron, molecula respectivă rămâne încărcată pozitiv.

Ionizarea este procesul prin care o moleculă sau un atom, neutru din punct de vedere electric, se încarcă pozitiv, iar în urma acestui proces va numi ion pozitiv [12].

Radiațiile X și  $\gamma$  sunt și ele la rândul lor radiații ionizante datorită interacțiunii lor cu atomii substanțelor străbătute sau ionizate. De asemenea, formând limita superioară a spectrului de radiație, au frecvență foarte mare și lungime de undă foarte mică, adică au penetrabilitate.

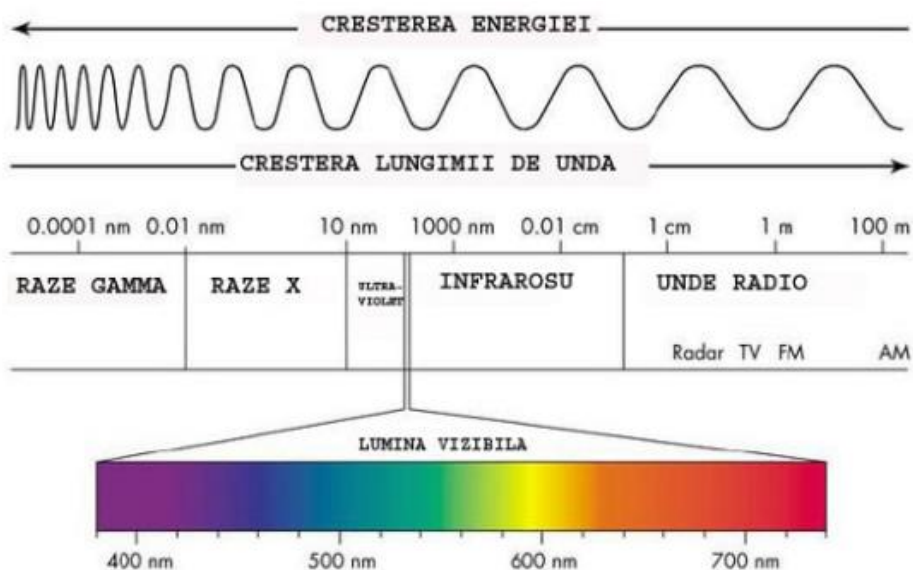


Fig. 2 [4] Spectru de radiații

În urma procesului de ionizare, radiațiile sunt absorbite în mediului pe care îl traversează, cedează energie și determină radicali liberi. Producții înalt reactivi sau radicalii liberi pot produce leziuni ale ADN-ului celulei.

În funcție de nivelul de energie a radiațiilor și de materialul absorbant procesele de absorbție diferă.

Efectul fotoelectric reprezintă absorbția completă a energiei unui foton de către un electron a altui atom. O parte din energie este alocată pentru eliberarea electronului de pe orbită și ruperea energiei și o parte este cedată sub formă de energie cinetică. Mișcarea electronilor de pe un înveliș pe altul este necesară pentru a ocupa locul liber lăsat în urmă de electronul expulzat de către un alt electron de pe un strat superficial și determină o schimbare a nivelului energetic. În urma acestei schimbări se emite un foton de radiație electromagnetică "caracteristică" având energie joasă de circa 0,5kV cu consecințe biologice neglijabile [12].

Efectul Compton apare la interacțiunea dintre un foton și un electron rezultând un electron de recul ce primește energia fotonului incident și un foton difuzat cu energie mai mică decât a celui incident. În urma ciocnirii energia, electronului de recul este suficientă pentru a produce ionizări [12].

Producerea de perechi se realizează prin ciocnirea unui foton cu un nucleu, în urma căreia energia fotonului dispărut este transformată în masă, adică se formează un pozitron și un electron [12].

### **2.3 Interacțiunea radiațiilor cu materia vie**

Prin interacțiunea radiațiilor cu materia vie apar fenomene asemănătoare cu procesele întâlnite la interacțiunea radiațiilor cu substanța, diferența dată fiind de producerea efectelor biologice (leziuni ale ADN-ului celular) întâlnite la interacțiunea cu materia vie [12].

Asupra organismului radiațiile ionizante acționează în trei moduri: acțiune directă, indirectă și la distanță [12].

Prin acțiunea directă a radiațiilor sunt lezate macromoleculele cu importanță vitală precum proteinele sau acizii nucleici prin degradări, modificări structurale sau apariția legăturilor intermoleculare. Probabilitatea radiolizei apei cu formare de radicali liberi (conțin un electron pe orbitalul exterior astfel devenind reactivi din punct de vedere chimic) este foarte mare, iar în mod sistemic celula poate fi asemănată unei soluții apoase. Pentru ca produșii de radioliză ai apei să aibă efecte biologice aceștia trebuie să poată difuza pe distanțe destul de mari și să aibă proprietăți chimice care să le permită să interacționeze rapid cu biomoleculele. Molecula sau atomul sunt stabili datorită numărului par de electroni ce au mișcări de spin pereche dar radicalii liberi au electroni în număr impar, sunt lipsiți de mișcarea de spin pereche, fapt ce le oferă un grad înalt de radioactivitate [3].

Tulburările metabolice prin efecte indirecte a radiațiilor pot duce la moartea celulelor, țesuturilor sau chiar a întregului organism ca o consecință a distrugerii anumitor molecule și componente organice. Toate aceste schimbări conduc la perturbarea proceselor de sinteză a proteinelor, nucleoproteinelor, anticorpilor, glicoproteinelor, hormonilor, etc. În plus toate aceste modificări specifice legate de structura sau rolul fiziologic pot apărea la nivelul fiecărui țesut, organ sau sistem [12],[3].

<b>EVENIMENT</b>	<b>TIMP</b>
Absorbția radiației	Timp 0
Ionizări și excitări; formarea perechilor de ioni	$10^{-6}$ - $10^{-18}$ secunde
Reacții determinate de ioni	$10^{-10}$ secunde
Reacții determinate de radicali liberi	$10^{-6}$ secunde
Modificări chimice, rupere legături	Secunde, minute, ore
Manifestări biologice ale iradierii	Ore, ani, generații

Tabel 1. [12]

Variatatea radiațiilor necesită impunerea unui sistem de măsurare a efectelor biologice ale radiațiilor cu unități de măsură și mărimi corespunzătoare.

Termenul de “doză” reprezintă mărimea care definește cantitatea de energie absorbită de către mediul traversat de radiații.

Doza absorbită (D) reprezintă cantitatea de energie absorbită în unitatea de masă, adică  $D=W/m$ , unde W reprezintă cantitatea de energie absorbită și m unitatea de masă.

Unitatea de măsură pentru doza absorbită în sistemul internațional este Gray (Gy) care corespunde unei energii cedate de un Joule (J) pe kilogram:  $1\text{Gy}=1\text{J/kg}$ .

Debitul dozei absorbate ( $d$ ) reprezintă doza absorbită raportată timpului de iradiere, adică  $d=D/t$ , unde  $D$  este doza absorbită și  $t$  este timpul de iradiere.

Doza echivalentă (echivalentul dozei) ( $H$ ) reprezintă efectul biologic al radiației asupra unui țesut și se măsoară în sistemul internațional în Sievert (Sv). Acest tip de doză este importantă fiind o unitate dozimetrică esențială în domeniul radioprotecției. Conform comisiei naționale pentru controlul activităților nucleare s-au emis norme fundamentale de securitate radiologică care precizează limitele optime de siguranță pentru protecția radiologică atât a personalului expus profesional cât și a pacienților (limita de doză pentru populație este de  $1\text{mSv}$  pe an [5], iar limita de doză pentru personalul expus profesional este de  $20\text{mSv}$  pe an [5]).

## **2.4 Utilizarea radiațiilor în medicină. Importanța radiațiilor în radioterapie.**

De-a lungul anilor, cu ajutorul radiațiilor au fost și sunt bine definite două mari ramuri ale radiologiei: radiodiagnostic și radioterapie. Tehnicile radiologice i-au parte în mod semnificativ în toate etapele îngrijirii pacienților cu cancer dar și la descoperirea precoce a stadiilor canceroase. Conform statisticilor Comisiei Europene, din 500 de milioane de proceduri efectuate anual cu radiații X pentru diagnostic, utilizate prin computer tomografie, radiologie convențională sau mamografie pentru planificarea și ghidarea tratamentelor, imagistica radiologică este cea mai des folosită ca formă de aplicare a radiațiilor ionizante [6].

Acțiunea radiațiilor asupra celulelor, atât tumorale cât și asupra celor sănătoase deteriorează ADN-ul celular. Când radiațiile au rol terapeutic și ajung sub diferite căi la nivelul celulelor tumorale, acestea nu mai cresc, nu se mai dezvoltă și nu se mai divid în mod normal, iar în timp celulele vor muri. Ciclul celular este foarte important deoarece radiațiile acționează întâi pe celulele care se află în faza de diviziune celulară activă și nu atât de rapid pe celulele aflate în repaus. Tipul și cantitatea de radiație care întâlnește celula dar și durata de timp necesară creșterii celulei afectează în mod direct cât și dacă celula va muri sau doar va fi deteriorată. Radiosensibilitatea este termenul care descrie probabilitatea ca celula să fie distrusă de radiații.

