

CERCETĂRI PRIVIND UTILIZAREA HIPETERMIEI MAGNETICE A ȚESUTURILOR ÎN TRATAREA CANCERULUI

Rezumat

Datorită incidenței mari, dar și ca urmare a prognosticului rezervat, metodele de diagnostic și de tratament ale cancerului au ocupat în permanență un loc important în eforturile de cercetare ale comunității științifice. În afară de tratamentul chirurgical, chimioterapia și radioterapia (care fac parte din schema clasică pentru tratarea cancerului) au fost propuse și dezvoltate și metode complementare, care prin efect sinergic, să conducă la vindecarea sau cel puțin la creșterea speranței de viață a bolnavilor de cancer.

Metoda de tratare a cancerului prin hipertermia magnetică a țesuturilor este una dintre metodele complementare, propuse pentru tratarea bolii neoplazice, iar în această teză de doctorat sunt prezentate studii teoretice și experimentale proprii referitoare la creșterea eficienței metodei, precum și pe demonstrarea posibilității tratamentului combinat, prin radioterapie și prin hipertermie magnetică.

În primul capitol al tezei sunt prezentate sintetic noțiuni fundamentale, utile în studiul metodei de tratare a cancerului prin hipertermia magnetică a țesuturilor, cum sunt: mecanismele disipative și absorbția undelor electromagnetice într-un mediu de propagare, criteriul de siguranță Brezovich, ecuația lui Pennes cu privire la transferul termic în țesuturile biologice și parametrii de interes pentru hipertermia magnetică. Rata de încălzire a ferofluidelor utilizate în hipertermie se poate evalua prin măsurarea componentei lor imaginare a susceptibilității magnetice complexe (în câmp magnetic de radiofrecvență, de amplitudine mică),

$$\chi'' = \frac{[\chi(0) - \chi_\infty] \omega \tau}{1 + \omega^2 \tau^2} \quad (\text{R.1})$$

dar și din experimente de încălzire directă în câmp magnetic alternativ cu amplitudini tipice de unități până la zeci de kA/m. Astfel, încă din primul capitol se subliniază faptul că $\chi(0)$ depinde de amplitudinea câmpului de măsură și din curba de magnetizare a unui ferofluid tipic se arată că $\chi(0)$ este aproximativ constantă până la valori ale câmpului magnetic de 1 kA/m. Pentru intervalul 2 kA/m – 10 kA/m, scăderea susceptibilității statice este mică, cu variația relativă de

3.5 %, dar suficientă pentru ca să apară diferențe între rata de încălzire evaluată cu χ'' și rata de încălzire determinată din experimente de încălzire directă, în câmp magnetic alternativ.

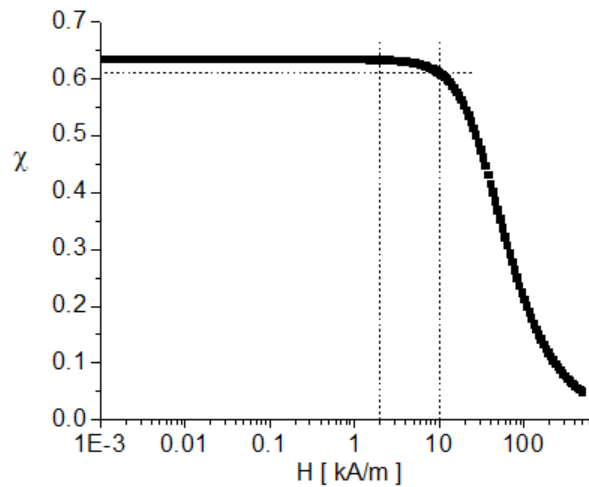


Fig.R.1. Dependența de câmpul magnetizant a susceptibilității statice a unui ferrofluid cu particule de magnetită, cu concentrația, 10^{23} m^{-3} și diametrul magnetic de 10 nm

În capitolul al doilea, sunt prezentate principalele aspecte cu privire la metodele de obținere și tipurile de ferrofluide sau coloizi magnetici biocompatibili. În acest sens, sunt menționate caracteristicile necesare unui ferrofluid pentru a fi considerat biocompatibil, se prezintă principalele aspecte referitoare la stabilitatea coloidală a ferrofluidelor și metode de sinteză a unor ferrofluide biocompatibile.

În capitolul al treilea sunt prezentate metode experimentale de evaluare in vitro a ratei de încălzire a coloizilor magnetici în câmp magnetic variabil, care au fost utilizate în realizarea acestei teze de doctorat (metoda întrefierului și metoda bobinei – care sunt metode de câmp slab - și metoda încălzirii directe – în care câmpul magnetic alternativ are amplitudini de unități până la zeci de kA/m). Tot în acest capitol este prezentat un studiu teoretic referitor la alegerea frecvenței de lucru a instalației de hipertermie magnetică (util celor care doresc să proiecteze astfel de echipamente) din care rezultă că frecvența de lucru a instalației de hipertermie trebuie să fie de aproximativ 3 ori mai mare decât frecvența maximului de relaxare, pentru ca puterea absorbită de probă să fie peste 90 % din puterea maximă.

O secțiune importantă a capitolului al treilea este dedicată analizei diferențelor dintre rata de încălzire calculată din componenta imaginară a susceptibilității magnetice complexe și rata de încălzire măsurată experimental, prin încălzire în câmp magnetic alternativ. Pentru analiza experimentală s-a utilizat un ferrofluid cu particule de magnetită, dispersate în apă. Magnetizarea de saturație a ferrofluidului a fost, $M_{\infty} = 10 \text{ kA/m}$, diametrul magnetic mediu al particulelor a

fost determinat prin magneto-granulometrie, rezultând valoarea de 7.6 nm, iar concentrația volumică a particulelor coloidale a fost de $6.18 \cdot 10^{22} \text{ m}^{-3}$. S-au efectuat măsurători de permeabilitate magnetică complexă (în domeniul de frecvență 1 kHz – 2 MHz), prezentate în Fig.R.2 și același ferrofluid a fost încălzit în câmp magnetic alternativ, cu frecvența de 100 kHz și amplitudinea de 4 kA/m. Dependența de frecvență a ratei de încălzire a ferrofluidului este prezentată în Fig.R.3.

