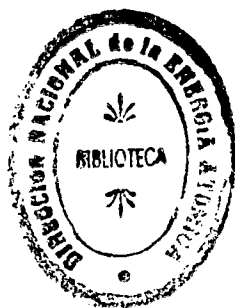


CURSO EXTRAORDINARIO DE CANCEROLOGIA PARA GRADUADOS

Prof. Dr. ABEL N. CANONICO

Director



AGOSTO 2 AL 7 DE 1954

BUENOS AIRES

INTRODUCCION AL EMPLEO DE RADIOISOTOPOS EN LA ARGENTINA

Conferencia del doctor CONSTANTINO NUÑEZ *

A UNQUE a primera vista pareciera insólito que la Comisión Nacional de la Energía Atómica intervenga directamente en la realización del presente Curso Extraordinario de Cance-rología, la realidad es que la misma se considera obligada a apoyar todo esfuerzo, iniciativa o actividad en la lucha anticance-rosa, por dos motivos fundamentales:

- a) En primer lugar, hasta el momento actual, una de las principales armas contra la célula neoplásica está constituida por las radiaciones ionizantes. La Comisión Nacional de la Energía Atómica trabaja sobre este tipo de radiaciones, y su principal actividad se encuentra orientada hacia el empleo de los elementos y equipos productores de las mismas;
- b) En segundo lugar, las investigaciones biológicas que reali-za están orientadas hacia el estudio de la acción de este tipo de radiaciones sobre la sustancia viva, y muy especial-mente sobre la estructura y funcionalismo de la célula can-cerosa.

* Jefe del Departamento de Medicina y Biología de la Comisión Nacional de la Energía Atómica.

Naturalmente, éste es un aspecto solamente parcial del problema. Pero en el momento actual, en que la terapéutica resulta harto insuficiente para vencer totalmente a este mal, toda arma de ataque, seriamente considerada, debe ser cuidadosamente estudiada para extraer de ella el máximo provecho posible. Las radiaciones han demostrado por largos años que constituyen un valiosísimo elemento de lucha, cuando son hábil, cuidadosa y escrupulosamente manejadas. La radioterapia y la radiumterapia, juntamente con la cirugía, constituían y constituyen el tripode básico para la terapia anticancerosa. Los isótopos radiactivos constituyen algo así como un complemento en la lucha directa. Pero constituyen el hallazgo más efectivo en lo que va del siglo para la lucha indirecta, al ser empleados como elementos fundamentales para la investigación biológica original. La lucha indirecta, es decir, la investigación celular normal y patológica, cumple con el objetivo de encontrar el tendón de Aquiles de la célula cancerosa. Puede afirmarse que este camino es el más difícil, más largo y más penoso, pero también el más lógico, adecuado y promisorio. Es posible que estos trabajos segreguen como solución del problema, un factor quimioterápico sintético específico. Es posible también que la radiación ionizante, actuando sobre ciertas formaciones críticas, concorra a la misma solución. Ambos campos están siendo intensamente explorados. Nosotros, por las funciones de nuestra Institución, estamos trabajando en el segundo campo. Por ello ocupamos en este momento este sitio, a continuación de la brillante exposición del doctor 'Iubiana, uno de los más conspicuos exponentes de la medicina francesa de hoy. Al hacerlo, caemos en el peligro de realizar una exposición que puede parecer excesivamente elemental. Pero lo hacemos considerando fundamentalmente que se trata de una exposición realizada para un curso que, por otra parte, tiene el carácter de curso general dentro de una especialidad.

La Comisión Nacional de la Energía Atómica se preocupó, desde el momento mismo de su formación, de los aspectos biológicos vinculados con sus actividades. Naturalmente, su principal objetivo es la producción de energía. El núcleo atómico

constituye una excepcional fuente de energía. Los equipos para obtenerla y canalizarla son de carácter industrial en su más amplio sentido. Las técnicas son extraordinariamente complejas. Las dificultades para el montaje de un sistema apropiado son enormes. Son necesarios medios materiales de gran envergadura. Y fundamentalmente, un conjunto numeroso de hombres que conozcan a fondo disciplinas científicas muy distintas y aparentemente contradictorias, que dominen técnicas altamente especializadas, y que posean capacidad creadora en ejercicio constante. Las dificultades son grandes debido a la necesidad de gran número de factores técnico-científicos concurrentes a un solo fin. Se trata de un armónico sistema de engranajes que debe funcionar correctamente. Uno de ellos es, precisamente, la Biología en su más amplio sentido. Las aplicaciones médicas de los radioisótopos han ido creciendo de tal manera en los últimos 15 años, que en la actualidad constituyen una especialización llena de complejidades, y —¿por qué no decirlo?— de responsabilidades.