Este de știut că radioterapia distruge celulele canceroase dar afectează și celulele sănătoase ale țesuturilor normale din jur având efecte secundare nedorite.

Țesuturile care cresc rapid precum măduva osoasă, pielea sau mucoasa intestinală sunt adesea afectate imediat după începerea tratamentului radioterapeutic pe când nervii, țesutul mamar, parenchimul cerebral sau țesutul osos pot prezenta efecte secundare ulterioare [7].

Radioterapia sistemică folosește substanțe radioactive care se administrează fie intravenos fie per os pentru ca substanțele să ajungă și să se grupeze în cea mai mare parte în tumoră dar există și efecte nedorite asupra țesutului sănătos datorită traseului parcurs de substanțe până la nivelul tumorii. De aceea tratamentul cu radiații este întotdeauna pus în echilibru între a distruge cât mai mult celulele cancerigene și a diminua afectarea țesuturilor sănătoase pe cât de mult este posibil [8].

## **Capitolul 3**

### **Radioterapia. Generalități.**

#### **3.1. Caracteristici generale ale radioterapiei**

Radioterapia se realizează prin intermediul unor aparate sofisticate (acceleratoare liniare) care produc un fascicul de raze X de înaltă energie. Pacientul stă pe masă fie în decubit dorsal, ventral fie în semidecubit dorsal, sub aparat și fasciculul este îndreptat către locul cancerului [12].

Deoarece energia emisă de către acceleratoare nu poate face diferența între celulele tumorale și țesutul normal, câmpurile de radiații sunt planificate extrem de precis și detaliat pentru protejarea organelor vitale și a celor sănătoase, dar datorită evoluției constante a tehnologiei aparaturilor nou dezvoltate, în zilele noastre acestea sunt capabile să producă fascicule de radiații cu o energie foarte mare, ideală în tratament, menținută timp îndelungat la precizie maximă. Astfel leziunile cutanate întâlnite până acum în primele zile ale tratamentului radioterapeutic sunt foarte rare datorită noilor tehnologii [12].

Principalele tipuri de radioterapie sunt: radioterapia externă, radioterapie internă sau brahiterapia și radioterapia metabolică (cu izotopi). Scopul radioterapiei poate fi curativ, neoadjuvant preoperatorie (cu scopul reducerii tumorii primare), adjuvantă postoperatorie (sterilizarea patului tumoral, cu reducerea riscului de recidivă locală sau la distanță) și paliativă (decompresivă, hemostatică) [12].

Radioterapia externă este cea mai utilizată metodă de radioterapie la majoritatea pacienților cu cancer. Principiul radioterapiei externe se bazează pe emiterea de radiație eliberată dintr-o sursă externă corpului și direcționează către locul cancerului. Acest tip de radioterapie utilizează aparate cu raze X, mașini Cobalt-60, acceleratoare lineare, aparatura cu fascicul de protoni sau neutroni pentru tratamentul diverselor tipuri de tumori, inclusiv cele din zona cerebrală, ORL, pulmonară, colonului și



prostatai. În funcție de localizarea tumorii sunt utilizate radiații cu diferite nivele energetice. Radiațiile cu energie joasă nu penetrează mult organismul și sunt utilizate pentru tratarea tumorilor superficiale precum cancerul de piele, pe când radiațiile de înaltă energie pătrund în corp mai adânc și ele se folosesc pentru tratarea cancerelor profunde [12].

Radioterapia stereotactică, ramură a radioterapiei externe implică livrarea unor doze de radiații pe o zonă foarte mică din mai multe direcții diferite astfel încât fasciculele să converge asupra tumorii. În acest fel tumora este "atacată" cu o cantitate ideală de radiații necesară distrugerii ei dar și cu minimum de expunere a țesuturilor din jur. Radioterapia stereotactică este foarte utilă în tratarea tumorilor mici. Pacienților cărora li se administrează radioterapie externă nu simt tratamentul propriu-zis fiind minimum neinvaziv și nu necesită spitalizare îndelungată [12].

Sursele de radiație externă pot include radiații X, cobalt, fascicul de neutroni, radiochirurgie stereotactică, precum cuțitul gamma [9].

Radioterapia internă sau brahiterapia este cea de-a doua metodă radioterapeutică ce presupune plasarea radiațiilor prin diferite implanturi în tumoră sau cât mai aproape de ea. Introducerea implantului la locul potrivit nu este de obicei o procedură dureroasă iar în funcție de tipul de tumoră, implanturile folosite pot fi de mai multe tipuri: fire, ace, tuburi, tije, capsule, etc. Eficiența acestei tehnici în tratarea cancerelor de uter, vagin, col uterin, rect, zona oculară sau cea a gâtului și din regiunea craniană este deosebit de mare. În plus se folosește ocazional și pentru tratarea cancerelor de prostată, vezică urinară, plămâni, anus, sân sau de esofag [9].

Brahiterapia poate fi folosită cu o doză mare de radiații sau cu o doză scăzută de radiații. Brahiterapia cu doză mare de radiații presupune introducerea prin implant unei surse puternic radioactivă timp de câteva minute într-un interval de timp stabilit urmând apoi a fi îndepărtată după 10 până la 20 de minute. Acest proces se poate repeta, în funcție de

planul stabilit, de mai multe ori pe zi sau o dată pe zi timp de câteva săptămâni [8].

Persoanele cărora li se aplică această metodă rămân internate în spital dacă implantul este lăsat în organism timp îndelungat pentru un tratament eficient [8].

Brahiterapia cu doză mică de radiație presupune emiterea unei doze semnificativ mai mici de radiații pe o perioadă mai lungă de timp. Necesită spitalizare îndelungată deoarece implanturile vor fi lăsate în organism pe tot parcursul tratamentului [8].

În unele cazuri pentru a distruge celulele canceroase din jurul tumorii dar și ținut tumora radioterapia internă se poate combina cu cea externă pentru rezultate mult mai bune [9].

În funcție de diferitele locuri de plasare a radiațiilor în tumoră brahiterapia poate fi: interstițială, intracavitară (implantul se plasează în cavitățile posibil patologice precum uterul, vaginul sau laringele), intraluminală (implantul se introduce în interiorul lumenului organului), sau brahiterapie cu molecule marcate radioactiv ce se administrează intravenos [9].

### **3.2 Avantajele radioterapiei**

Tumorile sunt asociate cu populații celulare neechilibrate ce se înmulțesc foarte rapid, proliferarea depășind pierderile celulare. Grupările de celule tumorale propriu-zise respectă structura principală de organizare a țesuturilor, celulele tumorale fiind la rândul lor clonogenice, distribuite în diviziune sau și sunt eliminate sau mor, proces numit pierdere celulară [12].

În funcție de doza de radiație pe care tumorile o primesc, acestea răspund la iradiere prin mișcarea progresivă a volumului lor, completă sau nu. Din punct de vedere histologic, timpul necesar reducerii volumului

tumorii diferă foarte mult de la câteva ore în cazul limfoamelor la câteva zile precum carcinoamele nediferențiate sau chiar săptămâni sau luni pentru adenocarcinoame [12].

Avantajele radioterapiei includ diferiți factori legați atât de tumoră în sine cât și de starea pacientului [10].

Principalul avantaj al radioterapiei este moartea unor proporții cantitative din celulele tumorale; se obține un procent destul de mare al morții celulare astfel încât dacă totuși rămân în urmă celule canceroase radiația poate fi folosită pentru a le îndepărta. De asemenea un alt avantaj al radioterapiei constă în micșorarea tumorii de la statutul de nerezecabil chirurgical la cel de rezecabil chirurgical cu ajutorul iradierii periferiei tumorale [10].

Un alt avantaj este reprezentat de siguranța relativă a pacientului în ceea ce privește radiația. Aceasta se poate elibera fie extern, fie prin brahiterapie, fiind o procedură neinvazivă și care, uneori, nu necesită spitalizare [10].

Totodată radioterapia cu o sursă internă de radiație vine cu un avantaj în diminuarea iradierii țesuturilor învecinate tumorii. Folosirea unor biomateriale cu posibile aplicații în radioterapie precum sticlele radioterapeutice ce se administrează în doză mult mai mare sporesc eficiența iradierii.

### **3.3 Efectele radioterapiei**

Expunerea pe diferite intervale de timp, de la câteva microsecunde până la o expunere întinsă pe mai mulți ani, trebuie văzută ca o succesiune de evenimente a efectelor iradierii asupra celulelor organismului uman [12].

În mod fiziologic între producere și pierderi celulare există întotdeauna un echilibru, iar răspunsul la orice agent extern care provoacă injurii

asupra celulei este condiționat de radiosensibilitatea celulară intrinsecă, de cinetica de proliferare și de organizarea celulelor în țesuturi [12].

Există o relație continuă între doza de iradiere și moartea celulară pentru efectele celulare ale iradierii dar nu se observă niciun efect până la depășirea unui prag al dozei pentru țesuturi. Motivul este că severitatea leziunilor devine evidentă numai atunci când un număr mare de celule este distrus. Pentru fiecare tip de țesut, doza prag și intervalul de timp potrivit leziunilor clinice sunt specifice. Leziunile devin evidente din punct de vedere clinic rapid în țesuturi cu o mișcare de proliferare mare în care predomină moartea celulară mitotică, precum în epiteliul intestinal sau măduva osoasă unde leziunile se observă în decursul orelor pe parcursul câtorva zile [12].

