

Discurso de Inauguración del curso 2011

Historia de la braquiterapia

por el Ilmo. Sr.
Dr. D. Ignacio Petschen Verdaguer

EXCELENTÍSIMO SEÑOR PRESIDENTE
EXCELENTÍSIMAS E ILUSTRÍSIMAS AUTORIDADES
EXCELENTÍSIMOS E ILUSTRÍSIMOS SEÑORAS Y SEÑORES ACADÉMICOS
SEÑORAS Y SEÑORES

Introducción

Me ha correspondido, siguiendo el turno rotatorio establecido reglamentariamente, el honor de pronunciar el discurso de apertura de esta Real Academia para el año 2011 y me resulta inevitable recordar mi discurso de ingreso que se produjo hace ya más de 15 años, justamente el 8 de noviembre de 1995, fecha elegida por mí por celebrarse en ese día el centenario del descubrimiento de los RX por Wilhelm Conrad Roentgen, exponiendo yo entonces los adelantos experimentados por las radiaciones ionizantes en la curación del cáncer.

Para esta ocasión, y dentro del campo de mi especialidad médica, he huido de temas excesivamente técnicos o de investigación radioterapéutica que pudieran resultar áridos, para centrarme en motivos históricos, concretamente en la evolución de una de las facetas de la radioterapia (RT), no demasiado conocida, como es la braquiterapia o curieterapia, desde sus comienzos a finales del siglo XIX hasta la actualidad, apuntando en la parte final los recientes adelantos de esta subespecialidad médica. Deseo también aprovechar la oportunidad de este discurso sobre un tema de carácter histórico para recordar al profesor López Piñero, que nos dejó el pasado año, que fue miembro muy destacado de esta Real Academia y personalidad científica de prestigio internacional en la Historia de la ciencia y de la medicina, a quien con mis modestas palabras quiero rendir homenaje. Por otra parte puede ser apropiado que mis palabras en este año 2011 recuerden a Marie Curie, puesto que se conmemora precisamente el centenario de la recepción de su 2º premio Nobel en 1911, que ya recibiera el primero, de física, junto a su marido Pierre en 1903; y esta segunda vez de química por el aislamiento del radium en estado puro, elemento fundamental y casi exclusivo en las primeras décadas del desarrollo de la braquiterapia y cuyo uso se prolongaría a lo largo de unos 80 años.

Definición

La braquiterapia (BT), como su nombre indica –en contraposición a la RT externa o telerradioterapia- es aquella modalidad de RT que se realiza aproximando al máximo las fuentes emisoras de radiaciones a los procesos patológicos, básicamente neoplásicos. De ahí que los elementos radiactivos que se utilizan, como lo fue el radium en sus comienzos, se encapsulen adoptando diferentes formas. Si estos elementos radiactivos se colocan en placas o moldes, para ser aplicados sobre la piel, se tratará de una BT superficial; si se introducen en tubos, para ser colocados en el interior de cavidades orgánicas, como por ejemplo el útero, se tratará de una BT endocavitaria; y si su envoltorio metálico tiene forma de aguja o de semilla, para ser insertado directamente en los intersticios del tumor, se tratará de una BT intersticial.

Descubrimiento y período inicial (1,2,3)

El punto de partida es el descubrimiento de la radiactividad natural por el físico francés Henri Becquerel (Fig. 1), cuyas investigaciones principales se relacionaban con la composición de la materia y sus propiedades magnéticas y ópticas. Ya su padre y su abuelo iniciaron el estudio de la fluorescencia y fosforescencia de determinados materiales, como continuadores de los trabajos de Michael Faraday, investigaciones proseguidas por Henri Becquerel. Baste indicar que éste publicó alrededor de veinte artículos científicos sobre fosforescencia entre 1883 y 1896 (3), siendo las sales de uranio uno de los materiales con los que trabajó (5).

Tras el descubrimiento de los RX por Wilhelm Conrad Roentgen, a raíz de una observación hecha por el matemático Henri Poincaré de que los RX se emitían desde la parte del tubo que mostraba fosforescencia bajo el impacto de los rayos catódicos, cuestionando si podría existir alguna relación entre la fosforescencia y la emisión de RX (6), Becquerel tuvo la idea de que quizás determinados elementos fosforescentes podrían emitir algún tipo de radiación invisible similar a la descubierta recientemente. No es por tanto una asombrosa coincidencia, como es creencia común, que el descubrimiento de la radiactividad se produjera sólo 3 meses después del descubrimiento de los RX, sino que ambos descubrimientos están claramente relacionados entre sí. De ahí que, inmediatamente después de la comunicación del descubrimiento de Roentgen, expusiera Becquerel una placa fotográfica recubierta por papel negro, sobre la que colocó varios cristales de uranio, a la luz solar. El 24 de febrero de 1896 notificó, al observar que la placa se velaba en los puntos en los que habían estado depositadas las sales de uranio, que dichos cristales emitían una radiación invisible presumiblemente similar a la descubierta por Roentgen, desencadenada, suponía él, por la exposición del material a la luz solar. Pocos días después, el 27 de febrero, Becquerel repitió el experimento, pero al amanecer el día nublado no expuso la placa con los cristales a la luz solar, guardándola en un cajón. Pese a ello, cuando el día 1 de marzo reveló la placa, seguían apareciendo las manchas o marcas de los cristales de uranio. Esta observación, que presentó en la Academia de Ciencias de París el 2 de marzo de 1896, le permitió deducir que el uranio por sí mismo era la fuente de una radiación que velaba las placas fotográficas, por tanto aun en ausencia de toda excitación luminosa (7).



Fig1.- Henri Becquerel. Sello conmemorativo

Becquerel, utilizando instrumentos del laboratorio de Pierre Curie, pretendió medir esta radiación producida por las sales de uranio, sin lograrlo. Fue entonces cuando Pierre decidió plantear a su esposa Marie la prosecución de esta investigación con el fin de determinar la naturaleza de esta radiación como base de su tesis doctoral. Marie observó que la pechblenda, mineral de uranio, producía una radiación más intensa incluso que la del propio uranio puro, decidiendo trasladar a París, concretamente al hangar del laboratorio de la escuela municipal de física y química, desde los bosques de Sankt Joachimsthal, entre Alemania y Checoslovaquia, varias toneladas de pechblenda, residuo del uranio de las fábricas de cristal de Bohemia. Pretendían encontrar una substancia o elemento diferente del uranio y del torio –este último acababa de ser descubierto por Schmidt en Erlangen- y, tras un laboriosísimo trabajo, sometiendo a la pechblenda a procesos químicos iniciados con la ebullición del mineral, aislaron en primer lugar un nuevo elemento, 400 veces más activo que el uranio, que denominaron, en honor al país de origen de Marie, polonio (8) y, poco después, con ayuda del químico Gustave Bémont, otro nuevo elemento, dos millones de veces más activo que el uranio, que denominaron radium (Fig 2). En un escrito a la Academia de Ciencias del 26 de diciembre de 1898 Marie y Pierre Curie comunicaron el descubrimiento de esta nueva substancia fuertemente radiactiva (9). Se utilizaba por primera vez la palabra radiactiva.



Fig 2.- Pierre y Marie Curie en su laboratorio. Sello conmemorativo

La observación de que la proximidad o el contacto del radium con la piel provocaba lesiones a modo de quemaduras, similares a las producidas por los RX, fueron descritas ya en 1900 por los alemanes Friedrich Otto Walkhoff (10) y Friedrich Giesel (11), siendo además experimentadas incluso por sus descubridores. Becquerel en 1901 se produjo una quemadura en el vientre por llevar radium en un tubo de ensayo en el bolsillo de su chaleco y Pierre Curie se produjo deliberadamente una reacción similar en su antebrazo, comunicando ambos, en junio de dicho año a la Academia de Ciencias de París, los efectos de la radiación sobre la piel en estos términos: *“Tras la acción de los rayos la piel enrojece en una superficie de 6 cm²; la apariencia es la de una quemadura, pero la piel no es o es apenas dolorosa. Al cabo de unos días el enrojecimiento, sin extenderse, aumenta en intensidad; hacia el día 20 se forman costras y después una úlcera que se trata con apósitos; el día 42 la epidermis empieza a regenerarse por sus bordes, alcanzando el centro 52 días después de la acción de los rayos, quedando todavía en estado de úlcera una superficie de 1 cm² que adquiere un aspecto grisáceo indicando una mortificación más profunda”* (12). De igual modo poco después, en noviembre de 1901, Foveau de Courmelles, tras analizar la reacción cutánea sufrida por él mismo al llevar radium en uno de sus bolsillos, adjudicó a este elemento propiedades biológicas que definió como “químicas, penetrantes y destructivas” (13). De ahí surgió la idea de su utilización en el tratamiento de determinados procesos dermatológicos. Por ello el matrimonio Curie prestó un tubo de radium a Henri Danlos, dermatólogo del Hospital de St. Louis de París, para su experimentación. Danlos fue por tanto el primer médico en tratar con radium a un paciente afecto de lupus en 1901 (14). Así pues en los primeros años del siglo XX las indicaciones de la radiumterapia apuntaban más a afecciones cutáneas no malignas (acné, eczema, lupus eritematoso, psoriasis, hipertrichosis, nevus...) que a tumores malignos, aunque también se experimentó en cánceres cutáneos no infiltrantes (Fig 3). Ello no impidió que determinados médicos pusieran sus ojos en un posible efecto destructivo con capacidad de erradicar el cáncer invasor, aplicándose por tanto también en tumores infiltrantes cutáneos y de otras estructuras como el cérvix, el cuerpo uterino o el recto, aunque desgraciadamente el cáncer se reproducía con gran frecuencia, siendo la eficacia del radium meramente paliativa, con efectos secundarios, no excepcionales, como quemaduras y necrosis de tejidos sanos.



Fig 3.- Aplicación de placas de radium en el Servicio de Dermatología del hospital “St Vincent” de Melbourne en 1905. Nótese que eran los propios pacientes los que sujetaban las placas sobre sus lesiones

Por otra parte debe indicarse que en esta época se preconizó el efecto beneficioso de la radiactividad en numerosas patologías, bien de carácter neurológico (dolor tabético, artritis, psoriasis...), bien de carácter infeccioso (tuberculosis pulmonar, faringitis granulosa, gastritis...), así como también los efectos tonificantes de las aguas minerales radiactivas y embellecedores de cremas igualmente radiactivas. Se trataba de una época de desconcierto en la que se fabulaba adjudicando a la radiactividad propiedades y efectos beneficiosos, sugeridos por charlatanes y aprovechados, carentes de toda base científica (Fig4).



