

Radioisòtops en medicina

Jesús Navarro

Professor d'Investigació de CSIC a l'IFIC · València

Radiografies, TAC, ecografies, ressonàncies... són noms familiars de proves diagnòstiques. En totes s'utilitza una font externa de raigs X, d'ultrasons o de camps magnètiques per a visualitzar l'interior del cos humà sense necessitat de bisturí. Amb radioisòtops és possible utilitzar una font interna de radiacions amb la mateixa finalitat. Els radioisòtops són elements químics inestables que es transformen en altres elements, emetent alhora diversos tipus de radiacions que ionitzen la matèria. Les radiacions ionitzants poden alterar el funcionament normal de les cèl·lules i originar algun tipus de càncer. Però són també una poderosa eina que permet visualitzar l'interior del cos humà, diagnosticar malalties i eliminar tumors cancerosos. Farem en aquest article un ràpid recorregut d'aquestes aplicacions, començant amb unes idees bàsiques de física.

Nuclis i isòtops

La posició d'un àtom en la taula periòdica dels elements ve determinada pel seu nombre atòmic Z, que és el nombre de protons continguts al seu nucli. Però el nucli conté també un cert nombre N de neutrons, el que significa que àtoms amb les mateixes propietats químiques poden tindre masses diferents: són isòtops de l'element Z. La notació mínima per a distingir els diferents isòtops d'un element és escriure el seu símbol químic i, separat per un guionet, el nombre màssic $A=Z+N$ de l'isòtop. Per exemple, H-1, H-2 i H-3 indiquen els isòtops de l'hidrogen ($Z=1$) amb zero, un i dos neutrons al seu nucli.

No totes les combinacions de Z i N resulten en un nucli estable, com es pot deduir de l'existència de la radioactivitat. Si els valors de Z i N no estan «equilibrats», es produeix una desintegració radioactiva. I què vol dir que una combinació de Z i N estiga «equilibrada»? Per a ser estable, un nucli ha de tindre la mínima energia compatible amb les forces que mantenen units protons i neutrons. En cas contrari, l'excés d'energia s'emet principalment de tres maneres, que se'n diuen radioactivitat alfa (α), beta (β) i gamma (γ). En el primer cas, el nucli es desprèn d'una partícula α , nom donat al He-4, que té dos protons i dos neutrons. Aquesta emissió es dona principalment en els nuclis pesants. En la

desintegració β , el nucli inestable emet un electró i un antineutrí. En el context que ens ocupa, l'antineutrí és irrellevant pel fet que a penes interacciona amb la matèria. Aquesta emissió es dona quan el nucli té un excés de neutrons. Finalment, en el procés de desintegració, es pot arribar a un nucli que es trobe en un estat excitat. L'excés d'energia s'emet en forma de radiació i constituïda per fotons. És simplement radiació electromagnètica, del mateix tipus que la llum visible o els raigs X, però amb una energia molt més gran.

