

ACTUALIDADES

RADIO-ELEMENTOS ARTIFICIALES Y NEUTRONES EN LA TERAPÉUTICA DE LAS NEOPLASIAS MALIGNAS

En «La Presse Médicale» del 22-XII-45, el Doctor R. COLLIEZ, electro-radiólogo de los Hospitales de París, se ocupa de este interesantísimo tema. A continuación extractamos lo más esencial de dicho trabajo.

El descubrimiento de los radio-elementos artificiales, la fácil realización de haces potentes de neutrones, la desintegración lenta del uranio, y la aceleración rápida de los electrones gracias a los aparatos llamados «betatrones», permite esperar con que con el empleo de las nuevas radiaciones emitidas, se alcance un mayor número de posibilidades en el tratamiento de las neoplasias malignas. Vamos a considerarlas sucesivamente:

a) Empleo de radio-elementos artificiales

Es posible administrar a un sujeto, por ingesta o por vía venosa un radio-elemento, e investigar en seguida su metabolismo en los diferentes órganos. Como este radioelemento no es más que una pequeña proporción de su isótopo no activo, del que es químicamente inseparable, será por lo tanto fácil determinar mediante la repartición del cuerpo radioactivo, la del metal o metaloide no activo corrientemente empleado en terapéutica. Esto es lo que se llama utilizar un radio-elemento como «indicador». Sin embargo, dos condiciones son precisas: No se debe inyectar sustancias radioactivas cuya vida sea demasiado prolongada y por lo tanto susceptible de fijarse en distintos órganos de la economía, donde por su emisión de rayos activos ejercería una actitud celulicida y desglobulizante grave; es decir, con ello se renovarían voluntariamente los accidentes provocados por el empleo del *Thorium X*, en el reumatismo, debidos a la presencia de una impureza, de vida larga, el *radiotorio*. Por otra parte es preciso que la vida media de la sustancia a utilizar, no sea demasiado corta, a fin de que el observador pueda apreciar sus tropismos. La fijación del elemento radioactivo se dosa e investiga en el vivo, mediante un contador de rayos de tipo GEIGER (escala en microcuries), teniéndose en cuenta cada vez, la pérdida de actividad del elemento en relación con su *período de destrucción*. Si se trata de investigaciones sobre el animal será fácil sacrificarlo en un momento favorable y efectuar las investigaciones afines sobre su distribución con la ayuda de las *curiegrafías*: después de la aplicación del corte histológico sobre una placa fotográfica se podrá comprobar que ciertos núcleos poseen una cierta afinidad por el cuerpo activo. Entre los radio-elementos que han sido estudiados en los Estados Unidos citaremos el *fósforo radioactivo*, que se fija con predilección en el tejido óseo, el *radio-sodio*, que no parece ejercer ninguna acción electiva y que se encuentra de preferencia en los humores; el *radio-calcio*, que se halla de modo primordial, en los huesos, los dientes y el corazón. En Francia, SUE y LEBLOND han estudiado el *radio-yodo*, cuya actividad se encuentra muy rápidamente en el tiroides; estos autores han demostrado que la presencia de la hormona hipofisaria favorece el paso del yodo a la glándula tiroidea; MALLEY y LE CAMUS han estudiado el *radio-fósforo* y demostrado que la afinidad de este cuerpo para los huesos tiene como consecuencia una importante disminución de los polinucleares.

Estos datos permiten prever que los radio-elementos no se limitarán a ejercer el papel de indicadores en fisiología, sino que determinarán *reales efectos terapéuticos*. En efecto, se comprende que el *radio-fósforo*, que, como hemos visto posee una electividad particular para los huesos y que emite una radiación del orden de los de la serie del radium, pueda tener una acción específica sobre las enfermedades de la médula ósea. En ello pensó inicialmente LAWRENCE y lo empleó en las leucemias mieloides, que mejoraron notablemente. La fórmula sanguínea se modifica en un sentido favorable y el bazo disminuye. En cuanto al cáncer, se puede también esperar que el radio-fósforo puede tener una acción benéfica, pues las curiegrafías demuestran que las células neoplásicas lo concentran a una proporción mayor, en su núcleo, que las normales. Esta propiedad es muy peligrosa para aquéllas, pues al introducir en su región más vital un elemento generador de electrones negativos, se exponen a un auto-bombardero destructivo de las mismas.

