UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA

LA RADIOCIRUGÍA ESTEREOTÁXICA EN EL TRATAMIENTO DE LOS PROCESOS EXPANSIVOS INTRACRANEALES

TESIS DOCTORAL

AUTORA: ROSA M. MARTÍNEZ ROLÁN

ABREVIATURAS

a: años
ACTH: hormona corticotropa
AF: adenoma funcionante
ANF: adenoma no funcionante
cc: centímetros cúbicos
cGy: centigrey
cm: centímetro
Co^{60}: cobalto 60
E: energía
ffss: funciones superiores
Fístula AV: fístula arteriovenosa
g: gramo
GH: hormona de crecimiento
GK: Gamma Knife
Gy: Grey
J: julio
Kg: kilogramo
Lcr: líquido cefalorraquídeo
LINAC: acelerador lineal
m: meses
MAV: malformación arterio-venosa
MBC: meningioma de base de cráneo
Mconv: meningioma de convexidad
MeV: mega electronvoltios
mm: milímetros
MPC: meningioma petroclival
MSC: meningioma seno cavernoso
MT: meningioma tentorial
nº: número
OI: ojo izquierdo
PRL: prolactina
R.E.F.: radioterapia estereotáxica fraccionada
RDC: radiocirugía
SNC: sistema nervioso central
tº: tiempo
tto: tratamiento
V: trigémino
VII: facial
VIII: acústico

ÍNDICE

1. **Introducción, 11**
    1. 1. Historia de la radiocirugía, 13

    1. 2. Principios físicos en radiocirugía, 17
        1. 2.1. Radiaciones ionizantes, 17
        1. 2.2. Unidades, 17
        1. 2.3. Producción de la radiación, 18
        1. 2.4. Depósito de la dosis, 21

    1. 3. Técnica de tratamiento, 24

        1. 3.1. Descripción del acelerador lineal en radiocirugía, 24
        1. 3.2. Equipamiento en radiocirugía, 28

        1. 3.3. Planificación, 30

    1. 4. Radiobiología, 35
        1. 4.1. Respuesta de la radiocirugía en tumores benignos y en malformaciones arteriovenosas, 36
        1. 4.2. Tolerancia del SNC a la radiación, 37
2. **Material y método, 39**
    2.1. Material, 41
        2.1. 1. Instalaciones y aparataje, 41
        2.1. 2. Equipo humano, 41
        2.1. 3. Casuística, 42
            2.1. 3.1. Malformación arteriovenosa, 42
            2.1. 3.2. Meningioma, 51
            2.1. 3.3. Schwannoma vestibular, 57
            2.1. 3.4. Adenoma de hipófisis, 63
    2.2. Método, 70
        2.2.1. Metodología de tratamiento, 70
        2.2.2. Protocolos de tratamiento, 76
        2.2.3. Protocolo de seguimiento, 82
        2.2.4. Análisis estadístico, 85
3. **Resultados, 87**
    3. 1. Resultados en las malformaciones arteriovenosas, 89
        3. 1.1. Dosimetría: variaciones de la dosis según protocolo y diámetro, 89
        3. 1.2. Resultados, 93
            3. 1.2.1. Resultado radiológico, 93
                a.- Respuesta radiológica de la MAV e índice de cierre, 93
                b. - Respuesta radiológica del parénquima, 100
            3. 1.2.2. Complicaciones, 103
        3. 1.2. Fracaso de tratamiento, 106

3. 2. Resultados en los meningiomas, 112
3. 2.1. Dosimetría: variaciones de la dosis según protocolo y diámetro, 112
3. 2.2. Resultados, 120
3. 2.2.1. Resultado radiológico, 120
a.- Respuesta y control tumoral, 120
b.- Respuesta radiológica del parénquima, 125
3. 2.2.2. Complicaciones, 128
3.2.3. Fracaso de tratamiento, 135
3. 3. Resultados en los schwannomas vestibulares, 137
3. 3.1. Dosimetría: variaciones de la dosis según protocolo y diámetro, 137
3. 3.2. Resultados, 143
3. 3.2.1. Resultado radiológico, 143
a.- Respuesta y control tumoral, 143
b.- Respuesta radiológica del parénquima, 146
3. 3.2.2. Complicaciones, 149
3. 3.3. Preservación de la audición, 152
3. 4. Resultados en los adenomas hipofisarios, 156
3. 4. 1. Dosimetría: variaciones de la dosis según protocolo y diámetro, 156
3. 4.2. Resultados, 159
3. 4.2.1. Resultado radiológico, 159
a.- Respuesta y control tumoral, 159
b.- Respuesta radiológica del parénquima, 163
3. 4.2.2. Respuesta hormonal, 164
3. 4.2.3. Complicaciones, 166
4. **Discusión, 167**
4.1. Malformación arteriovenosa, 169
4.2. Meningioma, 195
4.3. Schwannoma vestibular, 216
4.4. Adenoma de hipófisis, 233
5. **Conclusiones, 247**
6. **Apéndice, 251**
7. **Bibliografía, 271**

OBJETIVOS

1. Evaluar si la radiocirugía estereotáxica es un instrumento útil para el tratamiento de las MAV cerebrales y tumores benignos intracraneales.
2. Evaluar el resultado terapéutico en pacientes afectos de MAV y tumores intracraneales benignos sometidos a tratamiento con radiocirugía.
3. Analizar parámetros tanto de las lesiones como dosimétricos con el fin establecer factores que puedan predecir el resultado.

RESUMEN

OBJETIVO: Evaluar los resultados obtenidos con radiocirugía en el tratamiento de diferentes lesiones benignas intracraneales. Se han analizado una serie de parámetros de las lesiones y del tratamiento realizado con el objetivo de establecer si existen factores que puedan predecir el resultado.

MATERIAL: Se han incluido 68 malformaciones arteriovenosas (MAV), 76 meningiomas, 77 schwannomas vestibulares y 28 adenomas hipofisarios tratados con radiocirugía mediante un acelerador lineal (LINAC). El periodo de seguimiento ha sido como mínimo 48 meses. En el grupo de las MAV, se realizaron 68 tratamientos, en una población con una edad media de 34 años, cuya clínica mas frecuente fue hemorragia intracerebral. En el grupo de los meningiomas se realizaron 83 tratamientos, en una población con una edad media de 61 años, y más de la mitad de los casos estaban sintomáticos, siendo la clínica mas frecuente el déficit neurológico. En el grupo de los schwannomas vestibulares se realizaron 77 tratamientos, en una población con una edad media de 56 años, y la clínica mas frecuente fue hipoacusia unilateral. En el grupo de los adenomas hipofisarios se realizaron 28 tratamientos, en una población con una edad media de 57 años; en la mayoría de los casos habían sido tratados con cirugía previa, y existían restos tumorales

METODOLOGIA: se recogieron datos respecto a características de la población (edad, sexo), características de la lesión (localización, clínica, diámetro y volumen) y características dosimétricas (dosis de tratamiento, dosis máxima, isodosis, isocentros, colimadores). En el seguimiento se realizaron estudios de imagen (Resonancia Magnética cerebral) seriados, cada 6 y 12 meses, con el fin de evaluar la respuesta radiológica y el resultado final (cierre, en el caso de MAV, y control tumoral en el caso de las otras lesiones); también se evaluó la morbilidad y la mortalidad en relación al tratamiento. Se realizó un análisis estadístico con el fin de poder conocer o establecer la existencia de factores que pudieran influir o predecir la probabilidad de un buen resultado y la probabilidad de complicaciones.

RESULTADOS: en las MAV el índice de cierre fue del 74.1%. Este índice de cierre fue significativamente más alto en MAV menores de 30 mm, MAV con drenaje venoso único y MAV tratadas con dosis de tratamiento de 17 Gy o superior. El índice de resangrado fue de 5.9% (4 casos); el índice de complicaciones radioinducidas fue de 7.3% y no hubo mortalidad. En el 25.9% fracasó el tratamiento; los factores que resultaron influir fueron el diámetro de la MAV y la dosis de tratamiento.

En los meningiomas el control tumoral fue del 91.7%. Este control tumoral fue significativamente más alto en los meningiomas benignos, los meningiomas que no recibieron radioterapia previa, los meningiomas de volumen menor de 4 cc y los meningiomas que recibieron una dosis de tratamiento de 14 Gy o superior. La morbilidad fue del 16.9%, siendo la complicación mas frecuente la crisis comicial; los factores relacionados con la aparición de complicaciones fueron la localización del meningioma (parasagital) y la aparición de una respuesta radiologica (radionecrosis). En el 9.1% hubo fracaso de tratamiento; el factor relacionado fue la histología.

En los schwannomas vestibulares el control tumoral fue del 98.6%. La afectación total del facial fue del 15.6% pero solo en el 3.9% fue permanente. La afectación total del trigémino fue del 16.9% pero solo en el 4.2% fue permanente; los factores relacionados con la aparición de neuropatía fue la clínica pretratamiento y la existencia de edema en tronco. La preservación de la audición fue del 58% y el factor relacionado fue la clase de audición previa al tratamiento.

En los adenomas hipofisarios el control tumoral fue del 100%. La respuesta hormonal fue del 71.4%, pero solo en el 21.4% se obtuvo la normalización hormonal. La normalización hormonal obtenida en los adenomas productores de GH fue del 33.3%, en los adenomas productores de prolactina fue del 50% y en los adenomas productores de ACTH fue del 0%. La morbilidad fue del 7.1%, y se trató de hipopituitarismo. No hubo ningún caso de deterioro visual.

CONCLUSIONES: La radiocirugía es un tratamiento eficaz y seguro para lesiones intracraneales benignas de diámetro igual o inferior a 30mm. En las MAV se consigue un alto porcentaje de cierre, con una baja morbilidad y es posible realizar un retratamiento en caso de cierre incompleto sin incremento significativo del riesgo de complicaciones. En los meningiomas se logra un control tumoral superior al 90%, con bajo índice de morbilidad. En los schwannomas vestibulares se logra un alto índice de control tumoral, con un bajo índice de afectación facial y trigeminal, y un alto índice de preservación auditiva. En los adenomas hipofisarios el control tumoral es bueno, pero la normalización hormonal es sensiblemente inferior al 50%, con una baja morbilidad. Un alto porcentaje de control tumoral es obtenido en el caso de los tumores, por lo que resulta un tratamiento alternativo a la cirugía, y podría ser un tratamiento de primera elección según las características de localización y accesibilidad de la lesión y a la situación medica del paciente.

Palabras clave: radiocirugía, MAV, meningioma, schwannoma vestibular (neurinoma del acústico), adenoma hipofisario.

1. INTRODUCCIÓN

1. 1. HISTORIA DE LA RADIOCIRUGÍA

1. 2. PRINCIPIOS FÍSICOS EN RADIOCIRUGÍA

- 1. 2.1. RADIACIONES IONIZANTES
- 1. 2.2. UNIDADES
- 1. 2.3. PRODUCCIÓN DE LA RADIACIÓN
- 1. 2.4. DEPÓSITO DE LA DOSIS

1. 3. TÉCNICA DE TRATAMIENTO

- 1. 3.1. DESCRIPCIÓN DEL ACELERADOR LINEAL EN RADIOCIRUGÍA.
- 1. 3.2. EQUIPAMIENTO EN RADIOCIRUGÍA
- 1. 3.3. PLANIFICACIÓN

1. 4. RADIOBIOLOGÍA

- 1.4.1. RESPUESTA DE LA RADIOCIRUGÍA EN TUMORES BENIGNOS Y EN MALFORMACIONES ARTERIOVENOSAS
- 1. 4.2. TOLERANCIA DEL SNC A LA RADIACIÓN

1. 1. HISTORIA DE LA RADIOCIRUGÍA

La radiocirugía es una técnica que consiste en irradiar una lesión intracraneal definida por imagen estereotaxicamente. La radiocirugía fue desarrollada por Lars Leksell en 1951, en el instituto Karolinska para tratar trastornos funcionales y el primer procedimiento realizado fue el tratamiento de una neuralgia del trigémino. Posteriormente, con el avance de las técnicas de neuroimagen como la tomografía computerizada (TC) y la resonancia magnética (RM), el desarrollo de los sistemas de radiación, el desarrollo en la tecnología de las computadoras y la planificación ha hecho posible el desarrollo y la aplicación de la radiocirugía en la clínica.

Una vez que se ha obtenido información sobre la seguridad y sobre las aplicaciones de esta técnica el crecimiento ha sido rápido. En las décadas de 1970 y 1980 la expansión fue lineal, mientras que en la última década fue exponencial.

En la actualidad la radiocirugía se utiliza para tratar a pacientes con una variedad de procesos que incluye: las malformaciones arteriovenosas (MAV), tumores benignos (meningiomas, schwannoma vestibular, adenoma de hipófisis, glomus de la yugular) y tumores malignos (gliomas, cordomas, metástasis). Otras indicaciones menos frecuentes son la epilepsia, la neuralgia del trigémino y los trastornos del movimiento.

HISTORIA DE LA RADIOCIRUGÍA

Breve recuerdo de la estereotaxia[247]: tras los primeros trabajos de Spiegel y Wycis en la década de 1940, muchos trabajos han tratado de establecer una correlación entre las estructuras internas del cerebro y un sistema de coordenadas externas. Hay varios sistemas de estereotaxia pero todos ellos tienen una filosofía en común: un marco rígido fijado al cráneo para que unos ejes de coordenadas externas se relacionen de forma constante al encéfalo.

Antes de la era del TC y la RM craneales las estructuras internas del encéfalo eran localizadas con respecto a un eje definido por la comisura anterior y posterior del tercer ventrículo, las cuales podían ser visualizadas por neumoencefalografía o yodoventriculografía. Con el desarrollo del TC y la RM la estereotaxia se convirtió en una técnica más sencilla, lo que supuso el aumento de procedimientos estereotáxicos.

La estereotaxia en neurocirugía tiene tres usos principales:

- funcional, para tratar trastornos del movimiento, el dolor intratable en cáncer o trastornos psiquiátricos;
- realizar biopsias de lesiones intracraneales, usando una guía estereotáxica,
- sistema de localización, para localizar lesiones cerebrales evitando dañar a estructuras adyacentes.

Breve recuerdo de la radiocirugía TABLA 1

Lars Leksell, en el instituto Karolinska de Estocolmo, en 1951, desarrolló una técnica para tratar lesiones intracraneales sin abrir el cráneo conjugando la localización estereotáxica con la capacidad de la radiación para destruir lesiones, que denominó radiocirugía[166]. Pretendía disminuir la morbilidad asociada la cirugía intracraneal que en esa época era muy elevada. Durante la década de 1960, él y sus colaboradores experimentaron con varias fuentes de radiación: máquinas de ortovoltaje rayos X, haces de partículas y primitivos aceleradores lineales, hasta al fin diseñar un nuevo aparato que denominó Gamma Knife[168](Electa Instruments, Inc, Tucker, GA).

[165]La primera Gamma Knife se instaló en Estocolmo en 1968 y contenía 179 fuentes de cobalto 60 (Co^{60}). Estaba diseñada como una herramienta de neurocirugía funcional para tratar trastornos del movimiento, alteraciones psiquiátricas y tratamiento del dolor. Pronto se comprendió que no era posible estimular y registrar antes de provocar la lesión y que además había un período de latencia hasta que aparecía la lesión por lo que el papel de la radiocirugía en la neurocirugía funcional quedó muy limitado, pero se comprobó que era útil

en otras patologías como schwannomas vestibulares, enfermedad de Cushing, craneofaringiomas y malformaciones arteriovenosas (MAV).

La segunda unidad de Gamma Knife fue instalada en 1974, que a diferencia de la primera, contenía 201 fuentes de Co^{60} y se utilizaban 2 colimadores primarios para cada haz. Otros colimadores secundarios circulares de 4, 8 y 14 mm de diámetro fueron usados para producir una lesión esférica en el tratamiento de lesiones cerebrales (MAV y tumores)[46]. Los actuales modelos incluyen los modelos B, U y C. Cada modelo de las Gamma Knife más recientes incluye un colimador de 18 mm.

También en la década de 1950, de forma paralela, Lawrence en el Donner Radiation Laboratory, de la universidad de California-Berkeley, comenzaron a usar haces de partículas pesadas producidas por sincrociclotrones, para el tratamiento de tumores hipofisarios estereotáxicamente.

En España, en los años 70, Barcia y col, comenzó a hacer radiocirugía utilizando un sistema estereotáxico propio con un equipo de teleradioterapia de Co^{60} convencional[10].

Los aceleradores lineales (LINAC) se desarrollaron, simultáneamente en USA y Gran Bretaña en la década de 1950. Estos aparatos producen rayos X de alta energía y han llegado a ser los principales sistemas de tratamiento para la radioterapia convencional. A finales de 1970 y a principio de 1980 se comenzaron a desarrollar procedimientos radioquirúrgicos utilizando aceleradores lineales al añadirle un colimador terciario y un sistema de estereotaxia y hasta la fecha múltiples investigadores han modificado los LINACs en una variedad de formas hasta lograr los requerimientos de los sistemas de radiocirugía. Betti y Derechinsky, describieron un sistema de radiocirugía en 1984[17,18]; Colombo y col. describieron otro sistema en 1985[41]; Winston y Lutz fueron los primeros en desarrollar un método para cuantificar la seguridad de los sistemas de radiocirugía en un LINAC. En 1988, en la universidad de Florida, se desarrolló un sistema de radiocirugía en base a los trabajos de Winston y Lutz[192] con eliminación de las inexactitudes del LINAC e incorporación de una computadora de alta velocidad para la planificación de

dosis. Actualmente hay varios sistemas de radiocirugía como la X-Knife (Radionics, Burlington MA), Brain-Lab (Heimstetien, Germany) y Peacock system (Nomus Corporation, Sewickley, PA)

TABLA 1. EVENTOS DESTACABLES EN LA EVOLUCIÓN DE LA RADIOCIRUGÍA

Fecha	Autor	Localización	Evento
1951	L.Leksell	Estocolmo	Describe la técnica y trata al primer paciente
1954	J. Lawrence	Berkeley	Irradia con partículas cargadas para supresión hipofisaria
1967	L.Leksell	Estocolmo	Desarrolla la primera Gamma Knife
1970	L.Steiner	Estocolmo	Primera MAV tratada con Gamma Knife
1975	L.Leksell	Estocolmo	Desarrolla la 2ª generación de Gamma Knife
1982	J. Barcia-Salorio	Valencia	Tratamiento con irradiación de cobalto en fístula AV
1982	O.Betti	Paris	Primer LINAC modificado para radiocirugía
	F.Colombo	Vicenza	tratamiento con LINAC
1984	H. Bunge	Buenos Aires	Desarrolla la 3ª generación de Gamma Knife
1986	W.Lutz	Boston	Desarrollo de LINAC modificado
	K.Winston		
1992	Loeffer	Boston	Primer LINAC comercializado para tratamiento con radiocirugía
	Alexander		

Fuente: Stereotactic Radiosurgery, 1993[191]

1. 2. PRINCIPIOS FÍSICOS EN RADIOCIRUGÍA

1.2.1. RADIACIONES IONIZANTES

En radiocirugía se utilizan radiaciones ionizantes, que pueden ser:

a.- partículas cargadas: protones o iones de helio (utilizadas en los grandes aceleradores).

b.- Fotones:

- Rayos gamma (utilizados por la Gamma Knife).
- Rayos X de alta energía (utilizados por los LINAC, que se encuentran en la mayoría de los departamentos de oncología radioterápica de los grandes hospitales).

Los rayos X y rayos gamma sólo se diferencian en su origen ya que su energía y su modo de interacción con el tejido es el mismo.

1.2.2. UNIDADES

Energía es la propiedad más importante de la radiación. Mide la capacidad de la radiación para provocar cambios físicos en los átomos y moléculas que atraviesan. Este cambio generalmente se produce en forma de ionización. Cuanto mayor es la energía, mayor es la ionización que puede causar.

Hay dos unidades de energía: el mega electrón voltio (MeV) y el julio (J). Por tradición la energía de las radiaciones se especifica como MeV y la energía absorbida por el tejido como julio.

1J equivale a 6.2 $x10^{12}$ MeV, por lo tanto el julio es una unidad mayor que el MeV.

Dosis es la cantidad de energía depositada en el tejido por unidad de masa. La cantidad de radiación que absorbe y la cantidad de dosis que recibe la lesión son dos cosas diferentes. La dosis es la medida que mejor se correlaciona con los efectos biológicos deseables. La unidad de la dosis es el Gray (Gy).

1Gy equivale a 1J de E absorbida por Kg. de tejido, es decir1 Gy = 1J/ 1Kg
10^{-3}J/ 1g. = 100 rad; por lo tanto 1 rad = 1 cGy
Rad es una antigua unidad de dosis que todavía es corriente su uso.

1.2.3. PRODUCCIÓN DE LA RADIACIÓN

A.- Partículas pesadas

Los aceleradores de partículas pesadas que se usan en radiocirugía son los ciclotrones y los sincrotrones. Los haces producidos por estos aceleradores en radiocirugía son protones o núcleos de helio (dos protones y dos neutrones)

Para producir haces de partículas de alta energía se combinan los efectos de campos magnéticos y eléctricos. Los campos magnéticos desvían a las partículas pesadas y las confinan en una trayectoria circular sin variar su velocidad o su energía. Dependiendo del acelerador, en cada órbita la partícula cargada atraviesa, una o dos veces, un fuerte campo eléctrico que aumentará la velocidad y la energía de la partícula hasta que ésta deja el ciclotrón. Este protón tiene la capacidad de penetrar de 12 a 15 cm de tejido según su energía.

Como los haces de radiación tienen una dirección fija hay que cambiar de posición al paciente cada vez que el haz tiene que entrar en un nuevo punto predeterminado y con una nueva dirección, relativa a la cabeza. Estas rotaciones deben estar bien controladas para que el haz siempre esté dirigido al mismo punto deseado en la cabeza.

B.- Rayos gamma

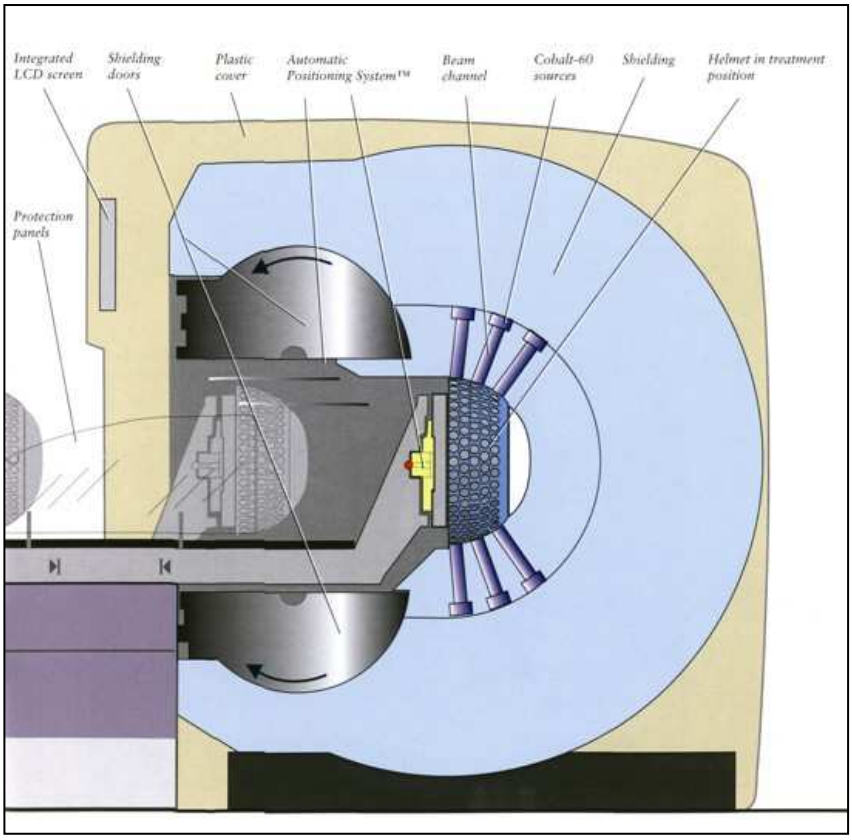
Es el tipo de radiación que utiliza la Gamma Knife, que contiene 201 fuentes radioactivas de Co^{60}, dispuestas en el interior de un casquete de semiesfera hueca con orificios-colimador que permiten dirigir la radiación hacia un punto común llamado isocentro. El cobalto 60 (Co^{60}) es un núclido radioactivo producido artificialmente por exposición natural de cobalto^{59} estable (no radioactivo) a neutrones en un reactor nuclear. Estas fuentes de Co^{60} son las que emiten los rayos Gamma. FIGURA 1 y 2

FIGURA 1. GAMMA KNIFE Y CASCO



FIGURA 2. ESQUEMA DE LOS COMPONENTES DE LA GAMMA KNIFE

.



El Co^{60} tiene una vida media de 5.3 años, lo que significa que tras este período la intensidad de la radiación decrece a la mitad y tras otros 5.3 habrá decaído a la mitad y será un 25% de su valor original. Por este motivo las unidades Gamma Knife requieren un recambio periódico (cada 5 - 10 años) de sus fuentes de energía

C.- Rayos X de alta energía

Es el tipo de radiación que utiliza el acelerador lineal y se producen en el propio acelerador. El proceso de producción de estos rayos X se denomina radiación de frenado (bremstrahlung radiation). En esquema se trata de un proceso de dos pasos: primero los electrones son acelerados por fuertes campos eléctricos producidos por fuerzas microondas y dirigidos contra una diana de metal pesado (tungsteno); en el segundo paso, al colisionar los electrones sufren una deceleración brusca y durante la colisión toda o parte de la energía del electrón puede ser convertida en fotón (llamado fotón de frenado o bremstrahlung X-ray). La media de energía de un fotón es de 2 MeV siendo la máxima 6 MeV. La mayoría de los fotones de frenado producidos son dirigidos casi paralelamente en la dirección original del haz de electrones. Una colimación distal a la diana es la que determina el tamaño del campo a tratar.

FIGURA 3

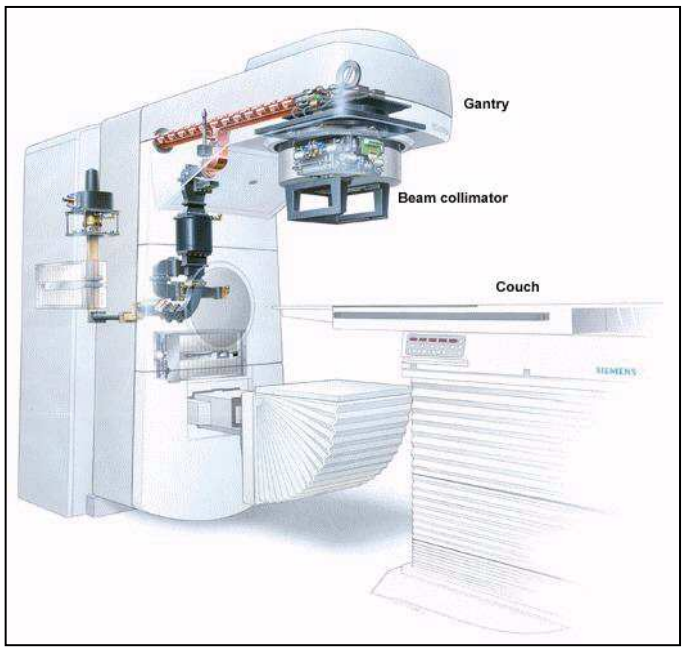


FIGURA 3. ESQUEMA DE UN LINAC

1.2.4. DEPÓSITO DE LA DOSIS

En las distintas modalidades de tratamiento en radiocirugía, con fotones o partículas pesadas, se dan dosis altas a un volumen diana y en cada modalidad se logra esto por distintos procesos físicos. El conocimiento de estas propiedades físicas es importante a la hora de la planificación del tratamiento.

A.- Fotones

Un fotón de alta energía (entre 0.5 - 5 MeV), puede viajar grandes distancias a través del tejido (hasta 20 – 30 cm) sin interactuar. Mientras que el fotón no interactúa, este permanece descargado.

El modo en que se deposita la dosis se denomina “proceso de dispersión”: tras colisionar el fotón desaparece transfiriendo una parte de su energía a un electrón denominado electrón Compton (electrón disperso) y el resto de su energía dará lugar a un nuevo fotón llamado fotón Compton. El electrón Compton resulta el electrón energético y es el agente que deposita la dosis. Puede viajar desde unos pocos milímetros a unos pocos centímetros, según su energía y durante su corto camino causa decenas de miles de ionizaciones. El fotón Compton, por otro lado, puede viajar mayor distancia provocando nuevos electrones energéticos por el efecto dispersión, lo que da lugar a que la dosis se deposite en distintos lugares. FIGURA 5

El perfil de dosis en el borde del campo, donde los bordes geométricos corresponden al 50% de la dosis del centro del haz, decrece en forma de curva suave, y se denomina región penumbra. Esta región penumbra, que debe ser lo menor posible para minimizar la radiación fuera del volumen a tratar, está gobernada por dos efectos físicos inherentes a los haces de fotones. El primero es el desequilibrio electrónico, el cual causa la caída brusca de esta región, y es una función de la energía del fotón, por lo que puede ser afectada por modificaciones mecánicas.

El segundo efecto es geométrico y depende del tamaño de la fuente, esto es, la sección del haz de electrones que colisiona en el blanco del LINAC, y cuanto de la fuente es visible a través del colimador en un punto dado. La visibilidad de la fuente puede ser minimizada colocando la apertura tan cerca

como sea posible al cráneo, por ello tanto en la Gamma-Knife como en LINAC, se coloca el colimador final en el campo cerca de la superficie craneal.

Es posible usar fotones en radiocirugía por la combinación de dos propiedades geométricas:

- el uso de pequeñas aperturas de campos: La apertura de la fuente depende de unas estructuras circulares denominadas colimadores y definen el volumen de tratamiento, que suele ser casi esférico. Una apertura pequeña condicionan que los haces de fotones tengan una penumbra con una brusca caída de dosis en el borde del volumen de tratamiento. FIGURA 4

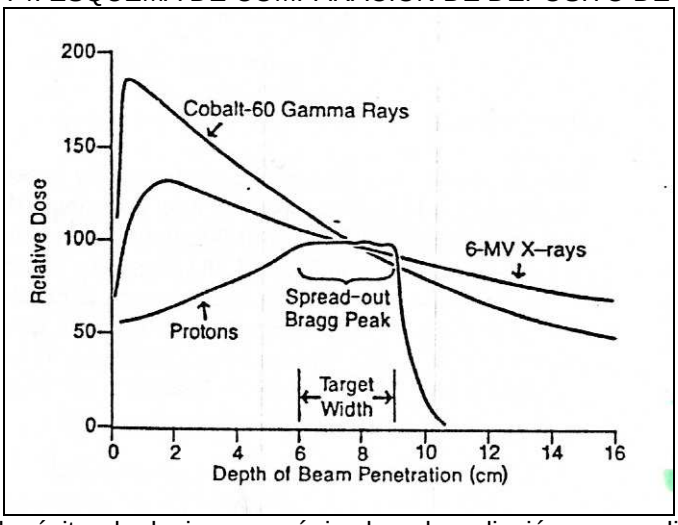
- un gran ángulo de entrada: las fuentes de fotones son relativamente compactas y permiten a los haces llegar a la diana preestablecida desde distintas direcciones. Un haz (de una única fuente) al atravesar un volumen todos los puntos de este volumen recibirá la misma dosis. Si aumenta el número de fuentes la dosis se incrementará en los puntos de intersección de los haces individuales.

B.- partículas pesadas

La forma de depósito de la dosis de las partículas pesadas presenta alguna diferencia debido a su mayor masa. Las partículas pesadas viajan de forma casi lineal un trayecto bien definido, dependiendo de su energía inicial, y depositan una dosis incrementada al final de su trayecto sin apenas desviarse. Esta región de incremento de dosis se conoce como curva de Bragg y es característica para las partículas cargadas. FIGURA 4 y 5.

La ventaja de las partículas pesadas es la rápida caída de la dosis tras la curva de Bragg, por lo que la zona vecina al volumen de tratamiento recibe una mínima dosis y por esto se utiliza con éxito en el tratamiento lesiones contiguas a estructuras críticas, como los craneofaringiomas y adenomas hipofisarios. Con el uso de filtros moduladores, colocados en el haz, se puede modular la posición de la curva de Bragg sobre el grosor del volumen diana.

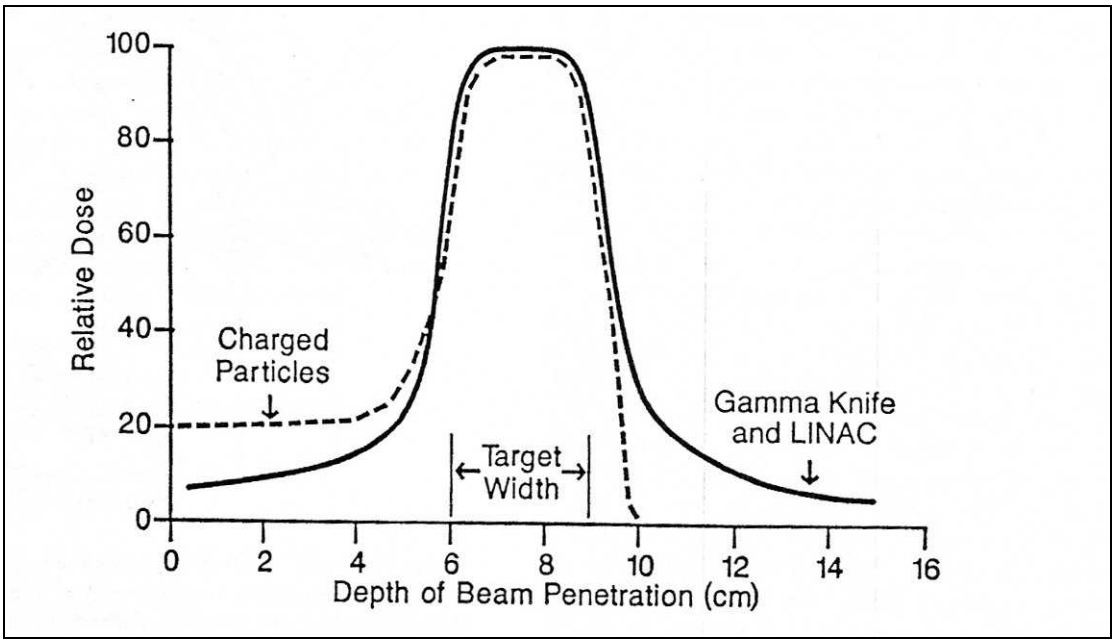
FIGURA 4. ESQUEMA DE COMPARACIÓN DE DEPÓSITO DE DOSIS.



Comparación de depósito de dosis par un único haz de radiación en una diana definida a 7.5 cm. de profundidad. En el caso de los fotones (Rayos gamma y Rayos X) el deposito también ocurre fuera de la diana, en el caso de partículas pesadas el deposito es casi exclusivamente en la diana.

Fuente: Contemporary stereotactic radiosurgery. Technique and evaluation, 2002[353].

FIGURA 5. ESQUEMA DE COMPARACIÓN DE DEPÓSITO DE DOSIS EN EL CASO DE UNA DIANA



Deposito de dosis en el caso de una diana definida con un isocentro. Cada técnica es capaz de concentrar la dosis en la diana. En depósito en el caso de la Gamma Knife y LINAC es similar, con un mayor porcentaje de tejido vecino irradiado en lo que se denomina región penumbra. En las partículas pesadas apenas se deposita dosis fuera de la diana.

Fuente: Contemporary stereotactic radiosurgery. Technique and evaluation, 2002[353].

1.3. TÉCNICA DE TRATAMIENTO

1.3.1. DESCRIPCIÓN DEL ACELERADOR LINEAL EN RADIOCIRUGÍA

Los aceleradores lineales son equipos estándar en los departamentos de radioterapia para el tratamiento de neoplasias. La mayoría de los campos de radioterapia usados para el tratamiento de grandes volúmenes son aplicaciones estáticas, lo que quiere decir que la radiación se aplica desde portales fijos en relación al paciente. Sin embargo, los tratamientos de radiocirugía con LINAC operan de modo dinámico, moviéndose el portal de la radiación durante el tratamiento, aprovechando que la aplicación dinámica de campos de radioterapia puede ofrecer ventajas dosimétricas a los pequeños volúmenes a radiar.

Componentes del acelerador lineal

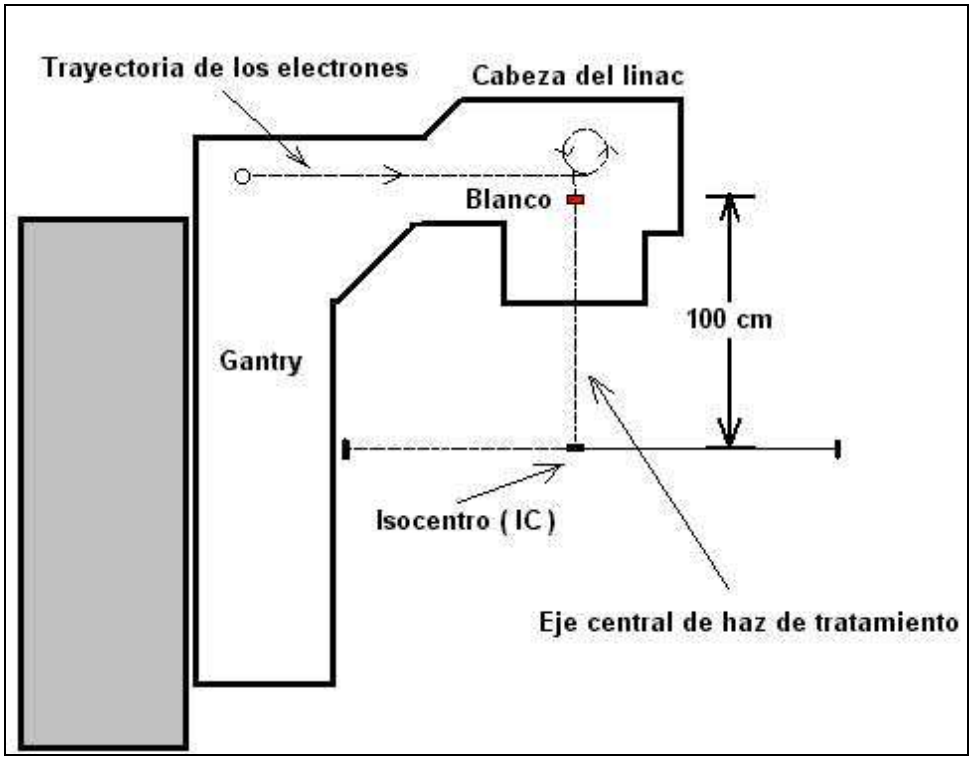
Estativo: es el soporte anclado al suelo sobre el que se fija el brazo. Su capacidad interior se aprovecha para la ubicación del Klystron o Magnetron y el sistema de refrigeración.

Brazo o gantry: Este brazo forma el armazón del LINAC. En su interior se ubica los elementos para el cañón y la aceleración de electrones y los elementos auxiliares que requieren estos dispositivos tal como la bomba de vacío. Se encuentra instalado en el interior de la sala de tratamiento.

Cabeza: es la cabeza de tratamiento y está fijada al brazo. Consta de un considerable número de dispositivos para la colimación y monitorización del campo de radiación.

Mesa de tratamiento: es donde se coloca al paciente durante el tratamiento, en las condiciones prefijadas en su protocolo. Está dotada con sistemas automáticos de movimiento en las diferentes direcciones (lateral, antero-posterior y vertical) para lograr una correcta posición del paciente para su tratamiento.

FIGURA 6. ESQUEMA DE LOS COMPONENTES DE UN LINAC



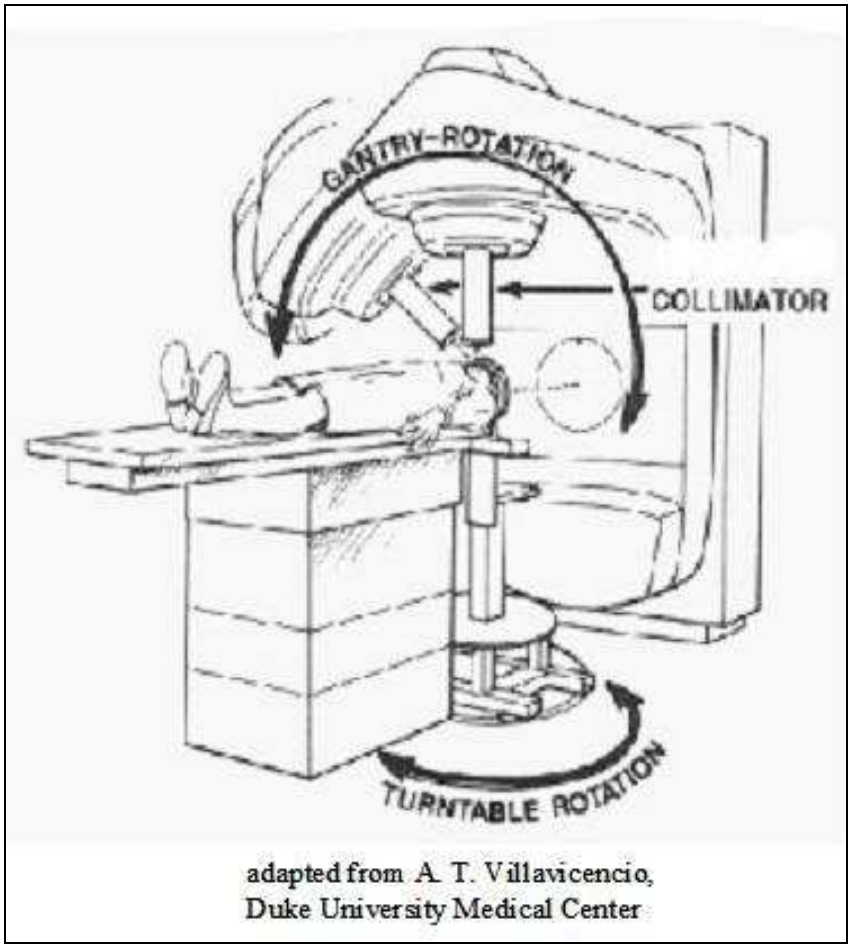
Consola de control: está situada en la sala de mandos de la unidad y es donde se fijan los parámetros de irradiación, se encarga de la puesta en marcha y parada del tratamiento.

Funcionamiento del LINAC en radiocirugía[81,193,247]

En radiocirugía se utiliza adaptaciones del colimador del LINAC normal ensamblados para colocar el colimador final cerca del paciente. Los colimadores (también llamados conos) son tubos cilíndricos enganchados en la bandeja portacolimadores situados en la cabeza del LINAC. Su abertura varía en diámetro, según el plan de tratamiento que se establezca.

El gantry, el colimador del gantry y la mesa de tratamiento giran cada uno en su propio eje, y estos tres ejes se interseccionan en un punto del espacio que se denomina isocentro del LINAC y debe coincidir con el volumen de tratamiento definido para cada paciente. En el isocentro del LINAC, el plano del paciente esta típicamente a 100cm desde la diana del rayo X. FIGURA 6

FIGURA 7. ESQUEMA DE LOS EJES DE UN LINAC



[56]La combinación de estos giros permite obtener diferentes planos y arcos de irradiación, de forma que cualquier punto del paciente pueda coincidir con el isocentro para permitir que el campo de fotones entre en el paciente desde cualquier dirección, dispersando en el volumen encefálico la radiación y concentrándola en el isocentro. FIGURA 7

Controles de calidad

Sirven para documentar que el aparato de tratamiento está operando con los parámetros adecuados y que el paciente es tratado según el tratamiento prescrito. Los controles de calidad incluyen controles diarios, semanales y mensuales.

Los controles diarios consisten en test que incluyen la verificación de radiación y recalentamiento de salida, comprobación de la alineación del láser y la verificación del paciente seleccionado.

Los controles semanales y mensuales verificaran la absoluta calibración del LINAC, usando protocolos de calibración estándar y cámara de iones calibrados y electrometers.

Los controles bianuales comprenden una amplia verificación de la alineación geométrica de los ejes de rotación de LINAC y del isocentro y verificación dosimétrica de los parámetros de la planificación del tratamiento.

El control de calidad de un moderno LINAC está cada vez más controlado por ordenadores. El sistema ha llegado a ser cada vez más automático y la verificación de los parámetros de operación es cada vez más compleja.

Un aspecto importante de este tratamiento es evitar la colisión entre los distintos componentes del LINAC y el paciente, para ello la principal medida de seguridad es colocar cámaras de TV que nos muestren al paciente todo el tiempo del tratamiento y además existen bloqueos mecánicos y electrónicos. Un bloqueo mecánico limita la posición del paciente a aquellas donde el LINAC no pueda colisionar con el paciente. Los bloqueos electrónicos detienen los movimientos del LINAC tan pronto como la señal de bloqueo se produzca. Esta señal de bloqueo puede originarse por medios mecánicos, como por ejemplo la señal procedente de un sensor de colisión que controla si el gantry se aproxima a una región crítica, o bajo un control software de un sistema de registro y verificación.

1.3.2. EQUIPAMIENTO EN RADIOCIRUGÍA

En los tratamientos de radiocirugía es equipamiento necesario es:

1.- Equipo de localización, que incluye la guía estereotáxica y localizadores estereotáxicos apropiados para cada modalidad de imagen (TC, RM, angiografía): Debido al procedimiento la zona a irradiar debe referenciarse a través de un sistema de localización, que se hará con la guía de estereotaxia para poder definir una región del espacio, a través de un conjunto de marcas fiduciarias externas a la anatomía del paciente que establecen unas coordenadas (x, y, z) y permiten referir puntos internos de la misma.

La guía estereotáxica se caracteriza por un anillo rígido de forma circular o cuadrada que define el plano base del espacio estereotáxico y que se fija al cráneo del paciente mediante un sistema de postes, de plástico o fibra de carbón, por medio de unos tornillos[56].

Debido a la rigidez existente entre la posición de la guía y el cráneo la posibilidad de movimiento es casi nula y puede conseguirse la localización de un punto del espacio estereotáxico con precisión milimétrica. La guía estereotáxica también permite fijar la cabeza del paciente en la mesa de tratamiento.

Cuando no se puede realizar la terapia en sesión única es necesario el uso de guías reposicionables. En estos casos se buscan puntos fijos de la anatomía para diseñar dispositivos que permitan la recolocación del sistema de referencia estereotáxico.

También se está tratando de utilizar sistemas sin guías (frameless) que mediante un conjunto de cámaras de infrarrojos permiten localizar la posición de un punto a través de un conjunto de puntos de referencia

2.- Sistema de diagnóstico, que incluye: TAC, angiógrafo y resonancia magnética

Para poder establecer el volumen de tratamiento es necesario visualizar las estructuras en tres dimensiones y por lo tanto los sistemas de imagen

deben ser tomográficos, por ser éste el procedimiento para poder adquirir información 3D de las estructuras anatómicas. Dentro de los sistemas de imágenes no todos presentan la misma resolución espacial, detectabilidad de bajo contraste y relación señal/ruido necesarios para una determinación exacta de las estructuras. Los datos obtenidos al realizar las imágenes serán la fuente de información de los algoritmos de cálculo de la dosis absorbida, por lo que los sistemas de imágenes deberán cumplir un requisito de excepcional importancia, la reproducibilidad geométrica. No se puede limitar la adquisición de información de imágenes únicamente a un procedimiento. La mejor elección desde el punto de vista tecnológico es utilizar las técnicas de fusión o traslación de puntos del espacio estereotáxico de unos sistemas a otros para completar la información que no aporta el sistema elegido como referencia para la realización de la planificación[2,13].

Actualmente solo la TAC permite obtener una replica geométrica exacta de las estructuras con excelente resolución y bajo ruido. La información obtenida por cada procedimiento debe ser trasladada a la representación geométrica proporcionada por la TAC que se convierte en el elemento de primera magnitud para realizar la dosimetría.

Los objetivos de los sistemas de imagen son:

-determinación del espacio estereotáxico

-obtención de información completa de la anatomía y de las estructuras que van a ser atravesadas por los haces de radiación

-visualizar las características morfológicas de la lesión que va a tratarse y de las zonas de riesgo.

3.- Sistema de tratamiento de imágenes y planificación dosimétrica

El equipo para esta función está ubicado en una sala específica para esto y se compone de:

- Estación de trabajo (ordenador de alta capacidad de memoria y velocidad de trabajo).

- Periféricos de entrada de información (lectora de cinta magnética y digitalizador) y de salida (impresoras).

-Conjunto de programas de tratamiento de imágenes y planificación dosimétrica.

4.- **Sistema de tratamiento de irradiación**, compuesto por:

- Conjunto de colimadores para obtener haces de irradiación fotónica con un rango variable de tamaño y formas

- Sistema de colocación de colimadores en la fuente de irradiación y de posicionamiento del paciente portador de una guía estereotáxica en el equipo de irradiación

- Equipo de medida y calibración de la irradiación de los haces de radiación

- Sistemas de comprobación de exactitud del conjunto de unidad de radiación-posición de tratamiento con el fin de que los haces de tratamiento sean dirigidos al punto diseñado (isocentro). Para lograr esto el sistema de colocación del paciente consiste en una maquinaria que posee un sistema de coordenadas que permite colocar al paciente de forma que el isocentro definido coincida con la lesión a tratar del paciente.

Además el sistema debe estar en una habitación que proteja del tratamiento al personal y al público.

1.3.3. PLANIFICACIÓN

La radiocirugía es una técnica para dar una alta dosis de radiación a pequeños volúmenes, en el orden de 1 a 10 cc. La técnica básica del tratamiento en radiocirugía con LINAC consiste en aplicar múltiples arcos no coplanares alrededor de una o más dianas intracraneales para dar una dosis eficaz al volumen establecido y minimizar la irradiación a los tejidos vecinos.

Debido a que la forma de la diana puede ser irregular es necesario conseguir una conformación lo más exacta entre la dosis de radiación y el volumen a radiar, lo cual requiere una planificación compleja.

La planificación es la etapa esencial de un procedimiento radioquirúrgico. En ella convergen las informaciones obtenidas del paciente y a través del software se diseñará el mejor plan de irradiación posible de acuerdo a las limitaciones tecnológicas de que se disponga.

La planificación del tratamiento tiene un único objetivo: dar una dosis homogénea al volumen diana respetando las estructuras adyacentes. Si una intervención neuroquirúrgica pretende que el abordaje lesione lo mínimo al cerebro sano intermedio, un tratamiento radioterápico pretende dar una dosis letal a un volumen diana bien delimitado mientras que el cerebro sano de alrededor solo recibe una dosis subclínica. El proceso de la planificación debe dar la información necesaria para valorar las ventajas relativas frente a otras opciones terapéuticas.

Todo sistema de planificación se caracteriza por dos componentes generales: los dispositivos de procesamiento de datos (hardware) y los programas de procesamiento (software). El software de planificación de dosis procesa la información para poder definir un volumen de tratamiento y permitir al equipo de radiocirugía desarrollar un plan individual para cada paciente

Las funciones de un sistema de planificación son:

1.- Adquisición de datos: la primera fase en la planificación es la introducción de datos necesarios, que son de tres tipos:

- datos que definen las características geométrica de los haces que van a utilizarse y las diferentes posiciones posibles en relación con el espacio estereotáxico establecido;
- datos de parámetros físicos de absorción y dispersión de los diferentes haces;
- los datos que permitan visualizar la anatomía del paciente: debe calcular la localización de los localizadores, integrar la información de los sistemas de imagen.

2.- Definición y visualización de estructuras geométricas: tras introducir los datos anteriores el sistema debe proporcionar cualquier punto dentro del espacio estereotáxico definido. Debe permitir una representación de la geometría de los haces 2D y 3D, calcular distancias y volúmenes, definir el

volumen de tratamiento. El software de la planificación tiene la capacidad de dibujar en imágenes bidimensionales la diana deseada y las estructuras vecinas. Basado en esta información el software crea un volumen tridimensional sobre el que se puede crear un plan de tratamiento. Para establecer la forma del volumen a tratar en LINAC el conjunto de parámetros que utiliza son el tamaño de apertura del colimador, los intervalos de rotación del gantry, los ángulos de posición de la mesa de tratamiento, y el "peso" de la dosis por intervalo de rotación y diana.

3.- Diseño de los haces de radiación: selección del isocentro (uno o varios), características de los haces que convergen en cada punto

4.- Cálculo de la dosis: los sistemas actuales calculan con exactitud las curvas de isodosis mostrando el efecto acumulativo de los haces, el tamaño del colimador, el peso del haz y la angulación de la cabeza.

5.- Análisis del plan de irradiación: debe permitir un análisis tridimensional de la irradiación a partir de histogramas de dosis para poder estimar la eficacia del tratamiento en relación al riesgo de toxicidad a que va a estar sometida la región irradiada. Toda esta información debe ser presentada en varios formatos, tales como isodosis de distribución, estadística descriptiva, e histogramas dosis-volumen. Además, un plan de tratamiento debe tener todos los parámetros establecidos en pasos para permitir salvar la ejecución del plan de tratamiento.

Los planes de tratamiento y las coordenadas estereotáxicas deben ser comprobadas al menos por dos personas para prevenir errores y así asegurarse que la distribución de dosis de radiación dada al paciente sea la planeada.

Relaciones dosis-volumen. Curvas de dosis-respuesta

Cada tratamiento tiene como objetivo dar aquella dosis que resulte la mejor en el índice beneficio/riesgo para cada paciente.

Mientras que en radioterapia fraccionada convencional los efectos del volumen han sido ignorados para la mayor parte al decidir las dosis de prescripción, en radiocirugía el cambio de la tolerancia a la radiación es importante en los volúmenes a tratar ya que en radiocirugía los volúmenes

tratados varían en un factor de 200 (0.1-20cc) en la mayoría de las indicaciones que se tratan. Debido a esta relación entre dosis y volumen se puede tratar de forma “segura” un volumen de 1cc o menor con una dosis única de 25 Gy aunque esta misma dosis administrada en un campo de radioterapia convencional pudiese ser letal para el cerebro[68].

Existe una relación entre la dosis seleccionada y el resultado del tratamiento en radiocirugía. El incremento de dosis generalmente se correlaciona con aumento de probabilidad de éxito y también con aumento del riesgo de complicaciones radioinducidas. El riesgo de lesión radioinducida está relacionado con la dosis administrada y el volumen de tejido normal radiado. Las curvas de dosis-respuesta para curación y de las complicaciones ayudarán a establecer el resultado perseguido y la probabilidad de complicaciones.

Varios autores han intentado desarrollar un modelo de formula matemática con el fin de determinar de manera predictiva el riesgo de complicaciones en función de la dosis y el volumen y con ella establecer guías practicas para seleccionar las dosis mas adecuadas en los tratamientos.

Kjellberg et al[137], describieron una grafica de líneas de isoefecto dosis – volumen del 1% y el 95% para necrosis cerebral, en una escala logarítmica según el diámetro del colimador y la dosis prescrita, a partir de datos recogidos de experimento con animales y la experiencia clínica en humanos tratados con haces de fotones y protones. Kjellberg utilizó las líneas de isoefecto de dosis – volumen al 1% para necrosis por radiación como guía para la mayoría de las prescripciones en radiocirugía con haces de protones.

El grupo de Leksell en el instituto Karolinska varió sus prescripciones de dosis para la Gamma Knife que habían desarrollado según su experiencia clínica y experimental.

El Harvard Joint Center empezó a tratar pacientes en 1986 con un acelerador lineal usando las guías de Kjellberg de dosis-volumen al 1% para prescribir dosis marginales especificadas para la isodosis del 80%[185].

Flickinger et al[70] desarrolló la fórmula logística integrada y fue empleada como modelo para predecir complicaciones cuando pequeños volúmenes reciben altas dosis de radiación inhomogenea; el riesgo de necrosis cerebral es

estimada sobre histogramas de dosis–volumen. Se ha elegido limitar el riesgo predecible de necrosis cerebral en radiocirugía al 3% o menor.

1. 4. RADIOBIOLOGÍA

Para comprender los efectos de la radiocirugía es necesario conocer los principios básicos de radiobiología que incluyen los efectos deseables y las complicaciones relacionadas con la radiación.

La interacción de las radiaciones ionizantes con la materia viva produce, a través de los radicales libres, una serie de alteraciones importantes en moléculas biológicas. Ello conduce a través de procesos poco conocidas a la expresión de un efecto biológico que se manifiesta a lo largo del tiempo.

En radioterapia hay varios factores relacionados con los efectos de la radiación [153,183]:

- factores tumorales, como el aporte vascular intacto (los efectos de la radiación es más pronunciado en el tejido bien oxigenado).

-factores del huésped,

-factores dependientes de tratamiento, como la dosis total (a mayor dosis mayor efecto); el tiempo de administración (cuanto más corto sea el tiempo durante el que se da la dosis total, mayor es el riesgo de daño); la dosis por fracción (pequeñas fracciones de una dosis total dada en un tiempo largo causan más daño que fracciones más grandes dadas en un tiempo más corto); el volumen de tejido irradiado (a mayor volumen irradiado, mayor probabilidad daño radioinducido).

En radiocirugía característicamente se utiliza una dosis alta en volúmenes pequeños, beneficiándose del principio radiobiológico de que pequeños volúmenes de tejido normal irradiado pueden resistir dosis más altas cuando se utilizan haces que entran desde diferentes direcciones, pero esta capacidad disminuye cuando se tratan volúmenes mayores porque se aumenta el volumen de tejido cerebral normal irradiado.

Larson et al.[159] distingue 4 categorías para las dianas en radiocirugía:

1.- categoría 1: incluye una diana de respuesta tardía que contiene tejido cerebral de respuesta normal (por ejemplo MAV).

2.- categoría 2: incluye una diana de respuesta tardía, rodeada de tejido normal de respuesta tardía (por ejemplo meningioma). En este caso la lesión esta bien delimitada del tejido normal periférico.

3.- categoría 3: incluye una diana de respuesta precoz con tejido cerebral normal (por ejemplo astrocitoma). En esta categoría coexisten células normales y células tumorales dentro del volumen diana.

4.- categoría 4: incluye una diana de tejido de respuesta precoz rodeado de tejido normal de respuesta tardía (metástasis cerebrales). En esta categoría la lesión contiene células tumorales.

En la categoría 1 y 2 la radiocirugía es una estrategia adecuada, en las categorías 3 y 4 la radiocirugía no es tan buen tratamiento ya que la dosis biológica recibida por el tumor puede ser menor que la recibida por el tejido periférico. En estos casos la radiocirugía se recomienda solo en determinados tumores, y habitualmente se combina con radioterapia externa fraccionada.

1.4.1. RESPUESTA DE LA RADIOCIRUGÍA EN TUMORES BENIGNOS Y MALFORMACIONES ARTERIOVENOSAS

Actualmente estos son las indicaciones más frecuentes en radiocirugía. Como la mayoría de los pacientes están vivos y pocos han sufrido exéresis de su tumor hay pocos estudios de tejido post-radiocirugía para estudio histológico.

La respuesta vascular de la radiocirugía

En estudios sobre MAV o meningiomas tratados con radiocirugía se ha destacado que los vasos normales rara vez disminuyen o se ocluyen; mientras que los vasos anómalos de neoplasias o MAV si parecen tener una relativa sensibilidad a la radiocirugía[345]. La radiocirugía provoca una vasculopatía proliferativa en los vasos de las MAVs, que comienza con un daño en las células endoteliales. Los vasos sanguíneos llegan a hialinizarse y engrosarse, hasta que se ocluye la luz. Este proceso dura meses y probablemente se deba a una reacción inflamatoria a la radiocirugía. Cuando esta respuesta se hace

crónica, los fibroblastos reemplazan la mayor parte de la MAV. Szeifelt[316] demostró miofifroblastos en la MAV.

La respuesta tumoral de la radiocirugía

[143,177]El efecto radiobiológico en meningiomas, schwannomas vestibulares, tumores pituitarios y otros tumores benignos es una combinación de efectos citotóxicos y efectos vasculares, obteniéndose una disminución del tamaño y de la vascularización de la superficie tumoral. Para Kondziolka et al.[143], la reducción del tamaño tumoral fue debido a la muerte de células neoplásicas.