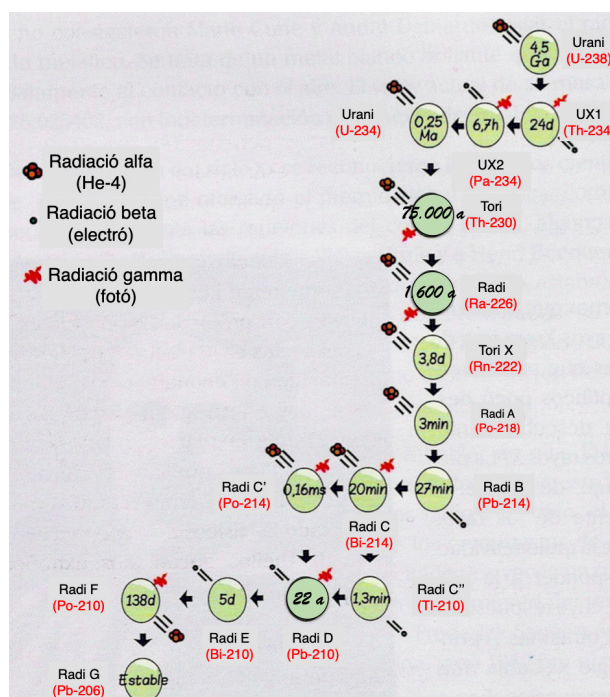


Fig. 1 La cadena radioactiva de l'urani, tal com es podia concebre a principis del segle XX, quan encara no es coneixia l'existència dels isòtops. En cada element de la sèrie s'indica el nom donat inicialment, el tipus de desintegració, la semivida de l'element i, entre parèntesis, la identificació actual.

Així, un nucli inestable emet radiacions i es transforma en un altre, seguint un procés que només s'atura en arribar a un nucli estable. En la figura 1 es mostra la sèrie de desintegracions de l'U-238. L'urani és el nucli amb el major Z que existeix a la natura, i és radioactiu. Partint d'una certa massa d'urani pur, al llarg del temps apareixen àtoms d'altres elements en detriment de l'urani, i aquesta desintegració es fa a un ritme constant. Es defineix la semivida (o període de semidesintegració) d'un element radioactiu com el temps necessari perquè el nombre dels seus àtoms en una mostra donada



es reduïska a la meitat. Les semivides dels nuclis radioactius varien en un interval molt ampli de valors, com es pot veure a la figura. El U-238 té una semivida de 4,5 milers de milions d'anys (Ga), similar a l'edat de la Terra, la del Po-214 és de 0,16 mili segons (ms).

El mapa dels nuclis

Bombardejant un nucli amb protons, deuterons, partícules α , neutrons o altres nuclis, s'han produït nuclis que no existeixen en la natura, perquè son inestables i la seua semivida és molt menor que l'edat de la Terra. Si existien en el moment de la formació de la Terra, ja no en queden actualment. En la figura 2 es mostra un diagrama on es representen els nuclis coneguts i els seus modes de desintegració. En la figura apareixen desintegracions β^- i β^+ . En la primera s'emete un electró, de càrrega negativa. En la segona, s'emete un positró -l'antipartícula de l'electró-, amb càrrega positiva i es dona quan el nucli té un excés de protons. L'emissió β^+ es va descobrir quan es va produir el primer radioisòtop artificial.

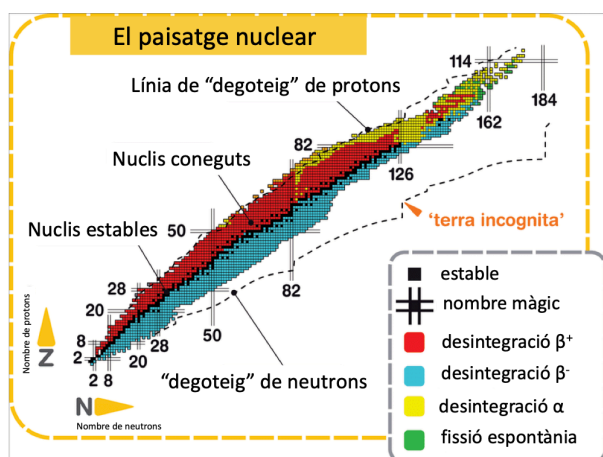


Fig. 2 Els nuclis coneguts en funció dels nombres Z (ordenades) i N (abscisses). Els nombres màgics es refereixen als valors de Z i N d'alguns nuclis amb propietats molt particulars. Les línies de «degoteig» indiquen els límits estimats als nombres màxims de protons i de neutrons per a un valor donat de N o Z, respectivament.