Hasta el momento actual han sido ya estudiados en los Estados Unidos de Norteamérica unos cuarenta elementos radioactivos artificiales. WHIPPLE, mediante el radio hierro ^{59}Fe , que emite electrones negativos y rayos γ , ha podido seguir el metabolismo del hierro ordinario. Se retiene con mucha mayor intensidad por los animales anémicos que por los testigos, y se convierte casi completamente en hemoglobina (hematíes y médula ósea). ERF y PECHER han demostrado la manera cómo los radioelementos calcio ^{45}Ca (en forma de lactato de calcio) y estroncio ^{90}Sr (lactato de estroncio) así como el hierro, se encuentran en la leche de las vacas, y de ello han obtenido importantes deducciones en cuanto a la alimentación a suministrar a estos animales para conseguir una leche satisfactoria para los niños. JONES y ROSELL han comprobado que el fosfato de cromo, con fósforo radiactivo ^{32}P , se encuentra casi únicamente en el hígado (90 %) (de modo principal en las células de KUPFER), y en el bazo (6'3 %), marcando una simpatía evidente hacia las células del sistema retículo-endotelial y un desdén casi completo para los huesos (1'5 %). Se suponía que las células del cáncer del tiroides poseerían un poder de fijación bastante elevado frente al radio-yodo ^{131}I , pero HAMILTON y SOLEY han demostrado que no era así, y que no había ninguna esperanza de destruir así las células neoplásicas mediante los rayos β y γ , emitidos por dicho elemento. Es curioso comprobar en las *histografías* que mientras el tiroides se carga de radio-yodo fuertemente, las paratiroides no lo absorben en absoluto. Estos autores han podido destruir el tiroides en los animales, mediante inyecciones de radio-yodo, y en consecuencia obtener en clínica buenos resultados en el bocio-tóxico.

Han sido realizados curiosos ensayos terapéuticos con el estroncio ^{90}Sr (en forma de lactato), que, como el ^{32}P , emiten rayos β cuyo período de hemidestrucción alcanza 55 días, a causa de su acentuada fijación sobre los huesos. En particular lo han experimentado en el cáncer metastático de la próstata y en el sarcoma osteogénico, en este último las autorradiografías han demostrado en el hombre una fuerte concentración de radioactividad en el tumor, así como en los cartílagos epifisarios en evolución. Estos últimos aparecen con gran nitidez en los films. Pero aquí, lo mismo que en los ensayos de tratamiento de los linfosarcomas mediante el radiofósforo ^{32}P (en forma de fosfato sódico), hay que desconfiar de una acción demasiado intensa del radio-elemento sobre los glóbulos blancos, susceptible de ocasionar leucopenias peligrosas. Pero, inversamente, el ^{90}Sr constituye una mediación ideal para las poliglobulias.

b) Empleo terapéutico de los neutrones en el cáncer

La acción de los neutrones, producidos en el Ciclotrón de LAWRENCE, sobre los tejidos vivos es muy distinta de la de los rayos X y γ del radium. Es evidente que la penetración de estos proyectiles, emitidos a una gran velocidad, y teniendo en cuenta su gran distribución en el volumen del cuerpo humano, será mejor que para los rayos γ duros, es decir, que la «penetración» será mayor. En efecto, los neutrones, animados de una gran velocidad, y eléctricamente neutros, no producen por sí solos ninguna ionización y atraviesan la materia especialmente permeable para ellos, sin que la probabilidad de choques nucleares sea muy grande. Cuando se produce una colisión con un núcleo (se trata generalmente de uno ligero, como el del átomo de hidrógeno), este choque tan violento origina una impulsión muy fuerte al átomo abordado, haciéndole perder su electrón y quedando convertido en un protón. El trayecto de este protón (más corto que el de los iones de los rayos X y γ), es fuertemente ionizante para las células vecinas al punto del choque (al final de su ruta el protón se encuentra de nuevo un electrón, volviéndose a formar un átomo de H). El neutrón incidente, que habrá abandonado en el choque una parte de su energía, podrá reemprender su trayecto con velocidad menor, siendo desviado por la colisión de modo idéntico a lo que sucede con una bola de billar. Su destino posterior será considerado dentro de un momento.