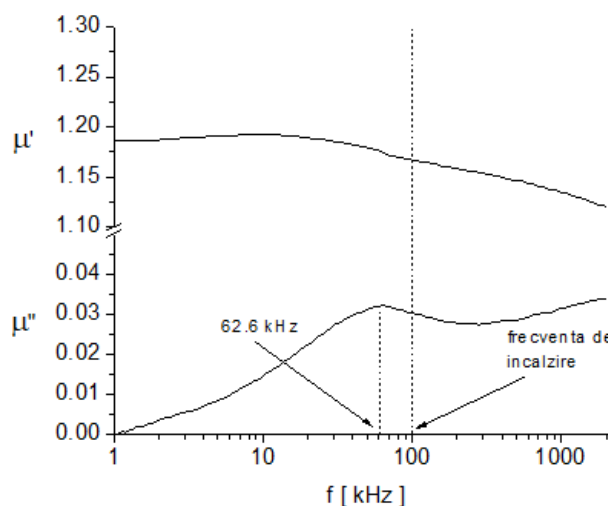


Fig.R.2. Dependența de frecvență a componentelor permeabilității magnetice complexe a ferrofluidului analizat

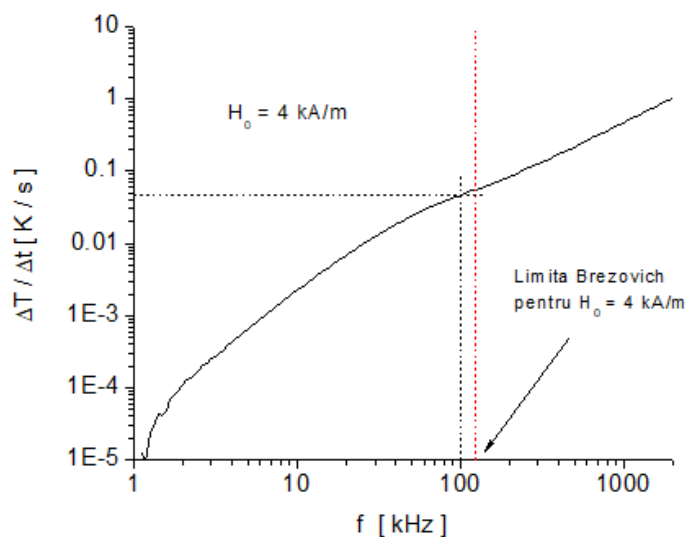


Fig.R.3. Dependența de frecvență a ratei de încălzire a ferrofluidului analizat

Concluzia acestui studiu propriu este că rata de încălzire calculată din susceptibilitate este mai mare decât rata de încălzire măsurată experimental, iar pentru ca rata de încălzire

determinată cu componenta imaginară a susceptibilității să fie mai aproape, ca valoare, de rata de încălzire măsurată experimental, în calcul trebuie să se folosească căldura specifică, c_S și densitatea, ρ_S a materialului magnetic din care sunt făcute nanoparticulele magnetice și nu valorile ferrofluidului.

$$\left. \frac{\Delta T}{\Delta t} \right|_{\mu''} = \frac{\pi f \mu_0 \mu''_{\text{ferofluid}} H_0^2}{\rho_S c_S} \quad (\text{R.2})$$

În capitolul al patrulea sunt prezentate studii proprii referitoare la creșterea eficienței metodei de tratare a cancerului prin hipertermia magnetică a țesuturilor, precum și un studiu referitor la posibilitatea utilizării simultane a radioterapiei și hipertermiei pentru o abordare terapeutică sinergică.

În paragraful 4.1 este prezentat un studiu teoretic cu privire la efectul distribuției dimensionale a nanoparticulelor magnetice asupra ratei de încălzire a ferrofluidelor, în aproximația Langevin, în care se ține seama atât de contribuția procesului de relaxare Brown, cât și de cea a procesului de relaxare Néel. Pentru o deviație standard constantă, așa cum se poate observa din Fig.R.4, creșterea diametrului magnetic mediu al particulelor din ferrofluid conduce la creșterea ratei de încălzire magnetică a ferrofluidelor.

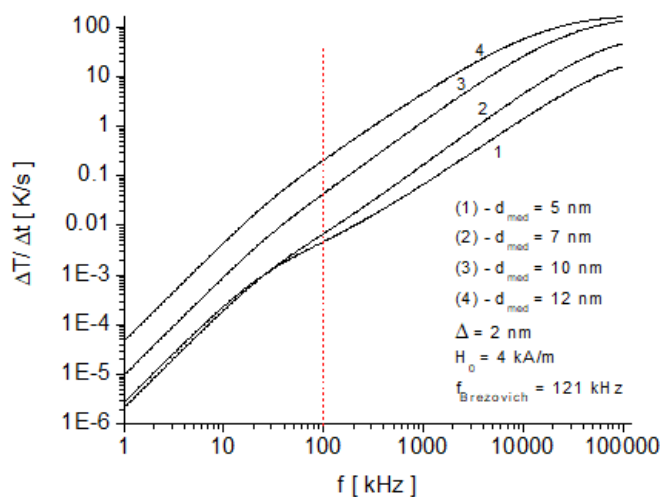


Fig.R.4. Dependințele $\frac{\Delta T}{\Delta t}(f)$ ale ferrofluidului pentru diferite valori ale diametrului magnetic mediu al nanoparticulelor din ferrofluid

Pentru același tip de ferrofluid, la o valoare constantă a diametrului magnetic mediu, creșterea deviației standard conduce la creșterea ratei de încălzire magnetică a ferrofluidelor,

mai pregnant la frecvențe mai mici, care sunt caracteristice procesului de relaxare Brown (vezi Fig.R.5).

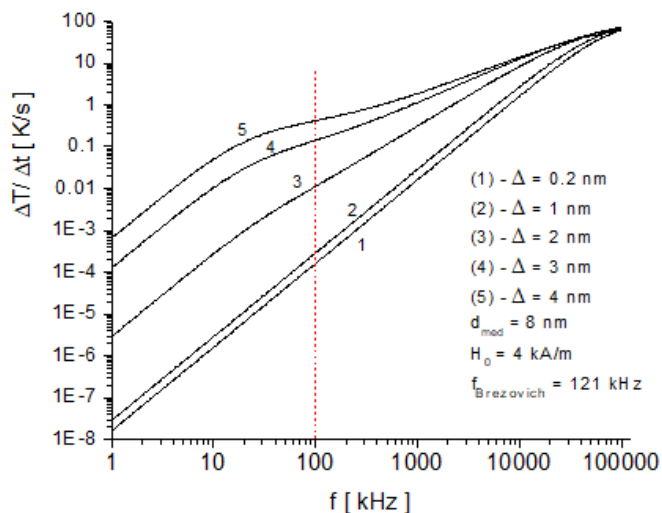


Fig.R.5. Dependențele $\frac{\Delta T}{\Delta t}(f)$ ale ferrofluidului pentru diferite valori ale dispersiei diametrului magnetic al nanoparticulelor din ferrofluid

Tot în acest paragraf, o analiză teoretică scoate în evidență faptul că introducerea într-un ferrofluid de particule magnetice cu diametru mare, conduce de asemenea la creșterea ratei de încălzire magnetică a ferrofluidului mixt față de ferrofluidul inițial. Efectul este mai mare la frecvențe tipice procesului de relaxare Brown.