A hores d'ara, coneixem més de 3000 nuclis, però sols uns 300 són nuclis estables o de semivida molt llarga, indicats pels quadres negres al diagrama. La resta són nuclis radioactius o radioisòtops. Restava encara una ampla regió per explorar, indicada amb el nom de *terra incògnita*. La construcció i estudi d'aquest mapa és important per motius diferents: un millor coneixement dels nuclis i de les forces nuclears, identificació de nuclis que es poden crear en les explosions de supernoves o la formació dels elements a l'Univers.

De tots aquests nuclis, només una cinquantena de radioisòtops són utilitzats en medicina nuclear per a fer radiodiagnosi i radioteràpia. Més endavant veurem que els radioisòtops d'interès mèdic s'obtenen en reactors nuclears i en acceleradors de partícules.

Les radiacions ionitzants

Les radiacions nuclears ionitzen la matèria que travessen, és a dir, arranquen electrons dels àtoms. Perden energia i son frenades a mesura que penetren en la matèria fins aturar-se del tot. Segons el tipus de radiació, de la seua energia i de la matèria travessada, les radiacions ionitzants poden recórrer una distància més o menys llarga. En igualtat de condicions, les partícules α s'aturen abans que les β , que al seu voltant tenen un recorregut menor que la radiació γ .

En una cèl·lula, les radiacions ionitzants trenquen enllaços químics de les molècules que conté, sobretot, de les abundants molècules d'aigua. Es formen radicals lliures OH i H, tots dos d'una gran reactivitat química, que al seu voltant trenquen altres molècules i fan més malifetes dins de la cèl·lula. Així, una molècula tan fonamental com l'ADN pot ser alterada directament per les radiacions o indirectament pels radicals lliures. Apareixen ruptures, translocacions o inversions de bases que afecten el funcionament i l'evolució cel·lular.

Però utilitzades de manera controlada, les radiacions ionitzants poden ser administrades en un tumor i destruir-lo, limitant al mateix temps els efectes en les zones sanes que l'envolten. Les cèl·lules canceroses son més sensibles a les radiacions que les sanes, perquè es reproduïxen molt més ràpidament i, per tant, les alteracions produïdes es propaguen més ràpidament. Els tumors poden ser eliminats o, almenys, el seu creixement pot ser atenuat. Aquest és l'objectiu de la radioteràpia, amb dos modalitats: externa i interna.

Als pocs mesos del seu descobriment, els raigs X es van utilitzar també per a tractar algunes malalties i destruir tumors. L'energia¹ típica dels raigs X es mesura en keV, i és molt difícil obtenir energies majors amb el mètode usual de producció. La possibilitat de més altes energies va aparèixer, poc després de la Segona Guerra Mundial, amb la construcció de fonts de raigs γ , la més coneguda de les quals és la que, en l'ambient postbèl·lic, s'anomenà «bomba de cobalt». Consisteix en un recipient blindat que conté Co-60, disposat en un braç articulat que pot girar al voltant del pacient. El Co-60, que té una semivida de 5,6 anys, és un emissor γ de 1,17 i 1,33 MeV. Però actualment s'utilitzen acceleradors lineals d'electrons, que es poden accelerar a energies superiors al MeV i, en ser frenats, produir radiació γ . La grandària relativament petita d'aquests acceleradors fa que molts hospitals n'estiguen dotats i puguen aplicar aquesta teràpia externa.

Ara com ara, el Co-60 s'utilitza sobretot per a esterilitzar materials mèdics, com xeringues, instruments de cirurgia, cotó, guants, pròtesis... perquè la radiació gamma és un agent molt eficaç per a matar microorganismes nocius. La esterilització es fa quan el producte ja està embalat



i tancat, i es manté fins el moment d'obrir l'envàs. Un dels avantatges d'aquest procés és que es poden esterilitzar productes que no suporten la calor d'un autoclau.