En otros casos mucho más raros el encuentro entre un neutrón y un átomo se acompaña de una *transmutación*, por ejemplo, si el núcleo afecto es de oxígeno se formará un átomo de flúor radio-activo; el cloro podrá dar lugar a radio-fósforo, el carbono a berilo, y el fósforo a silicio. *La mayor parte de estas mutaciones se acompañan de emisión de rayos β o γ , a través de los tejidos vecinos, y hecho muy importante, como estos cuerpos radio-activos inestables poseen una vida limitada, su actuación se continúa después de terminada la irradiación neutrónica incidente tanto como permite la duración de la vida de los radio-elementos formados.* Noción completamente nueva, y que no aparece en modo alguno en las irradiaciones X y γ ya conocidas.

Veamos ahora qué le sucede al neutrón incidente: después de varios choques sobre núcleos de hidrógeno, su velocidad ha disminuido progresivamente. Entonces puede salir del tejido irradiado, o bien gracias a su débil velocidad, ser captado

por el «efecto FERMI» por un protón libre con formación de un deutón, núcleo de hidrógeno pesado. En tal caso habría emisión de una radiación γ dura.

En resumen, se podía prever a la luz de la física atómica que la acción de la *neutrón-terapia* sobre el cáncer sería muy diferente de la de los rayos X y γ , en lo que se refiere a la distribución de las radiaciones que origina. En efecto, el haz primitivo de neutrones se distribuye en profundidad de una manera mucho más homogénea (al menos en un medio homogéneo), y la ionización definitiva que originan los protones formados es mucho más intensa — 100 veces más — que la de los electrones, que constituyen el agente último de acción de los rayos X y γ . COLLIEZ ya insistió en ello en 1937, en relación con los trabajos de BOUWERS, quien consideraba que los neutrones poseen una acción cinco veces más intensa que los rayos X sobre el cáncer mamario de los animales. A esta acción se mezcla además la de la radiación γ emitida, así como la de los elementos radio-activos producidos cuyos efectos (bombardeo β o γ se continúan después de la irradiación neutrónica.

No es aún momento de extenderse en las modalidades de la neutroterapia. Precisa, sin embargo, recalcar sus características más curiosas, que están en relación con la dificultad casi insuperable de protegerse contra los neutrones; éstos, gracias a sus propiedades, se comportan de modo inverso a los rayos X, y los γ afectándose muy poco por espesores aún muy importantes, de plomo. Para detenerlos es preciso disponer grandes espesores de agua a ser posible adicionada de boro o parafina. Son necesarios 1 m. a 1 m. 50 de grosor. No precisa insistir mucho en que estas indispensables precauciones, no facilitan en modo alguno su empleo en terapéutica.

* * *

Pueden concebirse fácilmente las inmensas posibilidades que encierra el empleo en terapéutica de los cuerpos radioactivos artificiales y de los neutrones. Pero, si las desintegraciones naturales como las del radium o las de los radioelementos liberan una cierta energía, puede bien decirse, que a la escala del laboratorio ésta resulta siempre relativamente débil.

c) La desintegración atómica provocada

Otro aspecto del problema se refiere a la desintegración atómica, que se nos ha presentado recientemente como un trascendental descubrimiento. Nos referimos a la desintegración brutal con rotura nuclear de un elemento ultra-pesado isótopo del uranio ordinario 238, y que se llama U235 (*). Esta desintegración provocada no se realiza con la lentitud de las transmutaciones naturales (centenares de años para el radio, millones de años de los períodos geológicos para el uranio (**), sino que presenta caracteres por completo opuestos: es *total* (o casi total para toda la masa preparada para el experimento, y ocurre en una fracción de segundo). Por otra parte, no se trata de una fragmentación *muy desigual* como en el radio, por ejemplo, originando un elemento con núcleo aún muy pesado y siempre radio-activo: se trata de la fragmentación en dos o más pedazos, *sensiblemente iguales* (***) como en los experimentos bien conocidos de FERMI en 1934. Ahora bien, se ha discutido mucho sobre los fenómenos que pueden suceder en el mismo instante de la explosión de la bomba atómica. Se habla de un desprendimiento calórico considerable que alcanzaría 100.000 grados, así como de la producción de una llama muy blanca productora de una luz cegadora. Todos estos hechos son del orden de los observados corrientemente por los astrónomos, que registran explosiones muy violentas en el mundo sideral, que originan estrellas muy brillantes y efímeras (novas), debidas a la desintegración brutal e inexplicable para nosotros de mundos lejanos. Pero, de las estrellas, y especialmente de las nebulosas nos llegan además de su luz, radiaciones distintas, que son rayos γ muy cortos que se denominan rayos cósmicos. Estas radiaciones que probablemente son emitidas en el transcurso de las catástrofes siderales tienen probablemente su homólogo, en pequeña escala en el momento de la explosión de la bomba atómica: ésta emite