Las aplicaciones generales de los radioisótopos pueden hacerse en tres campos: INDUSTRIAL, AGRÍCOLO Y MÉDICO-BIOLÓGICO. Por razones obvias debió contemplarse en primer lugar las aplicaciones médico-biológicas desde el momento en que los mayores avances fueron hechos en este campo y, por otra parte, el angustioso problema de ciertas enfermedades que, como el cáncer, urge la movilización de todo recurso desde el momento mismo de su hallazgo.

¿Qué pudo hacer la Comisión Nacional en este sentido?

Para contestar a esta pregunta deben considerarse tres aspectos vinculados simultáneamente con la Comisión Nacional y los radioisótopos. Ellos son: a) Obtención de los radioisótopos; b) Su empleo en el diagnóstico y la terapia; c) Su empleo en la Investigación Biológica.

Obtención de los radioisótopos. — Hasta hace poco más de un año todos los radioisótopos empleados para cualquier actividad eran totalmente importados de países productores, especialmente Inglaterra y Estados Unidos de Norteamérica. En ese

tiempo se instaló y comenzó a funcionar en la Comisión Nacional un acelerador en cascada, equipo destinado a acelerar partículas para realizar reacciones de transmutación. Este aparato permitió la obtención de ciertos radioisótopos en cantidades experimentales. Su instalación significó la entrada de la Comisión Nacional en la primera etapa de la producción de elementos radioactivos artificiales. El bajo rendimiento de este tipo de equipo no permite el empleo de radioisótopos en un plano práctico, pero significó disponer de una oportunidad para la realización de trabajos de investigación física con radioisótopos de vida media corta.

En la actualidad se está finalizando la instalación en la Comisión Nacional de un Sincro-ciclotrón de 35 MEV, equipo que permitirá en un futuro inmediato la producción y preparación normal de un cierto número de radioisótopos en una escala práctica, especialmente radioisótopos de vida media o períodos cortos o medianos, muchos de los cuales se emplearán en terapéutica. La puesta en marcha de este equipo significará la superación de la segunda etapa en la producción.

El objetivo final o tercera etapa, está constituido por la realización de un reactor nuclear. Esto significará, no solamente la producción de radioisótopos en una escala industrial, sino también disponer de una fuente de energía nuclear, y por lo tanto, de una fuente de energía calórica, eléctrica, etc. La realización de esta etapa está subordinada a los estudios que actualmente se realizan en la Comisión Nacional en ese sentido.

Empleo terapéutico. — La terapéutica por radiaciones tiene como objetivo conseguir el restablecimiento de la función normal de uno o varios órganos, contribuyendo a la recuperación del equilibrio funcional total de un organismo. Por ello, para deprimir o destruir el tejido disfuncionante es necesario emplear cantidades suficientes de radiación. La acción de ésta deberá limitarse a la destrucción de las células cancerosas integrantes del tejido neoplásico sin lesionar, o por lo menos no provocar daños irreparables al tejido normal circulante.

Las radiaciones empleadas son las del tipo llamado ionizante. Debemos recordar que las ionizaciones que toman lugar en

los tejidos constituyen la resultante directa de la acción de pequeñas partículas provistas de masa, que transportan por lo menos una unidad de carga eléctrica de signo negativo o positivo, aunque el haz de radiación se encuentre compuesto por radiaciones electromagnéticas como los rayos X o los rayos Gama, o partículas neutras como los neutrones, o cargadas como electrones, protones, deuterones, etc., generados todos ellos ya sea por tubos de rayos X, equipos aceleradores o isótopos radiactivos. Las partículas que provocan aquellas ionizaciones pueden ser protones, deuterones, alfa, positrones, negatrones, electrones o fragmentos de fisión.