Radioteràpia interna

Pierre Curie va experimentar els efectes de la radiació d'una manera molt atrevida. En un dels seus braços va dipositar directament una sal de radi durant 10 hores. Va observar una rojor immediata, la formació de crostes i també l'aparició d'una nafra, que cinquanta dies més tard encara no havia desaparegut. De resultes d'aquest experiment, a principis del segle XX els metges van començar a utilitzar radi de manera controlada amb finalitats terapèutiques. El radi es col·locava dins de tubs o d'agulles molt fines, que s'aplicaven en certs tumors cancerosos, com per exemple en l'úter.

Aquesta tècnica, inicialment coneguda com a «curieteràpia», rep actualment el nom de braquiteràpia (el prefix grec *braqui* significa pròxim). De l'ús exclusiu de Ra-226 en els seus començaments, es va passar a utilitzar altres isòtops radioactius, com ara, I-125, Ir-129, Au-198, Sr-90, Ru-106, etc. Per a cada tumor tractable es tria el radioisòtop més convenient, segons els valors de la seua semivida i de l'energia dipositada per la radiació. El radioisòtop pot ser introduït en el tumor un temps curt, o bé pot deixar-se permanentment dins de l'organisme. Tot es qüestionà de maximitzar els efectes en la zona tumoral i minimitzar-los en els teixits sans que l'envolten. En aquest tractament, utilitzat per exemple en càncers de mamella, de pròstata o de pell, el radioisòtop no s'aplica directament. Està contingut en un recipient metàl·lic que impossibilita tant les possibles reaccions químiques com la seua difusió en l'organisme. Només n'interessa la radiació dipositada per la seua desintegració.

Ara bé, certes substàncies acompleixen una funció específica en un teixit o en un òrgan particular. Per exemple, el 1936, es va demostrar que la glàndula tiroide absorbeix iode més que qualsevol altre element químic. El iode té 37 isòtops, però només el I-127 és estable. Bombardejant amb neutrons una solució de iode natural es va obtenir I-128, que és un emissor β . La solució radioactiva es va injectar en conills i, amb un detector, es va seguir el seu camí fins a la tiroide, on es va concentrar. El I-131, emissor β i γ , s'utilitza habitualment en forma de iodur de sodi per a tractar hipertiroïdisme i tumors tiroïdals. La radiació β destrueix les cèl·lules tumorals, mentre que la radiació γ pot utilitzar-se per obtenir una imatge del tumor, com veurem tot seguit².

Radiodiagnosi

Alguns radioisòtops poden integrar-se en una molècula que, per les seues propietats bioquímiques, es concentre preferentment en

la zona tumoral. Es crea així un radiofàrmac, o molècula «marcada» amb un radioisòtop, que s'incorpora al procés biològic i s'excreta exactament igual com ho fa el fàrmac normal, però permet que el radioisòtop complisca la seua missió. Es subministra a un pacient i, amb detectors exteriors, s'estableix un mapa dels punts emissors de radiació de la zona a estudiar. L'ús d'ordinadors i algorismes permet traduir el mapa en una imatge, a partir de la qual s'obté informació sobre el metabolisme i funcionament de l'òrgan, les característiques d'un possible tumor, etc. És una imatge «funcional», diferent de la imatge «estructural», obtinguda per exemple amb raigs X.

El tecneci³ és l'element que proporciona el radioisòtop més utilitzat en radiodiagnosi. Arreu el món, més del 80% de tots els diagnòstics en medicina nuclear es fan amb Tc-99m, on la lletra «m» significa «metaestable». Això vol dir que el nucli es troba en un estat excitat durant un temps relativament llarg abans de passar a l'estat de més baixa energia emetent un fotó. La semivida del Tc-99m és d'unes 6 hores, i emet un fotó de 140 keV. Aquests valors són ideals per a la seua utilització en imatge mèdica. D'una banda, la semivida és prou llarga per a poder estudiar processos metabòlics i al mateix temps l'energia dels fotons és prou alta per a poder ser detectats fora del cos. D'altra banda, aquests valors són prou baixos per a garantir que la dosi subministrada al pacient siga mínima. A més, les propietats químiques del tecneci permeten integrar-lo a una varietat de molècules que garanteixen la seua incorporació a diferents teixits i òrgans d'interès.

