

PERSONALIDADES HISTÓRICAS DE LA RADIOTERAPIA

Álvaro Muñoz¹

Resumen

La radioterapia (RT) es una modalidad de tratamiento basada en el uso de rayos de alta energía o sustancias radiactivas para las células tumorales con el fin de detener su crecimiento y división. La RT, utilizada sola o en asociación con diferentes tratamientos, ha sido una herramienta útil para tratar el cáncer durante más de 100 años. Además, hoy en día, es una importante herramienta terapéutica para el control de diferentes neoplasias. Se estima que alrededor de dos tercios de todos los pacientes con cáncer recibirán RT como tratamiento único o como parte de un protocolo terapéutico más complejo. Antes de la llegada de los haces de partículas ionizantes, la medicina tenía pocas opciones para tratar algunas enfermedades malignas y benignas. El escenario cambió rápidamente después del descubrimiento de los rayos X en 1895 por Wilhelm Conrad Röntgen. Antes de comprender las propiedades físicas de los rayos X y sus efectos biológicos, un año después de su descubrimiento, Emil Herman Grubbe utilizó los rayos X para tratar a una paciente con cáncer de mama. Ese mismo año, Antoine Henri Becquerel comenzó a estudiar el fenómeno de la radiactividad y a profundizar en las fuentes naturales de radiación. En 1898, María Skłodowska-Curie y su esposo Pierre Curie descubrieron el radio como fuente de radiación. Solo tres años después, Becquerel y Curie informaron sobre los efectos fisiológicos del radio. Desde entonces, hemos introducido sofisticados tratamientos sistematizados que permiten el desarrollo de dispositivos para la administración conformacional de la radioterapia - 3D (radioterapia estereotáctica) que permite tratar de manera más eficaz y segura los pacientes. El nuevo milenio vio la afirmación de la radioterapia estereotáctica, especialmente para el tratamiento de metástasis, y la introducción de la RT adaptativa (ART), una forma particular de radioterapia guiada por imágenes (IGRT), que consiste en replanificar y en ocasiones optimizar la técnica de tratamiento, cuando sea clínicamente relevante. Esta revisión muestra una breve descripción histórica de la radioterapia a través de sus personalidades.

Palabras clave: *radioterapia; evolución histórica; opción terapéutica; cáncer.*

¹ Departamento de Radioterapia, Instituto de Cáncer Carlos Ardila Lülle – ICCAL, Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colombia.

HISTORICAL PERSONALITIES OF RADIOTHERAPY

Abstract

Radiotherapy (RT) is a treatment modality based on high energy rays or radioactive substances to damage tumoral cells and halt their growth and division. RT, used alone or in association with different treatments, has been a useful tool for treating cancer for more than 100 years. Also, today, it is an important therapeutic tool for the treatment of different kinds of cancer. It is estimated that about two-thirds of all cancer patients will receive RT as a unique treatment or as a part of the more complex therapeutic protocol. Before the advent of ionizing particle beams, medicine had few options for treating some malignant and benign diseases. The scenario rapidly changed after the discovery of X-rays in 1895 by Wilhelm Conrad Röntgen. Before understanding the physical properties of X-rays and their biological effects, one year later their discovery, X-rays were used by Emil Herman Grubbe to treat a patient with breast cancer. In the same year, Antoine Henri Becquerel started to study the phenomenon of radioactivity and to research natural sources of radiation. In 1898, Maria Sklodowska-Curie and her husband Pierre Curie discovered radium as a source of radiations. Only three years later, Becquerel and Curie reported on the physiologic effects of radium rays. Since then, we have introduced a more sophisticated computer allowing the development of a 3D conformal radiotherapeutic device (Stereotactic radiation therapy) to treat in more efficacy and safer ways the patients. The new millennium saw the affirmation of the Stereotactic radiation therapy, especially for the treatment of metastatic tumors, and the introduction of the adaptive RT (ART), a particular form of image-guided radiotherapy (IGRT), that consent of replanning and sometimes optimizing the treatment technique, during radiotherapy when clinically relevant. This review shows a brief historical overview of radiotherapy through their personalities.