La muerte celular puede ser por necrosis o apoptosis y estos eventos ocurren en momentos distintos por lo que es importante conocer como y cuando ocurren en radiocirugía. Tsuzuki et al [321] creen que la apoptosis tiene un papel importante en los efectos precoces de la radiocirugía, tanto en tumores benignos como malignos. La apoptosis se caracteriza por una reducción celular y picnosis sin una reacción inflamatoria evidente, en la que el primer evento que ocurre es a nivel del DNA, dando lugar a una cascada de eventos que ha sido denominada “muerte celular programada”.

1.4.2. TOLERANCIA DEL SNC A LA RADIACIÓN

La tolerancia radiológica clínica se define como la dosis asociada a una baja probabilidad de inducción de un efecto tóxico bien definido (habitualmente 5%). El tejido cerebral normal es el principal tejido implicado en los efectos adversos radioinducidos.

La tolerancia decrece cuando el volumen irradiado aumenta, por lo tanto el daño biológico radioinducido esta en relación con el volumen radiado

Los factores que influirán en la tolerancia del SNC a la radiación son:

-la propia patología (compresión, hipoxia, isquemia),

-la quimioterapia,

-el objetivo del tratamiento,

-factores radiobiológicos, como el fraccionamiento de las dosis, las complicaciones relacionadas con el volumen podrían reducirse al dividir la dosis en fracciones mas pequeñas.

En radiocirugía la relación dosis-volumen es el factor más importante para determinar el riesgo.

Los efectos en el tejido cerebral de la radiocirugía pueden ser en parénquima cerebral vecino a la lesión y en pares craneales.

En parénquima cerebral:

La radiocirugía provoca básicamente un efecto de necrosis radioinducida expresada como una respuesta tardía, que se produce por dos acciones: una vascular y otra glial. La respuesta glial consiste en la aparición de edema y necrosis. La aparición de una lesión sintomática en radiocirugía está relacionada con la localización. En las distintas regiones del parénquima cerebral no existen diferencias llamativas en cuanto a la composición celular y es la función de algunas regiones del cerebro (áreas elocuentes o silentes) lo que va implicar que las alteraciones radioinducidas sean sintomáticas.

En los pares craneales

La tolerancia de los pares craneales se considera de forma separada de la tolerancia del resto parénquima cerebral. La aparición de una neuropatía va ser función de la dosis administrada y la sensibilidad el nervio. Hay diferencias en la sensibilidad a la radiación entre los distintos pares craneales. Los pares craneales sensitivos son más sensibles que los pares craneales motores y los pares craneales mixtos[68,320]. El quiasma y los nervios ópticos son los más sensibles y en radiocirugía se considera la dosis de 8 Gy el umbral máximo que pueden recibir para evitar la lesión radioinducida[162,320].

2. MATERIAL Y MÉTODO

2. 1. MATERIAL

2. 1. INSTALACIONES Y APARATAJE

2. 1. EQUIPO HUMANO

2. 1. CASUÍSTICA

2. 1. 1. MALFORMACIÓN ARTERIOVENOSA

2. 1. 2. MENINGIOMA

2. 1. 3. SCHWANNOMA VESTIBULAR

2. 1. 4. ADENOMA HIPOFISARIO

2. 2. MÉTODO

2. 2.1. METODOLOGÍA DE TRATAMIENTO

2. 2.2. PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO

2. 2.3. PROTOCOLO DE SEGUIMIENTO

2. 2.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

2. 1. MATERIAL

2.1.1. INSTALACIONES Y APARATAJE

En la unidad de Radioterapia del Hospital Meixoeiro se comenzó a realizar radiocirugía en 1997 (el 16 de octubre de 1997) y en el periodo que comprende este estudio, entre octubre de 1997 hasta el 31 de diciembre del 2002, esta unidad ha sido centro de referencia en tratamientos de radiocirugía para la comunidad de Galicia.

Para la realización de radiocirugía se necesitan unas instalaciones, un aparataje y un personal específicos.

En el hospital Meixoeiro se encuentra:

- La sala de consulta, para la entrevista con el paciente y el seguimiento.
- La sala de reunión del comité de radiocirugía.
- La sala de arteriografía CON ARCO VASCULAR General Electric Advantx; Digitalizador Vidar xR12 Plus.
- El TAC helicoidal Picker PQS.
- La sala para la planificación del tratamiento con un Procesador Plato (Unix), Estación de trabajo BrainLab y el software para la planificación BRAIN-LAB.
- El acelerador lineal (6 meV) Philips SL-75.

En el Hospital Xeral-Cíes se ubica:

- La RM Philis Gyroscan T5-NT, para la realización de RM cerebrales volumétricas para la planificación del tratamiento.

2.1.2. EQUIPO HUMANO

El equipo humano necesario para radiocirugía está compuesto por un grupo multidisciplinario de diferentes especialidades, formado por neurocirujanos, neurorradiólogos, radioterapeutas, físicos, enfermeras y técnicos.

TABLA 2. CARACTERÍSTICAS ESTUDIADAS EN MAV

Paciente	MAV	Tratamientos previos	Dosimetría
Edad Sexo Clínica	Localización: Local. topográfica Profundidad Características angiográficas: Nidus Patrón de drenaje Aneurismas intranidales Tamaño Volumen	Cirugía Embolización Radiocirugía	Dosis de tratamiento Dosis máxima Isocentros isodosis

2.1.3. CASUÍSTICA

En este estudio se han incluido 68 MAV, 76 meningiomas, 77 schwannomas vestibulares y 28 adenomas hipofisarios. El periodo de seguimiento ha sido como mínimo 48 meses.

2.1.3.1. MALFORMACIONES ARTERIOVENOSAS

Población de estudio

Entre Enero de 1998 hasta diciembre de 2002 se trataron 65 pacientes y se realizaron 68 tratamientos, ya que 3 pacientes fueron retratados y se contabilizaron como tratamientos diferentes. La edad de esta población, en el momento del tratamiento, estaba comprendida entre los 11 y 65 años, resultando una edad media de 34 años. En cuanto al sexo, la distribución fue la siguiente: el 51.5% fueron hombres (n=35) y el 48.5% mujeres (n=33). FIGURA 8

La forma de presentación clínica fue: hemorragia intracerebral en el 42.6% de los casos (n=29), crisis comicial en el 26.4% de los casos (n= 20), cefalea en el 13.2% de los casos (n= 9), déficit neurológico en el 4.4% de los casos (n=3) y vértigo en el 2.9% (n=2). Estaban asintomáticos en el 7.4% de los casos (n= 5).

FIGURA 8. DISTRIBUCIÓN SEGÚN EL SEXO EN LAS MAV

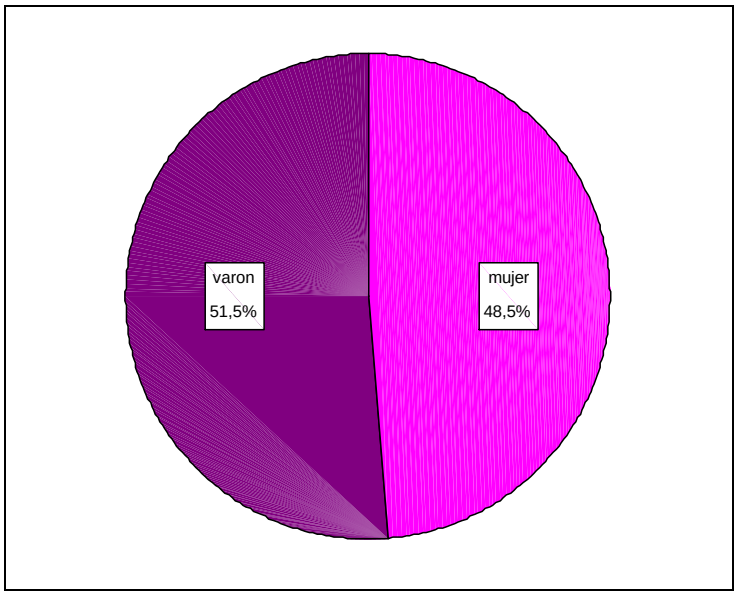
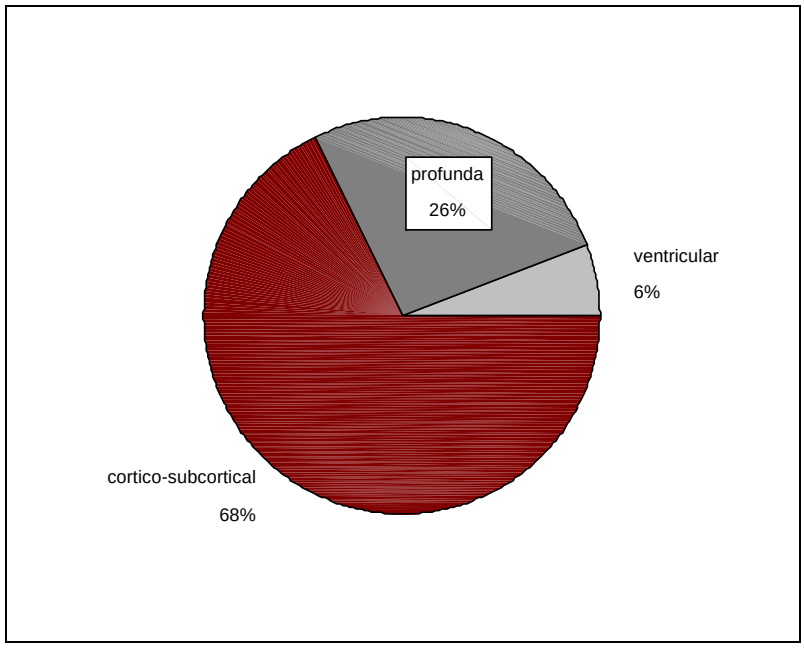


FIGURA 9. DISTRIBUCIÓN DE MAV SEGÚN LA PROFUNDIDAD



Características de las MAV tratadas

LOCALIZACIÓN

El 95.6% las MAV se situaron en localización supratentorial (n=65) y el 4.4% infratentorial (n = 3).

Según el lado, el 48.5% de los casos se localizaron en el lado izquierdo (n=33), el 45.6% de los casos en el lado derecho (n= 31), el 4.4% estaban en la línea media (n=3) y el 1.5% estaban bilateral (n=1).

La localización topográfica, en base a criterios de la arteriografía y de la RM cerebrales, fue la siguiente:

1. MAV hemisférica (incluye a las MAV localizadas en frontal, parietal, temporal, occipital, fronto-parietal, parieto-occipital, temporo-occipital): en el 66.2% (n=45).
2. MAV de los núcleos de la base (incluye a las MAV localizadas en los núcleos de la base): en el 17.6% (n=12);
3. MAV en cuerpo calloso (incluye a las MAV localizadas en el cuerpo calloso): en el 5.9% (n=4);
4. MAV en ventrículo (incluye a las MAV localizadas en ventrículos): en el 5.9% (n=4)
5. MAV tronco (incluye a las MAV localizadas en tronco cerebral): en el 2.9% (n=2);
6. MAV cerebelosa (incluye a las MAV localizadas en cerebelo): en el 1.5% (n=1).

La localización según la profundidad, se establecieron 3 categorías: FIGURA 9

1. cortico-subcortical (incluiría a las MAV de localización hemisférica y cerebelosa): en el 65.6% (n=42).
2. profunda (incluiría las MAV de localización en núcleos de base, cuerpo calloso y tronco): en el 28.1% (n=18).
3. ventricular (incluiría a las MAV de localización en ventrículo): en el 6.3% (n=4).

FIGURA 10. DISTRIBUCIÓN SEGÚN LA CLASIFICACIÓN DE SPEZTLER-MARTIN

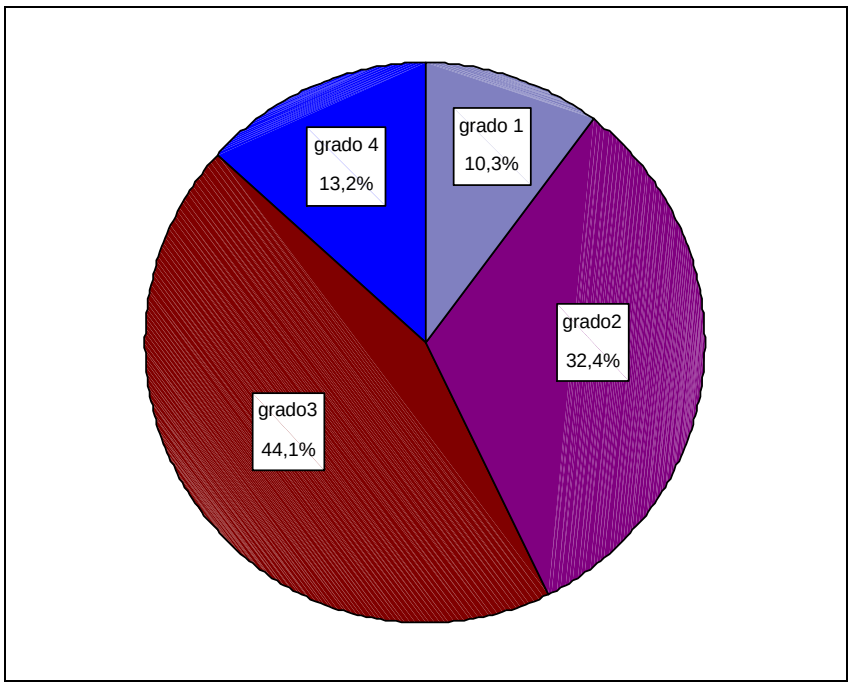
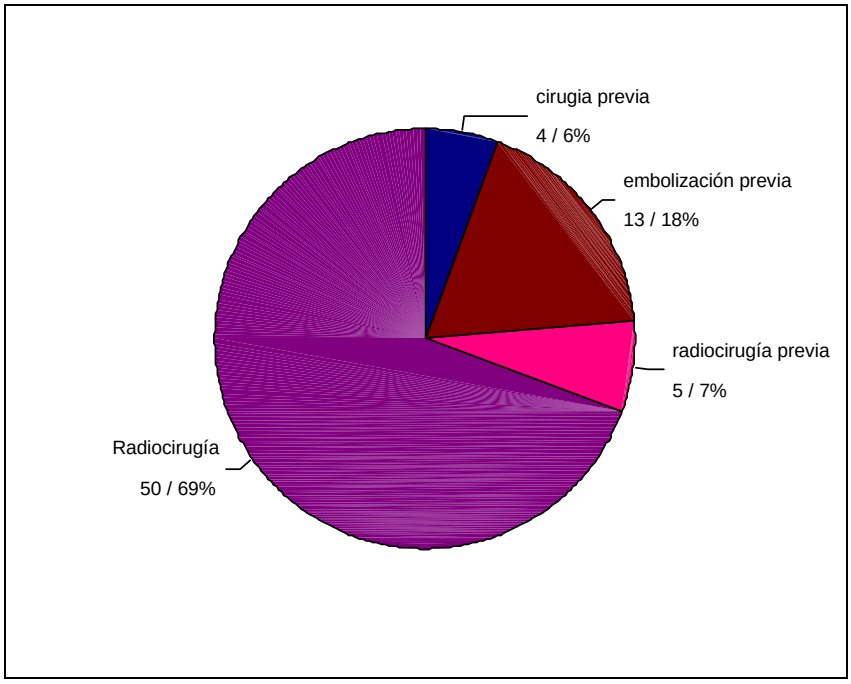


FIGURA 11. DISTRIBUCIÓN SEGÚN EL ANTECEDENTE DE TRATAMIENTOS PREVIOS EN LAS MAV



TAMAÑO Y VOLUMEN

El tamaño, establecido en base al diámetro máximo, estuvo comprendido entre 8 y 59 mm; el tamaño medio fue de 23.11 mm.

El volumen estuvo comprendido entre 0.18 y 40.05 cc. El valor medio fue de 6.04 cc.

Las MAV con un volumen entre 1- 10cc engloban a las MAV < o igual a 30mm; las MAV de volumen >10cc equivalen a las de tamaño >30 mm.

CARACTERÍSTICAS ANGIOGRÁFICAS

Se utilizaron 5 parámetros angiográficos y para cada uno de ellos se definió 2 categorías:

1.- Nido de la MAV:

- nido compacto: en el nido no hay parénquima cerebral, y los bordes están bien definidos del parénquima vecino
- nido difuso: existe tejido cerebral vecino entremezclado con el nido, por lo que los bordes no son perfectamente nítidos.

En el 92.6% de los casos las MAV el nido fue compacto (n=63), y en el 7.4% de los casos el nido fue difuso (n=5).

2.- Flujo:

- alto: cuando en la fase arterial se visualizan venas
- bajo: cuando se objetiva las venas en la fase venosa.

En el 95.6% de los casos el flujo de la MAV era alto (n=63), y en el 4.4 % de los casos el flujo era bajo (n=3).

3.- Patrón de drenaje venoso:

- drenaje superficial: si todo el drenaje venoso se realiza a través del sistema venoso superficial.
- drenaje profundo: si el drenaje venoso se produce total o parcialmente, a través de alguna vena del sistema venoso profundo.

En el 54.4% de los casos el drenaje venoso de la MAV fue profundo (n=37) y en el 45.6% de los casos fue superficial (n=31).

4.- Número de venas de drenaje:

- único: solo existe una vena de drenaje.
- múltiple: si existe 2 o mas venas de drenaje.

TABLA 3. CLASIFICACIÓN DE LAS MAV DE SPETZLER-MARTIN[306]

		puntos
TAMAÑO	*Pequeño (<3mm)*	*1*
	Mediano (3-6mm)	*2*
	Grande (>6mm)	*3*
DRENAJE VENOSO	*Superficial*	*0*
	Profundo	*1*
AREA ELOCUENTE	*Si*	*0*
	No	*1*

En el 63.2 % de los casos tenían una sola vena de drenaje (n=43), en el 36.8% de los casos el drenaje venoso es múltiple (n=25).

5.- La existencia de aneurismas asociados a la MAV:

- si: en la arteriografía se objetiva aneurisma intranidal.
- no: no hay evidencia de aneurisma intranidal.

Solo en el 2.9% de los casos se demostró aneurisma intranidal (n=2).

CLASIFICACIÓN DE SPETZLER-MARTIN

La clasificación de Spetzler-Martin[306] es una escala diseñada por y para el neurocirujano, y en radiocirugía también se utiliza aunque la mayoría de las MAV son de un tamaño inferior a 30mm, permite establecer una primera evaluación de la MAV. TABLA 3

Según la clasificación de Spetzler-Martin: el 10.3% de las MAV estaban en grado 1 (n=7), el 32.4% en grado 2 (n=22), el 44.1% al grado 3 (n=30) y el 13.2% en grado 4 (n=9). FIGURA 10

Tratamientos previos

El 32.35% de los casos había recibido tratamiento previo (n=22): el 19.1% fue la embolización (n=13), el 5.9% fue cirugía (n=4) y el 7.4% fue radiocirugía (n=5). De estos, 4 casos se habían tratado en otros centros (Madrid) y solo 1 en el nuestro. FIGURA 11

Dosimetría

La dosis de tratamiento estuvo en el rango de 10 a 19 Gy, el valor mediana fue de 17 Gy. El 35.8% de los casos recibió 17Gy (n=24), el 17.9% de los casos recibió 16 Gy (n=12) y el 17.9% 18 Gy (n=12). FIGURA 12

La dosis máxima estuvo en el rango de 14.44 a 40 Gy, el valor mediana fue 22.5 Gy.

La isodosis del tratamiento utilizada varió entre 60-90; en el 77.9% de los casos (n=53) fue del 80, en el 18.1% fue menor del 80% (n=9) y en el 8.9% fue mayor del 80 (n=6).

El numero de isocentros utilizados varió entre 1 a 4, en el 58.8% de los casos se utilizó 1 isocentro (n=40), en el 32.4% 2 isocentros (n=22), en el 7.4 % 3 isocentros (n=5) y en el 1.5% 4 isocentros (n=1).

Los colimadores utilizados variaron entre 10 y 40 mm, y los más utilizados fueron el de 20, 12,5, 15 y 17.5 mm. FIGURA 13

FIGURA 12. DISTRIBUCIÓN DE DOSIS DE TRATAMIENTO EN LAS MAV

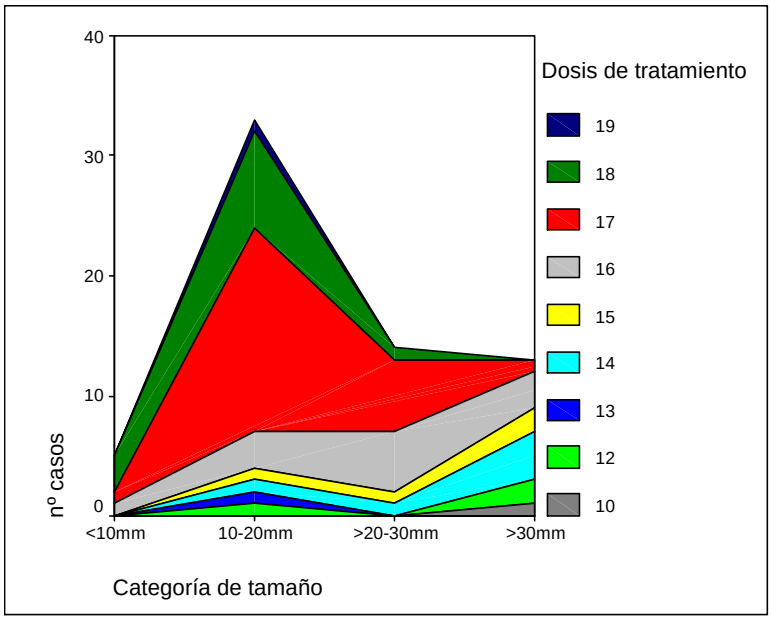
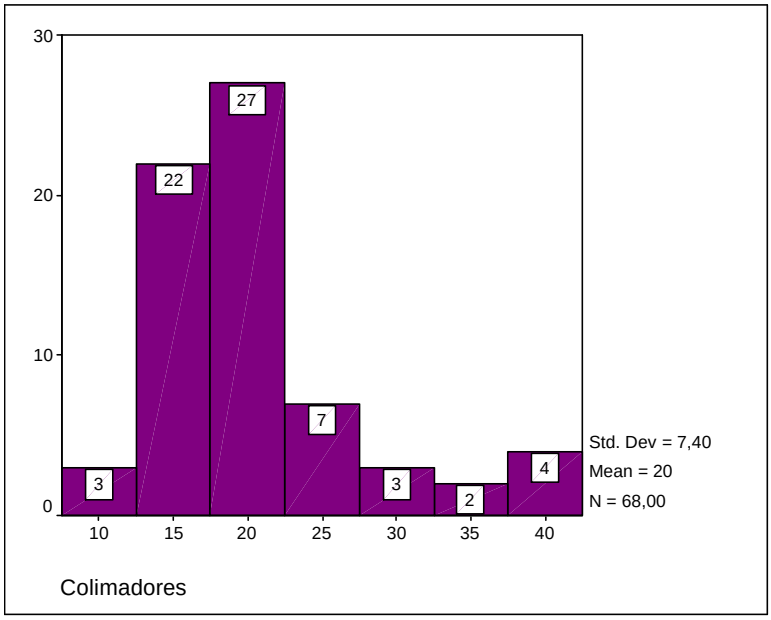


FIGURA 13. DISTRIBUCIÓN DE COLIMADORES EN LAS MAV



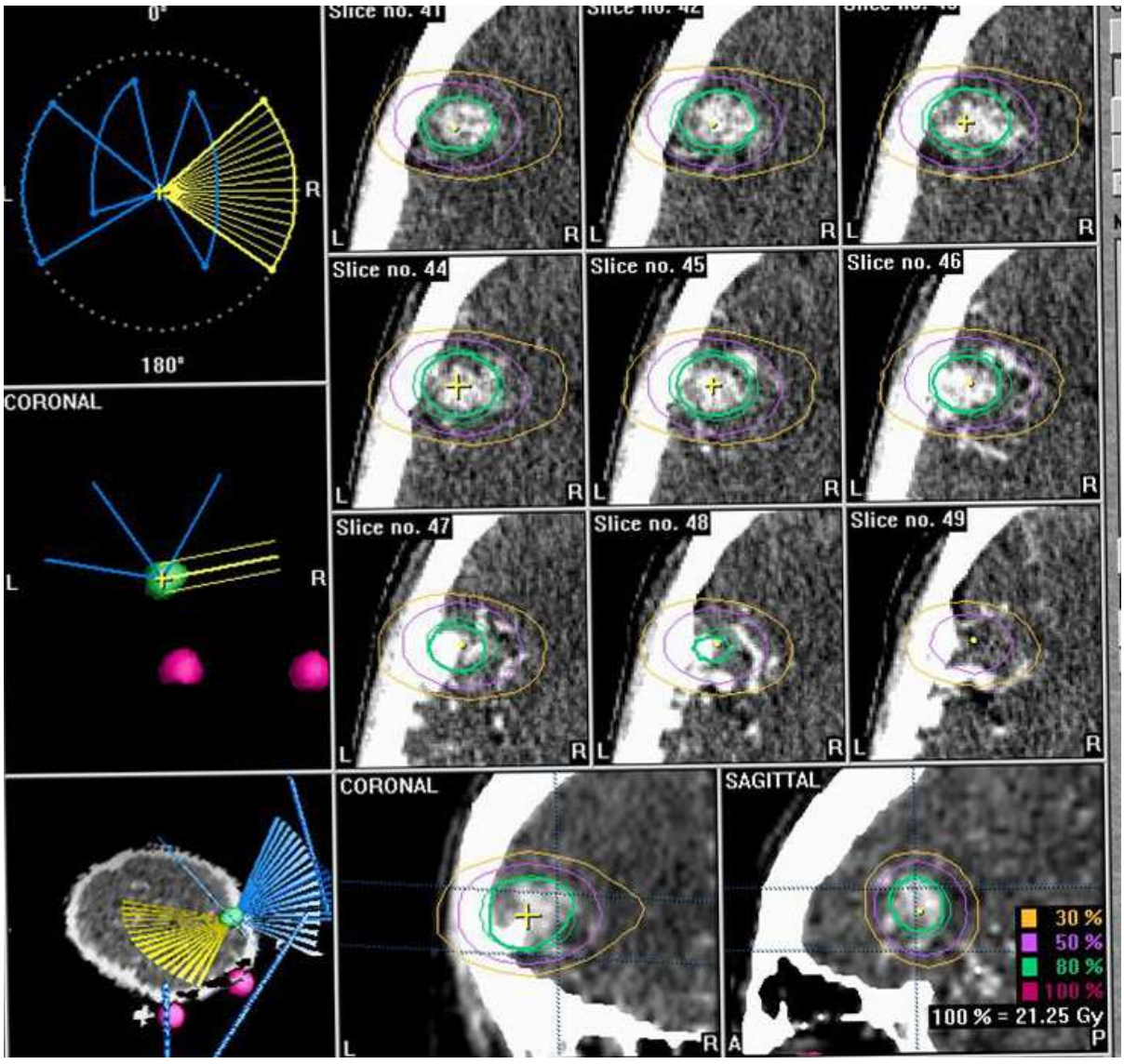


FIGURA 14. Ejemplo de planificación en una MAV cortico-subcortical. Se ha establecido un único isocentro; la isodosis del 80 (línea verde) engloba la totalidad de la MAV.

TABLA 4. CARACTERÍSTICAS ESTUDIADAS EN LOS MENINGIOMAS

Paciente	MENINGIOMA	Tratamientos previos	Dosimetría
Edad Sexo Clínica	Localización Histología Tamaño Volumen	Cirugía Radioterapia Radiocirugía	Dosis de tratamiento Dosis máxima Isocentros isodosis

2.1.3.2. MENINGIOMA

Población de estudio

Entre enero de 1998 y diciembre de 2002 se trataron 76 pacientes y se realizaron 83 tratamientos ya que se consideró cada tumor tratado como un tratamiento individual, y en 7 pacientes se trataron dos lesiones simultáneamente. La edad de esta población en el momento de tratamiento estaba comprendida entre los 29 y 85 años, resultando una edad media de 60.54 (61 años). El 73.7% fueron mujeres (n= 56) y el 26.3% fueron hombres (n=20).FIGURA 15

La clínica previa al tratamiento fue: El 41% de los casos (n=34) estaban asintomáticos y el 59% de los casos (n=49) presentaban síntomas, cuya distribución fue la siguiente: el 39.8% de los casos presentó déficit neurológico (n=33), el 12% de los casos presentó cefalea (n=10), el 4.8% de los casos presentó crisis (n=4), el 1.2% de los casos presentó vértigo (n=1) y el 1.2% de los casos presentó trastorno de la marcha (n=1).

Características del tumor

LOCALIZACIÓN

El 48.2% de los meningiomas se situaron en el lado izquierdo (n=40), el 47% en el lado derecho (n=39) y 4.8% en línea media (n=4).

En el 12.8% de los casos se trató de meningiomas múltiples (n=10).

La localización topográfica se estableció en base a TC y/o RM craneales y fue la siguiente:

- El 27.7% de los meningiomas se localizaron en el seno cavernoso y paraselar (n=23).
- El 16.9% de los meningiomas fueron parasagitales (n=14).
- El 15.7% de los meningiomas se localizaron en el ángulo pontocerebeloso (n=13).
- El 15.7% de los meningiomas se localizaron en ala esfenoidal (n=13).
- El 12% de los meningiomas se localizaron en convexidad (n=10).
- El 4.8% de los meningiomas se localizaron en tentorio y tórcula (n=4).
- El 2.4% de los meningiomas se localizaron en cerebelo (n=2).
- El 2.4% de los meningiomas se localizaron en el agujero óptico (n=2).
- El 1.2% de los meningiomas se localizaron petroclival (n=1).
- El 1.2% de los meningiomas se localizaron pineal (n=1).

Para simplificar, se estableció una clasificación según la relación con la base de cráneo, estableciéndose dos categorías: FIGURA 16

1.- meningiomas de base de cráneo: el 69.9% de los casos (n=58)

2.- meningiomas de convexidad: el 30.1% de los casos (n=25), incluyen los localizados en hemisferios y parasagitales.

HISTOLOGÍA

El 53.6% de los casos (n=40) tenía confirmación histológica, que resultó de la siguiente distribución: el 33.7% de los casos (n=28) benignos, el 12% atípicos (n=10) y el 2.4% malignos (n=2).

En el 51.8% no hubo confirmación histológica ya que el diagnostico fue por neuroimagen (n=43). Este grupo se incluyó en meningiomas benignos. Por lo tanto en conjunto el 84.5% de los casos fueron meningiomas benignos. FIGURA 17

TAMAÑO Y VOLUMEN

El tamaño tumoral, establecido en base al diámetro máximo, estuvo comprendido entre 10 y 68 mm de diámetro. El tamaño medio fue de 27.80 mm, y el valor mediana fue 27 mm.

El volumen estuvo comprendido entre 0.23 y 78cc. El volumen medio fue de 9.23 y el valor mediana fue de 2.88cc.

Tratamientos previos

La radiocirugía fue el tratamiento de elección en el 51.8% de los casos (n=43) mientras que en el 48.2% de los casos la radiocirugía fue tratamiento complementario a la cirugía (n=40). El 2.4% de los casos recibió una radiocirugía previa (n=2) y en el 8.4% de los casos había recibido previamente radioterapia (n=7).

Dosimetría

Esta serie incluye meningiomas tratados con radiocirugía y con radioterapia fraccionada estereotáxica.

En el 47% de los casos se realizó radiocirugía (n=39) y en el 53% radioterapia fraccionada estereotáxica (n=44).

En radiocirugía de sesión única (n=39)

La dosis de tratamiento estuvo en el rango de 10 a 18.2 Gy; el valor mediana fue 14 Gy y el valor medio fue de 13.9 Gy. FIGURA 18

La dosis máxima estuvo en el rango de 15 a 34.60 Gy. El valor mediana fue de 20 Gy y el valor medio fue de 21,46 Gy.

El rango de la isodosis prescrita estuvo entre 73 y 85, en el 82.1% de los casos la isodosis fue del 80 (n=32), en el 15.4% de los casos fue del 85 (n=6) y en el 2.4% era del 73 (n=1).

El número de isocentros utilizados varió entre 1 y 3; se utilizó 1 isocentro en el 59% de los casos (n=23), 2 isocentros en el 38.5% de los casos (n=15) y 3 isocentros en el 2.6% de los casos (n=1).

El diámetro de los colimadores utilizados estuvo entre 10-35 mm, siendo los mas utilizados los colimadores de diámetro 17.5 y 22.5 mm.

FIGURA 15. DISTRIBUCIÓN SEGÚN SEXO EN LOS MENINGIOMAS

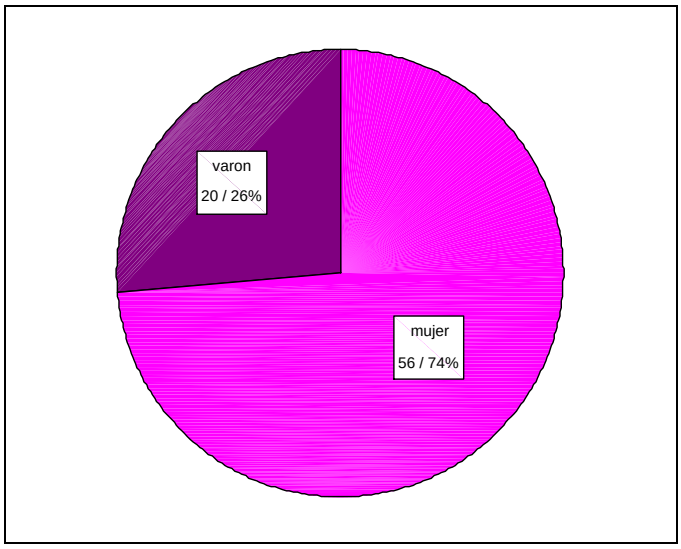


FIGURA 16. DISTRIBUCIÓN DE LOS MENINGIOMAS SEGÚN LOCALIZACIÓN

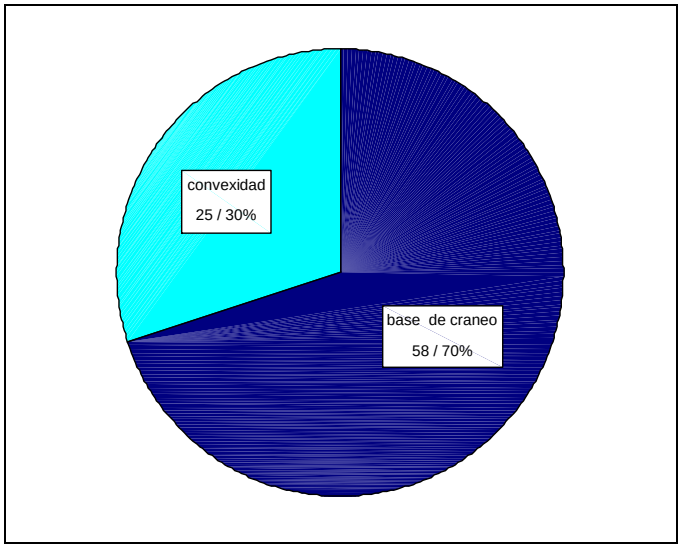
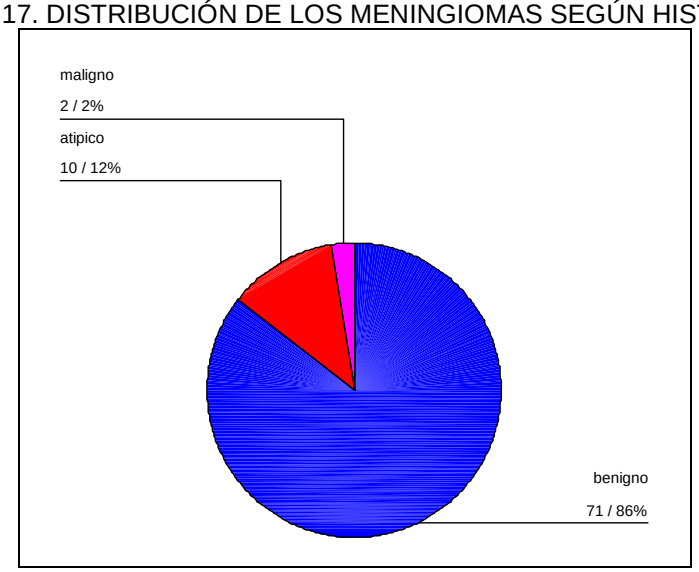


FIGURA 17. DISTRIBUCIÓN DE LOS MENINGIOMAS SEGÚN HISTOLOGÍA



En radioterapia fraccionada estereotáxica (n=44):

La dosis total estuvo en el rango de 16 - 66 Gy. El valor mediana fue de 50.4 Gy, un valor medio de 50.68 Gy. FIGURA 19

La dosis de tratamiento estuvo en el rango de 1.7 a 4 Gy/fracción, el valor mediana fue de 1.8Gy/fracción y el valor medio fue de 1.9 Gy/fracción. La dosis máxima estuvo en el rango de 1.8 a 6.30 Gy/ fracción, el valor mediana fue de 2.9 Gy/fracción y el valor medio fue de 3.1 Gy/fracción. El número de fracciones varió entre 4 y 33 sesiones, el valor mediana fue de 28 sesiones y el valor medio de 27 sesiones.

Las isodosis estuvo entre 80 y 85; en el 97.7% de los casos fue del 80 (n=43) y en el 2.3% de los casos del 85(n=1).

El número de isocentros utilizados estuvo entre 1 y 3: en el 40.9% de los casos (n=18) se utilizó 1 isocentro, en el 43% (n= 23) se utilizaron 2 isocentros y en el 6.8% de los casos (n= 3) se utilizaron 3 isocentros; el valor mediana fue de 2.

El diámetro de los colimadores osciló entre 10 y 40 mm, siendo el más usado el colimador de diámetro 30 mm.

FIGURA 18. DISTRIBUCIÓN DE DOSIS DE TRATAMIENTO EN LOS MENINGIOMAS

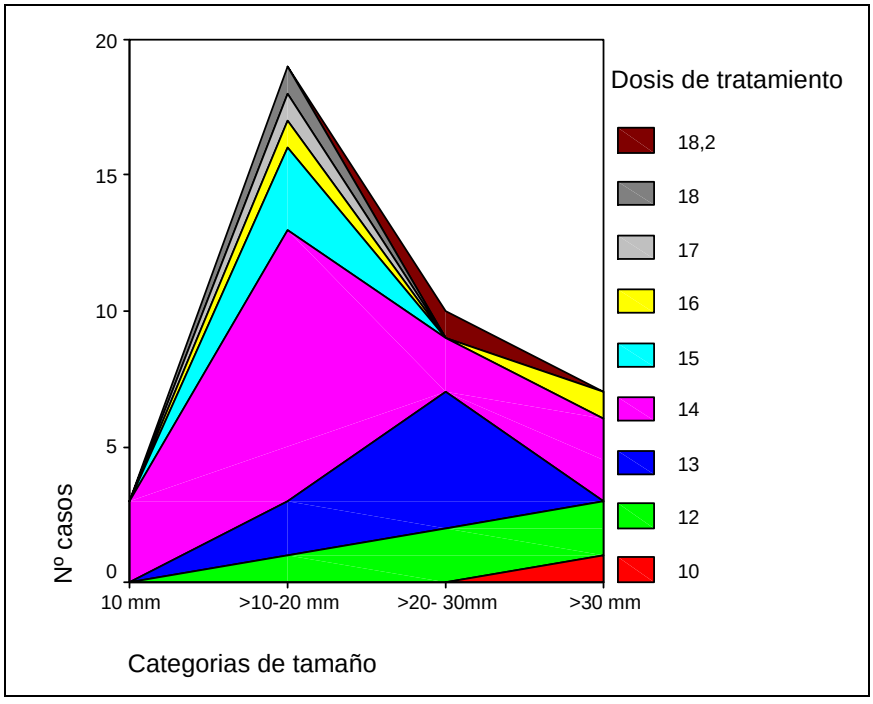
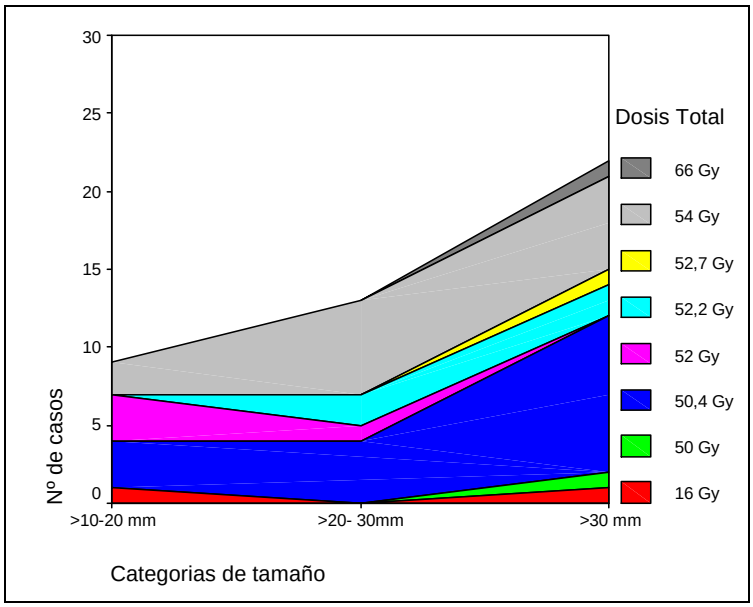


FIGURA 19. DISTRIBUCIÓN DE DOSIS TOTAL EN LOS MENINGIOMAS



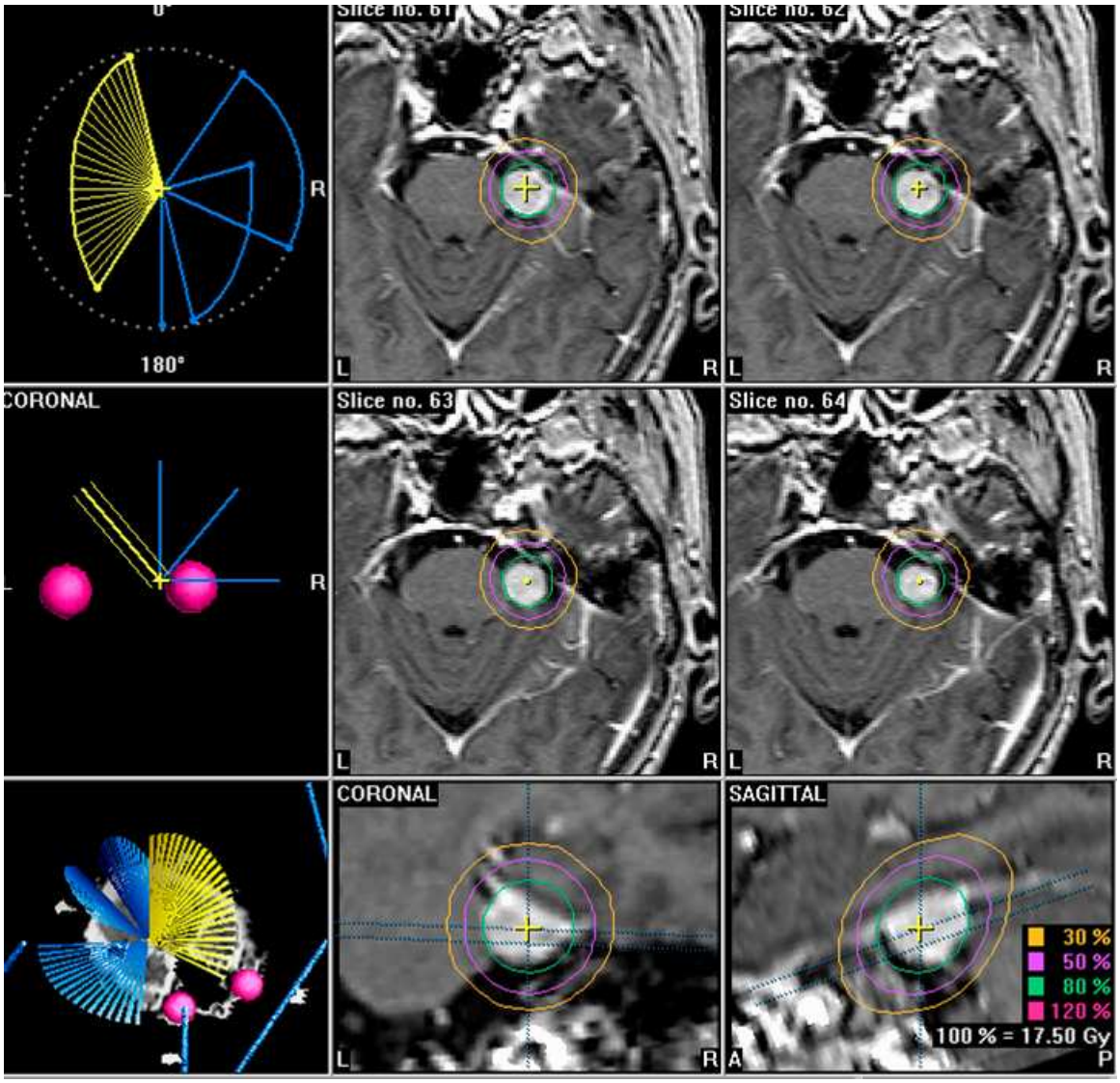


FIGURA 20. Ejemplo de planificación de un meningioma de base de cráneo. La isodosis fue del 80, y se ha establecido un solo isocentro.

TABLA 5. CARACTERÍSTICAS ESTUDIADAS EN LOS SCHWANNOMAS VESTIBULARES

Paciente	SCHWANNOMA VESTIBULAR	Tratamientos previos	Dosimetría
Edad Sexo Clínica	Localización Tamaño Volumen	Cirugía Radioterapia Radiocirugía	Dosis de tratamiento Dosis máxima Isocentros Isodosis

2.1.3.3. SCHWANNOMA VESTIBULAR

Población de estudio

Entre enero de 1998 hasta diciembre de 2002 se trataron 77 pacientes. La edad en el momento del tratamiento estaba comprendida entre 16 y 85 años, con una edad media de 56 años. El 55.8% fueron mujeres (n=43) y el 44.2% fueron hombres (n=43). FIGURA 21

La clínica previa al tratamiento fue: el 42.9% de los casos presentó hipoacusia unilateral (n=33), el 14.3% cofosis unilateral (n=11), el 7.8% hipoacusia y afectación del V y/o VII (n=6), el 1.3% paresia facial (n=1), el 2.6% hipoestesia o parestesia facial (n=2), 15.6% hipoacusia mas síndrome vertiginoso (n=12), el 1.3% tinnitus (n=1), el 2.6% hidrocefalia (n=2), y el 11.7% estaba asintomático (n=9).

Hasta el 80.5% de los casos presentó algún grado de deterioro auditivo (n=62), el 7.8% presentó otro tipo de síntomas (n=6) y el 11.7% estuvo asintomático (n=9).

Características del tumor

LOCALIZACIÓN

El 62.3% de los schwannomas se situó en el lado izquierdo (n=48) y el 37.7% en el lado derecho (n=29).

FIGURA 21. DISTRIBUCIÓN SEGÚN SEXO DE LOS SCHWANNOMAS VESTIBULARES

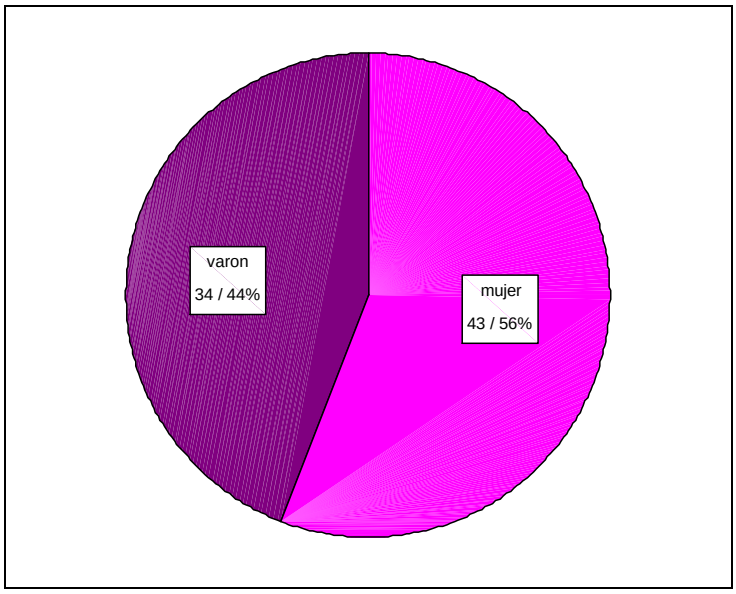
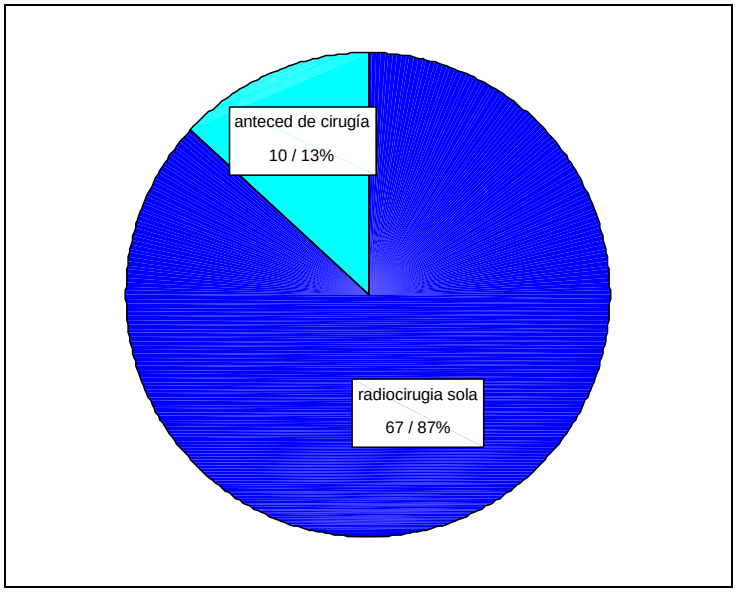


FIGURA 22. DISTRIBUCIÓN DE LOS SCHWANNOMAS VESTIBULARES SEGÚN ANTECEDENTE DE TRATAMIENTO



TAMAÑO Y VOLUMEN

El tamaño tumoral, se estableció en base al diámetro máximo, estuvo comprendido entre 4 y 48 mm; el tamaño medio fue de 17.87 mm.

El volumen tumoral tratado estuvo entre el 0.04 y 25.09cc y el volumen medio fue de 2.77cc y el valor mediana 1.07cc

Tratamientos previos

La radiocirugía fue el tratamiento de elección en el 87% de los casos (n=67) mientras que en el 13% de los casos la radiocirugía fue tratamiento complementario a la cirugía (n=10), en ningún caso hubo radioterapia o radiocirugía previa. FIGURA 22

Dosimetría

Esta serie incluyó schwannomas vestibulares tratados con radiocirugía y con radioterapia fraccionada estereotáxica.

El 85.7% de los casos recibió radiocirugía (n=6) y el 14.3% recibió radioterapia fraccionada estereotáxica (n=11).

En radiocirugía(n=66)

La dosis de tratamiento estuvo en el rango de 11.2 a 14 Gy; el valor mediana fue de 12 Gy y el valor medio fue de 12.43Gy. FIGURA 23

La dosis máxima estuvo en el rango de 14 a 32.10 Gy; el valor mediana fue de 15.08 Gy y el valor medio fue de 16.77 Gy.

El rango de isodosis varió entre 70 y 80; en el 92.4% de los casos la isodosis de cobertura fue del 80.

El número de isocentros utilizados varió entre 1 y 4; en el 78.8% de los casos fue de 1.

El diámetro de los colimadores estuvo entre 10 y 30 mm, y el más utilizado fue el colimador de diámetro de 17.5 mm. FIGURA 24

En radiocirugía fraccionada estereotáxica (n= 11)

La dosis total estuvo en el rango de 41.5 a 54 Gy. El valor mediana fue 52 Gy y el valor medio de 50.76 Gy. FIGURA 25

La dosis de tratamiento estuvo en el rango de 1.8 a 2.9 Gy/fracción, el valor mediana fue de 1.8Gy/fracción y el valor medio fue de 1.9 Gy/fracción. La dosis máxima estuvo en el rango de 1.75 a 5 Gy/fracción; el valor mediana fue de 2.3 Gy/fracción y el valor medio fue de 2,7 Gy/fracción. El número de fracciones varió entre 15 y 30. El valor medio fue 25 y el valor mediana 27.

La isodosis prescrita fue del 80 en el 100% de los casos.

El número de isocentros utilizados estaba entre 1 y 4; el valor mediana fue de 1.

El diámetro de colimadores utilizados estuvo entre 10 y 35 mm, siendo el más utilizado el de 30 mm. FIGURA 26

FIGURA 23. DISTRIBUCIÓN DE DOSIS DE TRATAMIENTO EN LOS SCHWANNOMAS VESTIBULARES

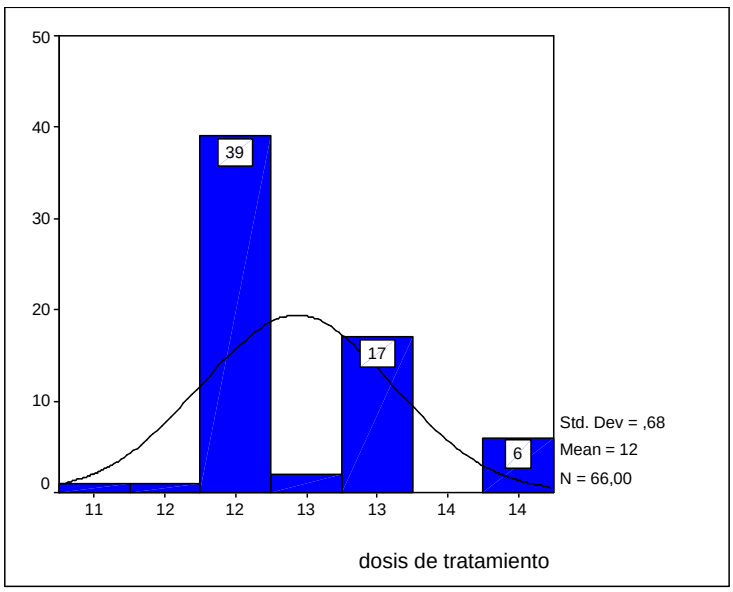


FIGURA 24. DISTRIBUCIÓN COLIMADORES EN RADIOCIRUGÍA EN LOS SCHWANNOMAS VESTIBULARES

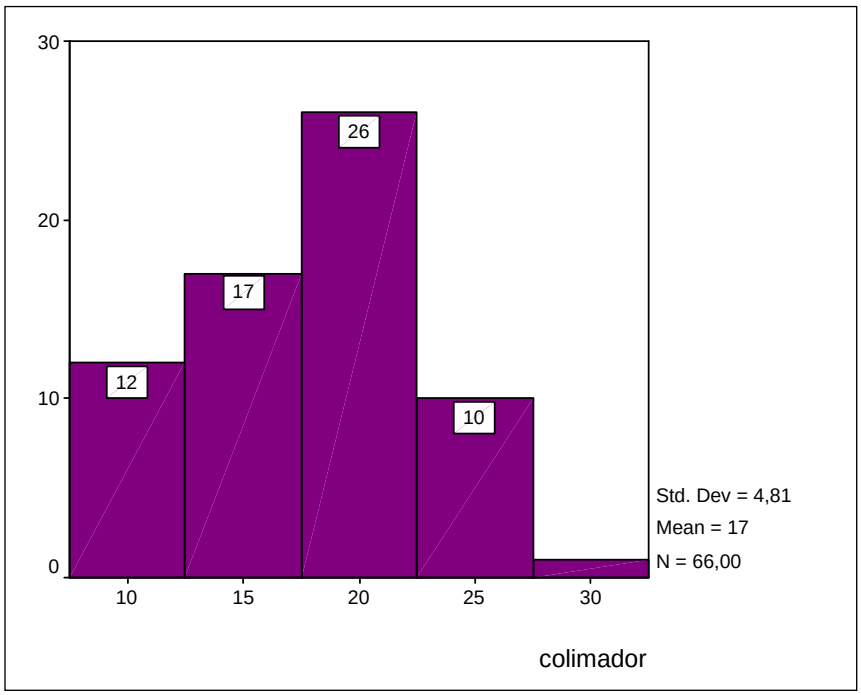


FIGURA 25. DISTRIBUCIÓN DE DOSIS TOTAL EN LOS SCHWANNOMAS VESTIBULARES

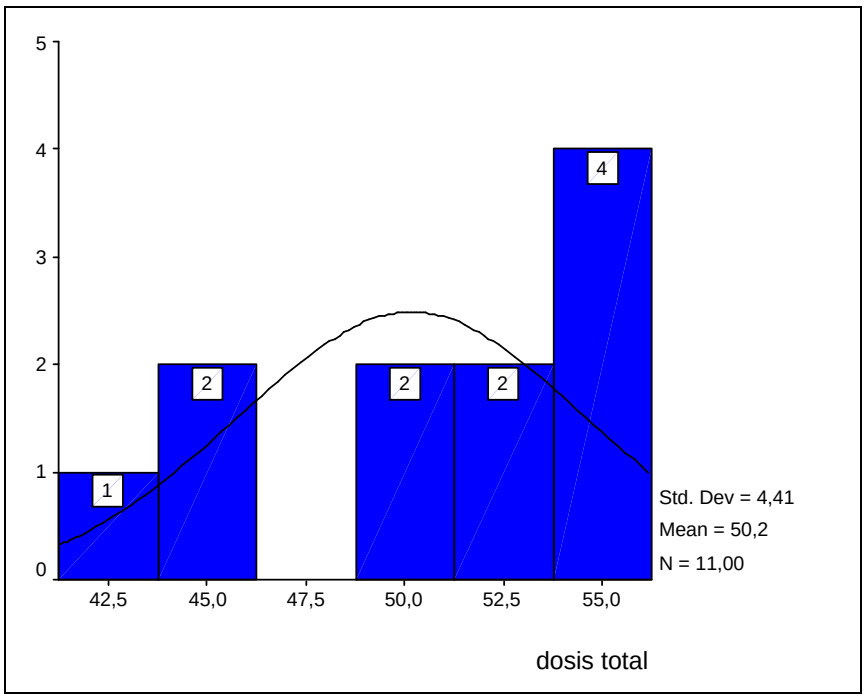
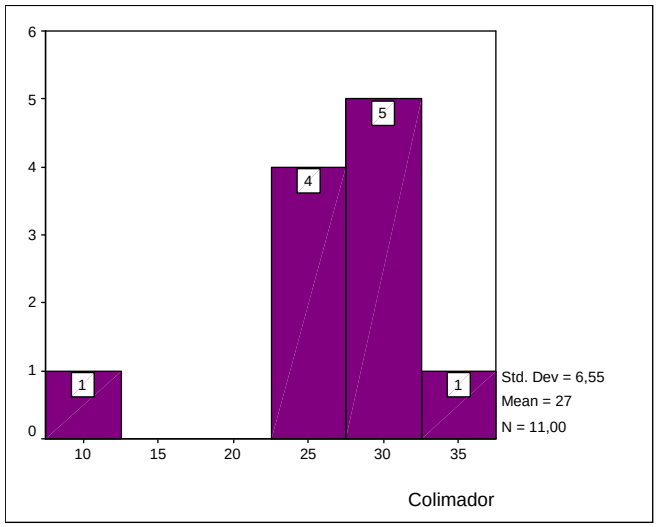


FIGURA 26. COLIMADORES EN RADIOTERAPIA FRACCIONADA ESTEREOTÁXICA EN LOS SCHWANNOMAS VESTIBULARES



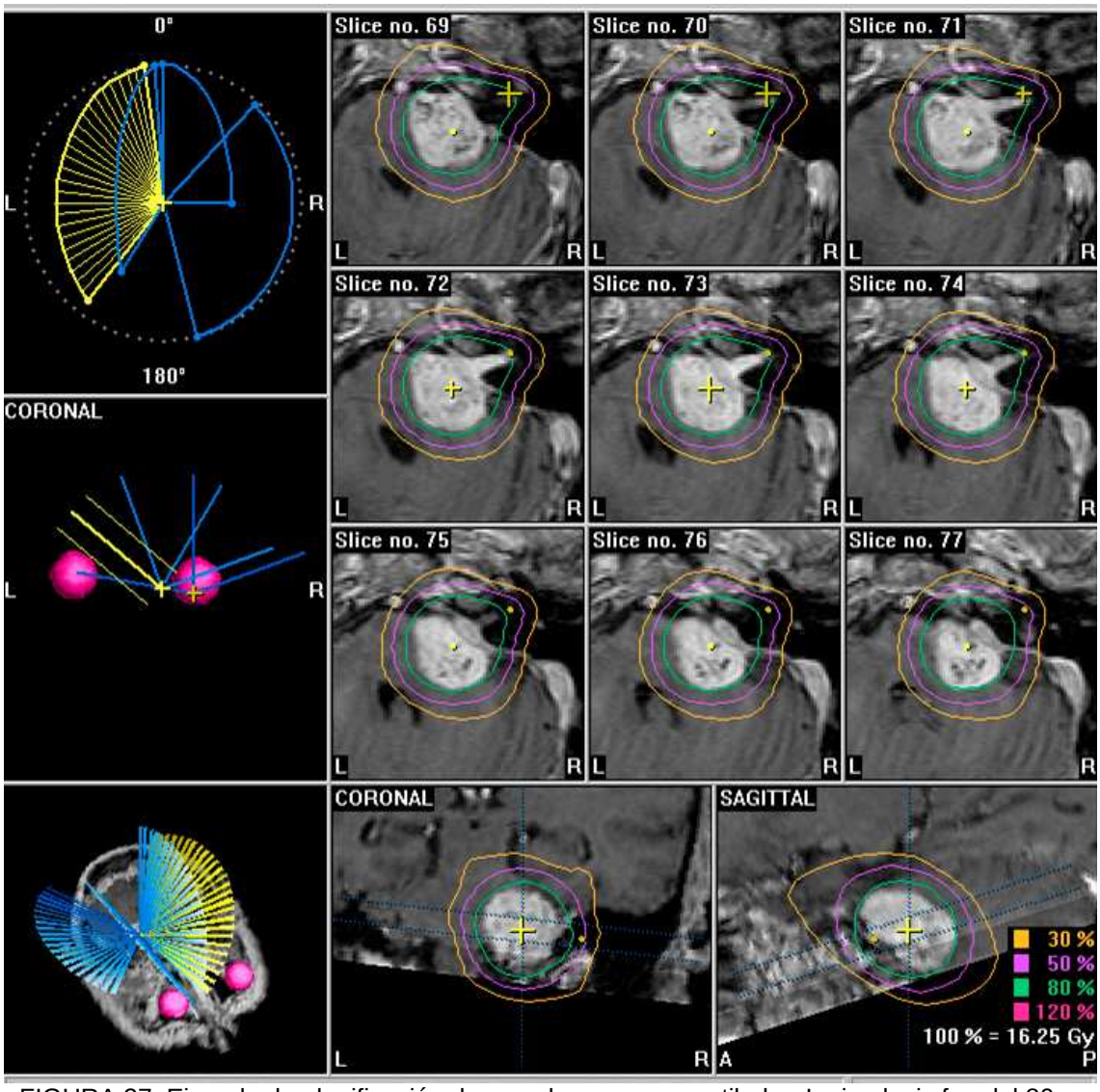


FIGURA 27. Ejemplo de planificación de un schwannoma vestibular. La isodosis fue del 80, y se han establecido dos isocentros.