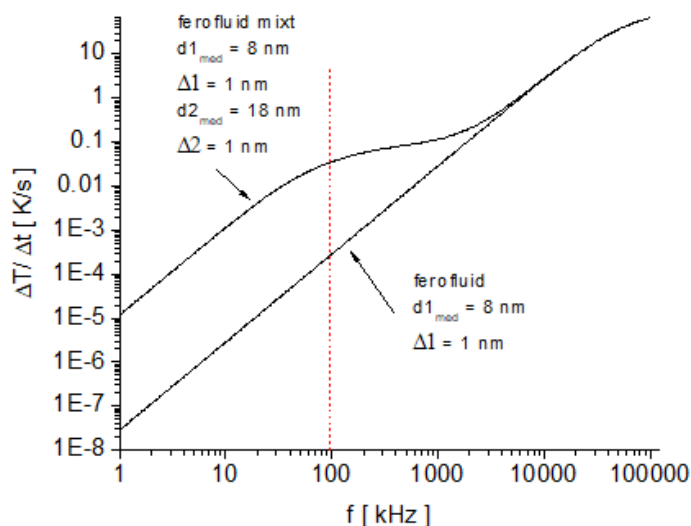


Fig.R.6. Dependențele de frecvență ale ratei de încălzire pentru ferrofluidul inițial și pentru ferrofluidul mixt

În paragraful 4.2, sunt prezentate rezultatele unui alt studiu cu privire la efectul stabilității coloidale a nanoparticulelor asupra ratei de încălzire magnetică a unei suspensii coloidale. Pentru studiu s-a utilizat o pulbere de magnetită și o suspensie formată dintr-o mică cantitate din aceeași pulbere, dispersată în apă.

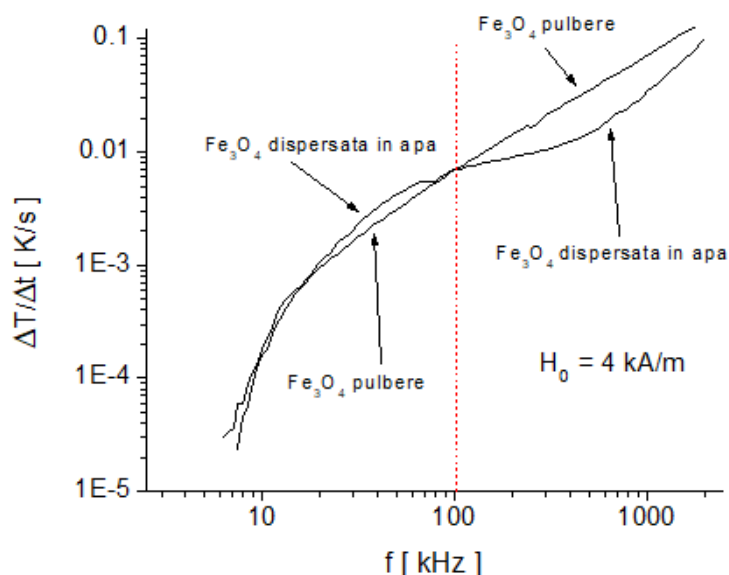


Fig.R.7. Rata de încălzire a suspensiei coloidale de magnetită în apă și a pulberii de magnetită

Din figura R.7 se observă că între suspensia de magnetită în apă și pulberea de magnetită nu sunt diferențe mari în ceea ce privește rata de încălzire în câmp magnetic alternativ. Diferența majoră la utilizarea celor două probe pentru hipertermie constă în faptul că în cazul suspensiei coloidale (care are componentă Brown-iană), cantitatea de magnetită este de aproximativ 4 ori mai mică decât în cazul pulberii (care nu are decât componentă de relaxare Néel).

Din studii de citotoxicitate efectuate cu nanoparticule magnetice s-a constatat că este posibil ca nanoparticulele să pătrundă în celule producând efecte biologice negative. Din acest motiv, o parte a comunității științifice s-a orientat spre utilizarea particulelor micrometrice în tratarea cancerului prin hipertermia magnetică a țesuturilor. În acest sens, în paragraful 4.3, este prezentat un studiu propriu, referitor la influența dimensiunii particulelor micrometrice asupra încălzirii lor în câmp magnetic alternativ. Pentru studiu s-au utilizat 6 suspensii apoase AS1-AS6. Fiecare suspensie a conținut din 0.5 g de pulbere și 1 ml apă, diferențele dintre probe constând în granulația diferită a pulberilor. Încălzirea s-a făcut în câmp magnetic cu frecvența de 100 kHz și amplitudinea de 8 kA/m. Rezultatul experimentului de hipertermie este prezentat în Fig.R.8, de unde se vede că nu există o dependență monotonă între dimensiunea medie a particulelor și creșterea temperaturii suspensiei magnetice (cel mai mult se încălzește suspensia

AS3). Astfel, eficiența procesului de încălzire trebuie stabilită, specific, pe suspensiile care urmează a fi utilizate.

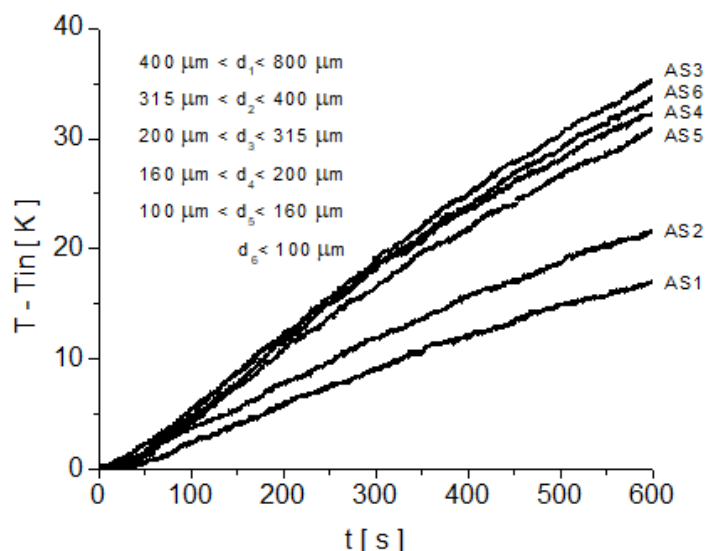


Fig. R.8. Graficele creșterii temperaturii în funcție de timp pentru suspensiile apoase AS1-AS6 în câmp magnetic alternativ cu frecvența de 100 kHz și amplitudinea de 8.4 kA/m

Tot în ideea creșterii eficienței metodei de tratare a cancerului prin hipertermia magnetică a țesuturilor, dar și pentru reducerea nivelului și duratei de expunere a pacienților la câmpuri magnetice de radiofrecvență, în paragraful 4.4 este prezentat un studiu propriu referitor la conceptul de preîncălzire a ferrofluidului în tratamentul cancerului prin hipertermia magnetică a țesuturilor. Pentru studiu s-a utilizat un ferrofluid pe bază de apă, cu particule de magnetită, iar evaluarea ratei de încălzire s-a făcut pe baza măsurărilor de susceptibilitate magnetică complexă, efectuate la diferite temperaturi. Din Fig.R.9 și R.10 se observă clar că injectarea probei în tumoră la o temperatură ridicată permite utilizarea de câmpuri magnetice alternative de amplitudine mai mică decât cele care ar trebui utilizate în situația în care proba nu este preîncălzită. Totodată, timpul de expunere la câmpul magnetic alternativ este mai mic atunci când se utilizează ferrofluid preîncălzit decât în situația în care proba nu este preîncălzită, scurtându-se cu intervalul de timp necesar ferrofluidului pentru a atinge temperatura de 45 °C.

