

50. Alfredo VANNOTTI. — L'impiego di isotopi radioattivi nello studio del metabolismo del ferro e nella terapia umana (*).

L'impiego di isotopi radioattivi in biologia ha preso in questi ultimi anni uno sviluppo considerevole ed ha permesso di risolvere problemi di biochimica sovente di importanza capitale.

L'isotopo radioattivo è un elemento che dal punto di vista chimico corrisponde esattamente all'elemento non radioattivo e partecipa così normalmente a tutte le reazioni del metabolismo intermedio.

Introdotta nell'organismo, esso può essere seguito nelle differenti fasi di trasformazione grazie appunto alla sua radioattività che lo marca e lo differenzia dagli altri elementi. Tuttavia, per poter determinare la radioattività e misurarla anche quantitativamente, occorre procedere alla distruzione completa della materia organica, dei tessuti e di tutta la struttura cellulare contenente l'elemento radioattivo e assorbente una parte o talvolta la totalità delle deboli emanazioni radioattive (specialmente quando si tratta di raggi alfa e beta). La distruzione dei tessuti si fa generalmente per calcinazione, ma anche qui vi possono essere delle difficoltà quando si tratta di grandi quantità di ceneri che possono a loro volta assorbire delle radiazioni e creare così difficoltà di apprezzamento quando si voglia misurare quantitativamente l'isotopo introdotto.

Il problema, più importante dal punto di vista biochimico, è quindi quello di arrivare a calcinare delle sostanze organiche, riducendo le ceneri a delle quantità minime aventi una forma omogenea, oppure di potere estrarre quantitativamente l'elemento in questione dai tessuti per mezzo di procedimenti chimici o fisici.

Per il ferro ad esempio, si può estrarre l'elemento elettroliticamente ed in seguito determinare quantitativamente la presenza del ferro radioattivo nella totalità del metallo così estratto. Presentando il metodo seri inconvenienti quando le quantità del ferro sono importanti noi abbiamo preferito l'estrazione chimica del metallo dalle ceneri sotto forma di sale di ferro che fu sottoposto alla determinazione della radioattività.

Un secondo grave errore in cui sono incorsi anche autori seri, è quello di utilizzare alcuni valori ottenuti col metodo degli isotopi radioattivi senza averne fatto un bilancio completo dell'elemento somministrato o un rapporto fra l'elemento non radioattivo trovantesi nell'organismo studiato e l'elemento radioattivo.

Per dare un esempio concreto delle possibilità di utilizzazione di un isotopo radioattivo in biologia vogliamo brevemente citare qui i risultati

(*) Conferenza tenuta nell'Istituto Superiore di Sanità il 28 febbraio 1949.

delle ricerche attuali nel campo del metabolismo del ferro utilizzando un isotopo del ferro, Fe^{59} .

Hahn, Wipple e collaboratori hanno per primi nel 1939 iniziato una serie di esperimenti del più alto interesse biologico, studiando le condizioni dell'assimilazione del ferro, la sua eliminazione e i rapporti fra l'assorbimento del metallo attraverso la mucosa intestinale e utilizzazione nella sintesi dell'emoglobina. Questi Autori sono arrivati alla conclusione che praticamente il metabolismo del ferro è diretto dalla sua assimilazione intestinale, l'eliminazione di questo metallo essendo minima o nulla. Il ferro radioattivo somministrato per bocca è fissato più o meno nell'organismo secondo il fabbisogno di quest'ultimo. Se i depositi di ferro sono importanti e se la richiesta è piccola l'assorbimento del metallo attraverso il tubo digerente sarà minimo. Se i bisogni in ferro sono importanti (anemia) l'assimilazione sarà intensa. Questa assimilazione del ferro è specificamente legata alla funzione di un'associazione proteine-ferro chiamata «ferritina», la quale assorbe il ferro dell'intestino e lo cede al sangue circolante. Quando nel sangue circolante le quantità di ferro diminuiscono, la ferritina cede dal suo complesso proteico il ferro nel circolo, rimpiazzandolo con nuovo ferro proveniente dall'intestino. La ferritina non si trova solo nella mucosa intestinale ma pure negli organi di deposito, accumulando o cedendo del ferro secondo le necessità del metabolismo di questo metallo.

Praticamente come gli Autori americani hanno osservato non vi è eliminazione renale di ferro. L'eliminazione intestinale è minima. La bile contiene del ferro, esso però può venire di nuovo riassorbito (Vannotti e Delachaux).

Il rene può agire come organo di eliminazione quando subitamente l'organismo si trova sotto l'influenza di un enorme apporto di ferro. Dopo una iniezione endovenosa a forte dose di ferro si osserva spesso una eliminazione di ferro nell'urina per compensare una troppo alta sideremia. Il rene funziona dunque quale organo di scarico preservando l'organismo da una troppo violenta invasione di un elemento che può ad una certa concentrazione essere tossico.

Hahn e Wipple hanno studiato il problema della sintesi dell'emoglobina radioattiva; dando all'animale da esperimento del ferro radioattivo, hanno fatto sì che il ferro radioattivo venisse associato nel midollo osseo con il nucleo porfirico, osservando quindi la sintesi di una emoglobina radioattiva. Recentemente Autori americani hanno potuto ottenere una emoglobina radioattiva partendo dalla somministrazione di amino acidi marcati con carbonio e azoto radioattivi.