TABLA 6. CARACTERÍSTICAS ESTUDIADAS EN LOS ADENOMAS HIPOFISARIOS

Paciente	ADENOMA	Tratamientos previos	Dosimetría
Edad Sexo Clínica	Tipo de adenoma Tamaño Volumen	Cirugía Radioterapia Radiocirugía	Dosis de tratamiento Dosis máxima Isocentros Isodosis

2.1.3.4. ADENOMA DE HIPÓFISIS

Población de estudio

Entre enero de 1998 hasta diciembre de 2002 se trataron 28 pacientes. La edad de esta población en el momento del tratamiento estaba comprendida entre 24 y 80 años, con una edad media de (57.14) 57 años. El 57.1% (n=16) fueron mujeres y el 42.9%(n=12) fueron hombres. FIGURA 28

La situación clínica previa al tratamiento fue: en el 21.4% (n=6) había restos tumorales post-cirugía sin alteraciones hormonales relevantes; en el 28.6% (n=8) restos tumorales e hipopituitarismo; en el 42.9% (n=12) había restos tumorales y clínica 2ª a hipersecreción hormonal, en el 7.1% (n=2) persistía clínica 2ª a hipersecreción hormonal, sin restos visibles tumorales.

Características de los adenomas hipofisarios

CLASIFICACIÓN

En la mayoría de los casos se trató de restos tumorales, el 89.3% (n=25).

Según la función hormonal se establecieron dos categorías: FIGURA 29

-adenomas no funcionantes: diagnosticados por imagen y por estudios endocrinos que demuestran una función hipofisaria por debajo de lo normal o ausente; el 46.4% (n=13)

- adenomas funcionantes: diagnosticados por imagen y por estudios endocrinos que demuestran que existe exceso de una o varias hormonas hipofisarias; en el 53.6% (n=15), de los cuales en 12 casos se trató de restos tumorales visibles con hipersecreción hormonal y en dos casos no había restos tumorales visibles pero persistía hiperfunción hormonal. FIGURA 30

TAMAÑO Y VOLUMEN

El tamaño, se estableció en base al diámetro máximo, estuvo comprendido entre 10 y 43 mm de diámetro; el tamaño medio fue de 21.71mm.

El volumen estuvo comprendido entre 0.32 – 30 cc, con un volumen medio de 5.56 cc.

Tratamientos previos

El 85.7%(n=24) de los casos habían sido intervenidos previamente (principalmente por vía transesfenoidal) y el 3.6% (n=1) de los casos habían recibido radioterapia convencional previa.

El 14.3% (n= 4) recibió radiocirugía como tratamiento de 1º elección.

Los casos que no se operaron en todos los casos eran adenomas funcionantes de tamaño inferior a 15mm, tres casos eran microadenomas GH, y en dos casos la edad era mayor de 75 años.

Dosimetría

En el 92.9% (n=26) de los casos se realizó radioterapia estereotáxica fraccionada, y en el 7.1% (n=2) de los casos se realizó radiocirugía.

En la radioterapia fraccionada estereotáxica (n=26)

La dosis total estuvo en el rango de 45.0 a 55.8 Gy, el valor mediana fue 50.4 Gy. FIGURA 32

FIGURA 28. DISTRIBUCIÓN SEGÚN SEXO EN LOS ADENOMAS DE HIPÓFISIS

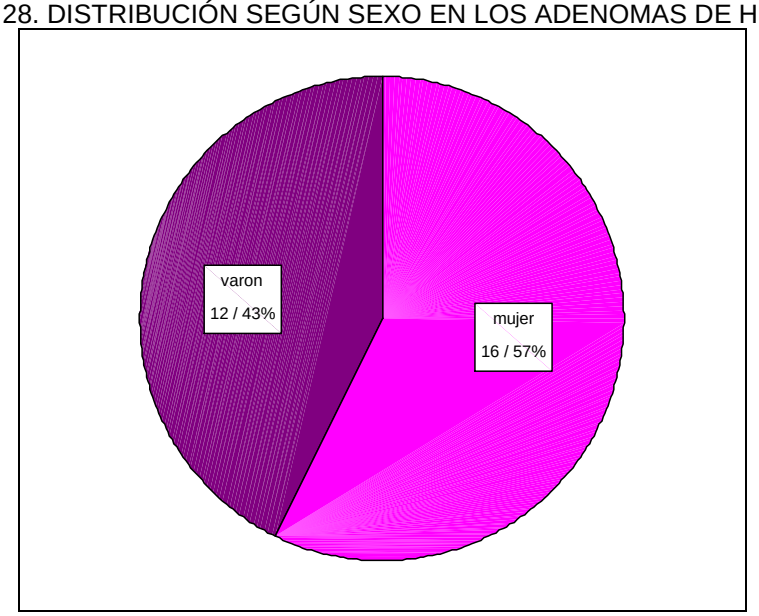


FIGURA 29. DISTRIBUCIÓN DE LOS ADENOMAS DE HIPÓFISIS SEGÚN FUNCIÓN HORMONAL

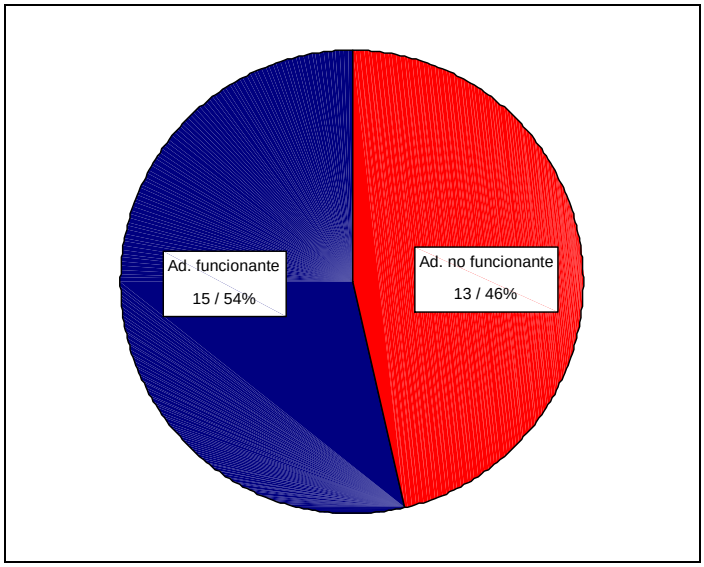


FIGURA 30. TIPOS DE ADENOMAS FUNCIONANTES

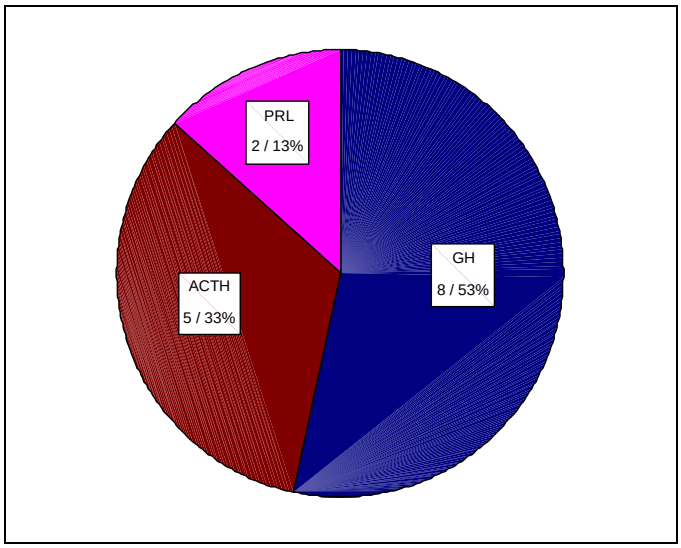
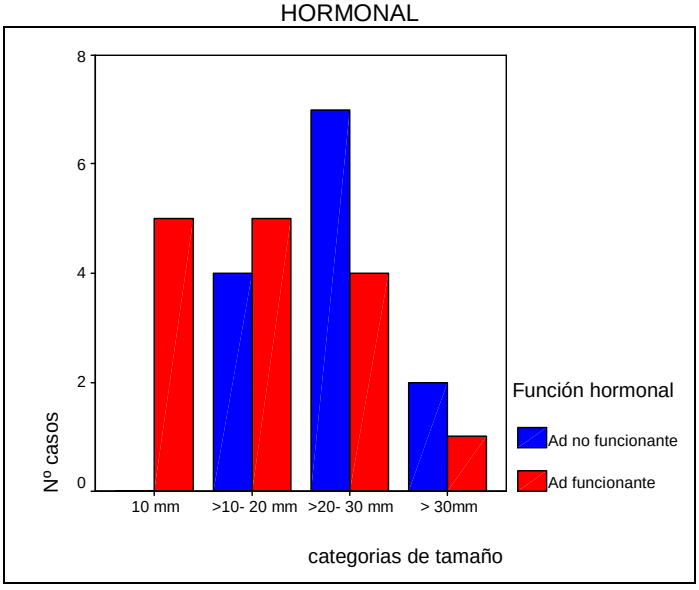


FIGURA 31. DISTRIBUCIÓN DE LOS ADENOMAS DE HIPÓFISIS SEGÚN TAMAÑO- FUNCIÓN HORMONAL



La dosis de tratamiento estuvo en el rango de 1.60 a 4.50 Gy/fracción, y la dosis de tratamiento mediana fue 1.80 Gy/fracción. La dosis máxima estuvo en el rango de 2 a 4.5 Gy, y el valor mediana fue 2.25 Gy.

El número de fraccionamiento varió entre 25 a 31 fracciones y lo más frecuente fue 28 fracciones.

Las isodosis usadas variaron entre 70 y 85, en el 92.3% se utilizó la isodosis del 80%.

El número de isocentros que se utilizaron estaba entre 1 y 4: lo más frecuente fue utilizar un único isocentro, en el 57.7% (n=17)

Los diámetros de los colimadores usados estaban entre 10 y 40, y los más usados fueron de 20, 10 y 12.5 mm. FIGURA 33

En la radiocirugía:

La dosis de tratamiento fue de 14 y 18 Gy respectivamente prescrita al 80%.

FIGURA 32. DISTRIBUCIÓN DE DOSIS TOTAL EN LOS ADENOMAS DE HIPÓFISIS

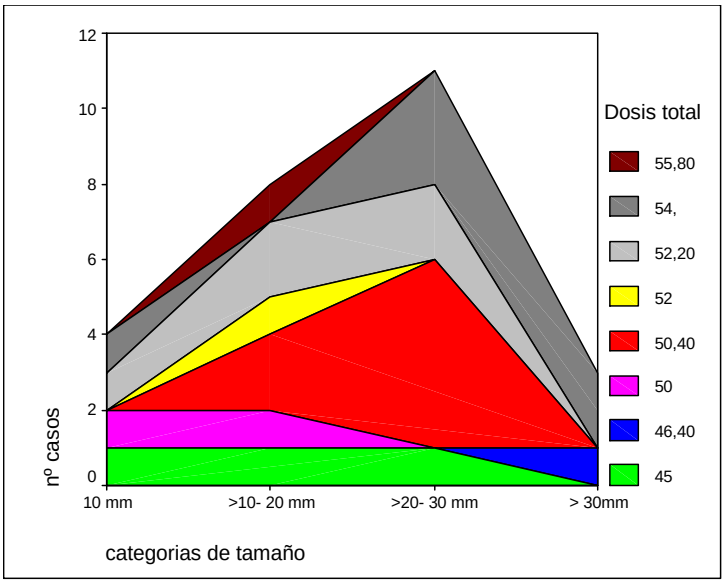
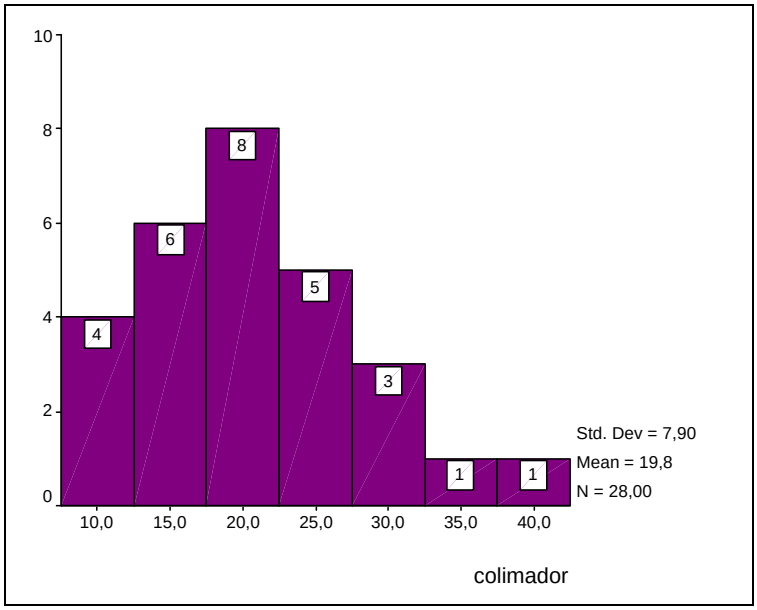


FIGURA 33. COLIMADORES EN LOS ADENOMAS DE HIPÓFISIS



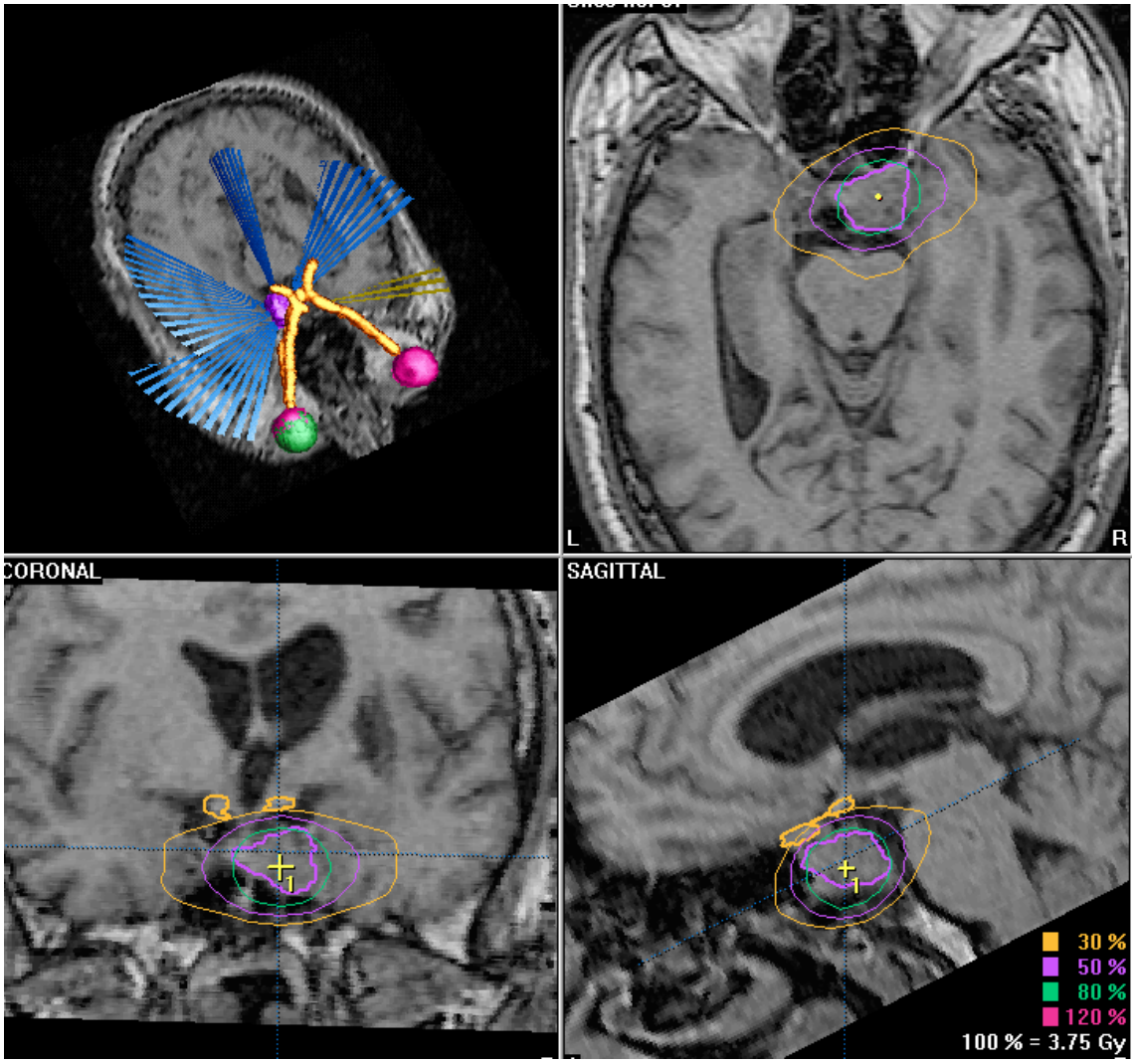


FIGURA 34. Ejemplo de planificación de un adenoma hipofisario funcionante. La isodosis fue del 80, y se ha establecido un isocentro.

2. 2. MÉTODO

2.2.1. METODOLOGÍA DE TRATAMIENTO

1.- *Evaluación del caso clínico*: en la sesión clínica semanal, en la que participa un equipo multidisciplinar compuesto por neurocirujanos, neurorradiólogos, radioterapeutas, radiofísicos y enfermeras, se presentan los casos, se valora la indicación de la radiocirugía frente a otras indicaciones alternativas como la cirugía, el tratamiento endovascular, la radioterapia convencional y se decide el tratamiento de los casos que se proponen para radiocirugía.

A los pacientes aceptados para radiocirugía se les cita en la consulta para realizar la historia clínica, explicarles el tratamiento y entregarles el consentimiento informado por escrito.

2.- *Colocación de la guía estereotáxica*:

El día del tratamiento el paciente ingresa a las tres de la tarde. Todos los pacientes estarán 24 horas ingresados. El paciente se habrá realizado una RM cerebral volumétrica antes de ingresar.

El tratamiento comienza con la colocación de la guía estereotáxica en la cabeza del paciente, que se realiza en la consulta, bajo anestesia local y lo realiza el neurocirujano y la enfermera. FIGURA 35 Y 36

3.- *Realización de TC o angiografía cerebral en condiciones estereotáxicas*: A continuación se le realizará al paciente un TC craneal en condiciones estereotáxicas, para lo cual se le coloca una caja con los localizadores sobre la guía estereotáxica, y se obtienen las imágenes en cortes de 1mm. En el caso de las MAV también se le realizará una arteriografía cerebral de los cuatro troncos principales en condiciones estereotáxicas. FIGURA 37, 38 Y 39. Al terminar de obtener estas imágenes el paciente espera en una sala acompañado por un familiar, hasta que el tratamiento esta planificado y la sala del acelerador preparada para el tratamiento. Este intervalo de tiempo en los primeros tratamientos era mayor pero pasada la curva de aprendizaje este tiempo es una media de 4 horas.



FIGURA 35. Guía de estereotaxia Brain-Lab



FIGURA 36. Colocación de la guía estereotáxica bajo anestesia local



FIGURA 37. Colocación de la caja con los fiducials sobre la guía de estereotaxia

4.- *Procesamiento e integración de las imágenes en el ordenador de planificación*: Una vez obtenidas las imágenes de RM, TC y arteriografía cerebrales, son enviadas al ordenador localizado en la sala de planificación a través de un sistema de red. En esta etapa el neurorradiólogo es el encargado de definir la lesión a tratar y las estructuras críticas.

5.- *Planificación del tratamiento y definición del volumen de tratamiento*: En esta etapa el radiofísico es el encargado de diseñar un plan de tratamiento, individualizado a cada caso: se define el volumen de tratamiento y se establece el numero de isocentros, preferiblemente uno, y típicamente se establecen 4 arcos no coplanares con el mismo tamaño del colimador para cada arco, lo que va a conformar una dosis de distribución con una forma esférica. La dosis de irradiación normalmente es del 100% en el isocentro y se prescribe al 80% de la isodosis, para incluir el tumor con un margen de 1mm. La elección del diámetro del colimador se basa en el diámetro máximo de la lesión medido en la RM T_1 con gadolinio. Corresponde al radioterapeuta y al neurocirujano aceptar el plan de tratamiento final, y decidir la dosis de tratamiento, en base al protocolo que existe en la unidad, y las condiciones individuales de cada paciente. Una vez establecido el plan de tratamiento se extraen los histogramas, que informan sobre la irradiación máxima que recibe el parénquima, las estructuras críticas y la lesión. FIGURA 40

6.- *Comprobación de exactitud del sistema de irradiación*: en esta fase se vuelve a comprobar los parámetros establecidos de irradiación, se realiza el test de Winston-Lutz.

7.- *Tratamiento del paciente en la unidad de irradiación*: se programa el tratamiento en la consola de mando de la unidad de irradiación y entonces se pasa al paciente a la sala del acelerador, donde se le coloca en la mesa de tratamiento, posicionando la guía estereotáxica a un sistema de fijación de manera que la cabeza no se pueda mover durante el tratamiento. Se vuelve a hacer la última comprobación, por todos los componentes del equipo de tratamiento, para verificar que el lado de la lesión, el isocentro, el diámetro de colimador, los parámetros de irradiación son los correctos y que las



FIGURA 38. Obtención de imágenes de TC craneal en condiciones estereotáxicas

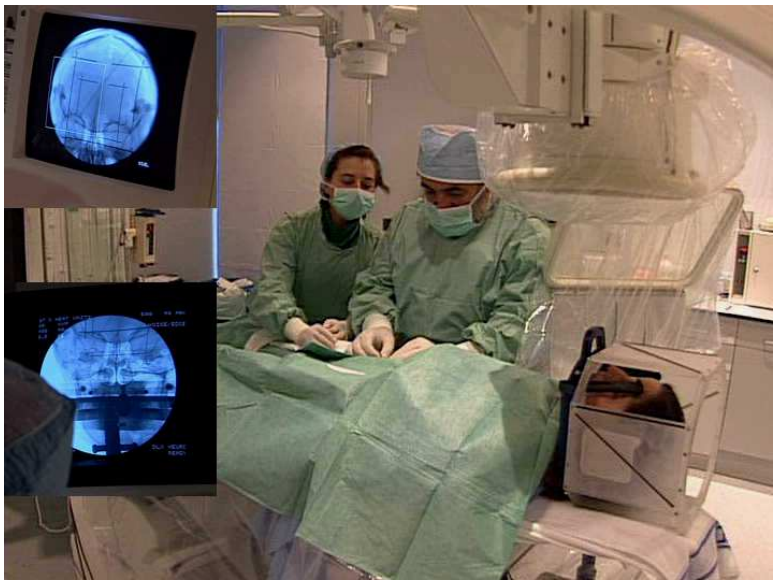


FIGURA 39. Obtención de imágenes de arteriografía cerebral en condiciones estereotáxicas.

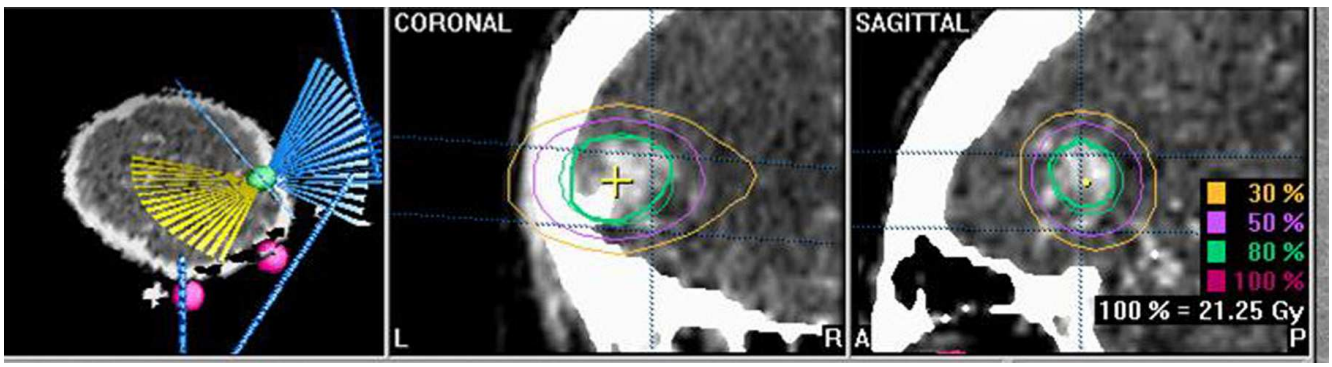


FIGURA 40. Detalle de planificación. Ejemplo de MAV cortico-subcortical frontal. Se ha diseñado un solo isocentro con 4 arcos. Se establece el trayecto de los haces de radiación. Se establece el volumen diana que esta incluido en la isodosis del 80%

coordenadas de los arcos son las indicadas y se comienza el tratamiento. Cada vez que se aplique un arco diferente se comprueba que sus coordenadas son las establecidas en la planificación. Mientras está el paciente en la sala de tratamiento está vigilado continuamente a través de cámaras en la sala de las consolas del tratamiento. FIGURA 41 y 42

8.- RETIRADA DE LA GUÍA ESTEREOTÁXICA: el tratamiento finaliza cuando se retira la guía estereotáxica al paciente y se le pasa a su habitación hospitalaria donde permanecerá hasta las tres del día siguiente, que se le entregará el informe de alta y la cita para la consulta de seguimiento.

RADIOTERAPIA ESTEREOTÁXICA FRACCIONADA

A los pacientes aceptados para radioterapia fraccionada estereotáxica, se les diseña una mascara de termoplástico recolocable que se fija a su cabeza por impresiones dentales y occipitales, lo que permite que cada sesión de radiación se pueda reproducir con una exactitud de 1mm. FIGURA 43

Se obtienen imágenes de RM cerebral volumétrica y de TC cerebral con contraste. Las imágenes son enviadas al ordenador de la sala de planificación, y la planificación del tratamiento es similar a la de la radiocirugía. El neurorradiólogo define la lesión y las áreas critica, el radiofísico realiza la planificación estableciendo el numero de isocentros, los arcos de irradiación, las isodosis y por ultimo el neurocirujano y el radioterapeuta establecerán la dosis total, la dosis de tratamiento/fracción en base a las condiciones del paciente, la localización y la proximidad de las estructuras críticas vecinas.



FIGURA 41. Tratamiento. Se coloca el paciente en la mesa de tratamiento, la cabeza se fija a la mesa. Se comprueba que el isocentro establecido está correcto (el lado, la distancia, el recorrido de los arcos)



FIGURA 42. Tratamiento. Se comprueba que durante el recorrido del gantry no haya puntos de colisión.

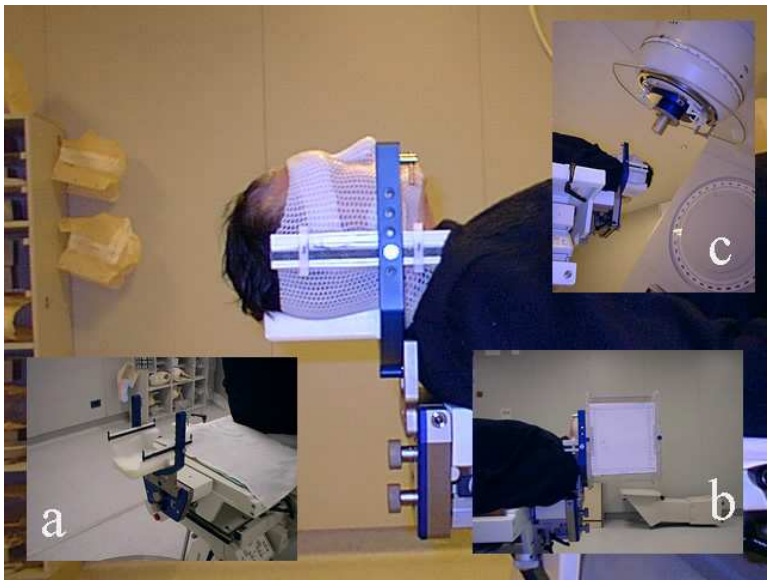


FIGURA 43. En el caso de la radioterapia estereotáxica fraccionada se elabora una máscara individual para cada paciente que permite la inmovilización y colocación de la cabeza siempre en la misma posición (a), en base a la diana establecida (b) para recibir el tratamiento (c).

TABLA 7. CLASIFICACIÓN SEGÚN DIÁMETRO

Categorías	
Categoría A	*Diámetro máximo <10mm*
Categoría B	*Diámetro máximo entre 10-20mm*
Categoría C	*Diámetro máximo > 20-30mm*
Categoría D	*Diámetro máximo >30mm*

2.2.2. PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO

Los protocolos de tratamiento fueron desarrollados en la unidad, establecidos en base a las directrices de otros centros con mas experiencia y llegando a un consenso. El uso de protocolos permite tratar todos los casos con unos criterios uniformes.

Como el tamaño resulta un criterio principal en la selección de la dosis y para poder estudiar los parámetros de dosimetría en relación con el tamaño, se creó una clasificación, en la cual se estratifican los tumores y MAV según el diámetro mayor, en base a la RM cerebral y que consta de 4 categorías. TABLA 7

Protocolo de tratamiento para las malformaciones arteriovenosas

Se han establecido unas guías para decidir el tratamiento en las MAV, aunque se decidió el tratamiento en cada caso individualmente. TABLA 8 Y 9

El protocolo de tratamiento establece que: TABLA 10

- la dosis de tratamiento es 17 Gy, en el caso de que la MAV tenga un volumen entre 4 – 10cc, si la localización está en área funcional o si el número de isocentros utilizados es 1 o 2;

-se aumenta 1 Gy (18 Gy) si el volumen de la MAV es menor de 4 cc, si la localización está en un área “muda” o si existe antecedente hemorrágico;

- se resta 1 Gy (16 Gy) si el volumen de la MAV es mayor de 10 cc, si la localización está en área crítica (tronco), si no hay antecedente hemorrágico, si el número de isocentros utilizados son mayor de 2.

TABLA 8. INDICACIONES PARA MAV QUE **NO** HAN SANGRADO

	Área no elocuente		**Área elocuente**	
	Drenaje venoso superficial	**Drenaje venoso profundo**	**Drenaje venoso superficial**	**Drenaje venoso profundo**
Diámetro máximo <30mm	Cirugía o radiocirugía		Radiocirugía	
Diámetro máximo entre 30 - 60mm	Cirugía o radiocirugía		Radiocirugía	
Diámetro máximo >60mm	Cirugía o radiocirugía	Radiocirugía o Historia natural	Radiocirugía o Historia Natural	

TABLA 9. INDICACIONES PARA MAV QUE HAN SANGRADO

	Área no elocuente		**Área elocuente**	
	Drenaje venoso superficial	**Drenaje venoso profundo**	**Drenaje venoso superficial**	**Drenaje venoso profundo**
Diámetro < 30mm	Cirugía		Radiocirugía	
Diámetro entre 30 - 60mm	Cirugía + embolización		<15cc: radiocirugía >15cc: embolización + cirugía o radiocirugía	>15cc: radiocirugía >15cc:embolización + cirugía o radiocirugía
Diámetro > 60mm	Cirugía + embolización o radiocirugía		Radiocirugía o Historia Natural	

TABLA 10. PROTOCOLO DE TRATAMIENTO EN RADIOCIRUGÍA DE MAV

	Sumar 1 Gy	**17 Gy**	**Restar 1 Gy**
Hemorragia	Sangrado previo		No sangrado
Localización	Área muda	Área funcional	Área critica
Volumen	Volumen < 4cc	Volumen ente 4- 10cc	Volumen >10cc
Isocentros		1-2 isocentros	>2

Fuente: protocolo Unidad Radiocirugía H. Meixoeiro

La dosis deseable es de 17 Gy, que se aumenta o disminuye de acuerdo a los siguientes factores

Protocolo de tratamiento para los meningiomas

Este protocolo establece:

1.- criterios de inclusión: TABLA 11

1.- tumores con diagnostico probado o con diagnóstico radiológico de muy alta probabilidad de meningioma.

2.- meningiomas cuya cirugía está contraindicada por:

- irresecabilidad del tumor,
- recidiva repetida,
- restos tumorales tras cirugía,
- estado general o edad del paciente contraindican la cirugía,
- rechazo del paciente a la cirugía.

2.- criterios de exclusión:

Meningiomas descubiertos de forma incidental, sin clínica atribuible al meningioma, calcificados de forma intensa, sin edema adyacente o que no se objetiva crecimiento en controles de imagen.

3.- serán candidatos al tratamiento en dosis única:

- los meningiomas situados a mas de 1cm de la vía óptica;
- los meningiomas de volumen menores de 25 cc y de diámetro máximo menores de 40 mm;
- los meningiomas cuya morfología, aun cuando no sea esférica, permitan incluirse en el volumen de tratamiento con un máximo de tres isocentros.

La dosis de tratamiento de referencia será 14Gy con una isodosis de cobertura del 80% (que ha de incluir el 95% del volumen tumoral delimitado en el planificador) como criterio de exigencia general de planificación. En casos muy favorables (tumores pequeños, en localizaciones alejadas del tronco o de los pares craneales, con un solo isocentro.) podrá incrementarse la dosis de tratamiento hasta un máximo de 17 Gy. Cuando la morfología del tumor sea irregular, volúmenes cercanos al limite máximo, con necesidad de varios isocentros, coberturas menores del 80% o vecinos a localizaciones críticas podrá bajarse la dosis de tratamiento hasta 12 Gy. TABLA 12

TABLA 11. CRITERIOS DE INCLUSIÓN DE LOS MENINGIOMAS

CRITERIOS DE INCLUSIÓN
Tumores no resecables
Tumores recidivados o residuales
Mal estado del paciente
Rechazo del paciente al tratamiento quirúrgico

TABLA 12. PROTOCOLO DE TRATAMIENTO EN RADIOCIRUGÍA DE MENINGIOMAS

	Subir hasta 17 Gy	**14 Gy**	**Restar hasta 12 Gy**
Localización	Área muda	Área funcional	Área critica
Volumen	Volumen < 4cc	Volumen ente 4- 10cc	Volumen >10cc
Isocentros	1-2 isocentros		>2

La dosis deseable es de 14 Gy, que se aumenta o disminuye de acuerdo a los siguientes factores

4.- <u>serán candidatos al tratamiento con radioterapia fraccionada estereotáxica</u>:

- los meningiomas que no cumplen los criterios de dosis única;

- los meningosarcomas, meningiomas malignos y todas aquellas masas mal definidas en los estudios de imagen. En estos casos se valorará la realización de radioterapia convencional y sobreimpresión con radioterapia fraccionada estereotáxica.

La dosis total oscilará entre 50 - 54 Gy, con dosis de tratamiento de 1.8 -2 Gy/fracción. Las fracciones menores se indicarán preferentemente en los tumores con riesgo elevado de complicaciones, con cirugía previa. El hipofraccionamiento se considerará en el paciente que no tolere adecuadamente la máscara, pero siempre en dosis menores de 6 Gy por fracción.

Tabla 13. CRITERIOS DE INCLUSIÓN DE SCHWANNOMA VESTIBULAR

CRITERIOS DE INCLUSIÓN
Tumores no resecables
Tumores recidivados o residuales
Paciente > 65 años
Tumores bilaterales o único oído útil
Tamaño < 40 mm
Rechazo del paciente al tratamiento quirúrgico

Protocolo de tratamiento para los schwannomas vestibulares

Indicaciones para radiocirugía: TABLA 13

1.- Schwanomas vestibulares inoperables por cualquier causa

2.- edad: mayores de 65 años

3.- Schwanomas vestibulares residuales o recidivados

4.- Schwanomas vestibulares bilaterales o único, con audición conservada.

5.- a valorar en Schwanomas vestibulares:

a. tamaño:

>15 mm: Radiocirugía

< 5 mm: observar o cirugía

>40 mm o con hidrocefalia: cirugía

b. por patología intercurrente más grave

c. por equipo quirúrgico no accesible

d. por mal estado general: K< 70%

e. por irradiación previa de menos de 12 meses.

La dosis de tratamiento será 12 Gy, con una isodosis de cobertura del 70- 80% para evitar que las dosis máximas lleguen a superar los 30 Gy. Se procurará 1 o 2 isocentros como máximo.

Indicaciones para radioterapia estereotáxica fraccionada:

1.- pacientes con Schwanomas vestibulares muy próximos a otros pares craneales y/o tronco,

2.- tumores de tamaño grande (> 30 mm).

La dosis total es de 52 Gy, en dosis de 1,8 Gy/día en 5 semanas. El número de fraccionamiento es de 28 sesiones.

Se procurará 1 isocentro, a la isodosis de 80%.

Protocolo de tratamiento para los adenomas hipofisarios

El protocolo de tratamiento de la unidad se desarrolló en base a protocolos de tratamiento de series de meningiomas del seno cavernoso.

1.- criterios de inclusión [243]:

1.- tumores con diagnostico histológico o radiológico de muy alta probabilidad de adenoma

2.- restos tumorales tras tratamiento previo (habitualmente cirugía)

2.- criterios de exclusión:

Los pacientes no quirúrgicos, con compresión de la vía óptica serán considerados para la radioterapia externa.

Serán candidatos al tratamiento con radiocirugía:

Tumor a una distancia > 3 mm del aparto óptico, sin compresión de quiasma o nervio óptico ni datos de hipertensión intracraneal

En la planificación se procurará 1 o 2 isocentros. La dosis de tratamiento será de la isodosis de cobertura del 70 - 80%. La dosis de tratamiento en base tamaño, invasión del seno cavernoso y proximidad del quiasma.

Serán candidatos al tratamiento con radioterapia fraccionada estereotáxica:

1.-restos tumorales con invasión del seno cavernoso

2.-restos tumorales, próximo a vía óptica (quiasma)

2.2.3. PROTOCOLO DE SEGUIMIENTO

La radiocirugía tiene una respuesta que ocurre a lo largo del tiempo y por lo tanto es necesario un seguimiento estricto para evaluar la efectividad de la técnica y también la detección de posibles efectos secundarios. El tiempo de seguimiento debe hacerse al menos durante un periodo de dos años, preferentemente en la unidad de radiocirugía responsable del tratamiento.

Para el seguimiento se ha establecido un protocolo de estudios clínicos y valoración por técnicas de imagen. La primera revisión se hace al primer mes post-tratamiento para evaluación clínica y detectar complicaciones agudas. En esta consulta no se realizan estudios de imagen; las siguientes consultas son cada 6 meses durante los dos primeros años y luego anualmente hasta el 4º año y luego bianualmente. Para cada consulta se realizan estudios de imagen (RM cerebral preferentemente, salvo contraindicaciones) para evaluar la respuesta de la lesión, detectar y seguir los cambios radioinducidos en el parénquima cerebral vecino y/o complicaciones. En el caso de las MAV al 3º año se realizará una arteriografía cerebral de control para confirmar el cierre de la MAV.

RESULTADOS

Para la evaluación de los resultados se definieron dos tipos: el resultado radiológico y el resultado final.

RESULTADO RADIOLÓGICO

En el caso de los tumores se han establecido dos tipos de resultados radiológicos: la respuesta tumoral y la respuesta radiológica

a.- *Respuesta tumoral*: evalúa los cambios en el tamaño tumoral objetivado con la RM cerebral, y se definieron tres categorías:

a) Estable: si el tamaño permanece igual sin modificarse;

b) Disminución tumoral: si hay una disminución de 1 mm en el diámetro mayor del tumor respecto al tamaño antes del tratamiento[67]. Otros autores consideran disminución del tamaño si había una reducción de al menos 2 mm[151].

c) Crecimiento tumoral: si hay incremento del tamaño al menos 1mm en el diámetro mayor respecto al tamaño antes del tratamiento.

b.- *Respuesta radiológica*: se define como cambios radioinducidos en el tumor o en el parénquima vecino, no relacionados con el tamaño tumoral, objetivados con la RM cerebral.

En los meningiomas y adenomas hipofisarios que se definieron 3 tipos de respuesta: TABLA15

1.- pérdida de contraste central tumoral: se definió como una señal heterogénea en la zona central del tumor debido a una pérdida de contraste en el centro tumoral.

2.-edema: se definió como una alteración de señal en T_2 (hiperseñal) en el tejido cerebral vecino.

3.- radionecrosis: se definió como la alteración de señal en T_2 y captación de contraste en tejido cerebral vecino.

En los schwannomas vestibulares se definieron 4 tipos de respuesta: TABLA16

1.-hinchazón tumoral: se definió como un aumento del tamaño tumoral de más de 2 mm, de presentación precoz y transitoria, porque debe ocurrir en los primeros 12 meses post-tratamiento, y se sigue posteriormente de una disminución del tamaño tumoral.

2.- perdida de contraste central tumoral: se define como pérdida de captación de contraste en el centro tumoral.

3.- edema: se definió como una alteración de señal en T_2 (hiperseñal) en tronco y/o cerebelo.

4.- radionecrosis: se definió como la alteración de señal y captación de contraste en tronco y / o cerebelo.

En el caso de las MAV, también se han establecido dos tipos de resultado radiológico: TABLA14

a.- la respuesta de la MAV (es el equivalente a la respuesta tumoral): evalúa los cambios en el tamaño del nido vascular, y se definieron tres categorías:

a) sin cambios: si el tamaño del nido permanece sin modificarse, respecto al tamaño inicial.

b) disminución del nido: si se objetiva una reducción del tamaño superior al 10% del tamaño inicial.

c) ausencia del nido: si se objetiva la desaparición del nido o del flujo.

b.- la respuesta radiológica en las MAV: se define como cambios radioinducidos en el parénquima vecino, objetivados con la RM cerebral. Se definieron 2 tipos de respuesta:

1.- edema: se definió como una alteración de señal T_2 (hiperseñal) en tejido cerebral vecino[63,72].

2.- radionecrosis: se definió como la alteración de señal y captación de contraste en tejido cerebral vecino.

RESULTADO FINAL

Se define como el objetivo perseguido con el tratamiento. En los tumores (meningiomas, schwannomas vestibulares y adenomas hipofisarios) el objetivo perseguido es el *Control Tumoral* que se definió como la ausencia de crecimiento o la regresión tumoral tras el tratamiento[209]. El tiempo para establecer esta respuesta se eligió el 4º año, por considerar que era un tiempo prudencial mínimo que permita detectar una recurrencia tardía.

En las MAV el objetivo del tratamiento es lograr el cierre de la MAV. Se definió *Cierre completo* en el caso de objetivarse el la desaparición de los vasos patológicos; y *Cierre parcial* en el caso de objetivarse la persistencia del nido parcial o completamente.

TABLA 14. CLASIFICACIÓN DE LA RESPUESTA RADIOLÓGICA EN LAS MAV

GRADOS	**RESPUESTA RADIOLÓGICA**
Grado 1	No hay ninguna respuesta radiológica
Grado 2	Hiperseñal en T_2
Grado 3	Hiperseñal en T_2 con captación de contraste de forma homogénea en T_1
Grado 4	Hiperseñal en T_2 con captación de contraste en anillo en T_1

TABLA 15. CLASIFICACIÓN DE LA RESPUESTA RADIOLÓGICA EN LOS MENINGIOMAS Y ADENOMAS DE HIPÓFISIS

GRADOS	**RESPUESTA RDIOLÓGICA**
Grado 0	No hay ninguna respuesta radiológica
Grado 1	Perdida de contraste central tumoral
Grado 2	Hiperseñal en T_2
Grado 3	Hiperseñal en T_2 con captación de contraste en T_1
Grado 4	Respuesta tumoral y en el tejido cerebral concomitantes

TABLA 16. *CLASIFICACIÓN DE LA RESPUESTA RADIOLÓGICA EN LOS SCHWANNOMAS*

GRADOS	**RESPUESTA RADIOLÓGICA**
Grado 0	No hay ninguna respuesta radiológica
Grado 1	Hinchazón tumoral
Grado 2	Perdida de contraste central tumoral
Grado 3	Hiperseñal en T_2
Grado 4	Hiperseñal en T_2 con captación de contraste en T_1
Grado 5	Respuesta tumoral y en el tejido cerebral concomitantes

2.2.4. ANÁLISIS ESTÁDISTICO

Se ha utilizado para el análisis estadístico el SPSS.9. Se ha realizado un análisis descriptivo sobre la población a estudio y un análisis analítico sobre los resultados.

3. RESULTADOS

3. 1. RESULTADOS EN LAS MALFORMACIONES ARTERIOVENOSAS

3.1.1. DOSIMETRÍA: variaciones de la dosis según protocolo y diámetro

3. 1.2.RESULTADOS

3.1.2.1. RESULTADO RADIOLÓGICO

a.- Respuesta radiológica de la MAV e índice de cierre

b.- Respuesta radiológica del parénquima

3.1.2.2. COMPLICACIONES

3. 1.3. FRACASO DE TRATAMIENTO

3. 2. RESULTADOS EN LOS MENINGIOMAS

3.2.1. DOSIMETRÍA: variaciones de la dosis según protocolo y diámetro

3. 2.2. RESULTADOS

3.2.2.1. RESULTADO RADIOLÓGICO

a.- Respuesta y control tumoral

b.- Respuesta radiológica del parénquima

3.2.2.2. COMPLICACIONES

3. 2.3. FRACASO DE TRATAMIENTO

3.3. RESULTADOS EN EL SCHWANNOMA VESTIBULAR

3.3.1. DOSIMETRÍA: variaciones de la dosis según protocolo y diámetro.

3.3.2. RESULTADOS

3.3.2.1. RESULTADO RADIOLÓGICO

a.- Respuesta y control tumoral

b.- Respuesta radiológica del parénquima

3.3.2.2. COMPLICACIONES

3.3.3. PRESERVACIÓN DE LA AUDICIÓN

3. 4. RESULTADOS EN LOS ADENOMAS HIPOFISARIOS

3.4.1. DOSIMETRÍA: variaciones de la dosis según protocolo y diámetro

3.4.2. RESULTADOS

3.4.2.1. RESULTADO RADIOLÓGICO

a.- Respuesta y control tumoral

b.- Respuesta radiológica del parénquima

3.4.2.2. RESPUESTA HORMONAL

3.4.2.3. COMPLICACIONES

3.1. RESULTADOS EN LAS MALFORMACIONES ARTERIOVENOSAS

TABLA 17. CLASIFICACIÓN SEGÚN EL DIÁMETRO DE MAV

CATEGORÍAS	Nº casos	%
Categoría A: Diámetro <10mm	7	10.3%
Categoría B: Diámetro entre 10-20mm	33	48.5%
Categoría C: Diámetro > 20-30mm	14	20.6%
Categoría D: Diámetro >30mm	14	20.6%

3.1.1. DOSIMETRÍA: variaciones de la dosis según protocolo y diámetro

En base al protocolo, los criterios principales para la selección de la dosis de tratamiento son el diámetro máximo y volumen de la MAV, la clínica, la localización del nido, el número de isocentros y la isodosis; otros criterios menores son la clasificación de Spetzler-Martin y el antecedente de tratamiento previo.

En el análisis estadístico se analizaron la clínica, el diámetro máximo y el volumen de la MAV, la clasificación de Spetzler- Martin, el antecedente de tratamiento, el isocentro, la isodosis y el colimador. Los parámetros con influencia en la selección de la dosis de tratamiento fueron el diámetro máximo y el volumen de la MAV (p=0.000), la clasificación de Spetzler-Martin (p=0.034), el antecedente de radiocirugía (p=0.003), el antecedente de embolización (p=0.001), el numero de isocentros (p=0.000), la isodosis (p=0.037) y el diámetro del colimador (p=0.000).

La selección de dosis de tratamiento se va ver influida por:

1.- El diámetro máximo y el volumen de la MAV. En los casos de MAV de diámetro inferior a 10 mm las dosis utilizadas fueron mayores de 17 Gy en el

80% de los casos, mientras que en los casos de MAV de diámetro superior a 30mm se utilizaron dosis inferiores, excepto 1 caso que se trató con 17 Gy.

2.- El número de isocentros utilizados: al incrementarse el número de isocentros se reduce la dosis de tratamiento.

3.- El diámetro de los colimadores. En los casos que se utilizaron colimadores de 30mm de diámetro o mayor la dosis de tratamiento utilizada fue de 16 Gy o menor.

4.- La clasificación de Spetzler-Martin. En el grado 1 la dosis utilizada es de 18 Gy y en el grado 4 es de 16 Gy.

5.- el antecedente de tratamiento: en los casos con antecedente de radiocirugía o embolización también aumentan los casos en los que la dosis es inferior a 17 Gy y nunca se utilizan dosis superiores a ésta.

La clínica y la localización de la MAV no tuvieron influencia en la selección de la dosis de tratamiento.

Según la clasificación en base al diámetro mayor se establecieron cuatro categorías. TABLA 17

A la categoría A pertenece el 10.3% (n=7) de los casos. El rango de la dosis de tratamiento varió entre 16-18.75 Gy; la dosis de tratamiento mediana fue de 18 Gy, en el 42.9% de los casos (n=3). En el 14.3% (n=1) se empleó dosis inferior a 17 Gy (se utilizó 16 Gy, en 1 caso). En el 100% de los casos se usó un único isocentro. Las isodosis utilizadas variaron entre 75-85, en el 57.1% fue del 80 (n=4).

A la categoría B pertenece el 48.5% (n=33) de los casos. El rango de la dosis de tratamiento utilizada varió entre 12-19 Gy; y la dosis de tratamiento mediana fue de 17 Gy, en el 51.5% de los casos (n=17). En el 21.1% se utilizaron dosis menores a 17 Gy (n=7) y en el 27.2% las dosis empleadas fueron superiores a 17 Gy (18 y 19 Gy) (n=9). El número de isocentros utilizados varió entre 1-3, en el 57.1% se utilizaron 2. Las isodosis utilizadas variaron entre 70-90, en el 75.8% fue del 80 (n=25), en el 12.2% fue inferior a 80 (n=4) y en el 12.1% superior a 80 (n=4).

A la categoría C pertenece el 20.6% (n=14) de los casos. El rango de la dosis de tratamiento varió entre 14-18 Gy. La dosis más frecuente fue de 17 Gy, en el 42.9% de los casos (n=6). En el 35.7% se utilizaron dosis de 16 Gy (n=5), y en el 14.2% dosis inferiores a 16 Gy (n=2), y en el 7.1% dosis de 18Gy (n=1). El número de isocentros utilizados varió entre 1-3, en el 57.1% fue de 2. Las isodosis utilizadas variaron entre 80-82, en el 92.9% fue del 80 (n=13).

A la categoría D pertenece el 20.6% (n=14) de los casos. El rango de la dosis de tratamiento utilizada varió entre 10-17 Gy. La dosis mas frecuente fue de 14 Gy, en el 28.6% de los casos (n=4); en el 21.4% fue de 16 Gy (n=3). Solo en el 7.1% (n=1) la dosis fue de 17 Gy (en el resto de los casos se emplearon dosis inferiores). El número de isocentros varió entre 1- 4, en el 50% se utilizó 2 (n=7). Las isodosis utilizadas variaron entre 60-80, en el 78.6% fue del 80 (n=11).

El grupo más numeroso fue la categoría B. La dosis de tratamiento mediana fue 17 Gy. Por categorías: en la categoría A fue 18 Gy, en la categoría B y C 17 Gy y en la categoría D fue 14 Gy. La isodosis mas frecuente fue del 80 en todas las categorías. El número de isocentros utilizado con más frecuencia en la categoría A fue 1 y en el resto de las categorías fue 2. Se observa que a mayor tamaño, se emplea con más frecuencia más de 1 isocentro.

Descripción de los casos

Se eligió como criterio de corte el diámetro de 30mm porque este es el límite crítico en cuanto a eficacia de la radiocirugía.

En el grupo de MAV de diámetro igual o inferior a 30mm (n=54), solo en 6 casos (11.2%) se emplearon dosis inferiores a los 16 Gy.

Los criterios que influyeron en la selección de la dosis fueron: TABLA 41

Caso 1: antecedente de radiocirugía y embolización; la localización era en área elocuente.

Caso 2: antecedente de embolización; la isodosis prescrita fue del 90% y se usaron 3 isocentros.

Casos 3 y 4: grado de Spetzler-Martin: 3; y se usaron 2 isocentros.

Caso 5: la localización de la MAV un área elocuente.

Caso 6: la localización en un área elocuente y se usaron 2 isocentros.

En el análisis estadístico se analizaron el diámetro máximo y el volumen de la MAV, la clínica pretratamiento, la localización del nido, el antecedente de tratamiento, la clasificación de Spetzler-Martin, la isodosis y el colimador. Los parámetros significativamente ligados a la dosis de tratamiento fueron el diámetro máximo (p=0.017) y el volumen (p=0.012) de la MAV, antecedente de radiocirugía (p=0.050), el número de isocentro (p=0.008) y el diámetro del colimador (p=0.014).

La dosis de tratamiento se reduce:

1.- El diámetro (mayor a 20 mm) y volumen de MAV,

2.- El antecedente de radiocirugía,

3.- El empleo de 2 o más isocentros

4.- El empleo de un colimador de diámetro de 20 mm o superior.

En el grupo de MAV de tamaño mayor de 30mm (n= 14), en 10 casos (71.4%) se emplearon dosis inferiores a los 16 Gy. TABLA 42

Los criterios que influyeron en la selección de la dosis fueron:

Caso 1: Spetzler-Martin grado 3; antecedente de radiocirugía y embolización; isodosis de 60; 2 isocentros.

Caso 2: antecedente de embolización; 3 isocentros.

Caso 3: localización en área elocuente; lado derecho; Spetzler-Martin grado 4; 2 isocentros.

Caso 4: localización núcleos de la base; derecho; Spetzler-Martin grado 4; isodosis del 70; 4 isocentros.

Caso 5: área elocuente; lado izquierdo; Spetzler-Martin grado 4; 2 isocentros.

Caso 6: antecedente de embolización; lado izquierdo; área elocuente; isodosis del 70.

Caso 7: antecedente de embolización; 2 isocentros.

Caso 8: antecedente de embolización; 2 isocentros.

Caso 9: antecedente de embolización; 3 isocentros.

Caso 10: tamaño grande; 3 isocentros.

En el análisis estadístico se analizaron el diámetro máximo y el volumen de la MAV, la clínica pretratamiento, la localización de la MAV, el antecedente de tratamiento, la clasificación de Spetzler-Martin, la isodosis, el número de isocentros y diámetro del colimador. Los parámetros significativamente ligados a la dosis de tratamiento fueron el volumen de la MAV (p=0.003) y la isodosis (p=0.016).

La dosis de tratamiento se reduce:

1.- El diámetro y volumen de MAV grande

2.- El empleo de una isodosis inferior a 80.

En ambos subgrupos la clínica, la localización, la clasificación de Spetzler-Martin, isodosis no tuvieron significancia estadística.

3.1.2. RESULTADOS

[194,254] Para considerar eficaz un tratamiento radioquirúrgico en las MAV se tienen que cumplir 3 condiciones:

1.- el nido debe cerrarse completamente para eliminar el riesgo de sangrado.

2.- Evitar la morbilidad y mortalidad debida a la hemorragia durante el periodo de latencia en el cierre de la MAV.

3.- evitar la aparición de complicaciones radioinducidas.

3.1.2.1. ***RESULTADO RADIOLÓGICO***

En las MAV se definieron dos tipos de resultados radiológicos: la respuesta radiológica de la MAV y la respuesta radiológica del parénquima

a.- RESPUESTA DE LA MAV E ÍNDICE DE CIERRE:

La respuesta de la MAV se definió como los cambios en el tamaño del nido.

Para la evaluación de la respuesta radiológica de las MAV se establecieron tres categorías:

TABLA 18. RESPUESTA RADIOLÓGICA DE LA MAV

CATEGORÍAS	**1º año**	**2º año**	**3º año**
	%	**%**	**%**
Sin cambios	8.8%	4.6%	3.2%
Disminución del nido	58.8%	29.2%	22.6%
Ausencia del nido	32.4%	66.2%	74.2%

1. Sin cambios: si el tamaño del nido permanece sin modificaciones, respecto al tamaño inicial.
2. Disminución del nido: si se objetivaba una reducción del tamaño superior al 10% del tamaño inicial.
3. Ausencia de nido: si se objetivaba la desaparición del nido o de flujo.

La respuesta se evaluó cada año, y los resultados fueron los siguientes: TABLA18

En el 1º año: el 8.8% de los casos sin cambios del nido (n=6), el 58.8% disminución del nido (n=40), el 32.4% se observó ausencia de flujo o nido (n=22).

En el 2º año: el 4.6% sin cambios en el nido (n=3), el 29.2% disminución del nido (n=19), y el 66.2% se observó ausencia de nido o de flujo (n=43).

En el 3º año: el 3.2% sin cambios en el nido (n=2), el 22.6% disminución del nido (n=14), en el 74.2 % se observó ausencia de nido o flujo (n=46).

Se observa que según transcurre el tiempo hay un aumento en la respuesta radiológica de la MAV. En los primeros 12 meses existe una menor respuesta, un 8.8% de los casos frente al 3.2% que se observa en 3º año. Otra observación que se obtiene es que si a partir del 2º año no hay respuesta es poco probable que esta se produzca mas adelante.

Índice de cierre: *definición*

La definición de cierre del nido que se ha tomado es la de Steiner[312], aceptada por la mayoría de los centros radioquirúrgicos, según la cual se considera que el cierre es completo cuado la arteriografía demuestra la desaparición de los vasos patológicos, y además se observa una vascularización normal junto con la normalización de las venas de drenaje.

El cierre de la MAV no se produce de forma inmediata tras el tratamiento sino que éste va ocurriendo progresivamente a través de un tiempo denominado periodo de latencia, establecido en 3 años como máximo, que es un criterio arbitrario, basado en la observación de que el pico máximo en el que se observa una respuesta radiológica es en el 3º año[85]; aunque también están descritos algunos casos que se han cerrado tras 3 años.