La manera d'obtenir el Tc-99m també afavoreix el seu ús clínic. Els hospitals reben un «generador de Tc-99m», que conté Mo-99. El molibdè, amb una semivida de 2,75 dies, es transforma en Tc-99m per desintegració β . El tecneci, ja associat al fàrmac que convinga per a cada tipus d'exploració, es recull en un vial i es pot subministrar al pacient. Amb detectors disposats al seu voltant s'obté una «gammagrafia» (l'equivalent d'una radiografia) instantània o es poden acumular les imatges durant un cert temps. Amb detectors i ordinadors adequats es pot fer el que se'n diu SPECT (sigles en anglès de tomografia computeritzada d'emissió d'un fotó), que proporciona una imatge molt precisa de les zones on s'ha absorbit el radiofàrmac.

Una tècnica de diagnosi més precisa és la tomografia⁵ per emissió de positrons, coneguda amb les sigles en anglès PET. Quan un positró travessa la matèria té una probabilitat molt alta de col·lidir ràpidament amb un electró, la seua antipartícula. Tots dos s'anihilen i originen dos raigs γ que, per conservació de l'energia i del moment, s'emeten en direccions oposades. La tècnica PET es basa en la detecció d'aquests dos fotons. Un dels radioisòtops emissors de positrons més utilitzats és el F-18, usualment

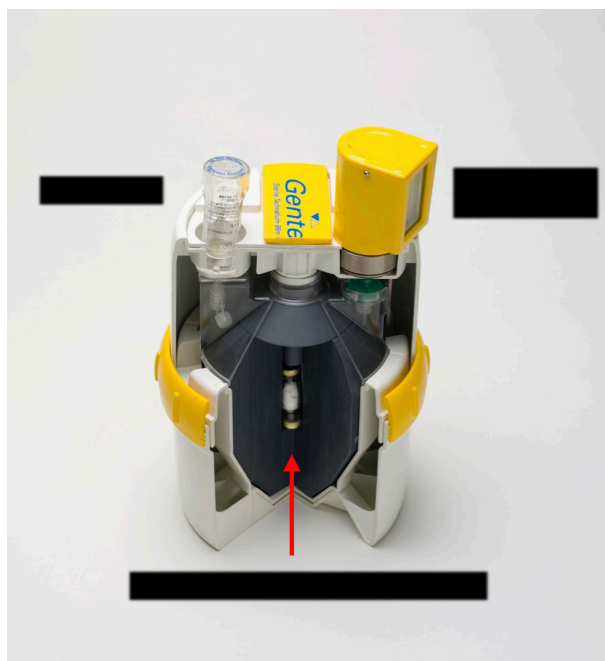


Fig. 3 Generador comercial de Tc-99m de la companyia australiana GENTECH. Des del vial de l'esquerra s'envia al tub central una solució salina que elueix el Tc-99m produït pel Mo-99 i es recull en el vial de la dreta. Cada poques hores el generador s'ha de «munyir» per a collir el Tc-99m.

associat a una molècula de sucre per a observar el seu metabolisme en diversos òrgans i en les cèl·lules canceroses. Incorporat a altres fàrmacs s'utilitza per a la detecció precoç de malalties neurodegeneratives, com ara, l'Alzheimer. En molts casos, s'utilitzen ambdues tècniques, SPECT i PET, per a obtenir imatges funcionals més precises.

Reactors nuclear i ciclotrons

Els radioisòtops utilitzats en medicina es produeixen en ciclotrons i en reactors nuclears. Un ciclotró és un tipus d'accelerador de partícules carregades elèctricament. Per a produir radioisòtops mèdics s'acceleren protons, deuterons o partícules α i es fan col·lidir amb un blanc específic, segons el radioisòtop que es vulga obtenir. Per exemple, el F-18 s'obté amb protons sobre un blanc que continga O-18. En un hospital, els ciclotrons tenen també una altra aplicació terapèutica. De manera semblant al tractament amb raigs X, les partícules accelerades poden dirigir-se directament sobre zones tumorals específiques. Es fa sobretot amb protons (protonteràpia), però alguns tumors requereixen ions més pesants.