Efectele radioterapiei se clasifică în funcție de timp în efecte acute (apar imediat sau la scurt timp după expunere) și tardive (cronice, apar la un interval de timp mai mare după expunere) sau din punct de vedere al radiobiologiei în efecte stocastice și deterministice [12].

Reacțiile sau efectele acute apar ca rezultat al morții unui număr considerabil de celule provenite din țesuturi cu rată mare de proliferare. Exemple de organe precum epiteliul intestinal, pielea sau măduva osoasă au intervalul de apariție a efectelor acute în strânsă concordanță cu durata de viață mică a celulelor. Opus reacțiilor acute se regăsesc reacțiile tardive care manifestă sechele ale iradierii la nivelul rinichilor, măduvei spinării sau plămânului deoarece sunt țesuturi cu activitate proliferativă redusă. Aceste reacții sunt evidente după o perioadă de latență îndelungată și nu se repara complet niciodată spre deosebire de reacțiile acute care sunt complet reversibile. Toate reacțiile apărute la un interval mai mare de 90 de zile de la începutul radioterapiei se consideră reacții tardive. Un tip particular de reacție tardivă este efectul consecvențial care se instalează după iradierea mare din cancerele ORL ce debutează cu

efecte acute prelungite urmate de transformarea în ulceratie cronică și în final necroza mucoasei [12].

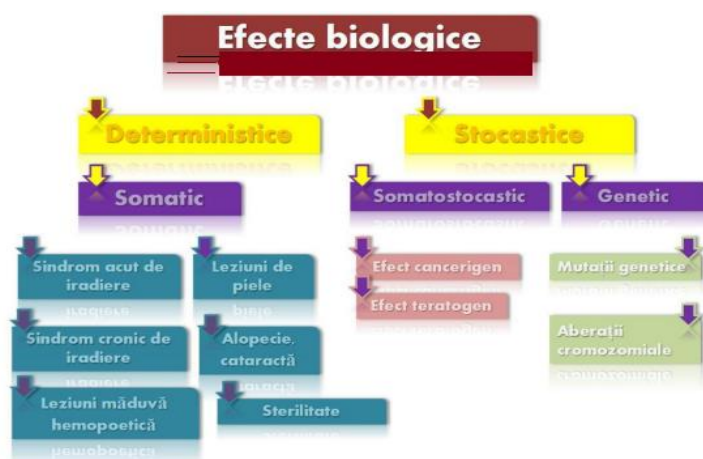


Fig. 3 [11]

Efectele deterministice apăreau mai frecvent sub formă de anemii sau leziuni cutanate la începutul utilizării radioterapiei, astăzi fiind mai rare datorită evoluției radioprotecției [11]. Clasificarea efectelor deterministice este împărțită în: sindromul acut de iradiere și sindromul cronic de iradiere.

Sindromul acut de iradiere apare într-un interval scurt de timp de la debutul radioterapiei în expunerea la doză ridicată unică sau repetată a segmentului dorit. Astfel dacă cu o doză de 0,25 Gy iradiem întregul corp vor apărea modificări hematologice reversibile (leucopenia). Crescând doza la 1Gy apar semnele bolii de iradiere acută, iar la 2 Gy aproape se produce moartea seriei hematologice. La peste 10 Gy apare coma profundă [11].

Boala de iradiere acută a întregului organism apare în cazuri excepționale de iradiere accidentală întregului organism. Incipient se manifestă prin fenomene nervoase: stare alterată, adinamie, inapetență

urmată de o perioadă scurtă de remisiune apoi de o stare ce se poate caracteriza prin 3 sindroame:

1. Sindromul hematologic în care doza este cuprinsă între 1 Gy-10Gy
2. Sindromul gastrointestinal în care doza este cuprinsă între 10 Gy-100 Gy
3. Sindromul neuro-vascular în care doza depășește 100 Gy [11].

Efectele stocastice se datorează unor modificări de la nivelul ADN-ului celular și ale proliferărilor maligne. Efectele stocastice sunt de 2 tipuri: efecte stomatostocastice (efecte teratogene) și efecte genetice (mutațiile genetice) [11].

### **3.4 Răspunsul celulelor la efectul iradierii**

Multiple efecte ale iradierii au fost constatate încă de la începutul utilizării radiațiilor X în medicină. Primele simptome analizate au fost eritemul cutanat și reacțiile mucoasei urmând ca mai apoi, încă de acum 100 de ani și până în prezent să se publice diferite articole cu privire la răspunsul celular la iradiere [12].

Efectele celulare ale iradierii pot apărea în diferite stadii ale ciclului celular:

- Posibila întârziere a diviziunii celulare (întârziere mitotică)
- În interfază celula iradiată posibil să moară înainte de diviziune (moarte în interfază)
- În mitoză celula iradiată poate muri (moarte reproductivă) [12].

Primul tip de răspuns celular la efectul iradierii urmărește mitoza. Într-o populație oarecare de celule un anumit procent se află în diviziune în orice moment, drept pentru care indexul mitotic (raportul dintre celulele în diviziune la un moment dat și numărul total de celule) rămâne constant datorită unor

celule care termină mitoză iar altele încep profaza. Iradierea modifică indexul mitotic în diferite momente ale ciclului celular, având ca efect scăderea acestuia, rezultând împiedicarea celulelor de a intra în mitoză. Excesul mitotic este un fenomen care compensează întârzierea intrării unui procent mare de celule în mitoză atunci când doza de iradiere este suficient de mică. De asemenea excesul mitotic reprezintă capacitatea celulelor de a realiza un proces reversibil, mai exact de compensarea blocării iradierii în diferite faze ale ciclului celular. În esență iradierea acționează selectiv pe celulele aflate în fază de diviziune sau de sinteză a ADN-ului afectând progresia lor spre mitoză [12].

Moartea în interfază reprezintă un al doilea tip de răspuns celular la iradierea ce presupune moartea celulei înaintea intrării în mitoză. Celulele care nu se divid, cu o durată de viață mai lungă (celule nervoase mature) Dar și celulele stem din măduva hematogenă și celulele neoplazice sunt afectate de moartea în interfază. Nu este elucidată pe deplin relația doza de iradiere și moartea în interfază pentru diferitele tipuri de celule dar s-a observat că limfocitele mor la doze de iradiere neobișnuit de mici. Acest tip de moarte celulară se mai numește și apoptoză, fiind o moarte celulară programat și nu este dependentă de iradiere [12].

Un al treilea tip de răspuns celular la iradiere este moartea reproductivă, care reprezintă incapacitatea celulei de a susține diviziuni repetate dobândite în urma iradierii. În strânsă relație legată de leziunile ADN-ului se află diviziunea celulară, care dacă se identifică leziuni la nivel cromozomial, acestea sunt responsabile de moartea celulară. De obicei majoritatea acestor leziuni sunt reparate, dar dacă nu, celula moare.

Tipurile de leziuni induse de iradiere se raportează la proliferarea celulară. Aceste leziuni se clasifică după gradul de afectare în:

- Leziuni neletale
- Leziuni subletale (pot fi reparate)

- Leziuni potențial letale (pot fi reparate doar dacă celula nu se află în stare de diviziune)
- Leziuni letale (moarte celulară, ireversibilă) [12].

Leziunile neletale rezultă când celulele iradiate rămân viabile, proliferază dar suferă mutații care se transmit urmașilor. Se produce datorită iradierii o instabilitate genomică care poate precede apariția cancerelor induse de radiații [12].

Leziunile subletale apar în urma iradierii cu doze mici, la scurt timp după aceasta. Sunt leziuni care, în mod normal sunt reparate imediat după iradiere redobândind toate caracteristicile primare, dar nu se pot repara când după prima fracțiune de iradiere survine o altă fracțiune care conduce spre noi leziuni [12].

Leziunile potențial letale apar doar în mitoză și afectează celulele cu leziuni nereparate între iradiere și mitoză următoare, drept pentru care celulele mor. La acest nivel celulele sunt mai puțin sensibile la iradiere dacă nu sunt active mitotic, dar care ele însuși pot determina distrugerea celulară datorită stării lor [12].

Leziunile letale sunt ireversibile și determină moartea celulei [12].

## **Capitolul 4. Biomateriale cu posibile aplicații în radioterapie**

### **4.1 Caracteristici generale ale biomaterialelor**

Unele biomateriale, precum sticlele utilizabile în radioterapie se numesc sticle radioterapeutice. Acestea se obțin după activarea cu neutroni, urmând ca mai apoi să dobândească capacitatea de a emite radiații  $\beta$  sau  $\gamma$  folosite în tratamentul tumorilor.

Radioterapia, se poate realiza în două moduri: externă și internă. Iradierea externă, cu fascicul de radiație de energie  $\gamma$ , adesea provoacă și distrugerea țesutului sănătos. Pentru acest tip de radioterapie este necesară o radiație cu energie înaltă, radiația  $\beta$  având energie scăzută,



nu este potrivită deoarece nu reușește să pătrundă până la nivelul tumorilor profunde.

Pentru iradierea externă a tumorilor maligne ne confruntăm cu multiple limitări în ceea ce privește doza maximă de iradiere deoarece nu este sănătos pentru organism o valoare mult crescută a dozei de iradiere, doză necesară distrugerii tumorii, dar nici o doză mult scăzută nu este eficientă, astfel iradierea devine inutilă.