Para la terapéutica y desde nuestro punto de vista actual, para el tratamiento de lesiones cancerosas y similares (leucemias, etc.), se dispone de una amplia gama de radiaciones ionizantes que, aparte de los rayos X y del radium, provienen de los radioisótopos artificiales. Algunas de ellas son utilizadas eficazmente para radiaciones externas o intracavitarias, como los rayos X, rayos Gama del cobalto, radium o tantalum, y otras para irradiaciones intersticiales y también intracavitarias, como los rayos Gama del yodo, o los rayos Beta del oro, fósforo, etc.

Es evidente, por lo tanto, que los radioisótopos de características físicas y vida media apropiada, constituyen un ostensible progreso en la técnica de la aplicación de las radiaciones ionizantes.

No debe esperarse que la radiación, la cirugía y la quimioterapia, tal como son empleadas en el momento actual, puedan resolver totalmente el problema de la curación del cáncer. Sin embargo, estos tratamientos podrían ser mucho más efectivos si los enfermos pudieran tratarse mientras los tumores estuvieran localizados en sus sitios de comienzo. En esto reside la importancia que tiene en la actualidad el DIAGNÓSTICO PRECOZ. Pero este diagnóstico precoz, aparte de un nivel de educación sanitaria muy alto, descansa en tests diagnósticos que actualmente son muy inseguros: ellos no sirven en general —salvo excepciones— para detectar cánceres pequeños, localizados o asintomáticos de la mayor parte de los órganos internos.

La terapia, no sólo significa llevar el elemento de ataque al seno de un tejido particular, principalmente cuando se emplea la vía interna, y por lo tanto conseguir que la radiación en cuestión, especialmente beta o gama, tome contacto íntimo con el tejido tumoral, sino que previamente significa disponer de un elemento diagnóstico que día a día va ampliando sus aplicaciones. Por ejemplo, el yodo 131 como elemento diagnóstico en afecciones tiroideas, y como elemento diagnóstico para la susceptibilidad de ataque de esta misma glándula por dosis terapéuticas de aquel radioelemento; el fósforo 32 para diagnóstico de localizaciones tumorales intracraneanas, etc.

La experiencia en nuestro país sobre el empleo de radioisótopos en la práctica médica ha sido obtenida en su mayor parte por intermedio de la Comisión Nacional. Este organismo posee el control de los radioisótopos artificiales y es el único autorizado para su empleo y distribución. Naturalmente, en el plano médico-biológico decidió proveer el instrumental necesario, y en forma regular ciertos radioisótopos, a un número de centros médicos con el objeto de que se formen en el país distintos núcleos de hombres especializados en estas técnicas, y para que a su vez se conviertan en asesores e instructores de los profesionales interesados cuando los radioisótopos fabricados en el país permitan cubrir las necesidades generales. Naturalmente, esto es lo máximo que puede hacer la Comisión Nacional en este sentido, pues no puede, por razones elementales, contemplar directamente el problema asistencial general, problema que debe ser encarado por los organismos específicamente creados para ello.

Los Centros Médicos apoyados por la Comisión Nacional son, hasta el momento actual, los siguientes:

1. — Policlínico Rivadavia.
2. — Instituto de Medicina Experimental, "Angel H. Roffo".
3. — Hospital Militar Central.
4. — Instituto de Neurocirugía "Costa Boero".
5. — Hospital Naval Buenos Aires.
6. — Hospital Británico.
7. — Instituto Regional de Endocrinología.

8. — Instituto de Investigaciones Tisiológicas.
9. — Servicio de Urología (Policlínico Ramos Mejía).
10. — Cátedra de Química Biológica (Fac. de Ciencias Médicas de Buenos Aires).
11. — Cátedra de Física Biológica (Fac. de Ciencias Médicas de Buenos Aires).
12. — IV Cátedra de Clínica Médica (Fac. de Ciencias Médicas de Buenos Aires).
13. — Cátedra de Semiología (Fac. de Ciencias Médicas de Buenos Aires).