Wipple ha potuto osservare che normalmente l'organismo umano è capace di sintetizzare l'emoglobina in 3-5 giorni dopo la somministra-

zione del ferro. Ma, se l'organismo ha bisogno di ferro ed è in stato di anemia, l'organismo è capace di sintetizzare l'emoglobina, marcata dal ferro radioattivo nel ciclo di 48 ore. Dal lato funzionale il metabolismo del ferro è legato al metabolismo generale dell'organismo.

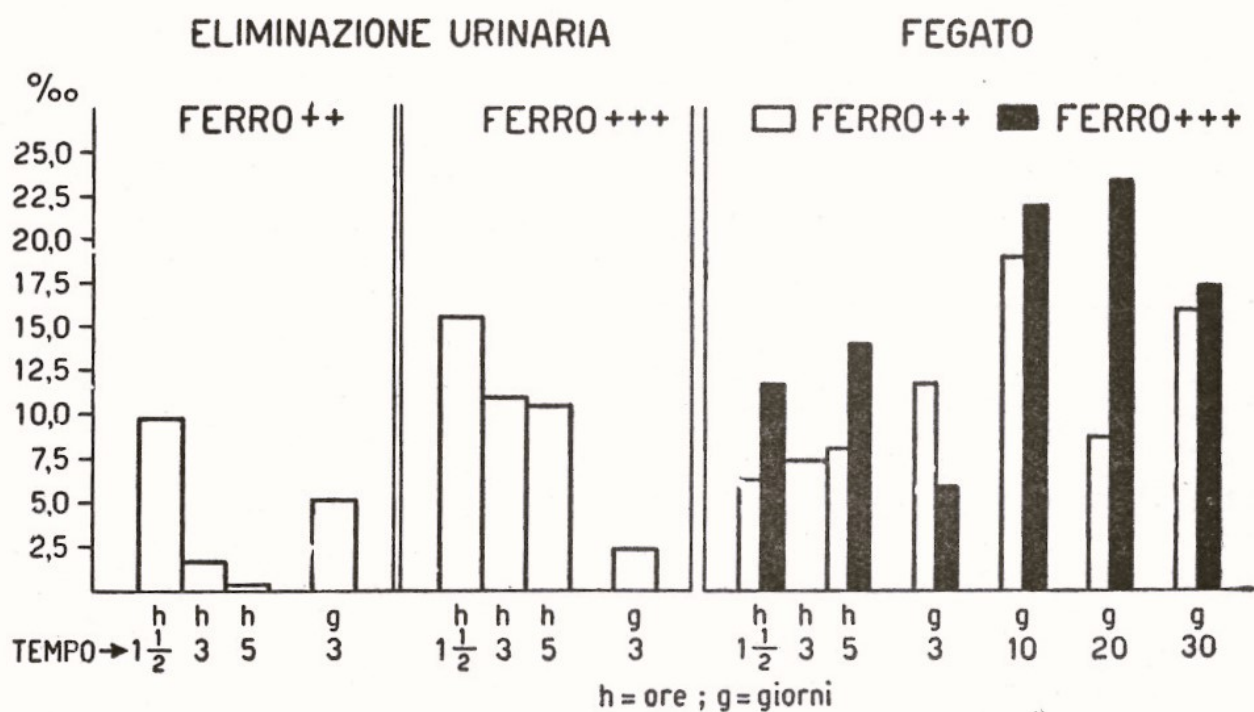
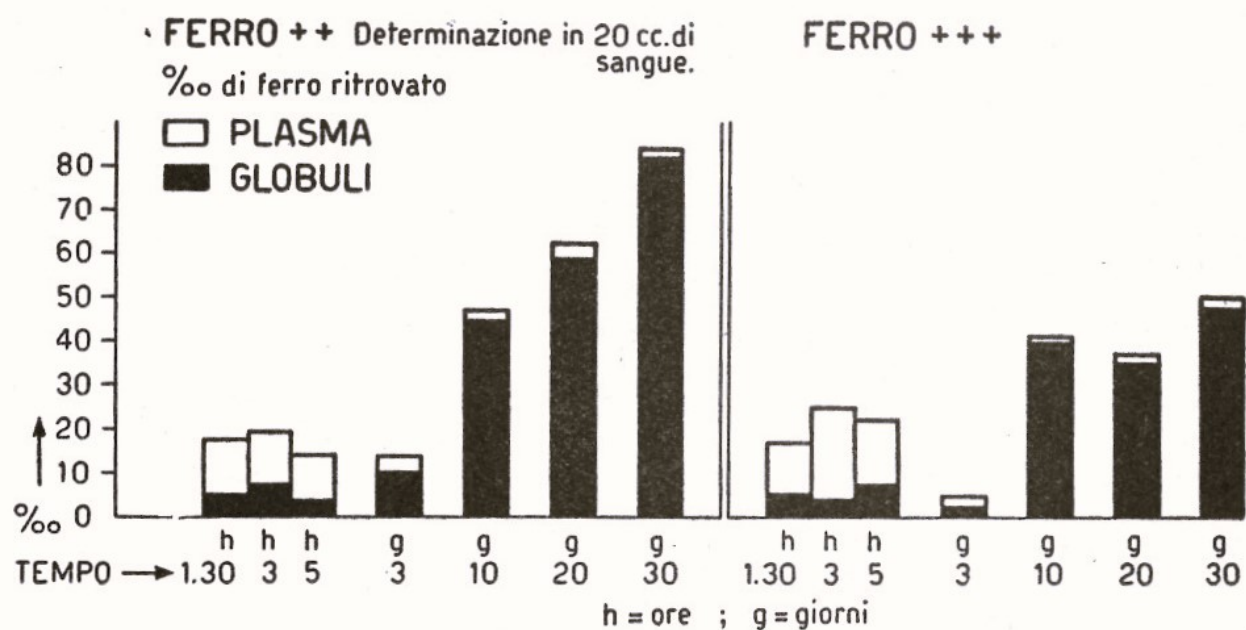


FIG. 1.