Fig4.- Anuncios franceses de sodas energéticas y de cremas curativas y embellecedoras radiactivas en las primeras décadas del siglo XX

En 1903 S.W.Goldberg y F.S.London trataron con éxito a dos pacientes afectos de cáncer basocelular facial en San Petersburgo (15). También en 1903 Graham Bell sugirió la inserción de radium en el proceso patológico o tumor, como método de aumentar la dosis de radiación(16), siendo Hermann Strebel en Munich quien realizó por primera vez en 1903 una BT intersticial con radium en un paciente con lupus, tras fracasar después de utilizar un aplicador superficial (17). También en 1903 se refirió la aplicación de radium en tumores uterinos. Albert Döderlein trató sin éxito un carcinoma inoperable de útero; y Margaret Cleaves trató con mejor resultado, aunque transitorio, un caso de cáncer de cuello uterino y otro de la cara interna de la mejilla (18,19). Poco después, en 1904, W.A.Pussey y E.W.Caldwell en Chicago trataron cánceres uterinos con una cápsula de radium implantada en los tejidos (20). Robert Abbé, cirujano Jefe del St. Lukes Hospital de Nueva York, fue el primero en utilizar dos tubos de radium traídos de París, en 1905, colocándolos tras la resección de los tumores en su lecho a través de tubos metálicos introducidos convenientemente durante el acto quirúrgico, siendo por tanto pionero en la técnica de radiumterapia postoperatoria de carga diferida (21). Como es lógico el radium se colocaba en diferentes modelos de aplicadores en función del tipo de lesión a tratar. En lesiones cutáneas se utilizaban aplicadores planos de diferentes formas y dimensiones, rígidos o flexibles, correspondiendo a los últimos las denominadas lonas radíferas, lonas impregnadas por un barniz que contenía radium. Para introducir en cavidades o en los

tumores se utilizaban pequeños tubos metálicos de forma cilíndrica, denominados “tubos de Dominici”, su creador. También se utilizó la emanación del radium, para ser inhalado, o las aguas minerales radiactivas, bien para su ingestión o para baños corporales (22).

En nuestro país, España, la publicación de las primeras aplicaciones de radium con finalidad terapéutica médica aparecen en 1908 en el campo de la radio-dermatología, siendo pioneros José Velasco Pajares en Madrid (23) y Pablo Humbert, Pelayo Vilanova y Jaime Peyri en Barcelona. En radio-otorrinolaringología la primera publicación corresponde a Ricardo Botey (24). Un año más tarde, en 1909, comenzó a difundirse en España el uso del radium en patología ginecológica, tras el Congreso de la Sociedad Alemana de Ginecología al que asistieron ginecólogos españoles, justificándose el retraso por la falta de interés del gobierno en dotar a los hospitales de fuentes de radium. En esa época destaca también el valenciano Celedonio Calatayud (Fig 5), considerado el pionero en el uso del radium en España, combinando el uso de la electrología y el radium. Poco después, en el Congreso Internacional de Electrología y Radiología de Barcelona de 1910, el valenciano Vicente Peset Cervera, catedrático de terapéutica de la Facultad de Medicina de Valencia, defendió la integración de la radiumterapia en el genérico de radioterapia (25). Sebastián Recasens, catedrático de ginecología de la Facultad de Medicina de Madrid, publicó en 1914 un trabajo titulado “Observaciones y estadísticas personales sobre el tratamiento del cáncer uterino por medio del radio y mesotorio” (26). En 1914 se fundó la “Sociedad Anónima Radium Barcelona”, de carácter benéfico-privado, a iniciativa del Dr. Miguel Arcángel Fargas, adquiriéndose 138 mg de radium que se facilitaba, algunos días al mes, al Hospital Clínico, al Hospital de la Santa Cruz y San Pablo y a la Casa de la Caridad, en Barcelona, alquilándose también a los médicos que lo solicitasen, llegando a realizarse alrededor de 1000 implantes anuales (27). El propio Fargas publicaba en 1916 su experiencia con radium en las neoplasias ginecológicas (28), haciendo otro tanto Antonio Esquerdo, en 1917, en las enfermas con cáncer de útero tratadas en el Hospital de la Santa Cruz y San Pablo (29). En 1915, un año después de la fundación de la Sociedad Anónima Radium Barcelona, se inició también en Valencia la práctica de la radiumterapia ginecológica gracias a Enrique López Sancho, profesor de Obstetricia y Ginecología, que consiguió radium cedido en préstamo por la Sociedad Hispano-Suiza de Radiumterapia (30). En esta línea, ya en 1917, con ocasión del “Segon Congrès de Metges de Llengua Catalana”, el ginecólogo Antonio Pujol y el cirujano Enrique Ribas defendieron que la radiumterapia y la Roentgenterapia debían combinarse, y que debían divulgarse con urgencia sus efectos curativos (31). En 1918, iniciada ya la 1ª Guerra Mundial, publicaron Sebastián Recasens y Victor Conill el libro “Radioterapia profunda y radiumterapia en ginecología” (32); entresacamos estas líneas del texto: “...quien no ha sentido la pena de tener que declarar *jinoperables!* a centenares de enfermas de cáncer uterino y no ha seguido el curso de ellas, con sus dolores lancinantes, sus metrorragias, la leucorrea fétida, la caquexia que abre paso a una agonía lenta: quien no ha considerado detenidamente que, al lado de la gravedad del cáncer de útero, está el hecho de presentarse con una frecuencia máxima en mujeres de 40 a 50 años, cuando más necesarias son éstas, quizás para mantener el equilibrio, la cohesión del hogar, no es posible que pueda apreciar toda la magnitud del advenimiento de la radiumterapia al campo de la ginecología...”.



Fig5.- Fotografía del eminente valenciano Dr. Don Celedonio Calatayud, pionero en el uso del radium en España

Como cabría esperar, en toda esta época inicial de principios del siglo XX se utilizaba también la Roentgenterapia o radioterapia externa con rayos X en la terapéutica neoplásica, entrando en competencia con la radiumterapia. La controversia se mantuvo largo tiempo, escribiendo Enrique Ribas en 1918: *“No podemos decir que el radium sea superior a los rayos X y tampoco que los rayos X sean mejores que el radium; sólo el tiempo nos lo dirá. No debemos publicar estadísticas de efectos inmediatos, sino tener presentes las palabras de Ryal que dijo: those doing radium experiments ought to keep quiet for a couple of years, before making definitive claims”* (33).

Debe indicarse que en la primera década del siglo XX se llevaron a cabo, aunque de forma dispersa y poco sistematizada, numerosos experimentos biológicos para determinar la acción de estas radiaciones sobre los más variados tipos de células, tejidos y organismos (hongos, bacterias, amebas, huevos o embriones de batracios, plantas, semillas...) observándose efectos reductores en la división celular, con una mayor radiosensibilidad de los tejidos en crecimiento, y efectos teratogénicos en los embriones (34,35). Así mismo se describieron propiedades bactericidas, propiedades estimulantes de mecanismos fisiológicos y del efecto de determinadas drogas... lo que condujo a sugerir, como hemos indicado antes, su eficacia en el tratamiento de infecciones como sífilis y tuberculosis, así como efectos positivos de carácter neurológico como analgesia, recuperación de paresias y parálisis e incluso mejoría de enfermedades mentales y de ceguera, esto último basado en las propiedades fosforescentes transferibles al humor vítreo. Ante este extremado optimismo apuntamos las reticencias de Ángel Pulido, presidente del Colegio Oficial de Médicos de Madrid, expresadas en 1915 en un acto de la Real Academia de Medicina con las siguientes palabras: *“El radio contra el ulcus rodens, el radio contra la gota, el radio contra la artritis deformante, el radio contra la sordera, el radio contra el embarazo y el radio contra la fiebre de heno. Señores académicos ¿no os parece que aquí estamos sobrando todos los que no podemos ofrecer esta panacea? Creo sería mejor estudiar la terapéutica de las radiaciones sin exagerar los optimismos, que el porvenir va dando lo que en justicia corresponde a cada irradiación”* (36).

En 1906 dos médicos parisinos, Louis Frédéric Wickham y Paul Degrais, crearon el primer “Laboratorio Biológico del Radium” en el mundo, que posteriormente se llamaría Instituto del Radium de París (37). Fueron así mismo coautores del primer libro de texto exclusivo sobre radiumterapia editado en 1909 (38). Dicho laboratorio se clausuró en 1914 al declararse la 1ª Guerra Mundial, aunque sirvió de modelo a laboratorios de radium creados en otros países como el Radiumhemmet de Estocolmo en 1910, el London Radium Institute en 1911, el de Viena en 1912 y el del Memorial Hospital en Nueva York en 1913, entre otros. Debe recordarse que en España, ya en 1904, fue fundado el Laboratorio de Radiactividad de la Universidad de Madrid, dirigido por José Muñoz del Castillo, catedrático de mecánica química de la Universidad Central (27). Ahora bien, dicho laboratorio, que se mantuvo hasta 1929, se dedicó fundamentalmente a la investigación de la radiactividad de las aguas y de la radioagricultura.

Las investigaciones de Marie Curie para identificar el radium pusieron de manifiesto que el radón era un gas que se producía al desintegrarse el radium, y que contaba con un periodo de semidesintegración (PSD) de sólo 3,82 días. Habida cuenta de lo costoso del radium y de la facilidad de extraer esa emanación, de forma periódica, de un recipiente con radium sellado, se planteó utilizar este gas con finalidad terapéutica. El radón era susceptible de almacenarse en finos tubos de vidrio que podían fragmentarse para formar granos o semillas, que podían a su vez ser implantados directamente en el tumor o ser colocados en placas o tubos para su aplicación terapéutica (39); su corto PSD permitía dejar los granos implantados en el tumor de forma permanente. Hacia 1910 numerosos autores optaron por el radón debido a su bajo coste, comparado con el del radium, y a su fácil implantación, extendiéndose esta técnica tanto en Europa (París y Dublín) como en Norte América (Nueva York, Baltimore y Montreal). Fue precisamente en los EEUU en donde Howard Kelly, profesor de ginecología en la Universidad John Hopkins, considerado el introductor de la BT ginecológica americana, desarrolló ésta utilizando radón encapsulado producido en un “emanador” de sales de radium disueltas. En 1915 presentó los resultados obtenidos en 199 casos de cáncer de cérvix inoperable o recurrente, tratados entre 1909 y 1914, concluyendo que los resultados de la radiumterapia en casos inoperables eran idénticos a los de la cirugía en enfermedad menos avanzada, presentando además menor mortalidad (40).