INTERIOR

1. — Hospital Eva Perón (Rosario).
2. — Instituto del Bocio (Mendoza).
3. — Universidad Nacional de Cuyo (Mendoza).

Además, la Comisión Nacional ha auspiciado toda inquietud seria y de importancia, en el sentido anteriormente expuesto. Por ejemplo, en el año 1951, el grupo de Stanbury de Estados Unidos realizó en Mendoza, juntamente con el grupo del Instituto del Bocio y profesionales de Buenos Aires, los estudios acerca del empleo del yodo 131 en las afecciones tiroideas, y la determinación de la etiología de la endemia bociosa en la provincia, realizándose una labor de interés nacional al determinarse la etiología de dicha endemia de Cuyo, y cuyo fruto es un volumen aparecido recientemente en los Estados Unidos, publicado por los investigadores del equipo norteamericano y por distinguidos profesionales argentinos. Desde entonces la Comisión Nacional apoya en todo sentido las actividades de aquel centro.

En 1954, el Instituto del Bocio de Mendoza, con la cooperación de la Comisión Nacional realizó un estudio sobre la endemia bociosa de la zona de Bariloche, empleando como elemento para las pruebas el yodo 131. Se examinó la población escolar en su totalidad, y se realizó la exploración correspondiente a la población adulta. Los datos obtenidos se encuentran en estos momentos en ordenación, a pesar de lo cual puede extrapolarse a través de dichos datos que existe una carencia de yodo en el agua potable, que actuaría como factor responsable de la endemia.

Las consideraciones anteriores llevan como de la mano al problema de los modos de tratamiento y, sobre todo, por quienes deberán ser llevados, a propósito de lo cual diremos dos palabras que entendemos son de importancia.

Las aplicaciones clínicas de los radioisótopos deberían ser limitadas a aquellos médicos que tengan un conocimiento profundo de las reacciones biológicas producidas por las radiaciones ionizantes. Esto es lo que piensa la gente más autorizada, más capaz y de más experiencia en el manejo de los radioisótopos en la terapia y la investigación. Los médicos que aspiren a emplear estos radioelementos en el diagnóstico y la terapia deben tener un criterio terapéutico fundamentado en una experiencia prolongada en su uso, puesto que éste es el único medio de afrontar con idoneidad la responsabilidad que implica su manejo. El médico interesado deberá hacer una especialidad del empleo de los radioisótopos.

Algunos profesionales tienen la creencia de que los radioisótopos pueden manejarse con el mismo criterio con que se maneja una droga nueva. Los radioisótopos, aunque sustancias químicamente idénticas a sus respectivos isótopos estables, no actúan terapéuticamente en un sentido farmacológico. Su acción específica es debida a las radiaciones emitidas durante el proceso de su desintegración radiactiva. Sus propiedades químicas son útiles para el proceso de metabolización que los lleva al seno de la célula de interés, pero lo efectivo es su propiedad física de irradiar partículas energéticas u ondas electromagnéticas de frecuencias muy elevadas. Por ello insistimos en que la indicación terapéutica de un radioisótopo requiere imprescindiblemente la presencia de un especializado con la experiencia suficiente para garantizar el mejor resultado derivado de su empleo correcto. Es por ello que la Comisión Nacional de la Energía Atómica se ha preocupado en constituir avanzadas en distintos centros oficiales asistenciales con el objeto de formar núcleos de aprendizaje, formación clínica y capacitación técnica que permita la familiarización de cierto número de profesionales en estas técnicas. Con ello entiende cooperar en forma efectiva en la extensión de la formación post-universitaria de los médicos, colaborando de

esta manera en los esfuerzos que realizan ciertas instituciones, especialmente la Universidad, para mantener al día el alto nivel científico de nuestro mundo médico.