Noi a Losanna abbiamo ripreso questi studi, ma, invece di interessarci al problema dell'assorbimento intestinale del ferro, abbiamo soprattutto affrontato la questione del metabolismo intermedio del ferro indipendentemente dalla sua assimilazione, ossia dalle modifiche del ferro una volta che questo ha passato il filtro intestinale. Invece di dare del ferro radioattivo per bocca, abbiamo iniettato il ferro endovena, sotto

forma di lattato ferroso o di lattato ferrico radioattivo. Era nostra intenzione infatti di vedere se l'apporto di ferro bi- o trivalente poteva produrre una differente ripartizione negli organi di una quantità conosciuta di ferro radioattivo. La figura 1 dà una prima idea dei risultati così ottenuti.

Una, due o tre ore dopo l'iniezione endovena di ferro bivalente troviamo il ferro che circola nel plasma del sangue e troviamo piccole quantità di ferro legate ai globuli rossi; questo ferro delle emazie non è ancora ferro sotto forma di emoglobina, si tratta di piccole quantità del metallo trasportato in circolo dai globuli rossi. Dieci-venti giorni dopo l'iniezione vediamo che la quantità di ferro circolante nel sangue è fortemente aumentata, ma la ripartizione del ferro è assai differente: se nelle prime ore vi era molto ferro nel plasma e poco negli eritrociti, dopo venti giorni quasi tutto il ferro si trova negli eritrociti. Analizzando attentamente gli eritrociti, estraendone l'emoglobina, e trasformandola in cristalli puri di ematina possiamo determinare con esattezza che il pigmento del sangue contiene ora ferro radioattivo.

Il ferro trivalente si comporta nelle prime ore dopo l'iniezione di maniera leggermente differente del ferro bivalente. Si nota infatti una più forte e rapida eliminazione renale ed un deposito più completo nei tessuti, ma dopo qualche ora dall'iniezione noi troviamo una ripartizione del ferro trivalente analoga a quella del ferro bivalente.

Il fegato è un organo di importanza capitale per il metabolismo del ferro ed assorbe quantità enormi di ferro radioattivo. Col tempo questa accumulazione di ferro nel fegato si fa sempre più notevole corrispondendo al periodo in cui si osserva in circolo la presenza di forti quantità di emazie a emoglobina radioattiva. L'accumulazione di questo ferro è legata intimamente col fenomeno dell'emolisi; quando i globuli rossi sono distrutti all'altezza della milza, il ferro radioattivo è deposto nel fegato e riutilizzato.

Nella tabella 1 noi abbiamo raggruppato i risultati (rappresentanti i valori medi di ferro radioattivo ottenuti su 3 esperimenti per ogni categoria di esperienze) della ripartizione totale del ferro radioattivo iniettato endovena sotto forma di lattato ferroso e di lattato ferrico (a dosi uguali) a conigli normali, a conigli in stato di anemia cronica, e infine in stato di ipoossidosi da diminuzione parziale di ossigeno e di ipertireosi.

Osserviamo, in primo luogo, che il 20-25 per cento del ferro radioattivo un'ora e mezza dopo l'iniezione si trova nel sangue; il 38 per cento nel fegato, mentre la milza che fino ad alcuni anni fa era ritenuta il centro del metabolismo del ferro, non contiene praticamente ferro radioattivo. Nel tessuto cutaneo si trova del ferro radioattivo in misura dell'8

per cento durante le prime ore dopo l'iniezione, ma questo deposito è passeggero. Con la diminuzione della sideremia iniziale poco a poco il tessuto cutaneo cede il suo ferro di deposito e non ne ritiene che delle quantità minime. Analoghe condizioni si osservano nella muscolatura, nel rene e nell'intestino dove le forti quantità di ferro radioattivo al principio dell'esperimento diminuiscono gradatamente (soprattutto per eliminazione diretta) delle dosi non fisiologiche ricevute dall'organismo. In questi casi rene e intestino funzionano come organi d'escrezione protettiva. Una volta eliminato il sovrappiù di ferro radioattivo questi organi non lasciano passare che dosi infime di questo metallo.

TABELLA I.