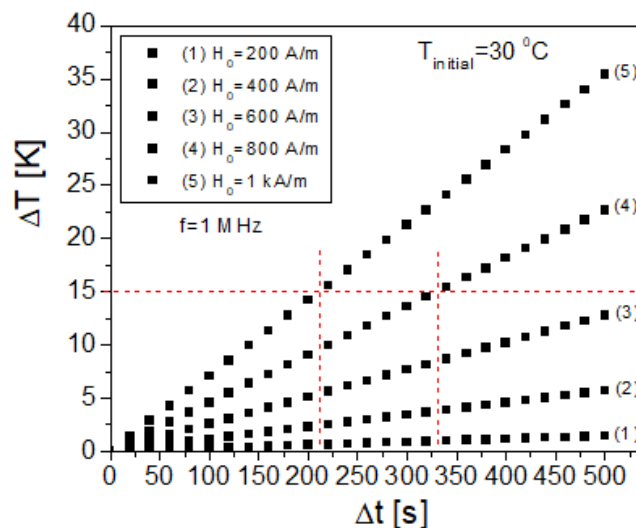


Fig.R.9. Dependențele de timp ale creșterii temperaturii ferrofluidului pentru temperatura inițială de 30 °C

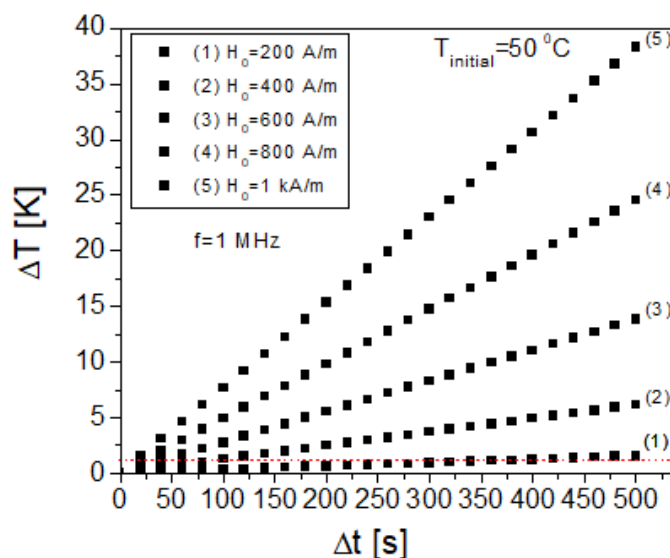


Fig.R.10. Dependențele de timp ale creșterii temperaturii ferrofluidului pentru temperatura inițială de 50 °C

În ultimul paragraf al acestui capitol, este prezentat un alt studiu propriu referitor la efectului iradierii de tip terapeutic asupra caracteristicilor de hipertermie magnetică a unui ferrofluid pe bază de apă cu particule de magnetită. Pentru studiu s-a utilizat un ferrofluid pe bază de apă, cu particule de magnetită, iar iradierea s-a făcut cu fotoni și cu electroni, în condiții de radioterapie. Evaluarea stabilității coloidale s-a făcut din măsurători de susceptibilitate magnetică complexă și din măsurători DLS, iar proprietățile de încălzire în câmp magnetic s-

au evaluat dintr-un experiment de încălzire directă, în câmp magnetic variabil, cu frecvența de 100 kHz și amplitudini diferite de 25 Oe, 50 Oe, 75 Oe și 100 Oe. Din acest studiu rezultă că stabilitatea coloidală a ferrofluidului nu este alterată prin iradiere cu fotoni în condiții specifice radioterapiei și este puțin modificată prin iradiere cu electroni (vezi Fig.R.11).

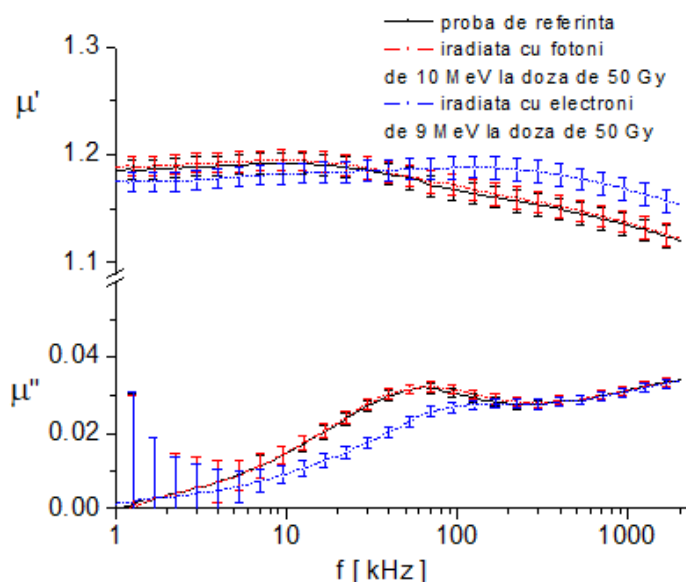


Fig.R.11. Dependenta de frecvență a componentelor permeabilității magnetice complexe a probelor analizate