Empleo en investigaciones. — Los isótopos radiactivos han demostrado una extraordinaria utilidad al ser empleados como material para la investigación biológica. Puede afirmarse categóricamente que es en este campo donde han rendido el máximo provecho al permitir aclarar una gran cantidad de aspectos oscuros de la biología y fisiología en forma definitiva. Por otra parte, el empleo de radioisótopos como herramienta de trabajo en manos de hombres de ciencia competentes, se traduce en la actualidad por un conocimiento mucho más íntimo de la estructura y fisiología celular normal, y como en el caso del cáncer, anormal. Ello implica que sabemos más que antes sobre el mecanismo de la acción de las radiaciones ionizantes en sistemas biológicos. En una palabra, los radioisótopos nos ofrecen la posibilidad de perfeccionar nuestros medios de ataque a la célula neoplásica en la forma más lógica posible, es decir, colaborando en eliminar el empirismo frente a un problema tan complicado como el que se discute. Desde este punto de vista, el empleo de los radioisótopos como elementos de marcado en las investigaciones biológicas constituye el hallazgo más trascendental en el mundo biológico de los últimos años.

Existen puntos dudosos en el metabolismo y estructura celular que están siendo afrontados con grandes esperanzas, utilizando ciertos radioisótopos como tracer, y ciertas técnicas complementarias como la radioautografía. En nuestro medio, incluso en los laboratorios de investigación de nuestra Institución, se está trabajando activamente en ese sentido y muy especialmente en problemas de metabolismo y síntesis de ácidos nucleicos y proteínas, dos puntos cruciales de la célula normal y patológica.

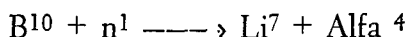
El porvenir con respecto a estos trabajos, empleando sustancias marcadas radiactivas, es sumamente promisorio. Estamos recién en el comienzo de las investigaciones. Hay mucho que hacer en este sentido, y podemos ser muy optimistas al poder disponer ahora de una herramienta de una utilidad casi ilimitada, que

requiere solamente ser empleada por mentes despejadas y manos hábiles para conseguir de ella lo que tantos hombres egregios han deseado: conocer algo más sobre el mecanismo de la célula viva normal y anormal. Citaremos algunos ejemplos que tal vez permitan modelar una idea de lo que puede realizarse con ellos.

Las posibilidades de emplear los radioisótopos para el tratamiento basándose en nuevos principios de irradiación, constituyen actualmente una realidad concreta. Siempre ha sido considerado como un desideratum conseguir la irradiación de un tumor sin lesión de los tejidos circundantes, por medio de una radiación altamente ionizante. Ello significaría la seguridad de destrucción de la célula tumoral, puesto que el daño provocado está en relación con la densidad iónica lineal de la partícula ionizante. Al considerar esta posibilidad, salta inmediatamente a la vista la partícula alfa, por su densidad iónica lineal elevada y su pequeñísimo alcance en el seno de los tejidos. Pero los elementos que se desintegran con emisión de partículas alfa son algunos radioelementos naturales, con un alto peso atómico, de vida media grande (radium, polonio) y por lo tanto absolutamente inadecuados para el tratamiento interno con ellos. Los radioisótopos artificiales se desintegran sin la emisión de las mencionadas partículas. Aparentemente, hasta hace poco tiempo, el problema no tenía solución. Sin embargo, y adoptándose un punto de vista completamente original, se pensó provocar una reacción nuclear de transmutación en el seno de un tumor, que significara la emisión de partículas alfa como producto final de la reacción. Esto implicaría la solución ideal: la creación en el seno del tumor de la partícula ionizante más efectiva para destruirlo.

La sustancia empleada ha sido el boro 10, que es administrado al enfermo en forma de borato de sodio o ácido bórico en solución. La experiencia ha sido realizada en tumores cerebrales del tipo de los glioblastomas, con una apetencia apreciablemente grande para el boro. El tumor es luego irradiado, colocando la cabeza del enfermo bajo la acción de un flujo apro-

piado de neutrones lentos. Se produce, por lo tanto, la siguiente reacción:



Estas experiencias realizadas en enfermos nos anuncian que aún estamos en los comienzos de una nueva modalidad de terapia anticancerosa de grandes alcances y grandes esperanzas. Pero los procedimientos se vuelven también cada vez más complejos, difíciles e incluso mucho más costosos.

En verdad, las radiaciones utilizadas son, en su mayor parte, las ya conocidas y empleadas desde hace años, como los rayos beta o gama, pero en la actualidad aprovechados con más precisión y sutileza.