(*) Este isótopo es muy raro, hallándose en el uranio natural en la proporción de 0'7 % (por esto, las considerables dificultades industriales para separarlo, empleo de medios muy poderosos, fábricas en extremo importantes, millares de obreros, y también su precio fabuloso).

(**) La mitad de los átomos de radium estallan en 1590 años, a razón de un átomo por segundo sobre 75 millares de millones presentes. La duración de semidestrucción del uranio alcanza 44 millones de siglos.

(***) Cesio y rubidio, con emisión de 2 ó 3 neutrones.

con toda probabilidad rayos γ (o cósmicos) y también neutrones (*). No es aventurado esperar que cuando los físicos hayan conseguido liberar la energía del núcleo atómico, de una forma lenta, no explosiva, cuando podrán dominar y dirigir el fenómeno, la Medicina podrá disponer de aparatos capaces de proporcionar haces potentes de neutrones o de rayos γ ultrapenetrantes, susceptibles de llevar al tratamiento del cáncer, un progreso considerable.

Por otra parte, no será imposible combinar algunos de estos nuevos métodos de tratamiento (**). Se podrá inyectar en un cáncer superficial un elemento químico fácilmente activable por los neutrones (una solución argéntica, por ejemplo), e irradiar en seguida el tumor por un fuerte manantial de neutrones (NAHMIA). Así se conseguirían efectos múltiples: ionización por los núcleos de hidrógeno proyectados por los neutrones, emisión local de rayos β y γ efecto que puede subsistir después de terminada la irradiación neutrónica, mientras dure la vida de los radio-elementos formados.

(*) Se ha señalado que los sujetos que en Hiroshima pudieron escapar del choche atómico presentaron en los días sucesivos reacciones cutáneas muy acentuadas, con quemaduras. Es posible que estas últimas sean debidas a los rayos ultravioletas. Pero se ha comprobado también la presencia de una anemia globular muy acentuada con caída de los cabellos a los 12 días y muerte a los 19. Todo ello hace pensar en una acción hiperintensa de los rayos γ . Los últimos detalles recogidos por la marina americana seis semanas después del bombardeo de Nagasaki demostraron que el suelo no permanecía radioactivo, y que los accidentes tardíos parecían debidos a la acción de «rayos atómicos» de tipo γ , originados en el momento de la explosión: Se lesiona la médula ósea, las hemorragias son variadas y la leucopenia alcanza frecuentemente 1.500. La radiación atómica actuaría incluso sobre las plaquetas. El tiempo de sangría figuraba prolongado.

(**) Cada día aparecen nuevas aplicaciones interesantes. En la industria americana se sirven ya del «radio-yttrium», que parece haber reemplazado a los focos de rayos X o γ empleados en la metalografía (radiografía de las piezas de artillería gruesa). Se conocen ya algunos manantiales de rayos gamma muy penetrantes: heliones acelerados proyectados sobre berilio, originan rayos γ de 5 millones de eV., protones acelerados sobre el litio, o sobre el boro, dan rayos γ de 17 y 16 MeV.

Por otra parte, es posible que los aparatos de rayos X se modifiquen por completo. En 1939 el Prof. KERST, de la Universidad de Illinois, describió el principio de un aparato denominado «Betatrón», destinado a acelerar los electrones negativos hasta velocidades vecinas de la de la luz. Se realiza así la síntesis de los rayos β emitidos por el radio, y es fácil obtenerlos aún mucho más duros y emplearlos en terapéutica. El «Betatrón» puede producir con facilidad rayos X muy duros: basta para ello lanzar un haz de electrones sobre un anticátodo de tungsteno. Se obtienen así rayos γ tan penetrantes como los del radio. El último «Betatrón» de la G. E. C. O. de Schenectady, actualmente en construcción, alcanzará 100 millones de voltios; producirá rayos cósmicos y podrá realizar mediante ionización de los elementos pesados una verdadera síntesis de la materia.