En cuanto al uso del radium debe indicarse que, aunque el físico neozelandés afincado en Londres Ernest Rutherford propuso la hipótesis de la desintegración atómica ya en 1902 (41), poniendo en evidencia pocos años después la existencia de 3 tipos de radiaciones emitidas por el radium, la α , β y γ , las aplicaciones terapéuticas de los primeros años del siglo XX se realizaron sin ningún tipo de filtración que eliminase la radiación más blanda (α y β), lo que implicaba una dosificación excesiva en los tejidos que contactaban con las fuentes.

Uno de los problemas planteados en esa época inicial fue la dificultad en medir la intensidad de dosis de radiación. Si esto era válido para la radioterapia externa con RX, en mayor medida lo era para el radium, en donde la influencia de factores de homogeneidad de distribución y geométricos relacionados con el tamaño y forma de la fuente hacían que su medición tuviera aún mayor complejidad. Recordemos lo que escribió Antoine Béclère ya en 1902: “*La RT no será jamás una ciencia si no se puede medir con exactitud*”. Llegó a

determinarse en los primeros años de ese siglo la intensidad de una fuente midiendo las ionizaciones que se producían en un electroscoipo, expresando la unidad como la masa de uranio que produciría la misma ionización. No obstante en la primera mitad del siglo XX predominó el uso del valor miligramos hora (mgh), es decir, del producto de los mg de radium aplicados por el tiempo de exposición. La unidad de actividad fue denominada Curio (Ci), que correspondía a la cantidad de radiación emitida por un gramo de radium, que años más tarde sería sustituida por el Becquerelio ($1\text{Ci} = 3,7 \cdot 10^{10} \text{Bq}$).

Debe señalarse que en marzo de 1912, 20 mg de radium contenidos en un tubo de cristal fueron considerados como estándar y guardados en la Oficina Internacional de Pesas y Medidas de Sevres, en París.

Período de entreguerras (1917-1940)

Tras el lógico frenazo que supuso la 1ª guerra mundial en el desarrollo de la BT, se reanudó su actividad en los diferentes centros considerados pilotos concluida la misma, destacando de entre ellos en esa época el antes citado Laboratorio del Radium de París, llamado ya Instituto del Radium Marie Curie. Claudius Regaud se incorporó en 1918 al Pabellón Pasteur, que formaba parte de dicho Instituto y tenía por finalidad desarrollar la vertiente clínica, reanudando los tratamientos de pacientes hospitalizados en diferentes Centros de Asistencia Pública de París, a donde el propio Regaud se desplazaba en bicicleta transportando consigo el radium o el radón encapsulados (37,42). La construcción de dos salas con dieciocho camas, consultas y recintos de tratamiento en el Pabellón Pasteur en 1919 permitió a Regaud y a sus colaboradores disponer de las condiciones necesarias para desarrollar y extender las indicaciones de la radiumterapia. En esa década se creó, también en París, el Instituto del Cáncer dirigido por Goustave Roussy (43) y el Hospital Tenon; en este último Robert Coliez y Lucien Mallet (44) establecieron las bases de la dosimetría espacial utilizando microcámaras de ionización y desarrollando la distribución de dosis por medio de curvas (curvas de isodosis).

El conocimiento de que podían eliminarse las radiaciones blandas (α y β) del radium por medio de la filtración incorporando cápsulas de determinados metales, en pro de utilizar exclusivamente la radiación γ , la más dura, para permitir el tratamiento de tumores de mayor espesor o más profundos (pasar de mm a cm) aumentó la utilidad de la radiumterapia. Las sales de radium debían pues contenerse en un material metálico resistente y denso, perfectamente encapsuladas y repartidas homogéneamente, lo que permitía la filtración que eliminaba la radiación blanda. El platino iridiado fue elegido como el más adecuado, dándosele forma de tubos para ser introducidos en cavidades naturales, o de agujas para ser insertadas intersticialmente en los tejidos tumorales. Ello permitió no sólo mejorar la eficacia terapéutica de cánceres cutáneos al posibilitar tratar lesiones infiltrantes de mayor espesor, sino también mejorar las técnicas endocavitarias e intersticiales. De entre las primeras el tumor más representativo fue el de útero, al que haré especial referencia.

En París se realizaron estudios en pacientes con cánceres de cuello uterino, promovidos por Regaud, Antoine Lacassagne y Jean Pierquin, utilizando varios tubos de 10 mg de radium, dispuestos en tándem en una sonda intrauterina (entre 2 y 4 según el tamaño del útero), junto a otros tres alojados en colpostatos de corcho intravaginales (dos de 10mg en

los fondos de saco vaginales y uno de 5 mg ante-portio). Esta técnica, promovida en 1919, fue denominada “Método de París” (Fig 6). Los citados autores estudiaron varias series de pacientes variando el tiempo de aplicación entre 3 y 9 días. En el año 1922 fijaron la dosis óptima que correspondió a 55 mg de radium filtrados por 1 mm de platino durante 6 días (42,45).

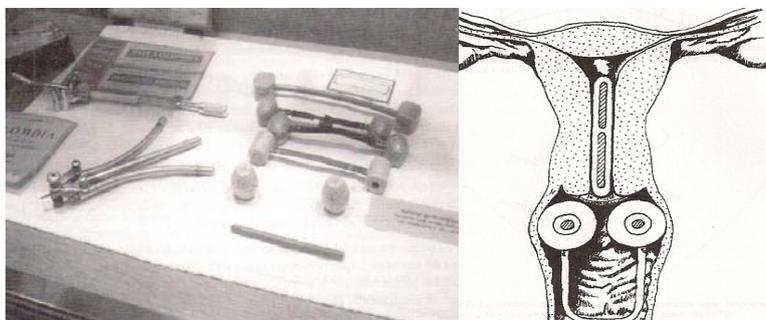


Fig6.- Método de París en la braquiterapia del cáncer de cuello de útero. Material utilizado y esquema de su implantación

Debe también indicarse que unos años antes, hacia 1914, Gosta Forsell en la Casa del radium (Radiumhemmet) describió la técnica que se denominó “Método de Estocolmo”, que se diferenciaba fundamentalmente del de París por la colocación de una carga de radium superior (tubos de radium intraútero totalizando 40-70 mg y dos pequeñas cajas de plata colocadas en la vagina conteniendo 60-80 mg) y por el fraccionamiento terapéutico, ya que el tratamiento se aplicaba en dos o tres sesiones separadas entre sí de 1 a 3 semanas (46). En Munich se desarrolló la variante “Pin and Plate” con dos aplicaciones de 24 horas separadas entre sí 8 días. Finalmente años después, en 1938, Margaret Tod y William Meredith modificaron el método de París denominándolo técnica de Mánchester (47). Sustituyeron los cilindros de corcho por ovoides de goma o plástico cuya superficie recibía la misma dosis de la fuente de radium en ellos alojada. Los ovoides se mantenían en posición por medio de espaciadores. Dosimétricamente establecieron los denominados puntos A y B, representativos de estructuras anatómicas. El punto A se correspondía con el triángulo paracervical (cruce de la arteria uterina con el uréter) y el B con la parte lateral de los parametrios. El tiempo de aplicación se determinaba en función de la dosis recibida en dichos puntos, medida en roentgenios (R), y no, como en los métodos anteriores, en mgh.

Además de la BT del cáncer ginecológico que acabo de describir haremos aquí también referencia, por su indudable interés, al desarrollo de la BT en el cáncer de próstata. Pese a que las primeras descripciones corresponden a los franceses Octave Pasteau y Paul Degrais en 1914 (48), tuvo sus máximos referentes en esa época en los EEUU, aunque tengamos que remontarnos a los años previos a la 1ª Guerra Mundial.

Al producirse el radium en Europa, pocos médicos disponían en los EEUU de facilidad para adquirir dicho elemento, hasta 1913, año en el que la industria americana inició su producción. Hugh Hampton Young, urólogo, iniciador de la prostatectomía radical transperineal en 1904, se interesó por el radium para tratar cánceres de próstata inoperables en su hospital, el John Hopkins de Baltimore, consiguiendo 102 mg de radium

en 1915. Este autor desarrolló una compleja técnica endocavitaria introduciendo el radium, encapsulado en platino y goma para filtrar los rayos α y β , en la uretra, la vejiga y el recto, así como también colocando otra fuente externa suspendida sobre el periné. De este modo el tumor prostático quedaba rodeado por fuentes de radium que se iban colocando en diferentes sesiones hasta alcanzar de 3.000 a 4.000 mgh (49). Young describió buenos resultados al constatar espectaculares regresiones tumorales con alivio del dolor y de la obstrucción. Entre 1915 y 1917 utilizó el radium para tratar cánceres de próstata alrededor de 500 veces.

En esa misma época James Ewing, director del Memorial Hospital, reclutó a varios cirujanos para que experimentaran con el radium, entre ellos al urólogo Benjamin Barringuer. Pero en el Memorial Hospital se decidió utilizar el radium para construir una planta de extracción de radón que, como se ha citado antes, por su corto PSD y su reducido precio resultaba ventajoso, pudiendo capturar dicho gas en finos tubos capilares de vidrio, que a su vez se encapsulaban en semillas o en agujas metálicas de 1 mm de espesor. De este modo Barringuer desarrolló una técnica de implantación intersticial transperineal, guiada por tacto rectal. Inicialmente se implantaban los capilares de vidrio, sin envoltura, a través de trócares de acero, casi siempre por vía transperineal, pero también a veces transuretral por medio de un cistoscopio, o por incisión suprapúbica, observándose frecuentemente pequeñas necrosis tisulares muy dolorosas causadas por la falta de filtración de la radiación β . Ello motivó el desarrollo y producción de pequeñas semillas de oro de 6 mm de longitud, conteniendo cada una de ellas entre 1,5 y 2 mCi de radón, cuya pared de 0,3 mm detenía la radiación β , dejando pasar sólo la radiación γ (50,51).

Los esperanzadores resultados publicados por Young y Barringuer motivaron que numerosos hospitales americanos adquirieran radium y se manufacturaran semillas con radón para la BT. No obstante, las dificultades de la técnica de implantación de las semillas en la próstata, el desarrollo de la RT externa y el advenimiento de la castración como terapéutica paliativa en el cáncer avanzado de próstata, hicieron que esta técnica se abandonara entre los años 30 y 40 (52). Como se verá después, tendrían que pasar cerca de 50 años para que en los años 80 resurgiera esta modalidad terapéutica en el cáncer de próstata.