RIPARTIZIONE DEL FERRO RADIOATTIVO UN'ORA E MEZZA DOPO L'INIEZIONE
DI 500 GAMMA DI FERRO
(calcolato in 100%)

	Coniglio normale		Coniglio anemizzato		Coniglio normale a 7000 metri
	Fe++ %	Fe+++ %	Fe++ %	Fe+++ %	
Sangue	26,07	20,8	36,75	41,40	31,30
Fegato	40,81	44,0	25,43	21,25	23,46
Milza	0,60	0,80	0,19	0,16	0,34
Rene	3,91	5,10	1,42	7,90	1,85
Intestino	6,73	7,70	5,73	0,69	5,04
Cuore	0,26	0,10	0,18	0,06	0,29
Polmone	0,61	0,80	1,10	1,10	2,13
Cervello	0,04	0,03	0,09	0,04	0,17
Muscolo	7,32	8,10	8,82	1,51	14,10
Osso	4,02	4,60	18,81	24,—	12,10
Pelle	8,83	7,90	1,11	1,25	8,90

Nel coniglio anemizzato da ripetuti salassi nel giro di tre o quattro settimane, la repartizione del ferro radioattivo è nettamente differente. Se la quantità di ferro circolante nel sangue non varia, le dosi di ferro radioattivo trovate nel fegato sono fortemente diminuite. Infatti i depositi del fegato da 38 per cento sono scesi a circa 14-17 per cento. Nella pelle il ferro depositato scende da 7-8 per cento a 0,8-1 per cento.

Lo stesso fenomeno si osserva negli altri organi di deposito passeggero. Il fenomeno più interessante osservato in questi esperimenti è quello di un aumento considerevole del ferro nel midollo osseo dove il tasso di ferro da 3-4% nel coniglio normale sale a 12-17% nell'animale anemizzato.

Questo aumento del ferro nel midollo osseo corrisponde con tutta probabilità ad una aumentata emopoiesi. Infatti nei casi di forte anemia la sintesi di emoglobina con ferro radioattivo è fortemente accelerata. Il problema che più ci interessa ed al quale noi non sappiamo trovare ancora una soluzione è quello della regolazione di questa alterata ripar-

tizione del ferro nell'anemia, regolazione che produce un afflusso intenso del metallo verso il midollo osseo a detrimento degli organi di deposito e di eliminazione.

Un fenomeno simile si osserva pure nell'esperienza con l'ipoossidosi, quando l'animale di esperimento è sottoposto ad una diminuzione della pressione parziale di ossigeno corrispondente all'altezza di 7.000 metri.

In queste condizioni di respirazione noi osserviamo dopo l'iniezione endovena di ferro radioattivo la ripartizione seguente. Gli organi di deposito temporaneo sono piuttosto poveri in ferro, il fegato contiene nettamente meno ferro che nell'animale normale mentre il midollo osseo e in parte pure la muscolatura ed il tessuto polmonare presentano un netto aumento di fronte all'animale in condizioni respiratorie normali.

Qui ci si trova di fronte ad una profonda modificazione nella ripartizione del ferro che non è più dettata dalle esigenze di una eritropoiesi alterata o da una iposiderosi, ma da un adattamento dell'organismo a un disturbo respiratorio. Una analoga ripartizione di ferro radioattivo è stata da noi constatata sull'ipertireosi sperimentale del coniglio dove di nuovo il ferro trova una ritenzione elettiva sul midollo osseo sul muscolo e sugli organi a elevati scambi metabolici a scapito degli organi aventi sola funzione di deposito.

Queste constatazioni ci hanno portato a studiare un altro problema interessante del metabolismo del ferro quello cioè delle sue relazioni con i differenti cromoproteidi dell'organismo avente un nucleo porfirico (l'emoglobina, la mioglobina, il citocromo c, la catalasi, l'ossidasi). Dal punto di vista sperimentale era relativamente semplice studiare questo fatto con l'aiuto del ferroradioattivo nell'intossicazione da piombo dove questo metallo produce una lesione del meccanismo d'introduzione del ferro nell'anello porfirico dando così luogo alla formazione di protoporfirina, di una anemia e di una protoporfirinemia. Studiando sul coniglio intossicato al piombo la repartizione del ferro radioattivo noi abbiamo potuto osservare che corrispondentemente all'anemia ed al diminuito bisogno di ferro del midollo osseo la quantità di ferro radioattivo circolante nel sangue è nettamente diminuita, mentre il ferro si accumula inutilizzato nel midollo osseo. Questo fatto conferma la nostra ipotesi che nell'intossicazione al piombo l'organismo non è capace di introdurre l'atomo di ferro nella molecola di protoporfirina per la sintesi dell'emoglobina.

Un fatto interessante deve essere qui segnalato: la sintesi degli altri cromoproteidi non sembra essere alterata nell'intossicazione da piombo. Infatti se noi constatiamo una diminuzione dell'emoglobina noi non abbiamo invece potuto constatare una diminuzione corrispondente di citocromo c (Prader). Ciò che ci fa pensare che il punto d'attacco del piombo

sul sistema ferro-porfirina è localizzato unicamente all'eritroblasto del midollo osseo. In una ulteriore tappa delle nostre ricerche abbiamo voluto localizzare nell'eritroblasto e in qualunque cellula contenente pigmenti ferro-porfirinici il processo di questa sintesi.

Per questo abbiamo utilizzato di nuovo il ferro radioattivo. Utilizzato il metodo di Claude per separare il citoplasma dal nucleo per centrifugazione. Ci è stato facile determinare la presenza del ferro iniettato, in precedenza, nei due componenti essenziali della cellula. Queste ricerche hanno mostrato con esattezza che il ferro iniettato si localizza essenzialmente nel citoplasma, che noi abbiamo trovato pure assai ricco in proto-porfirina. La sintesi dell'eme deve dunque farsi con tutta probabilità nel citoplasma.