Pentru a avea o iradiere cât mai localizată, mai precisă și cu eficacitate bună s-a recurs la folosirea sticlelor radiofarmaceutice. În utilizarea lor se poate folosi o doză de iradiere a tumorii mult mai mare ( $>10.000$  rads) îmbunătățind astfel iradierea.

Pentru a putea ajunge la nivelul tumorii, sticlele radioactive sunt esențiale în transportul substanței, iar pentru ca acest proces să poată fi folosit în radioterapie, ele trebuie să satisfacă următoarele cerințe:

- Conținutul lor trebuie să fie biocompatibil și netoxic
- Pe durata radioactivității lor, ele trebuie să fie insolubile
- Puritatea lor chimică trebuie să fie într-un procent mare.

În cerințele menționate mai sus se încadrează foarte bine următoarele sticle alumino-silicate bogate în conținut de Ytriu (Y) sau ioni de pământuri rare (PR) precum: Holmiu (Ho), Samariu (Sm) sau Dysprosiu (Dy). Un avantaj a acestor elemente este că radioizotopii  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{153}\text{Sm}$ ,  $^{166}\text{Ho}$ , în ultima parte a procesului de prelucrare sunt activați de către neutroni, deci, în tot restul procesului de producție nu se folosesc materiale de protecție speciale.

La începutul studiilor, în experimentele clinice efectuate timp de 5 ani asupra sticlelor alumino-silicate cu Ytriu (Yas) acestea au avut un mare succes. Sticlele alumino-silicate cu Ytriu regăsite la ora actuală în comerț au formă sferică și se folosesc în diferite numere de la 1 la 15 milioane în funcție de doza de iradiere necesară în tratamentul tumorilor hepatice.

Diametrul lor este de 15-35 $\mu$ m, cu un timp de înjumătățire de 64,1h, sunt injectate în artera hepatică, cale principală pentru aprovizionarea ficatului cu sânge astfel ajung în tumoră aproximativ 80% din valoarea injectată inițial.

## **4.2 Aplicabilitatea biomaterialelor în radioterapie**

Utilizările terapeutice ale sticlelor radioterapeutice alumino-silicate adesea sunt folosite pentru tratamentul tumorilor maligne hepato-celulare. Se folosesc microsferile alumino-silicate cu Ytriu (YAS), cele care au un diametru cuprins între 20 și 30  $\mu$ m. Acestea sunt injectate cu ajutorul unui cateter introdus în artera hepatică, în doze foarte mari (până la aproximativ 15.000 rads) într-un număr de 2,5-10 milioane de microsferi. Ele, odată injectate în ficat, ajung la nivelul patului capilar al tumorii fără pierderi remarcabile de radiație. Pentru acest tip de tratament cei mai optimi sunt radionuclizii  $^{90}\text{Y}$  rezultați în urma activării de către neutroni, având un timp de înjumătățire mare. În mod normal, țesutul hepatic sănătos are o rezistență crescută la iradierea cu radiație  $\beta$  internă decât la cea externă, astfel s-a observat ca doza receptată de către tumora hepatică este de 32.000 rad, iar doza receptată de la restul țesutului hepatic normal este de doar 2.200 rad [37].

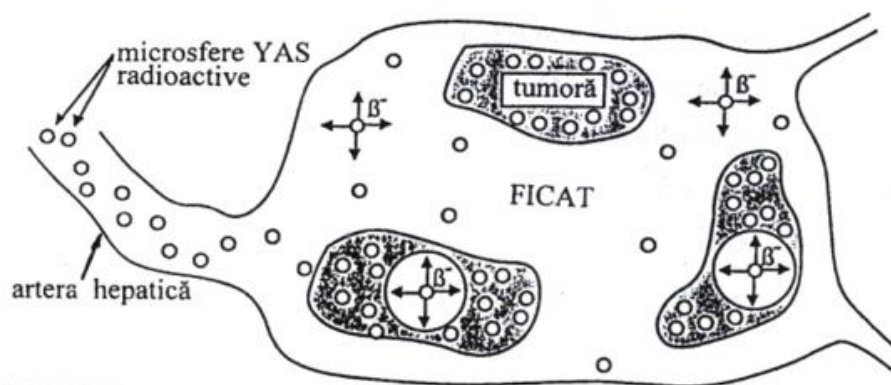


Fig. 4 [37]

În prezent se studiază și utilizarea microsferelor radioterapeutice în tratamentul diferitelor tumori, altele decât cele hepatice. S-au folosit microsfere radioactive precum  $^{166}\text{Ho}$ ,  $\text{Mg}$  și alumino-silicați, având un diametru de  $2,5\ \mu\text{m}$  care s-au injectat în tumori mamare umane induse unui grup de 3 șoricei fără păr, toți 3 având tumorile identice [37].

## **Partea Specială**

## Capitolul 5. Introducere

Studiul pe care l-am realizat a fost făcut împreună cu o echipă de cercetători din cadrul Facultății de Fizică Babeș-Bolyai din Cluj-Napoca (formată din studenți și fizicieni) și cadre didactice ale Facultății de Medicină Iuliu Hațieganu din Cluj-Napoca. M-am alăturat acestui colectiv care studiază metode noi și moderne de tratament care ar putea fi utilizate în terapia cancerului, metode în care se folosesc biomateriale care au ca scop iradierea locală a țesuturilor tumorale.

În tratamentul radioterapeutic, iradierea externă care utilizează radiație  $\gamma$  (gamma), cu penetrabilitate și energie mare, în mod frecvent provoacă distrugerea țesutului sănătos din jurul tumorii, dar și a țesutului pe care îl întâlnește pe parcursul penetrării până la nivelul tumorii. De asemenea apar și limitări în ceea ce privește maximul dozei de iradiere. Pentru valorile prea mari ale dozei, ne confruntăm cu o valoare prea mare de iradiere la nivelul țesutului sănătos și nu a celui tumoral, iar în același timp o doză prea mică de iradiere, corespunzătoare țesutului sănătos scade eficacitatea distrugerii prin iradiere a celui malign [14],[15].

Cu ajutorul materialelor oxidice, mai exact a sticlelor radioactive s-a recurs, în cadrul studiilor, la iradierea internă. Pentru a distruge prin iradiere diferite tumori, divers localizate în organism s-au folosit sticle radioterapeutice in situ. Acestea vizează scăderea iradierii organelor și țesutului sănătos dar și o localizare exactă a radiațiilor ce permite controlul iradierii în scopul distrugerii tumorii. [14],[15].

Totodată, bine fixați sunt radionuclizii în sistemele de matrici oxidice vitroase [16],[17] ceea ce consolidează pe un interval de timp localizarea lor într-un volum urmărit. Deci, având aceste informații, doza administrată poate crește la 100 Gy, față de limita maximă din iradierea externă de 30 Gy, astfel obținând intensificarea eficienței iradierii. [14],[15]. În același

timp, biomaterialul intrând în contact direct cu țesutul care urmează să fie iradiat, reduce foarte mult afectarea țesuturilor sănătoase din jurul tumorii. Teoretic, această metodă de iradiere ar fi una eficientă și totodată ar reduce inconvenientele metodelor clasice de iradiere ale tumorilor. Ceea ce studiază colectivul căruia m-am alăturat sunt proprietățile fizico-chimice ale acestor biomateriale, eventualele modificări structurale, biocompatibilitatea lor, gradul de toxicitate, precum și durabilitatea lor (să nu existe pierderi de masă atunci când ajung în țesuturi).

## **Capitolul 6. Obținerea și prelucrarea fizică a sticlelor alumino-silicate cu pământuri rare. Biomateriale**

### **6.1. Etapele pregătirii biomaterialelor**

Pentru o localizare cât mai precisă a radiației ionizante la nivelul tumorii s-au încercat diferite metode, astfel s-au obținut sticlele radioactive esențiale în transportul substanței către tumoră. Pentru o posibilă administrare în organismul uman, prin diferite metode clinice: intra-venos, de cele mai multe ori sau per-os, sticlele radioactive cu posibilă utilizare în radioterapie trebuie să îndeplinească simultan trei condiții:

- Conținutul lor trebuie să fie biocompatibil și netoxic;
- Pe durata radioactivității lor ele trebuie să fie insolubile;
- Puritatea lor chimică să fie într-un procent mare.

Caracteristicile descrise mai sus, sunt cel mai bine satisfăcute de sticlele alumino-silicate cu conținut de Ytriu sau adesea sunt folosite elemente ale pământurilor rare (PR) precum: Holmiu (Ho), Dysprosiu(Dy), Samariu (Sm). Pentru ca aceste sticle să devină radioactive este necesar să fie activate (bombardate) cu neutroni, iar o proprietate foarte

importantă a radioizotopilor  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{166}\text{Ho}$ ,  $^{165}\text{Dy}$  este că aceștia devin radioactivi la finalul procesului de prelucrare și astfel se mărește radioprotecția personalului, materialele de protecție fiind necesare doar în ultima etapă a prelucrării. S-a constatat că celelalte elemente care intră în compoziția sticlelor nu emit radiații. În compoziția sticlelor alumino-silicate cu ioni ai pământurilor rare (REAS) în general se adaugă 4 elemente: oxigen, aluminiu, siliciu, ytriu sau un alt element de pământ rar dintre cele menționate mai sus. Sticlele REAS nu conțin elemente alcaline ci aluminiu și siliciu ce le oferă o proprietate foarte importantă și anume le întărește stabilitatea chimică ridicată în mediul biologic. Totodată, importanța acestei proprietăți este remarcabilă și în lichidele fiziologice deoarece împiedică împrăștierea radioizotopilor din mijlocul tumorii în restul organismului înainte de încetarea radioactivității lor. Pentru a cunoaște cu exactitate pământul rar ar putea fi folosit în procesul radioterapeutic se realizează o evaluare a mediului și a parcursului radiației  $\beta$  emise de radioizotopul corespunzător pentru a fi optim organului bolnav (Tabel 2) [18],[19].