Para establecer el índice de cierre se dispone de las siguientes pruebas: la RM, la angioRM y la arteriografía cerebrales. Durante el periodo de latencia, en el seguimiento se realiza a todos los pacientes una RM (con angioRM) cada 6 meses.

Actualmente el índice de cierre solo se establece en base a la arteriografía cerebral, que se indica al 3º año si los estudios de RM son sugestivos de cierre, o se prorroga 1 año más si se observa que persisten restos de nido.

Para evaluar el índice de cierre se definieron dos categorías, con el fin de establecer el resultado final:

1. cierre completo: se define como la desaparición de vasos patológicos, y permite establecer la curación. FIGURA 44

2. cierre parcial: se define como la persistencia del nido parcial o completamente y permite establecer el fracaso de tratamiento.

El índice de cierre, tras realizar arteriografía cerebral, fue: cierre completo (n=40) en el 74.1% de casos y cierre incompleto (n= 14) en el 25.9%.

Índice de cierre: *RESULTADOS*

Los resultados de esta serie, estratificados en base a características del paciente, características de la MAV y características disimétricas, fueron los siguientes: TABLA 19

Características del paciente:

1.- Edad:

Según la edad se establecieron 3 categorías:

I. Edad inferior a 18 años (n=8): el índice de cierre fue del 71.4%.

II. Edad entre >18 - 35 años: el índice de cierre fue del 76%.

III. Edad >35 años: el índice de cierre fue del 72.7%.

En estos resultados no se halló una diferencia significativa (t=0.982).

2.- Sexo:

Según el sexo se establecieron 2 categorías:

I. Mujer: el índice de cierre fue del 66.7%;

II. Hombre: el índice de cierre fue del 81.5%.

En estos resultados no se halló una diferencia significativa (t=0.222).

Características relacionadas con la MAV

1.- Tamaño:

Según el tamaño se escogió el tamaño de 30mm como corte, y establecieron 2 categorías:

I. Tamaño menor o igual a 30 mm: cuyo índice de cierre fue del 83.7%

II. Tamaño superior a 30 mm: cuyo índice de cierre fue del 36.4%.

El índice de cierre resultó más alto entre las MAV de tamaño menor a 30 mm. En los resultados según el tamaño se halló una diferencia significativa (t=0.031).

2.- Volumen:

Según el volumen se establecieron 2 categorías:

I. Volumen igual o inferior a 10 cc: el índice de cierre fue del 80%

II. Volumen superior a 10 cc: el índice de cierre fue del 44.4%.

El índice de cierre resultó más alto entre las MAV de volumen igual o inferior a 10cc. En los resultados según el volumen se halló una diferencia significativa (t=0.026).

3.- Localización:

Según la localización se establecieron 3 categorías:

I. Grupo A (MAV superficiales = cortico-subcorticales): el índice de cierre fue del 77.1%;

II. Grupo B (MAV profundas): el índice de cierre fue del 73.3%;

III. Grupo C (MAV ventriculares): el índice de cierre fue de 50%.

En las MAV superficiales el índice de cierre era el mas alto. En los resultados según la localización no se halló una diferencia significativa (t=0.494).

4.- Clasificación de Spetzler-Martin:

Según el grado de Spetzler- Martin se establecieron 2 categorías:

I. Spetzler-Martin bajo (grado 1 y 2): el índice de cierre fue de 83.3%;

II. Spetzler-Martin alto (grado 3 y superior a 3): el índice de cierre fue de 66.7%.

En los grados bajos de Spetzler- Martin el índice de cierre fue más alto. Los resultados según el grado Spetzler-Martin no resultaron una diferencia significativa, pero t=0.171 indica una tendencia a que las MAV con Spetzler-Martin mas bajo tienen un índice de cierre mas alto.

5.- Número de venas de drenaje:

Según el nº de venas de drenaje se establecieron 2 categorías:

I. Drenaje único: el índice de cierre fue de 80.6%,

II. Drenaje múltiple: el índice de cierre fue de 61.1%.

En las MAV con drenaje único el índice de cierre es más alto. Los resultados según el número de venas de drenaje no supusieron una diferencia significativa (t=0.129), pero existe una tendencia a mejor cierre en las MAV de drenaje único.

TABLA 19. RESULTADOS EN LAS MAV

	ÍNDICE DE CIERRE
Características del paciente	
EDAD	
<18 años	71.4%
>65-35 años	76%
>35 años	72.7%
SEXO	
Mujer	66.7%
Hombre	81.5%
Características de MAV	
LOCALIZACION	
Grupo A	77.1%
Grupo B	73.3%
Grupo C	50%
CLASIF SPETZLER-MARTIN	
Spetzler-Martin1 y2	83.3%
Spetzler-Martin >3	66.7%
Nº VENAS DE DRENAJE	
Drenaje único	80.6%
Drenaje múltiple	61.1%
DIAMETRO MAXIMO	
<30mm	83.7%
>30mm	36.4%
VOLUMEN	
<10cc	80%
>10cc	44.4%
Características dosimétricas	
DOSIS DE TRATAMIENTO	
>17 Gy	87.5%
< 17 Gy	54.5%
ISODOSIS	
>80	76.1%
<80	62.5%
Nº ISOCENTROS	
Único	79.3%
Múltiple	68%

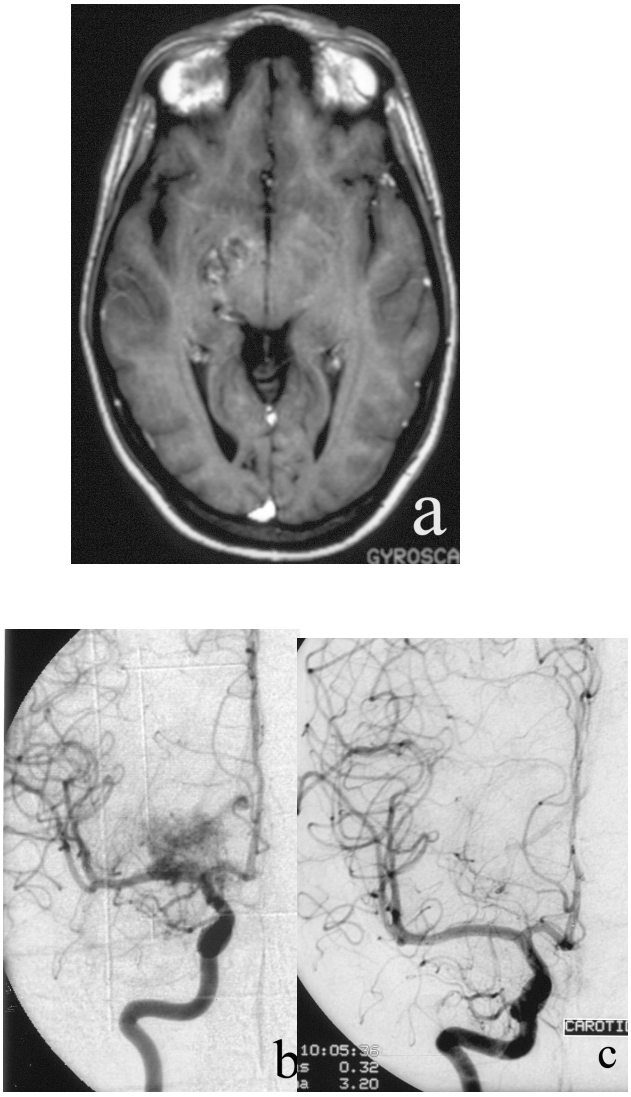


Figura 44. a y b) RM y arteriografía cerebrales que demuestran una MAV de núcleos de la base; c) arteriografía cerebral postratamiento en la que se observa la desaparición de vasos patológicos y normalización de la vascularización

Características relacionadas con la dosimetría

1.- Dosis de tratamiento:

Según la dosis de tratamiento, se definieron 2 categorías:

I. Dosis igual o superior a 17 Gy: el índice de cierre fue de 87.5%;

II. Dosis inferiores a 17 Gy: el índice de cierre fue de 54.5%

El índice de cierre en los casos tratados con dosis de 17 Gy o superior fue mas alto que en los casos tratados con dosis inferiores a 17 Gy. En los resultados según la dosis de tratamiento se halló una diferencia significativa (t=0.006).

2.- Isodosis:

Según la isodosis empleadas se establecieron categorías:

I. Isodosis del 80% o superior: el índice de cierre fue del 76.1%.

II. Isodosis inferior del 80%: el índice de cierre fue de 62.5%.

En los resultados según la isodosis utilizada no se halló una diferencia significativa (t=0.403).

3.- Isocentros:

Según el número de isocentros se establecieron 2 categorías:

I. 1 isocentro: el índice de cierre fue del 79.3%.

II. Más de 1 isocentro: el índice de cierre fue del 68%.

En los resultados según el isocentro utilizado no se halló una diferencia significativa (t=0.354).

En el análisis estadístico se analizaron la edad, el sexo, el diámetro máximo de la MAV, el volumen de la MAV, la localización de la MAV, la clasificación de Spetzler-Martin, el número de venas de drenaje, la dosis de tratamiento, la dosis máxima, la isodosis y el número de isocentros. Los parámetros con influencia en el cierre fueron el diámetro de la MAV (p=0.039), el número de venas de drenaje (p=0.016) y la dosis de tratamiento (p=0.037).

El cierre de la MAV es más probable en:

1.- MAV de diámetro menor a 30mm

2.-en MAV con drenaje venoso único

3.- en MAV tratadas con dosis de 17 Gy o superior.

TABLA 20. CLASIFICACIÓN DE LA RESPUESTA RADIOLÓGICA EN LAS MAV

GRADOS	RESPUESTA RADIOLÓGICA	Nº casos / %
Grado 1	Ninguna respuesta	22 / 32.4%
Grado 2	Hiperseñal en T_2	11 / 16.2%
Grado 3	Hiperseñal en T_2 + captación homogénea de contraste en T_1	20 / 29.4%
Grado 4	Hiperseñal en T_2 + captación de contraste en anillo en T_1	13 / 19.1%

Fuente: Nataf[225]

b.- RESPUESTA RADIOLÓGICA EN LA MAV

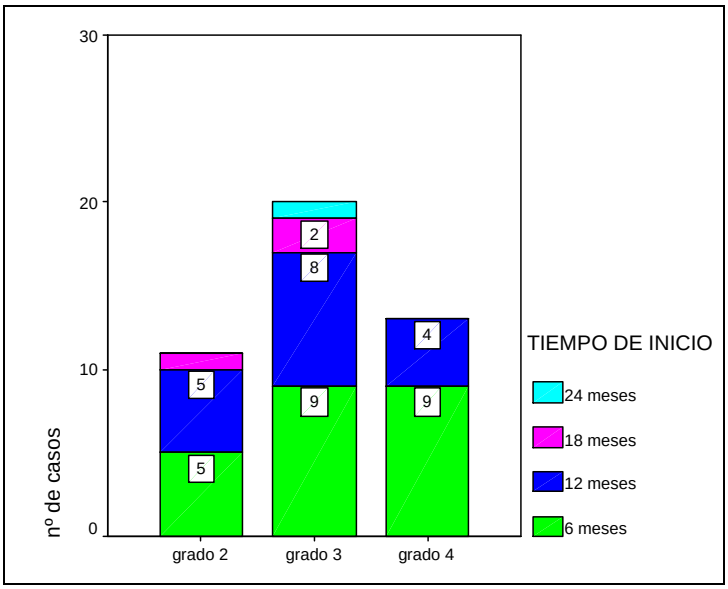
La respuesta radiológica en la MAV se define como cambios radioinducidos objetivados en la RM cerebral en el tejido vecino y no relacionados con los cambios en el nido vascular.

Para evaluar la respuesta radiológica, se ha tomado la clasificación del grupo de Nataf[225] que comprende 4 grados y los resultados fueron: grado 1 en el 32.4% de casos(n=2); grado 2 en el 16.2% de casos (n=11); grado 3 en el 29.4% de casos (n=20); grado 4 en el 19.1%(n=13). TABLA 20

En conjunto, la incidencia de respuesta del parénquima fue del 64.7% (n=46). El tiempo de presentación estuvo en un rango de 6 a 24 meses y el tiempo medio de 6 meses. Según esta clasificación el grado 4 fue el que con más frecuencia se presenta más precozmente. FIGURA 45

A pesar del alto porcentaje de respuesta radiológica solo el 8.7% de los casos fueron sintomáticos, cuya clínica fue transitoria y en ningún caso hubo clínica permanente. El grado 3 fue el grupo que se asoció con más frecuencia a clínica radioinducida y consistió en aparición de crisis comicial (n=1) y/o déficit neurológico (n=1). El grado 2 se asoció con crisis (n=1) y en el grado 4 no hubo ningún caso asociado con clínica.

FIGURA 45. TIEMPO DE PRESENTACIÓN DE LA RESPUESTA RADIOLÓGICA EN LA MAV



En el análisis estadístico se analizaron la clínica, la localización del nido, el diámetro máximo y el volumen de la MAV, la clasificación de Spetzler-Martin, la dosis de tratamiento, el número de isocentros, la isodosis y el colimador. Los parámetros con influencia en la respuesta radiológica fueron el diámetro (p=0.004) y el volumen (p=0.001) de la MAV y el diámetro de colimador (p=0.040).

La aparición de respuesta radiológica es más probable que ocurran en:

1.- MAV de diámetro entre 10 – 20 mm y MAV de volumen entre 1 – 4 cc.

2.- cuando se utiliza el colimador de diámetro 20mm.

La dosis de tratamiento, el número de isocentros o la isodosis empleada no fueron factores influyentes.

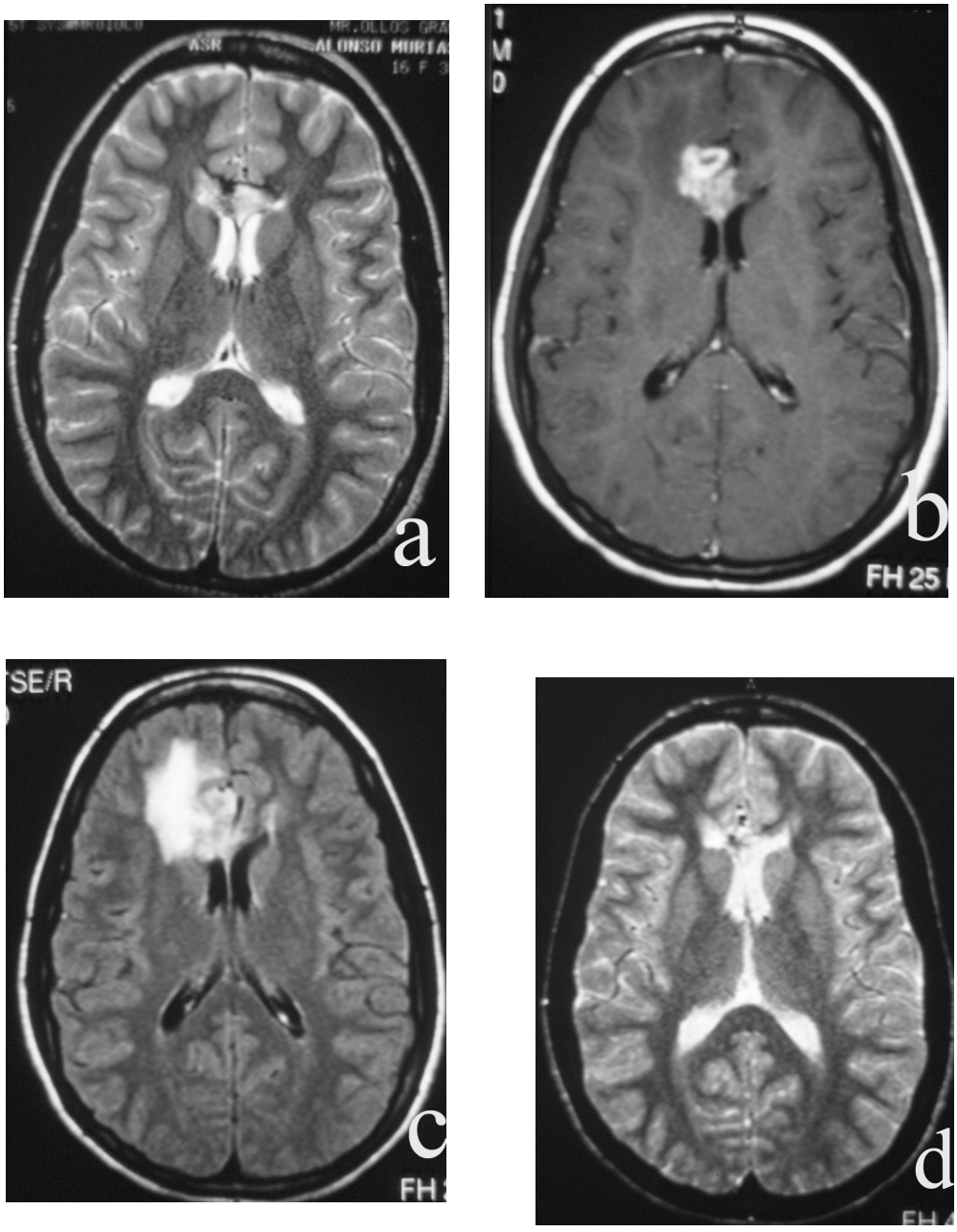


FIGURA 46. Ejemplo de respuesta radiológica: MAV de cuerpo calloso; a) RM cerebral pretratamiento; b y c) RM cerebral a los 12 meses, en la que se observa captación homogénea de contraste en T_1 (b) y secuencia densidad protónica que demuestra una hiperseñal alrededor de la MAV (c); d) RM cerebral T_2 a los 24 meses que demuestra la resolución de la respuesta radiológica.

3.1.2.2. COMPLICACIONES

Dentro de las complicaciones se incluye:

- La mortalidad relacionada con el tratamiento,
- El resangrado,
- Las complicaciones radioinducidas.

a.- MORTALIDAD

En esta serie la mortalidad en relación al tratamiento fue del 0%. Durante el seguimiento hubo un exitus debido a un accidente.

b.- RESANGRADO

El resangrado es la complicación mas grave en este tratamiento ya que es la principal causa de mortalidad.

El índice de sangrado de esta serie fue del 5.9% (n=4). Se trató de resangrados benignos en todos los casos y no provocaron mortalidad en ningún caso.

Descripción de los casos

Caso 1: mujer de 37 años con una MAV talámica derecha, de 40 mm de diámetro, cuya clínica de presentación fue una hemorragia intraventricular. Al 3º mes post-tratamiento presentó un pequeño sangrado intraventricular, con poca sintomatología, que se resolvió completamente de forma conservadora (FIGURA 47); al cabo de unos meses esta paciente desarrolló una hidrocefalia obstructiva que se trató con una ventriculostomía endoscópica.

Caso 2: hombre de 54 años con una MAV del cuerpo calloso, de 30 mm de diámetro, cuya clínica de presentación fue una hemorragia intraparenquimatosa. Al 1º mes post-tratamiento presentó un pequeño sangrado que se resolvió en pocas semanas sin secuelas. Este paciente se curó de su MAV, y posteriormente presentó una nueva hemorragia intraparenquimatosa en otra localización de otra causa. Desarrolló un carcinoma de pulmón.

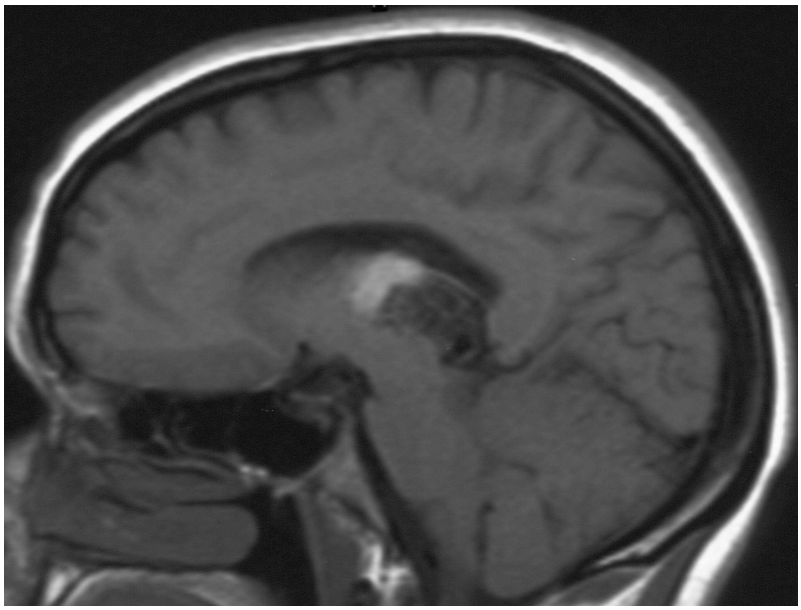


FIGURA 47. MAV talámica tratada. Resangrado al 3º mes

Caso 3: hombre de 50 años con una MAV hemisférica de 50 mm de diámetro, cuya clínica de presentación fue crisis. A los 30 meses post-tratamiento presentó un pequeño sangrado, sin complicaciones que se resolvió en pocas semanas sin secuelas.

Caso 4: hombre de 65 años con una MAV hemisférica de 19 mm, cuya clínica de presentación fue déficit neurológico. A los 12 meses post-tratamiento presentó un sangrado que fue asintomático (se diagnosticó en la RM cerebral de seguimiento) y se resolvió en pocas semanas sin secuelas.

El tiempo de aparición de resangrado varió entre 1 mes y 30 meses. El diámetro de la MAV varió entre 19 – 50mm, en el 50% de los casos las MAV se localizaron superficiales y en el otro 50% en núcleos de la base. En el 50% de los casos la clínica previa fue hemorragia, en el 25% crisis y en el otro 25% déficit neurológico. Las dosis de tratamiento utilizadas en el 50% de los casos fueron inferiores a 17 Gy, y en otro 50% 17 Gy o superior.

En el análisis estadístico se analizaron la clínica, la localización del nido, el diámetro máximo y el volumen de la MAV, la clasificación de Spetzler-Martin, la dosis de tratamiento, el número de isocentros, la isodosis y el diámetro del colimador. El parámetro con influencia en el resangrado fue el diámetro del colimador (p=0.030).

Es más probable que ocurra un resangrado con el uso de colimador de 20 mm de diámetro o inferior. Se trata de solo 4 casos, y con un número tan pequeño no es posible extraer conclusiones.

c.- COMPLICACIONES RADIOINDUCIDAS

En esta serie el índice de complicaciones agudas (n=16) fue el 23.5% y complicaciones radioinducidas (n=3) fue el 7.4%.

COMPLICACIONES AGUDAS (n=16): FIGURA 48

Se define complicación aguda aquella que se presenta entre las primeras horas a 1 mes post-tratamiento.

En esta serie consistieron en:

- Alopecia transitoria focal (n=7), en el 10.3%: en realidad esta afectación no esta relaciona directamente con el tratamiento, sino con la dosis de radiación que recibe el cuero cabelludo durante la realización de la arteriografía y/o el tratamiento radioquirúrgico y en el grupo de las MAV se detectó más frecuentemente que en otras patologías;

- Cefalea (n=3), en el 4.4%: aparición o aumento de las cefaleas en el 1º mes, que cedieron con analgesia;

- Trastorno de memoria y falta de concentración transitoria (n=3), en el 4.4%: lo aquejaron pacientes jóvenes y lo definieron como dificultad de concentración a la hora de estudiar. Al 3º mes ya había desaparecido,

- Crisis comicial (n=2), en el 2.9%: aparición de crisis o aumento de la frecuencia, pero al cabo de 1 mes ya había mejoría.

- Déficit neurológico (n=1), en el 1.5%: empeoramiento de un déficit ya existente o la aparición de éste,

En el análisis estadístico no se hallaron parámetros asociados con la aparición de éstas.

COMPLICACIONES RADIOINDUCIDAS (n=5): FIGURA 49

Las complicaciones radioinducidas se definieron como el desarrollo de nuevos síntomas neurológicos tras la radiocirugía y que no se podían atribuir a una hemorragia[73,129]

En esta serie consistieron en:

Crisis comiciales (n=3), en el 4.4%;

Déficits neurológicos (n=2), en el 2.9%.

No hubo mortalidad en relación a estas complicaciones

El tiempo medio de presentación fue de 6 meses. Las crisis comiciales ya se presentaron tras el 1º mes, y se trataron con anticomiciales. En los casos de déficit neurológico el tratamiento fue con corticoides. La evolución fue favorable en todos los casos, con buen control de las crisis comiciales y mejoría de la sintomatología.

3.1.3. FRACASO DE TRATAMIENTO

Se habla de fracaso de tratamiento cuando no se ha logrado el cierre completo. Para definir el cierre incompleto o parcial se tomó la definición de Friedman et al[85] que la define como persistencia del nido al 3º año post-tratamiento en la arteriografía.

En esta serie el índice de cierre incompleto (n=14) fue del 25.9%, demostrado con arteriografía cerebral.

Descripción de los casos

Caso 1: MAV talámica de 40 mm, tratada con una dosis de tratamiento de 13.7 Gy, con isodosis del 70% y 4 isocentros. La causa más probable de falta de cierre fue que se le realizó una arteriografía cerebral incompleta porque no se incluyó a los 4 vasos principales y una parte del nido no se visualizó y fue excluido en la planificación. Otras causas que podrían haber influido son: la dosis de tratamiento utilizada fue baja, la isodosis prescrita fue inferior al 80% y se utilizaron 4 isocentros.

FIGURA 48. COMPLICACIONES AGUDAS EN LAS MAV

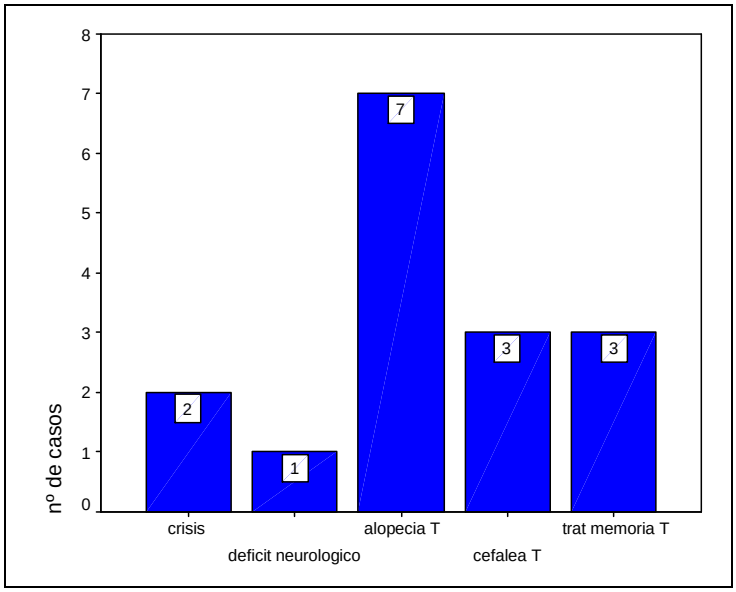
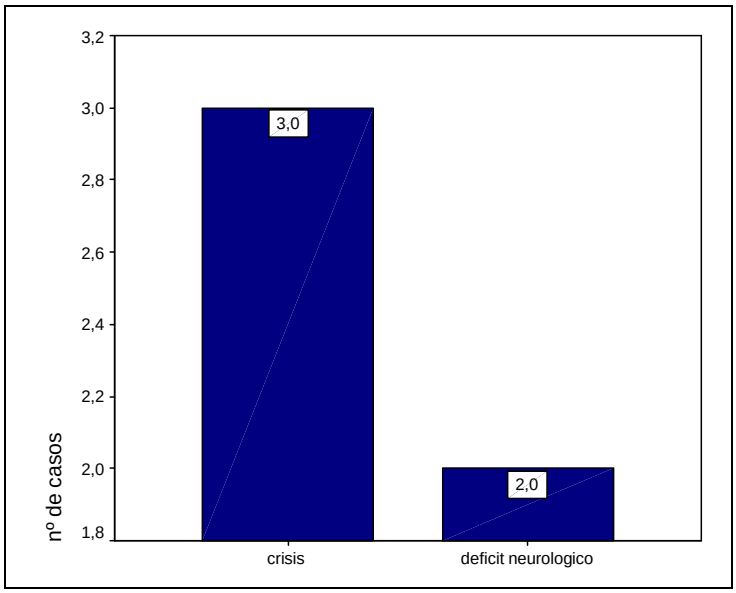


FIGURA 49. COMPLICACIONES RADIOINDUCIDAS EN LAS MAV



Caso 2: MAV paraventricular de 20 mm de diámetro, tratada con una dosis de tratamiento de 18 Gy, con isodosis del 80 y 2 isocentros. La causa de falta de cierre no ha quedado clara, ya que la definición del volumen de tratamiento, la planificación y la dosis de tratamiento parecen correctas. Como causa podría atribuirse la localización paraventricular y la morfología del nido que hacen difícil para la definición del volumen de tratamiento.

Caso 3: MAV mesencefálica de 8 mm de diámetro, tratada con 16 Gy, con isodosis del 75 y 1 isocentro. En la arteriografía del 3º año se evidenció restos nidales, lo que se interpretó como tendencia a cerrarse y se decidió esperar 1 año mas pero la arteriografía del 4º año demostró que persistían restos de nido. Como causa probable podría ser el haber empleado una dosis “baja” y la localización en el tronco la convierte en difícil de planificar al tener que tratar de evitar que el tronco reciba una dosis tóxica.

Caso 4: MAV hemisférica de 35 mm, tratada con 16 Gy y 1 isocentro. La RM del 3º año demostró restos del nido. Como causa probable podría ser que se haber empleado una dosis “baja” y una MAV de tamaño grande.

Caso 5: MAV hemisférica de 10 mm de diámetro, tratada con 17 Gy, con isodosis del 80 y 1 isocentro. La arteriografía del 3º año demostró mínimo restos nidales, por lo que también se decido esperar un año más y repetir una nueva arteriografía que confirmó la persistencia del nido. No se halló una causa que explicase porque esta MAV no se cerró.

Caso 6: MAV ventricular de 50 mm de diámetro, tratada con 16 Gy, con isodosis del 80 y 1 isocentro. Este caso era muy complejo, con pocas opciones de tratamiento. Se decidió realizar un tratamiento paliativo por lo que se trató parcialmente a esta MAV y desde el principio se asumió que no se obtendría el resultado de cierre completo. En la planificación se definió el volumen de tratamiento, sobre la porción del nido que sugería que pudiera haber sangrado. Al cabo de los tres años en la arteriografía de control no se demostró cambios en la MAV. La causa de falta de cierre fue la estrategia de tratamiento.

Caso 7: MAV hemisférica de 45 mm de diámetro, tratada con 14 Gy, con isodosis del 80 y 2 isocentros. No hubo cambios en el nido durante el periodo

de latencia. Como causa probable podría haber sido el uso de dosis baja y el tamaño grande.

Caso 8: MAV hemisférica de 15 mm de diámetro, tratada con 16 Gy, con isodosis del 80 y 1 isocentro. La RM la arteriografía demostró la existencia de restos nidales. No hubo una causa que explicase porque esta MAV no se cerró, quizás la dosis de tratamiento fuese insuficiente.

Caso 9: MAV hemisférica de 50 mm de diámetro, tratada con 10 Gy, con isodosis del 60 y 2 isocentros. No hubo cambios en el nido durante el periodo de seguimiento. Como causa probable podría ser la planificación, el uso de dosis baja, isodosis inferior al 80 y el tamaño grande.

Caso 10: MAV hemisférica de 38 mm de diámetro, tratada con 15 Gy, con isodosis del 80 y 3 isocentros. La respuesta fue disminución del nido sin llegar a la oclusión. La causa podría ser el uso de dosis insuficiente y el tamaño grande.

Caso 11: MAV talámica de 15mm de diámetro, tratada con 17 Gy, con isodosis del 80 y 1 isocentro. La RM cerebral demostró ausencia del nido pero la arteriografía evidenció restos nidales. No hubo una causa que explicase el fallo de cierre en esta MAV.

Caso 12: MAV hemisférica de 29 mm de diámetro, tratada con 16 Gy, con isodosis del 80 y 1 isocentro. Hubo como respuesta disminución del nido, sin llegar a desaparecer. La causa podría ser el uso de dosis bajas.

Caso 13: MAV hemisférica de 40 mm de diámetro, tratada con 12 Gy, con isodosis del 80 y 1 isocentro. Hubo como respuesta disminución del nido, sin llegar a desaparecer. La causa podría ser utilizar una dosis baja.

Caso 14: MAV hemisférica de 20 mm de diámetro, tratada con 18 Gy, con isodosis del 80 y 1 isocentro. La RM cerebral demostró ausencia del nido pero la arteriografía demostró restos nidales. No hubo una causa que explicase porque esta MAV no se cerró.

Las causas halladas en relación con el fracaso de tratamiento fueron:

1.-definición incompleta del nido, por la realización de una arteriografía cerebral incompleta.

2.-utilización de dosis bajas.

3.-planificación compleja: al hacerse una planificación más exigente a veces parte del nido en los límites pueden quedar sin irradiar o recibir una dosis insuficiente.

4.-estrategia de tratamiento, en el que se decidió excluir parte de la MAV.

5.-causa desconocida: en 3 casos no se halló la causa.

En el análisis estadístico se analizaron la clínica, el diámetro, el volumen, la localización del nido, la clasificación de Spetzler-Martin, la dosis de tratamiento, la isodosis, el isocentro y el colimador. Los parámetros con influencia en el fracaso de cierre fueron el diámetro de la MAV ($p=0.039$) y la dosis de tratamiento ($p=0.037$).

Es más probable que no se cierre la MAV en:

1.- En MAV de diámetro mayor de 30 mm o superior;

2.- si se utilizan dosis de tratamiento inferiores a 17 Gy.

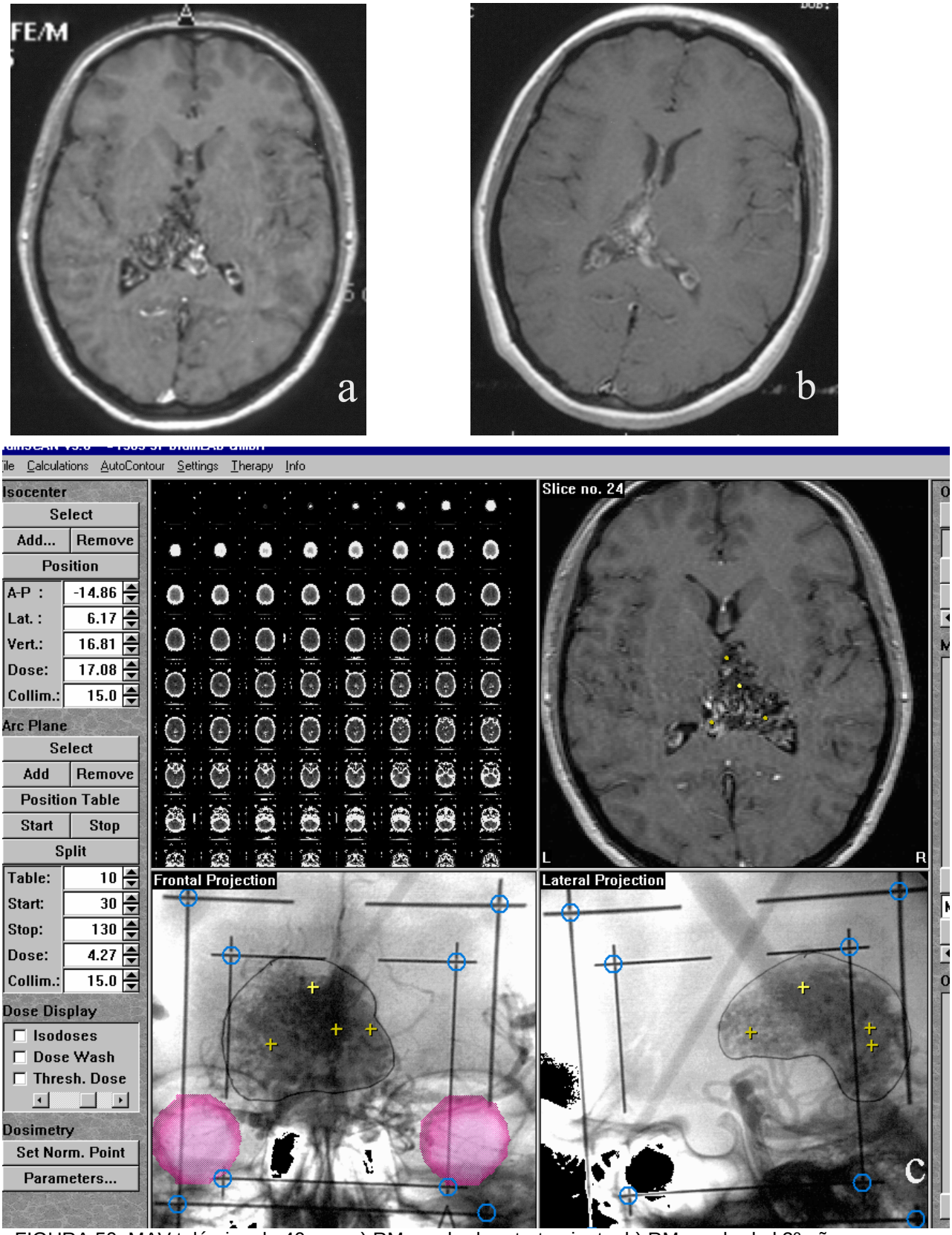


FIGURA 50. MAV talámica de 40mm, a) RM cerebral pretratamiento; b) RM cerebral al 3º año post-tratamiento, con persistencia de restos de nido; c) planificación de tratamiento: en este caso una parte del nido fue excluido por error, ya que la arteriografía no incluyó los 4 troncos principales y no se visualizaron todos los vasos aferentes.

3. 2. RESULTADOS EN LOS MENINGIOMAS

TABLA 21. CLASIFICACIÓN SEGÚN EL DIÁMETRO

	Nº casos*	**%**
Categoría A: Diámetro <10mm	3	7.7%
Categoría B: Diámetro entre 10-20mm	19	48.7%
Categoría C: Diámetro > 20-30mm	10	25.6%
Categoría D: Diámetro >30mm	7	17.9%

*casos tratados con radiocirugía

3.2.1. DOSIMETRIA: variaciones de la dosis según protocolo y tamaño

Para la elección de la técnica de tratamiento y la selección de la dosis de tratamiento los criterios que se utilizaron fueron:

- El tamaño: la mayoría de los meningiomas aceptados son menores de 35mm.
- La localización del tumor: determinadas localizaciones implican proximidad o vecindad a estructuras críticas, como lo son el sistema óptico, los pares craneales, la hipófisis y el tronco cerebral, las cuales toleran una determinada dosis de radiación.
- El número de isocentros utilizados: el aumento de número de isocentros lleva a un incremento de dosis en las zonas de intersección, denominadas zonas calientes, donde se incrementa la dosis máxima recibida.
- El antecedente de tratamientos previos, principalmente la radioterapia.

En el análisis estadístico se analizaron la clínica pretratamiento, la localización del meningioma, la histología, el antecedente de tratamiento, el diámetro máximo y el volumen del meningioma, el número de isocentros, la isodosis y el diámetro del colimador. Los parámetros con influencia en la elección de la técnica de tratamiento y /o la selección de la dosis de tratamiento fueron la clínica pretratamiento (p=0.017), la localización del meningioma (p=0.009), el diámetro máximo (p=0.000), el volumen (p=0.007), la isodosis (p=0.045), el número de isocentros (p=0.034) y el colimador (p=0.040).

La elección de la técnica de tratamiento y/o selección de la dosis de tratamiento se ve influida por:

1.-La clínica pretratamiento: en los meningiomas asintomáticos es mas frecuente tratarlos con radiocirugía, y los meningiomas con déficit neurológico, con radioterapia estereotáxica fraccionada.

2.- La localización del meningioma. En los meningiomas de convexidad es mas frecuente tratarlos con radiocirugía, y los meningiomas de base de cráneo tratarlos con radioterapia estereotáxica fraccionada.

3.- El diámetro máximo y el volumen del meningioma. En los casos de diámetro inferior a 10 mm la dosis utilizada fue de 14 Gy en todos los casos. Con el incremento del tamaño y el volumen la dosis de tratamiento se reduce. En los meningiomas de > 30 mm de diámetro es mas frecuente tratarlos con radioterapia estereotáxica fraccionada.

4.- La isodosis: para isodosis mayor de 80 se reduce la dosis

5.- El número de isocentros: con el empleo de 2 o más, se reduce la dosis.

6.- El colimador: con el uso colimadores de diámetro mayor a 20 mm, se reduce la dosis de tratamiento.

La histología y el antecedente de tratamiento no tuvieron influencia.

Según la clasificación basada en el diámetro máximo se establecieron cuatro categorías.

Radiocirugía (n=40): TABLA 21

La categoría A supuso el 7.5% de los casos (n=3). La dosis de tratamiento utilizada fue 14 Gy, en el 100% de los casos. La dosis máxima fue de 17.5 y 20 Gy. Los isocentros utilizados fueron 1 y 2; en el 66.7% de los casos se utilizó un solo isocentro (n=2). La isodosis prescrita fue del 80 en el 100% de los casos. El diámetro de los colimadores varió entre 10-15mm.

En el 100% hubo antecedentes de tratamiento, que fue cirugía. En el 66.7% se trató de meningioma benigno (n=2) y en el otro 33.3% meningioma atípico(n=1). El 66.7% se localizó en base de cráneo (n=2) y el otro 33,3% en convexidad (n=1).

TABLA 22. RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS MENINGIOMAS TRATADOS CON RADIOCIRUGÍA

	Localización		Histología			Antec.	Tratº	Dosis	Isodosis	Isocentros
	Base	Convex.	Benigno	Atípico	Malign.	Cirugía	RDT	tratamiento		
Categoría A (n=3)	66.7%	33.3%	66.7%	33.3%		100%		14 Gy	80	1
Categoría B (n=20)	47.4%	52.6%	89.5%%	10.5%		42.1%	10.5%	14 Gy	80	1
Categoría C (n=10)	90%	10%	80%	10%	10%	50%	10%	13 Gy	80	1
Categoría D (n=7)	28.6%	71.4%	85.7%		14.3%	71.4%	14.3%	14 Gy	80	2

La categoría B supuso el 48.7% (n= 19). El rango de dosis de tratamiento fue de 12 - 18 Gy; la dosis de tratamiento mediana fue 14 Gy. En el 15.8% se utilizaron dosis inferiores a 14 Gy (n=3), y en el 22.4% se utilizaron dosis superiores (n=6). El rango de dosis máxima varió entre 15-28.2 Gy; la dosis máxima mediana fue de 17.5 y 17.6 Gy. El número de isocentros utilizados varió entre 1-2; en el 73.7% de los casos se utilizó un solo isocentro (n=14). Las isodosis utilizadas variaron entre 80- 85; en el 84.2% de los casos se utilizo la del 80 (n=16). El diámetro de los colimadores varió entre 15-30 mm, el más utilizado fue el de 17.5 mm.

El 42.1% de los casos recibió tratamiento previo, que fue cirugía (n=8); de estos 2 casos también recibieron radioterapia y otro radiocirugía, lo que supuso el 10.5% respectivamente. En el 89.5% se trató de meningioma benigno y en el 10.5% meningioma atípico (n=2). El 47.4% se localizó en base de cráneo (n=9) y el 52.6% en convexidad (n=10).

La categoría C supuso el 25.6% (n=10). El rango de dosis de tratamiento varió entre 12 y 18.20 Gy; la dosis de tratamiento mediana fue 13 Gy. El rango de dosis máxima fue de 16-32 Gy; la dosis máxima mediana fue de 16.4 Gy. El número de isocentros utilizados varió entre 1-3, en el 50% de los casos se utilizó un solo isocentro (n=5), en el 40% se utilizaron 2 (n=4) y en el 10% 3

(n=1). La isodosis utilizadas variaron entre 73-85, en el 70% de los casos se utilizó la del 80 (n=7). El diámetro de los colimadores variaron entre 15-30mm, y el mas utilizado fue el de 30mm

El 50% de los casos recibió tratamiento previo, que fue cirugía (n=5). En el 80% se trató de meningioma benigno, el 10% meningioma atípico (n=1) y el 10% meningioma maligno (n=1). El 90% se localizó en base de cráneo (n=9) y el 10% en convexidad (n=1).

La categoría D supuso el 17.9% (n=7). El rango de dosis de tratamiento varió entre 10 y 16 Gy; la dosis de tratamiento mediana fue 14 Gy. En el 14.3% se empleó una dosis superior a 14 Gy (n=1) y en el 42.9% inferior a 14Gy (n=3). El rango de dosis máxima varió entre 17.77 y 34.60 Gy. El número de isocentros utilizados varió entre 1-2, en el 71.4% de los casos se utilizaron 2 isocentros (n=5). La isodosis utilizadas variaron entre 80-85, en el 85.7% de los casos se utilizo la del 80 (n=6). Los colimadores variaron entre 15-35mm, y el mas utilizado fue el de 35mm.

El 71.4% de los casos recibió tratamiento previo, que fue cirugía (n=5); de estos 1 caso también recibió radioterapia, el 14.3%. En el 85.7% se trató de meningioma benigno (n=6), y en el 14.3% meningioma maligno (n=1). El 28.6% se localizó en base de cráneo (n=2) y el 71.4% en convexidad (n=5).

El grupo mas frecuente tratado perteneció a la categoría B. La dosis de tratamiento utilizada fue similar en todas las categorías, con un valor mediana de 14 Gy excepto en la categoría C, que fue de 13 Gy. La isodosis de cobertura más frecuente fue en todos las categorías de 80. El numero de isocentros utilizados con mayor frecuencia fue de 1 excepto en la categoría D, en la cual fue 2; se observa que a mayor tamaño se aumenta el numero de isocentros. La localización mas frecuente fue la de base de cráneo en la categoría A y C, en la categoría B no hay un predomino y en la categoría D fue la convexidad. TABLA 22

En el grupo de categoría D la dosis mediana también fue 14 Gy; no se ha reducido a pesar de un tamaño mayor, y podría influir la localización, que fue predominantemente la de convexidad, en la que áreas críticas están lejanas.

En el análisis estadístico se analizaron la clínica pretratamiento, la localización del meningioma, la histología, el antecedente de tratamiento, el diámetro máximo y el volumen del meningioma, el número de isocentros, la isodosis y el diámetro del colimador. Los parámetros con influencia en la selección de la dosis de tratamiento fueron el diámetro máximo (p=0.027), el volumen (p=0.001), la isodosis (p=0.003) y el número de isocentros (p=0.045).

La selección de la dosis de tratamiento se ve influida por:

1.-el diámetro máximo y el volumen del meningioma;

2.-la isodosis utilizada;

3.-el número de isocentros utilizado.

En el 20% de los casos (n=8) se utilizaron dosis superiores a 14 Gy, y en estos casos los criterios fueron:

1) Tamaño: en el 75% de los casos el tamaño fue igual o inferior a 20 mm y la morfología del tumor regular.

2) Localización: el tumor se localizó en un área silente, alejado de estructuras críticas.

3) Número de isocentros igual o inferior a 2: en el 62.5% fue inferior a 2.

El análisis estadístico no reveló ningún parámetro asociado.

En el 35% (n=13) se utilizaron dosis inferiores a 14 Gy, y los criterios empleados fueron:

1) Tamaño: en el 71.4% de los casos el tamaño fue superior a 20 mm.

2) Localización: en el 71.4% el tumor se localizó en base de cráneo próximo o en relación a estructuras críticas.

3) Número de isocentros igual o superior a 2: en el 50% se utilizaron varios isocentros.

4) antecedente de tratamiento: el 14.3% habían recibido radioterapia.

En el análisis estadístico, los parámetros que influyeron en la reducción de la dosis de tratamiento fueron la localización del meningioma (p=0.007), la histología (p=0.030), el antecedente de radioterapia (p=0.007), el diámetro máximo (p=0.006), el volumen (p=0.007) y el colimador (p=0.017).

TABLA 23. CLASIFICACIÓN SEGÚN EL DIÁMETRO

CATEGORÍAS	**Nº casos***	**%**
Categoría A: Diámetro <10mm	-	-
Categoría B: Diámetro entre 10-20mm	9	20.5%
Categoría C: Diámetro > 20-30mm	13	29.5%
Categoría D: Diámetro >30mm	22	50%

*casos tratados con radioterapia estereotáxica fraccionada.

La dosis de tratamiento se reduce, influida por:

- La localización: en los meningiomas de base de cráneo por su proximidad a pares craneales, al quiasma o al tronco, es más probable que se reduzca la dosis para limitar la dosis de radiación en estas estructuras críticas (y evitar que el sistema óptico reciba una dosis superior a 8 Gy y el tronco una dosis superior a 14 Gy).
- La histología: los meningiomas malignos se trataron con una dosis de 12 Gy o inferior.
- El antecedente de tratamiento: con antecedente de radioterapia también se reduce la dosis empleada.
- El tamaño y el volumen del meningioma: al incrementarse el diámetro máximo y/o el volumen se reduce la dosis de tratamiento.
- El colimador: el empleo de colimadores de diámetro mayor a 20 mm es más probable que se reduzca la dosis.

Radioterapia estereotáxica fraccionada (n=44): TABLA 23

La categoría B supuso el 22.2% (n= 9). El rango de la dosis total utilizada varió entre 16-54 Gy. En el 33.3% de los casos (n=3) se utilizaron 50.4 y 52 Gy respectivamente. El rango de la dosis de tratamiento utilizada estuvo entre 2.8-4 Gy/fracción; la dosis de tratamiento mediana fue 1.8 Gy/ fracción. El número de fracciones empleadas varió entre 4-30, en el 33.3% se dieron 26 y

TABLA 24. RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS MENINGIOMAS TRATATOS CON RADIOTERAPIA FRACCIONADA ESTEREOTÁXICA

	Localización		***Histología***			***Antec. Tratº***		***Dosistotal***	***Isodosis***	***Isocentros***
	Base	***Convex.***	***Benig.***	***Atip.***	***Malig***	***Cirugía***	***RDT***	***fracciones***		
Categoría B *(n=10)*	*88.9%*	*11.1%*	*77.7%*	*22.2%*	*0%*	*22.2%*	*11.1%*	*-52Gy 27*	*80*	*1*
Categoría C *(n=13)*	*100%*		*100%*			*23.1%*	*0%*	*54 Gy 28*	*80*	*2*
Categoría D *(n22)*	*68.2%*	*31.8%*	*81.2%*	*18.2%*		*59.1%*	*9.1%*	*50.4 Gy 28*	*80*	*2*

28 sesiones (n=4) respectivamente. El numero de isocentros utilizados varió entre 1 y 3; en el 55.6% se utilizó 1 isocentro (n=5), y en el 33.3% se utilizaron 2 (n=3). La isodosis utilizada fue del 80 en el 100% (n=9). El diámetro de los colimadores variaron entre 10-30mm, y los más utilizados fueron el de 20 y 22.5mm.

En el 33.3% hubo antecedente de tratamiento (n=3), que fue cirugía y un caso también recibió radioterapia, lo que supuso el 11.1%. En el 77.7% se trató de meningiomas benignos (n=7) y en el 22.2% meningioma atípico (n=2). El 88.9% se localizó en base de cráneo (n=8) y el 11.1% en convexidad (n=1).

La categoría C supuso el 28.9% (n=13). El rango de la dosis total varió entre 50.4-54 Gy, la dosis total mediana fue de 54 Gy. El rango de la dosis de tratamiento fue 1.8 – 2 Gy/fracción; la dosis de tratamiento mediana fue 1.8 Gy/ fracción. El número de fracciones empleadas varió entre 26-30, siendo el fraccionamiento 27 y 28 lo mas frecuente (n=4). El numero de isocentros utilizados varió entre 1 y 2, en el 53.8% se utilizaron 2 isocentros (n=7). La isodosis utilizada fue del 80 en el 100%. El diámetro de los colimadores varió entre 10 y 35 mm, y el más utilizado fue el de 30 mm.

En el 30% hubo antecedente de tratamiento previo (n=3), que fue cirugía. El 100% se trató de meningiomas benignos. El 100% se localizó en base de cráneo.

La categoría D supuso el 50% (n=22). El rango de la dosis total utilizada fue 16-66 Gy, la dosis total mediana fue 50.4 Gy. El rango de la dosis de tratamiento fue 1.7-4 Gy/fracción, y la dosis de tratamiento mediana fue de 1.8Gy/fracción. El número de fracciones fue entre 16-33, y el fraccionamiento más frecuente fue 28 sesiones. El numero de isocentros utilizados varió entre 1-3; en el 59.1% de los casos se utilizaron 2 isocentros (n=13). La isodosis empleadas variaron entre el 80- 85; la del 80 fue la más utilizada en el 95.5% (n=21). El diámetro de los colimadores variaron entre 15-40 mm, y los más utilizados fueron el de 30, 35 y 40 mm.

En el 59.1% hubo antecedente de tratamiento previo (n=13), que fue cirugía, y en 2 casos también radioterapia, el 9.1%. El 81.8% se trató de meningioma benigno (n=18), y el 18.2% meningioma atípico (n=4). El 68.2% se localizó en base de cráneo (n=15) y el 31.8% en convexidad (n=7).

El grupo mas frecuente tratado pertenece a la categoría D. No hubo ningún caso de la categoría A. El valor mediana de la dosis de tratamiento fue 1.8 Gy/fracción, en todas las categorías. En la categoría C la dosis total mediana fue de 54 Gy y en la categoría D fue de 50.4 Gy. El número de isocentros utilizados más frecuentemente en la categoría B fue de 1 y en las categorías C y D de 2. La isodosis de cobertura fue de 80, en la mayoría de los casos de todas las categorías. La localización mas frecuente fue la de base de cráneo en todas las categorías. TABLA 24

La radioterapia fraccionada estereotáxica se indica con más frecuencia en tumores grandes, y utiliza con más frecuencia 2 o más isocentros.

En el análisis estadístico se analizaron la clínica pretratamiento, la localización del meningioma, la histología, el antecedente de tratamiento, el diámetro máximo y el volumen del meningioma, el número de isocentros, la isodosis y el colimador. Los parámetros con influencia en la selección de la dosis total fueron la localización (p=0.001), la histología (p=0.012) y el antecedente de radioterapia (p=0.000).

En la selección de la dosis total va a influir:

1.- La localización: en localización próxima a estructuras críticas

2.- El antecedente de tratamiento: antecedente de radioterapia

3.- La histología del meningioma

3.2.2. RESULTADOS

Los resultados se evaluaron conjuntamente, independientemente de la técnica de tratamiento realizada.

3.2.2.1. RESULTADO RADIOLÓGICO

a.- RES*PUESTA Y CONTROL TUMORAL*

Hay tres tipos de respuesta tumoral:

a) Estable: si el tamaño permanece igual sin modificarse;

b) Disminución tumoral: si hay una reducción del diámetro máximo en al menos un 10% comparado con el diámetro del tumor previo al tratamiento[1]

c) Crecimiento tumoral: si hay incremento del tamaño, superior al 10% comparado con el diámetro del tumor previo al tratamiento.

La respuesta tumoral se evalúo cada año, y los resultados fueron los siguientes:

Al 1º año: el tamaño permaneció estable en el 63.8% (n=51); disminución tumoral en el 32.5% (n=26) y crecimiento en el 2.5% (n=2).

Al 2º año: el tamaño permaneció estable en el 48.7% (n=37); disminución del tamaño en el 43.3% (n=33) y crecimiento en el 6.6% (n=5).

Al 3º año: el tamaño permaneció estable en el 52.2% (n=35); disminución en el 43.3% (n=29) y crecimiento en el 3% (n=2).

Al 4º año: el tamaño permaneció estable en el 46.2% (n=24); disminución en el 48.1% (n=25), crecimiento en el 3.8% (n=2).

Se observa que con el tiempo aumenta el porcentaje de respuesta tumoral.

En el análisis estadístico se analizaron el sexo, la localización, la histología, el antecedente de tratamiento, el diámetro, el volumen, la dosis de tratamiento, la isodosis, el isocentro y el colimador. Los parámetros con influencia en la respuesta tumoral fueron el sexo (p=0.005), la localización (p=0.014) y la histología (p=0.023), mientras que ninguna característica de la dosimetría influyó.

La disminución del tamaño tumoral es más frecuente:

1.- Sexo mujer

2.- En la localización de convexidad

3.- Histología: benigno. Únicamente en los meningiomas atípicos y malignos se dio el crecimiento tumoral, y en los dos primeros años en los meningiomas atípicos el porcentaje de disminución fue mas alto, mientras que los meningioma benignos tuvieron un índice de respuesta tumoral mas tardío.

El control tumoral al final del seguimiento fue del 91.7%.

RESULTADOS ESTRATIFICADOS DEL CONTROL TUMORAL

Los resultados de esta serie, estratificados en base a características del paciente, del tumor, y de la dosimetría, fueron los siguientes: TABLA 25

Características del paciente

1.- Edad:

Según la edad se establecieron 2 grupos.

I.- edad menor a 65 años (n= 42): El control tumoral fue del 97.6%

II.- edad igual o mayor a 65 años (n=25). El control tumoral fue del 88%

La diferencia entre los resultados fue estadísticamente significativa para la edad. (t= 0.023)

2.- Sexo:

Según el sexo se establecieron 2 grupos:

I. Mujer (n=48): el control tumoral fue del 95.8%

II. Hombre (n=19): el control tumoral fue del 89.5%

Esta la diferencia no fue estadísticamente significativa (t= 0.684).

Características del tumor

1.- Localización

Según la localización se establecieron 2 grupos:

I. Base de cráneo (n=51): el control tumoral fue del 98%

II. Convexidad (n=21): el control tumoral fue del 76.2%.

La diferencia no fue estadísticamente significativa (t=0.866)

2.-Histología

Según la histología se establecieron 2 grupos:

I. Meningioma benigno (n=62): el control tumoral fue del 100%.

II. Meningioma atípico y maligno (n=10): el control tumoral fue del 40%.

En los tumores atípicos y malignos el control tumoral es inferior a los tumores benignos y la diferencia fue estadísticamente significativa (t= 0.000).

3.- Tratamientos previos

Se establecieron 2 grupos:

I. Antecedente de tratamiento previo (n=34): el control tumoral fue del 82.4%

II. Radiocirugía como 1º tratamiento (n=39): el control tumoral fue del 100%.

En el grupo con la radiocirugía como 1º tratamiento el control tumoral es mayor que en el grupo con cirugía previa y la diferencia no fue significativa estadísticamente (t= 0.225).

4.- Tamaño

Según el tamaño se establecieron 2 grupos:

I. Diámetro igual o menor a 30mm (n=43): el control tumoral fue del 93.6%

II. Diámetro mayor de 30mm (n=25): el control tumoral fue del 88%.

La diferencia no fue estadísticamente significativa (t=0.675).

Características relacionadas con la dosimetría

1.- Dosis de tratamiento

En el grupo se trató con radiocirugía, se establecieron 2 grupos:

I. Dosis mayor o igual a 14Gy (n=22): el control tumoral fue del 90.9%.

II. Dosis < 14Gy (n=11): el control tumoral fue del 90.9%

La diferencia fue estadísticamente significativa (t=0.007).

En el grupo que se trató con radioterapia fraccionada estereotáxica, se establecieron dos grupos

I. Dosis >= 52 Gy (n=22): El control tumoral fue del 95.5%.

II. Dosis < 52 Gy (n=17): El control tumoral fue del 88.2%.

La diferencia no fue estadísticamente significativa (t=0.524)

En el análisis estadístico, se analizaron la edad, el sexo, el diámetro máximo y el volumen tumoral, la localización del meningioma, el antecedente de tratamiento, la dosis de tratamiento, la isodosis y el número de isocentros. Los parámetros con influencia en el resultado (control tumoral) fueron la histología (p=0.005), el antecedente de radioterapia (p=0.000), el antecedente de radiocirugía (p=0.002) y la dosis total (p=0.001).

En el grupo de meningiomas tratados con radiocirugía, los parámetros con influencia en el control tumoral fueron la histología (p=0.023), el antecedente de radioterapia (p=0.000), el antecedente de radiocirugía (p=0.001), el volumen del meningioma (p=0.028) y la dosis de tratamiento (p=0.002).

El control tumoral es más probable en:

1.- Meningiomas benignos.

2.- Meningiomas que no han recibido radioterapia y o radiocirugía previa.

3.- Meningiomas con volumen menor de 4cc.

4.- Meningiomas tratados con dosis de tratamiento superior a 14 Gy.