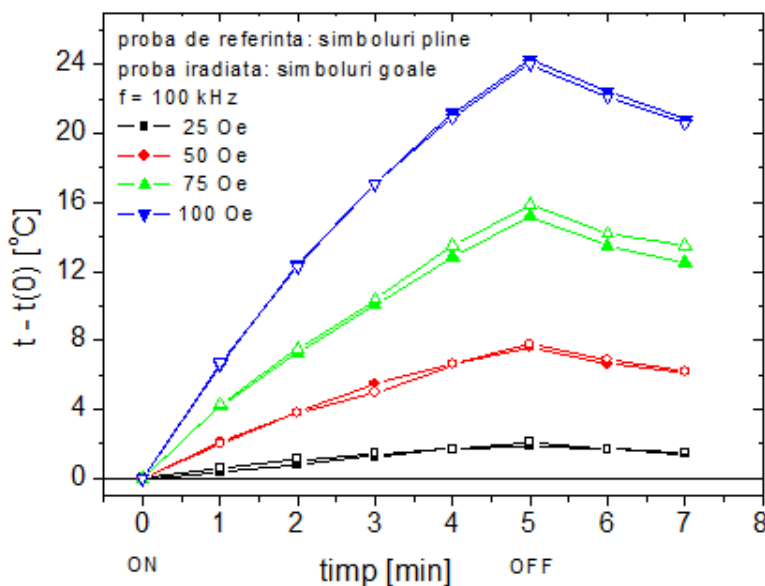


Fig.R.12. Dependenta de timp a creșterii temperaturii probelor supuse acțiunii câmpului magnetic alternativ cu diferite amplitudini, la frecvența de 100 kHz

Referitor la proprietățile de hipertermie, acestea nu se modifică la frecvențe mai mari decât frecvențele caracteristice procesului de relaxare Brown (de exemplu la frecvența de 100 kHz la care s-a lucrat pentru acest studiu) indiferent de tipul de iradiere (cu fotoni sau cu electroni). Concluzia acestui studiu este că radioterapia și hipertermia magnetică pot fi incluse în planul de tratament sinergic pentru tratarea cancerului.

Teza se finalizează cu capitolul al cincilea, în care sunt sintetizate principalele concluzii, capitol urmat de bibliografie și trei anexe ce cuprind rezumatul în limba română, rezumatul în limba engleză și articolele publicate de autorul tezei.

RESEARCH ON THE USE OF MAGNETIC HYPERTHERMIA A TISSUES IN THE TREATMENT OF CANCER

Abstract

Due to the high incidence, but also as a result of the reserved prognosis, the diagnostic and treatment methods of cancer have permanently occupied an important place in the research efforts of the scientific community. In addition to surgical treatment, chemotherapy and radiotherapy (which are part of the classic scheme for treating cancer), complementary methods have also been proposed and developed, which, through a synergistic effect, lead to the cure or at least to increasing the life expectancy of cancer patients.

The method of treating cancer by means of magnetic tissue hyperthermia is one of the complementary methods proposed for the treatment of neoplastic disease, and in this doctoral thesis are presented own theoretical and experimental studies related to increasing the efficiency of the method, as well as demonstrating the possibility of combined treatment, through radiotherapy and magnetic hyperthermia.

In the first chapter of the thesis, fundamental notions, useful in the study of the method of treating cancer by magnetic tissue hyperthermia, are briefly presented, such as: the dissipative mechanisms and the absorption of electromagnetic waves in a propagation medium, the Brezovich safety criterion, Pennes' equation with regarding thermal transfer in biological tissues and the parameters of interest for magnetic hyperthermia. The heating rate of ferrofluids used in hyperthermia can be assessed by measuring their imaginary component of the complex magnetic susceptibility (in low-amplitude radiofrequency magnetic field),

$$\chi'' = \frac{[\chi(0) - \chi_\infty] \omega \tau}{1 + \omega^2 \tau^2} \quad (\text{R.1})$$

but also from direct heating experiments in alternating magnetic field with typical amplitudes of units up to tens of kA/m. Thus, even from the first chapter, it is emphasized that $\chi(0)$ depends on the amplitude of the measuring field and from the magnetization curve of a typical ferrofluid it is shown that $\chi(0)$ is approximately constant up to magnetic field values of 1 kA/m. For the range 2 kA/m – 10 kA/m, the decrease in static susceptibility is small (see Fig.R.1), with a

relative variation of 3.5 %, but sufficient to cause differences between the heating rate evaluated with χ'' and the heating rate determined from direct heating experiments, in alternating magnetic field.

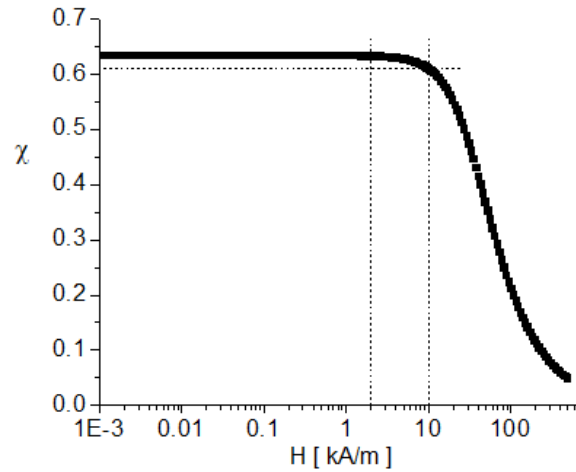


Fig.R.1. Dependence on the magnetizing field of the static susceptibility of a ferrofluid with magnetite particles with a concentration of 10^{23} m^{-3} and a magnetic diameter of 10 nm

In the second chapter, the main aspects regarding the methods of obtaining and the types of ferrofluids or biocompatible magnetic colloids are presented. In this way, the necessary characteristics of a ferrofluid to be considered biocompatible are mentioned, the main aspects related to the colloidal stability of ferrofluids and methods of synthesis of biocompatible ferrofluids are presented.

In the third chapter, experimental methods for in vitro assessment of the heating rate of magnetic colloids in a variable magnetic field are presented, which were used in the realization of this doctoral thesis (the gap method and the coil method - which are weak field methods - and the direct heating – in which the alternating magnetic field has amplitudes of units up to tens of kA/m). Also in this chapter, a theoretical study is presented regarding the choice of the working frequency of the magnetic hyperthermia installation (useful for those who want to design such equipment) from which it follows that the working frequency of the hyperthermia installation must be approximately 3 times higher than the maximum relaxation frequency, so that the power absorbed by the sample is above 90% of the maximum power.

An important section of the third chapter is devoted to the analysis of the differences between the heating rate calculated from the imaginary component of the complex magnetic susceptibility and the heating rate measured experimentally, by heating in an alternating magnetic field. A ferrofluid with magnetite particles dispersed in water was used for the

experimental analysis. The saturation magnetization of the ferrofluid was, $M_{\infty} = 10 \text{ kA/m}$, the average magnetic diameter of the particles was determined by magneto-granulometry, resulting in a value of 7.6 nm , and the volume concentration of the colloidal particles was $6.18 \cdot 10^{22} \text{ m}^{-3}$. Complex magnetic permeability measurements (in the frequency range $1 \text{ kHz} - 2 \text{ MHz}$) were performed (shown in Fig.R.2) and the same ferrofluid was heated in alternating magnetic field with the frequency of 100 kHz and the amplitude of 4 kA/m . The frequency dependence of the heating rate of the ferrofluid is shown in Fig.R.3.