Key words: *Radiotherapy; historical evolution; therapeutic option; cancer.*

Personalidades históricas de la radioterapia

Antes de la llegada de la terapia con rayos de partículas ionizantes, la medicina tenía pocas opciones para tratar algunas enfermedades, tanto malignas como benignas. Este escenario cambió rápidamente después de su increíble descubrimiento en 1895 por Wilhelm Conrad Röntgen, un ingeniero mecánico y físico alemán

de la Universidad de Wurzburg. El 8 de noviembre de 1895, al encontrarse trabajando en un tubo de rayos catódicos, produjo radiación electromagnética en las longitudes de onda correspondiente a los actualmente llamados rayos X. Se cree que el investigador, mientras experimentaba con los rayos catódicos, observó la misteriosa luminiscencia de un papel pintado con una sustancia fluorescente sensible a la luz. El papel se encontraba a cierta distancia de un tubo de descarga de gas con el que estaba trabajando y, aun después de

haber cubierto el tubo con cartón, la fluorescencia no disminuyó (1,2).

Roentgen reconoció de inmediato que se había topado con algo totalmente nuevo, por lo que se dedicó a investigar las propiedades de estos rayos. Ya en ese momento, se estableció que los rayos podían penetrar casi todo, incluso la mano de su esposa. Este descubrimiento hizo de Roentgen el primer ganador del Premio Nobel de Física, en 1901 (3).

Ese mismo año, Antoine Henri Becquerel, un físico francés, comenzó a estudiar otras formas de producir los rayos X, llamados rayos Roentgen en la época, sin necesidad de emplear rayos catódicos. En el curso de estos experimentos, en 1896 descubrió una nueva propiedad de la materia que posteriormente se denominó "radiactividad natural". Este fenómeno se produjo durante su investigación sobre la fluorescencia. Al colocar sales de uranio sobre una placa fotográfica en una zona oscura, comprobó que estas emitían una radiación capaz de atravesar papeles negros y otras sustancias opacas a la luz ordinaria. Con esto demostró que esa radiación, a diferencia de la fosforescencia, no dependía de una fuente externa de energía, sino que parecía surgir espontáneamente del uranio en sí. Por estas investigaciones, compartió en 1903 el Premio Nobel de Física con el matrimonio Curie (4-6).

Esta pareja, Maria Sklodowska-Curie y su esposo Pierre Curie descubrieron el radio como fuente de radiaciones en 1898. Marie Curie fue una científica polaca nacionalizada francesa, fue la primera persona en recibir dos premios Nobel en distintas especialidades (Física y Química) y la primera mujer en ocupar el puesto de profesora en la Universidad de París. Marie Curie fue quien acuñó el término radiactividad, y describió las técnicas para el aislamiento de isótopos radiactivos, descubriendo además dos elementos (el Polonio y el Radio). Bajo su dirección, se llevaron a cabo los primeros estudios en el tratamiento de tumores con isótopos

radiactivos. Fundó el Instituto Curie en París y en Varsovia, que se mantienen entre los principales centros de investigación médica en la actualidad. Durante la Primera Guerra Mundial, se crearon los centros radiológicos para uso militar. Entre 1898 y 1902, los Curie publicaron de manera conjunta o por separado un total de 32 trabajos científicos, entre ellos el que anunciaba que cuando el ser humano se expone al radio, las células enfermas y formadoras de tumores eran destruidas más rápido que las células sanas. Marie Curie murió en 1934 a los 66 años, en el sanatorio Sancellemoz en Passy, debido a una anemia aplásica causada por la exposición a la radiación de tubos de ensayo con radio que guardaba en sus bolsillos y en la construcción de unidades móviles de rayos X (6).

Probablemente ningún otro avance en el campo de la física tuvo un impacto tan rápido en la medicina. Tan solo un año después del descubrimiento de los rayos X, ya se habían escrito un total de 49 libros y folletos y 1.044 ensayos sobre aspectos científicos y posibles aplicaciones de los rayos.