En el grupo de meningiomas tratados con radioterapia estereotáxica fraccionada, los parámetros con influencia en el control tumoral fueron la localización (p=0.030), y la dosis total (p=0.001).

El control tumoral es más probable en:

1.- Meningiomas de localización en base de cráneo

2.- Meningiomas tratados con dosis menor de 54 Gy.

TABLA25. RESULTADOS DE LOS MENINGIOMAS

	CONTROL TUMORAL
Características del paciente	
EDAD	
<65 años	97.6%
>65 años	88%
SEXO	
Mujer	95.8%
Hombre	89.5%
Características del meningioma	
LOCALIZACIÓN	
Base de cráneo	98%
Convexidad	76.2%
HISTOLOGÍA	
Benigno	100%
Atípico y maligno	40%
ANTECEDEDENTE DE TRATAMIENTO	
Si	82.4%
No	100%
DIÁMETRO MAXIMO	
<30mm	93.6%
>30mm	88%
Características dosimétricas	
DOSIS DE TRATAMIENTO	
>14 Gy	90.9%
< 14 Gy	90.9%
DOSIS TOTAL	
>52 Gy	95.5%
<52 Gy	88.2%

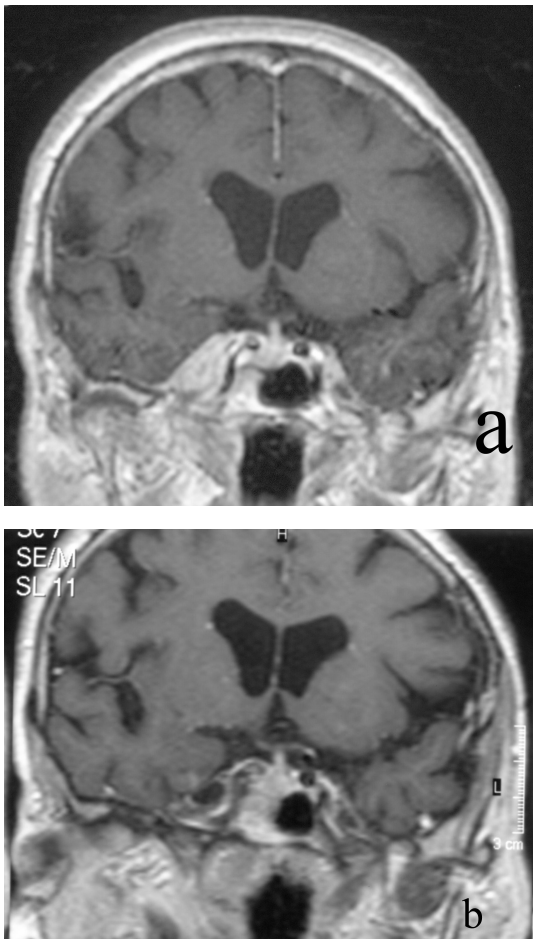


FIGURA 51. a) RM cerebral pretratamiento de meningioma selar. b) RM cerebral postratamiento, en la que se observa importante reducción del tamaño tumoral.

Tabla 26.CLASIFICACIÓN EN LA RESPUESTA RADIOLÓGICA EN LOS MENINGIOMAS

GRADOS	RESPUESTA RADIOLÓGICA	Nº de casos / %
Grado 0	No hay ninguna respuesta radiológica	44 / 57.9%
Grado 1	Perdida de contraste central tumoral	9 / 11.8%
Grado 2	Hiperseñal T_2	4 / 5.3%
Grado3	Hiperseñal T_{2+} captación de contraste en T_1	14 / 18.4%
Grado 4	Respuesta tumoral y en el tejido cerebral concomitante	5/ 6.6%

b.- RESPUESTA RADIOLÓGICA EN LOS MENINGIOMAS

Para evaluar la respuesta radiológica, se empleó una clasificación con una escala de 5 grados y los resultados fueron: grado 0 en el 57.9% de casos (n=44), grado 1 en el 11.8% de casos(n=9); grado 2 en el 5.3% de casos (n=4); grado 3 en el 18.4% de casos (n=14); grado 4 en el 6.6%(n=5). TABLA 26

En conjunto hubo algún tipo de respuesta radiológica en el 42.1% de los casos (n=32).

Tiempo de aparición

El tiempo de aparición de la respuesta radiológica varió entre 1 y 24 meses post-tratamiento, con un tiempo medio de 6 meses(n=17).

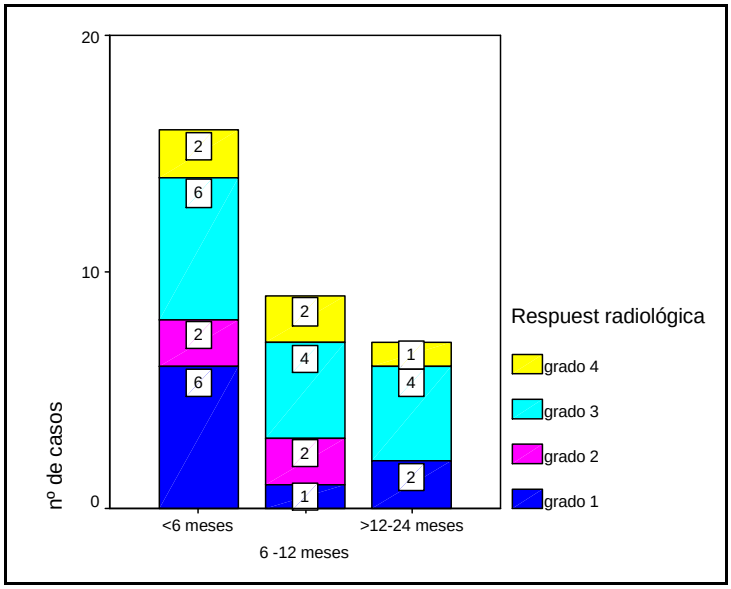
Según el tipo de respuesta radiológica, el tiempo de aparición es el siguiente: FIGURA 52

En la perdida de contraste central tumoral, el tiempo de presentación fue en el 66.7% en los primeros 6 meses (n=6) y en el 11.1% entre 12-24 meses (n=1).

En el edema, el 50% se presentó en los 6 primeros meses (n=2), el 50% entre 6-12 meses(n=2);

En la radionecrosis, el 42.9% ocurrió en los primeros 6 meses (n=6), el 28.6% entre los 6 - 12 meses (n=4) y el 28.6% entre 12-24 meses (n=4), es por lo tanto el tipo de respuesta radiológica de presentación mas tardía.

FIGURA 52. TIEMPO DE APARICIÓN DE LA RESPUESTA RADIOLÓGICA EN LOS MENINGIOMAS



En relación con la clínica radioinducida:

- la perdida de contraste central, en el 87.5% no hubo traducción clínica (n=7), en el 12.5% se asoció a neuropatía (n=1);
- el edema, en el 50% no hubo traducción clínica (n=2), y en el 50% se asoció con clínica que consistió en crisis comiciales (n=2).
- la radionecrosis, en el 30.8% no hubo traducción clínica y en el 76.9% se asoció a alguna forma de clínica: En el 7.7% hubo deterioro de funciones superiores (n=1); en el 7.7% hubo amaurosis unilateral (n=1); en el 7.7% neuropatía (n=1); en el 15.4% déficit motor (n=4); en el 15.4% crisis comiciales (n=3); y en el 23.1% apareció déficit neurológico y crisis comiciales simultáneamente (n=3).

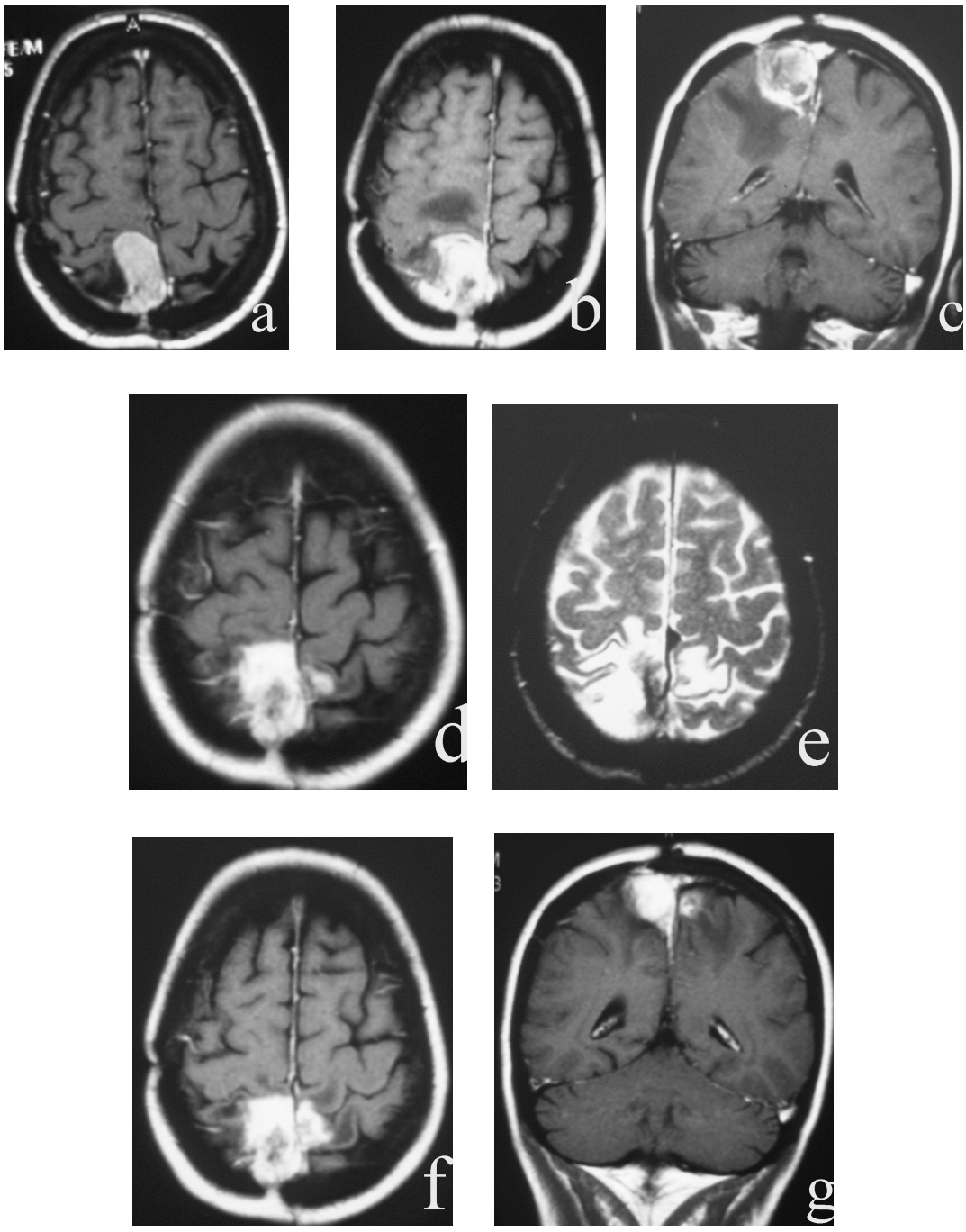


FIGURA 53. ejemplo de respuesta radiológica; a) RM pretratamiento de meningioma parasagital; b) a los 6 meses, RM, corte sagital T_1+ cte con hiposeñal y captación en tejido vecino; c) RM corte coronal ; d) a los 22 meses, RM corte sagital,; e) a los 26 meses, RM corte sagital, en T_2 hiperseñal que se extiende hasta el otro hemisferio; ;f) corte sagital T^1 + cte, g) RM corte coronal a los 26 meses.

En el análisis estadístico se analizaron la clínica pretratamiento, la localización, la histología, el antecedente de tratamiento, la clínica radioinducida, el diámetro máximo, el volumen, la técnica de radiación, la dosis de tratamiento, el número de isocentros, la isodosis y el colimador. Los parámetros con influencia en la respuesta radiológica fueron la histología (p=0.038), la complicación radioinducida (p=0.000) y el colimador (p=0.037).

Hay más probabilidad de que aparezca una respuesta radiológica del parénquima:

1.- si aparece concomitantemente complicación radioinducida,

2.- en los meningiomas benignos,

3.- cuando se utiliza el colimador con diámetro igual o superior a 30 mm.

3.2.2.2. COMPLICACIONES

Al final del seguimiento la respuesta clínica fue la siguiente: el 36% de los casos sin cambios; el 32% mejoría clínica; el 15.4% empeoramiento clínico; y el 5.1% exitus (n=4). En conjunto, en el 68% estado neurológico era estable o mejor.

La mortalidad de esta serie fue a consecuencia de la progresión de la enfermedad u otras causas, pero en ningún caso fue debido al tratamiento en si.

COMPLICACIONES AGUDAS

Las complicaciones agudas son aquellas que aparecen entre las primeras horas al primer mes post-tratamiento.

En esta serie la incidencia de complicaciones agudas fue del 8% (n=6); en el 6.7% hubo alopecia local transitoria (n=5), y en el 1.3% un síndrome vertiginoso (n=1). No hubo casos de cefalea ni nauseas ni vómitos; algunos pacientes refirieron molestias en la región occipital en relación a los pins del arco (hipoestesia occipital pero no dolor intenso). FIGURA 54

FIGURA 54. COMPLICACIONES AGUDAS EN LOS MENINGIOMAS

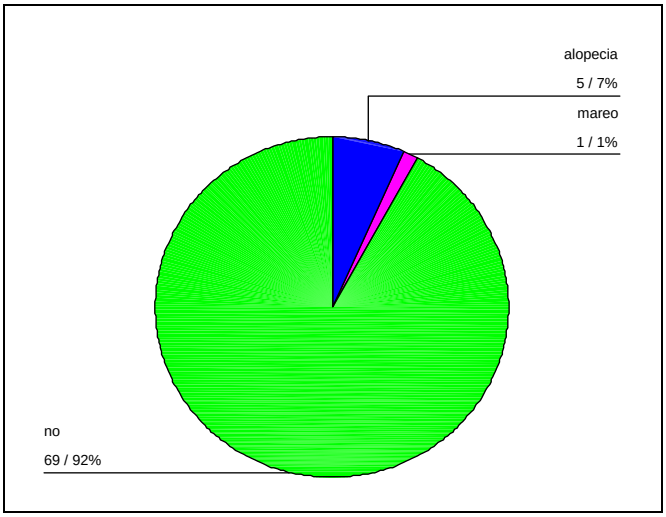


FIGURA 55. COMPLICACIONES RADIOINDUCIDAS EN LOS MENINGIOMAS

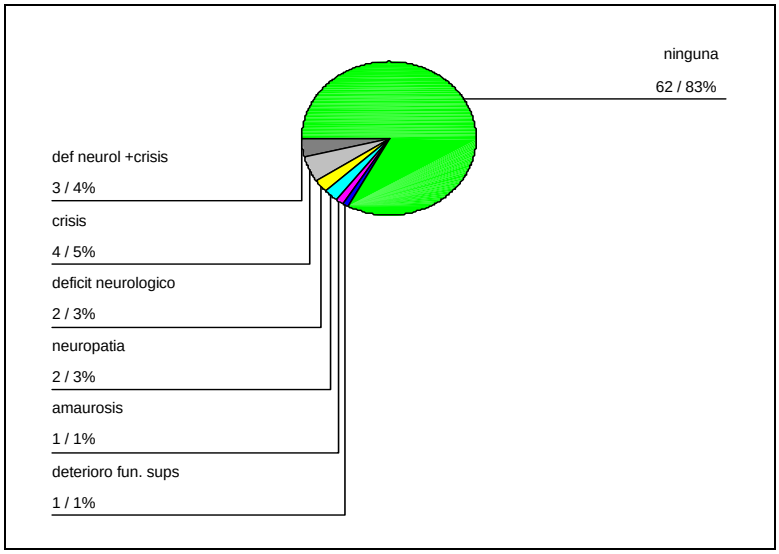
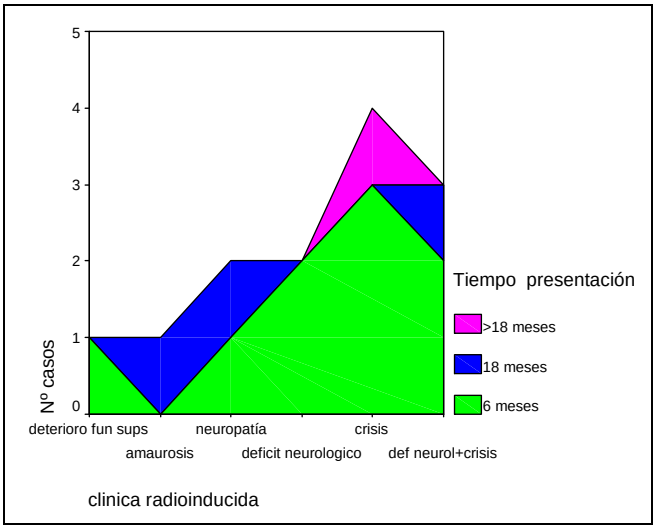


FIGURA 56. RELACIÓN CLÍNICA-TIEMPO DE PRESENTACIÓN DE LAS COMPLICAIONES RADIOINDUCIDAS EN LOS MENINGIOMAS



Con el intento de minimizar las complicaciones agudas, se pauta tratamiento con dexametasona y prometazina profilácticamente 24 horas antes del tratamiento, hasta 1 mes en pauta descendente.

COMPLICACIONES RADIOINDUCIDAS

Las complicaciones radioinducidas se definieron como un deterioro clínico o neurológico sin que hubiese datos de progresión tumoral en las imágenes de RM[163,314].

En esta serie en conjunto, el índice de complicaciones radioinducidas fue un 16.9% (n=13), y consistieron en: FIGURA 55

- en el 1.3% deterioro de funciones superiores (n= 1),
- en el 1.3%, amaurosis de OI (n= 1);
- en el 2.6%, neuropatía (n=2), hipoestesia facial y paresia facial + hipoestesia facial, respectivamente,
- en el 2.6%, déficit neurológico (n=2).
- en el 5.2%, crisis comiciales(n=4);
- en el 3.9%, se dieron conjuntamente déficit neurológico y crisis (n=3).

La complicación mas frecuente de esta serie fue la crisis comicial, seguida del déficit neurológico. El principal déficit neurológico fue déficit motor.

El tiempo de presentación varió entre 6 y 24 meses, con un tiempo medio de 6 meses.

El tiempo de resolución: en 8 casos este deterioro neurológico fue transitorio (9.5%), con un tiempo de resolución entre 6 y 18 meses, con un tiempo medio de mas de 18 meses para su resolución; en 1 caso se produjo exitus (1,2%), y en los 4 casos restantes la clínica fue permanente (el 3.5%). FIGURA56

En todos los casos los pacientes recibieron tratamiento con corticoides y un estricto seguimiento de imagen. En todos los pacientes en los estudios de neuroimagen se observo edema perilesional, y en 7 casos imagen de radionecrosis.

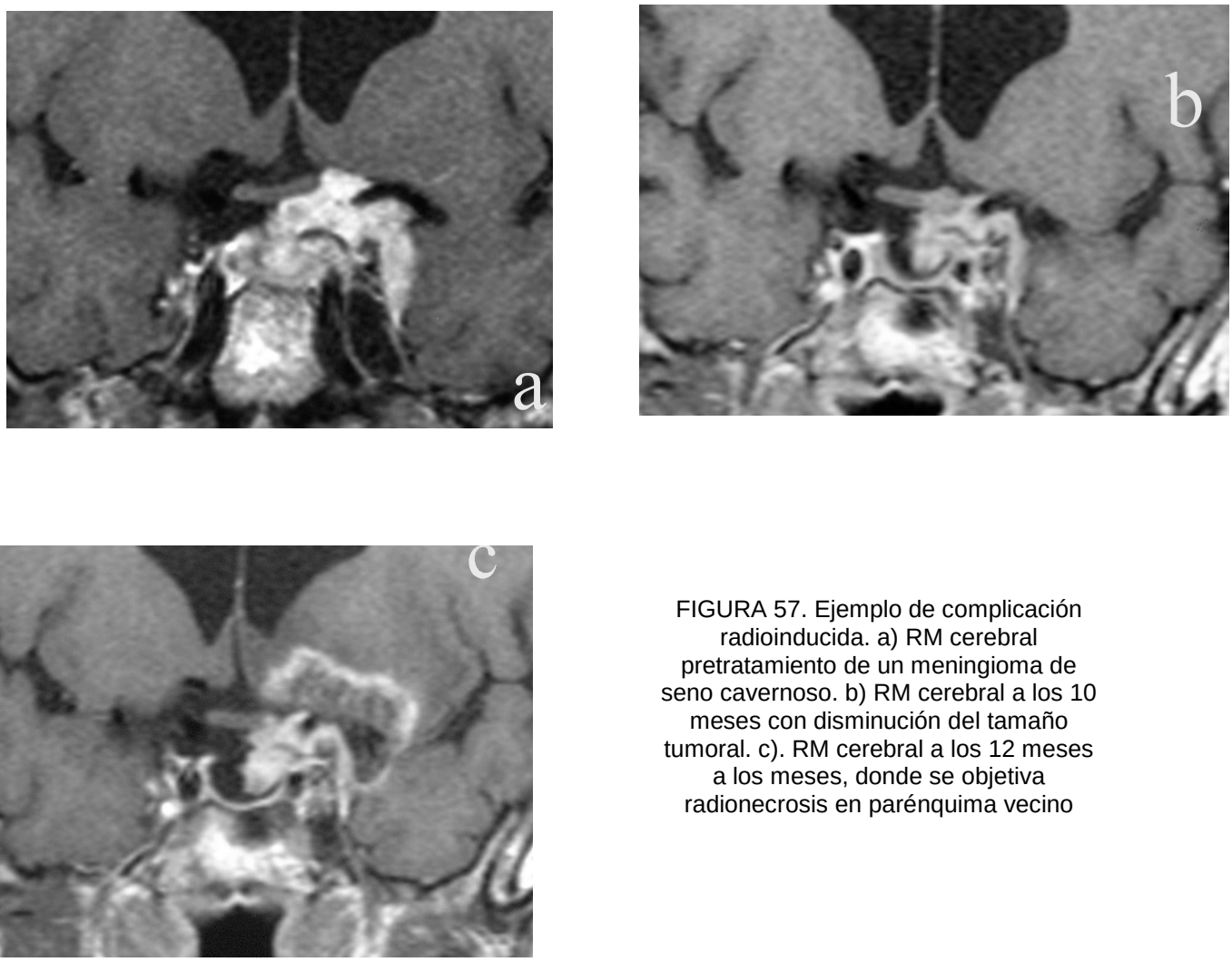


FIGURA 57. Ejemplo de complicación radioinducida. a) RM cerebral pretratamiento de un meningioma de seno cavernoso. b) RM cerebral a los 10 meses con disminución del tamaño tumoral. c). RM cerebral a los 12 meses a los meses, donde se objetiva radionecrosis en parénquima vecino

Descripción de los casos:

Caso 1: mujer de 81 años, con un meningioma paraselar recidivado, que se trató con radioterapia fraccionada estereotáxica, con una dosis total de 54 Gy. Esta paciente a los 6 meses post-tratamiento presentó deterioro de funciones superiores y hemiparesia. En la RM cerebral se observó un extenso edema en parénquima vecino. El deterioro continuó progresando y se produjo el exitus a los 12 meses. No quedó bien aclarado si fue por historia natural o debido a complicación radioinducida

Caso 2: mujer de 46 años, con un meningioma parasagital, tratada con radiocirugía, recibió una dosis de tratamiento de 16 Gy y se usaron 2 isocentros. A los 6 meses presentó crisis y paresia de miembro inferior izquierdo, a los 24

meses apareció también hipoestesia en hemicuerpo izquierdo. En la RM cerebral se observo radionecrosis perilesional extensa. Las crisis y la paresia se resolvieron a los 24 meses pero a los 36 meses persiste la hipoestesia. La imagen radiológica se resolvió a los 36 meses.

Caso 3: hombre de 83 años, con un meningioma parasagital, tratado con radiocirugía recibió una dosis de 14 Gy y se usaron 2 isocentros. A los 6 meses presentó crisis motoras que se resolvieron a los 18 meses. En la RM cerebral se observó radionecrosis peritumoral, de comienzo a los 6 meses y se resolvió a los 30 meses.

Caso 4: mujer de 65 años, con un meningioma parasagital, tratada con radiocirugía recibió una dosis de 12 Gy y 2 isocentros. A los 6 meses presentó hemiparesia, que se resolvió a los 24 meses. En la RM cerebral se observó radionecrosis perilesional, de inicio a los 6 meses y la respuesta radiológica se resolvió a los 30 meses.

Caso 5: mujer de 54 años, con un meningioma tentorial derecho, tratada con radiocirugía recibió una dosis de tratamiento de 14 Gy y con un solo isocentro. A los 18 meses presentó hipoestesia facial. En la RM cerebral se observó radionecrosis en el tronco a los 18 meses, y posteriormente mejoró en los siguientes meses.

Caso 6: hombre de 48 años con un meningioma del seno cavernoso, tratado con radioterapia fraccionada estereotáxica recibió una dosis total de 50.4 Gy. A los 18 meses presentó déficit visual, que consistió en disminución de agudeza visual y evolucionó hasta amaurosis en ojo izquierdo en 6 meses. En la RM cerebral se observó edema a los 12 meses y posteriormente radionecrosis en región temporal que incluyó la cintilla óptica (y también en el nervio óptico). Al cabo de 1 año la respuesta radiológica se resolvió pero el déficit visual no mejoró. FIGURA 57

Caso 7: hombre de 55 años con un meningioma parasagital, tratado con radioterapia fraccionada estereotáxica recibió una dosis total de 50.4 Gy. A los 18 meses presentó hemiparesia y crisis. La hemiparesia se resolvió a los 36 meses, mientras que continúa con crisis con una frecuencia de 1/mes. En la RM se observo radionecrosis extensa perilesional de comienzo a los 18 meses y a los 36 meses había una gran mejoría aunque persiste hiperseñal.

Caso 8: mujer de 78 años con un meningioma parasagital, tratada con radioterapia estereotáxica fraccionada recibió una dosis total de 50.4 Gy. A los 6 meses presentó paraparesia de predominio izquierdo que se resolvió a los 24 meses. En la RM cerebral se observó a los 6 meses pérdida de contraste central y a los 12 meses radionecrosis perilesional, que aunque mejoró aun persistía a los 30 meses.

Caso 9: hombre de 60 años con un meningioma del ala esfenoidal, tratado con radioterapia estereotáxica fraccionada recibió una dosis total de 66 Gy. A los 24 meses presentó una crisis comicial. En la RM cerebral se observó radionecrosis a los 18 meses.

Caso 10: mujer de 75 años con un meningioma parasagital, tratada con radioterapia estereotáxica fraccionada recibió una dosis total de 54 Gy. A los 6 meses presentó hemiparesia derecha y crisis. En la RM cerebral se observó radionecrosis perilesional de comienzo a los 12 meses.

Caso 11: hombre de 49 años con un meningioma de ángulo pontocerebeloso tratado radioterapia fraccionada estereotáxica recibió una dosis total de 54 Gy. A los 6 meses presentó paresia facial 2/6 y dolor en territorio del V2, y a los 18 meses había recuperado la paresia aunque persistía la hipoestesia facial. En la RM cerebral se observó a los 6 meses únicamente disminución de contraste central tumoral, y que persistía a los 18 meses.

Caso 12: mujer de 36 años con un meningioma del seno cavernoso, tratada con radioterapia estereotáxica fraccionada recibió una dosis total del 52.7 Gy. A los 6 meses presentó crisis comicial con buen control, y en la RM cerebral se observó edema perilesional a los 6 meses y a los 12 persistía, aunque ya presentó más crisis.

En el análisis estadístico se analizaron la clínica previa, el antecedente de tratamiento, la localización del meningioma, la aparición de respuesta radiológica en parénquima, la histología, el diámetro máximo y el volumen del meningioma, la dosis de tratamiento, la isodosis, el número de isocentros y el colimador. Los parámetros con influencia en la aparición de una complicación radioinducida fueron la localización del tumor ($p=0.050$), la respuesta radiológica ($p=0.000$) y dentro de ésta la radionecrosis ($p=0.000$).

La aparición de una complicación radioinducida es más probable:

1.- Según la localización: la localización parasagital y la paraselar, son las localizaciones con mayor asociación con la clínica radioinducida. En los meningiomas de base de cráneo es más probable el desarrollo de neuropatía; en los meningiomas de convexidad es mas frecuente el deterioro neurológico y la crisis comicial.

2.- La presencia de respuesta radiológica del parénquima: la radionecrosis fue la respuesta radiológica que apareció presente en todas las formas de complicaciones.

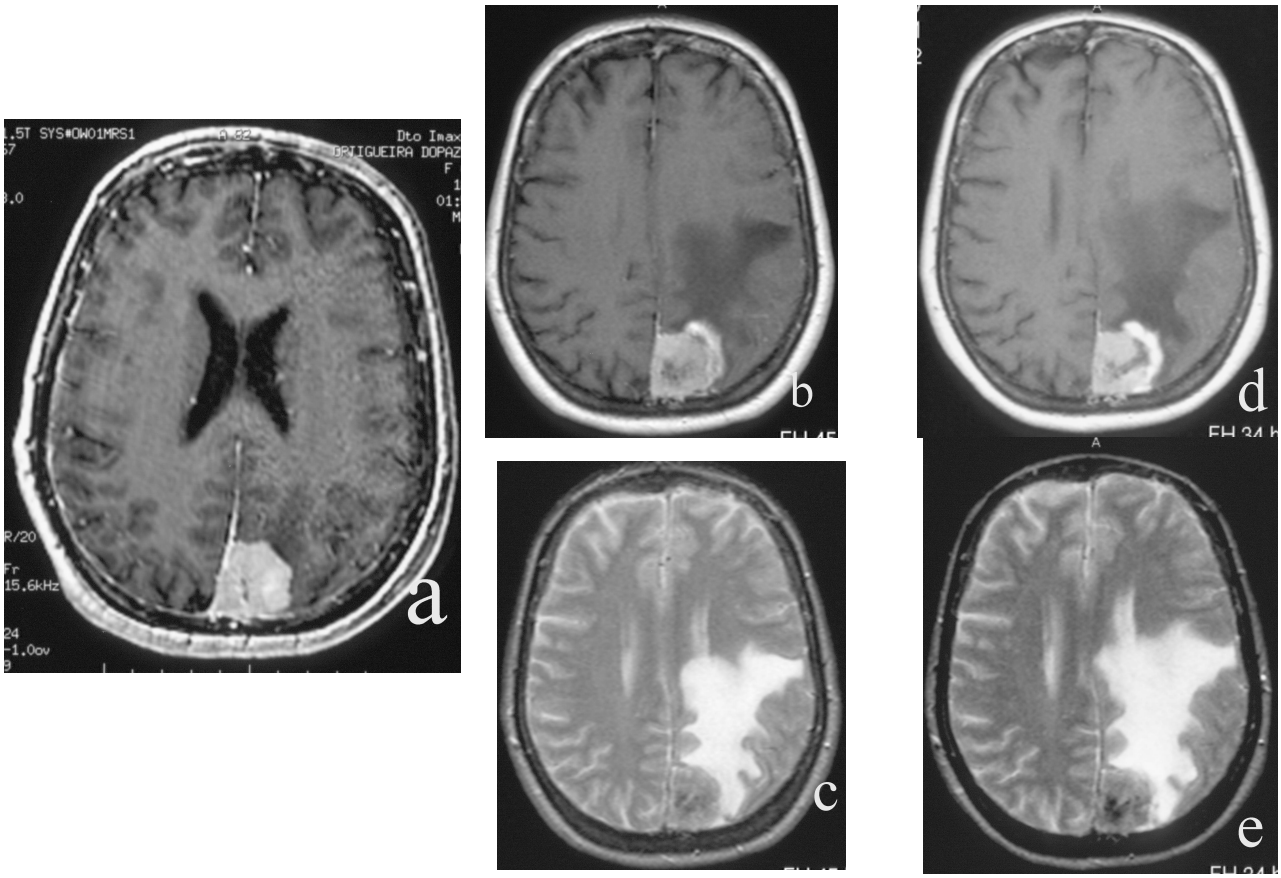


FIGURA 58. Ejemplo de complicación radioinducida. a) RM pretratamiento de un meningioma parasagital; a los 4 meses: b) en la RM T_1con contraste existe captación y c) RM T_2 existe hiperseñal; a los 10 meses d) en RM T_1con contraste persiste captación y e)en la RM T_2 persiste hiperseñal.

3.2.3. FRACASO DE TRATAMIENTO

El crecimiento tumoral fue del 9,1% (n=7), que ocurrió en 3 pacientes. El tiempo de crecimiento osciló entre 12 y 36 meses. En todos los casos se trató de meningiomas con histología atípica o maligna; en el caso de meningioma maligno la recidiva fue la más precoz, a los 12 meses. En los otros casos eran meningiomas atípicos y el tiempo fue más tardío.

Descripción de los casos

Caso 1: hombre de 71 años, con meningiomas múltiples de localización en convexidad y parasagital, previamente tratados con cirugía y radioterapia. La histología fue de meningioma maligno. Se trataron dos lesiones, con radiocirugía. El meningioma de localización parasagital recibió una dosis de tratamiento de 10 Gy y el meningioma de localización en convexidad recibió 12 Gy. La evolución fue mala, a los 6 meses había empeoramiento clínico y la RM cerebral demostró crecimiento y edema de las lesiones sugestivo de progresión tumoral. A 24 meses abandonó el seguimiento por severo deterioro neurológico.

Caso 2: hombre de 54 años, con meningioma múltiple de localización en convexidad derecha. Se había tratado con cirugía de un meningioma del ala esfenoidal. La histología fue meningioma atípico. Se realizó radioterapia fraccionada estereotáxica sobre los restos tumorales, con dosis total de 50.4Gy. Durante el seguimiento se objetiva el crecimiento de 2 nuevas lesiones de convexidad, que se tratan con radiocirugía, y reciben dosis de tratamiento de 14 Gy respectivamente. Estas lesiones en los primeros meses disminuyeron de tamaño, pero a los 24 meses postratamiento se objetiva crecimiento y posteriormente desarrolló hemorragia e hidrocefalia por lo que recibió tratamiento quirúrgico de nuevo.

Caso 3: mujer de 77 años, con un meningioma atípico de convexidad temporal, que se trató con cirugía y radioterapia. Sobre recidiva tumoral se realiza radiocirugía con dosis de tratamiento de l6 Gy, sobre dos lesiones. El tumor permanece sin modificarse el tamaño; a los 18 meses se objetiva crecimiento tumoral en los márgenes tumorales y se propone radioterapia fraccionada que

se realiza 24 meses del tratamiento radioquirúrgico. En los siguientes 24 meses se objetiva crecimiento tumoral.

El número de casos es muy pequeño para extraer conclusiones pero la histología aparece como el único factor relacionado con el crecimiento tumoral. En el caso 1 la dosis utilizada era inferior a 14 Gy.

3. 3. RESULTADOS EN LOS SCHWANNOMAS VESTIBULARES

TABLA 27. CLASIFICACIÓN SEGÚN EL DIÁMETRO EN SCHWANNOMAS VESTIBULARES TRATADOS CON RADIOCIRUGÍA

CATEGORÍAS	**Nº casos**	**%**
Categoría A: Diámetro <10mm	11	16.7%
Categoría B: Diámetro entre 10-20mm	44	66.7%
Categoría C: Diámetro > 20-30mm	11	16.7%
Categoría D: Diámetro >30mm	-	-

3.3.1. DOSIMETRIA: variaciones de la dosis según la técnica y diámetro.

Para la elección de la técnica de tratamiento y/o selección de la dosis de tratamiento los criterios que se utilizaron fueron:

- El tamaño: la mayoría de los schwannomas vestibulares aceptados son menores de 35mm.
- La proximidad a estructuras críticas como el tronco cerebral.
- La isodosis
- El número de isocentros utilizados: se procura 1 o 2 isocentros como máximo.

En el análisis estadístico se analizaron la clínica pretratamiento, el antecedente de tratamiento, el diámetro máximo y el volumen del schwannoma vestibular, el número de isocentros, la isodosis y el diámetro del colimador. Los parámetros con influencia en la elección de la técnica de tratamiento y/o de la dosis de tratamiento fueron la clínica pretratamiento (p=0.015), el diámetro máximo (p=0.000), el volumen (p=0.000) y el colimador (p=0.000).

La elección en la técnica de tratamiento y/o la dosis de tratamiento se ve influida por:

1.- Clínica pretratamiento: en los tumores asintomáticos o con hipoacusia es mas frecuente tratarlos con radiocirugía, mientras que los tumores que presentan síndrome vestibular es mas frecuente que se traten con radioterapia estereotáxica fraccionada.

2.-El tamaño y el volumen tumoral: en tumores con tamaño superior a 30 mm se tratan con radioterapia estereotáxica fraccionada.

3.- El colimador utilizado: en radiocirugía se utilizan colimadores inferiores a 25 mm, y en radioterapia estereotáxica fraccionada también se utilizan colimadores mayores.

El principal criterio para escoger una técnica u otra es el tamaño grande (diámetro mayor >30mm).

Según la clasificación basada en el diámetro máximo se establecieron 4 categorías.

Radiocirugía (n=66): TABLA 27

El diámetro estuvo comprendido entre 4 y 27 mm, con un diámetro medio de 15.73 mm. El volumen estaba entre 0.04 y 8.82cc, con un volumen medio de 1.60cc.

La categoría A supuso el 16.7% de los casos (n= 11). El rango de dosis de tratamiento fue de 12 a14 Gy, y la dosis de tratamiento mediana fue 12 Gy. El rango de dosis máxima fue de 15 a 18.50 Gy, y la dosis máxima mediana fue 15 Gy. En el 100% de los casos se utilizó un solo isocentro. La isodosis utilizadas variaron entre 70 y 80, en el 90.9% se utilizó la isodosis del 80 (n=10). En 9.1% de los casos recibió tratamiento previo (n=1), que fue cirugía. El 63.6% presentó hipoacusia (n=7).

TABLA 28. RESUMEN DE LAS CARACTERISTICAS DE LOS SCHWANNOMAS VESTIBULARES TRATATOS CON RADIOCIRUGÍA

	Antecedente de tratº		Dosis	Isodosis	isocentros
	Cirugía	RDT	tratamiento		
Categoría A (n=11)	9.1%		12 Gy	80	1
Categoría B (n=44)	13.6%		12 Gy	80	1
Categoría C (n=11)	9.1%		12 Gy	80	1

La categoría B supuso el 66.7% de los casos (n=44). El rango de dosis de tratamiento fue de 11.5 a 14 Gy, y la dosis de tratamiento mediana fue 12 Gy. El rango de dosis máxima fue de 14.40 a 23 Gy, y la dosis máxima mediana fue 15 Gy. El número de isocentros utilizados varió entre 1 a 4, en el 81.8% de los casos se utilizó un isocentro (n=36). La isodosis utilizada varió entre 70 y 80, en el 90.9% se utilizó la isodosis del 80 (n=40).

En el 13.6% recibió tratamiento previo (n=6), que fue cirugía. Solo el 13.6% estaba asintomático (n=6), y el 70.5% presentaba deterioro auditivo (n=31).

La categoría C supuso el 16.7% de los casos (n=11). El rango de dosis de tratamiento fue de 11.2 a 14 Gy, y la dosis de tratamiento mediana fue 12 Gy. El rango de la dosis máxima fue de 14 a 32.10 Gy, y la dosis máxima mediana fue 15 Gy. El número de isocentros varió entre 1 a 3, en el 45.5% de los casos se utilizó un isocentro (n=5) y en otro 45.5% se utilizaron 2 isocentros (n=5). La isodosis prescrita fue de 80 en el 100% de los casos.

En el 9.1% recibió tratamiento previo (n=1), que fue cirugía. Solo el 9.1% estaba asintomático (n=1), y en el 72.8% presentaba deterioro auditivo (n=8).

El grupo más numeroso perteneció a la categoría B. No hubo ningún caso tratado con un diámetro mayor superior a 30 mm. La dosis de tratamiento utilizada fue similar en todas las categorías, el valor mediana ha sido 12 Gy. La isodosis de cobertura más frecuente fue en todas las categorías de 80.

TABLA 29. CLASIFICACIÓN SEGÚN EL DIÁMETRO EN SCHWANNOMAS VESTIBULARES TRATADOS CON RADIOTERAPIA FRACCIONADA ESTEREOTÁXICA

	Nº casos	**%**
Categoría A: Diámetro <10mm	0	-
Categoría B: Diámetro entre 10-20mm	0	-
Categoría C: Diámetro > 20-30mm	7	63.6%
Categoría D: Diámetro >30mm	4	36.4%

El numero de isocentros utilizados es de uno en la mayoría de los casos excepto en la categoría C, en la que se observa que se utilizan dos isocentros en el mismo número de casos que en los que se utiliza uno; se observa que a mayor tamaño se aumenta el numero de isocentros. TABLA 28, FIGURA 59
A diferencia de los meningiomas, en este grupo al aumentar el diámetro mayor no se disminuye la dosis de tratamiento.

En el análisis estadístico se analizaron la clínica pretratamiento, la localización, el antecedente de tratamiento, el diámetro máximo, el volumen, el número de isocentros, la isodosis y el colimador. Ninguno de los parámetros resultó influir en la selección de la dosis de tratamiento.

Radioterapia estereotáxica fraccionada (n=11): TABLA 29

El tamaño estuvo comprendido entre 21 y 48 mm, con un tamaño medio de 30.73. El volumen estuvo entre 1.37 y 25.09 cc, con un volumen medio de 9.76 cc.

La categoría C supuso el 63.6% de los casos (n=7). El rango de la dosis total fue de 45 a 54 Gy, y la dosis total mediana fue 54 Gy. El rango de la dosis de tratamiento fue de 1.8 a 2 Gy/fracción, y la dosis de tratamiento mediana fue 1.8 Gy/ fracción. El número de fracciones varió entre 20 a 30, y el valor mediana fue 25. El numero de isocentros varió entre 1 y 2, en el 85.7% se utilizó un isocentro (n=6). La isodosis utilizada fue del 80 en el 100% (n=7).

En el 28.6% hubo antecedente de tratamiento (n=2), que fue cirugía.

TABLA 30. RESUMEN DE LAS CARACTERISTICAS DE LOS SCHWANNOMAS VESTIBULARES TRATATOS CON RADIOTERAPIA FRACCIONADA ESTEREOTAXICA

	Antecedente de tratam.		Dosis total	Isodosis	Isocentros
	Cirugía	RDT	Fracciones		
Categoría C	28.6%	0%	54 Gy	80	1
(n=7)			25		
Categoría D	0%	0%	41.5- 54Gy	80	2
(n=4)			15-28		

El 28.6% estaba asintomático (n=2), y el 58.2% presentaba deterioro auditivo(n=4).

La categoría D supuso el 36.4% (n=4). El rango de la dosis total fue de 41.5 a 54 Gy, no hubo ningún valor mas frecuente que otro. El rango de dosis de tratamiento fue de 1.8 a 2.9 Gy/fracción, y la dosis de tratamiento mediana fue 1.8 Gy/fracción. El número de fracciones fueron 15, 20, 27 y 28 respectivamente. El numero de isocentros varió entre 2 a 4, en el 50% se utilizaron dos isocentros (n=2). La isodosis utilizada fue del 80 en el 100% (n=4).

No hubo ningún caso con antecedente de tratamiento. El 100% presentaba deterioro auditivo

El grupo más numeroso perteneció a la categoría C. No hubo ningún caso tratado con un tamaño menor de 20mm. En la categoría C la dosis total mediana fue de 54 Gy y en la categoría D cada caso se trató con una dosis total diferente. El valor mediana de la dosis de tratamiento fue 1.8Gy/fracción en todas las categorías. El numero de isocentro utilizado más frecuentemente en la categoría C fue uno y en la categoría D de dos. La isodosis de cobertura fue de 80 en todos los casos. TABLA 30, FIGURA 60

La radioterapia fraccionada estereotáxica se utiliza en tumores de mayor tamaño. Los criterios principales para la selección de dosis total y de tratamiento son el tamaño, el volumen, la proximidad a pares craneales y/o

FIGURA 59. DOSIMETRÍA DE LOS SCHWANNOMAS VESTIBULARES TRATADOS CON RADIOCIRUGÍA

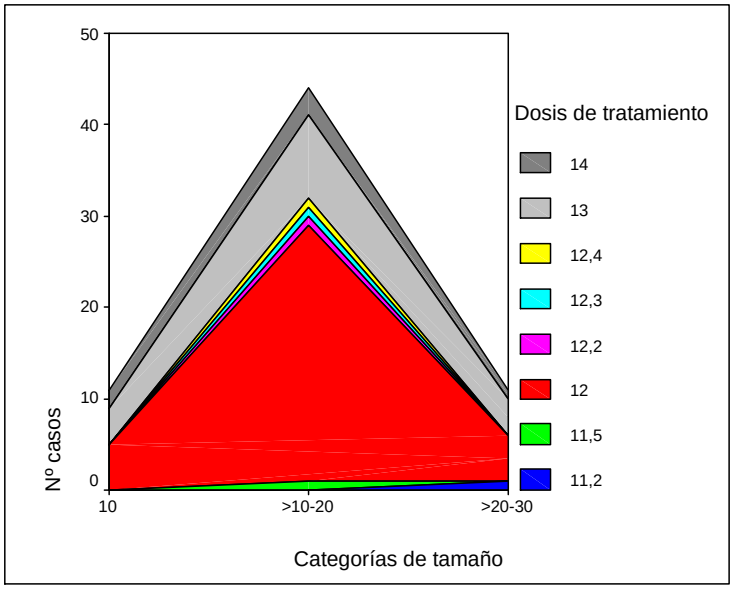
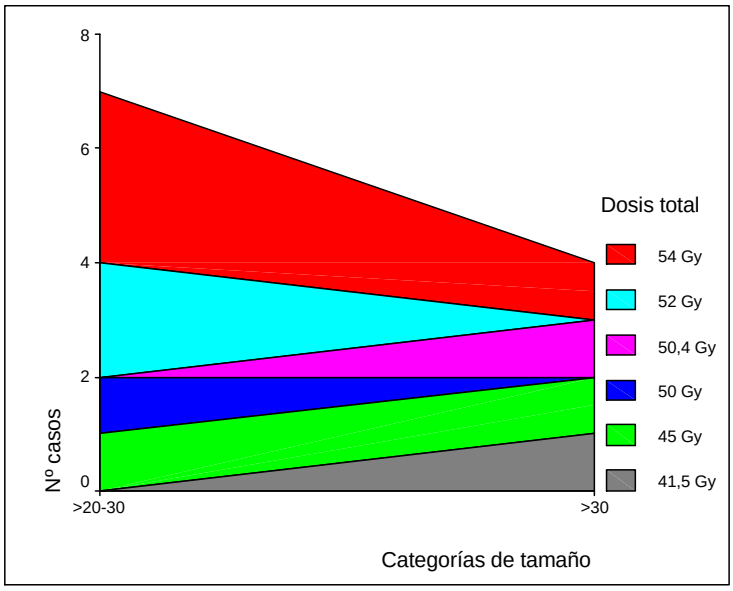


FIGURA 60. DOSIMETRÍA DE LOS SCHWANNOMAS VESTIBULARES TRATADOS CON RADIOTERAPIA FRACCIONADA ESTEREOTÁXICA



tronco, el numero de isocentros y la dosis de cobertura; otros criterios menores son la clínica pretratamiento, el antecedente de tratamiento.

En el análisis estadístico se analizaron la clínica pretratamiento, la localización, el antecedente de tratamiento, el diámetro máximo, el volumen, el número de isocentros, la isodosis y el colimador. Los parámetros con influencia en la selección de la dosis total fue el número de isocentros (p=0.020).

La dosis total se reduce al aumentarse el número de isocentros.

3.3.2. RESULTADOS

3.3.2.1. RESULTADO RADIOLÓGICO

a.- RESPUESTA Y CONTROL TUMORAL

Hay tres tipos de respuesta tumoral:

a) Estable: si el tamaño permanece igual sin modificarse;

b) Disminución tumoral: si hay una disminución de 1mm en el diámetro mayor del tumor respecto al tamaño antes del tratamiento. Otros autores consideran disminución del tamaño si había una reducción de al menos 2mm.

c) Crecimiento tumoral: si hay incremento del tamaño al menos 1 mm en el diámetro mayor respecto al tamaño antes del tratamiento.

En esta serie la respuesta tumoral en conjunto fue la siguiente:

Al 1º año: en el 45.9% el tamaño permaneció estable (n=34); en el 54.1% hubo disminución tumoral (n=40).

Al 2º año: en el 24.1% el tamaño permaneció estable (n=15); en el 76.8% hubo disminución del tamaño (n=53); y en el 1,4 % hubo crecimiento (n=1).

Al 3º año: en el 17.9% el tamaño permaneció estable (n=12); en el 80.6% hubo disminución (n=54), y en el 1.5% hubo crecimiento (n= 1).

Al 4º año: en el 16.7% permaneció estable (n=11); en el 81.8% hubo disminución (n=54), y en el 1.5% hubo crecimiento (n=1).

La respuesta tumoral observada es progresiva en el tiempo.

En el primer año no hubo ningún caso de crecimiento tumoral.

El control tumoral al final del seguimiento fue del 98.6%.

RESULTADOS ESTRATIFICADOS DEL CONTROL TUMORAL

Los resultados de esta serie, estratificados en base a características del paciente, del tumor, y de la dosimetría, fueron los siguientes: TABLA 31

Características del paciente

1.- Edad:

Según la edad se establecieron 2 grupos.

I.- edad menor a 65 años (n= 50): El control tumoral fue del 98%

II.- edad igual o mayor a 65 años (n=19). El control tumoral fue del 100%

En el grupo con edad mayor de 65 años el control tumoral es mejor que en el grupo de edad menor de 65 años y esta diferencia no es estadísticamente significativa. (t=0.985)

2.- Sexo:

Según el sexo se establecieron 2 grupos:

I. Mujer (n=38): el control tumoral fue del 100%

II. Hombre (n=31): el control tumoral fue del 96.8%

En el grupo de la mujer el control es mejor que en el del hombre, y los casos de crecimiento se dieron en el grupo de hombre. Esta diferencia fue estadísticamente significativa (t= 0.080).

Características del tumor

1.- Tratamientos previos

Se establecieron 2 grupos:

I. Antecedente de tratamiento (n=9): el control tumoral fue del 100%

II. Radiocirugía fue el tratamiento de elección (n=60): el control tumoral fue del 98.3%.

En el grupo con antecedente de cirugía el control tumoral fue algo mayor que en el grupo con radiocirugía sola, pero no se trató de una diferencia significativa estadísticamente (t=0.623).

2.- Tamaño

Según el tamaño se establecieron 2 grupos:

I. Diámetro igual o menor a 30mm (n=67): el control tumoral fue del 98.5%

II. Diámetro mayor de 30mm (n=5): el control tumoral fue del 100%.

El control tumoral resultó algo mayor en el grupo de diámetro mayor de 30mm, pero no se trató de una diferencia significativa (t=0,578).

TABLA 31. RESULTADOS EN LOS SCHWANNOMAS VESTIBULARES

	CONTROL TUMORAL
Características del paciente	
EDAD	
<65 años	*98%*
>65 años	*100%*
SEXO	
Mujer	*100%*
Hombre	*96.8%*
Características del schwannoma	
ANTECEDEDENTE DE TRATAMIENTO	
Si	*100%*
No	*98.3%*
DIÁMETRO MAXIMO	
>30mm	*100%*
<30mm	*98.5%*
Características dosimétricas	
DOSIS DE TRATAMIENTO	
>12 Gy	*98.3%*
< 12 Gy	*100%*
DOSIS TOTAL	
>52 Gy	*100%*
<52 Gy	*100%*

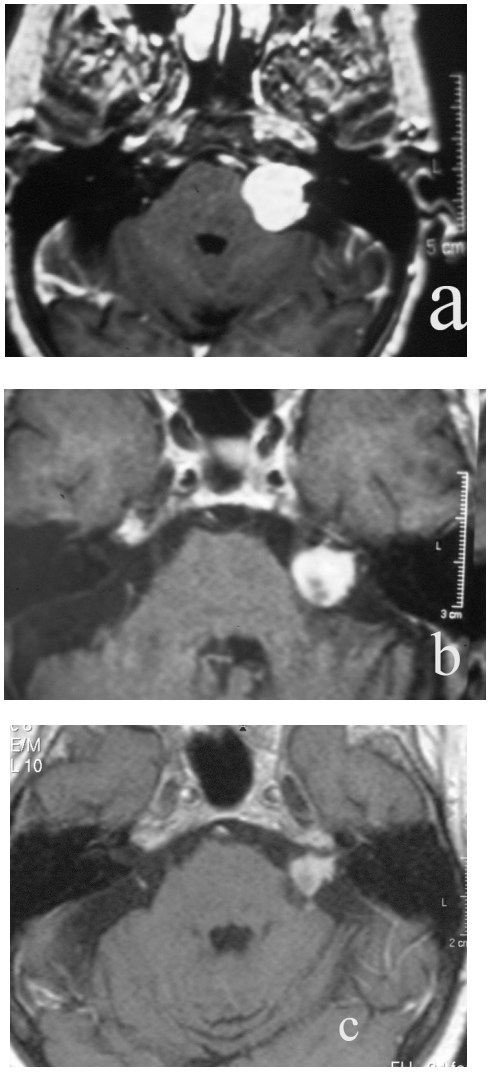


FIGURA 61. a) RM cerebral pretratamiento de schwannoma vestibular izquierdo; b) RM cerebral a los 2 años, se objetiva disminución de tamaño; c) RM cerebral a los 4 años, con mayor reducción de tamaño

Características relacionadas con la dosimetría

1.- Dosis de tratamiento

En el grupo se trató con radiocirugía, se establecieron 2 grupos:

I. Dosis mayor o igual a 12 (n=60): el control tumoral fue del 98.3%.

II. Dosis < 12Gy (n=2): el control tumoral fue del 100%

El control tumoral resultó algo mayor en el grupo que recibe dosis menor a 12 Gy pero no se trató de una diferencia estadísticamente (t= 0.632)

En el grupo que se trató con radioterapia fraccionada estereotáxica, se establecieron dos grupos

I. Dosis >= 52 Gy (n=4): El control tumoral fue del 100%.

II. Dosis < 52 Gy (n=2): El control tumoral fue del 100%.

En el análisis estadístico no se revelo una diferencia significativa (t=0.721)

b.- RESPUESTA RADIOLÓGICA DEL SCHWANNOMA VESTIBULAR

Los tipos de respuesta radiológica son:

1.-hinchazón tumoral: es una respuesta del tumor y se definió como un aumento del tamaño tumoral de más de 2mm de presentación precoz y transitoria, que ocurre en los primeros 12 meses post-tratamiento, y se sigue posteriormente de una disminución del tamaño tumoral.

2.- perdida de contraste central tumoral: también es una respuesta tumoral y se definió como una señal heterogénea en la zona central del tumor, debido a una disminución de captación de contraste.

3.- edema: es una respuesta del tejido cerebral vecino y se definió como alteración de la señal en T_1 (hiposeñal) y / o en T_2 (hiperseñal) en tronco y/o cerebelo.

4.- radionecrosis: es una respuesta del tejido cerebral vecino y se definió como alteración de la señal en T_1/T_2 + captación de contraste en tronco y / o cerebelo.

TABLA32. CLASIFICACIÓN DE LA RESPUESTA RADIOLÓGICA EN LOS SCHWANNOMAS VESTIBULARES

GRADOS	**RESPUESTA RADIOLÓGICA**	**Nº de casos/%**
Grado 0	No hay ninguna respuesta radiológica	19 / 25.3%
Grado 1	Hinchazón tumoral	0 /0%
Grado 2	Perdida de contraste central tumoral	42 /56%
Grado 3	Hiperseñal en T_2 en el parénquima	1 / 1.3%
Grado 4	Hiperseñal en T_2 + captación de contraste en T_1 en el parénquima	1 / 1.3%
Grado 5	Respuesta tumoral y en el tejido cerebral concomitantes	13/ 17.3%

Para evaluar la respuesta radiológica, se empleó una clasificación con una escala de 6 grados y los resultados fueron: grado 0 en el 25.3% de casos (n=19); grado 2 en el 56% de casos (n=42); grado 3 en el 1.3% de casos (n=1); grado 4 en el 1.3%(n=1); grado 5 en el 17.3% de casos (n=13). TABLA 32

En conjunto hubo algún tipo de respuesta radiológica en el 74.7% (n=67). En el 12% (n=9) apareció una hinchazón tumoral pero ésta nunca se produjo sola sino siempre asociada a la perdida de contraste central tumoral. En el 5.3% se dio a la vez pérdida de contrate central y radionecrosis (n=4)

Tiempo de aparición

Estos cambios se presentaron entre 6 - 18 meses. En el 80.4% de los casos los cambios se objetivaron a los 6 meses o antes (n=45), y solo el 7.1% a los 18 meses (n=4). FIGURA 62

Según el tipo de respuesta radiológica:

La hinchazón tumoral, ocurrió a los 6 meses en el 88.9% y el 11.1% a los 12 meses. En todos los casos se objetivó una estabilización o reducción del tamaño tumoral en los 12 meses siguientes.

La perdida de contraste central, tuvo un tiempo de presentación en el 80% a los 6 meses (n=50) y solo un 7.3% a los 18 meses.

El edema y o radionecrosis ocurrieron en el 80% de los casos a los 6 meses (n=4) y el restante 20% a los 12 meses.

FIGURA 62. TIEMPO DE APARICIÓN DE LA RESPUESTA RADIOLÓGICA EN LOS SCHWANNOMAS VESTIBULARES

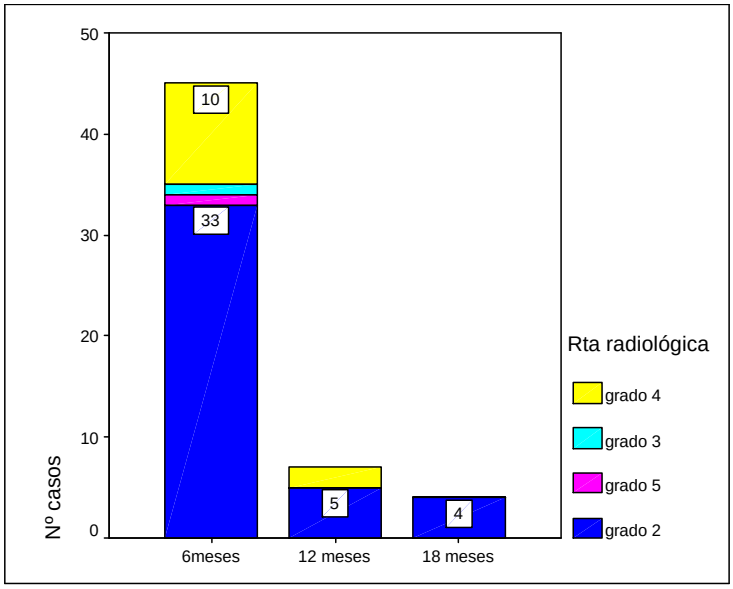
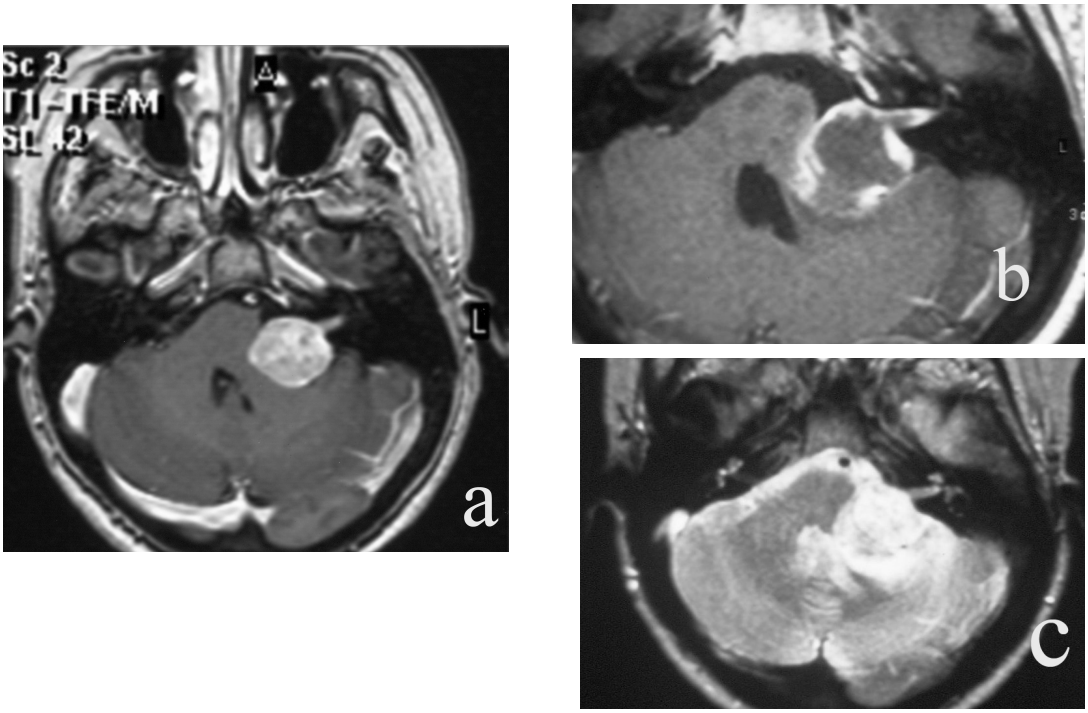


FIGURA 63. Ejemplo de respuesta radiológica del parénquima en el schwannoma vestibular. a) RM cerebral pretratamiento de schwannoma vestibular izquierdo. b) a los 6 meses, en la RM cerebral se objetiva disminución de contraste central tumoral e hinchazón tumoral; c) a los 12 meses, en la RM cerebral se objetiva hiperseñal en T_2 en cerebelo adyacente.