Un ultimo problema che ha trovato soluzione mediante l'impiego di ferro radioattivo è quello dello studio del metabolismo del ferro nell'emolisi. Abbiamo con iniezioni ripetute di ferro radioattivo preparato nel coniglio delle emazie contenenti delle forti quantità di emoglobina radioattiva ed abbiamo trasfuso questo sangue a emazie marcate con ferro radioattivo ad un altro coniglio non contaminato. In questo secondo animale abbiamo seguito poi la ripartizione del ferro proveniente dall'emoglobina radioattiva.

TABELLA II.

RIPARTIZIONE DEL FERRO RADIOATTIVO NEGLI ORGANI
DOPO TRASFUSIONE DI SANGUE CONTENENTE DELL'EMOGLOBINA RADIOATTIVA

	Giorni dopo la trasfusione			
	2 giorni %	10 giorni %	20 giorni %	30 giorni %
Sangue totale	20,—	13,—	26,7	16,3
Plasma	2,—	—	5,—	1,8
Globuli rossi	18,—	13,—	21,7	14,5
Fegato	6,8	25,—	17,5	2,3
Bile	—	4,5	1,—	1,—
Milza	—	1,4	1,3	1,4
Rene	2,15	7,8	3,4	8,83
Midollo osseo (5 g) . .	2,—	13,—	1,3	0,7

I risultati citati nella tabella II mostrano che 2 giorni dopo la trasfusione l'emolisi è minima, essa si manifesta solo nel sangue circolante. Più tardi la milza interviene attivamente distruggendo le emazie a emoglobina radioattiva, immagazzinando del ferro ma arricchendo in pari tempo anche il fegato ed il midollo osseo di questo ferro proveniente dall'emolisi fisiologica. Interessante pure il fatto che il ferro liberato dalla minima distruzione di emazie in circolo può direttamente essere fissato nel midollo osseo per una nuova sintesi del pigmento ematico.

Le conclusioni che noi possiamo tirare di queste ricerche possono essere così riassunte: il fegato gioca un ruolo multiforme importantissimo nel metabolismo intermediario del ferro, mentre la milza partecipa solo al metabolismo del ferro in quanto è un organo legato alla emolisi. Il midollo osseo è il centro della sintesi di emoglobina: e ad esso è praticamente subordinato tutto il metabolismo del ferro anche quando i processi catalitici respiratori domandano l'afflusso di ferro verso i tessuti (ipertireosi, ipoossidosi, febbre, ecc.).

Infine abbiamo visto che se la sintesi dell'emoglobina è molto rapida (3-6 giorni) la sintesi del citocromo C e della mioglobina è molto più lenta: bisogna infatti aspettare circa 20 minuti dall'iniezione di ferro radioattivo per trovare mioglobina e citocromo radioattivi.

Se la sintesi dell'emoglobina e la formazione dei globuli rossi può essere molto rapida, molto più lento è il metabolismo del ferro all'altezza dei pigmenti cellulari fissati dai tessuti. Infine l'eliminazione del ferro è nulla, mentre l'eliminazione renale può essere importante il giorno in cui subitamente vi è un aumento grave di ferro circolante, sia dovuto a iniezioni di ferro sia dovuto eventualmente ad emolisi grave.

Un problema di primissima importanza per la clinica è costituito dalla utilizzazione di isotopi radioattivi a scopo terapeutico. Noi siamo ancora agli inizi di una simile attività e se le speranze dei primi giorni si sono piuttosto mitigate, perchè le indicazioni terapeutiche oggi giorno sono relativamente ristrette, non dobbiamo però disperare per l'avvenire.

Due isotopi radioattivi sono utilizzati attualmente a scopo terapeutico il fosforo radioattivo e lo iodio radioattivo. Lo scopo essenziale di queste applicazioni cliniche è di portare in circolo sostanze aventi qualità terapeutiche radioattive atte a sviluppare in certi organi la loro azione distruggente su processi proliferativi tumorali o su tessuti iperplastici.

Perciò è necessario che queste sostanze siano elettivamente fissate nei tessuti che noi vogliamo sottoporre alla loro azione.

Quindi condizioni essenziali per una terapia con isotopi radioattivi sono:

- 1) la vita di questi isotopi non deve essere troppo lunga per evitare lesioni tardive gravi tenendo conto del fatto che una volta che la sostanza radioattiva è stata somministrata nell'organismo non vi sarà più possibilità di neutralizzarne l'azione;

- 2) bisogna studiare in modo esatto il metabolismo e la repartizione dell'isotopo radioattivo per accertarne la sua fissazione elettiva in certe cellule ed in certi tessuti che potrebbero essere irradiati a scopo terapeutico.

Le vie di somministrazione dell'isotopo possono essere molteplici. La applicazione locale, la via orale, la via endovenosa.

L'utilizzazione locale si fa soprattutto, in ginecologia dove l'isotopo radioattivo è mescolato ad una sostanza malleabile che si applica sui tessuti cancerosi superficiali e rimpiazza così il radio. Il Dottor Müller di Zurigo utilizza a tale scopo zinco radioattivo.

L'isotopo radioattivo usato localmente ha per il momento solo valore relativo. Nei cancri cutanei si può eventualmente spennellare una soluzione di isotopi radioattivi sui tessuti neoplastici. Ma là dove l'isotopo radioattivo promette di avere un largo impiego è nella sua applicazione per via parenterale.