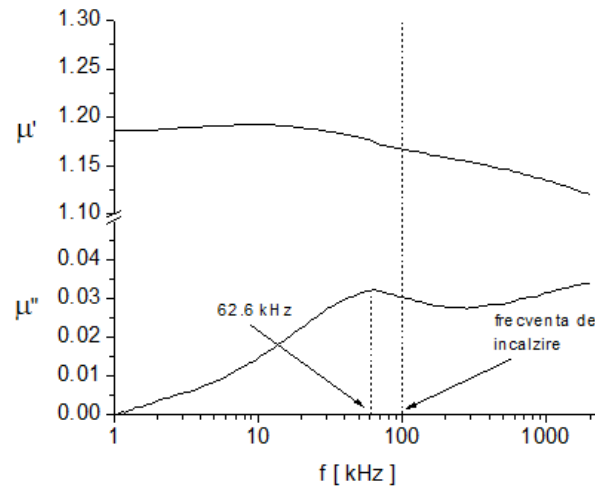


Fig.R.2. Frequency dependence of the complex magnetic permeability components of the analyzed ferrofluid

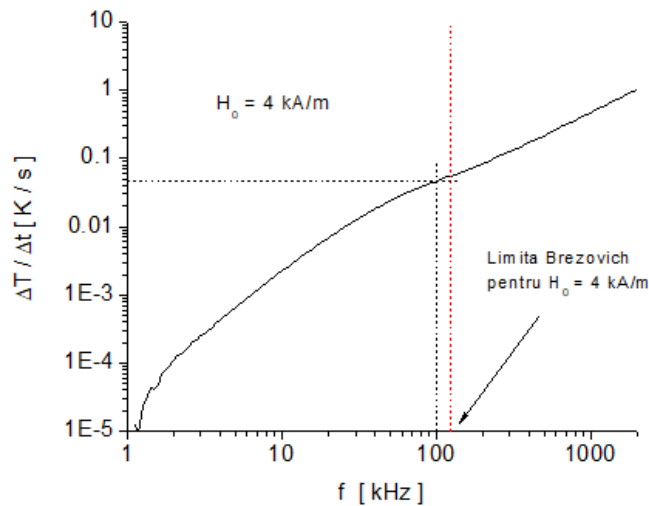


Fig.R.3. Frequency dependence of the heating rate of the analyzed ferrofluid

The conclusion of this study is that the heating rate calculated from the susceptibility is higher than the experimentally measured heating rate. For the heating rate determined with the

imaginary component of the susceptibility to be closer in value to the experimentally measured heating rate, in calculation must use the specific heat, c_S and density, ρ_S of the magnetic material from which the magnetic nanoparticles are made, and not the values of the ferrofluid.

$$\left. \frac{\Delta T}{\Delta t} \right|_{\mu''} = \frac{\pi f \mu_0 \mu''_{ferrofluid} H_0^2}{\rho_S c_S} \quad (R.2)$$

In the fourth chapter, studies are presented regarding the increase in the efficiency of the method of treating cancer by magnetic hyperthermia of tissues, as well as a study regarding the possibility of simultaneous use of radiotherapy and hyperthermia for a synergistic therapeutic approach.

In paragraph 4.1, a theoretical study is presented on the effect of the size distribution of magnetic nanoparticles on the heating rate of ferrofluids, in the Langevin approximation, in which both the contribution of the Brown relaxation process and that of the Néel relaxation process are taken into account. For a constant standard deviation, as can be seen from Fig.R.4, the increase in the average magnetic diameter of the particles in the ferrofluid leads to the increase in the magnetic heating rate of the ferrofluids.

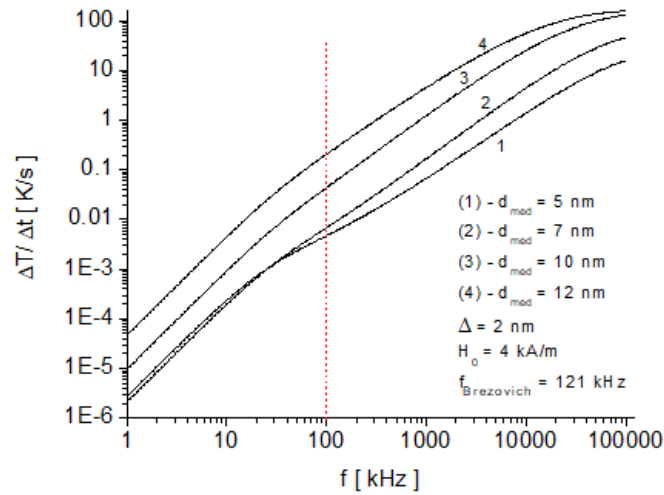


Fig.R.4. The dependences, $\frac{\Delta T}{\Delta t}(f)$ of the ferrofluid for different values of the mean magnetic diameter of nanoparticles in the ferrofluid

For the same type of ferrofluid, at a constant value of the mean magnetic diameter, the increase of the standard deviation leads to the increase of the magnetic heating rate of the

ferrofluids. This effect is more significant at lower frequencies, which are characteristic of the Brownian relaxation process (see Fig.R.5).

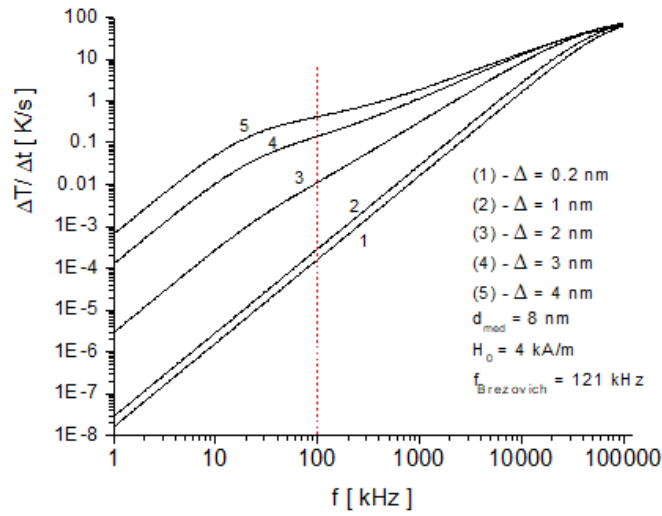


Fig.R.5. The dependences, $\frac{\Delta T}{\Delta t}(f)$ of the ferrofluid for different values of the magnetic diameter dispersion of nanoparticles in the ferrofluid

Also in this paragraph, a theoretical analysis highlights the fact that the introduction of large diameter magnetic particles into a ferrofluid also leads to an increase in the magnetic heating rate of the mixed ferrofluid compared to the original ferrofluid. The effect is larger at frequencies typical of the Brownian relaxation process.