En España, en esa época, el ginecólogo granadino Alejandro Otero refería que sólo algunos ricos y entusiastas médicos y hombres de negocios adquirirían el precioso radium, siendo él uno de los afortunados pues poseía radium en su clínica particular ya en 1925. En ese mismo año Adolfo Pujol y Luis Guilera realizaron en Barcelona una campaña de compra de radium consiguiendo 685 mg. También en esos años Recasens abogaba por la adquisición de radium para los hospitales públicos. El Instituto Nacional del Cáncer, en Madrid, dirigido por J.Goyanes Capdevila lo consiguió en 1924. Cabe citar como anecdótico que Goyanes fue cesado en su cargo por el entonces director general de Sanidad José Palanca, en 1931, destitución justificada por la pérdida de cierta cantidad de radium de la que se le hizo responsable, aunque testimonios coetáneos lo achacaron exclusivamente a razones políticas (53). En 1928 se dotó de 75 mg de radium al Hospital de San Pablo y Santa Tecla de Tarragona. En 1930 el Dispensario Anticanceroso Municipal de Valencia adquirió 160 mg y, un año más tarde, en 1931, hizo lo propio el Hospital Civil de la Beneficencia Provincial de Alicante adquiriendo 100 mg de radium (25).

Tiene también interés citar aquí que en 1926 Vicente Carulla Riera, primer catedrático de Terapéutica Física de la Universidad de Barcelona, amplió su instalación radioelectrológica con un “emanador” para la terapéutica interna con sustancias radiactivas, utilizando los radioisótopos como terapéutica sistémica, bien por inyección subcutánea, bien por inhalación, en procesos como reumatismo, ciática, gota, artritis gonocócica o leucemia mieloide. En esta última, con torio X, describió remisiones superiores a 9 meses (54).

Luis Guilera, jefe del Servicio de Radium del Hospital de la Santa Cruz y San Pablo, publicó en 1933 los resultados obtenidos en 42 pacientes con cáncer de cérvix tratadas en 1926 con braquiterapia, siguiendo el método de París de Regaud, correspondiendo la supervivencia a un 31,2%. De 33,3 a 38,5% en los casos operables, y de 24 a 30% en los inoperables, resultados similares a los obtenidos en esa época en Estocolmo y París (55).

La construcción de agujas de platino iridiado de escaso diámetro (pared de 0,5 mm y luz de 0,6 mm) y de diferentes longitudes, permitió su implantación en tumores no sólo cutáneos o prostáticos sino también del tracto ORL (labio, lengua, faringe, laringe, tiroides), de adenopatías cervicales, de mama, de vejiga etc. (Fig 7).

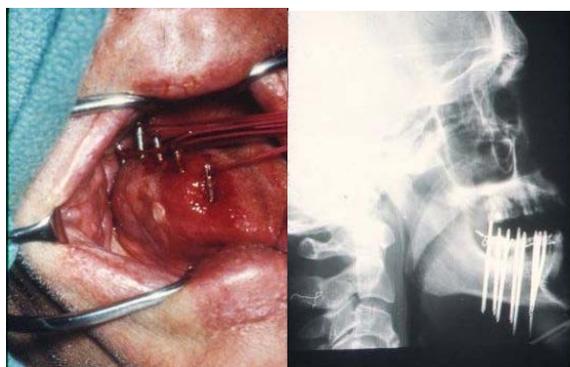


Fig 7.- Implante de agujas de radium en un cáncer de lengua (cortesía del Dr. Luis Delclos)

Pese al prometedor desarrollo de la BT, apoyado en la experimentación científica, no podemos dejar de comentar que persistía la difusión de artículos en prensa atribuyendo a la radiactividad efectos extraordinarios, si no mágicos, sobre el ser humano, que inducían a la confusión y a falsas esperanzas. Baste citar el artículo publicado en el periódico “La Voz” en 1931 que transcribimos: *“Las noticias que de Nueva York llegan son sencillamente maravillosas. El radio, esa mágica sal a la que se deben tantas curaciones sorprendentes, parece alcanzar ya efectos milagrosos. Considéraselo capaz de alejar notablemente los linderos de la vida y de atacar ese incurable mal denominado vejez. Verdad es que existe la famosa fuente de juventud que restituía a los viejos vigor, fuerza y juventud; pero, por desgracia, era puramente simbólica, mientras el radio constituye una realidad. Nos lo afirma así el doctor Stillman Bayley, de Chicago, en los siguientes términos: Nos encontramos ante una verdadera hechicería de la ciencia. Sabido es que una de las principales causas de la vejez consiste en el endurecimiento de las arterias producido por la presión de la sangre. Las tabletas de radio impiden que las arterias se endurezcan; su efecto en el cuerpo humano es sorprendente, y todos los dolores agudos desaparecen como por encanto; las características de la vejez desaparecen; los apetitos extinguidos se entonan; el número de glóbulos rojos de la sangre aumenta en más de 250.000 en el breve espacio de 48*

horas. *El radio es un maravilloso tónico de la sangre. Como remedio sus efectos exceden de cuanto pueda soñarse*". Como contrapunto a esta charlatanería de Bayley citaremos lo que le ocurrió a un joven millonario americano, Eben Byers que, en 1927, practicando deporte se produjo una lesión en un brazo que le provocaba un persistente dolor. Bayley, médico y, a la sazón, dueño de un laboratorio que fabricaba un preparado de radium denominado "Radithor", le aconsejó tomara dichos frascos (Fig 8). Diligente Byers comenzó a beber varios frascos al día. Byers falleció en 1932 publicando entonces el New York Times: "*Byers muere por envenenamiento de radio. Eben Byers, rico magnate, saludable playboy y reconocido deportista, padecía un síndrome misterioso y falleció pesando apenas 40 Kg con sus huesos destruidos. Byers tomó Radithor, un preparado acuoso que contenía radio diluido al que su fabricante, Bayley, dueño del laboratorio homónimo, le aseguraba ser útil para tratar la dispepsia, la hipertensión, la impotencia y otras 150 enfermedades endocrinológicas*". Me he permitido transcribir esta información periodística para reflejar la en ocasiones pernicioso influencia que determinada propaganda de sustancias radiactivas ejercía en la población de esa época.

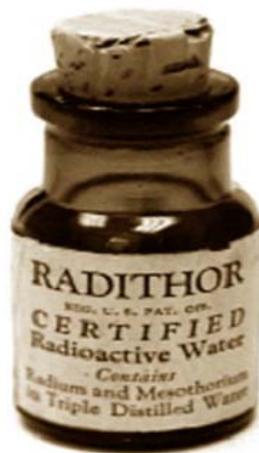


Fig 8.- Radithor, solución radiactiva de "milagrosos" efectos distribuida en los EEUU en la segunda década del siglo XX

En la década de los años 30, concretamente en 1934, adquirió relevancia mundial en materia de BT el Holt Radium Institut y el Christi Hospital de Mánchester, en donde Ralston Patterson y Herbert Parker establecieron las reglas del llamado Sistema de Mánchester (56). Dicho sistema indicaba la forma precisa de distribuir las fuentes para irradiar una lesión de determinada superficie y espesor, al objeto de obtener una adecuada cobertura del volumen blanco y una buena homogeneidad de dosis. Las tablas numéricas permitían establecer los mgh que proporcionaban una dosis mínima de 1.000 R. Por primera vez se calculaba la dosis recibida en un determinado volumen en roentgenios. Como el sistema contaba con cierta complejidad se utilizaron también métodos algo más sencillos como el descrito en los EEUU por Edith Quimby (57).

Un hecho fundamental se produjo en febrero de 1934, el descubrimiento de la radiactividad artificial. Y son la hija de Marie Curie, Irène Joliot-Curie, y su marido, Frédéric Joliot, quienes en su laboratorio (Fig 9), tras acumular una gran cantidad de

polonio, irradiaron con los rayos α del mismo una delgada hoja de aluminio, constatando que dicho aluminio, después de apartar el polonio, continuaba emitiendo radiaciones durante varios minutos; habían creado artificialmente la radiactividad (58). Posteriormente afirmaría Frédéric Joliot que los rayos alfa, emitiendo un neutrón, transforman el aluminio en un fósforo que no existe de forma natural en la corteza terrestre. Al año siguiente, en 1935, ambos recibieron el Premio Nobel de Química.



Fig 9.- Frédéric Joliot e Irène Joliot-Curie en su laboratorio

Tres meses después del descubrimiento de la radiactividad artificial, en mayo de 1934, Enrico Fermi, en Roma, utilizó una fuente de neutrones para irradiar numerosos elementos, detectando 14 nuevos elementos radiactivos (59). Uno de ellos fue un isótopo del yodo con un PSD de alrededor de 30 minutos, escribió Fermi; se trataba del I-128, emisor de radiación β y γ , con un PSD exacto de 25 minutos.

No puedo dejar de citar aquí la trascendental importancia del descubrimiento de la radiactividad artificial en la biología y en la medicina nuclear. Como los isótopos radiactivos tienen las mismas propiedades químicas y, por tanto, biológicas que sus formas naturales, seguirán éstos el mismo camino metabólico tras su introducción en el organismo, con la ventaja de poder ser constantemente localizados e identificados gracias a la radiación que emiten. De este modo el trazado isotópico ha permitido estudiar el funcionamiento de todo ser viviente, desde la célula hasta el cuerpo humano en su conjunto.

Ya una década antes, en 1923, Georg Charles von Hevesy puso en evidencia este hecho añadiendo al agua de riego plomo marcado con radium D, pudiendo seguir su camino hasta las hojas de las plantas regadas (60). Es también conocida su anécdota de cuando se encontraba en una pensión de Londres y sospechaba que su casera utilizaba los restos de comida de un día para elaborar los platos de días sucesivos, hecho que ella negaba. Un buen día, von Hevesy impregnó los restos de comida de su plato con un marcador radiactivo; pues bien, varios días después detectó con su electroscopio que las viandas servidas tenían radiactividad; quedaba demostrado que su casera utilizaba los restos de comida para elaborar los platos de días sucesivos. Sin embargo el primero en utilizar los marcadores radiactivos en seres humanos fue Herman Blumgart que, en 1926, se inyectó a sí mismo Bi-214, pudiendo calcular por automonitoreo la velocidad de su flujo sanguíneo (61).

Tras una conferencia de Carl Compton, presidente del Massachusetts Institute of Technology (MIT), titulada “Lo que la física puede hacer por la biología y la medicina”, Robley Evans, miembro del grupo de tiroides de Massachusetts General Hospital (MGH), sugirió la posibilidad de producir iodo radiactivo para el estudio del tiroides, iniciando un proyecto conjunto del MIT y MGH. Se comenzó un estudio experimental en conejos, publicándose en 1938 un primer trabajo de captación de iodo en tiroides, sugiriendo Evans, a raíz del mismo, el potencial diagnóstico y terapéutico que podían tener los radioisótopos del iodo en tiroides hiperplásicos y neoplásicos (62,63).