En el análisis estadístico se analizaron la edad, clínica, el diámetro máximo y el volumen tumoral, la dosis de tratamiento, el número de isocentros, la isodosis y el colimador. Los parámetros con influencia en la aparición de una respuesta radiológica fueron el diámetro máximo (p=0.000) y el volumen (p=0.009) del schwannoma vestibular y el número de isocentro utilizados (p=0.005).

Según el tipo de respuesta radiológica, en la hinchazón tumoral no hubo ningún parámetro relacionado con su aparición; en la perdida de contraste central tumoral, los parámetros que resultaron significativamente ligados fue el diámetro máximo del schwannoma vestibular (p=0.006); en el edema de tejido vecino los parámetros que resultaron significativamente ligados fueron el diámetro máximo (p=0.007) y el volumen (p=0.004) del schwannoma vestibular y el número de isocentro (p=0.009).

La aparición de alguna forma de respuesta radiológica esta influido por:

1.- El tamaño y volumen tumoral: en los tumores de mayor tamaño o volumen es más probable que aparezca una respuesta radiológica.

2.- El isocentro: al utilizar 2 o mas isocentros es mas probable que aparezca una respuesta radiológica.

3.3.2.2. COMPLICACIONES

COMPLICACIONES AGUDAS

Son las que aparecen entre las primeras horas al 1º mes post-tratamiento.

La incidencia de complicaciones agudas fue de 24.7% (n=19) y fueron:
-en relación a la colocación del arco: en 1 caso desgarro dural en la región frontal, en relación a los tornillos; 1 caso de sangrado autolimitado por desgarro en un paciente que tenía una craniectomía suboccipital y 1 caso de infección en los puntos de los tornillos.

-en relación al tratamiento: cefalea en el 6.8% (n=5); síndrome vertiginoso en el 9.6% (n=7); Cushing farmacológico en el 6.8% (n= 5), y en 1 caso un episodio psicótico también en relación con el tratamiento corticoideo.

En resumen, las complicaciones agudas en relación al tratamiento fueron pocas y autolimitadas.

COMPLICACIONES RADIOINDUCIDAS

Se definieron como un deterioro clínico o neurológico en relación al tratamiento, sin que hubiese datos de progresión tumoral.

El tipo de complicación radioinducida ocurrida en esta serie fue la neuropatía, por afectación del nervio facial y del trigémino y del acústico.

NEUROPATÍA RADIOINDUCIDA

Se define como la aparición de un déficit en par craneal o empeoramiento ya existente tras la radiocirugía[209]. En el tratamiento de los schwannomas vestibulares los pares craneales mas afectados son el facial, el trigémino y el auditivo.

En esta serie en el 24.7% hubo algún grado de deterioro de los pares craneales V y/o VII (n=19). FIGURA 64

La neuropatía del facial: se define como una perdida de fuerza facial y /o espasmos faciales; ésta puede ser transitoria o permanente según si se resuelve o no en el tiempo.

La función del nervio facial se evaluó aplicando la escala de House-Brackmann[105].TABLA 33

Previo al tratamiento, el 87% de los casos tenían una función del facial normal (n=67) y el 13% presentó algún grado de afectación facial (n=10): el 3.9% grado III (n=3), el 1.3% grado IV (n=1), el 1.3% grado V (n=1) y el 6.5% grado VI (n=5).

La neuropatía radioinducida del facial fue del 15.6% (n=12): en la mitad de los casos la afectación fue única (n=6) y en la otra mitad conjuntamente con

TABLA 33. CLASIFICACIÓN DE HOUSE- BRACKMANN[105]

GRADOS	**FUNCIÓN DEL NERVIO FACIAL**	**Nº de casos / %**
Grado 1	Normal	67 / 87%
Grado 2	Déficit leve	0%
Grado 3	Déficit moderado	3 /3.9%
Grado 4	Déficit moderado a severo	1 / 1.3%
Grado 5	Déficit severo	1 / 1.3%
Grado 6	Parálisis total	5/ 6.5%

afectación del trigémino (n=6). El grado de afectación osciló entre 2 a 4 en la escala de House-Brackmann. El tiempo de presentación varió entre 1 a 12 meses, en el 50% de los casos ocurrió en los tres primeros meses (n=6) y solo el 16.7% ocurrió entre 6-12 meses (n=2). Todos los casos se trataron con corticoides y se siguió un estricto seguimiento de imagen. El tiempo de resolución ocurrió entre 1 y 12 meses, en un tiempo medio de 6 meses. Al final de seguimiento el 10.40% de los casos la afectación fue transitoria (n=8) y en el 3.9% fue permanente (n=3). FIGURA 65

La Neuropatía del trigémino: es la alteración de la sensibilidad o dolor facial y también puede ser transitoria o permanente. Para su evaluación se usó la objetivación a la exploración de una alteración de la sensibilidad facial.

Antes del tratamiento solo el 2.6% presentaba afectación del nervio trigémino (n=2).

La neuropatía radioinducida del trigémino fue del 16.9% (n=13), en el 9.1% afectación única (n=7) y en otro 7.8% conjuntamente con afectación del facial (n=6). El tiempo de presentación estuvo entre 1 a 18 meses; en el 46.2% de los casos ocurrió en los tres primeros meses (n=6), el 30.8% entre 3 y 6 meses (n=4) y solo el 7.7% ocurrió entre 12 y 18 meses (n=1). El tiempo de resolución ocurrió entre 1 y 12 meses, en un tiempo medio de 6 meses. Al final del seguimiento el 11.3% de los casos la afectación fue transitoria (n=8) y en el 4.2% fue permanente (n=3). FIGURA 65

Se observó que la recuperación del trigémino era peor si la afectación ocurría conjunta con la del nervio facial.

En el análisis estadístico se analizaron la clínica pretratamiento, el estado del facial pretratamiento, el diámetro máximo y el volumen del schwannoma vestibular, la dosis de tratamiento, la isodosis, el número de isocentro, la respuesta radiológica y tipos de respuesta radiológica. Los parámetros que resultaron significativamente ligados a la neuropatía radioinducida fueron la clínica pretratamiento (p=0.029) y la aparición de edema en tronco (p=0.026). Los parámetro con influencia en la aparición de la neuropatía facial radioinducida fueron la neuropatía del trigémino (p=0.001) y la clínica pretratamiento (p=0.026). Los parámetros con influencia en la aparición de la neuropatía del trigémino fueron la neuropatía del facial (p=0.001) y la aparición de edema (p=0.009).

Es más probable que aparezca una neuropatía radioinducida:

1. En los casos sintomáticos en el momento del tratamiento, sobretodo hipoacusia con afectación facial o síndrome cerebeloso, y el riesgo es mayor para la neuropatía facial.
2. La aparición de respuesta radiológica grado 3 se asoció con mayor probabilidad de aparición de neuropatías radioinducidas y el riesgo es mayor para la neuropatía del trigémino.

3.3.3. PRESERVACIÓN DE LA FUNCIÓN AUDITIVA

La función auditiva se evaluó con la escala de Gardner-Robertson[93].

La audición pre-tratamiento fue la siguiente: el 24.7% de los casos clase I (n=19), el 39% de clase II (n=30), el 14.3% de clase III (n=11) y el 22.1% de clase IV(n=17). TABLA 34

Esta serie presentaba una audición útil (se incluyen las clases 1 y 2) en el 63.6% de los casos (n=49). Es en este grupo en el que se evaluó la situación de la audición post-tratamiento y los resultados en conjunto fueron:

- en el 58% de los casos la audición se conservó,
- en el 2% hubo una mejoría de la audición (de clase III pasó a clase II),

FIGURA64. NEUROPATIA RADIOINDUCIDA EN EL SCHWANNOMA VESTIBULAR

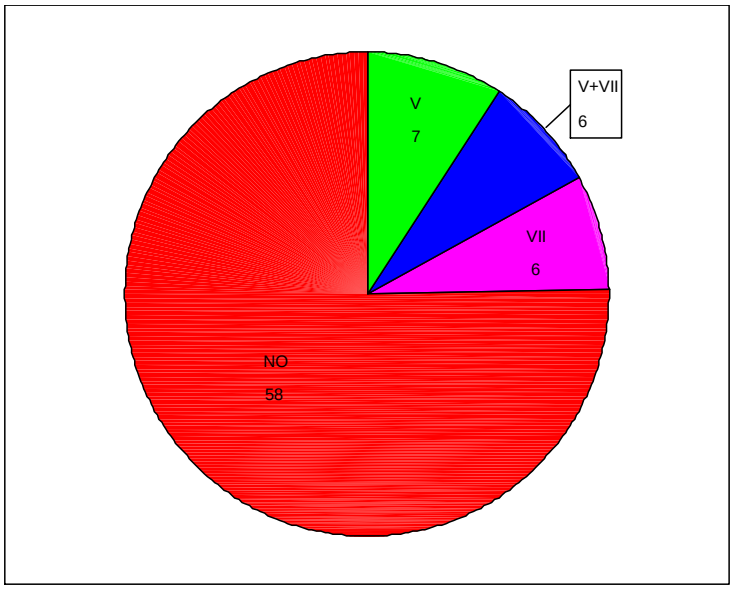


FIGURA 65. TIEMPO DE PRESENTACION DE LA NEUROPATÍA RADIOINDUCIDA

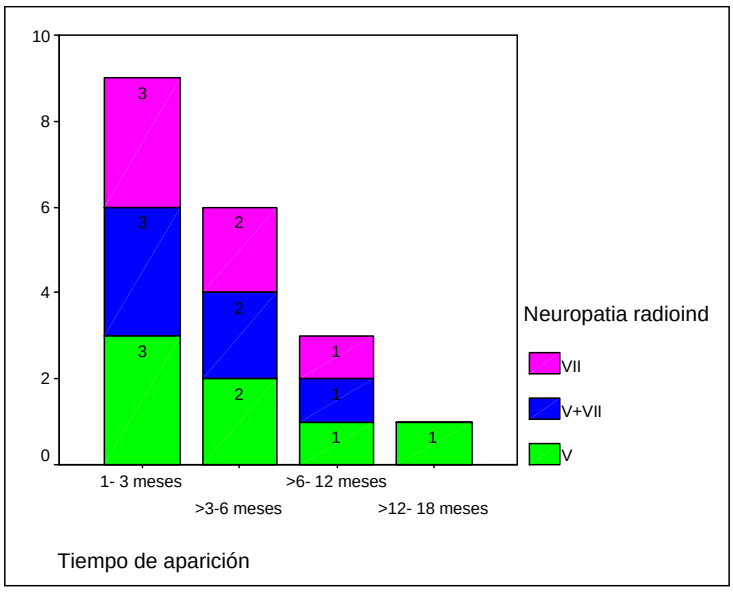


TABLA 34. CLASIFICACIÓN DE LA AUDICIÓN DE GARDNER- ROBERTSON[93]

CLASE	**PTA** Audiometría tonal simple	**SDS** Discriminación de la palabra	**Nº casos[1]/%**
Clase 1: buena a excelente	0-30	70-100	19 / 24.7%
Clase 2: útil	31-50	69-50	30 / 39%
Clase 3: inútil	51-90	49-5	11/ 14.3%
Clase 4: mala	91	4-1	17 /22.1%
Clase 5: ausente	NR	NR	

[1]*Situación antes del tratamiento*

- en el 40% hubo perdida de audición, que en el 22% consistió en un deterioro (pasó a clase 3 o 4, con lo cual se perdió la audición útil) y en el 18% se produjo cofosis.

Según las clases de Gardner-Robertson, los resultados fueron:

En el grupo de clase 1 se conservó la audición en el 72.2 % y se deterioró en el 27.3 %.

En el grupo de clase 2, se conservó la audición en el 51.7% y se deterioró en el 42.9 %.

En el grupo de clase 3, en 1 caso hubo mejoría de la audición, y en el resto de los casos empeoraron.

El tiempo de presentación de deterioro de la audición ocurrió entre 6 - 24 meses, y el tiempo medio fue de 18 meses.

En el grupo de mayor afectación auditiva es más probable que se deteriore la audición post-tratamiento.

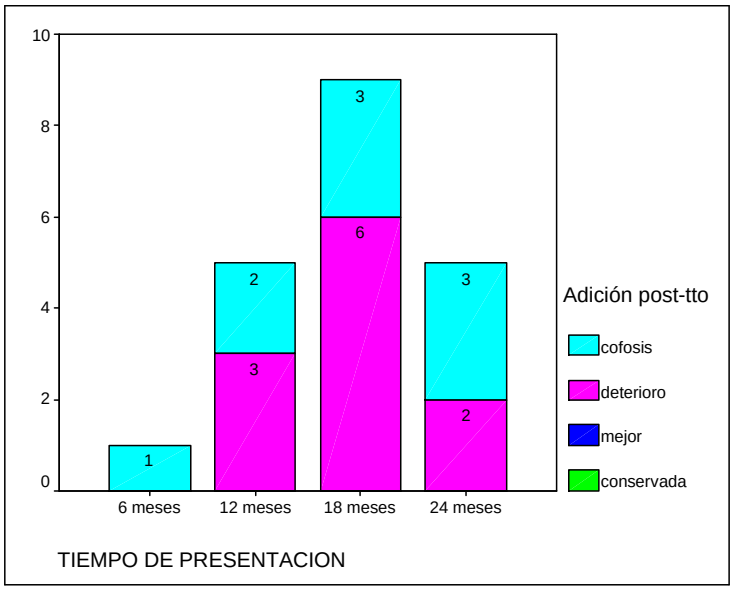
El tiempo de presentación es mas tardío que en las neuropatías del facial o del trigémino.

En el análisis estadístico se analizaron la edad, la clínica pre-tratamiento, la escala Gardner-Robertson pre-tratamiento, el diámetro máximo y el volumen del schwannoma vestibular, la dosis de tratamiento, el número de isocentro, la técnica de radiación, la aparición de neuropatía radioinducida, la respuesta

radiológica. El parámetro que resultó influir en la preservación auditiva fue la escala de Gadner-Robertson pre-tratamiento (p=0.022).

La audición se conservará mejor en aquellos pacientes con buena audición previa al tratamiento.

FIGURA 66. TIEMPO DE APARICIÓN DEL DETERIORO DE LA AUDICIÓN EN LOS SCHWANNOMAS VESTIBULARES



3.4. RESULTADOS EN LOS ADENOMAS DE HIPÓFISIS

TABLA 35. CLASIFICACIÓN SEGÚN EL DIÁMETRO

CATEGORÍA	Nº casos	%
Categoría A: Diámetro <10mm	4	15.4%
Categoría B: Diámetro entre 10-20mm	8	30.8%
Categoría C: Diámetro > 20-30mm	11	42.3%
Categoría D: Diámetro >30mm	3	11.5%

3.4.1. DOSIMETRÍA: variaciones de dosis según protocolo y diámetro

Según la clasificación en base al diámetro mayor se establecieron cuatro categorías:

Grupo de radiocirugía (n= 2):

El 100% de los casos (n=2) pertenecían a la categoría B. Las dosis de tratamiento usadas fueron 14 y 16 Gy respectivamente. La isodosis de cobertura fue del 80% y el número de isocentros fue de 1 en todos los casos.
En ambos casos eran adenomas funcionantes, siendo la hormona elevada la GH.
En 1 caso había recibido cirugía previa.

No se realiza estudio estadístico porque solo hay 2 casos. Sin embargo se observa que la dosis más alta se da en el caso que no hay antecedente de tratamiento, de tamaño y volumen más pequeño y uso de diámetro de colimador más pequeño.

TABLA 36. RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS ADENOMAS DE HIPÓFISIS TRATATOS CON RADIOTERAPIA ESTEREOTÁXICA FRACCIONADA

	Tipo de adenoma		Antecedent. Tratº		Dosis total	Isodosis	Isocentros
	ANF	AF	Cirugía	RDT	Fracciones		
Categoría A (n=4)		100%	75%		45.50-54 Gy 25	80	1
Categoría B (n=8)	50%	50%	75%	12.5%	50.4-52.2 Gy 25-28-29	80	1
Categoría C (n=11)	63.6%	36.4%	100%		50.4 Gy 28	80	2
Categoría D (n=3)	66.7%	33.3%	100%		54 Gy 27-30	80	2

Grupo de radioterapia estereotáxica fraccionada (n= 26): TABLA 35

A la categoría A pertenece el 15.4% de los casos (n=4); el rango de dosis total varió entre 45.50 - 54 Gy. El rango de dosis de tratamiento utilizada fue 1.8-2.5 Gy/fracción; la dosis mediana fue 1.8 Gy/fracción. El número de fracciones varió entre 25-29, en el 50% (n=2) el fraccionamiento fue de 25. El numero de isocentros utilizados varió entre 1-2, en el 75% (n=3) se utilizó 1 isocentro. La isodosis utilizada fue del 80 en todos los casos.

El 100% de los casos eran adenomas funcionantes. En el 75% de los casos había antecedente de tratamiento, que fue cirugía (n=3).

A la categoría B pertenece el 30.8% de los casos (n=8); el rango de dosis total fue 45-55.80 Gy, la dosis total mediana fue 50.4 y 52.2 Gy en el 25% (n=2) respectivamente. El rango de dosis de tratamiento fue 1.8-2 Gy/fracción, la dosis de tratamiento mediana fue 1.8 Gy/fracción. El número de fracciones empleada varió entre 25-31, en el 25% de los casos el fraccionamiento fue de 25, 28 y 29 respectivamente (n=2). El numero de isocentros utilizados varió entre 1-2, en el 87.5% (n=7) se utilizó 1 isocentro. La isodosis utilizada fue del 80 en todos los casos.

En el 75% de los casos habían antecedente de tratamiento que fue cirugía (n=6), y en el 12.5% había recibido radioterapia (n=1). En el 8.3%, la

función hormonal estaba conservada (n=1). El 50% eran adenomas funcionantes(n=4), con esta distribución: en el 37.5% estaba elevada la GH (n=3) y en el 12.5% estaba elevada la ACTH (n=1).

A la categoría C pertenece el 42.3% de los casos (n=11); el rango de la dosis total varió entre 45-54 Gy, la dosis total mediana fue 50.4 Gy. El rango de dosis de tratamiento fue 1.8- 2 Gy, la dosis mediana fue de 1.8 Gy/fracción. El rango de fracciones varió entre 25-30, el fraccionamiento mas frecuente fue 28 fracciones en el 45.5% (n=5). El numero de isocentros utilizados varió entre 1-2, en el 54.5% fue de 2 (n=6). La isodosis utilizada fue del 80 en el 90.9% de los casos (n=10).

En el 100% de los casos había antecedente de tratamiento, que fue cirugía. En el 9.1% la función estaba conservada (n=1). El 36.4% eran adenomas funcionantes (n=4), con esta distribución: en el 18.2% estaba elevada la GH (n=2), y en el 18,2% estaba elevada la ACTH (n=2). En el 54.5% había un panhipopituitarismo establecido previo al tratamiento (n=6).

A la categoría D pertenece el 11.5% de los casos (n=3); el rango de la dosis total varió entre 46.40- 54 Gy, la dosis total mediana fue 54 Gy. El rango de dosis de tratamiento fue 1.6 - 2 Gy/fracción. El rango de fracciones varió entre 27- 30. El numero de isocentros utilizados varió entre 2 - 4, en el 66.7% fue de 2 (n=2) y en el 33.3% fue de 4 (n=1). La isodosis utilizada fue del 80 en el 66.7% (n=2) y el resto de 70.

En el 100% de los casos había antecedente de tratamiento, que fue cirugía. En el 9.1% la función estaba conservada (n=1). El 33.3% era adenomas funcionantes(n=1) y la hormona elevada era la PRL.

Según el tamaño, el grupo más numeroso fue la categoría C. La dosis total mediana empleada en la categoría A y B es de 50.4 Gy y en la categoría D es de 54 Gy. La isodosis utilizada mas frecuente es del 80, en todas las categorías. El número de isocentros es de 1 para la categoría A y B y de 2 en las categorías C y D, por lo que se incrementa con el aumento del tamaño. TABLA 36

En el análisis estadístico se analizaron la clínica pretratamiento, la función hormonal, el antecedente de tratamiento, el diámetro máximo y el

volumen del adenoma, el número de isocentros, la isodosis y el diámetro del colimador. Los factores con influencia en la selección de la dosis total fueron el antecedente de tratamiento con radioterapia (p=0.034).

En la selección de la dosis total va a influir:

1.- El antecedente de tratamiento: con el antecedente de radioterapia se reduce la dosis total.

El tamaño, volumen o función hipofisaria no resultaron tener influencia estadística en la selección de la dosis total.

3.4.2. RESULTADOS

3.4.2.1. RESPUESTA RADIOLÓGICA

a.- RESPUESTA Y CONTROL TUMORAL

Hay tres tipos de respuesta tumoral:

a) estable: si el tamaño permanece sin modificarse.

b) disminución tumoral: si hay una reducción del diámetro máximo en al menos un 10% comparado con el diámetro del tumor previo al tratamiento.

c) crecimiento tumoral: si hay un incremento del diámetro máximo superior al 10% comparado con el diámetro tumoral previo al tratamiento.

La respuesta tumoral se evaluó cada año y los resultados fueron los siguientes:

Al 1º año (n=28): el 46.4% permaneció sin cambios; en el 50% de los casos hubo disminución del tamaño tumoral; y en el 3.6% desapareció (n=1).

Al 2º año (n=16): el 43.8% permaneció sin cambios; en el 56.3% el tumor había disminuido de tamaño.

Al 3º año (n=9): en el 22.2% permanecía igual; en el 77.8% había disminuido de tamaño;

Al 4º año (n=4): el 75% había disminuido de tamaño, en el 25% permanecía igual.

Ya en el 1º año existe una respuesta tumoral de al menos el 50 % de los casos (disminución tamaño) y esta respuesta se incrementa con el tiempo. No hubo ningún caso de crecimiento tumoral.

Hay 1 caso de desaparición tumoral, ocurrida en los primeros 12 meses post-tratamiento; en este caso no existía confirmación histológica del tumor por lo que no es posible establecer con seguridad que se tratase de un tumor y no otra patología.

El control tumoral de esta serie fue del 100%. Durante el periodo de seguimiento no hubo ningún caso crecimiento tumoral.

RESULTADOS ESTRATIFICADOS de la respuesta tumoral

Los resultados de esta serie estratificados en base a características del paciente, características del tumor y a características dosimétricas, fueron los siguientes:

Características del paciente:

1.- Edad:

Según la edad se establecieron 2 categorías:

I. edad igual o inferior a 65 años (n=17): 52.9%

II. edad superior a 65 años (n=11): 54.5%

La diferencia no fue estadísticamente significativa (t=0.280).

2.- Sexo:

I. mujer (n=16): 50%

II. hombre (n=12):58.3%

La diferencia no fue estadísticamente significativa (t=0.696).

Características relacionadas con el tumor:

1.- Tamaño:

Según el tamaño se escogió el tamaño de 30 mm como corte, y se establecieron 2 categorías:

I. Tamaño igual o menor de 30 mm (n=25): 60%

II. Tamaño superior a 30 mm (n=3): 0%.

La diferencia no fue estadísticamente significativa (t=0.217).

2.- Volumen

Según el volumen se establecieron 2 categorías:

I. Volumen < 10cc (n=24): 54.2%.

II. Volumen > o igual a 10 cc (n=4): 50%.

La diferencia no fue estadísticamente significativa (t=0.245).

3.- Función hormonal:

Según la función hormonal se establecieron dos categorías:

I. Adenoma no funcionante (n= 13): 38.5%.

II. Adenoma funcionante (n=11): 66.7%.

La diferencia no fue estadísticamente significativa (t=0.846).

Características relacionadas con la dosimetría:

1.- Dosis total:

Según la dosis total se definieron dos categorías:

I. Dosis total < o igual a 52.20 Gy (n=19): 52.6%

II. Dosis total > a 52.20 Gy (n=7): 42.9%

La diferencia no fue significativa (t=0.736)

2.- Isocentros

Según el número de isocentros utilizados se establecieron dos categorías:

I. Único isocentro (n=17): 58.8%

II. Isocentro múltiple (n=11): 45.5%

La diferencia no fue estadísticamente significativa (t=0.245)

TABLA 37. RESULTADOS EN LOS ADENOMAS DE HIPÓFISIS

	RESPUESTA TUMORAL		
	Sin cambios	**Disminución**	**Crecimiento**
Características del paciente			
EDAD			
<65 años	47.1%	52.9%	
>65 años	36.4	63.6	
SEXO			
Mujer	43.8	56.3	
Hombre	41.7	58.3	
Características del adenoma hipofisario			
FUNCION HORMONAL			
ANF	53.8	46.2%	
AF	33.3	66.7%	
DIÁMETRO MÁXIMO			
<30mm	36	64%	
>30mm	100	0%	
VOLUMEN			
<10CC	41.7	58.4%	
>10CC	50	50%	
Características dosimétricas			
DOSIS TOTAL			
<52.20 Gy	47.4	52.6%	
>52.20 Gy	42.9	57.2%	
Nº ISOCENTROS			
1	35.8	64.7%	
>1	54.5	45.5%	

TABLA 38. CLASIFICACIÓN DE LA RESPUESTA RADIOLÓGICA EN LOS ADENOMAS DE HIPÓFISIS

GRADOS	RESPUESTA RADIOLÓGICA	Nº de casos / %
Grado 0	*No hay ninguna respuesta radiológica*	*23/ 85.7%*
Grado 1	*Perdida de contraste central tumoral*	*3/ 10.7%*
Grado 2	*Edema*	*0*
Grado3	*Radionecrosis*	*0*
Grado 4	*Respuesta tumoral y en el tejido cerebral concomitante*	*1/ 3.6%*

b.- RESPUESTA RADIOLÓGICA EN EL ADENOMA DE HIPÓFISIS

Para evaluar la respuesta radiológica, se empleó una clasificación con una escala de 5 grados y los resultados fueron: grado 0 en el 85.7% de casos (n=23), grado 1 en el 10.7% de casos (n=3); grado 4 en el 3.6%(n=1).TABLA38

En conjunto hubo algún tipo de respuesta en el 14.3% de los casos(n=4), y lo más frecuente fue la perdida de contraste central tumoral.

El tiempo medio de presentación fue entre 6 -12 meses, con un tiempo medio de 6 meses.

En el análisis estadístico se analizaron la edad, clínica pretratamiento, la función hormonal, el antecedente de tratamiento, el diámetro máximo y el volumen tumoral, la dosis total, el isocentro, la isodosis y el colimador. El único parámetro relacionado con la aparición de la respuesta radiológica fue el volumen tumoral (p=0.023).

En los tumores de volumen mayor de 4cc es mas probable que ocurra alguna forma de de respuesta radiológica, principalmente grado 1 y grado 4.

3.4.2.2. RESPUESTA HORMONAL

En conjunto, previo al tratamiento, la función hipofisaria estaba conservada en el 10.7% de los casos (n=3); había un hipopituarismo establecido en el 35.7% de los casos (n=10); y había hiperfunción hormonal en el 53.9% (n=15).

En el grupo de los adenomas funcionantes se evaluó la respuesta hormonal post-tratamiento midiendo los niveles hormonales a los 6 meses, 12 meses y posteriormente cada año.

Para evaluar la respuesta hormonal se definieron las siguientes categorías según criterios bioquímicos:

- Normofunción: se definió como el hallazgo de niveles hormonales normales o por debajo de lo normal mientras el paciente no recibía tratamiento hormonal supresor o medicación que lo disminuyera. Este criterio permite establecer la curación hormonal.

[83,117,154,] En la acromegalia se requiere que los niveles de GH sea < o igual a 2ng/ml y los niveles de IGF-I normales para edad y sexo;

[290]En la Enfermedad de Cushing se requiere que los niveles de Cortisol Libre en Orina de 24 h sean < 90microgramos;

En los prolactinomas se requiere que los niveles de PRL sean < 23 ng/ml.

- Hiperfunción: se definió como valores hormonales anormalmente elevados, sin variaciones respecto a los niveles pretratamiento,

- Respuesta hormonal parcial: se definió como valores hormonales elevados pero más reducidos respecto a los niveles pretratamiento.

Los datos de respuesta hormonal, se obtuvieron cada año.

En el 1º año, hay una normalización de los niveles hormonales en el 14.3% (n= 2), un descenso hormonal en el 35.7% (n=5) y persiste una hiperfunción hormonal en el 50% (n=7).

En el 2º año: hay una normalización de los niveles del 22.2% (n= 2), una disminución de los niveles elevados del 55.6% (n=5) y persiste una hiperfunción hormonal del 22.2% (n=2).

En el 3º año: hay una normalización de los niveles del 40% (n= 2), una disminución de los niveles elevados del 40% (n=2) y persiste una hiperfunción hormonal del 20% (n=1).

Según el tipo de adenoma funcionante la respuesta hormonal fue:

- en los adenomas productores de GH (n=8/16): hay una normalización de los niveles hormonales de 33.3%, que se produce en los primeros 12 meses, y una disminución de los niveles hormonales en el 66.7%. Al final del seguimiento se observa una respuesta en el 100% de los casos y curación solo en el 33.3%.
- en los adenomas productores de ACTH (n= 5/16): el periodo de seguimiento fue de 24 meses, y el 50% hay disminución de niveles, y 50% persisten elevados. Al final del seguimiento solo se obtuvo una respuesta parcial en el 50% pero no hubo normalización de los niveles (0% de curación).
- en los adenomas productores de prolactina (n=2/16): el periodo de seguimiento fue de 36 meses, y hay un 50% de normalización de valores (a los 12 meses) y 50% de disminución de los niveles (a los 24 meses). Al final del seguimiento hubo una respuesta del 100% y curación en el 50%.

La respuesta mas precoz ocurrió en el grupo de prolactina, seguido del grupo de GH; los adenomas ACTH responden mas lentamente y sólo parcialmente.

El tiempo medio de respuesta hormonal fue de 12 meses, en un rango de 12-36 meses. En conjunto hay una respuesta hormonal del 71.4%, pero solo se obtiene una normalización en el 21.4% y en el 50% solo hubo descenso de los niveles hormonales.

En el análisis estadístico se analizaron la edad, el sexo, el antecedente de tratamiento diámetro máximo y el volumen tumoral, la respuesta tumoral la dosis total, la isodosis y el isocentro. Ninguno de los parámetros resultó tener influencia en la respuesta hormonal.

3.4.2.3. COMPLICACIONES

COMPLICACIONES AGUDAS

El tratamiento fue bien tolerado por todos los pacientes, y solo en el 7.1% hubo alguna complicación aguda (n=2). En 1 caso se trato de una hemorragia diferida en los agujeros occipitales, y en otro caso se trató de cefalea.

COMPLICACIONES RADIOINDUCIDAS

El índice de complicaciones radioinducidas fue del 7.1% (n=2), y se trato de hipopituitarismo, con un tiempo de presentación de 18 meses.

En esta serie previo al tratamiento un 21.4% presentaba una disminución de la agudeza visual y un 7.1% presentaba ceguera. No se ha detectado ningún caso de deterioro visual.

No hubo ningún caso de déficit neurológico ni neuropatía asociado al tratamiento.

4. DISCUSIÓN

4.1. MALFORMACIÓN ARTERIOVENOSA
4.2. MENINGIOMA
4.3. SCHWANNOMA VESTIBULAR
4.4. ADENOMA HIPOFISARIO

4.1. MALFORMACIONES ARTERIOVENOSAS

Para establecer que la radiocirugía resulta un tratamiento eficaz para las MAV lo primero es demostrar que modifica la historia natural de estas lesiones. El objetivo de la radiocirugía en MAV es el cierre completo del nido sin aparición o empeoramiento de déficits neurologicos[189,194,252,254,255]. El cierre completo ocurrirá en el 65-90% de los pacientes tras un periodo de latencia de 1 a 3 años[53,63,77,85].

DOSIMETRÍA: variaciones según técnica y protocolo y diámetro

En las series de Gamma Knife la media de la dosis de tratamiento está entre 21-18 Gy y la media de dosis máxima está entre 35-37.5 Gy .TABLA 44; en las series de LINAC la dosis de tratamiento está entre 16.5 – 19 Gy, mientras que pocas series reflejan las dosis máximas. TABLA 45

En la literatura sobre la radiocirugía de las MAV la información aparece frecuentemente fragmentada, ya que los estudios suelen estar enfocados hacia diferentes aspectos, como es el índice de cierre del nido o factores asociados, las complicaciones radioinducidas, el sangrado post-radiocirugía o el fracaso de cierre, y esto conlleva dificultades en la recogida de datos en conjunto de cada serie

Al comparar la dosimetría de ambas técnicas observamos algunas diferencias:

1) en la terminología: la dosis de tratamiento es el equivalente a la denominada dosis mínima en el LINAC y dosis periférica en la Gamma Knife. La dosis de tratamiento se define como la dosis circunscrita en la isodosis mas periférica que engloba a toda la lesión, habitualmente suele ser la del 80% en LINAC y la del 50% en la Gamma Knife. La dosis máxima es la dosis que recibe la isodosis del 100%.

2) en la dosimetría: la Gamma Knife utiliza unas dosis de tratamiento aparentemente mayores que en LINAC, pero hay que tener en cuenta que las isodosis utilizadas son mas bajas, habitualmente del 50%, mientras que en LINAC la dosis se prescribe a una isodosis del 80%. También las dosis máximas son mayores en la Gamma Knife ya que habitualmente utiliza más isocentros que el LINAC, entre 1 – 11, frente al LINAC que utiliza entre 1-4 isocentros.

3) en los primeros estudios aparecen reflejadas la dosis media mientras que los estudios mas recientes lo que se refleja es la dosis mediana (haciendo referencia a la medida estadística que refleja el valor usado más frecuentemente).

La discusión sobre cuál es la dosis de tratamiento óptima permanece abierta. En base a los estudios de Steiner[312] y Karlsson[133] se ha establecido que la dosis de tratamiento está directamente relacionada con el índice de cierre por lo que es importante seleccionar la dosis adecuada que consiga el cierre de la MAV y por tanto la curación. Actualmente las dosis de tratamiento inferiores de 15 Gy ya no se emplean habitualmente, excepto en los tratamientos paliativos, porque los índices de cierre que se obtienen son muy bajos[63,344]. El límite superior establecido es 25 Gy, ya que dosis superiores a ésta no obtienen mejores resultados y por el contrario se aumenta el índice de complicaciones[77,344].

En los centros con LINAC la dosis de tratamiento mediana oscilan entre 16-17 Gy, y solo en determinados casos se emplean dosis mas bajas. La selección de la dosis de tratamiento se establece en función a criterios clínicos (antecedente de hemorragia), morfológicos (diámetro, volumen y localización del nido) y de radiosensibilidad de las estructuras críticas adyacentes.

De entre estos criterios tiene especial importancia el volumen de la MAV pues se ha establecido que existe una relación volumen-respuesta[133]. Las opiniones en cuanto a la influencia del volumen y la respuesta de la radiocirugía tampoco están totalmente unificadas; los estudios de Karsslon[129] y los de Pollock[254] reflejan que al incrementarse el volumen el índice de cierre disminuye; por el contrario Yamamoto[344] no encuentra diferencia en el cierre

entre MAV con un volumen menor o igual a 10cc frente a las MAV con un volumen mayor de 10cc. Considera que solo las MAV con un volumen menor de 1cc tienen un cierre del 100%.

En esta serie, el rango de la dosis de tratamiento utilizada fue de 10 a 19 Gy, con un valor mediana de 17Gy.

La selección de la dosis de tratamiento está influida por diámetro máximo y el volumen de la MAV, la clasificación de Spetzler-Martin, el antecedente de radiocirugía, el antecedente de embolización, el número de isocentros, la isodosis y el colimador:

- El diámetro máximo y el volumen: en los casos de MAV de tamaño inferior a 10 mm, en la mayoría de los casos la dosis de tratamiento utilizada fue mayor de 17 Gy, por el contrario en los casos de MAV de tamaño superior a 30 mm se utilizaron dosis inferiores a 17 Gy excepto en un caso.
- La clasificación de Spetzler-Martin. En el grado 1 se observó que la dosis de tratamiento utilizada fue de 18 Gy mientras que en el grado 4 es de 16 Gy. En los grados altos (grados 3, 4 y 5) se reduce la dosis de tratamiento.
- El antecedente de tratamiento: en los casos con antecedente de radiocirugía o embolización, habitualmente la dosis fue inferior a 17 Gy y en ningún caso se utilizan dosis superiores a ésta.
-El número de isocentros empleado: al emplear más de 1 isocentro se reduce la dosis.
- El colimador: al emplear colimadores grandes también se reduce la dosis de tratamiento; con el colimador de diámetro de 30mm o mayor la dosis de tratamiento fue de 16 Gy o menor.

La clínica (antecedente de hemorragia) y la localización del nido no tuvieron influencia en la selección de la dosis de tratamiento.

Según el diámetro máximo se dividieron las MAV en dos grupos. Un grupo comprendió aquellas MAV de diámetro hasta 30 mm (lo que equivale a un volumen máximo de 10 cc), cuyo rango de dosis de tratamiento fue de 10 a 19 Gy, con un valor mediana de 17 Gy. En este grupo solo en 6 casos (11.2%) se emplearon dosis inferiores a 16Gy. Los factores que influyeron en la reducción de la dosis de tratamiento fueron el diámetro máximo y el volumen

de la MAV, el antecedente de radiocirugía, el numero de isocentros y el colimador.

La dosis de tratamiento se reduce:

1. en los casos de MAV de mayor tamaño y volumen,
2. con antecedente de radiocirugía
3. al utilizar más de 1 isocentro,
4. con el uso de colimadores grandes.

Un factor externo también podría haber influido en la reducción de la dosis: la mayoría de estos casos con dosis de tratamiento inferior a 17 Gy fueron tratados en los primeros años de funcionamiento de la unidad (4 casos entre los años 98-99 y solo 2 en el 2001). Al ir ganando experiencia son cada vez menos los casos en los que se rebaja la dosis por debajo de 16 Gy.

El segundo grupo comprendió MAV de diámetro mayor de 30 mm. Son denominadas MAV grandes, debido a su tamaño, y plantean problemas a la hora de tratarlas[189,312] ya que si se aplica el mismo protocolo se obtendría un índice de complicaciones excesivamente alto (e inaceptable a pesar de los resultados), y en general se tratan con dosis mas bajas.

El rango de dosis de tratamiento fue de 10 a 17 Gy y el valor mediana fue de 14 Gy. El rango de isodosis fue del 60 a 80, siendo la más utilizada la de 80, y el número de isocentros utilizados entre1-4, en el 50% de los casos fueron 2 isocentros.

En este grupo, hasta el 71.4% de los casos (n=10) se trataron con dosis inferiores a 16 Gy. Estos casos tenían en común, además del diámetro grande, el antecedente de tratamiento, siendo la embolización lo más frecuente y el número de isocentros mayor o igual a 2. Los factores que influyeron en la reducción de la dosis de tratamiento fueron el volumen y la isodosis.

La dosis de tratamiento se reduce:

1. En las MAV de mayor volumen.
2. Cuando se emplean isodosis menor del 80.

Los resultados de las MAV grandes fueron sensiblemente inferiores en comparación a los resultados de las MAV menores de 30 mm, ya que solo se

obtuvo un cierre del 36.4%. En la literatura también se recogen resultados inferiores a los de las MAV de menor tamaño. Las dosis de tratamiento utilizadas también más bajas. Históricamente se ha pensado que las MAV grandes eran radiorresistentes, pero la explicación más probable es que el tamaño va a influir en el resultado, porque condiciona que se empleen dosis más bajas que pueden resultar insuficientes y por eso no se obtiene tan buenos resultados.

En resumen, la dosimetría de este estudio, es superponible a los datos de dosimetría publicados en series tanto de LINAC como de Gamma Knife. La selección de la dosis de tratamiento resulta influida principalmente por el diámetro máximo y volumen de la MAV, el antecedente de tratamiento, el número de isocentros, la isodosis y el colimador utilizado, y en menor medida por la clasificación de Spetzler-Martin. Según el diámetro, en las MAVs menores de 30mm, los parámetros ya enumerados son los que resultaron influir en la selección de la dosis de tratamiento; mientras que en las MAV grandes los principales parámetros que influyeron fueron el volumen y la isodosis. La clínica y la localización del nido, criterios clínicos incluidos en el protocolo para la selección de dosis, no han resultado factores con significancia estadística. En base a estos resultados se propone que para las MAVs de diámetro inferior a 30 mm la dosis óptima de tratamiento sea 17 Gy y para las MAVs grandes se recomienda dosis de 16 Gy o superior porque hay un menor índice de cierre en MAVs que recibieron una dosis de tratamiento inferior a 16 Gy.

RESPUESTA DE LA MAV E ÍNDICE DE CIERRE

ÍNDICE DE CIERRE: Evaluación y resultados

Las técnicas de imagen para establecer el grado de cierre de la MAV son la RM, angio-RM y arteriografía cerebrales.

Las dos primeras, RM y la angioRM cerebrales, son estudios no invasivos utilizados habitualmente en el seguimiento de la evolución y

evaluación de la respuesta radiológica de la MAV, y que tienen una alta fiabilidad, pero la especificidad para confirmar la desaparición del nido resulta inferior a la de la arteriografía cerebral[133,342] ya que puede dar falsos positivos[254]. Otra aplicación de la RM cerebral es que si se demuestra persistencia de nido o restos nidales al 3º año post-tratamiento permite demorar la arteriografía cerebral un año más, y evita la realización de una prueba invasiva innecesariamente.

La arteriografía cerebral actualmente continúa siendo la única prueba diagnostica aceptada para establecer el resultado final[344], ya que es la que permite confirmar la desaparición del nido junto a una normalización de la vascularización y de las venas de drenaje. Pollock y cols[254] añade que la persistencia de venas precoces de drenaje pero sin nido también se interpreta como curación. Aunque posiblemente indican un resto nidal persistente no visible (capilar) y es un criterio menos estricto de cierre.

Shin et al[299], expone que la angio-RM o angio-TC tienen una especificidad similar a la de la arteriografía cerebral, y propone que pueden sustituir a la arteriografía cerebral pero actualmente todavía no está probado que tengan misma especificidad de la arteriografía.

El índice de cierre de las series publicadas está entre el 54 – 94.5%. TABLA 46 y 47

En la recogida de datos hubo dificultades para recoger y comparar los resultados en las series radioquirúrgicas, por no existir una uniformidad de criterios:

1) dependiendo de las series se habla de cierre a los 2, 3[254] o 5 años;

2) unas series publican sus resultados según la RM[260] y otras según la arteriografía [254, 344].

3) en unas series incluyen los resultados de todo tipo de MAV, los resultados de otras series son en base a diferentes grupos de MAV, según el tamaño por ejemplo solo MAV < 30 mm o bien MAV de localizaciones determinadas [253, 202, 103,201].

El cierre en MAV de diámetro menor de 30 mm ocurrirá en un período de tiempo que oscila entre 2 -3 años [42, 84, 85,189,251,311,111] mientras que la respuesta de las MAV grandes es más lenta y menos predecible[111].

Y como se refleja en le estudio de Yamamoto et al[344] los índices de cierre se van incrementando en el tiempo.

Los índices de cierre de esta serie, al 1º, 2º y 3º año, establecidos en base a la RM cerebral, fueron de 32%, 66.2% y 74.2% respectivamente. El índice de cierre global se estableció en base a la arteriografía que se realizó en la mayoría de los casos al 3º año post-tratamiento, pero ante la persistencia de nido al 3º año objetivado con la RM cerebral, se demoraba la arteriografía un año más. El índice de cierre fue del 74.1%.

Los índices de cierre según RM y la arteriografía cerebral coinciden.

Resultados: factores asociados con el cierre

En esta serie se analizaron características en relación al paciente (sexo, edad), factores en relación a la MAV (diámetro máximo, volumen, localización del nido, clasificación de Spetzler-Martin, número de venas de drenaje) y factores en relación a la dosimetría (dosis de tratamiento, dosis máxima, isodosis, número de isocentros).

Los parámetros que resultaron tener influencia en el cierre fueron el diámetro máximo de la MAV, la dosis de tratamiento y el número de venas de drenaje.

Entre las características en relación al paciente no se halló ninguna influencia del sexo o la edad en el resultado. Esta serie esta principalmente formada por una población de edad adulta, con un pequeño numero de pacientes de edad inferior a los 18 años y no es posible extraer conclusiones respecto a esta característica. En la literatura hay pocos estudios que comparen los resultados entre población pediátrica y población adulta y los resultados no son concluyentes.

[304]Smyth y col, realiza un estudio comparativo del índice de cierre entre una población pediátrica y una población adulta. En la población pediátrica el cierre resulta mas bajo y encuentra que se trata de MAV más grandes y que las dosis de tratamiento empleadas son mas bajas. Tras el análisis consideran el tamaño grande y la localización profunda factores negativos, pero la edad no parece influir en el cierre.

[226,228]Nicolato et al, han hallado diferencias en el índice de cierre y en el intervalo tratamiento – cierre en al población pediátrica en comparación con la población adulta. El índice de cierre es más alto en la población pediátrica, con un intervalo de cierre más corto y posiblemente esta respuesta está influenciada por la edad. Otro dato interesante es que el proceso de obliteración pude persistir durante más tiempo y proponen que no se retraten hasta pasados 5 años

Un estudio reciente de Flickinger concluyó que existe una diferencia entre los sexos en la respuesta de la radiocirugía, en la cual hay un índice de cierre mas bajo en la mujer.

En esta serie el índice de cierre en la mujer fue 66.7% frente al del hombre que fue 81.5% pero el análisis estadístico no revelo una diferencia significativa.

Entre las características en relación con la MAV, el índice de cierre en las MAV de diámetro menor o igual a 30 mm fue del 83.7% frente a un índice de cierre de las MAV grandes del 36.4%. En la MAV de volumen inferior a 10 cc el índice de cierre fue de 80% frente a las MAV de volumen superior a 10 cc que fue del 44.4%. Estos resultados son claramente diferentes y el análisis estadístico reveló que era una diferencia significativa, por lo que se concluye que el diámetro máximo y el volumen son parámetros influyentes en el resultado. Según la localización, el índice de cierre en las MAV superficiales fue del 77.1%, el de las MAV de localización profunda 73.3% y en las MAV paraventriculares fue del 50%; el análisis estadístico no reveló que la diferencia fuera significativa.

[259]Pollock y col, en un estudio sobre MAV profundas, el índice de cierre obtenido fue más bajo que en otras localizaciones y además el índice de complicaciones más alto. Pero la localización en sí no resultó un factor influyente, y los factores que resultaron influir fueron el empleo de dosis bajas y la exclusión de una porción del nido durante la definición del volumen de tratamiento.

Maruyama et al[200] en su estudio en MAV de localización en tronco, el índice de cierre obtenido es del 66%, lo que resulta algo inferior con respecto a otras localizaciones, y los factores que influyen fueron el empleo de dosis bajas, un número de isocentros pequeño y la exclusión de partes del nido para evitar radiar cerebro sano.

[103]Hadjipanayis et al en un estudio de MAV localizadas en área motora, el índice de cierre es del 70%.

Según la clasificación de Spetzler-Martin, el índice de cierre en las MAV de grados 1 y 2 fue del 83.3% frente a las MAV con grados 3, 4 y 5 que fue del 66.7%. Aunque no hay una diferencia significativa, aparece una tendencia a que las MAV con Spetzler- Martin bajos tienen un índice de cierre más alto. La explicación puede deberse a que en esta clasificación influyen dos criterios principales, el tamaño y la localización; es probable que esta clasificación refleje la influencia del tamaño en el resultado.

El número de venas de drenaje también resultó tener influencia en el cierre; las MAV con drenaje único tienen un índice de cierre significativamente mayor que las MAV con drenaje múltiple; se analizaron si existía alguna diferencia entre estos dos grupos, y resulto que en el grupo de drenaje único la dosis de tratamiento mediana fue 17 Gy, el tamaño mas frecuente fue el de 10 a 20 mm, y el colimador mas usado fue el de 17.5 mm. En el grupo de drenaje múltiple la dosis de tratamiento mediana fue 16 Gy, el tamaño mas frecuente fue mayor de 30 mm, y el colimador más usado fue el de 30 mm.

Existen estudios que el drenaje venosos si resulta un factor influyente [29,254].

El antecedente de tratamiento tampoco ha resultado un parámetro con influencia en el resultado. Pollock y col[254], halló que la embolización previa resultaba un factor negativo. En este trabajo no se halló que la embolización influyera en el resultado, pero lo que si aparece es que influye en la selección de la dosis (es un factor para reducir la dosis) y de forma indirecta se puede reflejar en el resultado.

Entre las características relacionadas con la dosimetría, el índice de cierre en las MAV que recibieron dosis de 17 Gy o mayores fue del 87.5% y en las MAV que recibieron dosis inferiores a 17 Gy fue del 54.5%, y el análisis estadístico reveló que era una diferencia significativa. El índice de cierre para la isodosis del 80 fue del 76.1% y para isodosis inferior al 80 el índice de cierre fue del 62.5% pero no resultó una diferencia significativa. El índice de cierre en MAV tratadas con un único isocentro fue del 79.3% y en las MAV tratadas con multiisocentros fue del 68%, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa.

En la mayoría de los estudios la dosis de tratamiento aparece como el principal factor que va a influir en el cierre de la MAV. Los estudios de Steiner[312], Karlsson[129,131, 133] y Flickinger[77] concluyen que únicamente han hallado a la dosis de tratamiento como el único factor que influirá en el cierre.

Karlsson et al[129,133] en este estudio con un periodo de seguimiento de 20 años, de entre los parámetros que estudian la influencia en el resultado hallaron que el sexo, la edad, el número de isocentros y la dosis máxima no influyen. Únicamente la dosis de tratamiento resultó tener influencia en el resultado. El volumen tampoco parece ser un factor determinante, ya que para este autor la dosis y el volumen resultan interdependientes y es más importante la dosis de tratamiento que el volumen que se trata.

Touboul et al[324] solo halló dos parámetros independientes que influían en el cierre: la dosis de tratamiento y la clasificación de Spetzler-Martin.

Friedman[86], obtuvo que los parámetros relacionados con un mayor índice de cierre fueran la dosis de tratamiento y la clasificación de Spetzler-Martin. Destaca que en los casos con una planificación más elaborada, en la

que consigue menos tejido cerebral irradiado y menos complicaciones radioinducidas, el índice de cierre resultó menor debido a que también se irradiaba menos volumen de la MAV, por lo que paradójicamente una mejor dosimetría reduce los índices de curación.

Karlsson et al[133], realiza un estudio de 945 pacientes, en el que compara un grupo con cierre completo frente a un grupo con cierre incompleto, y concluye que el principal factor relacionado con el índice de cierre es la dosis de tratamiento. Establece que el índice de cierre aumenta con el incremento de la dosis de tratamiento como una función logarítmica, con dosis de 15 Gy el índice de cierre era del 50%, mientras que con dosis de 20 Gy el índice de cierre era del 70%.

Schlienger et al[286], los índices de cierre mas altos se conseguían en volúmenes y tamaños pequeños, ausencia de embolización previa, utilización de un único isocentro, dosis de tratamiento alta (17 Gy o superior).

Yamamoto[340], en este estudio no obtuvo diferencia significativa en el resultado entre MAV pequeñas y grandes. Para conseguir el cierre considera que el factor más importante para el cierre es la completa cobertura de la MAV a la dosis prescrita.

Otros parámetros como la dosis máxima no parecen influir en el cierre aunque hay algún estudio en el que se describe como un factor influyente. En el estudio de Schlienger et al[286] la dosis media máxima podría estar en relación con el cierre. En el grupo tratado con una dosis máxima menor o igual a 28 Gy el índice de cierre fue de 55% y el grupo que recibía una dosis máxima mayor de 28 Gy el índice de cierre fue 72%, lo que fue una diferencia significativa. El índice de cierre se incrementaba si aumentaba la dosis media, entonces para las MAV grandes debería darse dosis media por encima de 28 Gy.

Karlsson et al[133] también había notado una diferencia entre los casos de cierre, que recibían una dosis máxima media de 37 Gy frente a los casos en los que no se lograba el cierre cuya dosis máxima media era de 29 Gy. Además anotó que había un periodo de latencia más corto con dosis máximas más altas.

En resumen, los principales parámetros que se han relacionado con el cierre son la dosis de tratamiento, el diámetro máximo y el volumen de la MAV. Otros factores descritos son edad, localización, antecedente de tratamiento, grado de Spetzler-Martin, el número de isocentros. En esta serie los parámetros con influencia en el cierre resultaron: el diámetro máximo, la dosis de tratamiento y el número de venas de drenaje. Las MAV de diámetro menor a 30 mm, la dosis de tratamiento alta (17 Gy o mayor) y con drenaje venoso único van a tener mayor probabilidad de conseguir el cierre. Este resultado coincide con los resultados de la literatura. Otros parámetros como la clasificación de Spetzler-Martin, aunque no aparece una significancia estadística existe una tendencia al cierre en los grados bajos (1 y 2) de Spetzler-Martin. Esto seguramente exprese la relación con el tamaño. La existencia de casos en los que no se consigue el cierre a pesar de utilizar una dosis apropiada y no hallarse una causa que lo justifique indica que seguramente la influencia en el cierre deber multifactorial y que la dosimetría juega un papel importante.

RESPUESTA RADIOLÓGICA EN LA MAV

La respuesta radiológica del parénquima es lo que algunos autores han denominado alteraciones radioinducidas en el parénquima [215]

Los tipos de cambios observados en el tejido cerebral normal vecino a la MAV se pueden agrupar en:

1.- alteraciones de señal: que se definen como una hiposeñal en T_1 e hiperseñal en T_2 objetivados en la RM cerebral[136]. Su aparición se ha intentado explicar debido a la aparición de edema, lo que es poco probable porque este tipo de imagen no se asocia a efecto masa; también se ha propuesto que sea debido a una secuela post-hemorrágica, pero también aparece en pacientes sin sangrado; lo más probable es que se deba a una desmielinización o gliosis.
En estos cambios parece influir la edad.

2.- captación de contraste: [136] en la RM se observa una captación de contraste. Podría ser debido a 3 mecanismos:

- debido a la persistencia de la MAV,
- debido a una rotura focal de la barrera hematoencefálica,
- debido a una proliferación vascular.

3.- formación de quistes: es la aparición de cavidades quísticas en la región donde estuvo la MAV. El tiempo de aparición es muy tardío, y habitualmente su aparición es después de 5 años. Pueden ser sintomáticos y necesitar tratamiento (aspiración o exéresis)[271,260,340].

Nataf et al[225] estableció una clasificación para evaluar la respuesta radiológica y en base a ésta, la respuesta radiológica del parénquima de esta serie fue la siguiente: grado 1 en el 32.4% de casos, grado 2 en el 16.2% de casos, grado 3 en el 29.4% de casos, y grado 4 en el 19.1%. En conjunto, en el 64.7% hubo alguna forma de respuesta radiológica.

El tiempo medio de presentación varió entre 6 y 24 meses; el 92.7% los casos el tiempo de presentación estuvo entre los 3 – 12 meses, y el tiempo medio de presentación fue de 6 meses. El grado 4 es el grupo donde los cambios aparecen más precozmente, hasta el 69.2% a los 6 meses. El índice de resolución al 3º año es de 81.0%, y el tiempo medio de resolución es de 12 meses.

La frecuencia de presentación varia de unas series a otras, entre un 23.6% - 60% .TABLA 46 y 47. Esta variabilidad puede estar en relación en como se define y como se evalúa. En estudios donde se utiliza la RM cerebral se incrementa el porcentaje de respuesta radioinducida [99,225].

El tiempo medio de aparición es de 12 meses (el rango fue de 5 a 150 meses), con un tiempo medio de resolución de 12 meses[63,71,72,73,189,25,311].

En las primeras series esta respuesta se interpretó como una forma de radionecrosis, incluyéndose como una complicación radioinducida, pero la baja incidencia de clínica asociada ha llevado a un cambio en la interpretación del significado de la respuesta del parénquima. Lo más aceptado actualmente es que esta respuesta refleje los cambios que se producen en el nido y que se

traducen en el parénquima, de manera que la aparición de reacciones parenquimatosas se asocia a una respuesta favorable de la MAV a la radiocirugía [225]. La aparición precoz de esta respuesta indicará una mayor probabilidad cierre de la MAV y el tiempo de latencia es mas corto en las MAV en las que existe una respuesta radiologica frente a las MAV en las que no hay ninguna respuesta.

Su aparición ocurre con más frecuencia que en otras lesiones como los meningiomas o los schwannomas quizás debido a que en la MAV existe mayor volumen de tejido cerebral normal irradiado[72]. De hecho, autores como Lundsford[189] han propuesto que la aparición de una respuesta radiológica del parénquima esta influida por la cantidad de volumen de tejido irradiado y otros apoyan que la aparición de esta respuesta esta influida por la dosis que recibe el tejido cerebral vecino[63, 72]. Flickinger et[72] al encuentra que el volumen de tejido que recibe una dosis mayor de 12 Gy es el único factor que puede predecir el riesgo de desarrollar una respuesta radioinducida.

En esta serie el grado 2 tiene un cierre completo del 88.9%, el grado 3 del 68.4% y el grado 4 del 80%, pero no se halló que influyera en el resultado.

Los parámetros que influyeron en la aparición de respuesta radiológica fueron el diámetro máximo y el volumen de la MAV y el colimador. Es más probable la aparición de una respuesta radiológica en aquellas MAVs de diámetro entre 10 – 20 mm y de volumen de 1 – 4 cc. El uso del colimador de diámetro mayor o igual a 20 mm también se asocia con más frecuencia a la aparición de respuesta radiológica.

La resolución es la evolución mas frecuente, y solo un pequeño porcentaje se asocia con clínica radioinducida. La asociación con clínica radioinducida es entre 9[71, 72,73]-12%[63.] En esta serie fue del 8.7%. El grado 3 fue el tipo de respuesta radiológica se asoció con más frecuencia a la aparición de clínica: crisis comicial y déficit neurológico.

La aparición de clínica asociada la respuesta radiológica se cree que influye la localización y es el tronco la localización de mayor riesgo[71,72]. Cuando esta respuesta radiológica es sintomática es más persistente en el tiempo que la respuesta radiológica asintomática[75].

COMPLICACIONES

Evitar las complicaciones es una de las condiciones para lograr un tratamiento eficaz. El riesgo del tratamiento debe de ser mas bajo que el de no tratar la MAV [63] La selección de dosis tiene un papel importante y a la hora de decidir la dosis de tratamiento se tiene en cuenta que sea la probabilidad mas baja de complicaciones y la mas alta de cierre. Las curvas de dosis- volumen de Kjellberg[137] del 1% y la curva de dosis-volumen el 3% de Flickinger[72] para predecir el riesgo de complicaciones son guías usadas en radiocirugía para la prescripción de la dosis.