Gli autori Americani che si sono occupati della repartizione del fosforo nell'organismo, hanno sottolineato il fatto che questo isotopo si localizza elettivamente nei tessuti linfatici, nella milza, nei noduli linfatici e nel midollo osseo.

Questa localizzazione particolare ha permesso di utilizzare il fosforo radioattivo per combattere iperplasie e alterazioni patologiche del midollo osseo e del sistema linfatico.

E' seguendo questo principio che gli Americani hanno cominciato la terapia con iniezioni di fosforo radioattivo in differenti malattie.

In primo luogo hanno provato nella policitemia. Nella policitemia noi possiamo dire anche, per esperienza personale, che il fosforo radioattivo, iniettato endovena ha dato ottimi risultati. Noi vediamo diminuire rapidamente il numero dei globuli rossi, ma ciò che rende questo mezzo terapeutico particolarmente interessante e superiore alle cure abituali (fenilidrazina o salassi) è il fatto che l'azione favorevole sulla formula del sangue persiste molto più a lungo e ciò per il fatto che l'azione radio-terapeutica ha provocato la distruzione o l'inibizione parziale del midollo osseo iperplastico.

Il grafico seguente mostra un esempio di policitemia grave, curato senza risultato apprezzabile con i salassi. Con la fenilidrazina l'azione favorevole è stata rapida e violenta ma di troppo corta durata (3 mesi). La somministrazione di fosforo radioattivo ha prodotto un miglioramento netto, rapido, ma soprattutto duraturo (parecchi mesi).

La cura può presentare seri inconvenienti se le dosi dell'isotopo radioattivo sono troppo forti. Si possono infatti osservare granulocitopenie, anemie ipo- e aplastiche.

Le statistiche della Mayo Clinic mostrano che nella cura della policitemia, in 124 casi curati, l'azione sul numero dei globuli rossi mostra una diminuzione media da 7.200.000 a 4.600.000 e per i leucociti da 21.000.000 a 7.000. Nel 28-30% dei casi si ha ricaduta 6-12 mesi dopo l'iniezione, nel 20% la ricaduta appare fra 1 anno e 17 mesi e nel 15% dei casi non

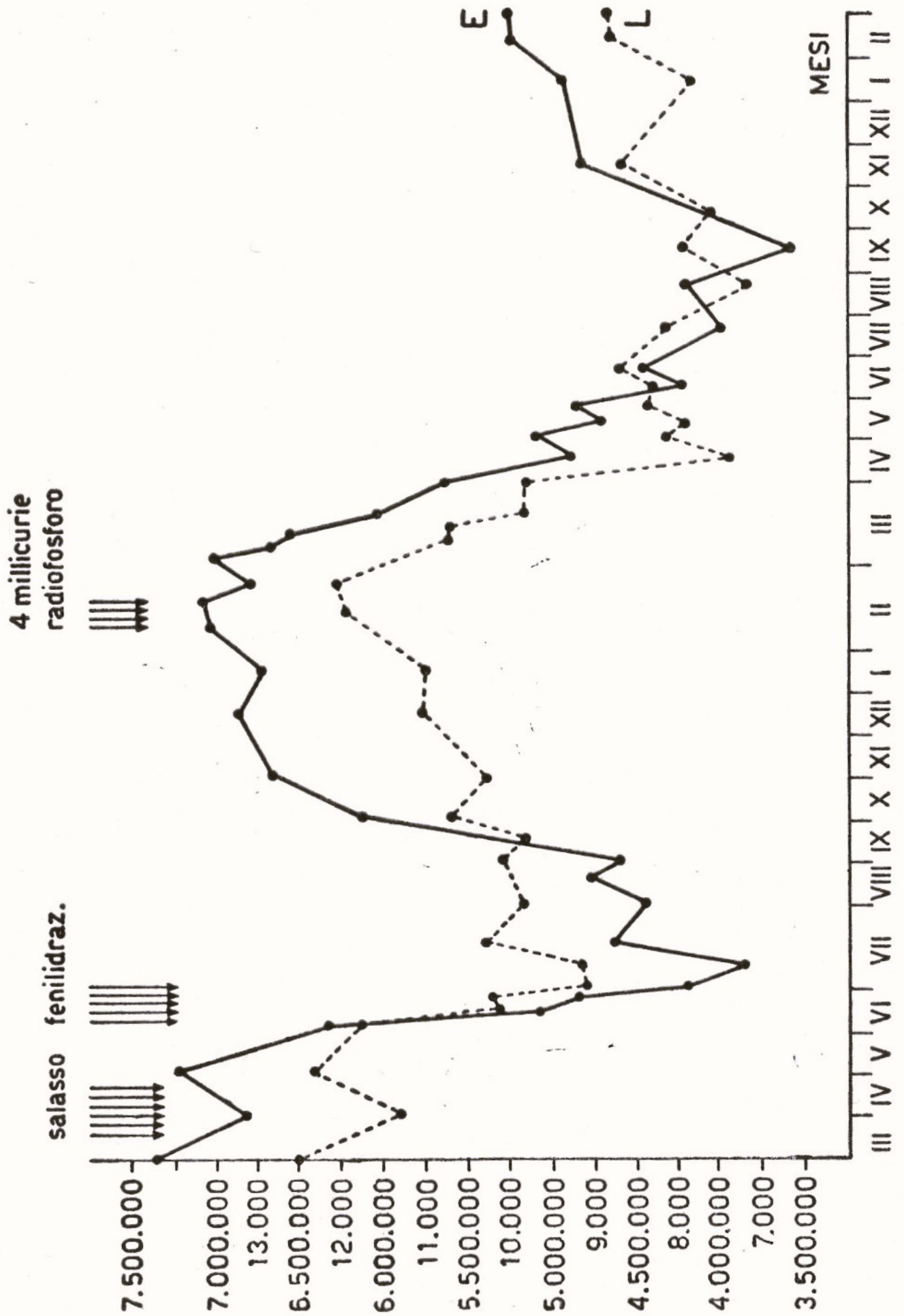


FIG. 2.