Para poder obtener radioisótopos del iodo en suficiente cantidad se precisaba de los ciclotrones, equipos diseñados en los años 30 por Ernest Lawrence, capaces de acelerar partículas a muy altas velocidades y hacerlas chocar con diferentes blancos, generando de este modo diversos isótopos radiactivos, lo que posibilitaba la producción de cantidades considerables de radionúclidos artificiales. En mayo de 1942 se presentaron diversos estudios realizados con isótopos radiactivos en pacientes con diversas patologías en el Congreso de la Sociedad Americana de Investigación Clínica, tanto con radioyodo (enfermedad de Graves) como con radiofósforo. John Lawrence, médico, hermano de Ernst, junto con Joseph Hamilton fueron los primeros en utilizar P-32 en pacientes con policitemia vera (64). Aunque también en un principio el grupo de Boston recurría a mandar los “targets” al ciclotrón de la Universidad de California (Berkeley), se logró poner en funcionamiento en 1940 en Boston el primer ciclotrón construido exclusivamente para uso biológico y médico, en donde pudieron obtenerse diversos radioisótopos del iodo de muy corto PSD (65).

Pese a que el descubrimiento de la radiactividad artificial abrió las puertas a practicar una braquiterapia más moderna, a mejorar la radioterapia externa con la telecobaltoterapia, así como la medicina nuclear y la industria nuclear, su verdadero desarrollo no se produjo hasta una década después, tras la 2ª Guerra Mundial, cuando las aplicaciones civiles de los reactores nucleares fueron impulsadas (proyecto Manhattan en Oat Ridge en 1946; pila de ZOE y de Saclay en Francia hacia 1950). Fue entonces cuando se pudo disponer de iodo -131, con un PSD de 8 días, y con pureza y cantidad suficientes como para difundir su uso en la terapéutica del hipertiroidismo y del cáncer de tiroides.

Período 1945 - 1990

La utilización de nuevos radionúclidos, además del radium y radón, se expandió con posterioridad a la 2ª guerra mundial. William Myers, físico de Columbus, fue uno de los primeros en publicar, en 1948, que fuentes radiactivas artificiales como el Co-60 podían sustituir al radium (66). No obstante debe indicarse que en los años 50 la BT sufrió un período de estancamiento, sobre todo en la modalidad de BT intersticial. El desarrollo de la tele-radioterapia con unidades de megavoltaje –generador de Van de Graaff, betatrón, unidades de treleradium y de telecobalto-, la dificultad de implantar las rígidas agujas de radium en localizaciones tumorales poco accesibles (ORL) sin la suficiente precisión geométrica para obtener dosis homogéneas y, por ello, a veces con resultados poco satisfactorios, hicieron que numerosos centros optaran por alternativas quirúrgicas o de RT externa profunda en las referidas unidades de megavoltaje. Excepción a ello fue la BT endocavitaria ginecológica que se desarrolló en los años 50 y 60 por el diseño de una serie

de aplicadores que, basados en los métodos de París, Estocolmo y Mánchester, podían cargarse después de su colocación, es decir, de forma diferida. De ellos el de más éxito fue el diseñado por Gilbert Fletcher (67) en 1953 (aplicadores de Fletcher-Suit-Delclos). Recordemos aquí que ya en 1940 Luis Delclos senior, en Tarragona, diseñó un colpostato que evitaba el taponamiento vaginal, reduciéndose con ello el riesgo de infecciones (68). De todos modos en los años 60 se fueron expandiendo paulatinamente los elementos sustitutivos del radium para las diferentes modalidades de BT conformando una BT de aplicación temporal con técnicas de carga diferida.

El Co-60 fue uno de los primeros radionúclidos artificiales utilizados en BT en forma de tubos, agujas, perlas o alambre, aportando frente al radium una mayor seguridad radioquímica, aunque en este campo tuvo una corta vida, no así como unidad de telerradioterapia con las “bombas” de cobalto que tuvieron una fuerte implantación. En BT el Co-60 fue siendo sustituido por el Cs-137, cuyo mayor PSD permitía un uso más eficiente. La encapsulación de las sales de Cs-137 en cerámica, vidrio o metal, adoptando forma de tubos o agujas, fueron sustituyendo de forma paulatina al radium en los años 60 y 70. Su menor coste y, sobre todo, mayor seguridad fueron las razones que impulsaron este cambio. Piénsese, además de la posible contaminación por radón caso de perder las cápsulas su hermeticidad, en su larguísima vida, PSD de 1600 años, con los riesgos de irradiación que comportaría una eventual pérdida de las fuentes. Por ello en España fue prohibido el uso del radium en 1978, siendo retiradas las fuentes existentes por la Junta de Energía Nuclear, que pasó a ser el Consejo de Seguridad Nuclear en 1980.

Otros radionúclidos que fueron implantándose en los años 60, sobre todo para la BT intersticial, fueron el Ir-192 y el Ta-182. La miniaturización de este material radiactivo permitía utilizarlo en forma de semillas, hilos o alambres... fáciles de implantar en una gran variedad de tumores, resultando mucho más versátiles que las rígidas agujas de radium o de cesio. W.K.Sinclair con el tántalo (69) y Ulrich Henschke con el Iridio (70) introdujeron en los EEUU los implantes temporales con sistemas de carga diferida. La inserción de catéteres o tubos plásticos flexibles, bien de forma transcutánea o por abordajes quirúrgicos, que podían cargarse con elementos radioopacos no radiactivos para controlar su adecuado posicionamiento por imagen radiológica, y sustituidos después por el material radiactivo para aplicar la terapéutica, permitía eliminar el riesgo de exposición a las radiaciones del personal que operaba en las salas de aplicación (Fig 10, 11 y 12).



Fig 10.- Implante de hilos de Ir-192 en un cáncer de lengua. Introducción de los catéteres vectores e imagen radiográfica de los hilos implantados.



Fig11.- Implante de hilos de Ir-192 en un rhabdomyosarcoma facial infantil. Introducción de las agujas vectorices



Fig12.- Implante de hilos de Ir-192 en un sarcoma de partes blandas de brazo tras la extirpación del tumor, para irradiar su lecho. Introducción de los catéteres vectores y situación final tras el cierre de la abertura quirúrgica

También en esa época se obtuvieron elementos radiactivos en Francia, de la 1ª pila de ZOE construida en 1948 y, posteriormente, del Centro Nuclear de Saclay creado en 1952, iniciándose experiencias con fuentes encapsuladas de Cs-137, Ir-192 y Au-198, así como con fuentes líquidas como el Au coloidal, I-131 y P-32.

En los años 60 fue cuando el Instituto Gustave Roussy, con un grupo de expertos en RT dirigidos por Maurice Tubiana, se erigió en el Centro de desarrollo de las técnicas de BT del mundo, sin olvidar a Ulrich Henschke que inició en el Memorial Hospital de Nueva York su desarrollo en los EEUU. Tubos plásticos, agujas hipodérmicas, horquillas metálicas...fueron las guías vectorices para implantar estos nuevos isótopos radiactivos, preferentemente el Ir-192. Tubos y agujas conteniendo Cs-137 fueron también sustituyendo paulatinamente, como ya hemos indicado, aunque con lentitud, al radium (Ra-226). En el citado Instituto Gustave Roussy se desarrolló en esa época, años 60, el denominado Sistema de París (71), método de cálculo dosimétrico que mejoraba y sustituía al Sistema de Mánchester, caracterizándose por definir la dosis de base y la dosis de referencia. Todo ello permitió aumentar las indicaciones de la BT intersticial, tanto en tumores en estadios

precoces como en algunos avanzados, p. ej., grandes masas pélvicas, contribuyendo a un renacer de la BT en los años 60 y 70. También en España se fueron instalando en esa época unidades de braquiterapia en los servicios de radioterapia de los hospitales más importantes, siendo centros mundiales de referencia para el aprendizaje de las diferentes técnicas el Servicio de Curieterapia del Instituto Gustave Roussy, dirigido por Alain Gerbault, y el del MD Anderson Cancer Center and Tumor Institute de Houston, dirigido por el tarraconense Luis Delclos Jr.

Influyó también en el renacimiento de la BT la aparición de tecnologías que permitían sistemas de carga diferida con control remoto de las fuentes radiactivas. En este sistema las fuentes, bien de Co-60 o de Cs-137, se transportaban de modo automático de un recipiente blindado a los aplicadores terapéuticos ya colocados tras haber chequeado previamente su correcta posición. A finales de los 60 se construyeron en Europa equipos de estas características para aplicaciones ginecológicas como fueron el Curietron (Paris), el Cervitron (Ginebra), el gamma-med (Alemania) o el Cathetron (Reino Unido), aunque este último disponía de fuentes de alta actividad o tasa de dosis (HDR). Algo después, ya en los años 70, la miniaturización de fuentes de gran actividad específica, especialmente de Ir-192, permitió el desarrollo de estos equipos aplicado a la BT intersticial (Fig 13). Se trataba por tanto de la BT de alta tasa de dosis (HDR), en la que los tiempos de aplicación podían reducirse notablemente. Pero como las dosis de radiación tumorocidas se administraban en fracciones de hora, en vez de en días -lo que provocaba intensas reacciones inflamatorias en los tejidos sanos-, fue necesario fragmentar la clásica fracción única o doble en múltiples aplicaciones distribuidas a lo largo de varias semanas. Disponía también esta BT de alta tasa de dosis de la ventaja de poder modificar de forma individual las posiciones de las fuentes y los tiempos de parada en cada una de esas posiciones, permitiéndose con ello una optimización de la distribución de dosis.



Fig 13.- Sistemas de carga diferida con proyección automática de fuentes en tumores de útero y de mama.

Sin embargo en la BT ginecológica algunos equipos proyectores de fuentes de alta tasa de dosis se utilizaron manteniendo los esquemas de fraccionamiento clásico, es decir, la aplicación permanecía durante varios días, pero la alta actividad de las fuentes exigía que sólo durante pocos minutos, y a intervalos de hora, las fuentes activas permanecieran en sus aplicadores. A esta modalidad de BT se la denominó “pulsada”.

Debo recordar en este apartado que la BT permanente con fuentes de radón utilizada en las primeras décadas del siglo XX se abandonó hacia 1935. Una de las alternativas al radón fue el uso de las semillas de Au-198, introducidas en los años 50, sin que su aceptación se extendiera, limitándose su uso a escasos centros.