Mortalidad y resangrado

La principal causa de mortalidad post-tratamiento es el resangrado. En la literatura se recoge una mortalidad entre el 0- 5%[63,189,299,344], que resulta una incidencia baja. Yamamoto et al[340], en su serie de 121 pacientes tiene una mortalidad del 2.5%, por resangrado. Engenhart et al[63], tiene una mortalidad 5 pacientes por resangrado. Lundsford et al[189] en su serie de 227 pacientes tiene una mortalidad del 0.9% por resangrado

El índice de resangrado de esta serie fue del 5.9%. Se trataron de sangrados “benignos”, con poca sintomatología y buena evolución. No hubo ningún caso de mortalidad atribuible al sangrado.

Actualmente está aceptado que mientras no se haya logrado el cierre completo del nido persiste el riesgo de resangrado[63,132,224,251,303,311] lo que se cuestiona es si la radiocirugía tiene un efecto protector y si el riesgo de resangrado se modifica durante el periodo de latencia.

Los estudios sobre la historia natural de las MAV han estimado el riesgo anual de sangrado entre el 1-5%,[23,24,49,129,224,236]

En las series de radiocirugía el riesgo de resangrado varia entre 1.8 y 6.5%[132,63,225,73,189,251,303,344,304]. Todos estos grupos concluyen que el riesgo de resangrado es equivalente al de la historia natural. Nataf[224], realizó un estudio donde comparaba el riesgo de sangrado entre la población general y el riesgo de sangrado tras radiocirugía, y obtuvo un riesgo mas elevado en el grupo de la

radiocirugía, del 6.4%; esta diferencia se trataría de un sesgo al tratarse de una población mas propensa a la hemorragia y no encuentra un mayor riesgo que el de la historia natural.

Pollock et al[251] en el estudio con una serie de 313, en el que evalúa el riesgo de sangrado, este fue del 4.8% en los 2 años y del 5% en el 3º año. No hubo ningún sangrado en las MAV curadas.

Colombo et al [42], tiene un índice de sangrado de 9.4 – 7.4% en el primer año tras la radiocirugía, lo que resulta un índice aumentado en comparación con el de la historia natural.

Por otro lado están los grupos que sostienen que la radiocirugía, aunque no protege de la ruptura en las MAV que no se han cerrado[312], podría disminuir el índice de sangrado durante el periodo de latencia [311, 137,236], oponiéndose a la idea de que hasta que el cierre no estuviese completo persistía invariable este índice[68] de sangrado.

Kjellberg[137], realizó un estudio basado en la observación de que en la mayoría de las series los resangrados ocurren en los primeros 6 meses tras la radiocirugía, y aparentemente el riesgo de resangrado va a ir disminuyendo durante el periodo de latencia pero ¿este descenso es real? Para Karlsson et al la reducción de el riesgo de sangrado se explicaría en relación con los cambios radioinducidos en el nido y el cierre del nido durante el periodo de latencia.

Kjellberg recoge en este estudio que tras un periodo de latencia de 2 años, el índice de resangrado también disminuye estadísticamente en los pacientes que todavía no se han cerrado.

Marnyama[201], realizó un estudio sobre el riesgo de resangrado tras radiocirugía. Para ello comparó el riesgo de resangrado de la población antes de la radiocirugía, el riesgo de la población durante el periodo de latencia hasta objetivar el cierre, y el riesgo tras el cierre y en sus resultados se observó una reducción del 54% del riesgo en la población durante el periodo de latencia frente a la población antes del tratamiento y del 88% el la población tras el cierre. Concluyó que el riesgo cae únicamente en los pacientes que tuvieron hemorragia mientras que en los pacientes que no sangraron el riesgo es similar.

Factores asociados

Los factores asociados con el riesgo de resangrado en las MAV descritos son el antecedente de sangrado, localización ventricular o paraventricular, elevada presión en arterias aferentes, única vena de drenaje, estenosis venosa, drenaje venoso profundo y volumen pequeño[3].

Entre los factores asociados con el resangrado tras radiocirugía descritos están la edad joven, la dosis de tratamiento y volumen pequeño[132], presencia de aneurismas nidales, la utilización de dosis de tratamiento bajas y una parcial cobertura de la MAV [224].

En esta serie el único factor con influencia con el resangrado fue el diámetro del colimador. Es más probable que ocurra un resangrado con el uso de colimador de 20 mm de diámetro o inferior. Se trata de solo 4 casos, y con un número tan pequeño no es posible extraer conclusiones.

Pollock[251] no halló ningún factor protector contra el resangrado para las MAV no cerradas. El único factor asociado en el resangrado fue la presencia de aneurismas. Colombo et al[42] observo mayor incidencia de resangrado en pacientes que solo se habían irradiado parcialmente frente a los que se había irradiado completamente.

El antecedente de hemorragia no se ha descrito como un factor de riesgo, pero sangran más las MAV grandes y las que tienen fístulas A-V que las mas profundas. Otros autores como Zipfel[349] no han hallado ningún factor que influyese en el riesgo de resangrado.

En resumen, el hallar índices de sangrado superiores al 4% lo más probable es que expresen que en la mayoría de las series radioquirúrgicas predomina un alto porcentaje de MAVs que han sangrado previamente y representa una población con un sesgo ya que este grupo tiene un mayor riesgo de sangrar en los siguientes meses.

Los factores descritos como protectores frente al resangrado son los mismos factores asociados con el cierre, por lo que se puede deducir que únicamente se elimina el riesgo de resangrado cuando se cierra el nido; los cambios radioinducidos en el nido influirán en los resultados finales del riesgo

de sangrado pero la radiocirugía en si misma no tiene un efecto protector porque solo se reduce el riesgo en las MAV en las que hay respuesta y no se modifica en las que no responden.

Complicaciones radioinducidas agudas

Las complicaciones agudas descritas son: nauseas y vómitos, cefalea, crisis, déficit neurológico, fiebre. La incidencia es baja y varia entre 2.5-16%[63,73,189,215].

En esta serie la incidencia de complicaciones agudas fue del 23.5%. Lo más frecuente fue la alopecia transitoria focal, la cefalea y el trastorno transitorio de memoria; seguido de crisis comiciales y déficit neurológico. En comparación con las series publicadas, esta incidencia de complicaciones agudas resulta más alta. Esto es debido a que se incluye la alopecia transitoria, una complicación que no esta directamente relacionada con el tratamiento sino con el procedimiento diagnóstico, ya que la arteriografía cerebral conlleva un incremento de radiación sobre el cuero cabelludo.

En un intento de minimizar las complicaciones agudas, se premedica al paciente 24 horas antes del tratamiento con fenitoína (100mg/8h vo), corticoides (dexametasona: 4mg/8h vo) y benzodiacepina (1 mg/24 h vo), para ir reduciendo progresivamente la medicación en el siguiente mes.

Complicaciones radioinducidas tardías

Las complicaciones radioinducidas que han sido descritas son: el déficit neurológico, las crisis comiciales, los quistes y los tumores radioinducidos. El riesgo de complicaciones radioinducidas varía entre 3.2 - 12.5% según las series[340, 189,73,86,260,299]. El tiempo medio de presentación es de 12 meses post-tratamiento, en el rango de 1 mes a varios años. En la mayoría de los casos estas complicaciones ocurrirán en los 3 primeros años siguientes al tratamiento, y dentro de este período más del 90% ocurrirán en los primeros 18 meses[129,340]. Excepcionalmente podrían ocurrir complicaciones tras 5-7 años[340].

FIGURA 66. CURVA DE PREDICCIÓN DE RIESGO DOSIS-VOLUMEN

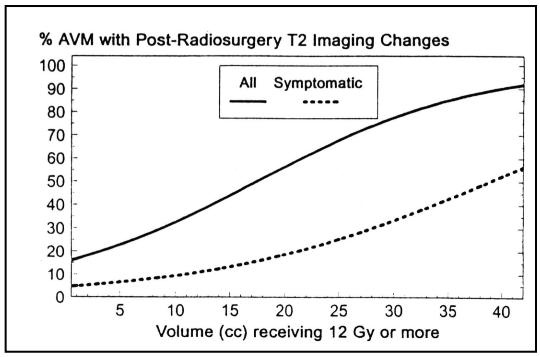
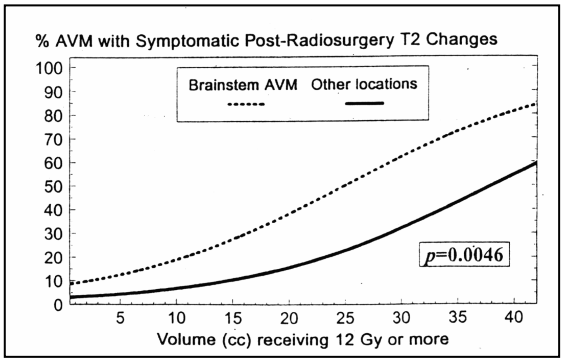


FIGURA 67. CURVA DE PREDICCIÓN DE RIESGO DOSIS-VOLUMEN, SEGÚN LA LOCALIZACIÓN



FUENTE: Flickinger[68,72]

En esta serie se recogió una incidencia de complicaciones radioinducidas del 7.4%; comprendieron déficit neurológico en 2 casos y crisis comicial en 1 caso. En los casos déficit neurológico el tiempo medio de presentación fue de 6 meses y el tratamiento fue con corticoides (dexametasona 4mg/8 horas v.o.) que se mantendrá en función de la evolución clínico-radiológica, y en la mayoría de los casos resolverá el cuadro. Las crisis comiciales ya se presentaron tras el primer mes, y el tratamiento fue con anticomiciales. La evolución fue buena todos los casos, con buen control de las crisis, y mejoría de la sintomatología. No hubo mortalidad en relación a estas complicaciones.

Factores asociados

La mayoría de las complicaciones tardías se resuelven y solo una pequeña parte serán permanentes. La etiología de las complicaciones es multifactorial y de difícil estudio porque son necesarios largos períodos de seguimiento para detectarla y no hay estudios adecuados.

TABLA 39.ESCALA DE RIESGO DE LESIÓN RADIOINDUCIDA SEGÚN LA LOCALIZACIÓN

Escala PIE	**Localización**
1(low risk)	Lóbulo frontal
2	Cerebelo, lóbulo temporal o parietal
3	Lóbulo occipital o núcleos de la base
4(high risk)	Tronco, tálamo, intraventricular o c calloso

FUENTE: Flickinger[71]

Los factores descritos relacionados con la aparición de clínica radioinducida son: la respuesta radiológica, el volumen de la MAV, la localización de la MAV[225] y la dosis de tratamiento[73,86].

Ya se ha comentado que existe una alta incidencia de respuesta radiológica, pero habitualmente es asintomática; sólo entre el 9-11% de los pacientes desarrollarán clínica radioinducida. Para muchos autores, el factor relacionado con la aparición alguna forma de clínica radioinducida es la localización[72,225,259]. En las MAV de localización profunda es mas probable que aparezca una complicaron clínica, siendo el tronco la localización de mayor riesgo. No obstante, otros autores como Karlson et al[129] afirman que el riesgo de complicaciones es independiente de la localización.

Flickinger[71] ha desarrollado una escala de riesgo de aparición de complicaciones radioinducidas. Esta escala se basa en la localización de la MAV y establece 4 grados, en la cual el riesgo más bajo es para la localización superficial y el más alto para la localización profunda. También describe factores que influyen en la resolución, como son un bajo grado en la escala de lesión radioinducida, clínica leve (cefalea o crisis comicial) y ausencia de hemorragia previa. TABLA 39

En esta serie, en base a esta escala, los casos de clínica radioinducida se dieron en MAV de localización superficial en 4 de los 5 casos. En el análisis estadístico los parámetros analizados fueron la clínica, localización, el diámetro máximo, el volumen y la dosis de tratamiento y ninguno resulto tener una influencia en la aparición de una complicación radioinducida.

Cabe destacar que en esta serie no se han descrito quistes, pero se asume que el tiempo de seguimiento no es lo suficientemente largo para descartar su aparición.

Tumores radioinducidos: excepcionalmente se han descrito tumores que han aparecido tras la radiocirugía[260]. Es muy difícil establecer una causa-efecto.

FRACASO DEL TRATAMIENTO

Se define fracaso de tratamiento como la falta de cierre del nido vascular tras el periodo de latencia, que se ha estimado en 3 años[194]. Otros autores, como Karlsson[133] establecen el fracaso si persiste nido a los 2 años.

En esta serie la falta de cierre, fue del 25.9% (n=14).

Las causas halladas fueron:

- En un caso fue debido a error de definición del nido, ya que se realizó una arteriografía incompleta y parte del nido no se visualizó correctamente.

-En seis casos fue debido a error en la planificación, por usar dosis bajas.

-En 1 caso debido a la estrategia de planificaron, que se excluyo pare del MAV voluntariamente y se usaron dosis bajas, porque el objetivo perseguido era un tratamiento paliativo.

-En dos casos planificación muy elaborada.

-En cuatro casos la causa fue desconocida.

En la literatura se recoge un índice de cierre incompleto que varia entre el 17%[189] - 36%[,260,89,254,61].

Es a partir de la década de 1990 cuando aparecen las primeras publicaciones sobre el fracaso de cierre y sus causas posibles. En la revisión de la literatura se concluye que la principal razón relacionada con el cierre incompleto es la exclusión de una parte del nido[344,254,194] y esto puede ser debido a varias causas:

1. Error de definición del nido: esto puede ocurrir debido a la realización de la arteriografía incompleta, debido a la presencia de un hematoma o debido al antecedente de tratamiento, como la embolización o la

cirugía parcial. Todas estas situaciones pueden conducir a una visualización parcial o incompleta de la morfología o dimensiones del nido y/o las venas de drenaje de la MAV; además la presencia de fístula arterio-venosa o hematoma puede favorecer la revascularización posterior del nido.

Para evaluar exactamente una MAV las pruebas de imagen que se realizan en la unidad son un TC con contraste, una RM cerebral volumétrica y una arteriografía cerebral estereotáxica. La arteriografía siempre ha de incluir a todos los vasos principales para obtener información completa sobre las arterias aferentes, las venas de drenaje, la morfología y las medidas del nido. Como se trata de una arteriografía biplanar, en los casos en que el nido tiene una morfología irregular o es muy pequeño, puede resultar insuficiente, por lo que en estos casos la RM cerebral resulta de gran ayuda a la hora de definir espacialmente a la MAV. Otras técnicas de imagen como la RM estereotáxica y la angio-TC cerebrales aportarían mayor información 3D[254]. Estas técnicas no se disponen en esta unidad.

En los casos con hemorragia previa, es conocido que un hematoma puede comprimir parte del nido distorsionándolo de forma que puede impedir definirlo completamente. En esta serie hemos tratado a todos los pacientes tras la desaparición del hematoma.

El antecedente de tratamiento[254,89] como es la embolización parcial y la cirugía, puede incrementar la posibilidad de error en la definición del nido ya en estos casos es más frecuente que parte del nido vascular se encuentre distorsionado o que ocurra una recanalización de venas previamente no permeables y que hubieran sido excluidas durante la definición del volumen de tratamiento. En estos casos debe evitarse la definición del nido basado únicamente en la angiografía 2D[254]. Se propone como forma de mejorar la definición anatómica la combinación de la MRI, MRA y angiografía estereotáxica. En esta serie también se ha constatado que resulta más difícil definir el nido cuando hay antecedente de embolización por la dificultad de establecer la angioarquitectura aunque esto no resultó ser un factor que

contribuyera al fracaso de cierre. La embolización ha resultado influyente en la selección de dosis y en estos casos ha influido en disminuir la dosis, lo que indirectamente influye en el índice de cierre.

2. Error de planificación: puede ser por una incorrecta definición del volumen de tratamiento o debido a utilizar dosis bajas. Durante la planificación es cuando se establece el volumen de tratamiento, y hay que tratar de evitar que parte del nido vascular quede excluido, al igual que se debe evitar incluir las venas de drenaje o grandes vasos ya que estas condiciones pueden contribuir a que la dosis de tratamiento que reciba el nido no sea suficiente para lograr el cierre. Se ha descrito que una planificación muy elaborada, con varios isocentros, paradójicamente se asocia a mayor probabilidad de fallo de cierre, porque aumenta la probabilidad que una parte del nido quede excluido[61].

Durante la planificación es necesario un estricto control sobre la definición del volumen de tratamiento pues en esta etapa es donde ocurre la causa que conduzca a un fallo del cierre en gran parte de los casos. Hay características, como la localización profunda, que resulta un factor condicionante en la planificación.

3. Estrategia de tratamiento: en determinados casos en la planificación se va a excluir una parte de la MAV o se va utilizar dosis bajas voluntariamente; se emplea en casos de tratamientos paliativos o con el propósito de tratar de reducir las complicaciones, en especial cuando se trata de MAV grandes o en localizaciones críticas y por lo tanto es mas frecuente que se obtenga un porcentaje de cierre bajo.

El caso 6, se trataba de una MAV compleja, sin muchas opciones de tratamiento. El objetivo perseguido en este caso fue un tratamiento paliativo, por lo que se decidió tratar parcialmente la MAV, con el fin de conseguir el cierre de la región que sugería que pudiera haber sangrado y por lo tanto en la planificación solo se definió un volumen de tratamiento que excluía parte del nido y además la dosis que se utilizo era baja.

4. Causa desconocida: resulta que con frecuencia no se llega a establecer la causa que llevado al fracaso de cierre. En esta serie fueron 4 casos. En la literatura aparece con una frecuencia del 21%[254,89].

En resumen, posiblemente el fracaso de cierre sea debido a causa multifactorial. En un gran porcentaje la causa de fallo de cierre es por error en la definición del nido o error en la planificación, pero hasta el 21% de los casos no se va a hallar una causa posible. Se han descritos como factores de riesgo[61]: el volumen de MAV grande, la dosis de tratamiento baja, un grado de Spetzler-Martin de 3 o mayor y el uso de multiisocentros (pero quizás porque estos son más frecuentes en volúmenes mas grandes). En esta serie los factores relacionados con el fracaso de cierre fueron el diámetro de la MAV (> 30mm) y la dosis de tratamiento baja (<17 Gy). Es de destacar el factor humano, por lo que se puede decir que un importante número de casos son por causas evitables y se podría mejorar los resultados.

COMPARACIÓN ENTRE CIRUGÍA Y RADIOCIRUGÍA DE LAS MAV

Hasta la aparición y desarrollo de la radiocirugía el principal tratamiento de las MAV era la cirugía. Hay mucho publicado de resultados de la cirugía y de la radiocirugía pero hasta la fecha existen pocos estudios que comparen los resultados entre la cirugía y la radiocirugía.

Resultados de la cirugía:

El índice de curación (resección completa de la MAV), esta entre el 94-100%[112,318,303]. La morbilidad varía entre 5 - 28%[205] y la morbilidad permanente entre un 13 - 8%[58,318,112,161] y va a estar en relación con la manipulación y resección, la localización de la MAV y el estado neurológico previo.La mortalidad varia entre0 - 3%[303,318,112]. El resangrado esta entre 0 - 9%[316,].

Resultados de la radiocirugía: TABLA 46 Y 47

El índice de cierre esta entre el 54- 94.5%, con una media del 80%. La morbilidad está entre 3.2 - 12.5%[342,194,73,86,252,303]. En conjunto, las complicaciones de la radiocirugía suelen ser menos frecuentes y en relación con la localización de la MAV. La mortalidad varía entre 0-5%[344,63,194,303]. El resangrado esta entre el 1.8 – 6.5%[63,73,132, ,200].

Al analizar los resultados de ambos tratamientos, lo que destaca es que no es posible comparar directamente en porque las características de ambos grupos varían notablemente. En las series quirúrgicas, no suelen especificar los criterios de selección para cirugía y probablemente han sido excluidas MAV de localización profunda (que tienen un mayor riesgo de complicaciones); se puede hallar que solo se han incluido los resultados de las MAV con resección completa o se han incluido MAV que recibieron embolización más cirugía[161] y esto puede alterar los índices de curación y la morbilidad.

En las series radioquirúrgicas se halla que hay un mayor porcentaje de MAV de localización profunda (hasta el 30%).

Existen estudios donde comparan resultados de ambas técnicas en MAV de características similares (diámetro menor de 30 mm, de localización profunda). Porter et al[267], concluye que la cirugía resulta mas beneficiosa que la radiocirugía porque ofrece una protección precoz del resangrado al eliminar la MAV en el mismo procedimiento pero la radiocirugía va a ser la técnica de elección en aquellas MAV que tengan un riesgo de morbilidad mayor del 12% o una mortalidad mayor del 4%.

Sisti et al[303] concluyen que la cirugía es superior a la radiocirugía excepto para un pequeño número de lesiones que son inoperables porque son inaccesibles.

Pikus et al[249] comparan la cirugía con la radiocirugía. En la cirugía la morbilidad fue del 8.3%; la desaparición completa de la MAV fue del 98.6%; no hubo resangrado. En el grupo de MAV grado 1 – 3 de Speztler-Martin tiene menos complicaciones, menor resangrado, menor mortalidad y mayor porcentaje de obliteración, por lo que concluyen que el tratamiento quirúrgico para este grupo de MAV es superior a la radiocirugía.

Andrade-Souza et al[5], desarrollan una escala para MAV en radiocirugía con valor pronostico y que permita establecer una comparación paralela entre cirugía y radiocirugía. En general los resultados de la radiocirugía no superan a la cirugía, pero como ventaja que ofrece es que es que la morbilidad es baja y hay posibilidad de retratar, mientras que la cirugía tiene una morbilidad mas alta y mayor, y menor posibilidad de retratar si fracasa.

En resumen, la cirugía ofrece un mayor índice de curación, entendido como la resección completa de la MAV, con beneficio inmediato y como inconveniente tiene una morbilidad más alta, con más riesgo de secuelas severas y permanentes. La radiocirugía presenta como ventajas frente a la cirugía que se trata de una técnica poco invasiva, con baja morbimortalidad, menor coste y en caso de fracaso de tratamiento se puede retratar al paciente. Como inconveniente tiene que no ofrece una protección inmediata frente al resangrado ya que tiene un periodo de latencia.

4.2. MENINGIOMA

INTRODUCCIÓN: MODALIDADES DE TRATAMIENTO DE LOS MENINGIOMAS

Los meningiomas son tumores que se originan de la capa aracnoidea de las meninges[19]. Suponen el 20% de los tumores intracraneales y su incidencia se estima en 2 casos nuevos/100.000 hab. /año[19,28,195] . Son más frecuentes en la mujer (2:1). Se pueden presentar a cualquier edad pero el pico de edad de presentación es en la 4ª - 5ª década de la vida[19]. El 90% de los meningiomas son supratentoriales[62] y en un 5.4% de los casos pueden ser múltiples[19].

[62,190]El tratamiento de elección de los meningiomas es la cirugía, y su objetivo es la extirpación completa del tumor y la duramadre donde se implanta. Los resultados de la cirugía[28,126] van a estar influidos por: la edad del paciente, la localización del tumor (ésta determina la clínica y la accesibilidad quirúrgica[62]), y la histología.

El tratamiento tiene una influencia directa sobre la supervivencia y la recurrencia[1,28,336] Con la exéresis completa se obtiene la curación en un alto porcentaje de pacientes, aunque no hay una garantía absoluta de que el tumor no reaparecerá. Se ha estimado que tras una exéresis completa la recurrencia a los 15 años entre el 10-30 % y tras una exéresis parcial la recurrencia está entre 80-90 % [213,317].

Gracias a los actuales estudios de imagen, que permiten diagnosticar y definir con exactitud este tipo de tumores, los meningiomas de pequeño tamaño y asintomáticos pueden ser seguidos y tratarlos únicamente en el momento que comienzan a dar síntomas [190,235]

Determinadas localizaciones condicionan el grado de exéresis y en el riesgo quirúrgico. Los meningiomas localizados en el seno cavernoso o los localizados en la base de cráneo, pueden implicar una morbilidad alta, que en

ocasiones resulta incapacitarte para el paciente, además una mortalidad no despreciable; y hasta un 10% de los meningiomas resultan irresecables[62]. En los casos en que la cirugía no resulta posible los tratamientos alternativos son: la radioterapia y la radiocirugía. En estas modalidades el objetivo del tratamiento es lograr el control tumoral, es decir, detener su crecimiento preservando la función neurológica[190].

Aunque históricamente estos tumores se han considerado radiorresistentes, la radioterapia se empleado en los restos tumorales, en las recurrencias y en los meningiomas atípicos y malignos. Los estudios de radioterapia en meningiomas afirman que la radioterapia postoperatoria aumenta la supervivencia, con menor numero de síntomas y complicaciones, disminuye el índice de recurrencia hasta un 50% y retrasa su aparición, por lo tanto mejora la calidad de vida[11,82,317,280,246].

Los pioneros en el tratamiento con radiocirugía en los meningiomas fueron L Leksell y col.[169], pero es en la década de 1990 cuando se extiende su uso, debido a que las técnicas de neuroimagen y los sistemas de planificación alcanzan un notable grado de desarrollo; además son tumores bien delimitados y no invasivos, cuyos síntomas suelen estar relacionados con su localización, y estas características los convierten en buenos candidatos para este tratamiento. El objetivo que persigue es disminuir el riesgo de recurrencia tras la cirugía incompleta, disminuir la morbilidad y mortalidad quirúrgica (especialmente en ancianos), y mejorar el control tumoral de la radioterapia, a la vez que se disminuye la radiación al cerebro y los riesgos de esta radiación[190]. Sus indicaciones han ido evolucionando, comenzó utilizándose en pacientes con meningiomas que implicaban alto riesgo quirúrgico o en mala situación medica para cirugía. Actualmente, a estas indicaciones se le suman [30,31,147,240,314,106] tumores de tamaño igual o menor de 30 mm, no tratados previamente y de cualquier localización; tratamiento de recurrencias; y el deseo del propio paciente.

DOSIMETRÍA: variaciones de la dosis según protocolo y diámetro

En las series de Gamma Knife el valor medio de la dosis de tratamiento utilizada varía entre 12 - 16.89 Gy y el valor mediana entre 13 - 18 Gy. El valor medio de la dosis máxima varia entre 30 - 35.6 Gy y el valor mediana entre 26 - 36 Gy. TABLA 50

En las series de LINAC el valor medio de la dosis de tratamiento está entre 12.7y 18.3 Gy y el valor mediana es de 15 Gy; el valor medio de la dosis máxima está entre 21.9 - 29 Gy y el valor mediana es de 17.87 Gy. En las series LINAC se reflejan con menos frecuencia las dosis máximas. TABLA 51

Al intentar comparar las series radioquirúrgicas se han encontrado algunas diferencias que pueden causar confusión:

- Cada técnica utiliza diferentes nomenclaturas: la Gamma Knife habla de dosis mínima y la LINAC de dosis de tratamiento
- La Gamma Knife utiliza dosis de tratamiento más altas en comparación con las utilizadas en LINAC, mientras que las isodosis que utilizan son más bajas (habitualmente del 50 %), y también utilizan un mayor número de isocentros.
- Respecto a las dosis de tratamiento utilizadas, unas series reflejan el valor medio y otras el valor mediana (esto último es más frecuente en las publicaciones mas recientes ya que permite conocer las dosis habituales de tratamiento).
- Otros factores que también pueden generar confusión son: el número de casos en las series es muy variable y la localización (series que sólo incluyen meningiomas de una localización determinada y esto podría influir en la dosimetría).

Criterios de selección de dosis

Las primeras series de meningiomas tratados con radiocirugía pertenecían a Gamma Knife, y las dosis utilizadas se basaron por extrapolación de series de schwannomas vestibulares tratados previamente[147].

En las series más antiguas se observa que las dosis de tratamiento utilizadas son más altas en comparación con las dosis utilizadas en las series más recientes. Esta reducción de la dosis se fundamentó, en parte en la

localización de los meningiomas, ya que una gran mayoría se sitúa en la base de cráneo, lo que en muchas ocasiones implica la vecindad de estructuras radiosensibles, principalmente en el tronco y el sistema óptico, y esto obliga a limitar la dosis con el fin de que la radiación que reciban estas estructuras sea la mínima posible. Por otra parte se detectó una incidencia de neuropatía más alta con respecto a los schwannomas vestibulares.

La dosis de tratamiento utilizadas oscilan entre 12 y 20 Gy, en base a datos aportados por os grupos de Ganz y Pendl. [92]Ganz et al., en base a los resultados de su publicación de 1993 concluye que la dosis de tratamiento efectiva debe ser mayor a 12 Gy. En el estudio de Pendl[240] se concluye que la dosis de tratamiento no debe exceder de 20 Gy ya que con dosis superiores a ésta no se obtienen mejores resultados.

Los principales centros radioquirugicos[30,308] limitan la dosis de tratamiento para que el aparato óptico no reciba una dosis superior a 8-10 Gy, en base a estudios que indican que dosis superiores podrían incrementar la incidencia de neuritis radioinducida[162,60,34]. Otros autores, como [219]Morita et al. creen que el aparato óptico puede tolerar una dosis superiores, entre 12 y 16 Gy, ya que no han tenido complicaciones visuales.

En esta unidad se desarrolló un protocolo de tratamiento, basado en los criterios de otros centros con experiencia en radiocirugía de meningiomas[30,31,34,60,147,314,221,302]. Este protocolo establece que la dosis de tratamiento estándar sea de 14 Gy; la isodosis se prescribe al 80% y la cobertura del volumen tumoral debe ser superior al 95% en la dosis prescrita. Por lo tanto se establecen tres objetivos:

- Limitar la dosis a los pares craneales y al tejido cerebral vecino (limita la dosis al nervio óptico a una dosis de 9 Gy o menos, y también aconseja disminuir la dosis al tronco a una dosis inferior 14 Gy si es posible).
- Limitar el pico de dosis en el volumen de tratamiento;
- Ofrecer la máxima cobertura del volumen tumoral con la dosis prescrita.

La selección de la técnica de tratamiento y la dosis de tratamiento esta influida por:

1.-La clínica pretratamiento: en los meningiomas asintomáticos es mas frecuente tratarlos con radiocirugía, y los meningiomas con déficit neurológico, con radioterapia estereotáxica fraccionada.

2.- La localización del meningioma. En los meningiomas de convexidad es mas frecuente tratarlos con radiocirugía, y los meningiomas de base de cráneo tratarlos con radioterapia estereotáxica fraccionada.

3.- El diámetro máximo y el volumen del meningioma. En los casos de diámetro inferior a 10 mm la dosis utilizada fue de 14 Gy en todos los casos. Con el incremento del tamaño y el volumen la dosis de tratamiento se reduce.

4.- La isodosis: para isodosis mayor de 80 se reduce la dosis

5.- El número de isocentros: con el empleo de 2 o más, se reduce la dosis.

6.- el colimador: el uso colimadores de diámetro mayor a 20 mm, se reduce la dosis de tratamiento.

En el grupo tratado con radiocirugía, el rango de dosis de tratamiento fue de 10 a 18.2 Gy, con un valor mediana de 14 Gy.

Los parámetros que influyeron en la selección de la dosis de tratamiento fueron el diámetro máximo y el volumen del meningioma, la isodosis y el número de isocentros.

La selección de la dosis de tratamiento se ve influida por:

1.- El diámetro máximo y el volumen del meningioma. En los casos de diámetro inferior a 10 mm las dosis utilizadas fueron siempre de 14 Gy.

2.- La isodosis.

3.- El número de isocentros empleados.

La localización y el antecedente de tratamiento no tuvieron influencia.

En los casos en que utilizaron dosis superiores a 14 Gy, no se hallo factores que influyeran en la selección de la dosis.

En los casos que se utilizaron dosis inferiores a 14 Gy los parámetros que influyeron para reducir la dosis el volumen del meningioma, la localización del meningioma, la histología, el antecedente de radioterapia y el colimador.
La dosis de tratamiento se va reducir:
1.- En los casos de meningioma de volumen >20mm
2.- Según la localización del meningioma: si el tumor se sitúa próximo a pares craneales, al quiasma o al tronco, entonces se reducía la dosis para limitar la dosis de radiación en estas estructuras críticas (y evitar que el sistema óptico reciba una dosis superior a 8 Gy y el tronco una dosis superior a 14 Gy).
3.- Si hay antecedente de tratamiento: con antecedente de radioterapia también se reduce la dosis empleada.
4.- Según la histología: paradójicamente los casos de meningiomas malignos recibieron dosis mas bajas que los meningiomas benignos.
5.- El colimador: el uso de colimadores de mayor diámetro condiciona reducir la dosis de tratamiento.

En el grupo tratado con radioterapia fraccionada estereotáxica, el rango de dosis de total fue de 16 a 66 Gy, con un valor mediana de 50.4 Gy. El rango de dosis de tratamiento fue de 1.7 a 4 Gy/ fracción, con un valor mediana de 1.8 Gy/fracción. El numero de fracciones vario entre 4 y 33 fracciones.

Los parámetros que influyeron en la selección de la dosis total fueron la localización del meningioma, la histología y el antecedente de radioterapia.

En el 55.5 % (n=24) de los casos se utilizaron dosis total superiores a 50.4 Gy. No se halló ningún parámetro con influencia.

En el 6.7 % (n=3) de los casos se utilizaron dosis total inferiores a 50.4 Gy. Los parámetros que influyeron en la reducción de la dosis total fueron la localización, la histología y el antecedente de tratamiento.

La dosis total se va a reducir, influida por:
1.- La localización: los meningiomas de convexidad reciben dosis mas bajas que los de base de cráneo
2.- La histología: meningiomas atípicos

3.- El antecedente de tratamiento: en caso de antecedente de tratamiento (radioterapia) se utilizaron dosis mas bajas.

En resumen la dosimetría es superponible a los datos de dosimetría de las series publicadas. El valor mediana fue 14 Gy, que en comparación con las series de LINAC de la literatura es una dosis de tratamiento algo más baja (el valor mediana es de 15 Gy). Esto podría ser explicado porque esta serie incluyó meningiomas de cualquier localización, y se ha comparado con un amplio número de series entre las cuales entran estudios de meningiomas con determinadas localizaciones, y este hecho puede haber influido en la selección de la dosis.

La selección de dosis ha resultado influida principalmente por el diámetro máximo, el volumen, la isodosis y el isocentro.

Según la técnica, en la radiocirugía la reducción de dosis esta influida por el volumen grande, la localización en base de cráneo, la histología (atípico o maligno), el antecedente de radioterapia y el colimador (diámetro mayor de 30 mm).

En la radioterapia fraccionada también la reducción esta relacionada con la localización en base de cráneo, la histología (atípico o maligno) y el antecedente de tratamiento (radioterapia).

En contra de lo que se podría pensar, los casos de meningiomas atípicos y malignos no ha sido criterio para incrementar la dosis y en estos casos se ha dado dosis inferiores habitualmente. Esto podría explicarse porque en estos casos existe el antecedente de tratamiento (cirugía y radioterapia), el tamaño o volumen que influirán en la selección de la dosis de tratamiento.

RESPUESTA Y CONTROL TUMORAL

En la revisión de la literatura, en cuanto a los resultados, los datos presentan dificultad para interpretarlos. No hay una uniformidad en el tiempo de seguimiento, por lo que hay series que dan sus resultados a los 2 años, mientras que en otras series se dan a los 5 o 10 años, lo que hace difícil establecer equivalencias. En unas series se incluyen en sus resultados a todos los meningiomas tratados y en otras excluyen a los meningiomas atípicos y malignos[229].

La respuesta tumoral de esta serie fue: en el 47.2% de los casos el tamaño tumoral no se modificó, en el 44.4% hubo disminución tumoral y en el 8.3% hubo crecimiento tumoral. La respuesta ha sido progresiva en el tiempo, incrementándose el porcentaje de casos de disminución tumoral a mayor tiempo de seguimiento. Se observa que existe un porcentaje similar de casos con respuesta estable y con respuesta disminución. Los casos en los que hubo crecimiento tumoral, el índice es más alto en los 2 primeros años.

Este periodo de seguimiento no es suficientemente largo y no se pueden establecer conclusiones firmes, pero los resultados preliminares apuntan que a partir del segundo año post-radiocirugía la incidencia de crecimiento tumoral es muy baja.

En el análisis estadístico los parámetros con influencia en la respuesta tumoral fueron la edad, la localización y la histología. La respuesta tumoral fue mayor en la mujer, en la localización en convexidad y en los meningiomas benignos, mientras que en los meningiomas atípicos y malignos hubo crecimiento tumoral en todos los casos.

La respuesta tumoral de esta serie es superponible a la respuesta que se recoge en las series de la literatura, cuyo rango de disminución tumoral está esta entre 23 - 60%. Y el rango de crecimiento tumoral varía entre 0 - 15.7%. TABLA 52 y 53

En esta serie el control tumoral fue del 91.7%. En la literatura el control tumoral varía entre el 67 y el 100%. TABLA 52 y 53.

Factores asociados

Se analizaron parámetros en relación al paciente (sexo, edad), en relación al tumor (diámetro máximo y volumen tumoral, localización del meningioma, histología y antecedente de tratamiento,) y en relación a la dosimetría (dosis de tratamiento (en el caso de radiocirugía), dosis total (en el caso de R.E.F.), isodosis y número de isocentros). Los parámetros que influyeron en el control tumoral fueron: el volumen tumoral, la histología, el antecedente de radioterapia, el antecedente de radiocirugía, la dosis de tratamiento y la dosis total.

En el grupo de edad menor de 65 años el control tumoral fue superior al grupo de edad mayor de 65 años, pero no fue una diferencia significativa estadísticamente.

El sexo no parece tener ninguna influencia.

En el grupo con localización en base de cráneo el control tumoral fue mas alto que en el grupo de localización en convexidad. La localización tuvo influencia en el resultado en el grupo tratado con radioterapia estereotáxica fraccionada, los tumores localizados en base de cráneo tuvieron mejor control tumoral que los meningiomas localizados en convexidad. En el grupo tratado con radiocirugía la localización no parece influir en el resultado.

En el grupo de pacientes con tumores benignos el control tumoral fue del 100% y en el grupo con tumores atípicos y malignos el control tumoral fue del 40%, y esta diferencia fue significativa estadísticamente. La histología aparece claramente como un factor influyente en el resultado. Únicamente en los casos de meningiomas atípicos y malignos ocurrió el crecimiento tumoral.

En la literatura hay autores que opinan que el único factor que influye en el resultado es la histología. Hakim et al[106], obtuvieron una supervivencia los 4 años de 91% en los meningiomas benignos, 83% en los meningiomas atípicos y del 22% en los meningiomas malignos. Stafford et al[310], obtiene control tumoral de los meningiomas benignos del 100%, mientras que con los meningiomas atípicos fue del 83% y ningún paciente con meningioma maligno sobrevivió a los 5 años. Shin et al[298], también observó que en los meningiomas malignos se obtenía un control tumoral más bajo. La razón que atribuyen en

esta respuesta peor es que se trataban de tumores más resistentes y más infiltrantes, y también indica que estos tumores fueron tratados con una dosis inferior a 12 Gy.

En esta serie, en los meningiomas atípicos o malignos se obtuvo un control tumoral mas bajo, y también se observa recibieron dosis inferiores a 14 Gy, influida la dosis de tratamiento porque estaban previamente tratados con radioterapia.

En el grupo de pacientes en los meningiomas en los que la radiocirugía fue el tratamiento de elección, el control tumoral resultó superior al del grupo con antecedente de tratamiento. La principal forma de tratamiento previo recibido es la cirugía, pero el análisis estadístico reveló que el antecedente de radioterapia y/o radiocirugía era el factor que influía en el resultado, mientras que la cirugía no fue un factor influyente. En aquellos casos que estaban radiados era mas frecuente que hubiera crecimiento tumoral que en los casos que fueron operados.

Subach et al. [314], en su serie, obtiene resultados mejores en los pacientes que reciben radiocirugía como tratamiento de elección en comparación con el grupo tratado con radiocirugía adyuvante a la cirugía previa, y no encuentra diferencias en cuanto al tamaño, dosis de tratamiento o tiempo de seguimiento. La edad era mayor, en el grupo que recibió la radiocirugía como tratamiento de 1º elección aunque no obtuvo una diferencia significativa.

Lee et al. [163], obtiene un mejor control tumoral en los pacientes con meningiomas que reciben radiocirugía como tratamiento de elección frente al grupo tratado con radiocirugía adyuvante a la cirugía; para este autor la diferencia se debe a que los tumores previamente intervenidos resultan más difíciles de definir en la planificación.

En el grupo con diámetro menor o igual a 30 mm el control tumoral fue más alto que en el grupo de diámetro mayor de 30 mm, pero esta diferencia no resultó significativa estadísticamente. El volumen tumoral fue un factor que influía en el resultado, siendo más probable el crecimiento tumoral en los tumores con un volumen mayor de 4cc.

En el grupo tratado con radiocirugía, la dosis de tratamiento mayor de 14 Gy resultó influir en el resultado, y se logra un mejor control tumoral que con dosis mas bajas.

En el grupo tratado con radioterapia estereotáxica fraccionada, la dosis total también influyo en el resultado, y se consigue mejor control tumoral con dosis superiores a 50 Gy.

Shin et al. [297], en su estudio retrospectivo de meningiomas del seno cavernoso, evaluó qué factores podrían influir en el resultado, y concluyó que la edad, el sexo, la dosis máxima, la dosis de tratamiento, el volumen y los tratamientos previos no influyeron en el resultado. En este estudio el factor más importante resultó ser la isodosis de cobertura del volumen tumoral: si una porción del tumor no recibía una dosis de tratamiento eficaz podría recidivar. Para este autor la dosis de tratamiento no influye en el resultado, pero indica que la dosis de tratamiento ideal es igual o mayor de 14Gy, ya que con dosis inferior a 12 Gy tienen mayor índice de recurrencia. El tiempo de recidiva es inferior a 3 años.

Morita et al[217], concluye que el tiempo de seguimiento parece influir en el resultado, mas que la dosis prescrita.

En resumen, el control tumoral aparece influido por la histología (benigno), el antecedente de radioterapia o radiocirugía, el volumen tumoral, la dosis de tratamiento (>14 Gy) y la dosis total (> 50 Gy). Estos resultados coinciden con los resultados en la literatura. La dosis de tratamiento ideal debe ser 14 Gy o mayor. Con dosis inferiores se reduce el control tumoral. Es de destacar que tanto en este estudio como en otras publicaciones los tumores malignos reciben dosis inferiores, influido por su tamaño o por el antecedente de tratamiento (radioterapia).

RESPUESTA RADIOLÓGICA EN EL MENINGIOMA

Aunque los cambios radioinducidos en los meningiomas ya están reflejados en las primeras series, no hay una forma estándar de denominarlos ni de recoger los datos; en muchos artículos se incluyen dentro de las complicaciones radioinducidas[227,229,222,125] pero en este trabajo se ha querido diferenciar por un lado la respuesta radiológica y por otro las complicaciones radioinducidas, porque, aunque están relacionados, no siempre van juntos.

En esta serie hubo algún tipo de respuesta radiológica en el 37.2% de los casos, y fue la siguiente: grado 1 en el 11.8 %, grado 2 el 5.3%, grado 3 en el 18.4% y grado 4 en el 6.6%. El tiempo de presentación fue entre 1 y 24 meses, con un tiempo medio de presentación de 6 meses. El tipo de respuesta mas precoz fue la perdida de contrate central que aparece antes de los 6 meses en el 66.7% de los casos, seguido por el edema que el 50% ocurre también antes de los 6 meses.

El tipo de respuesta radiológica mas frecuente fue la radionecrosis y en el 76,9% de los casos se asoció a alguna forma de deterioro clínico, mientras que en el resto de las categorías, la aparición de deterioro clínico es muy baja; solo en 1 caso respectivamente había asociación con complicaciones.

En la literatura la nomenclatura de los tipos de respuesta radiológica es variable según el autor, y se encuentra que a la perdida de contraste central tumoral también se denomina necrosis tumoral; y que edema y radionecrosis son términos que se suelen superponer.

La incidencia de disminución de contraste central en el tumor varía entre 2-24%[147,60,227,222].

La incidencia de edema y/o radionecrosis varia entre 2 - 8.8%[1,60,227,222,221,181].

Al comparar esta serie con los datos de la literatura la perdida de contraste central es del 11.8%, lo que esta dentro del rango esperado en la literatura; el índice de edema es del 5.3% y la radionecrosis del 18.4%, esto es una incidencia mas alta que la referida en la literatura. En las primeras series, previas a la década de 1990, aparecen sólo los datos en los casos en los que aparecían complicaciones. También en las primeras series la prueba de

imagen era el TC, y actualmente se ha sustituido por la RM, que resulta más sensible para la detección la aparición de cambios radioinducidos. Por el contra, actualmente está más estandarizada la recogida de datos, y a que el seguimiento radiológico se hace con RM cerebral, lo que influye en que se recoja una incidencia mayor que en las primeras series.

Factores asociados

Las características estudiadas fueron: la clínica pretratamiento, la localización, la histología, el antecedente de tratamiento, la clínica radioinducida, el diámetro máximo, el volumen, la técnica de radiación, la dosis de tratamiento, el número de isocentros, la isodosis y el colimador. Los parámetros que influyeron en la aparición de una respuesta radiológica fueron la histología, la complicación radioinducida y el colimador.

Hay más probabilidad de que aparezca una respuesta radiológica cuando se da una complicación radioinducida, en los meningiomas benignos y cuando se utiliza el colimador con diámetro igual o superior a 30 mm.

La aparición de respuesta radiológica en el tejido vecino aumenta la probabilidad de aparición de clínica radioinducida. El edema se asoció con formas leves de clínica y la radionecrosis se asoció con clínica más severa y lo más frecuente fue el déficit neurológico y la neuropatía.

Chang et al. [30], en su serie de 55 pacientes, obtuvo una respuesta radiológica del 20% de los casos, que consistió en perdida de captación de contraste central y en el 3.6% edema y en el 3.6% radionecrosis Explican que la perdida de contraste central podría estar relacionada con la dosis de tratamiento ya que todos los tumores que presentaron esta disminución de captación de contraste habían recibido una dosis de 19 Gy en el centro. El tiempo de aparición fue en los 2 primeros años post-tratamiento. Como esto resultaba paralelo al tiempo de oclusión de las MAV y los meningiomas son tumores vasculares se interpretó esta respuesta como un daño vascular y se denominó “necrosis tumoral” o daño vascular porque se consideró que esta necrosis afectaba mas a los vasos que van al tumor, provocándoles una oclusión y no afectase tanto a las células tumorales. [31]Chang et al., la

respuesta radiologica observada en su serie de 24 pacientes fue disminución de contraste central tumoral en un 29%; edema en el 4.16% y radionecrosis en el 4.16%.

Nakamura[222], en un estudio de 4 casos de edema radioinducido en meningiomas supratentoriales, asegura que los factores relacionados con el edema son la existencia de edema preexistente y la edad avanzada.

Kalapurakal[125], evalua los factores relacionados con la aparición del edema radioinducido sólo halló como único factor predisponente el edema pretratamiento, ya que en todos sus pacientes hubo empeoramiento del edema postratamiento pero la causa exacta es desconocida.

En la literatura la dosis de tratamiento, el edema preexistente, la edad avanzada son factores que aparecen relacionados con la respuesta radiológica.

COMPLICACIONES

En esta serie la situación clínica era igual o mejor en el 68% de los casos. Al estratificarlo por categorías de clínica pretratamiento, en el grupo de pacientes asintomáticos hubo mejoría en el 80.6%; en el grupo de pacientes con déficit neurológico la mejoría fue del 80.6%; en los grupos de paciente con vértigo y cefalea respectivamente la mejoría fue del 100%; y en el grupo de pacientes con crisis no hubo mejoría en ningún caso.

[229] el estado neurológico estable o mejor en el 90%. En esta serie era mejor el resultado clínico cuando la radiocirugía el tratamiento de elección. La explicación que da es que la microcirugía podría dañar los pares craneales y este daño ser irreversible.

Complicaciones agudas

En esta serie el índice de complicaciones agudas fue de 8% (n=6): en el 6.7% hubo alopecia local transitoria (n=5), y en el 1.3% un síndrome vertiginoso (n= 1). No hubo casos de cefalea ni nauseas ni vómitos; algunos

pacientes refirieron molestias en la región occipital en relación a los pins del arco (hipoestesia occipital pero no dolor intenso).

Las complicaciones agudas son poco frecuentes, y las incidencia varía según el autor, son de 0-10%.. Se han descrito como complicaciones agudas las nauseas, vómitos y cefalea[30,60,229]; vertigo[229], dolor local en relación a los pins[30]y desgarro dural debido a los pins[314,60] . TABLA 54

[30]Para minimizar estas complicaciones algunas series proponen tratamiento con dexametasona y prometazina pautada profilácticamente, que se comienza a administrar 24 horas antes del tratamiento.

Complicaciones radioinducidas

La incidencia de complicaciones radioinducidas es relativamente baja[34,106,310]y estas complicaciones pueden afectar a los pares craneales[163] o al parénquima según la localización del tumor.

[30,150]Las complicaciones descritas comprenden: la neuropatía, que incluye la afectación de los pares oculomotores, el facial y el trigémino; el deterioro visual (por daño del nervio óptico, quiasma o de la vía visual), el déficit neurológico, habitualmente déficit motor, y que se asocia a edema radioinducido o radionecrosis), la hidrocefalia, ACV (raro), quistes post-radiocirugía, y el deterioro de funciones superiores. La complicación más temida es el deterioro visual porque en la mayoría de los casos es irreversible y al impacto sobre la calidad de vida del paciente.

En la literatura el índice de complicaciones varía entre 3- 21%. TABLA54

El tiempo de presentación de [30,106,219,274,314] la mayoría de las complicaciones ocurren en los 2 primeros años tras el tratamiento. Kondziolka[150] afirma que tras el 4º año no tiene ninguna complicación radioinducida. Subach[314] aunque no descarta que los tiempos de seguimiento deban comprender periodos largos, asegura que 5 años es un tiempo suficiente para determinar la seguridad de esta técnica en términos de lesión radioinducida

El índice de complicación radioinducida resultó algo más alto en las series de LINAC que en las series de Gamma Knife. El índice de esta serie es más bajo en comparación con las series de LINAC publicadas. Las neuropatías, [30,31] en la Gamma Knife se describe un índice más bajo de neuropatías que LINAC probablemente por la conformación del plan de tratamiento son mas detallados. Estos índice de complicaciones son mas favorables que los de la cirugía (23- 46%).
[106] la baja incidencia de las complicaciones puede explicarse por una adecuada selección de pacientes, el tamaño tumoral no es superior a 3 cm.

En esta serie, en conjunto, el índice de complicaciones radioinducidas fue un 16.9%, y consistieron en crisis comiciales en el 5.2%, en el 2.6% déficit neurológico, en el 2.6% neuropatía, en el 1.3% amaurosis de ojo izquierdo, en el 1.3% deterioro de funciones superiores y en el 3.9% aparecieron crisis comiciales y déficit neurológico conjuntamente. El tiempo de presentación estuvo entre 6 y 24 meses, con un tiempo medio de 6 meses.

De los 13 casos, en 5 casos este deterioro neurológico fue transitorio, con un tiempo de resolución entre 12 y 36 meses, con 12 meses de media; en 1 caso exitus, y en los 5 restantes fueron permanentes.

En todos los casos los pacientes recibieron tratamiento con corticoides y un estricto seguimiento de imagen. En todos los pacientes en los estudios de neuroimagen se observó edema perilesional, y en 7 casos imagen de radionecrosis

Los meningiomas han sido el grupo que se asoció con mayor frecuencia con edema sintomático

En el análisis estadístico los factores relacionados con la complicación radioinducida resultaron la localización y la respuesta radiológica. En los meningiomas de base de cráneo es más probable que se desarrolle una neuropatía; en los meningiomas de convexidad ha sido mas frecuente la aparición de déficit neurológico y crisis, una razón que explique esto puede ser que en esta localización hay más parénquima expuesto a la radiación que en los meningiomas de base de cráneo donde es más frecuente la aparición de

neuropatías. La localización parasagital y paraselar son las localizaciones con mayor asociación a clínica radioinducida. La aparición de respuesta radiológica en el tejido cerebral aumenta la probabilidad de aparición de clínica radioinducida. El edema se asoció con formas leves de clínica y la radionecrosis se asoció con clínica más severa y lo más frecuente fue el déficit neurológico y la neuropatía. En todos los casos la respuesta radiológica presente era radionecrosis, y el colimador utilizado era de 35.

La complicación mas frecuente en esta serie fue el déficit motor y las crisis comiciales que en 3 casos se dieron asociadas. En estos casos la localización fue un factor influyente; en todos los casos se trató de meningiomas de localización parasagital; y en todos los casos existió una respuesta radiológica que fue la radionecrosis.

En la literatura los factores de riesgo relacionados con el déficit neurológico descritos son: la localización parasagital, [1]el déficit neurológico previo al tratamiento, [149]la existencia de edema previamente y [295]la utilización de altas dosis.

Hubo 2 casos de neuropatía y únicamente se afectaron el V y VII par craneal. En todos los casos la localización de los meningiomas fue en base de cráneo. La afectación de pares craneales aparece ampliamente documentada, y el índice está entre 3 - 22%[310,31,106,308,314,219,163,298,274]. Y se considera como la complicación radioinducida más frecuente en los meningiomas de base de cráneo[314]. La susceptibilidad a la radiación es diferente según los tipos de pares craneales, de forma que los pares craneales sensitivos (el n. óptico y el nervio vestibulococlear) son los mas radiosensibles[60]. La afectación de pares oculomotores resulta inferior a lo que cabría esperar en los meningiomas del seno cavernoso. Lee et al[163], no tiene afectación de los pares oculomotores en su serie de meningioma del seno cavernoso, lo que coincide con otras series publicadas. Morita tiene una mejoría de 11 oculomotores en su serie de 88 pacientes, y no hay afectación pares oculomotores. El nervio trigémino es más susceptible a los efectos de la radiación, y la afectación es más frecuente.

La especial sensibilidad de la vía visual a la radiación es bien conocida. La neuropatía óptica, es la complicaron mas grave, ya que puede resultar muy

invalidante por la repercusión en la calidad de vida del paciente. En esta serie un paciente tratado con un meningioma de seno cavernoso desarrolló deterioro visual en ojo izquierdo a los 18 meses y a pesar del tratamiento corticoideo progresó hacia amaurosis; en las imágenes de RM cerebral se objetivó radionecrosis en región temporal izquierda que incluía la cintilla óptica que posteriormente regresó. La incidencia de neuropatía óptica en la literatura es 0[217]- %[163,308,60] . La principal razón de esta baja incidencia es por el esfuerzo de que el sistema óptico no reciba la dosis máxima que puede tolerar, establecida en 8-10 Gy [60,162,320,219,310]. Leber et al[162], hallo en este trabajo que cuando la dosis que recibía la vía visual era menor de 10Gy no se detectaron signos de neuropatía visual radioinducida, mientras que si la dosis que recibía era entre 10- 15 Gy la incidencia se elevaba a 26.7%, y si la dosis era superior a 15 Gy la incidencia se elevaba a 77.8%. También hay estudios que cuestionan este límite, Morita et al, creen que la vía visual puede soportar dosis de 12 a 16 Gy si solo lo reciben pequeños segmentos de la vía visual. [134]Kenai et al, la vía visual ha recibido dosis máxima de 14 a 15 Gy sin detectarse deterioro visual por lo que sugieren que actualmente, con el desarrollo de la técnica de radiación la vía visual puede recibir dosis algo superiores a 10 Gy.

La presentación de deterioro cognitivo tras la radiocirugía es raro. En esta serie ocurrió en 1 caso. Lee et al[163], tiene 1 caso y fue debido al desarrollo de hidrocefalia crónica del adulto.

En resumen, el déficit neurológico y las crisis comiciales fueron las complicaciones mas frecuentes. La neuropatía y la neuritis óptica fueron muy poco frecuentes. Los factores relacionados con la aparición de complicación radioinducida fueron la localización y la respuesta radiológica. En la literatura los factores relacionados son la existencia de edema previamente, el antecedente de déficit neurológico y la utilización de dosis altas. Las complicaciones no aparecen influidas por el volumen tumoral, dosis de tratamiento, dosis máxima, antecedente de tratamiento y localización tumoral[150]

COMPARACIÓN DE LOS RESULTADOS CON OTRAS MODALIDADES DE TRATAMIENTO: CIRUGÍA Y RADIOTERAPIA

Radiocirugía Vs Cirugía

Existen pocos estudios en los que se haga una comparación directa de los resultados de ambas técnicas.

Linskey et al. [178], presenta un estudio retrospectivo de una serie de pacientes tratados con radiocirugía (38 pacientes) y cirugía (35 pacientes) con un tiempo de seguimiento de 5 años. Las diferencias que encuentran entre los dos grupos son: los criterios en la selección de tratamiento, la localización del tumor y los resultados. En los criterios de selección de tratamiento, en el grupo de cirugía el paciente es más joven y el tamaño del tumor más grande en comparación con el grupo de radiocirugía en el cual el paciente es de mayor edad y existe antecedente de tratamiento previo. La localización del tumor, en el grupo de cirugía predominan los tumores del ala esfenoidal, convexidad, parasagital y cerebeloso; en el grupo de la radiocirugía son tumores del seno cavernoso, petroclival y tórcula. En cuanto a los resultados, en el grupo de cirugía se obtuvo un control tumoral del 97.3% y en el grupo de radiocirugía un control tumoral del 96,8%. No halló diferencias entre ambos grupos en la morbilidad en conjunto ni en la mortalidad, pero si observó diferentes tipos de morbilidad. En el grupo de la cirugía predominó la neuropatía y en el grupo de la radiocirugía el deterioro visual. La radiocirugía estabiliza los síntomas pretratamiento mientras que la cirugía mejora los síntomas de manera más rápida y más efectiva por disminuir la masa tumoral.

La cirugía ofrece buenos resultados en la mayoría de los casos y continua siendo el tratamiento de elección en los meningiomas, consiguiéndose la exéresis completa con una baja morbimortalidad[19]. Un alto porcentaje de los meningiomas tratados con radiocirugía son de localización en base de cráneo, y podría establecerse un paralelismo con las series quirúrgicas de meningiomas de estas localizaciones para comparar los resultados.

En cirugía el control tumoral esta influido directamente por el grado de exéresis. En determinadas localizaciones, especialmente los meningiomas

localizados en la base de cráneo, debido a su relación con los pares craneales y o estructuras vasculares, los índices de exéresis completa se reducen significativamente, entre el 20-80% según las series [51,55,232,204,57,310,48]. El índice de recidiva a los 5 años es 4-13-% si la exéresis es completa y del 45% a los 5 años si la exéresis es parcial[48,55,204]. La mortalidad quirúrgica está entre el 0[51,232]- y el 10%[181,55,57,204,48] . La morbilidad quirúrgica puede llegar al 50%. La complicación mas frecuente es la fístula de liquido cefalorraquídeo entre 10-24%[55,171], en el 5% hidrocefalia e infarto respectivamente [171]. La neuropatía ocurre entre 10-33%[48,232,32], el deterioro visual del 6%. TABLA 55
Con la radiocirugía el control tumoral es del 88 - 100%, y unos índices de recidiva del 0 - 10%. La mortalidad esta entre 0 - 4%; la morbilidad 2.5 - 47%, la principal forma es la neuropatía y en más del 50% de los casos es transitoria. En los meningiomas se da con más frecuencia el déficit neurológico que también es transitorio en más del 50% de los casos. TABLA 52 ,53 y 54

En comparación la radiocirugía tiene un control tumoral alto, similar al de cirugía. La principal crítica a esta técnica es que los seguimientos deben ser más largos para establecer que los resultados obtenidos son permanentes y no solo prometedores. El índice de morbilidad en conjunto de ambas técnicas es similar; en el grupo de la cirugía hay presente ya mayor afectación de neuropatía, pero su recuperación es peor que en radiocirugía. El deterioro neurológico es similar en ambas. El índice de recidiva parece algo más elevado en la cirugía, posiblemente este influenciado por el tamaño del tumor y la edad de los pacientes.

Esta serie con un control tumoral de 94.4%, una morbilidad en conjunto del 12%, en mas la mitad de los casos transitoria, y una mortalidad del 0% viene a apoyar que la radiocirugía es un tratamiento seguro, con baja morbimortalidad y eficaz en tumores de pequeño tamaño, para pacientes con tumores en localizaciones de alto riesgo quirúrgico y para pacientes de edad avanzada o en condiciones medicas que contraindiquen la cirugía.