Una instal·lació més complexa per a obtenir radioisòtops és un reactor nuclear. Es basa en la fissió del U-235, produïda per l'absorció d'un neutró, que dona lloc a dos nuclis (més rarament tres), amb menors valors de A i Z. S'alliberen alhora entre dos o tres neutrons, que al seu voltant poden produir més fissions i originar una reacció en cadena. En la fissió s'allibera una gran quantitat d'energia, que s'aprofita per a produir electricitat en les centrals nuclears de potència. Però arreu del món hi ha uns 250 reactors de recerca, molt més petits; de fet, la potència total de tots ells és equivalent a la d'un sol reactor d'alta potència. Els reactors petits s'utilitzen com una font intensa de neutrons i s'apliquen en una gran varietat de camps, des de l'anàlisi i proves de nous materials a la producció de radioisòtops.

Alguns dels radioisòtops d'interès mèdic són

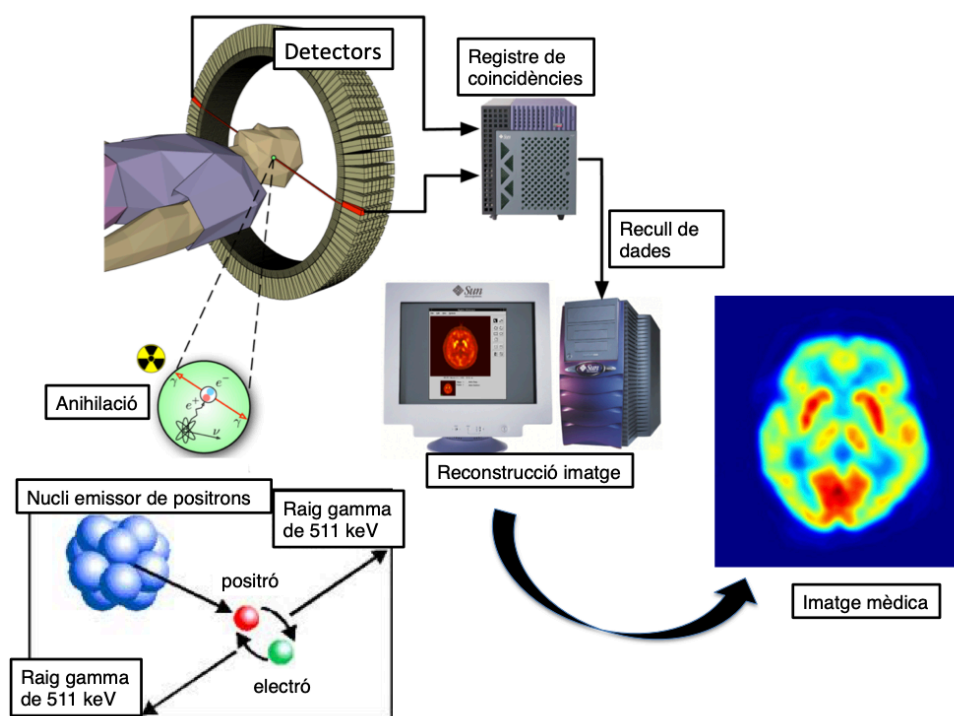


Fig. 4 Representació esquemàtica de l'obtenció d'una imatge funcional del cervell amb la tècnica PET. El colors són un codi per a indicar la concentració del radio-fàrmac, donant així informació sobre el seu metabolisme i les zones actives del cervell.