Para eliminar un foco infeccioso, antes se lo cauterizaba con un hierro al rojo. Naturalmente, quedaba destruido, pero también se destruía una zona grande de tejido normal que nada tenía que ver con dicho foco; luego se inventó el termocauterio: el daño era mucho menor, y el resultado el mismo; finalmente, con la invención de la quimioterapia y el descubrimiento de los antibióticos se atacó exclusiva y específicamente al germen causal. Este simil expone con bastante exactitud la situación con respecto al cáncer y las radiaciones: con los radioisótopos, tal cual son empleados hoy, estamos en la segunda etapa, la del termocauterio. Todos los esfuerzos están orientados hacia la tercera etapa: conseguir la máxima especificidad de acción sobre el elemento culpable: la célula tumoral. El ejemplo anteriormente expuesto de la reacción del Boro nos indica que estamos en buen camino.

Otro ejemplo ilustrativo: para el diagnóstico de localizaciones intracraneanas a cráneo cerrado, los procedimientos empleados basados en la detección de la radiación gama de un isótopo radiactivo depositado metabólicamente en el tejido tumoral, por ejemplo la diyodofluoresceína, por medio de detectores externos, en la práctica ha dado resultados mediocres. Los estudios y ensayos realizados con gran habilidad en el Royal Cancer Hospital de Londres, son concluyentes.

Se pensó entonces en buscar otro procedimiento basado en distintas propiedades físicas de algunos radioisótopos. Bowenll y colaboradores, en los Estados Unidos, concibieron utilizar una reacción de aniquilación con este fin. Incorporando al tumor un emisor de positrones metabolizable preferentemente por la célula tumoral, aprovecharon la reacción de aniquilación que ocurre entre un Beta positivo y un electrón negativo con el desprendimiento de dos rayos gama en direcciones de 180° y con una energía de 0,51 Mev cada uno. Estos rayos gama son recogidos en un sistema de dos contadores de centelleo en coincidencia. Los resultados obtenidos son muy auspiciosos y constituye el método más exacto y elegante que se conoce para este tipo de detección.

El Dr. Paul C. Aebersold, Director de la División de Isótopos de la Comisión de Energía Atómica de los Estados Unidos, en su trabajo presentado la semana pasada en el Sexto Congreso Internacional de Cancerología de San Pablo, resume la situación actual del empleo de los radioisótopos, puntualizando que:

- a) El valor más considerable de los radioisótopos hasta la fecha en el campo de la cancerología ha sido en el plano de la investigación, y especialmente con respecto a aspectos bioquímicos de las células cancerosas, y los mecanismos de acción de agentes que afecten a esas células.
- b) Parecen promisorios para tests diagnósticos que dependen ya sea de una incorporación selectiva de materiales radiactivos por el tejido canceroso, o por un cambio sistémico en el metabolismo de un radiocompuesto debido a la presencia del cáncer. Sin embargo, las aplicaciones diagnósticas, en la actualidad, son muy limitadas.
- c) En la terapia ha habido grandes esperanzas para obtener una concentración bioquímicamente selectiva en el tejido canceroso, pero aquí también las aplicaciones clínicas son muy limitadas, a pesar de que se han hecho grandes progresos en el desarrollo de nuevos caminos, o para la obtención de nuevos métodos físicos de aplicación de radioelementos por

inyección intersticial, instilación en cavidades, implantaciones o teleterapia.

En conclusión, para el Dr. Aebersold, los grupos de investigación encuentran en los radioisótopos herramientas sumamente valiosas e imprescindibles; los grupos clínicos no encuentran a los radioisótopos indispensables; sólo presentan ventajas cuando son empleados juntamente con otras técnicas.

Para terminar: es propósito de la Comisión Nacional orientar sus investigaciones tanto en radiobiología como en técnicas aplicadas, por estas vías y, más aún, ya ha comenzado a trabajar en este sentido, con la convicción de que la investigación encarada con seriedad, criterio y honestidad científicos, constituye el único camino que puede conducir a un resultado concreto de gran interés práctico. La Comisión Nacional estima que esto puede ser realizado únicamente en base a gran dedicación, espíritu de trabajo, perseverancia y un gran caudal de idoneidad de parte de quienes tienen la responsabilidad de esta tarea.