Es interesante anotar que las aplicaciones médicas se dieron mucho antes de comprender las propiedades físicas de los rayos X y sus efectos biológicos. Probablemente el primer uso terapéutico en pacientes oncológicos se dio tan solo un año después de su descubrimiento, en aplicaciones llevadas a cabo por Emil Herman Grubbe (médico americano, nacido en Chicago, 1875-1960), quien ensambló en 1896 una máquina de rayos X para tratar a una paciente con cáncer de mama recurrente. Pese a que Grubbe se atribuyó el primer uso de los rayos X en el tratamiento del cáncer, y defendió toda su vida esta afirmación, este no es un tema exento de polémica, al punto de que es el dermatólogo Leopold Freund (1868-1943), nacido en Viena, a quien se considera el fundador de la Radioterapia, pues fue el primero en publicar un reporte del uso de la radioterapia con rayos X, en el año 1897 (7). La paciente fue una niña con un gran lunar que abarcaba el

cuello y la espalda. Durante 10 días, la paciente recibió dos horas de radiaciones diarias, produciendo la cura de la lesión, pero desafortunadamente al poco tiempo le aparecieron serias lesiones cutáneas, como enrojecimiento, inflamación y ampollas, y eventualmente una gran úlcera con necrosis central (8).

Durante la primera mitad del siglo XX el uso de las radiaciones ionizantes como modalidad terapéutica fue acometido por médicos provenientes de 3 vertientes:

1. Los radiólogos generalistas.
2. Los braquiterapistas.
3. Los primeros oncólogos radioterapeutas.

Los radiólogos generalistas correspondían al grupo de médicos cuya práctica combinaba el uso de las radiaciones ionizantes para aplicaciones diagnósticas y terapéuticas, pues la práctica de la época lo permitía y los dispositivos empleados para los dos usos eran a menudo los mismos. Estos médicos empleaban ampliamente la fluoroscopia, primero para localizar la lesión a tratar, y una vez identificada, para realizar el tratamiento. La práctica de estos médicos no se limitaba al tratamiento de tumores, también realizaban tratamientos de toda suerte de procesos inflamatorios tanto cutáneos como articulares. Quizás el más destacado de los radiólogos generalistas fue Francis Williams (1852-1936), quien publicó en 1901 un texto titulado “Los rayos Roentgen en medicina y cirugía: en cuanto ayuda diagnóstica y como agente terapéutico”, en el que demostró casos de curación de carcinomas basocelulares de párpados, carcinomas escamocelulares de labio inferior, y notó la respuesta de la enfermedad de Hodgkin a las radiaciones ionizantes (9,10).

En cuanto a los braquiterapistas de la época, lo más común era que fueran cirujanos de formación (aunque los había de otras vertientes, como el propio Williams). Estos médicos empleaban Radio o Radón, conseguido en principio en Francia, para tratamientos

locales, ya fuera mediante aplicaciones por contacto, por ejemplo sobre lesiones cutáneas, aplicaciones intersticiales, como en la mama para tratar lesiones inoperables, o aplicaciones intracavitarias, por ejemplo, a nivel intravaginal para cáncer de cérvix. Uno de estos braquiterapistas fue Robert Abbé (1851-1928) quien desarrolló el método de carga posterior (8). El doctor Abbé, cirujano nacido en Nueva York, colocaba aplicadores de goma en sus pacientes sometidos a tiroidectomías para posteriormente cargarlos con tubos de Radio y así mejorar el control de los márgenes de sus resecciones. Durante este periodo diversos grupos de braquiterapistas en el Instituto Nacional de Radio en París, en el Instituto Holt de Radio, en Manchester, y en Estocolmo realizaron importantes avances en el manejo del cáncer de cérvix, consiguiendo curaciones con braquiterapia en pacientes con tumores en estadios tempranos (9).

Finalmente, para principios del siglo XX el tratamiento de los tumores ya había cautivado a varios médicos que habían hecho de esta la totalidad de su práctica: los primeros oncólogos radioterapeutas. Entre este notable grupo vale la pena destacar a los doctores Henri Coutard (1876-1950) y Albert Soiland (1873-1946). El primero fue un médico francés, veterano de la Primera Guerra Mundial, donde conoció al director del Instituto Nacional de Radio de la Universidad de París, el doctor Claude Regaud. En 1919 llegó a trabajar a dicha institución cautivado por los trabajos de Regaud sobre varios animales que demostraban que una dosis alta única de radiaciones ionizantes, con Radio o rayos X, producía radiodermatitis húmeda, pero no alteraba la espermatogénesis. Coutard intentó como solución a este problema administrar dosis menores durante el curso de varios días, encontrando que mediante esta técnica no se presentaba radiodermatitis húmeda y la espermatogénesis quedaba inhibida definitivamente. Ante estos resultados decidió aplicar la técnica en los pacientes que le consultaban por casos inoperables de carcinoma de laringe y orofaringe, demostrando la