Fig. 5 Ciclotró comercial instal·lat al Centro Nacional de Aceleradores de Sevilla (centre mixt US, Junta de Andalucía i CSIC). Pot accelerar protons o deuterons per a produir alguns radioisòtops emissors de positrons.

productes directes de la fissió del U-235, com per exemple Mo-99 o Cs-137. Però la majoria s'obtenen quan els neutrons són absorbits pels nuclis d'un blanc i originen, amb un rendiment considerat suficient, el radioisòtop buscat. Si aquest té un isòtop estable que convinga, s'incorpora al blanc, com es fa, per exemple, en la producció de Co-60, Ir-192 o Fe-59. Si no existeix isòtop estable es busca un element adjacent en la taula periòdica, com és el cas del I-131 ($Z=53$), que s'obté amb un blanc de Te-130 ($Z=52$).

Tant en els ciclotrons com en els reactors, es retira el blanc després d'un cert temps de bombardeig (o irradiació), i amb reaccions químiques s'extraiu el radioisòtop del blanc i s'integra en la molècula més convenient per a l'aplicació subsegüent. Tot el procés s'ha de fer molt ràpidament. Recordem que el Mo-99 té una semivida de 2,75 dies i el Tc-99m de 6 hores. És evident que entre refredament del blanc, extracció, purificació, integració del Mo-99 en alumina, embalatge i transport, no sobra massa temps. Els generadors arriben als hospitals amb una quantitat de molibdè suficient per a poder extreure'n tecneci durant una o dues setmanes.

Comentari final

Els radioisòtops han obert un gran ventall de possibilitats en la diagnòsi de moltes malalties i en el tractament de certs tipus de càncer. Les aplicacions específiques són el resultat d'una ampla recerca interdisciplinària, on conflueixen física, química, biologia, matemàtiques, informàtica, enginyeria i, naturalment, medicina. No pot sorprendre que la física nuclear i la física d'altres energies juguen un paper fonamental per aportar idees innovadores, ja que les eines experimentals

bàsiques d'aquestes dues disciplines són els acceleradors i els detectors. A la nostra Comunitat, existeixen dos grups importants dedicats a aquesta recerca innovadora. Són el grup de Física Mèdica del IFIC (centre mixt CSIC i UV) i el I3M (Centre Mixt CSIC i UPV). Molts dels seus investigadors s'han format inicialment al CERN, el laboratori europeu ben conegut per la seua recerca en física d'altres energies. De fet, des del CERN es coordinen diversos projectes europeus dedicats a la investigació en radioteràpia i medicina nuclear. Tot plegat, és un exemple més de com una recerca bàsica troba de manera natural el seu camí cap a una recerca orientada que en principi no estava prevista.

NOTES

1. Les unitats d'energia utilitzades en física nuclear són múltiples del electró-volt (eV), que és l'energia cinètica d'un electró sotmès a un potencial d'un volt. Aquí apareixeran keV (kilo eV) i MeV (Mega eV).
2. Direm, de pas, que el I-131 forma al voltant d'un 9% dels productes de la fissió nuclear. En un accident nuclear s'allibera en l'atmosfera i la població exposada l'acumularà en la tiroide. Per això, una de les mesures imposades després dels accidents de Txernòbil i de Fukushima ha sigut l'absorció massiva de pastilles de iode, forçant l'organisme a expulsar l'excés de iode, eliminant així el I-131.
3. L'element amb $Z=43$ va ser un dels buits en la taula de Mendeleiev que més tardà en ser emplenat. Va ser identificat el 1937 entre els elements produïts en bombardejar amb H-2 un blanc de molibdè ($Z=42$). El nom tecneci significa artificial en grec. Els 34 isòtops del tecneci són tots radioactius. El prometi ($Z=61$), descobert el 1947, és l'únic altre element de pes atòmic inferior al de l'urani que tampoc no té isòtops estables.
4. La paraula tomografia es refereix a l'obtenció d'una imatge tridimensional, obtinguda com una seqüència d'imatges planes girant la font i el detector.