Izotopul stabil	Abundența (%)	Radio-izotopul	$T_{1/2}$ (ore)	Parcurs mediu (mm)	Parcurs maxim (mm)	$E_{\beta}$ (MeV)
Sm-152	26.8	Sm-153	46,3	1,1	3,3	0.80
Dy-164	28.2	Dy-165	2,3	1,9	5,8	1.29
Ho-165	100	Ho-166	26,8	2.9	8,7	1.84
Y-89	100	Y-90	64,1	2,5	10,3	2.27

**Tabel 2.** [19]

## 6.2. Elemente componente și fabricarea sticlelor REAS pentru administrarea clinică

Diferite concentrații ale pământurilor rare Y, Ho, Sm pot produce sticlele REAS. Compușii alumino-silicați separați au fost elementul cheie de la baza preparării sticlelor, iar celelalte materiale parte din compoziția acestora se topesc în jurul temperaturii de 1500-1600°C. După cum am precizat și în capitolul anterior, este foarte importantă alegerea corespunzătoare a tipului de material în funcție de organul afectat. De aceea putem spune că un avantaj major al posibilului tratament cu sticle REAS este reprezentat de flexibilitatea acestora.

În cazul în care este nevoie de creșterea sau suplimentarea dozei de radiație  $\gamma$  în posibilul tratament radioterapeutic se folosesc  $^{24}\text{Na}$ ,  $^{42}\text{K}$  sau  $^{32}\text{P}$  care prin activarea cu neutroni emit radiație  $\gamma$  și pot fi alăturați matricei alumino-silicate. Caracteristicile următoare pot susține posibila utilizare a sticlelor REAS în tratamentul radioterapeutic:

- După activarea aluminiului, siliciului sau oxigenului riscul de producere a radioizotopilor nedoriti este zero;
- Nu sunt solubile în organism și au o stabilitate chimică mare;
- Particulele de sticlă se pot sfericiza ușor. Este importantă forma sferică atunci când biomaterialele se introduc în organism prin vasele de sânge. De exemplu, în cazul tumorilor hepatice se introduc prin intermediul arterei hepatice și este necesară o formă sferică de anumite dimensiuni.

Puritatea unui material obținut în laborator nu este și nu va fi niciodată de 100%. Este necesar ca elementele componente ale sticlelor să fie foarte pure, astfel că impuritățile rămase nu trebuie activate de către neutroni. Compoziția sticlelor REAS poate fi alcătuită din cantități mari de până la 30 moli/% sau 70% din greutatea de oxizi de pământuri rare cu multiple aplicații în domeniul radioterapeutic.



Radionuclizii sunt izotopii radioactivi care au 3 proprietăți nucleare importante și anume: tipul de înjumătățire, tipul, energia și gama de energie ionizantă transmisă.

Fabricarea sticlelor presupune un proces complex format din 4 etape importante: topirea sticlei, formarea microsferelor, dimensionarea lor și activarea cu neutroni (în ultima etapă de fabricație).

### **6.2.1. Topirea sticlei**

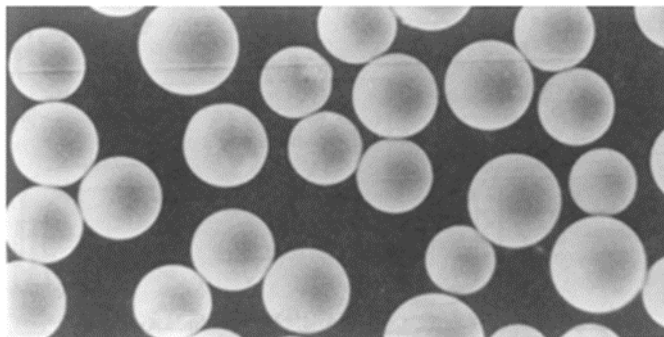
Topirea unor compoziții omogene care conțin pulberi oxidici de puritate foarte mare în creuzete de platină formează sticlele REAS. Conțin deci, materiale alumino-silicate și în plus un element de pământ rar care urmează să devină radioactiv.

Topirea acestora are loc la o temperatură de 1500-1650°C, urmând ca această topitură să fie ținută constant la această temperatură pentru un interval de timp de 6-12 ore, ceea ce înseamnă că este supusă unui tratament termic. Se păstrează la această temperatură pentru a se evacua bulele de aer urmând ca apoi amestecul chimic omogen să se aducă la temperatura camerei. Fragmentele de sticlă obținute urmează să fie mai departe prelucrate pentru a se obține mici sfere.

### **6.2.2. Realizarea pudrei, sfericizareag granulelor și alegerea microsferelor obținute**

Prin pudră înțelegem în acest context un bloc masiv de sticlă, bloc obținut în urma răcirii la temperatura camerei a topiturii, care prin procese fizice este zdrobit obținându-se astfel o pudră cu granule de diferite dimensiuni. Pasul următor este de a trece materialul obținut printr-o flacăra de oxigen iar în urma acțiunii forțelor de tensiune superficială se obțin microsferele dorite de dimensiuni diferite. Este favorizată această

formă de microsferă, deoarece diametrul lor (1-50 $\mu$ m) poate fi ușor controlat și au o suprafață netedă evidențiată în figura 5. Microsferele obținute se colectează într-un cilindru de inox.



**Fig. 5** Microsfere de sticlă alumino-silicate cu Ytriu cu posibilă utilizare în radioterapie [13].

### **6.2.3. Activarea (bombardarea) neutronică și procesele fizice importante în posibila utilizare clinică**

Prin introducerea într-un reactor nuclear și bombardarea cu neutroni a sticlelor REAS, acestea devin radioactive. După cum am precizat și anterior, această stimulare electronică are loc ca ultimă etapă în procesul lor de fabricație, motiv pentru care precauțiunile și cheltuielile inutile sunt evitate, iar expunerea la radiație ionizantă este limitată.

Curie (Ci) sau Becquerel (Bq) sunt unitățile de măsură în sistemul internațional pentru radioactivitate

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

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

Pe parcursul iradierii activitatea radionuclizilor atinge o valoare maximă, apoi scade cu o rapiditate identică de cum a fost produsă. După acest proces de saturare, activitatea rămâne constantă, până la momentul eliminării sticlelor din reactor, apoi începe să scadă radioactivitatea [15].

Deoarece există radioactivitate este important ca aceasta să fie măsurată dozimetric și să se efectueze studii asupra efectelor radiațiilor ionizante produse de către sticlele REAS în mediul introdus dar și efectele asupra țesutului din jur [20],[21],[22],[23],[24].

Doza absorbită (D) este energia eliberată de către sticlele REAS unui țesut prin radiație ionizantă. Aceasta poate fi determinată cu ajutorul datelor nucleare ale radionuclizilor de pământuri rare dar și din datele biologice.[21],[22],[23],[24],[25]. Activitatea maximă a radionuclizilor este diferită și specifică fiecăruia evidențiată în tabelul 3.

Radionuclidul	Activitatea specifică maximă (Ci/g)	Timpul de iradiere pt. 99% din activitatea maximă	Timpul de declin al activității cu 99%
Y-90	2,4	17,7 zile	26,6 zile
Ho-166	63	7,4 zile	11,2 zile
Sm-153	61	13,0 zile	19,4 zile
Dy-165	230	15,3 ore	22,9 ore

**Tab 3.** Activitatea specifică, perioada de iradiere la maximul și declinul acestuia în urma activării cu neutroni

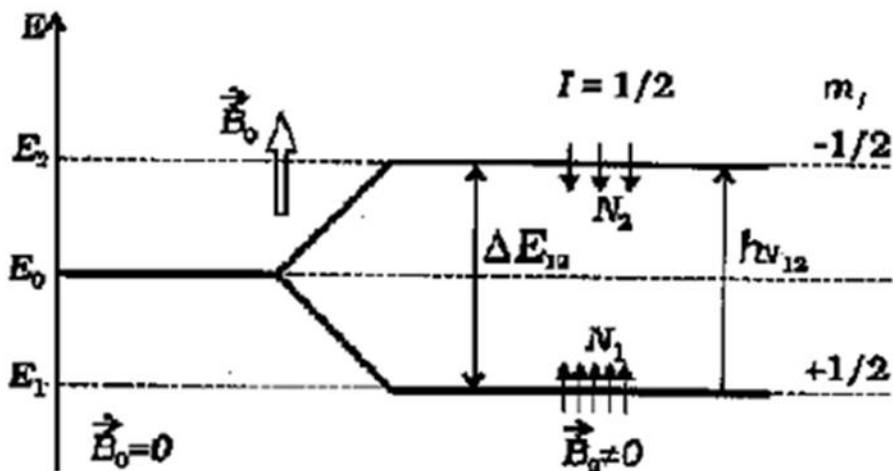
Debutul studiilor pentru sticlele alumino-silicate cu pământuri rare a fost prin aplicații asupra iradierii diferitelor organe: ficat, rinichi, articulații cu chiste sinoviale. De asemenea unele țări precum Canada și SUA comercializează sticlele REAS iar alte țări fac demersuri pentru aprobarea lor [15]

## **Capitolul 7. Analiza imagistică prin rezonanță magnetică a sistemelor vitroase $\text{HoO}_3\text{-Al}_2\text{O}_3\text{-SiO}_2$ .**

În compoziția materialelor studiate, elementul de pământ rar ales este holmiul (Ho).