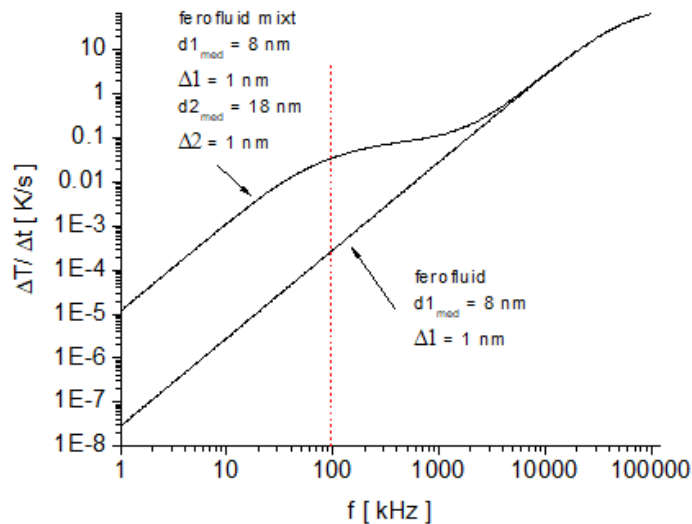


Fig.R.6. Frequency dependences of the heating rate for the initial ferrofluid and for the mixed ferrofluid

In paragraph 4.2, the results of another study on the effect of the colloidal stability of nanoparticles on the magnetic heating rate of a colloidal suspension are presented. A magnetite powder and a suspension consisting of a small amount of the same magnetite powder dispersed in water, were used for the study.

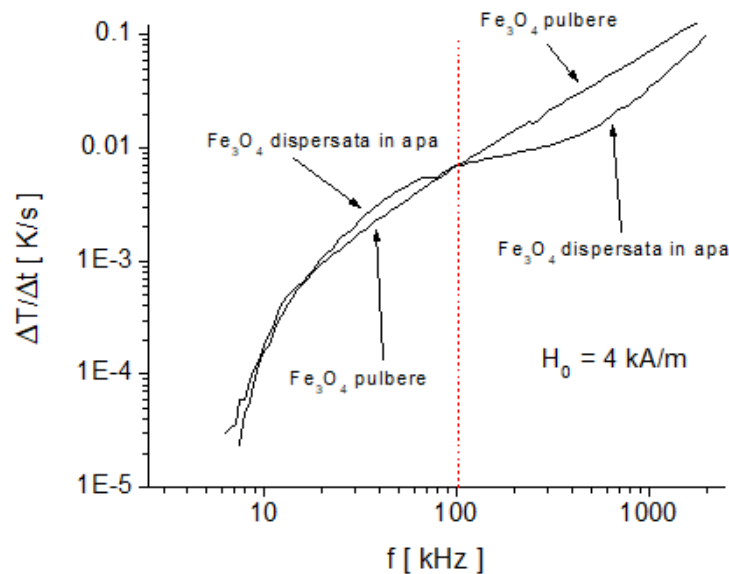


Fig.R.7. Heating rate of magnetite colloidal suspension in water and of the magnetite powder

From figure R.7 it can be seen that between the magnetite suspension in water and the magnetite powder there are no big differences in terms of heating rate in alternating magnetic field. The major difference when using the two samples for hyperthermia is that in the case of the colloidal suspension (which has a Brownian component), the amount of magnetite is about 4 times less than in the case of the powder (which only has a Néel relaxation component).

Cytotoxicity studies conducted with magnetic nanoparticles have shown that it is possible for nanoparticles to enter cells, producing thus negative biological effects. For this reason, part of the scientific community has turned to the use of micrometric particles in the treatment of cancer by magnetic hyperthermia of tissues. In this sense, in paragraph 4.3, a study is presented, regarding the influence of the size of micrometric particles on their heating in an alternating magnetic field. Six aqueous suspensions AS1-AS6 were used for the study. Each suspension consisted of 0.5 g of powder and 1 ml of water, the differences between the samples being the different granulation of the powders. The heating was done in a magnetic field with a frequency of 100 kHz and an amplitude of 8 kA/m. The result of the hyperthermia experiment is shown in Fig.R.8, from which it can be seen that there is no monotonic dependence between the average particle size and the increase in the temperature of the magnetic suspension (the

AS3 suspension is heated the most). Thus, the efficiency of the heating process must be established, specifically, on the suspensions to be used.

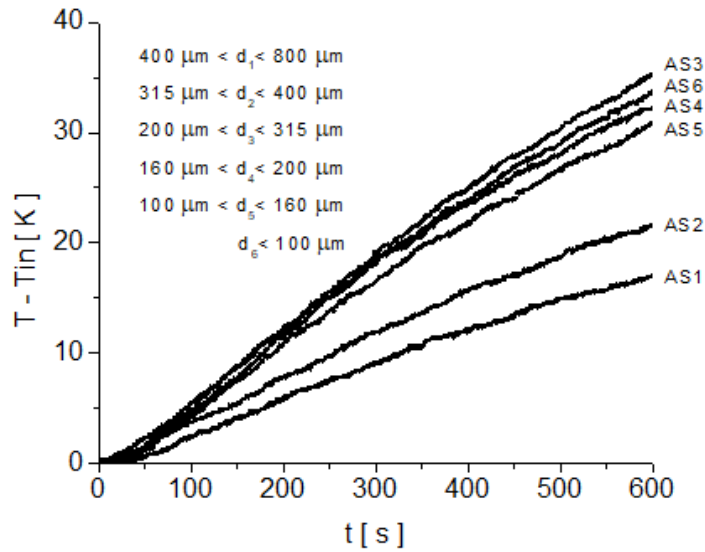


Fig. R.8. Plots of the temperature rise as a function of time for aqueous suspensions AS1-AS6 in an alternating magnetic field with a frequency of 100 kHz and an amplitude of 8.4 kA/m

Also, in the idea of increasing the efficiency of the method of treating cancer through magnetic hyperthermia of tissues, but also to reduce the level and duration of exposure of patients to radiofrequency magnetic fields, in paragraph 4.4 a study is presented regarding the concept of preheating the ferrofluid in the treatment cancer by magnetic hyperthermia of tissues. A water-based ferrofluid with magnetite particles was used for the study, and the heating rate was evaluated based on the complex magnetic susceptibility measurements performed at different temperatures. From Fig.R.9 and R.10 it is clearly observed that the injection of the sample into the tumor at a high temperature allows the use of alternating magnetic fields of lower amplitude than those that should be used in the situation where the sample is not preheated. At the same time, the time of exposure to the alternating magnetic field is shorter when using preheated ferrofluid than when the sample is not preheated, thus shortening the time required for the ferrofluid to reach the temperature of 45 °C.