si è osservata ricaduta dopo 24 mesi dall'unica applicazione di radiofosforo. Le dosi iniziali debbono essere piccole, per evitare degli inconvenienti gravi. Bisogna sondare la sensibilità di ogni malato e stabilire la dose secondo la reazione della sua formula del sangue per poi fare eventualmente una seconda cura un po' più tardi.

In generale si parla di dosi leggere corrispondenti a 50 microcurie per chilo di peso del malato mentre le dosi forti sono di 100-200 microcurie per chilo di peso.

Ma questo principio di voler dosare l'isotopo radioattivo secondo il peso del malato non può essere generalizzato.

Esso può servire, se mai, ad orientare grossolanamente, la cura al suo inizio. E' indispensabile studiare con precisione ogni caso considerando la gravità della malattia, lo stato generale del malato, il sesso e le cure precedenti a cui egli fu sottoposto e le reazioni ad esse della formula del sangue. Le dosi complessive per ogni cura variano dunque in generale da 3 a 7 millicurie. In caso di insuccesso si può ripetere o anche aumentare la stessa dose dopo 2-3 mesi di intervallo.

Un'altro campo terapeutico del fosforo radioattivo è la leucemia sia nella forma mieloica che linfatica. Le speranze di poter vincere questa malattia con una irradiazione elettiva del midollo osseo e dell'apparato linfatico sono state deluse, ma si può oggi affermare che il radiofosforo è di aiuto efficace ad arrestare le crisi leucemiche e può essere impiegato specialmente nei casi resistenti al trattamento all'uretano e talvolta anche ai raggi X.

Il vantaggio di questa cura sta soprattutto nel fatto che l'applicazione endovena di fosforo radioattivo permette di esplicare un'azione di radiazione di tutto il sistema emopoietico gravemente ammalato.

Una simile generalizzazione non può essere ottenuta con i raggi X i quali esplicano un'azione certamente più violenta ma soltanto localizzata. Un secondo vantaggio che ci pare utile da segnalare è quello di poter meglio dosare la reazione della leucemia alle radiazioni e di evitare gli inconvenienti assai sgradevoli dello choc ai raggi X.

Nella leucemia noi diamo in generale 10 millicurie endovena (dose totale) suddivisi in dosi 2-3 millicurie ogni 3-4 giorni. Queste iniezioni ripetute sono sopportate generalmente molto bene e possono dare realmente dei buoni risultati. In caso di insuccesso si può ripetere la cura eventualmente a dosi più elevate dopo 3-4 mesi di intervallo.

Un'altro isotopo radioattivo utilizzato in terapia è lo iodio. L'iodio è un isotopo particolarmente interessante perchè si fissa elettivamente quasi soltanto nella tiroide. Il tempo di circolazione dello iodio nel sangue è corto, l'eliminazione renale delle quantità in sovrappiù si fa in maniera molto rapida.

L'iodio ha una vita di otto giorni e quindi è un elemento a corta durata che si può utilizzare con vantaggio in terapia. Esso può d'altronde trovare impiego anche nello studio della funzione tiroidea del malato. Essendo ricco di radiazioni Gamma a forte potere penetrante si può rintracciare e misurare approssimativamente la sua apparizione nella tiroide