Analiza imagistică prin rezonanță magnetică cuprinde multiple etape cinetice și magnetice a atomilor ce nu se regăsesc în mecanica clasică [26]. Multiple relații matematice realizează legături între momentele magnetice și mișcarea de spin a electronului și nucleului.

Analiza de rezonanță atrage după sine o multitudine de spini, motiv pentru care pentru a prezenta magnetizarea nucleară de cele mai multe ori se folosește fizica clasică. Câmpul magnetic principal  $B_0$  și pulsul de radiofrecvență sunt două elemente cheie care stau la baza achiziționării datelor cu ajutorul rezonanței magnetice. În momentul în care unei probe supuse studiului i se aplică un câmp magnetic oscilant  $B_1$  care trebuie obligatoriu să fie mai mic ca valoare ca și câmpul magnetic principal  $B_0$ ; câmpul magnetic oscilant să fie perpendicular pe cel principal; cu o frecvență a cărei valoare numerică poate fi diferită vor apărea interferențe cu spinii, perturbând stările energetice ale lui  $B_0$  [26].



**Fig. 6** Nivelele de energie ale nucleului cu spinul  $I=1/2$  sub influența câmpului magnetic  $B_0$  [26].

Condiția de rezonanță spune că frecvența pulsului de radiofrecvență trebuie să fie egală cu frecvența mișcării de precesie a protonilor din țesuturi pentru ca apoi toată energia să fie absorbită de protoni, dar dacă spinii de la energia  $E_1$  sunt modificați de condiția de rezonanță, trec la energia  $E_2$  ceea ce va afecta atenuarea câmpului magnetic transmis. O metodă care a substituit IRM-ul în undă continuă, de mai sus, este cea a rezonanței magnetice cu transformarea Fourier. Alegem să folosim această metoda deoarece există avantaje majore și anume ca prezintă un raport semnal-zgomot foarte bun și o sensibilitate cu mult mărită față de cel anterior. Metoda experimentală de mai sus se folosește cu un câmp magnetic  $B_0$  constant și frecvență variabilă.

### **7.1. Exercițiu experimental asupra sistemelor vitroase $\text{HoO}_3\text{Al}_2\text{O}_3\text{SiO}_2$ în urma introducerii ionilor de $\text{Gd}^{3+}$**

Ionii  $\text{Gd}^{3+}$  și  $\text{Fe}^{3+}$ , ambii în starea S, sunt cei mai frecvent utilizați pentru matricele oxidice studiate ce senzori structurali [27],[28].

Pentru a putea folosi sticlele REAS în radioterapie internă trebuie să fie îndeplinite aspecte clar evidențiate în capitolele anterioare, astfel că un sistem alumino-silicat cu concentrații diferite de holmiu și gadoliniu a fost studiat pentru a obține beneficii în urma găsirii concentrației ideale și structurale optime.

Prepararea probelor a constat în amestecul substanțelor în cantități dorite, urmând ca apoi acestea să fie așezate în creuzete din coridon încălzite la o temperatură de  $1550^\circ\text{C}$  într-un interval de timp de 3 ore. Pulverele din creuzete mai apoi au fost plasate în cuptorul electric la temperatura de  $1350^\circ\text{C}$ , temperatură care încet creștea atingând maximul de  $1550^\circ\text{C}$ , iar în momentul când s-a atins maximul de  $1550^\circ\text{C}$  s-au menținut timp de o ora în cuptor. În final, topiturile au fost răcite brusc prin turnarea lor pe plăci din oțel inoxidabil, plăci care erau la temperatura camerei.

Au fost preparate 4 probe cu diferite concentrații și compoziția următoare:  $x\text{Ho}_2\text{O}_3\text{-}y\text{Gd}_2\text{O}_3\text{-}19\text{Al}_2\text{O}_3\text{-}64\text{SiO}_2$ . Concentrațiile x respectiv y se regăsesc în următoarele intervale:  $7 \leq x \leq 17\%/\text{mol}$  și  $0 \leq y \leq 17\%/\text{mol}$ . Toate aceste preparate s-au supus unor tratamente termice diverse de  $1000^\circ\text{C}$ ,  $1050^\circ\text{C}$  și  $1100^\circ\text{C}$ .

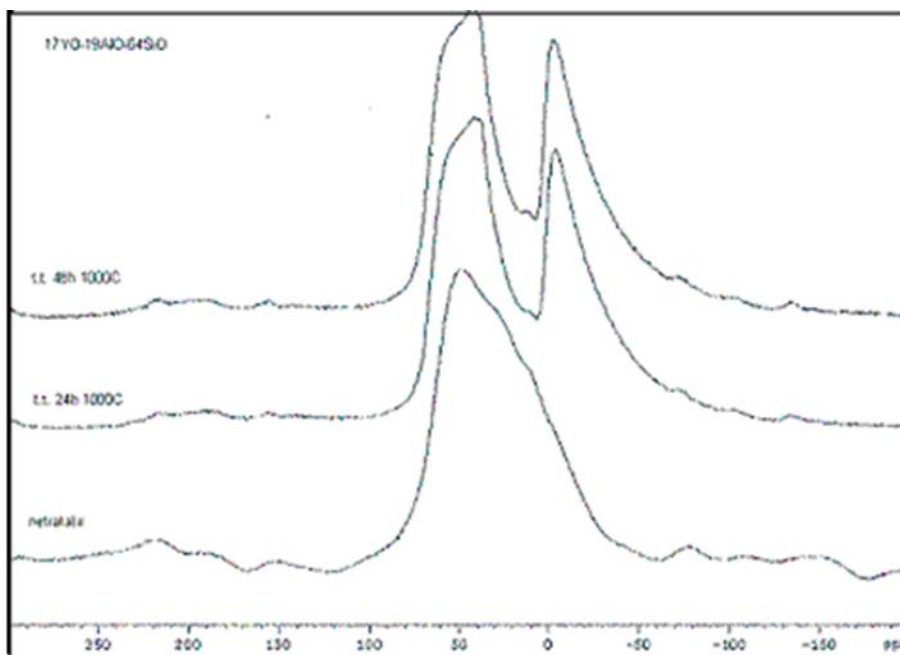
Proba	Compoziția	x	y
1	<b>17Ho<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-19Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-64SiO<sub>2</sub></b>	17	0
2	<b>17Gd<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-19Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-64SiO<sub>2</sub></b>	0	17
3	<b>16Ho<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-1Gd<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-19Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-64SiO<sub>2</sub></b>	16	1
4	<b>16,8Ho<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-0,2Gd<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-19Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-64SiO<sub>2</sub></b>	16,8	0,2
5	<b>7Ho<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-10Gd<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-19Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-54SiO<sub>2</sub></b>	7	10

**Tab 4.** Concentrația probelor preparate pentru studiu

Pentru un semnal mai bun în analiza prin RMN s-a introdus în compoziția sticlelor gadoliniu

Probele menționate în tabel au fost analizate imagistic prin rezonanță magnetică, înainte de activarea cu neutroni pentru a observa inducerea radioizotopului Ho-67 ca probă stabilă din punct de vedere izotopic..

Prin analiza IRM a probelor, modificările apărute la nivelul lor sunt observabile și de spectrele de rezonanță magnetică, în special evidențiate pentru nucleul Al-27 sunt redată în figura următoare ( Fig 7)



**Fig. 7** Evoluția spectrelor de Al-27 din sistemul  $17\text{H}_2\text{O}_3\text{-}64\text{SiO}_2\text{-}19\text{Al}_2\text{O}_3$

În spectrele  $^{27}\text{Al}$  MAS NMR picurii de rezonanță magnetică își modifică pozițiile datorită modificărilor din jurul lor dar și a coordinării atomilor de aluminiu. Multiple studii MAS NMRR realizate pe sisteme aluminate dar și pe cele alumino-silicate [29],[30],...,[35] indică picurii de rezonanță pentru  $^{27}\text{Al}$  tetra ( $\text{Al}^{\text{IV}}$ ), penta ( $\text{Al}^{\text{V}}$ ) și hexacoordinat ( $\text{Al}^{\text{VI}}$ ).

Trecerea de la diverse tipuri de coordinare la altele modifică intensitatea relativă a picurilor după cum urmează: semnalul achiziționat de la hexacoordinatul  $\text{Al}^{\text{VI}}$  este în vecinătatea lui 0 ppm iar cel achiziționat de la  $\text{Al}^{\text{IV}}$ , adică cu vecinătate tetraedică este în apropiere de 50 ppm.