curación de varios de ellos mediante este tratamiento fraccionado. Estos hallazgos rápidamente se tornaron una práctica común, dando origen a la radioterapia fraccionada y a lo que se conoce como el fraccionamiento convencional (11-13).

El segundo, el doctor Soiland, fue un médico norteamericano de origen noruego, quien advocó por el uso de radioterapia como tratamiento adyuvante en las pacientes con cáncer de mama, y quien también reportó su uso en el tratamiento de carcinomas de cavidad oral, cérvix y próstata. Así mismo, intentó la radioterapia intraoperatoria en 1923. No obstante, su aporte más importante fue el primer uso de rayos X de supervoltaje. En 1930 Soiland convenció a los físicos Robert Millikan y Charles Lauritsen, del Instituto Tecnológico de California, de que le permitieran realizar tratamientos con su generador de rayos X de investigación capaz de alcanzar un voltaje de 750 kV (los rayos X utilizados para los tratamientos usuales de la época se producían con un voltaje de entre 100-250 kV). El uso de estos rayos X de alta energía, y por lo tanto más penetrantes, permitía entregar dosis más altas en profundidad, pues los efectos sobre la piel eran menores. Utilizando este equipo el doctor Soiland trató en octubre de 1930 un paciente con un carcinoma de recto inoperable, el cual se encontraba vivo y asintomático a los 2 años y había recuperado 10 kg de peso (14).

Los tratamientos con radioterapia estaban limitados en estas primeras décadas del siglo XX por la respuesta cutánea ocasionada por los rayos X de baja energía utilizados en ese momento. Pese a que se utilizaban varios puntos de ingreso, a menudo los pacientes presentaban respuestas cutáneas severas que limitaban la dosis que se podía entregar en profundidad. El doctor Soiland era el único médico para la fecha que podía darse el lujo de tratar tumores profundos con dosis altas, pues no había disponibilidad clínica de equipos que produjeran rayos X de energías superiores a 500 kV (15).

Construyendo sobre lo reportado por Soiland, los doctores Franz Buschke (1902-1983) y Simeon Cantрил (1908-1959), del Instituto de Tumores del Hospital Sueco de Seattle, emprendieron la tarea de evaluar mediante las técnicas aprendidas directamente de Coutard en Francia la diferencia entre los tratamientos con ortovoltaje y supervoltaje, presentando una importante monografía en 1950 titulada “Roentgen-terapia con supervoltaje”, que habría de marcar una época en la radioterapia (16). A partir de sus observaciones tempranas de que la radioterapia con rayos X producidos con voltajes superiores, y en consecuencia más penetrantes, podía ayudar a superar la limitante de dosis impuesta por las reacciones cutáneas, varios oncólogos radioterapeutas se lanzaron a buscar la forma de administrar tratamientos con energías cada vez mayores, llegando al megavoltaje. Uno de ellos, el doctor Gilbert Fletcher (1911-1992), nacido en Francia, de padre americano y madre francesa, y educado en Francia y Bélgica, decidió trabajar a su llegada al Centro de Cancer MD Anderson en 1949 con el físico inglés Leonard Grimmett, y juntos diseñaron la primera unidad de teleterapia con Cobalto-60, aprobada por la Comisión de Energía Atómica de los Estados Unidos en 1950 y establecida como la principal unidad de teleterapia del MD Anderson a partir de 1954 (17-18). Utilizando este equipo, el doctor Fletcher y su grupo de trabajo realizaron múltiples estudios durante las próximas dos décadas, que habrían de revolucionar la práctica de la radiooncología en el mundo. Los resultados fueron especialmente sorprendentes en los pacientes con tumores del tracto gastrointestinal y en pacientes con cáncer de cérvix en estadios más avanzados que los abordados hasta la fecha por la braquiterapia. Esta unidad se expandiría rápidamente por el mundo facilitando el acceso a tratamientos de megavoltaje.