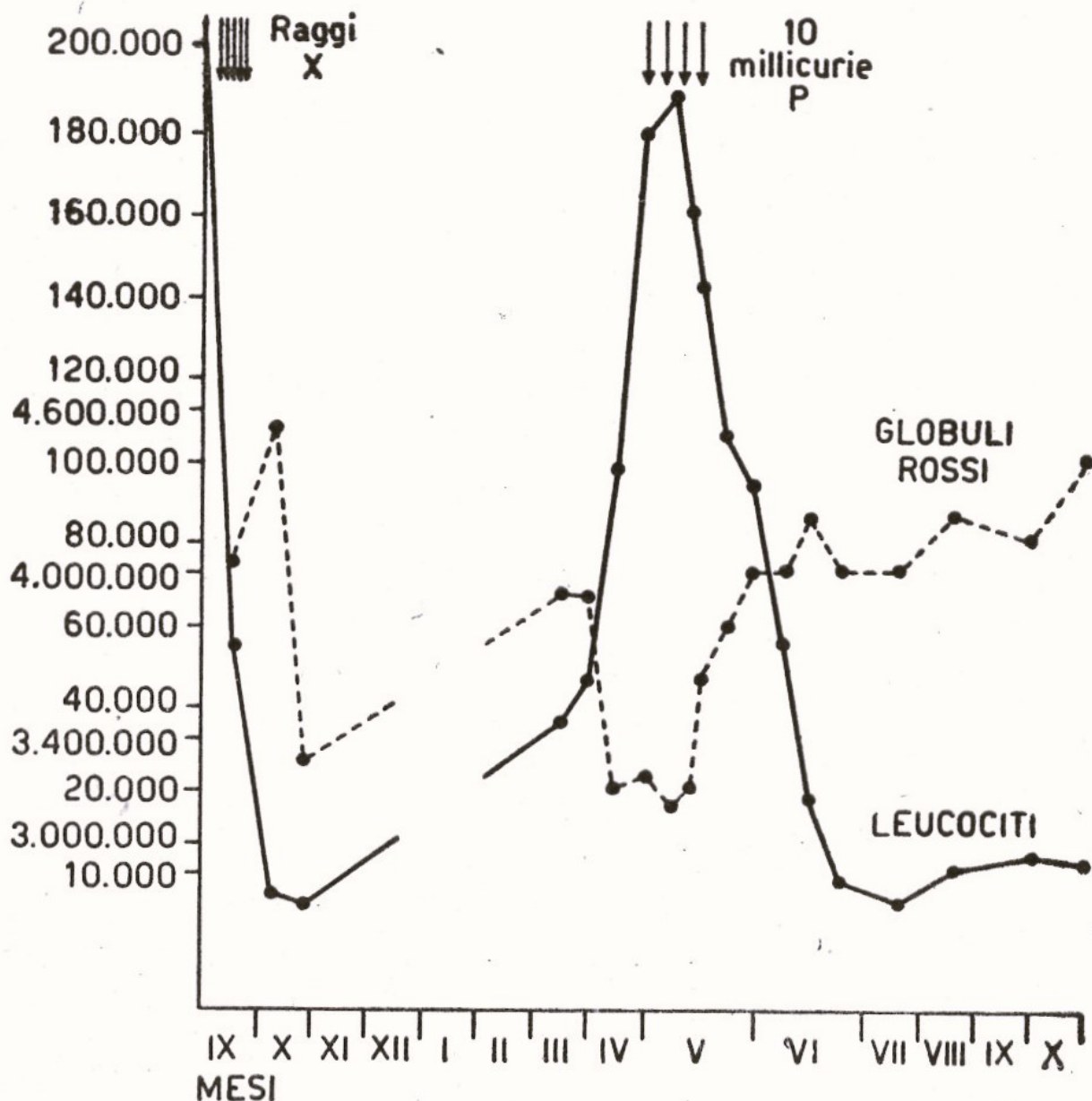


FIG. 3.

dopo iniezione endovena applicando il tubo di Geiger-Muller direttamente sul collo del malato all'altezza della tiroide.

La fissazione di questo elemento nella tiroide è funzione dell'attività di questo organo, di modo che lo iodio radioattivo può servire in certi casi quale indicatore della funzionalità tiroidea.

All'infuori di questa applicazione clinica l'iodio ha trovato in America un largo uso nella cura dell'ipertiroidismo. L'applicazione terapeutica dei derivati del tio-uracile ha naturalmente diminuito il valore pra-

tico della cura al radiofosforo della malattia di Basedow. Ciò non ostante in casi in cui la chirurgia non può essere tentata, che la cura al tiouracile non sia coronata dal successo o sia accompagnata da troppo violenta leucopenia, una cura di fosforo radioattivo potrebbe e dovrebbe essere tentata.

Le indicazioni più importanti sono in questo caso le recidive frequenti. Infatti l'esperienza ha mostrato che il radiofosforo provocando a dosi idonee una forte inibizione della funzione tiroidea che si manifesta istologicamente in una fibrosi discreta della ghiandola, le ricadute dell'ipertireosi sono rare e soprattutto distanziate.

Le più grandi speranze si erano poste nell'utilizzazione dello iodio radioattivo nella cura del cancro della tiroide.

In questo campo ci attende una grande delusione: è raro infatti che la cellula cancerosa della tiroide sia avida di iodio, i neoplasmi di questa ghiandola sono generalmente poveri in iodio così che l'isotopo radioattivo non è che debolmente fissato nel tumore. Solo nei casi di cancro accompagnantesi di sintomi di ipertireosi, la cura può essere di vera utilità prolungando la vita del malato,, facendo scomparire per un certo tempo i dolori, l'anemia e la cachessia. Sono noti casi in cui la vita del malato è stata prolungata di parecchi mesi e più di un anno. In conclusione si può dire che i risultati di un'applicazione di isotopi radioattivi a scopo terapeutico sono tuttora scarsi ed insufficienti, ma non è escluso che da queste prime constatazioni possano aprirsi in un prossimo avvenire nuovi orizzonti. Si nutrono infatti speranze che gli isotopi possano essere utilizzati per la cura del cancro.

Le ricerche mostreranno se è possibile trovare un isotopo radioattivo che sia elettivamente fissato nella cellula cancerosa, o se si possano utilizzare nello stesso tempo due o più isotopi radioattivi che hanno una certa elettività per la cellula cancerosa introdotti l'uno dopo l'altro nell'organismo; in tale caso l'associazione di questi due o più elementi radioattivi fissati per ragioni di particolare metabolismo nella cellula cancerosa potrebbe apportare nella cellula cancerosa un'intensità radioattiva tale da agire in senso curativo.

Noi ci troviamo davanti a problemi di grande importanza, l'avvenire ci dirà se anche nel campo terapeutico l'impiego degli isotopi radioattivi avrà marcato una tappa decisiva nello sviluppo della scienza Medica.