Mayor aceptación tuvo el I-125 encapsulado en semillas de titanio, utilizadas por Basil Hilaris en el Memorial Hospital a finales de los 60, en tumores de próstata, pulmón, adenopatías pélvicas de forma intraoperatoria...y, posteriormente, el Pd-103 y el Cs-131. Estos radionúclidos, junto con el Sm-145, Au-241 y Xenon-133, que poseen PSDs moderados, entre 10 y 60 días, y una energía que oscila entre los 20 y 40 KeV, producen la emisión en cascada de electrones de muy corto alcance, electrones Auger, con una mayor densidad de ionización (energía de unión de los electrones de su capa K produciendo el denominado fenómeno de fotoactivación). La baja energía de los fotones emitidos por estos radionúclidos reduce notablemente los riesgos de exposición a las radiaciones por parte de las personas próximas a los pacientes, por lo que éstos no requieren de hospitalización. Todo ello, junto con el desarrollo de la técnica de imagen por ultrasonidos transrectales, hizo que en el cáncer de próstata se extendiera rápidamente esta modalidad de BT, sobre todo utilizando semillas de iodo-125 introducidas por vía transperineal. El grupo de Seattle dirigido por John Blasko fue uno de los pioneros en su desarrollo, y esta técnica ha ido incrementando paulatinamente su difusión hasta nuestros días.

Época moderna (siglo XXI)

En la última década del pasado siglo se produjo una notable modernización de la BT, decantándose ésta claramente por los equipos de alta tasa de dosis (HDR). Dicha modernización se apoyó en la introducción de la imagen 3D aportada por los US, TAC y RNM, trasladando a la BT los adelantos experimentados por la RT externa. Localizar con precisión el volumen tumoral clínico (CTV) y los órganos de riesgo, y dirigir la inserción de los aplicadores para optimizar la distribución de dosis en el citado volumen tumoral (técnicas de BT guiadas por imagen) ha supuesto un avance fundamental.

Los cálculos de dosis por ordenador en 3D y la determinación de histogramas dosis-volumen (HDV), tanto del tumor como de los órganos de riesgo, significan un conocimiento muy exacto de las distribuciones de dosis en los tejidos. Por último los sistemas de carga diferida con control remoto, que permiten establecer las adecuadas posiciones de la fuente y los precisos tiempos de parada en cada posición, suponen una mejora fundamental en la optimización dosimétrica, lo que permite aumentar la homogeneidad de dosis en el blanco y disminuir las dosis en los órganos de riesgo.

En la parte final de esta disertación abordaré la situación actual de los procedimientos más consolidados en BT, correspondiendo a los tratamientos de los cánceres de próstata, cérvix, y mama, así como a la microrradioterapia y medicina nuclear.

Cáncer de Próstata

Ya he descrito la BT del cáncer de próstata en las primeras décadas del siglo XX utilizando radium y radón, procedimiento que declinó hacia 1935. En los años 70, de nuevo el Memorial Hospital de Nueva York con Basil Hilaris y Willet Whitmore reactivó la técnica de implantes de semillas en la próstata, aunque a través del abordaje quirúrgico

suprapúbico, lo que permitía la inserción de las semillas en la próstata bajo visión directa (72). Pero fue en 1983 cuando Hans Holm de la Universidad de Copenhague inició la realización de implantes sin la necesidad de cirugía, guiándose por la imagen obtenida a través de ecografía transrectal (73). Y en 1985 fueron Blasko y colaboradores, en Seattle, quienes perfeccionaron la técnica (74). Todos utilizaron implantes permanentes con semillas de I-125 (Fig 14 y 15). En los últimos años se han fabricado también semillas de Pd-103 y de Cs-131, que emiten fotones de energías ligeramente superiores a las de I-125, contando también con diferentes PSDs, lo que permite obtener respuestas biológicas diferentes que pueden ser favorables en determinadas variedades histopatológicas tumorales (75,76).

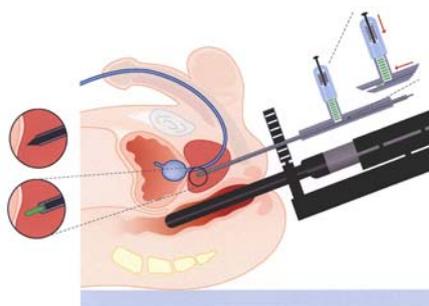


Fig 14.- Esquema de braquiterapia actual en cáncer de próstata, con semillas de I-125, guiada por ecografía transrectal (cortesía del Dr. Alain Gerbaulet)



Fig 15.- Braquiterapia actual en cáncer de próstata. Imágenes de las semillas implantadas, en 2D y 3D

Actualmente las semillas pueden servirse encapsuladas en plástico o sin encapsulación, sin conectar o conectadas unas a otras a distancias predeterminadas formando a modo de líneas radiactivas. Puede también disponerse de semillas sin la típica distribución simétrica-cilíndrica, lo que permite irradiaciones con dirección preferente que logran proteger mejor las estructuras críticas.

Otra modalidad de BT prostática es la que se basa en fuentes de Ir-192 de alta actividad, es decir, de alta tasa de dosis. Se trata por tanto de implantes temporales que se realizan en varias fracciones. Una alternativa a esta BT de alta tasa de dosis es el uso de Yb-169, con energías fotónicas algo inferiores a las del Ir-192, que podría obtener distribuciones de dosis ventajosas en algunos tumores prostáticos localizados (77).

La robótica tiene también su campo de actuación en la implantación de semillas, lo que podría eliminar errores técnicos humanos, mejorándose de este modo la estandarización (78).

Cáncer de Cervix

He descrito anteriormente la evolución de la BT en uno de los tumores que más se ha beneficiado de ella desde sus comienzos, el cáncer de cérvix. Vimos los diferentes aplicadores y métodos descritos por las escuelas de París, Estocolmo y Mánchester en las primeras décadas del siglo XX, así como sus modificaciones posteriores de Fletcher y de Henschke, entre otros, que permitieron la carga diferida, tanto para el Ra-226 como para el Co-60 y el Cs-137, prescribiéndose la dosis en determinados puntos que estableció en su día la escuela de Mánchester, sujetos a modificaciones posteriores, que fueron seguidas por la comunidad de oncólogos radioterápicos hasta finales del siglo XX.

El gran cambio del siglo XXI se ha fundamentado en el preciso conocimiento de la extensión tumoral por los modernos sistemas de imagen como la RNM y el PET. Al ser posible delimitar el volumen tumoral en las 3D y poder calcular la distribución de dosis también en 3D, unido al uso de proyectores automáticos de fuentes radiactivas de reducido volumen y de alta actividad (alta tasa o HDR), que pueden combinar la BT endocavitaria de útero y vagina con la intersticial a nivel de las extensiones tumorales de los parametrios y paracolpos, se ha podido optimizar al máximo la administración de una dosis de radiación elevada y homogénea en el tejido neoplásico, junto con una reducción de dosis en los tejidos sanos peritumorales como el recto y la vejiga (79). A ello se añade el que en los sistemas de alta tasa (HDR), que reducen notablemente el tiempo de aplicación y éste se fracciona en varias sesiones, se pueden controlar mucho mejor los desplazamientos involuntarios de los aplicadores, se evita la hospitalización de las pacientes y se reduce o elimina la exposición del personal a las radiaciones ionizantes.

Cáncer de mama

La BT del cáncer de mama surgió y se extendió con el advenimiento de los tratamientos conservadores basados en la tumorectomía o lumpectomía. Para reducir la tasa de recaídas locales tras la tumorectomía se precisó de la RT externa postoperatoria de la glándula mamaria. Y como se observó que la mayor parte de las recaídas se producía en el lecho tumoral o en sus inmediaciones, se propuso administrar en él una sobredosis o “boost” que frecuentemente se realizaba por medio de una BT intersticial con Ir-192.

En los años 90 se propuso sustituir la RT externa mamaria, que se prolongaba 5 o 6 semanas, por una BT localizada en el cuadrante tumoral con varias sesiones de BT intersticial de alta tasa de dosis con Ir-192, que se realizaba a lo largo de una semana tras la tumorectomía como única RT (80). En ocasiones los catéteres plásticos o metálicos se

colocaban durante el procedimiento quirúrgico, aunque en otras se insertaban tras la cicatrización de la herida quirúrgica, guiados por imagen: US, mamografía o TAC.

Ya en este siglo XXI se han diseñado técnicas que persiguen sustituir el implante de múltiples catéteres por métodos más sencillos. Ejemplo de ello es el “mamo-site” que coloca un catéter único centrado en un balón que llena la cavidad que deja la lumpectomía o tumorectomía (81). En balones esféricos una simple posición de la fuente en su centro basta para administrar una dosis homogénea en su superficie (Fig 16). Balones oblongos pueden requerir de varias posiciones de la fuente y tiempos diferentes en cada una de esas posiciones.



Fig16.- Braquiterapia en el cáncer de mama por el método “Mamosite”.

Otras técnicas implican la colocación de un ramillete de catéteres, habitualmente 6, unidos en sus extremos y en su base, que tras introducirlos en la cavidad de la lumpectomía se separan en su centro formando a modo de un uso que se acopla a las paredes de la cavidad.

Citaré por último que se está desarrollando la denominada BT electrónica, que utiliza unidades miniaturizadas de RX que se mueven a través de un catéter como lo haría la fuente radiactiva. Estos RX tienen una energía de 50 KV con escasa capacidad de penetración, indicados por tanto sólo en tratamientos muy localizados.

Microrradioterapia

Como su nombre indica se trata de la BT que utiliza portadores de dimensiones microscópicas. Ejemplo de ello son las denominadas microesferas marcadas con radionúclidos. Aunque su desarrollo comenzó en la década de los años 60 (82), la disponibilidad de estos productos para su comercialización tras la aprobación por las autoridades sanitarias (Food and Drug Administration) no se difundió hasta época reciente, a principios de los 2000. Se utiliza fundamentalmente para tratar tumores hepáticos, inyectando en la rama de la arteria hepática que irriga al tumor microesferas de entre 20 y 40 μ de diámetro marcadas con Y-90, que embolizan deteniéndose selectivamente en los capilares que irrigan ese tumor gracias a la anómala permeabilidad de esta circulación tumoral que produce el efecto de retención. Como se trata de un radionúclido emisor beta puro, tiene un alcance de pocos mm, con lo que se protege el parénquima hepático sano más distante.

Se incluye también en este apartado la radioinmunoterapia, que utiliza anticuerpos con especificidad frente a antígenos tumor-asociados, que al marcarse con isótopos radiactivos transportan su radiación a las células tumorales. Se trata por tanto de macromoléculas radiomarcadas, sólo ligeramente más pequeñas que las microesferas, que se dirigen de forma selectiva hacia el tumor. Los isótopos con que se marcan estas macromoléculas son el I-131 y el Y-90. La antiferritina, el CEA y la AFP marcados se han experimentado en tumores hepáticos y en algunos tipos de linfomas. Se está ensayando también el uso de determinadas nanopartículas marcadas con Y-90, con especificidad frente al antígeno específico de membrana de próstata (PSMA) como vehículo para la administración conjunta de quimioterapia (Docetaxel) y radioterapia (Y-90) en líneas celulares de cáncer de próstata. En un reciente trabajo se pone de manifiesto un acúmulo selectivo de la nanopartícula en las células prostáticas tumorales y un aumento en la muerte celular de las mismas en aquellas que portaban tanto docetaxel como Y-90, frente a nanopartículas cargadas con docetaxel exclusivo, Y-90 exclusivo o sin carga citotóxica (83).