En paralelo con estos descubrimientos, otro aún más revolucionario y que llega hasta nuestros días, se estaba gestando en la costa oeste de los Estados Unidos: el acelerador lineal de uso clínico. Allí, el doctor Henry

Kaplan (1918-1984) se vinculó a la escuela de medicina de la Universidad de Stanford en 1948, donde empezó a trabajar de la mano del grupo de investigación del físico William Hansen (1909-1949), que entre 1938 y 1947 había desarrollado varios dispositivos de microondas, entre ellos el klystron, utilizado como amplificador de frecuencias de radio, y fundamental para el funcionamiento de los aceleradores lineales usados en la actualidad. Otros miembros del grupo incluyeron a los físicos Edward Ginzton (1915-1998) y los hermanos Russell (1898-1959) y Sigurd Varian (1901-1961). Este grupo desarrolló el primer acelerador lineal de uso clínico en Estados Unidos, el cual fue puesto en práctica en Stanford en 1955, con la capacidad de producir rayos X de 5 MV. Adicionalmente crearon la compañía Varian Associates en 1948, una de las primeras empresas de alta tecnología de lo que ahora se conoce como Silicon Valley, y una de las principales empresas desarrolladoras de aceleradores lineales en la actualidad. Utilizando este nuevo equipo, el doctor Kaplan pudo tratar un niño de 7 meses con retinoblastoma, el cual sobrevivió hasta la vida adulta. Es de notar que, aunque este grupo es responsable de la popularización del uso clínico de los aceleradores lineales, el primer acelerador lineal instalado en un hospital fue el instalado en el Hospital Hammersmith en Londres, en 1953 (2,15,16).

El paso del ortovoltaje al megavoltaje supuso una revolución en la radioterapia. Como resultado de esta transición fue posible entregar dosis a profundidad mucho más altas de las entregadas hasta la fecha. La primera implicación de este cambio fue la necesidad de establecer un patrón de medida para la dosis, pues anteriormente se empleaba la máxima cantidad de radiación posible, limitada tan solo por los efectos cutáneos. Con estos nuevos rayos X de alta energía, los efectos cutáneos eran a menudo despreciables, por lo que sin una unidad de dosis, empezó a presentarse el problema de entregar dosis insuficientes o exageradas en los tejidos profundos. La consecuencia

lógica fue la aparición de efectos secundarios hasta ahora inexplorados: mielitis, cardiopatías, neumonitis, fibrosis pulmonar, alteraciones gastrointestinales, entre otros. Esta situación empezó a resolverse con la introducción de conceptos para evaluar la dosis como la noción de cálculo a un punto fijo en profundidad o distribuciones de dosis medidas en rads. Así mismo, la radioterapia de megavoltaje permitió abordar tumores previamente intratables con radioterapia, fue así como se empezaron a tratar con éxito pacientes con cáncer de pulmón, esófago, vejiga, recto y próstata. En poco tiempo un porcentaje importante de los pacientes con tumores de próstata inoperables empezaron a ser curados utilizando radioterapia, para el asombro de la comunidad de urólogos. Así mismo, se utilizaron tratamientos de megavoltaje (15) aplicados a campos amplios, pensando en la enfermedad subclínica, en pacientes con enfermedad de Hodgkin, un concepto propuesto y aplicado con gran éxito y curación de pacientes en estadios tempranos por la doctora Vera Peters (1911-1993) en el Hospital Princess Margaret, en Toronto, y ratificado y defendido por el doctor Kaplan. Siguiendo estos avances se comprobó la efectividad de la radioterapia como adyuvancia en las pacientes con cáncer de mama y en los pacientes con cáncer de pulmón.