Pentru prima probă studiată  $17\text{H}_2\text{O}_3\text{-}19\text{Al}_2\text{O}_3\text{-}64\text{SiO}_2$  care nu a fost tratată termic, se observă pozițiile tetracoordinate, evidențiate prin picurile preponderent la 50 ppm. Dar, totodată, întâlnim și picuri corespunzătoare

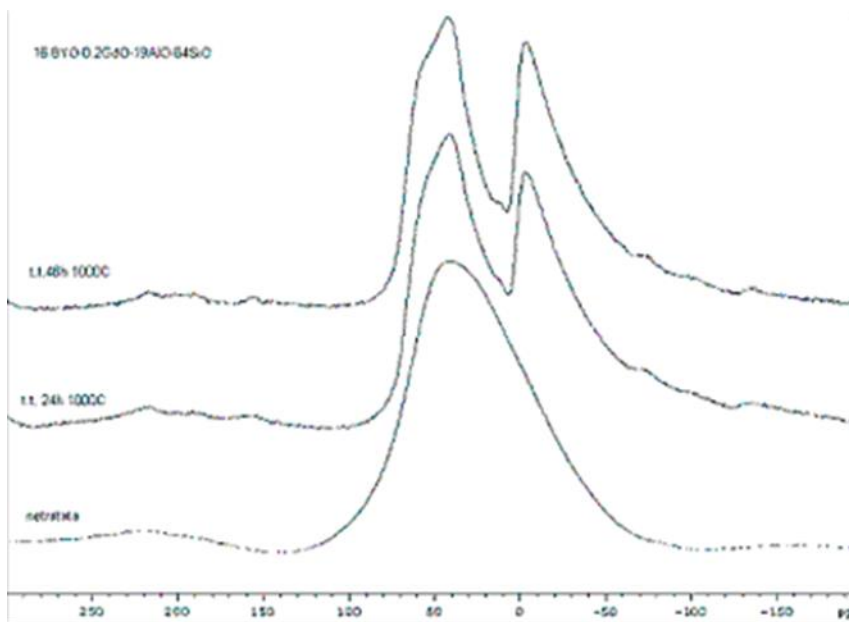


speciilor de  $\text{Al}^{\text{IV}}$  cu rezonanță la 30 ppm respectiv la 12 ppm pentru  $\text{Al}^{\text{VI}}$  [36].

Următorul proces este de a trata probele termic pentru a se cristaliza parțial ca mai apoi, ordonate structural fiind, un procent din atomii de aluminiu au capacitatea de a traversa în poziții hexacoordinate, vecinătatea lor suferind modificări de la cea tetraedică la cea octaedică.

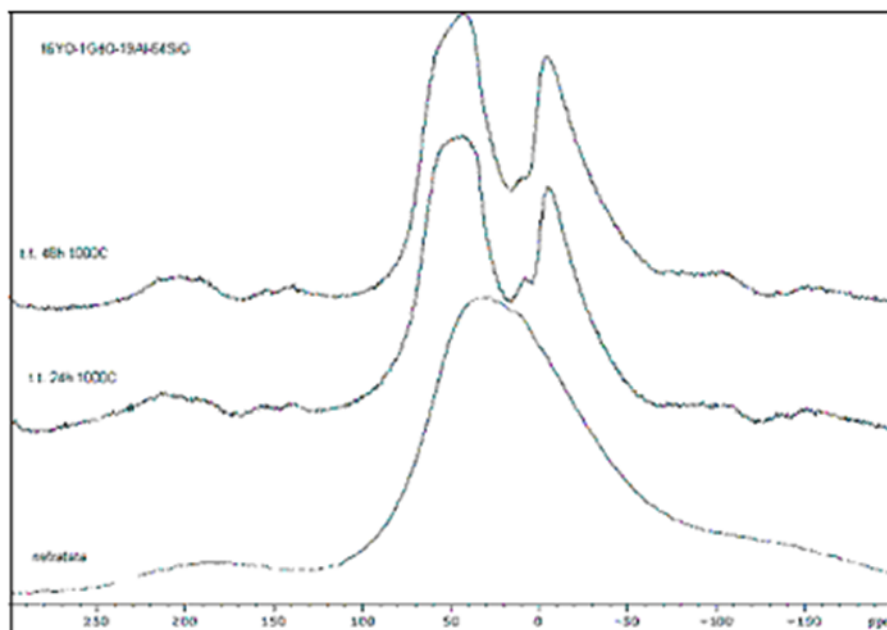
Probele  $17\text{Ho}_2\text{O}_3\text{-}19\text{Al}_2\text{O}_3\text{-}64\text{SiO}_2$  la temperatura de  $1000^\circ\text{C}$  pentru aluminiul tetracoordinat avem o valoare de 42 a picului iar pentru aluminiu hexacoordinat întâlnim un pic de rezonanță cuprins în intervalul 0-12 ppm. Dacă modificăm intervalul de timp termic de la 24 la 48 de ore și păstrăm aceeași temperatură, nu se observă sensibil raportul atomilor de aluminiu tetra și hexacoordinat.

Dacă adăugăm o cantitate foarte mică de gadolinu  $\text{Gd}_2\text{O}_3$  mai precis 0,2%mol determină în proba  $16,8\text{Ho}_2\text{O}_3\text{-}0,2\text{Gd}_2\text{O}_3\text{-}19\text{Al}_2\text{O}_3\text{-}64\text{SiO}_2$  diferențe sensibile în coordinarea aluminiului. Semnalul obținut de la proba cu gadolinu este mai simetrică decât la proba fără gadolinu fapt ce ne explică ca există un efect de simetrizare a vecinătății aluminiului. Semnalul obținut de la proba cu gadolinu este mai simetric decât la proba fără gadolinu fapt ce ne explică un efect de simetrizare a vecinătății aluminiului datorat relaxării prin fluidizarea topiturii. De asemenea adăugarea produsului de gadolinu are consecințe și asupra fazei cristaline apărut în urma tratamentului termic aplicat la intervale diferite de timp.



**Fig 8.** Evoluția spectrelor de Al27 din sistemul  $16,8\text{Ho}_2\text{O}_3\text{-}0,2\text{Gd}_2\text{O}_3\text{-}19\text{Al}_2\text{O}_3\text{-}64\text{SiO}_2$

De îndată ce concentrația de  $\text{Gd}_2\text{O}_3$  este modificată până la 3% toate efectele menționate anterior sunt amplificate .



**Fig 9.** Evoluția spectrelor  $^{27}\text{Al}$  în sistemul  $16\text{Ho}_2\text{O}_3\text{-}1\text{Gd}_2\text{O}_3\text{-}19\text{SiO}_2\text{-}64\text{Al}_2\text{O}_3$

S-a început și introducerea de concentrații mai mari de 3 și 5% în probe netratate termic și se remarcă că semnalul este din ce în ce mai slab atribuit fazelor cristaline ale hexacoordinatului de aluminiu cu un semnal de 10 ppm. Această scădere are legătură cu micșorarea timpului de relaxare.

#### **Studiul sistemelor $\text{Ho}_2\text{O}_3\cdot\text{Gd}_2\text{O}_3\cdot\text{Al}_2\text{O}_3\cdot\text{SiO}_2$**

- pe măsură ce crește concentrația de  $\text{Gd}^{3+}$  în sistemele vitroase, spectrul RES indică o lărgire a semnalului, explicabilă prin interacțiunile dipolare puternice între ionii de  $\text{Gd}^{3+}$
- vecinătatea în care se pot dispune radioizotopii depinde de tratamentul termic de cristalizare parțială a probelor precursore

- după tratamentul termic aplicat, doar o fracție mică a ionilor de  $Gd^{3+}$  (care dau semnal RES ocupă poziții similare Holmiul activabil prin iradiere cu neutroni), sunt dispuși în vecinătăți distorsionate
- tensiunile locale din matricile vitroase sunt relaxate în urma cristalizării controlate a probelor
- studiu RMN este metoda optimă de evaluare a sistemelor vitroase cu posibile aplicații în radioterapie.

## **Capitolul 8. Rezultate și discuții**

Utilizările clinice ale sticlelor alumino-silicate cu pământuri rare REAS Sticlele alumino-silicate cu pământuri rare s-au dovedit a fi foarte potrivite pentru administrarea in vivo a unor doze terapeutice de radiație  $\beta$ , care să ajungă sau să depășească valoarea de 15.000 rad (cGy), care este de 5-7 ori mai mare decât doza de radiație ce poate fi în mod curent administrată prin radioterapie externă (2000-2500 rad maximum).

Sticlele radioterapeutice REAS sunt ușor de preparat ca microsfere cu dimensiune controlabilă sau microcilindri pentru utilizări in vivo și pot fi de asemenea create într-o multitudine de forme și dimensiuni.

Sticlele REAS pot fi făcute să aibă o ridicată activitate specifică prin bombardarea cu neutroni, deoarece ele pot să conțină concentrații ridicate de până 70% din greutatea lor, de elemente telurice rare activabile cu neutroni cum ar fi Ho (holmiu).

Deoarece iradierea sticlelor REAS prin bombardarea cu neutroni este ultimul pas în procesul lor de fabricație, costurile, riscurile și precauțiile care trebuie luate pentru a prepara microsferele sau microcilindrii pe sticlă radioactivă sunt evitate, precum și expunerea personalului la o radiație nedorită care este redusă.