Medicina Nuclear

En biología durante la segunda mitad del siglo XX se han utilizado los isótopos radiactivos artificiales - pues se dispone de isótopos de casi todos los elementos- para estudiar el metabolismo de la célula, la fotosíntesis, la transmisión de mensajes químicos en el organismo (hormonas, neurotransmisores...), el funcionamiento del genoma, etc. Al ser posible medir la absorción, la asimilación y la excreción de un elemento o de moléculas marcadas, se pueden seguir las transformaciones químicas identificando los procesos de síntesis de los constituyentes de la materia viva, que se encuentra en su mayor parte en perpetua renovación.

La biología molecular ha progresado también gracias al uso de los radioisótopos, permitiendo la identificación de los delicados mecanismos que preservan la permanencia de la información genética durante la síntesis del ADN, así como de los procesos de regulación que permiten a las células adaptarse a los cambios causados por agentes externos.

Así mismo resultan hoy día esenciales los radioisótopos para estudiar el funcionamiento del cerebro, adquiriendo una posición relevante en las neurociencias. Baste decir que hoy día, como refería Tubiana (84), gracias al agua marcada con oxígeno radiactivo o al azúcar marcado con carbono radiactivo pueden identificarse por medio de la imagen las regiones del cerebro que entran en acción cuando, por ejemplo, se levanta la mano, cuando se decide levantar la mano antes de producir movimiento alguno, cuando se sueña que se levanta la mano o cuando se recuerda haberla levantado.

Epílogo

La historia de la BT que acabo de referir de forma muy resumida refleja el enorme beneficio que el descubrimiento de la radiactividad en 1896 ha producido en la humanidad, puesto aquí de manifiesto en el campo de la medicina. Debemos por tanto expresar nuestro reconocimiento a las tres figuras que gracias a su inteligencia, esfuerzo y perseverancia descubrieron la radiactividad, que son Henri Becquerel, Pierre Curie y Marie Curie. No puede ocultarse no obstante que la radiactividad en el campo de la física nuclear, y como consecuencia de la ingente cantidad de energía que libera la fisión nuclear del uranio, ha

conducido a la construcción de armas destructivas como la bomba atómica. Ya Pierre Curie, en su discurso de recepción del Premio Nobel en 1903, expresaba de forma premonitoria “*Se puede concebir que, en manos criminales, el radium pueda resultar muy peligroso y podamos preguntarnos si la humanidad obtendrá ventajas del conocimiento de los secretos de la naturaleza. El ejemplo del descubrimiento como el de Nobel es característico: Los poderosos explosivos han permitido a los hombres hacer trabajos admirables, pero también son un medio terrible de destrucción entre las manos criminales que conducen a los pueblos hacia la guerra. Yo soy de los que piensan que la humanidad sacará más de bueno que de malo de estos nuevos descubrimientos*”. También Marie Curie terminaba en uno de sus escritos de 1926 sobre la importancia de la ciencia en la humanidad diciendo: “*Nosotros nos encontramos entre los que, con Pasteur, creen invenciblemente que la ciencia y la paz triunfarán sobre la ignorancia y la guerra*”.

Debo recordar también que muchos de los pioneros de la radiactividad que manejaron el radium, físicos y médicos terapeutas, junto con los médicos que realizaban diagnóstico con RX, sucumbieron por los nocivos efectos de las radiaciones, al desconocerse esos efectos en sus comienzos. Ejemplo de ellos fueron la propia Marie Curie y su hija Irène, o los fundadores del primer Laboratorio del Radium Louis Wickham y Paul Degrais. En España lo fueron también los pioneros de la radiología catalana, Cesar Comas y Agustín Prió. Baste decir que hasta 1939 la incidencia de las leucemias se mantuvo 10 veces más elevada en los radiólogos que en el resto de los médicos. En Hamburgo, en el monumento dedicado a la memoria de estos mártires de la ciencia, están inscritos los nombres de 377 médicos y físicos fallecidos por los efectos de las radiaciones que ellos mismos estudiaron y manipularon.

Es interesante así mismo recordar que Marie Curie, además de pasar su vida experimentando con elementos radiactivos, organizó durante la 1ª Guerra Mundial un Servicio Radiológico de Urgencias en diferentes hospitales y en el frente de batalla, que contaba con 200 instalaciones fijas y 18 móviles, utilizando ambulancias equipadas con generadores de RX, las denominadas “*petites Curie*”, que se desplazaban a las primeras líneas de combate para tomar radiografías a los soldados heridos por metralla para facilitar su extracción y curación, ambulancias que en ocasiones ella misma o su propia hija Irène conducían (Fig 17).



Fig 17.- Marie Curie conduciendo uno de los vehículos que transportaban generadores de rayos X al frente de batalla en 1917, durante la 1ª guerra mundial.

Quiero concluir, al encontrarnos celebrando un acto de la Real Academia de Medicina y Ciencias afines, con las palabras de salutación del presidente de la Academia de Medicina de Francia Anatole M.E. Chauffard cuando en 1922 recibió a Marie Curie como miembro de la misma (85): *“Saludamos en Vd. a una gran sabia, a una mujer de corazón que sólo ha vivido para la entrega al trabajo y la abnegación científica; una patriota que, tanto en la guerra como en la paz, siempre cumplió con su deber. Su presencia aquí nos aporta el beneficio de sus ejemplos y la gloria de su nombre. Le damos las gracias. Estamos orgullosos de su presencia entre nosotros. Es Vd la primera mujer de Francia que ha entrado en una Academia, pero, ¿quién podría ser más digna?”*.

He dicho.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tubiana M, Dutreix J, Pierquin B. One century of radiotherapy in France 1896-1996. *Int J Radiol Biol Phys* 1996; 35: 227-42
2. Mazon JJ, Gerbaulet A. Le centenaire de la découverte du radium. *Cancer/Radiother* 1999; 3: 19-29
3. Medina RM. ¿Curar el cáncer? Los orígenes de la radioterapia española en el primer tercio del siglo XX. Servicio de Publicaciones de la Universidad de Granada, 1996
4. Blaufox MD. Becquerel and the discovery of radioactivity: Early concepts. *Sem Nucl Med.* 1996; 3: 145-154
5. Becquerel H. Sur les radiations émises par phosphorescence. *Cr Acad Sci Paris* 1896; 122: 420-1
6. Poincaré H. Les rayons cathodiques et les rayons Roentgen. *Rev Gen Sci* 1896; 7: 52-9
7. Becquerel H. Sur les radiations invisibles émises par les sources d'uranium. *RC Acad Sci Paris* 1896; 122: 689-94
8. Curie P, Sklodowska-Curie M. Sur une substance nouvelle radioactive contenue dans la pechblende. *Cr Acad Sci Paris* 1898; 127: 175-8
9. Curie P, Curie M, Bémont G. Sur une nouvelle substance fortement radioactive contenue dans la pechblende. *Cr Acad Sci Paris* 1898; 127: 1215-7
10. Walkhoff FO. Unsichtbare, photographisch wirksame Strahlen. *Photographische Rundschau* 1900; 14:189-91
11. Giesel F. Ueber radioactive Stoffe. *Berichte Dtsch Chem Gesell* 1900; 33: 3569-71
12. Becquerel H, Curie P. L'action physiologique des rayons du radium. *Cr Acad Sci Paris* 1901; 132: 1289-91
13. Foveau de Courmelles F. Les applications medicales du radium. Paris: Farjas, 1904
14. Danlos M, Bloch P. Note sur le traitement du lupus erithémateux Par des applications de radium. *Ann Dermat Syphil* 1901; 2: 986-8

15. Goldberg SW, London ES. Zur Frage der Beziehungen zwischen Becquerelstrahlen und Hautaffectionen. *Dermatologische Zeitschrift* 1903; 10: 457
16. Bell AG. The uses of radium. *Am Med* 1903; 6: 261
17. Strebel H. Vorschläge zur Radiumtherapie. *Dtsch Mediz Zeitung* 1903; 24: 1145-6
18. Cleaves MA. Radium: With a preliminary note on radium rays in the treatment of cancer. *Med Rec* 1903; 64: 601-6
19. Aronowitz JN, Aronowitz SV, Robison RF. Classics in brachytherapy: Margaret Cleaves introduces gynecologic brachytherapy. *Brachytherapy* 2007; 6: 293-7
20. Pusey WA, Caldwell EW. The practical applications of the Roentgen rays in therapeutics and in diagnosis. 2nd edition. Philadelphia :Saunders; 1904
21. Abbé R. Note on the physiologic and therapeutic action of radium. *Wash Med Ann* 1904; 2: 363-77
22. Casas i Duran F. De la Röntgenologia a l'Oncologia Radioteràpica. Contribució a cent anys de lluita contra el càncer a Catalunya, 1896-1996. Ed. Prasaforma, 1996: 46
23. Velasco Pajares J. Manual de Radiumterapia, Físico-química, Biología, Farmacología y Clínica del Radio, Torio X y Actinio. Madrid, 1917.
24. Botey R. Casuística de enfermedades de otorrinolaringología tratadas con radium. *Arch Rinolog Laringol y Otol* 1906; 17: 98-106
25. Medina R, Casas F, Calvo FA. Radiation Oncology in Spain: Historical notes for the Radiology Centennial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 35: 1075-97
26. Recasens S. Nuestra experiencia personal en el tratamiento del cáncer de útero por medio del radio y mesotorio. *Therapia* 1914; 62: 495-502
27. Herran N. Aguas, semillas y radiaciones. El Laboratorio de Radiactividad de la Universidad de Madrid, 1904-1929. Ed. Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Madrid 2008: 109
28. Fargas M. Resultados inmediatos de la radiumterapia en algunas afecciones ginecológicas de naturaleza maligna. *Therapia* 1916; 82: 211-20
29. Esquerdo A. Resultados de la aplicación del radium en el cáncer de útero, en enfermas del hospital de la Santa Cruz, durante doce meses. *Therapia* 1917; 101: 681-93
30. López Sancho E. Notas clínicas y estadísticas de los trabajos realizados en la sección de ginecopatías de la Facultad de Medicina de Valencia. Valencia, 1915
31. Pujol A. Tractament del càncer. In: Segon Congrés dels Metges de Llengua Catalana 1917; Imprenta Badía, Barcelona; Vol 2: 391-420
32. Recasens S, Conill V. Radioterapia profunda y radiumterapia en ginecología. Ed. Salvat, Barcelona 1918; 107: 221-42
33. Medina Doménech RM. Scientific Rhetoric in the Consolidation of a Therapeutic Monopoly. *Medical Discourses of Spanish Radiotherapists, 1895-1936. The Society for the Social History of Medicine*, 1997