Otro progreso importante en la radioterapia se logró a fines de la década de 1990 cuando la introducción de una computadora más sofisticada permitió el desarrollo de un dispositivo de radioterapia conformal en 3 dimensiones (3DCRT), y posteriormente de la radioterapia de intensidad modulada (IMRT), capaces de tratar de manera más eficaz y segura a los pacientes, disminuyendo ostensiblemente las morbilidades observadas y mejorando el control tumoral. El nuevo milenio vio la afirmación de la radioterapia estereotáctica, especialmente para el tratamiento de tumores metastásicos, y la introducción de la radioterapia adaptativa (ART), una forma especial de radioterapia guiada por imágenes (IGRT), que consiente de la replanificación

durante el curso del tratamiento con radioterapia para ajustarse a los cambios en el volumen tumoral. Infortunadamente la extensión de este texto no permite describir en profundidad algunos de estos desarrollos recientes que han transformado radicalmente la forma en que la radioterapia es administrada y percibida por los pacientes, y que la han hecho cada vez más importante en el abanico de opciones terapéuticas en los pacientes con cáncer, tanto en estadios tempranos como tardíos de la enfermedad. Algunos de estos desarrollos están ocurriendo en estos momentos, y sin dudas habrán de suponer una revolución comparable a la presenciada en el paso del ortovoltaje al megavoltaje, entre estos vale la pena mencionar la radioterapia estereotáctica corporal (SBRT), la inmunoradioterapia, el hipofraccionamiento en general, el uso de técnicas superiores para monitorizar el movimiento de los volúmenes a tratar y el creciente uso de nuevas modalidades imagenológicas en la planeación de los tratamientos, incluyendo el uso de imágenes funcionales como el PET-TAC. Como se vio, la historia de la radioterapia es la historia de una fascinante simbiosis entre medicina y física que continúa hasta la actualidad, para beneficio de millones de pacientes todos los años (14-16).

Referencias

- Gagliardi R, Wilson FJ. A History of the Radiological Sciences: Oncology. [Internet]. Arrs.org. 2020 [consultado 11 noviembre 2020]. Disponible en: <https://www.arrs.org/ARRSLIVE/HRS>
- Jonathan D, Tward JD, Christopher J, Anker CJ et al. Radiation Therapy and Skin Cancer. *InTeched*. 2012:207–246.
- Jacobs CD. Henry Kaplan and the story of Hodgkin's disease. Stanford General Books, 2010.
- Almond PR. Cobalt Blues: The Story of Leonard Grimmett, the Man Behind the First Cobalt-60 Unit in the USA. Springer. 2013.
- Bush U. Wilhelm Conrad Roentgen. El descubrimiento de los rayos x y la creación de una nueva profesión médica. *Revista Argentina de Radiología*. 2016;80(4):298-307.
- Rontgen WC. Über eine neue Art von Strahlen. *Vorläufige Mitteilung. Sitzung: Sitzungsberichte der physikalisch-medizinischen Gesellschaft zu Würzburg*. 1985;(30):132–141.
- Grubbe EH. Priority in the therapeutic use of X-rays. *Radiology* 1933;21:156–162.
- Becquerel AH, Curie P. Action physiologique des rayons de radium. *Compt. Rend. Acad. Sci.* 1901;132:1289–1291.
- Lawrence EO, Livingston MS. The production of high speed light ions without the use of high voltages. *Phys. Rev.* 1932;40:19–35.
- Lederman M. The early history of radiotherapy 1895–1939. *Int J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1981;7:639–648.
- Coutard H. Principles of X-ray therapy of malignant disease. *Lancet*. 1934;2:1–12.
- Taylor L. S. History of the International Commission on Radiological Protection (ICRP) *Health Phys.* 1958;1:97–104.
- Thoraes R. A. A study of ionization method for measuring the intensity and absorption of roentgen rays and of the efficiency of different filters used in therapy. *Acta Radiol.* 1932;15:1–86.
- Courant ED. Early Milestones in the Evolution of Accelerators. In: Chao AW, editor. *Reviews of Accelerator Science and Technology*. Singapore: World Scientific. 2008;1:1–5.
- Boone MLM, Lawrence JH, Connor WG, et al. Introduction to the use of protons and heavy ions in radiation therapy: historical perspective. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1977;3:65–69.
- Fry D W, Harvie RB, Mullett L et al. A travelling-wave linear accelerator for 4-MeV electrons. *Nature*. 1948;162:859–861.

Recibido: Octubre 10, 2020
Aceptado: Diciembre 02, 2020

Correspondencia:
Álvaro Muñoz
alvaromunozp@hotmail.com