Durabilitatea chimică excelentă in vivo a sticlelor REAS previne scăparea lor sau disoluția lor sau a oricărui element radioactiv din sticla respectivă, prin aceasta delimitând zona în care radionuclidul acționează doar la sediul-țintă și evitând iradierea dăunătoare a țesuturilor sănătoase.

În afară de utilizarea lor radioterapeutică, sticlele REAS au anumite proprietăți fizice, optice, termice și electrice care le fac deosebit de atrăgătoare pentru alte aplicații.

Sticlele radioterapeutice REAS urmează să fie supuse unor studii extensive in vivo pe animale și subiecți umani, în toate cazurile dovedind eficacitate clinică și siguranță pentru administrarea in vivo a unor doze de radiație terapeutică neobișnuit de mari.

Ele pot fi să fie obținute probe vitroceramice cu o bună stabilitate a difuzivității termice în gama de temperaturi de interes pentru hipertermie

Prin introducerea unui component adițional non-radioactiv în matricea de sticlă se poate crește rezistența la disoluție pe perioada cât sticlele sunt radioactive, în scopul de a obține un sistem de sticlă potrivit radioterapiei interne

Se pot obține sisteme de sticlă stabile în mediul biologic, în care prin activarea cu neutroni nu rezultă izotopi nedorțiți, sticle ce își găsesc aplicație în radioterapia internă a cancerului

O metodă optimă de evaluare a sistemelor vitroase cu posibile aplicații în radioterapie o reprezintă studiul prin RMN

Sticlele radioterapeutice REAS sunt ușor de preparat ca microsfele cu dimensiune controlabilă, utilizabile pe subiecți umani

Sticlele REAS pot fi făcute să aibă o ridicată activitate specifică prin bombardarea cu neutroni, fără ca aceasta să presupună riscuri, cheltuieli sau precauții deosebite, prin aceasta având o înaltă aplicabilitate în radioterapia cancerului

Studiul proprietăților fizico-chimice ale materialelor, prin obținerea unor materiale cu calități deosebite, își poate aduce aportul la ameliorarea tratamentului cancerului

## Capitolul 9. Concluzii

Conform rezultatelor obținute anterior, sticlele REAS s-au dovedit compatibile administrării în tratamentul radioterapiei mai exact în radioterapie internă. Proprietățile lor fizice și chimice susțin acest fapt.

În exercițiul experimental realizat observăm un semnal mai puternic pe măsură creșterii concentrației de  $Gd^{3+}$  evidențiată prin interacțiunile dintre ionii de  $Gd^{3+}$ .

O problemă în ceea ce privește radioterapia internă este iradierea țesutului sănătos din jur, dar remacabil în urma studiului este faptul că radioizotopii dispuși alături în vecinătate depind de tratamentul de cristalizare aplicat probelor.

De asemenea tensiunile de la nivelul matricilor vitroase încetează și scad treptat după cristalizarea treptată a probelor.

Sticlele REAS sunt conforme aplicării lor în radioterapie datorită durabilității lor chimice, proprietate foarte importantă ce le permite să nu disloce alte elemente din jurul lor

În urma supunerii la studii multiple nu doar studii ce privesc radioterapia a sticlelor REAS s-au efectuat experimente în vivo pe animale și chiar pe subiecți umani. S-au administrat doze de radiație foarte mari la pacienți cu cancer, în ficatul câinilor și în rinichi dar și în articulațiile afectate la iepuri. Sticlele radioterapeutice fiind emițătoare de radiație  $\beta$  au prezentat eficiență neobișnuit de buna și siguranță maximă.

## Bibliografie

1. MNT. Cancer: Overview, causes, treatments, and types. [Internet]. Medical News Today. 2020. p. 1-2. Valabil la: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/323648>
2. Turunen R. Cancer Facts & Figures. 2018. Papermakers Conference, Proceedings of the Technical Association of the Pulp and Paper Industry. 1986. p. 233-6.
3. Stochioiu A. Noțiuni introductive de dozimetrie. p.1-15. Valabil la: <https://web.theory.nipne.ro/files/Registered/ddelion/Curs-Dozimetrie.pdf>.
4. Descoperirea radiațiilor X. Valabil la: <https://radiatiix.weebly.com/cuprins.html>
5. Microsoft Word - Norme Fundamentale de Securitate Radiologica-NSR-01-rev1.
6. Walker JF. Medical Uses of Radiation. Vol. 216, JAMA: The Journal of the American Medical Association. 1971. p. 1348.
7. The Science Behind Radiation Therapy. p. 2-19. Valabil la: <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/6151.00.pdf>
8. What Is Brachytherapy? | Brachytherapy Radiation [Internet]. Valabil la: <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/treatment-types/radiation/internal-radiation-therapy-brachytherapy.html>
9. Types of Radiation Therapy | SEER Training [Internet]. 2021. Valabil la: <https://training.seer.cancer.gov/treatment/radiation/types.html>
10. Radiation Therapy | CancerQuest [Internet]. Valabil la: <https://www.cancerquest.org/patients/treatments/radiation-therapy>

11. Burkhardt R, Dan T, Bogdan L. Ce este necesar să știm despre radiațiile ionizante și efectele lor asupra omului. 2016:3-29. Valabil la:  
<https://insp.gov.ro/download/cnmrmc/Ghiduri/Radiatii%20Ionizante/Ghid-Educatie-pentru-sanatate.pdf>.
12. Valentin Ioan Cernea, Elemente de radiobiologie, Editura Medicală Universitară "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca, 2003
13. V.Simon, D.Cacaina, D.Eniu, L.Daraban, S.Simon - Radioactivation and durability of  $Y_2O_3-Na_2O-P_2O_5$  glasses - Studia, Physica,45,2, (2000)
14. D.E.Day, T.E.Day, An Introduction to Bioceramics, eds. L.L. Hench & J. Wilson, World Scientific, 1991, p. 305
15. L.L.Hench J.Wilson, World Scientific, Singapore-New Jersey-London-Hong Kong, 1993, p.306.
16. 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)
17. S. Simon, D. Eniu, V. Simon - A IV-a Conf. Națională de Biofizică, Cluj-Napoca, 16-18 oct. 1997
18. DAY DE, DAY TE-Radiotherapy glasses. In: An introduction to bioceramics, cp. 17, pp. 305-317,1992.
19. J. Magill, - Nuclides. net 2003
20. S. Coyone, U. Hafeli, D.Daz and G. Ehrhardt, Preparation and Properties of Radioactive Rhenium Glass Microspheres Intended for In-Vivo Radioembolization Therapy, J. Biomedical Materials Research 42 617-625 (1988)
21. Anselme K-Osteoblast adhesion on biomaterials –Biomaterials, 21, pp. 667-681, 2000
22. Ariel im-The treatment of primary and metastatic cancer of the liver – Surgery, 39, pp. 70-91, 1956.



23. ERBE EM, DAY DE-Chemical durability of  $Y_2O_3-Al_2O_3-SiO_2$  glasses for the in vivo delivery of beta radiation – J Biomedical Mat Res, 27, pp. 1301-1308, 1993
24. FERRIS DM, MOODIE GD, DIMOND PM et al-RGD-coated titanium implants stimulate increased bone formation in vivo – Biomaterials, 20, pp. 2323-2331, 1999
25. FRIEDMAN M, DALY JF-Combined irradiation and chemotherapy in the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck – Am J Roentgenol, 90, pp. 246
26. A.I.Popescu,- Elemente de biofizică moleculară și supramoleculară, Edit. All, București 1977
27. S.Simon, I.Ardelean, D. Eniu, V. Simon, - EPR study on radiotherapeutic glasses, - Studia Univ. Babes-Bolyai, Physica, XLII,2, 3-8 (1997)
28. D.L. Griscom, Glass Science and Technology, eds. D.R. Uhlman and N.J. Kreidl, vol. 4B, Academic Press, 1990, p.151
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 (1994)
30. S.Simon, A.van der Pol, E.J.Reijerse, APM Kentgens, G.J.M.P. van Morsel, E.de Boer, J.Chem.Soc.Faraday Trans. 91, 10 1519 (1995)
31. S.Simon, G.J.M.P. van Moorsel, A.P.M. Kentgens, E. de Boer, Solid State NMR, 5, 163 (1995)
32. D.Iuga, S.Simon, A.P.M.Kentgens, E. de Boer, J. Phys. Chem. B, 3, 103 7591 (1999)
33. E. de Boer, A.P.M.Kentgens, S.Simon, Proc. of BSAT-II, Cairo 2000, p. 1-28
34. E. Bourgeat-Lami, P. Massiani, F. Di Renzo, P. Espiau, F. Fajula, Appl. Catal., 72, 136 (1991)

35. J.-B. d'Espinose de la Caillerie,, P.P. Man, M.A. Vicente, J.-F. Lambert, J. Phys. Chem. B, 106, 4133 (2002).
36. R.A.A. Melo, M.V. Giotto, J. Rocha, E. A. Urquieta-González, Materials Research, 2, 3, 173 (1999).
37. ANSELME K-Osteoblast adhesion on biomaterials-Biomaterials, 21, pp. 667-681, 2000.