34. Bohn G. L'influence du radium sur les animaux en voie de croissance. *Cr Acad Sci Paris* 1903; 136: 1012-3
35. Danysz J. De l'accion pathogène des rayons et emanation du radium sur les différents tissus et différents organismes. *Cr Acad Sci Paris* 1903; 137: 1296-8
36. Medina RM. ¿Curar el cáncer? Los orígenes de la radioterapia española en el primer tercio del siglo XX. Servicio de Publicaciones de la Universidad de Granada, 1996, p 41
37. Mould RF, Robison RF, Van Tiggelen R. Louis-Frédéric Wickham (1861-1913): father of radium therapy. *Nowotwory Journal of Oncology* 2010; 60 (4): 79e-103e
38. Wickham L, Degrais P. Radium therapy. New York: Funk and Wagnalls; 1910
39. Stevenson WC. Preliminary clinical report on a new and economical method by means of emanation needles. *Br Med J* 1914; 2: 9-10
40. Aronowitz JN, Robison RF. Howard Kelly establishes gynecologic brachytherapy in the United States. *Brachytherapy* 2010; 9: 178-84
41. Rutherford E, Soddy F. The cause and nature of radioactivity. *Philos Mag* 1902; 4: 569-85
42. Pierquin B. La radiumthérapie de sa naissance à sa mort. *Cancer/Radiother* 1997; 1: 5-13
43. Del Regato J. A. Gustave Roussy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15: 1223-32
44. Coliez R. Méthode graphique d'évaluation schématique de la répartition curiethérapiques á foyers multiples. *J Radiol Electrol* 1923; 7: 461-6
45. Pierquin B, Chassagne D, Pérez R. *Précis de Curiethérapie*. Ed. Masson, Paris 1964
46. Heyman J. The so-called Stockholm Method and the results of treatment of the uterine cancer of the Radiumhemmet. *Acta radiol* 1935; 16: 119-32
47. Tod M, Meredith WJ. A dosage system for use in the treatment of cancer of the uterine cervix. *Brit J Radiol* 1938; 11: 809
48. Pasteau O, Degrais P. The radium treatment of cancer of the prostate. *Arch Roentgenol Ray* 1914; 18: 396-410
49. Young HH. Technique of radium treatment of cancer of the prostate and seminal vesicles. *Surg Gynecol Obstet* 1922; 34: 93-8
50. Barringer BS. Radium in the treatment of carcinoma of the bladder and prostate: Review of one year's work. *JAMA* 1917; 68: 1227-30
51. Barringer BS. Radium in the treatment of prostatic carcinoma. *Ann Surg* 1924; 8: 881-4
52. Aronowitz JN. Dawn of prostate brachytherapy: 1915-1930. *Int J Radiol Biol Phys* 2002; 54: 712-18
53. Medina RM. ¿Curar el cáncer? Los orígenes de la radioterapia española en el primer tercio del siglo XX. Servicio de Publicaciones de la Universidad de Granada, 1996, p 101-103

54. Carulla V. Terapéutica interna con substancias radiactivas. Estado general de la cuestión. Algunas historias personales. *Ars Médica. Revista de Medicina, Cirugía y Especialidades* 1926; 2: 101-10
55. Guilera L. Resultados obtenidos en los casos tratados en el Servicio en el año 1926. Publicación del Servicio del Cáncer del Hospital de Santa Cruz y San Pablo de Barcelona 1938: 7
56. Paterson R, Parker H. A dosage system for gamma-ray therapy. *Br J Radiol* 1934; 7: 592-632
57. Quimby EH. The grouping of radium tubes in packs and plaques to produce the desired distribution of radiation. *Am J Radiol* 1932; 27:18-39
58. Joliot F, Curie I. Artificial production of a new kind of radio-element. *Nature* 1934; 133: 201
59. Fermi E. Radioactivity induced by neutron bombardment. *Nature* 1934; 133: 757
60. Hevesy G. The absorption and translocation of lead by plants. *Biochem H* 1923; 17: 439
61. Blumgart HL, Weiss S. Studies on the velocity of the blood flow. The velocity of blood flow in normal resting individuals and a critique of the method. *J Clin Invest* 1927; 15
62. Evans RD. Early history (1936-1946) of nuclear medicine in thyroids studies at Massachusetts General Hospital. *Med Phys* 1975; 2: 105-9
63. Hertz S, Roberts A, Evans RD. Radioactive iodine as an indicator in the study of thyroid physiology. *Proc Soc Exp Biol Med* 1938; 38: 510-3
64. Hamilton JG, Lawrence JH. Recent clinical developments in the therapeutic application of radio-phosphorus and radio-iodine. *J Clin Invest* 1942; 21: 624
65. Becker DV, Sawin CT. Radioiodine and thyroid disease: The Beginning. *Sem Nucl Med* 1996; 3: 155-64
66. Myers WG. Application of artificial radioactive isotopes in therapy: cobalt 60. *Am J Roentgenol* 1948; 60: 815
67. GH Fletcher. Uterine cervix in *Textbook of Radiotherapy*, edited by GH Fletcher. Lea/Febriger, Philadelphia, 1996: 434-74
68. Delclos L. Del cáncer de la vagina y del cuello uterino. Un colpostato radífero para su tratamiento. *Medicina Española* 1940; 22: 5-11
69. Sinclair WK. Artificial radioactive sources for interstitial therapy. *Br J Radiol* 1952; 35: 417
70. Henschke U, Hilaris B, Mahan G. Afterloading in interstitial and intracavitary radiation therapy. *Am J Roentgenol* 1963; 90:386-95
71. Pierquin B, Wilson JF, Chassagne D. *Modern Brachytherapy*. New York: Masson, 1987
72. Whitmore WF Jr, Hilaris B, Grabstald H. Retropubic implantation of iodine-125 in the treatment of prostatic cancer. *J Urol* 1972; 108: 918-20
73. Holm HH, Juul N, Pedersen JF et al. Transperineal iodine-125 seed implantation in prostatic cancer guided by transrectal ultrasonography. *J Urol* 1983; 130: 283-6

74. Blasko JC, Radge H, Schumacher D. Transperineal percutaneous iodine-125 implantation for prostatic carcinoma using transrectal ultrasound and template guidance. *Endocrine/Hypertherm Oncol* 1987; 3:131-9
75. Bernard S, Vynckier. Dosimetric study of a new polymer encapsulated palladium-103 seed. *Phys Med Biol* 2005; 50: 1493-504
76. Rivard MJ. Brachytherapy dosimetry parameters calculated for a Cs-131 source. *Med Phys* 2007; 34: 754-62
77. Lymperopoulou et al. A dosimetric comparison of Yb-169 versus Ir-192 for HDR prostate brachytherapy. *Med Phys* 2005; 32: 3832-42
78. Fichtinger G et al. Robotic assistance for ultrasound guided prostate brachytherapy. *International Conference on Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention*. Brisbane, Australia 2007; 10: 119-27
79. Haie-Meder et al. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group: Concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV. *Radiother Oncol* 2005; 74: 235-45
80. King TA et al. Long-term results of wide-field brachytherapy as the sole method of radiation therapy after segmental mastectomy for T(is,1,2) breast cancer. *Am J Surg* 2000; 180: 299-304
81. Edmundson et al. Dosimetric characteristics of the MammoSite RTS, a new breast brachytherapy applicator. *Int J Radiat Biol Phys* 2002; 52: 1132-9
82. Lafave JW et al. Y90-tagged microspheres in adjuvant tumor therapy. *Surgery (St Louis)* 1963; 53: 778-83
83. Wang AZ, Yuet K, Zhang L et al. Chemorad nanoparticles: A novel multifunctional nanoparticle platform for targeted delivery of concurrent chemoradiation. *Nanomedicine (Lond)* 2010; 5: 361-8
84. Tubiana M. Le centenaire de la découverte de la radioactivité. L'impact sur la biologie et la médecine. *Cancer/Radiother* 1999; 3: 11-2
85. Cotton E. Los Curie y la radioactividad. Colección: Los sabios del mundo entero. Ediciones CID-MADRID 1994

PIES DE LAS FIGURAS:

- 1.- Henri Becquerel. Sello conmemorativo.
- 2.- Pierre y Marie Curie en su laboratorio. Sello conmemorativo.
- 3.- Aplicación de placas de radium en el Servicio de Dermatología del hospital "St Vincent" de Melbourne en 1905. Nótese que eran los propios pacientes los que sujetaban las placas sobre sus lesiones.

- 4.- Anuncios franceses de sodas energéticas y de cremas curativas y embellecedoras radiactivas en las primeras décadas del siglo XX.
- 5.- Fotografía del eminente valenciano Dr. Don Celedonio Calatayud, pionero en el uso del radium en España.
- 6.- Método de París en la braquiterapia del cáncer de cuello de útero. Material utilizado y esquema de su implantación.
- 7.- Implante de agujas de radium en un cáncer de lengua (cortesía del Dr. Luis Delclos).
- 8.- Radiothor, solución radiactiva de “milagrosos” efectos distribuida en los EEUU en la segunda década del siglo XX.
- 9.- Frédéric Joliot e Irène Joliot-Curie en su laboratorio.
- 10.- Implante de hilos de Ir-192 en un cáncer de lengua. Introducción de los catéteres vectores e imagen radiográfica de los hilos implantados.
- 11.- Implante de hilos de Ir-192 en un rabadomiosarcoma facial infantil. Introducción de las agujas vectrices.
- 12.- Implante de hilos de Ir-192 en un sarcoma de partes blandas de brazo tras la extirpación del tumor, para irradiar su lecho. Introducción de los catéteres vectores y situación final tras el cierre de la abertura quirúrgica.
- 13.- Sistemas de carga diferida con proyección automática de fuentes en tumores de útero y de mama.
- 14.- Esquema de braquiterapia actual en cáncer de próstata, con semillas de I-125, guiada por ecografía transrectal (cortesía del Dr. Alain Gerbaulet).
- 15.- Braquiterapia actual en cáncer de próstata. Imágenes de las semillas implantadas, en 2D y 3D.
- 16.- Braquiterapia en el cáncer de mama por el método “Mamosite”.
- 17.- Marie Curie conduciendo uno de los vehículos que transportaban generadores de rayos X al frente de batalla en 1917 durante la 1ª guerra mundial.