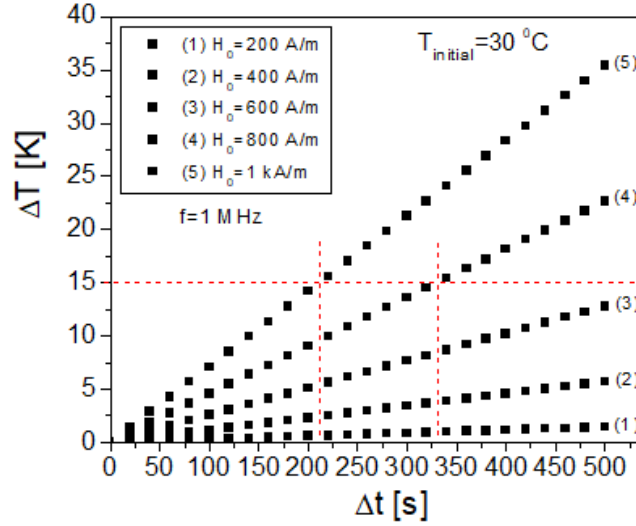


Fig.R.9. Time dependences of ferrofluid temperature rise for initial temperature of 30 °C

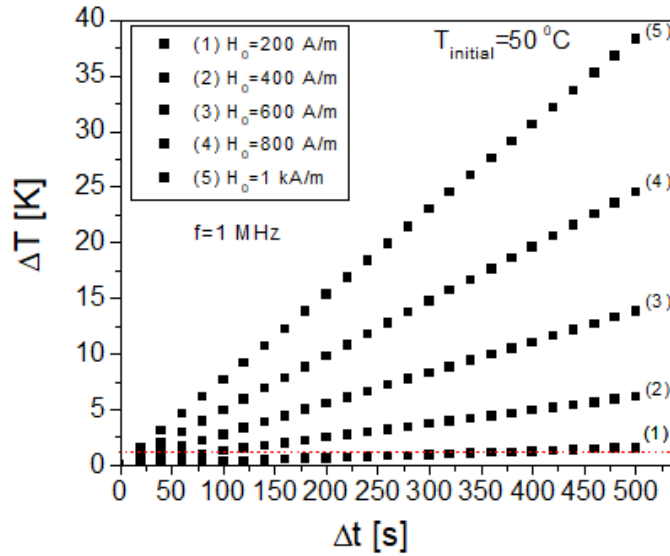


Fig.R.10. Time dependences of ferrofluid temperature rise for initial temperature of 50 °C

In the last paragraph of this chapter, another study is presented regarding the effect of therapeutic irradiation on the magnetic hyperthermia characteristics of a water-based ferrofluid with magnetite particles. A water-based ferrofluid with magnetite particles was used for the study, and the irradiation was done with photons and electrons, under radiotherapy conditions. The colloidal stability was evaluated from complex magnetic susceptibility and DLS measurements, and the magnetic field heating properties were evaluated from a direct heating experiment in a variable magnetic field with a frequency of 100 kHz and different amplitudes of 25 Oe, 50 Oe, 75 Oe and 100 Oe. From this study it follows that the colloidal stability of the

ferrofluid is not altered by photon irradiation under specific conditions of radiotherapy and is little changed by electron irradiation (see Fig.R.11).

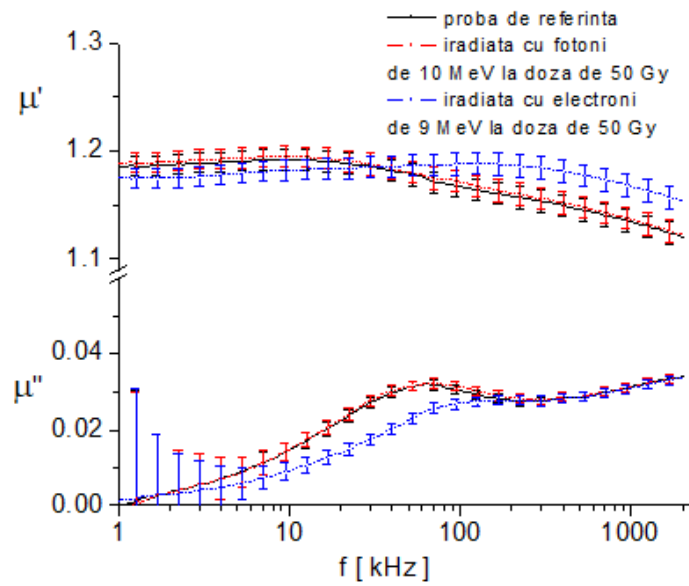


Fig.R.11. Frequency dependence of the components of the complex magnetic permeability of the analyzed samples

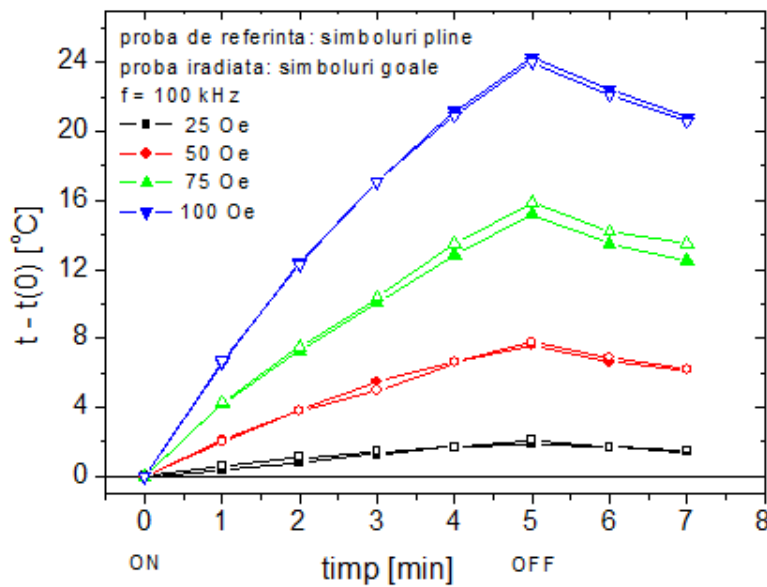


Fig.R.12. Time dependence of the temperature rise of the samples subjected to the action of the alternating magnetic field with different amplitudes, at the frequency of 100 kHz

Regarding the hyperthermia properties, they do not change at frequencies higher than the frequencies characteristic of the Brownian relaxation process (for example at the frequency

of 100 kHz at which this study was performed) regardless of the type of irradiation (with photons or with electrons). The conclusion of this study is that radiation therapy and magnetic hyperthermia can be included in the synergistic treatment plan to treat cancer.

The thesis ends with the fifth chapter, in which the main conclusions are synthesized, the chapter is followed by the bibliography and three appendices that include the summary in Romanian, the summary in English and the articles published by the author of the thesis.