Radiocirugía vs Radioterapia

La radioterapia en los meningiomas esta indicada sobre restos o recidiva tras cirugía, y meningiomas malignos[305]. Hasta el comienzo de la década de 1990, la radioterapia convencional era considerada un tratamiento controvertido. Algunos estudios han demostrado un beneficio porque mejora los resultados al reducir la recidiva y aumentar la supervivencia[59,97,195,231,317,82,11,95,212], mientras que otros la han discutido.

El control tumoral varía entre el 89-100%. Los resultados pueden estar influidos por el tiempo de seguimiento, la histología, la técnica de tratamiento y la dosis de radiación [97,317,4,231,195,59]. Las complicaciones descritas son el deterioro visual, la disfunción hipofisaria, la radionecrosis y el desarrollo de tumores radioinducidos del sistema nervioso central[1]. Estudios mas recientes defienden la radioterapia exponiendo que el índice de complicaciones son relativamente bajos[97,59]. La mortalidad es del 0% y la morbilidad del 0-13%[82,246,212,97,231,195,59]. Dufour et al[59], no tiene ninguna complicación, en su serie de meningiomas del seno cavernoso radiados. Lo más frecuente es la sordera. La neuropatía óptica tiene una incidencia baja, 0-2%, el hipopituarismo es del 0-8%

En la radiocirugía el control tumoral es del 88 - 100%, y unos índices de recidiva del 0-10%. La mortalidad esta entre 0-4%; la morbilidad está entre 2,5-47%, la principal forma es la neuropatía y en mas del 50% de los casos es transitoria. Los índices de neuropatía en las series mas recientes son del 0-1%. La neuropatía óptica resulta una incidencia muy baja, no hay deterioro de la función hipofisaria y el deterioro auditivo también es muy raro.

Las ventajas de la radiocirugía es que presenta un control tumoral similar con una morbilidad más baja. Los índices de disminución de tamaño parecen más altos en los casos de radiocirugía frente a radioterapia. Otra ventaja es el efecto biológico de dar una dosis alta única frente a una radiación fraccionada sobre tumores de lento crecimiento[150].

Por todo esto la radiocirugía es un tratamiento indicado frente a la radioterapia en restos tumorales, recidivas, meningiomas malignos de tamaño inferior a 35 mm.

4.3. SCHWANNOMA VESTIBULAR

INTRODUCCIÓN

Los schwannomas vestibulares son conocidos tradicionalmente como neurinomas del acústico. Se trata de tumores benignos, de crecimiento[79] lento, que se originan en las células de Schwann, habitualmente en la porción vestibular del VIII par craneal[262,79,101,127], y por este motivo la tendencia actual es a denominarlos schwannomas vestibulares. Suponen el 6-7% de todos los tumores intracraneales, y el 80-90% de los tumores del ángulo pontocerebeloso[323]. Su incidencia se estima entre 0.78 - 1.15 caso /100.000 hab./año[69,262,127,276,101]. La edad mas frecuente de presentación en la 5- 6ª década de la vida.

El objetivo del tratamiento actualmente es eliminar el tumor, conservar la función del nervio facial, conservar la función auditiva si está presente y evitar las complicaciones[230,262,101,209,139]

Históricamente las opciones de tratamiento han sido la exéresis quirúrgica (completa o parcial) y la observación. La cirugía puede estar contraindicada en los pacientes de edad avanzada o mala situación médica o no va a ser resolutiva en pacientes con tumores bilaterales, cuando el tumor se localiza en el único oído funcionante y en el caso del tumor residual o recurrente[69,79]. Para estos casos son necesarias otras formas de tratamiento.

L. Leksell fue el primero en tratar schwannoma vestibular con radiocirugía en 1969[167], pero es en la década de los 90 cuando se convierte en un tratamiento alternativo a la cirugía para aquellos tumores de tamaño inferior a 40 mm[262,79,101,146].

Las indicaciones de la radiocirugía se han ido modificando en los últimos 20 años: en sus inicios se realizó en pacientes de edad avanzada o de alto riesgo quirúrgico[101] y actualmente se han ampliado las indicaciones a las recidivas, a tumores localizados en un único oído funcionante, a tumores bilaterales con audición conservada y a pacientes que rechazan la cirugia[101,209]

El tratamiento más reciente de estos tumores es la radioterapia estereotáxica fraccionada, que trata tumores grandes en los que hay un aumento significativo del riesgo de complicaciones con la radiocirugía [87,300,301].

DOSIMETRÍA: selección de la dosis según protocolo y tamaño

La radiocirugía en los schwannomas vestibulares tiene una historia de 30 años. La evolución en el tiempo, en relación a la dosis de tratamiento, es una tendencia a la reducción; en los primeros años los casos fueron tratados con dosis mediana entre 18-16 Gy y en la actualidad se tratan con dosis mediana de 13 Gy.

En esta reducción en la dosis de tratamiento han influido tres razones principalmente. La primera razón es que con dosis bajas se reduce la probabilidad de aparición de neuropatías; los primeros casos de schwannomas vestibulares fueron tratados con Gamma-Knife y la dosis de tratamiento estaba comprendida entre 18- 35 Gy[230,69,75,256,146]. En los primeros análisis de los resultados de los casos tratados antes de la década de 1990, se observó un índice de neuropatía facial y del trigémino entre un 19% - 35%, lo que resultó una incidencia mayor de lo esperado. Tras estos estudios preliminares se comienza un periodo de transición en la mayoría de los centros radioquirúrgicos en el que se utilizan dosis mas bajas para tratar estos tumores, y los resultados reflejan una mejoría de las neuropatías cuando las dosis de tratamiento son inferiores a los 13 Gy. Actualmente la tasa de afectación facial y del trigémino se ha reducido de manera importante, hasta un índice <1%[67,122,272,36]

La segunda razón es que al utilizar dosis bajas se aumenta la probabilidad de conservar la audicion[67,211] y la tercera razón es que

teóricamente también se reduce o minimiza el grado de “hichazón” tumoral que puede aparecer tras el tratamiento.

Criterios de selección de dosis

La dosis óptima será aquella que además de lograr el control tumoral, no aumente la incidencia de neuropatía ni deterioro de la audición pero establecer cual es esta dosis óptima continúa en debate.

En las series Gamma Knife las dosis de tratamiento media está entre 17 y 15 Gy y la dosis mediana entre 18 y 16 Gy. La isodosis de prescripción es de 50 y el número de isocentros está entre 5-6. TABLA 56

En LINAC la dosis media de tratamiento está entre 14.55 y 18 Gy y la dosis mediana es de 16 Gy. Si solo se consideran las publicaciones mas recientes, desde el año 2000, las dosis mediana son en GK y en LINAC 13-12 Gy. TABLA 57

Lundsford[186], en este estudio comenta que desde 1992 la dosis de tratamiento se ha reducido hasta 12.5-13 Gy porque no encontraron diferencia de resultados entre los casos que recibían estas dosis y los que recibían dosis mas altas, pero no reducen mas la dosis porque el control tumoral podría reducirse en los siguientes años.

En esta serie, la dosis de tratamiento ha variado entre 11.2 a 14 Gy, con dosis mediana de 12 Gy (dosis media de 12.4 Gy). Esta evolución ha sido paralela a lo observado en la literatura. En los dos primeros años la dosis de tratamiento utilizada está en un rango de 14 - 12 Gy, con una dosis mediana de 13 Gy. En los dos siguientes años el rango se reduce a 13 - 12 Gy (únicamente en 1 caso se dio 11.5 Gy) y en el ultimo año la dosis de tratamiento es de 12 Gy (solo en 1 caso se dio 13 Gy) y la dosis de tratamiento mediana fue 12 Gy.

Los criterios principales para la selección de la dosis de tratamiento han sido el volumen y el diámetro del tumor, la proximidad de estructuras críticas, la isodosis y el número de isocentros. Se intenta englobar completamente al tumor en la isodosis del 80%, y sólo se reduce ésta si el tumor está muy próximo al tronco. Se utilizará preferentemente un único isocentro, o 2 a lo máximo, todo ello con el objetivo de minimizar la irradiación a las estructuras criticas vecinas.

La selección de la técnica de tratamiento/dosis de tratamiento está influida por:

1.- Clínica pretratamiento: en los tumores asintomáticos o con hipoacusia es mas frecuente tratarlos con radiocirugía, mientras que los tumores que presentan síndrome vestibular es mas frecuente que se traten con radioterapia estereotáxica fraccionada.

2.- El tamaño y el volumen tumoral: en tumores con tamaño superior a 30 mm se tratan con radioterapia estereotáxica fraccionada.

3.- El colimador: en radiocirugía se utilizan colimadores inferiores a 25 mm, y en radioterapia estereotáxica fraccionada también se utilizan colimadores mayores.

En los centros LINAC también es posible tratar a estos tumores con radioterapia estereotáxica fraccionada, cuyo uso se ha ido incrementando en esta patología porque se obtiene un buen control tumoral[79,45,293] , la incidencia de complicaciones es menor y la preservación de la audición es mayor. Se ha establecido que los criterios de selección para esta técnica son el tamaño grande, la localización (proximidad a estructuras críticas) y clínica pre-tratamiento (la preservación de la audición)[7]. Shirato et al[300] proponen que también puede ser útil para controlar tumores menores de 30 mm sin afectación del facial. Las dosis total utilizadas están en el rango de 27-57.6 Gy. La dosis de tratamiento habitual es de 1.8 Gy/fracción. El número de fracciones es variable, entre 4 a 30. El numero de fraccionamiento esta en debate, pero lo mas frecuente es utilizar 28 fracciones.

En esta unidad LINAC, en los casos tratados con radioterapia estereotáxica fraccionada la dosis total mediana fue de 54 Gy, en un rango de 41.5 - 54 Gy, con dosis de tratamiento mediana de 1.8 Gy/ fracción, habitualmente en 28 sesiones. La dosis de total se seleccionó con el objetivo de preservar la función de los pares craneales vecinos, y el número de fracciones se aumentaba para los tamaños más grandes. El único factor relacionado con la selección de la dosis total fue el número de isocentros.

En resumen la dosimetría es superponible a los datos de dosimetría de las series publicadas. La selección de la técnica de tratamiento ha resultado influida principalmente por el diámetro máximo y el volumen del tumor, el colimador y la clínica pretratamiento, pues se intenta tratar de conservar la audición.

En radiocirugía la dosis de tratamiento mediana fue 12 Gy. No se ha hallado ningún factor que influya en la selección de la dosis. Esto es probable porque se utiliza una dosis uniforme, tras haber haberse establecido que la dosis de 12 Gy es la optima parar tratar estos tumores, ya que se consigue un buen control tumoral con una mínima incidencia de complicación radioinducida.

En la radioterapia fraccionada la reducción de la dosis esta relacionada con número de isocentros utilizados.

RESPUESTA Y CONTROL TUMORAL

La respuesta tumoral de esta serie al final del seguimiento fue: el tamaño tumoral permaneció estable en el 16.7% (n=11), el tamaño disminuyó en el 81.7% (n=54), y hubo crecimiento tumoral en el 1.5% (n=1).

En la literatura la disminución del tamaño esta entre 26-70%, y el crecimiento esta entre 0-13.7%. TABLA 59 y 60

La respuesta suele ser progresiva en el tiempo. La mayoría de las series reflejan una disminución del tamaño entre 50-60%, y en esta serie ha resultado algo mas elevada.

Selch et al[293] observa un menor porcentaje de disminución del tamaño en la radioterapia estereotáxica fraccionada, mientras que el índice de crecimiento suele ser superponible en cualquier técnica.

El control tumoral de esta serie fue del 98.6%. Solo hubo tres casos de crecimiento tumoral, que ocurrieron en el 2º, 3º y el 4º año respectivamente.
En la revisión de la literatura el control tumoral obtenido esta entre el 86.3% - 100%, independientemente de la técnica. TABLA 59 y 60

Factores relacionados

Se analizaron factores relacionados con el paciente (edad, sexo), con el tumor (tamaño, volumen, antecedente de tratamiento) y con la dosimetría (dosis de tratamiento, isocentros, isodosis, técnica de tratamiento) y no se halló ningún factor que influyera en el control tumoral.

Petit[243] no encontró asociación entre progresión tumoral y la dosis marginal. Bertalanffy[16], no ha encontrado relación entre la dosis y el control tumoral. Todos sus casos de crecimiento habían sido tratados con una dosis de 12Gy.

En la actualidad no hay consenso en si existen factores que influyan en los resultados

RESPUESTA RADIOLÓGICA EN EL SCHWANNOMA VESTIBULAR

La respuesta radiológica se diferencia de la respuesta tumoral en dos aspectos. En primer lugar la respuesta radiológica evalúa cambios radioinducidos en el tumor y en el tejido cerebral vecino y la respuesta tumoral evalúa cambios en el tamaño tumoral. En segundo lugar el tiempo de presentación es diferente: la respuesta radiológica es más precoz, ocurre en los primeros 6- 12 meses, mientras que la respuesta tumoral es más tardía, a partir de los 12 meses.

Hubo una respuesta radiológica en el 74.7% (n=56). El tiempo de presentación ocurrió entre 6- 18 meses, en el 80.4% a los 6 meses y solo el 7.1% a los 18 meses.

En el caso de los schwannomas vestibulares hay dos tipos de respuesta radiológica en el tumor. La primera es la perdida de contraste central, también presente en los meningiomas y los adenomas hipofisarios; y la segunda es el hinchazón tumoral, que es característica de estos tumores

La perdida de contraste central en la literatura varia entre 25 - 78% [16, 36,69,139,230,233,309,326]. El tiempo de presentación es de 6-12 meses. Este tipo de respuesta radiológica se acompañará en general con disminución del tamaño a partir del 2º año.

En esta serie la perdida de contraste central ocurrió en el 73.3% de los casos, con un tiempo de presentación de 6-12 meses, en el 80% a los 6 meses y solo un 7.3% a los 18 meses. Se acompañó de disminución de tamaño en el 76%.

La patogenia se cree que es por daño vascular del tumor radioinducido, que comienza a partir del 3º mes hasta los 5 años. Basado en esto se puede considerar un índice radiológico/biológico de control tumoral. No se ha hallado relación con la respuesta tumoral por lo que no se puede apoyar esta hipótesis.

La hinchazón tumoral en la literatura varia entre 6 - 50%[16,101,209,230,293,309,326]. El tiempo de presentación varía entre 6 -12 meses y el tiempo medio es de 6 meses. En esta serie la hinchazón tumoral ocurrió en el 12% de los casos, con un tiempo de presentación de 6 meses, en el 88.9% de los casos y el 11.1% a los 12 meses. En todos los casos se acompañó de perdida de contraste central. En todos los casos se objetivó una estabilización o reducción del tamaño tumoral en los 12 meses siguientes. La patogenia se cree que es debido a una edema por isquemia hiperaguda[309]. Su aparición se ha relacionado con más frecuencia con la aparición de neuropatía radioinducida, aunque en esta serie no se ha hallado una relación y tampoco se ha relacionado con la respuesta tumoral.

Este tipo de respuesta radiológica no debe confundirse con crecimiento tumoral, y únicamente los controles de imagen seriados pueden indicar si este crecimiento “precoz” se detiene, disminuye o continúa aumentando. Por lo tanto para determinar un crecimiento tumoral se debe constatar aumento de tamaño continuo y regular en diferentes controles hasta los 3 años.

Edema y radionecrosis: En esta serie hubo 5 casos (6.7%) de edema en cerebelo y/o tronco, que en el 80 % de los casos ocurrió a los 6 meses y el restante 20% a los 12 meses. La incidencia resulta mucho menor que en relación a las otras patologías que se tratan, en la literatura no hay referencia a esto en este tipo de tumores. Esto se puede explicar en base a

que los schwannomas vestibulares son tumores de pequeño tamaño, bien delimitados, de forma regular y extracerebrales lo que ayuda que en la planificación se pueda reducir al mínimo la irradiación en el tejido cerebral vecino, y también va a influir que las dosis de tratamiento utilizadas son más bajas.

Factores asociados

Los factores que se analizaron fueron la clínica pretratamiento, el diámetro máximo y el volumen tumoral, la dosis de tratamiento, el número de isocentros, la isodosis y el colimador. Los factores con influencia en la aparición de respuesta radiológica fueron el diámetro máximo y el volumen del schwannoma vestibular y el número de isocentro utilizados.

Según el tipo de respuesta radiológica, en la hinchazón tumoral no hubo ningún parámetro relacionado con su aparición, pero como siempre apareció asociada a la perdida de contraste central se podría considerar que influyen los mismos factores. En la perdida de contraste central tumoral, el único factor influyente fue el diámetro máximo del schwannoma vestibular; en el edema de tejido vecino los factores influyentes fueron el diámetro máximo y el volumen del schwannoma vestibular y el número de isocentro.

La aparición de alguna forma de respuesta radiológica será más probable:

1.- En los tumores de mayor tamaño y volumen, en todos los tumores de diámetro máximo mayor de10 mm hubo alguna forma de respuesta radiológica, y en los mayores de 20 mm la principal fue la respuesta en parénquima vecino. Y en todos los tumores de volumen mayor a 4 cc hubo alguna forma de respuesta radiologica.

2.- Al utilizar 3 o mas isocentros, aparece en todos los casos alguna respuesta radiologica.

COMPLICACIONES

Complicaciones agudas

La incidencia de complicaciones agudas resultó del 24.7%. Consistieron en cefalea, síndrome vertiginoso, Cushing farmacológico. También hay 2 casos de complicaciones en relación con la colocación del arco de estereotaxia, en 1 caso se produjo un desgarro dural al perforar la tabla interna y en otro un sangrado autolimitado por desgarro de la región de craniectomía previa, en ambos casos provocados por los tornillos.

La incidencia de complicaciones agudas es baja, suelen ser leves, y autolimitadas en el tiempo. El síndrome cerebeloso suele ser la complicación que puede resultar más molesta y a veces incapacitante. En un intento de minimiza la aparición de esta complicaciones se realiza premedicación antes del tratamiento.

Complicaciones radioinducidas

Las complicaciones radioinducidas descritas comprenden la afectación de pares craneales, el VII, el V y el VIII; la hidrocefalia, edema, ataxia[197,230,16,122,146].

Esta serie tuvo un índice del 24.7% (n=19), y consistieron en neuropatía del facial y del trigémino. No hubo ningún caso de hidrocefalia.

La neuropatía del nervio facial se presento en el 15.6%; en la mitad de los casos la afectación fue conjunta con afectación del trigémino. El tiempo medio de presentación fue de 3 meses (varió entre 1-12 meses); en el 10.40% (n=8) fue una afectación transitoria, con un tiempo medio de recuperación de 6 meses (vario entre 1- 12 meses), y el 3.9 % la afectación fue permanente (n=3).

La afectación del trigémino fue del 16.9%, en un tiempo medio de 3 meses (varió entre 1- 18 meses); en el 11.3% (n=8) fue una afectación transitoria, con un tiempo medio de recuperación de 6 meses (varió entre 1-12 meses); en el 4.2% la afectación fue permanente (n=3).

El índice de afectación del trigémino ha resultado algo mayor que la del facial, similar a lo que se observa en las series de Flickinger et al[67], Foote[79] y Spielgemann[309]

El tiempo medio de presentación es similar, pero la neuropatía del trigémino puede presentarse más tardíamente, hasta los 18 meses, mientras que la del facial todas ocurrieron en el 1º año postratamiento. La recuperación el trigémino ha resultado peor cuando se asocia con afectación del facial.

En la literatura la afectación del facial en las series de antes del 2000 el índice varía entre 3-36%. Foote et al[79] tienen una afectación del 52.7%; y en las series de después del 2000 el índice se reduce sensiblemente, varía entre el 0-15%, y los mas frecuente es que sea del 1%. Lo mismo ocurre con la afectación del trigémino; en las series de antes del 2000 el índice varía entre 8-37%. Foote et al[79] tiene una afectación del 58.3%; y en las series de después del 2000 el índice se reduce sensiblemente, y varía entre el 0-12% y los mas frecuente es que sea del 1%. TABLA 61

El tiempo medio de aparición de estas neuropatías es de 6 meses pero el rango de tiempo entre 1 - 18 meses. La mayoría de los casos son déficits leves-moderados (grado 3 – 4 en la escala de House-Brackmann) y suelen resolverse completamente, en un periodo de 6-12 meses, con tratamiento corticoideo. La afectación previa puede predisponer a un empeoramiento de la neuropatía. La afectación conjunta tiene peores resultados. En las series mas recientes se indica la incidencia de estos déficits y se diferencia la neuropatía radioinducida entre transitoria y permanente.

Factores asociados

Los factores analizados en relación a la aparición de neuropatía fueron la edad, el tamaño, el volumen, la clínica pretratamiento, la dosis de tratamiento, el número de isocentro, la isodosis y la respuesta radioinducida. Los factores con influencia fueron la clínica pretratamiento y la aparición del edema en cerebelo o tronco.

La aparición de neuropatía facial aparece asociada a la presencia de neuropatía del trigémino y la clínica pre-tratamiento.

La aparición de neuropatía del trigémino aparece asociado a la presencia de neuropatía del facial y la aparición del edema en cerebelo o tronco.

La aparición de una neuropatía radioinducida (VII y/o V), está influida por:

- La clínica pretratamiento: en los casos sintomáticos en el momento del tratamiento, sobretodo hipoacusia con afectación facial o síndrome cerebeloso el riesgo es mayor para desarrollar una neuropatía facial.
- La aparición de respuesta radiológica grado 3, la presencia de edema en tronco o cerebelo se asoció la aparición de neuropatías radioinducidas y el riesgo es mayor para la neuropatía del trigémino.

Los principales factores de riesgo descritos en la literatura en relación con la aparición de neuropatía son la dosis de tratamiento y el tamaño y el volumen tumoral[120,211,78,186,245].

[78]Las dosis de tratamiento entre 12-13 Gy las consideran dosis seguras para el tratamiento de los schwannomas vestibulares de tamaño pequeño y mediano y dosis superiores a 13 Gy están asociadas con aumento de neuropatía del VII y V par craneal. En el caso de los tumores grandes, su mayor volumen y que suelen estar próximos a tronco y pares craneales, tienen más posibilidad de desarrollar toxicidad.

Foote et al[79], en su estudio obtiene que además de una dosis de tratamiento alta, el diámetro mayor tumoral igual o mayor a 21mm, edad menor de 65 años, utilizar un colimador de 18 mm de diámetro y más de 1 isocentro influirán en la aparición de neuropatías. En un estudio posterior este mismo autor considera que el factor más importante para desarrollar una neuropatía es que el tronco reciba una dosis mayor de 16 Gy[80].

Otros autores, como Mendenhall[209] o Spielgemann[309] hallaron que el riesgo de neuropatía estaba en proporción al volumen tumoral tratado.

Otros factores descritos son: el diámetro transverso, la distancia puente-petroso (permite calcular la cantidad en longitud irradiado de los pares craneales).

[45,293]La radioterapia estereotáxica fraccionada tiene un control tumoral con menor incidencia de afectación sobre los pares craneales y la perdida de audición. Se explica por el efecto del fraccionamiento. La desventaja el tiempo empleado para realizar este tratamiento, que resulta largo. En casos seleccionados el hipofraccionamiento podría ser un buen tratamiento.

Selch[293] no obtuvo ningún factor predictivo de complicaciones.

La dosis de tratamiento y el tamaño no resultaron tener influencia en esta serie en la neuropatía radioinducida. En esta serie la dosis mediana es de 12 Gy y el uso de dosis bajas seguramente ha contribuido a una baja incidencia de neurotoxicidad, aunque no se halló una asociación estadística.

La aparición de una respuesta radiológica, sobre todo la aparición de edema en tejido vecino, resulto un factor asociado. Como su presentación suele ser más precoz que la de la neuropatía, puede permitir ayudar a detectar y tratar a estos pacientes de alto riesgo a desarrollar una neuropatía.

PRESERVACIÓN DE LA AUDICIÓN

Esta serie en el momento del tratamiento el 63.6% de los casos presentaba una audición útil. En este grupo se evaluó la situación de la audición post-tratamiento y en el 58% de los casos la audición se conservó, en el 2% hubo una mejoría de la audición (de clase III pasó a clase II) y en el 40% hubo perdida de audición, que en el 22% consistió en un deterioro (pasa a clase 3 o 4, con lo cual se perdió la audición útil) y en el 18% se produjo cofosis.

Según las clases de Gardner-Robertson, los resultados fueron:

En el grupo de clase 1 se conservó la audición en el 72.2 % y se deterioró en el 27.3 %.

En el grupo de clase 2, se conservó la audición en el 51.7% y se deterioró en el 42.9 %.

En el grupo de clase 3, en 1 caso hubo mejoría de la audición y en el resto de los casos empeoraron.

El tiempo de deterioro fue entre 6 - 24 meses, con un tiempo medio de 18 meses.

En la literatura la preservación auditiva está entre el 45 - 100%. El porcentaje medio es de 68%. Al igual que ocurre con las neuropatías, al disminuir las dosis de tratamiento se objetiva un incremento en la preservación de la audición. En la serie de Petit[245] y en la serie de Willians[337] la preservación es del 100%. TABLA 61

El tiempo medio de aparición de deterioro audición ocurre entre 12 -24 meses, excepcionalmente en ocasiones esto ocurre precozmente, en pocas horas tras el tratamiento[32]. El mecanismo más probable del deterioro de la audición sea una lesión radioinducida en el nervio coclear que provocaría edema o desmielinización, o bien podría ser debido a un daño vascular.

Factores asociados

En esta serie, el único factor que influyó en la preservación de la audición fue el estado de audición previo al tratamiento. Resultó que es más probable el deterioro auditivo en los pacientes con clase de Gardner-Robertson superior a 2.

En la literatura los factores descritos en relación al deterioro auditivo son el volumen tumoral, la dosis de radiación que recibe el nervio acústico y el nervio coclear[326].

La dosis de tratamiento también se ha propuesto como factor asociado porque al reducirla también se incrementa la conservación de la audición, pero la gran mayoría de autores no hallan una asociación estadística.

Las series de la radioterapia fraccionada estereotáxica son las que mejores resultados están obteniendo en la conservación de la audición útil. Con dosis de 1.8- 2 Gy por fracción se consigue preservar la audición a los 5 años en el 85%[88]

Andrew[7] realizó un estudio comparativo de la conservación de la audición entre radioterapia estereotáxica fraccionada y radiocirugía y sus resultados fueron que con la radioterapia estereotáxica fraccionada se conserva la audición en el 81% frente al 33% de la radiocirugía, lo que sugiere que la radioterapia estereotáxica fraccionada parece más eficaz en la conservación de una audición útil.

Combs et al[45], en sus resultados obtiene un control tumoral similar con menor incidencia de afectación de pares craneales y menor perdida de audición. Lo explica por el efecto del fraccionamiento. La perdida de audición fue la complicación mas frecuente, y ocurrió en los primeros 6 meses.

FRACASO DEL TRATAMIENTO

Se define como crecimiento tumoral y es necesario realizar un nuevo tratamiento [36,185].

El crecimiento tumoral en esta serie fue de 3%. Los casos ocurrieron de forma tardía, al 3º año post-tratamiento.

Los seguimientos superiores a 3 años clínicos y radiológicos son necesarios para detectar el crecimiento tardío que es muy raro. En la series hay un índice de crecimiento entre el 0-13.5%. Tras un intervalo de 4 años en que no existe evidencia de crecimiento tumoral pueden seguirse cada 2 años.

Establecer un fracaso de tratamiento pude ser difícil de hacer, ya que no se puede establecer de modo muy precoz debido a los diferentes tipos de respuesta radiologica que pueden aparecer en los primeros 12 meses. Para establecerlo se debe realizar un análisis de imagen riguroso y regular. El principal criterio va a ser la constatación de aumento de tamaño regular y continuo en diferentes controles hasta los 3 años es. Detectar un crecimiento tumoral aislado en los controles no debe conducirnos a un gesto agresivo, sobre todo si no existen signos de compresión.

COMPARACIÓN DE LOS RESULTADOS CON OTRAS MODALIDADES DE TRATAMIENTO: OBSERVACIÓN, CIRUGÍA Y RADIOTERAPIA

Radiocirugía vs observación

No existen muchos estudios sobre la historia natural de estos tumores. Las series publicadas no son muy grandes y no suelen tener periodos de tiempo muy amplios, pero en base a estos estudios se puede establecer una

documentación sobre el crecimiento de estos tumores. El índice de crecimiento está entre un 14-66% [323,54,33,203]

La evolución de este tipo de tumor es muy variable y aunque lo común es que crezca, esta descrito el no crecimiento, crecimiento rápido o incluso regresión tumoral[33], sin que se conozca ninguna causa relacionada con el crecimiento.

La radiocirugía tiene un índice de crecimiento entre el 0 - 5%. Y en esta serie es del 3%.

Shirato et al[300], realiza un estudio comparativo de los resultados entre un grupo de pacientes tratados con radioterapia estereotáxica fraccionada y un grupo de pacientes en observación. El resultado de este estudio fue que la radioterapia estereotáxica proporciona un mejor control tumoral sin una morbilidad severa frente a la observación.

Kondziolka, también opina que la radiocirugía es superior a la observación en el control tumoral.

No hay muchos estudios que reflejen la morbilidad de los pacientes en observación, ni tampoco suelen especificar cuales de estos pacientes tuvieron que recibir alguna forma de tratamiento. Lin[173,] realizó un estudio que compara los resultados de la audición entre un grupo pacientes en observación, un grupo de pacientes tratado con radioterapia estereotáxica y un tercer grupo de pacientes tratado con cirugía. Como resultado se obtuvo que el deterioro auditivo ocurría en los tres grupos pero fue mayor en los grupos que recibieron alguna forma de tratamiento frente al grupo de observación, pero también destaca que el deterioro auditivo no refleja necesariamente un cambio en el tamaño tumoral.

Al comparar series de pacientes en observación y series de radiocirugía, el índice de crecimiento es bajo, cuyo índice es muy inferior al de la historia natural, que en Tomsen y Toss es del 14%, por lo que la radiocirugía podría ser útil para el control de estos tumores.

Radiocirugía versus cirugía

Resulta difícil comparar los resultados entre cirugía y radiocirugía ya que no existen estudios randomizados, los resultados no están reflejados de forma estandarizada, por lo que al comparar series de ambos tratamientos se encuentran diferencias.

La primera diferencia es en cuanto al tamaño tumoral: las series quirúrgicas comprenden tumores con un tamaño medio mayor que las series radioquirúrgicas.

En segundo lugar está la evaluación del nervio facial: las series quirúrgicas diferencian entre preservación anatómica y la preservación funcional del nervio facial; la evaluación de la función del facial tras la cirugía es habitualmente en un periodo inmediato a esta y en radiocirugía es necesario largos periodos de seguimiento.

La cirugía es considerada el tratamiento estándar, proporciona un buen control tumoral y un bajo índice de recurrencia[127]. Con el tratamiento quirúrgico se consigue una exéresis del 99%, y un índice de recurrencia inferior al 1% en los casos de exéresis completa, y del 1.5% si la exéresis es subtotal. Los resultados y la morbilidad asociados a la cirugía dependen del tamaño tumoral, y en menor medida del tipo abordaje. En conjunto el índice de complicaciones es del 6-25 %, siendo lo mas frecuente la fístula de líquido cefalorraquídeo (15%); la morbilidad severa (hemiplejia, tetraplejia) es del 1%. TABLA 62

En la actualidad, en la practica quirúrgica, el riesgo de afectación del facial (definido como un grado de House-Brackmann superior a 2) es de 11% para lesiones [152]Koos estadio I-II, del 25% para el estadio III. Para Samii[281] es del 36%, (el 27 % es grado House-Brackmann de IV o superior). En los tumores grandes el riego de lesión del facial es de 26-83% y para los intracanaliculares entre 4- 70%[253].

El deterioro ya puede estar presente en inmediatamente tras la cirugía, lo que no es muy frecuente en radiocirugía aunque hay algún caso descrito de parálisis facial de forma aguda, a las 24 horas post- tratamiento[32].

La preservación de la audición es del 17-82%, siendo de un menor del 50% en la mayoría de las series.

La radiocirugía parece ofrecer un buen control tumoral con baja morbilidad, corta estancia en el hospital y volver precozmente a la actividad habitual[272,262]. La morbilidad es del 0- 30 %; lo mas frecuente es la presentación de la neuropatía que puede llegar al 30%, pero si nos ceñimos a las series mas recientes esta es del 1-3 %. Esta descrito la hidrocefalia en un 2%. La mortalidad es del 0%. El control tumoral en la mayoría de las series esta entre el 94-100%. El índice de crecimiento es de 10-9%. TABLA 60

Aunque el índice de morbilidad es similar en ambas técnicas, la morbilidad de la cirugía se asocia en el 1% a una complicación grave, frente a la radiocirugía que no ofrece una morbilidad severa. El índice de recurrencia parece algo más alto en la radiocirugía pero se trata de todas formas de un índice muy bajo.

La radiocirugía es una técnica segura que ofrece resultados comparables a la cirugía en tumores de tamaño igual o inferior a 35 mm.

4.4. ADENOMA DE HIPÓFISIS

INTRODUCCIÓN

Los adenomas hipofisarios son tumores benignos, que se originan en la hipófisis anterior, y suponen el 15-20% de los tumores intracraneales.

Se han descrito varias clasificaciones: según el tamaño se clasifican en micro o macroadenoma; según la actividad hormonal se clasifican en adenoma funcionante, si existe un exceso de producción de una o varias hormonas (productores de GH, ACTH, TSH y/o PRL), o adenoma no funcionante si la función hormonal está disminuida de denominan adenomas no funcionantes; y según parámetros inmunohistoquímicos. En general, los adenomas funcionantes suelen ser más pequeños y su clínica está en relación al exceso hormonal producido; los adenomas no funcionantes, que comprenden hasta el 20% de este tipo de tumores, suelen ser más grandes y su clínica es debido al efecto masa o a la hipofunción hipofisaria.

El objetivo del tratamiento es conseguir el control tumoral, normalizar la hipersecreción hormonal si existe y conservar la función hipofisaria [262]. Como opciones de tratamiento están la cirugía, el tratamiento farmacológico (bromocriptina, somatostatina, ketoconazol), la radioterapia y más recientemente la radiocirugía.

El tratamiento de elección es la cirugía transesfenoidal, con la que se consigue un control tumoral y la normalización de los niveles hormonales entre el 50-80%[12,39,52,83,115,108,154,218,319] .Tiene un bajo índice de complicaciones y permite mantener una buena calidad de vida [243,39]. Así pues solo una pequeña parte de este tipo de pacientes se va a beneficiar de otro tratamiento, básicamente alguna forma de radioterapia.

[243] La radioterapia convencional, cuenta con una historia de 50 años de uso y está indicada en: tumores residuales tras cirugía, sobre todo aquellos que son

invasores (principalmente seno cavernoso), tumores recurrentes y pacientes con contraindicación de cirugía. La radioterapia ha resultado efectiva en controlar la mayoría de los adenomas hipofisarios pero las complicaciones asociadas han limitado su uso. Se ha observado una incidencia de panhipopituitarismo de casi 100% a los 7-10 años tras el tratamiento. Y también puede producirse neuropatía óptica, radionecrosis y tumores radioinducidos [21,22,37,64,94,116,160,172,278,279,352].

La radiocirugía ha ido ganando terreno como tratamiento en este tipo de pacientes desde los últimos 10 años. Blacklund et al. fue el primero en publicar el tratamiento con Gamma Knife en 8 pacientes con adenomas hipofisarios. Es a partir de 1985 cuando comienza a usarse la radiocirugía de una forma habitual en este tipo de tumores. En la última década, en los centros con LINAC, se emplea la radioterapia estereotáxica fraccionada.

DOSIMETRÍA: Variaciones de la dosis según técnica y diámetro

En las series Gamma Knife para los adenomas funcionantes las dosis de tratamiento mediana es de 20 Gy (las dosis medias de tratamiento están entre 20- 28 Gy). Para los adenomas no funcionantes las dosis medianas son de 15-16 Gy (las dosis de tratamiento medias están entre 25.4^{lim} - 16.2 Gy). TABLA 63 y 64

En LINAC, las series son mixtas, y la técnica puede ser radiocirugía y radioterapia estereotáxica fraccionada; en radiocirugía las dosis de tratamiento medias utilizadas están entre 14.5 – 21.1 Gy; en radioterapia fraccionada estereotáxica la dosis total media es de 52.2 Gy. TABLA 65

Criterios de selección de la dosis de tratamiento

La dosis de tratamiento óptima para obtener un control tumoral y curación bioquímica no esta completamente establecida.

Las primeras series de adenomas tratados con radiocirugía son de Gamma Knife. Tras analizar los resultados se ha establecido la que los

adenomas no funcionantes parecen responder mejor y de forma más predecible que adenomas funcionantes por lo que se recomienda utilizar diferentes dosis según la función hormonal. Para los adenomas no funcionantes se recomiendan dosis de tratamiento entre 12-16 Gy, que son suficientes para controlar el crecimiento tumoral; en los adenomas funcionantes es necesario dar dosis de tratamiento más altas, entre 20-35 Gy, con el fin de conseguir el control hormonal[91,180,198,244,266] .

Estos tumores tienen la particularidad de que su localización está próxima o en contacto con varias estructuras anatómicas especialmente radiosensibles[244], que son la hipófisis funcionante, el sistema óptico, los pares craneales, el tronco cerebral y estructuras vasculares. Los principales centros de radiocirugía limitan la dosis de tratamiento para que estas estructuras vecinas críticas no reciban una dosis tóxica y evitar el daño radioinducido. La principal área crítica que va a limitar la dosis de tratamiento es el sistema visual ya que se recomienda que no reciba una dosis superior a 10- 8 Gy[180,329,351,158] y además se hace todos los esfuerzos posibles para calcular y establecer cual es la dosis de radiación que recibe.

Los pares craneales del seno cavernoso parecen ser más resistentes y permiten recibir una dosis del 15-20 Gy. El tronco permite una dosis inferior a 20 Gy[180].

En los centros con LINAC se utiliza la radioterapia estereotáxica fraccionada, considerada tan eficiente como la radiocirugía pero con una morbilidad menor, para tratar estos tumores que están tan cercanos al sistema óptico[40,44,210,214,237,346].

En esta unidad se desarrolló un protocolo de tratamiento en base a protocolos de tratamiento de series de meningiomas del seno cavernoso debido a que ambas lesiones presentan características similares como la benignidad y la vecindad a las mismas estructuras críticas.

En el protocolo se establece como criterios de selección de la dosis de tratamiento: criterios anatómicos (invasión del seno cavernoso y la proximidad

del quiasma), criterios tumorales (tamaño y volumen tumoral) y criterios dosimétricos (en la planificación se procurará 1 o 2 isocentros, con una isodosis entre el 70- 80%). Lo ideal es englobar completamente a la lesión en la isodosis del 80%, y lo optimo utilizar un único isocentro para evitar puntos calientes y que el sistema óptico no reciba una dosis superior a 8-10 Gy. La dosis máxima que recibe cada una de las estructuras se calcula en los histogramas dosis- volumen.

En esta serie la principal forma de tratamiento principal ha sido la radioterapia estereotáxica fraccionada, en el 92.9% de los casos (n=26). La dosis total utilizada varió entre 45 a 55.8 Gy, siendo la dosis total mediana 50.4 Gy, y la dosis de tratamiento mediana de 1.8 Gy/ fracción.

En base a la función hormonal, los adenomas no funcionantes recibieron una dosis total mediana de 52.2 Gy (rango entre 45- 55.8 Gy), con dosis de tratamiento mediana de 1.8 Gy/ fracción; los adenomas funcionantes recibieron una dosis total mediana de 50.4 Gy (rango entre 45- 54 Gy), y la dosis de tratamiento mediana fue 1.8 Gy/ fracción.

En dos casos de acromegalia, se trataron con radiocirugía, con dosis de tratamiento de 14 y 16 Gy respectivamente.

Los factores que influyeron el la selección de la dosis total fue:

- El antecedente de radioterapia: en este caso se reduce la dosis.

Ni el tamaño, el volumen ni la función hormonal han resultado tener influencia en la selección de la dosis.

En la evaluación de la dosimetría resultó que para tratar a los adenomas funcionantes se utilizan dosis totales más bajas que para tratar a los adenomas no funcionantes, al contrario de lo que se observa en la literatura. El control tumoral se consiguió en ambos grupos, pero el control hormonal ha resultado inferior con respecto a las series de la literatura.

Voges et al[330], utilizan dosis de 8 - 20Gy y obtiene buenos resultados para los adenomas no funcionantes y la acromegalia pero para la enfermedad Cushing y los prolactinomas recomiendan dosis mayores.

En el tratamiento con radiocirugía, el número de casos es solo de 2, y el estudio estadístico no ha de ser representativo, pero los factores que influyeron en la selección de la dosis fueron el antecedente de tratamiento (la cirugía), el tamaño y volumen tumoral y el colimador. Son resultados similares a los criterios de selección que para tratar a un tumor benigno (meningioma).

RESPUESTA Y CONTROL TUMORAL

La respuesta tumoral fue: en el 75% disminución tumoral y en el 25% estable.

Esta respuesta tumoral ha sido progresiva gradualmente en el tiempo.

En la literatura la respuesta tumoral recoge una disminución de tamaño entre el 46 - 56.7% por lo que esta serie presenta un índice de respuesta mayor comparado con los resultados de la literatura.

Factores asociados

Los factores analizados fueron la edad, el sexo, el diámetro máximo y el volumen tumoral, la dosis total, la isodosis y el isocentro. Ninguno tuvo influencia en la respuesta tumoral.

Control tumoral

En esta serie el control tumoral fue del 100% ya que no hubo ningún caso de crecimiento tumoral; solo hubo 1 caso en el que el tumor desapareció completamente, pero como no había una constancia anatomopatológica no es posible establecer con una certeza absoluta si se trataba de un verdadero tumor o una hipofisitis.

La mayoría de las series definen el control tumoral como la ausencia de crecimiento o disminución del tamaño tumoral. En las series de radiocirugía el control tumoral es alto, entre 68-100%, en la mayoría el índice de control es superior al 90%.

Sheehan[292] realiza un estudio en el que evalúa los resultados del tratamiento radioquirúrgico en los adenomas hipofisarios y obtiene una media de control tumoral para todas las series publicada del 96%.

La progresión tumoral en estos tumores tras la radiocirugía es rara. Esta afirmación hay que evaluarla con cautela. Estos tumores son de lento crecimiento y muchas series tienen un periodo de seguimiento inferior a 5 años pollock2003 y es recomendable al menos 10 años de seguimiento para comprobar que la respuesta se mantiene en el tiempo.

RESPUESTA HORMONAL

Uno de los objetivos de este tratamiento es normalizar el exceso hormonal en los adenomas funcionantes. En esta serie la respuesta hormonal en conjunto fue del 71.4%, pero solo en el 21.4% se logró la normalización de los niveles hormonales, y el restante 50% consistió en descenso de los niveles hormonales. El tiempo de respuesta estuvo entre 6 y 24 meses, con un tiempo medio de 12 meses, y la respuesta se mantenido en el tiempo sin que haya aparecido ninguna recidiva.

En la literatura el índice de normalización hormonal varia entre 21 - 77.3%[262,239,180,66, 140,210,44,217]. Si se incluye alguna forma de respuesta hormonal, ésta llega a ser hasta del 92.1% de disminución de las niveles hormonales [180,239]. Colin[44] tiene una respuesta en el 100%. TABLA 67

La definición de curación se ha ido modificando en el tiempo y actualmente son los criterios bioquímicos los aceptados para establecer la curación en estos tumores[8].

La comparación con los resultados publicados resulta difícil porque la metodología es heterogénea, los criterios de curación no son siempre los mismos y son pocas las series que emplean los criterios modernos de curación.

El tiempo en el que ocurre la respuesta hormonal es difícil de establecer. Este tiempo esta entre 3[180] - 48 meses, con un tiempo medio entre 12-18 meses[114,210,217,180,239]. Pollock y col[265] recoge que la normalización, cuando ocurre, es en los dos primeros años. Pero se recogen datos desde los primeros tres meses y tras varios años post-tratamiento. También se ha reportado recurrencias tras la remisión[290].

Atanasio[9], la acromegalia tiene una respuesta del 25% a los 5 años.

TABLA 40. COMPARACIÓN DE RESULTADOS HORMONALES (NORMALIZACIÓN HORMONAL)

Resultados de esta serie	**Resultados de la literatura**
GH: 33.3%	**GH**: 14.3.-100%
ACTH: 0%	**ACTH**: 35-100%
PRL: 50%	**PRL**: 0-77%

Los resultados de esta serie son algo diferentes de los resultados de la literatura. TABLA 40. La normalización de los niveles hormonales es del 21.4%, lo que se sitúa muy por debajo de las principales series (aquellas con más de 10 pacientes y mas de 4 años de seguimiento). En la enfermedad de Cushing, el criterio de remisión aceptado es un nivel de cortisol libre en orina en rango normal, niveles de cortisol en suero normales y resolución de estigmas clínicos. Entre las series que han publicado sus resultados en este tipo de tumores los índices de remisión endocrina varían entre 10-100%[291,140,123,265,239]. En las series con más de 10 pacientes y más de 2 años de seguimiento el índice varía entre 17-83%. Hoybye et al[114] tienen la serie mas larga y su resultado es del 83%. En esta serie este fue el grupo con peor respuesta ya que no se obtuvo ninguna curación y solo en el 50% hubo respuesta, entre 12 y 24 meses.

En la acromegalia, los criterios de remisión son GH menor de 1 ng/ml tras sobrecarga con glucosa e IGF-I en valores normales para su edad. La remisión varia entre 0-100%[123,351,9,141,265,239]. En las series con más de 10 pacientes y más de 2 años de seguimiento los resultados de normalización de GH e IGF-I están entre 20[351,9,26]-96%[117,329]. El tiempo de normalización es de 36 meses. En esta serie este grupo la normalización fue del 33.3%, que ocurrió a los 12 meses, y una respuesta hormonal parcial del 66.7%. Al final del seguimiento hubo algún tipo de respuesta en el 100%.

En los prolactinomas la remisión se define como valores dentro de la normalidad según el sexo. El índice de remisión esta entre 0-84%[123,265,239].

Pan[239] obtiene una remisión del 15%. En la literatura aparecen los prolactinomas como el grupo con un índice menor de remisión que los GH o ACTH[239]. En esta serie este grupo la normalización fue del 50%, que ocurrió a los 12 meses y una respuesta hormonal parcial del 50% que ocurrió a los 24 meses. Al final del seguimiento hubo una respuesta en el 100%.

Factores relacionados

Los factores analizados fueron la edad, el sexo, el antecedente de tratamiento, el diámetro máximo y el volumen tumoral, la respuesta tumoral, la dosis total, la isodosis y el isocentro. No hubo ningún factor con influencia en la respuesta hormonal.

Están descritos como factores en relación con la respuesta hormonal: la dosis de tratamiento, la isodosis, la dosis máxima y la suspensión de la medicación supresora hormonal durante el tratamiento radioquirurgico[158,239,266].

La influencia del volumen tratado y dosis de tratamiento en la respuesta hormonal permanece en debate. Algunos autores no han hallado que estos influyan en esta respuesta[64]

Pollock[266], en este estudio halló como factores asociados a la remisión bioquímica la dosis de radiación y la ausencia de medicación supresora durante el tiempo de radiocirugía.

[9]La mayoría de los casos son tras cirugía pero en el caso en que la radiocirugía fue tratamiento de elección no hay diferencias valorables.

También se ha estudiado si existe una relación entre la respuesta tumoral y la respuesta hormonal. Lim[180], la respuesta hormonal comienza precozmente, antes que el cambio de tamaño.

La respuesta de los distintos tipos de adenomas funcionantes resulta diferente, pero se desconoce el porqué de esta diferencia de radiosensibilidad. Morange-Ramos y col[217], realiza un estudio que evalúa la respuesta de los diferentes tipos de adenomas funcionantes, y recoge que en la literatura se obtienen resultados de normalización tras radiocirugía del 77% para la enfermedad de Cushing y del 26% para la acromegalia. Esta aparente

radiosensibilidad para los adenomas corticotropos podría estar relacionada con la localización en vez del tipo inmunohistoquímico.

En esta serie, tras análisis estadístico, se extrae que la dosis total utilizada no difiere entre los adenomas funcionantes y no funcionantes. Y teniendo en cuenta que los adenomas funcionantes reciben dosis de tratamiento mas bajas que los adenomas no funcionantes, y los índices de curación son más bajos, se podría explicar este resultado podría estar influido por el uso de dosis insuficientes para conseguir la curación hormonal.

Tras evaluar estos resultados es obligado modificar la estrategia y la dosimetría en función de la actividad hormonal de los adenomas.

RESPUESTA RADIOLÓGICA DEL ADENOMA DE HIPÓFISIS

En esta serie hubo alguna forma de respuesta radiológica en el 14.3% de los casos; en el 10.7% consistió en grado 1 y en el 3.6% consistió grado 4. No hubo ningún caso de grado 2 o grado 3.

En la literatura hay pocos datos respecto a la respuesta radiologica en los adenomas hipofisarios, al contrario de lo que ocurre en los schwannomas vestibulares, meningiomas y MAV, donde la incidencia es significativamente más alta, están mas recogidos y mas estudiados. Es probable que una razón pueda ser debido a los esfuerzos durante la planificación para minimizar la irradiación de las estructuras vecinas, especialmente el sistema óptico.

Esta serie también presenta un índice bajo de respuesta radiológica. El único factor relacionado con la respuesta radiológica fue el volumen; en tumores con un volumen mayor de 10 cc es mas frecuente que ocurra una respuesta radiologica, limitada principalmente al tumor. Esto podría estar influido por la técnica de tratamiento empleada que fue la radioterapia fraccionada estereotáxica, que aplica pequeñas dosis en sesiones, y por definición el fraccionamiento reduce la toxicidad radioinducida.

COMPLICACIONES

La incidencia de complicaciones fue baja. Y no hubo mortalidad en relación al tratamiento.

El índice de complicaciones agudas fue del 7.2%, que consistió en un caso en cefalea y en otro en sangrado de los agujeros occipitales. En general el tratamiento fue bien tolerado.

Las complicaciones descritas en la radiocirugía son: hipopituarismo, deterioro visual, neuropatía, y déficit neurológico. La mas frecuente es el hipopituarismo radioinducido [66] .

El índice de complicaciones radioinducidas de esta serie fue del 11.1% y se trató de hipopituitarismo que precisó tratamiento sustitutivo, con un tiempo presentación de 18 meses. En un caso la función hipofisaria estaba conservada y en otro caso se trataba de una acromegalia.

La incidencia de hipopituitarismo radioinducido en la literatura oscila entre 0%[117,292] - 41%[217,346,290,265,266,66,244]. La verdadera incidencia es difícil de conocerse porque en las series publicadas los datos son insuficientes (históricamente el estado hormonal ha sido mejor investigado en las series de radioterapia y cirugía); el tiempo medio de presentación son 24 meses, lo que supone una presentación mas tardía comparado con otras complicaciones radioinducidas y muchas series tienen un seguimiento corto, inferior a 5 años, hay pocas de mas de 10 años[244]. En algunas series encontramos una incidencia de hipopituarismo mas alta que en la mayoría [329,66,266]. Una posible explicación es que en estos estudios hay un mejor registro de la función hormonal pre y post-tratamiento; otra explicación es que se tratan de series con un alto número de pacientes que han recibido cirugía y/o radioterapia previa y esto ya puede haber provocado o predisponer a un daño en la hipófisis. En comparación con la radioterapia convencional la incidencia de hipopituarismo es en radiocirugía más bajo.

Existen estudios donde se expone hipótesis que explique esta hipofunción. Vladyka[329], en su estudio, observa que el déficit puede ser parcial o total. Los distintos ejes tienen una radiosensibilidad diferente y expone que el

eje somatotropo es el mas vulnerable, seguido por el gonadotropo, el corticotropo y por ultimo el tirotropo. Recomienda la dosis de radiación que reciba la hipófisis debe de ser inferior a 15 Gy para conservar la función gonadotropa y tirotropa y de 18 Gy para conservar la función adrenocoticotropa. Esto concuerda con la vulnerabilidad de los ejes por separado.

Otros trabajos [244,266] apuntan a que el deterioro de la función hipofisaria está mas relacionado con el volumen de la hipófisis radiada que con la dosis que ésta reciba, y recomiendan que el volumen de hipófisis radiada sea inferior al 10%, y que la dosis que reciba sea menor del 16 Gy par reducir la incidencia del deterioro de su función.

Feilg et al[66], apunta que podría ser la causa el daño radioinducido sobre el hipotálamo, y apoyaría esta hipótesis la observación de que el numero de hormonas afectadas y la incidencia en conjunto aumenta con el tiempo.

Por otro lado también están otros estudios en los que no se llega a ninguna conclusión, Sheehan[290] es difícil saber cuales la causa de este déficit ya que la mayoría de los pacientes han sido operado y o radiados previamente.

En esta serie previo al tratamiento el 21.4% presentaba una disminución de la agudeza visual y el 7.1% presentaba ceguera. No se ha detectado ningún caso de deterioro visual.

No hubo ningún caso de déficit neurológico ni neuropatía asociado al tratamiento.

Las complicaciones asociadas a la radiocirugía son mínimas si el tumor es pequeño y hay algo de distancia con la vía óptica.

En resumen, las complicaciones asociadas a la radiocirugía son mínimas si el tumor es pequeño y hay algo de distancia con la vía óptica. Para reducir el hipopituarismo radioinducido se necesario intentar por todos los medios durante la planificación identificar la hipófisis, el tallo y el hipotálamo para minimizar la dosis de irradiación a estas estructuras.

COMPARACIÓN DE LOS RESULTADOS CON OTRAS MODALIDADES DE TRATAMIENTO: CIRUGÍA Y RADIOTERAPIA

Radiocirugía vs Cirugía

La cirugía, principalmente por vía transesfenoidal, continua actualmente siendo el tratamiento de elección de la mayoría de los adenomas hipofisarios. Las ventajas que ofrece son un buen control del tumor, una descompresión de la vía óptica y una normalización de la secreción hormonal y la confirmación antomopatológica[218].

El índice de curación varía entre 64 - 93% y para los microadenomas se eleva hasta el 78- 91%[83,117]. La mortalidad es de 0.9%. La morbilidad severa (daño vascular, deterioro visual o daño hipotalámico) está entre 1- 2 %[39] y el índice de morbilidad está entre el 1 - 26.8%[12,108]. El índice de recurrencia está entre 5 - 11%[52,83]. TABLA 69

Los resultados de la cirugía están directamente influidos por el tamaño y la función hormonal. El éxito de la cirugía va disminuyendo con el incremento del tamaño, la invasión del seno cavernoso y la persistencia de hipersecreción hormonal. Una segunda cirugía tiene un índice de curación significativamente menor mientras que el riesgo de complicaciones se incrementa.

Freda y col[83] realiza un estudio de resultados y concluye que la cirugía resulta eficaz en los adenomas no invasivos, pero la mayoría de los pacientes con adenomas invasivos necesitaran alguna forma de tratamiento adyuvante.

La radiocirugía se indica en la mayoría de los casos en restos tumorales o tras recidivas, y sus resultados son comparables a la cirugía [263,140,216].

Es en este grupo de pacientes, donde las condiciones de los pacientes son similares en ambas técnicas, donde se puede hacer un estudio comparativo de resultados entre ambas técnicas.

[187] La cirugía en el retratamiento tiene un índice de complicaciones del 19% y hasta un 63% de hipopituarismo. La normalización de los niveles hormonales es de un 19% y la disminución de los niveles en el 63%. Este autor recomienda el tratamiento radioterápico excepto en el caso de que exista efecto masa.

Laws[160] argumentó que en los restos o recidivas de adenomas productores de ACTH ya operados, la radiocirugía pude proporcionar la normalización endocrina hasta el 50% de los pacientes. Pollock también comenta que la cura endocrina del 50% tras la radiocirugía es un buen resultado si se tiene en cuenta que la cirugía de estos pacientes ha fracasado porque son tumores que invaden el seno cavernoso.

Benviste[15] realiza un estudio en pacientes con adenomas no funcionantes recidivados tratados con cirugía y los resultados obtenidos son un control tumoral del 85%, morbilidad mayor del 1%, panhipopituitarismo del 63% y mortalidad del 0%. Para este autor la cirugía ha resultado menos eficaz que la radiocirugía para el control tumoral, y solo estaría indicada si el tumor comprime la vía óptica.

Picozi[248] realiza un estudio con adenomas no funcionantes recidivados. Estableció dos grupos y comparó los resultados. En el grupo A se incluyeron los pacientes que solo recibieron cirugía y en el grupo B se incluyeron los pacientes que recibieron cirugía y radiocirugía complementaria. En el grupo A el control tumoral fue del 52.9%; en el grupo B el control tumoral fue del 96.1%. Su conclusión fue que la radiocirugía estaría recomendada tras las exéresis incompleta de los adenomas no funcionantes.

Losa[188] estudio sobre adenomas no funcionantes con restos tumorales. Con radiocirugía el control tumoral fue del 100%, y la disminución del tamaño del 42.3%.

En resumen, la cirugía es el tratamiento de elección en gran parte de los casos, es especial en tumores que comprimen la vía visual y en aquellos sin invasión del seno cavernoso. En los casos de restos con invasión de seno cavernosos y/o con hiperfunción hormonal la radiocirugía ofrece al menos un control comparable o superior a la cirugía con un menor índice de morbilidad y sin mortalidad. En estos casos la radiocirugía esta indicada sola o complementaria a la cirugía.

Radiocirugía vs radioterapia

La principal premisa es que los adenomas hipofisarios son tumores benignos de lento crecimiento por lo que es importante que el tratamiento no implique importantes complicaciones.

Los adenomas hipofisarios fueron los primeros tumores cerebrales tratados con radioterapia convencional y sus indicaciones son sobre restos tumorales, recidivas, pacientes con contraindicación de cirugía y en aquellos tumores hiperfuncionantes sin control con otras formas de tratamiento. El control tumoral varía entre 80 - 95% a los 10 años y entre 70 - 90% años 20 años. La principal complicación es el hipopituitarismo radioinducido que tiene una incidencia entre el 50 - 100%; otras complicaciones menos frecuentes son la neuropatía óptica (entre 1 - 3%), el deterioro de funciones superiores y la aparición de una neoplasia radioinducida, cuyo riesgo se ha calculado que es del 1.3 - 4% a 5 años[218,266].

La comparación entre radioterapia convencional y radiocirugía resulta difícil, ya que las series no son amplias, en radiocirugía no hay periodos de seguimiento muy largos, la selección de pacientes es diferente y no hay estudios randomizados. De la literatura se extrae que la radiocirugía está asociada a un mayor índice de cura bioquímica y la respuesta es más precoz[157]. El índice de control tumoral es similar en ambas técnicas.

En relación a las complicaciones radioinducidas la radiocirugía parece tener un índice mas bajo, destacando un menor índice de hipopituarismo radioinducido, y no hay casos descritos de tumor radioinducido[157,188,247].

Como inconveniente la radiocirugía tiene que el uso de dosis altas de radiación pueden asociarse a una toxicidad sobre el aparato óptico, pares craneales o tejido cerebral vecino, por lo que en tumores hipofisarios muy próximos a estas estructuras no pueden se tratados fácilmente con radiocirugía.

5. CONCLUSIONES

1.- La radiocirugía es un tratamiento eficaz y seguro para lesiones intracraneales benignas de diámetro igual o inferior a 30mm.

2.- La metodología de trabajo utiliza unos parámetros estándares, que pueden ser fácilmente reproducibles y comparables con otros centros radioquirúrgicos.

MALFORMACIÓN ARTERIOVENOSA

3.- La dosis de tratamiento óptima recomendada es de 17 Gy para las MAV igual o inferior a 30mm, y para las MAV mayores de 30mm deben ser tratadas con una dosis no inferior de 16 Gy.

4.- Los factores con influencia en el cierre fueron el diámetro máximo de la MAV (menor de 30mm), la dosis de tratamiento (17 Gy o superior) y el drenaje venoso único.

5.- Los factores relacionados con la aparición de una respuesta radiológica fueron el diámetro máximo (10- 20 mm) y el volumen de la MAV y el diámetro del colimador (> 20 mm).

6.- Las complicaciones radioinducidas son poco frecuentes y no se ha hallado ningún factor que influya en su aparición.

7.- Los factores relacionados con el fracaso de tratamiento fueron el diámetro máximo de la MAV (>30 mm) y la dosis de tratamiento (<17 Gy). En un alto porcentaje es debido a una causa que podría ser evitable, pero hasta un 20% de los casos la causa ha sido desconocida.

8.- La radiocirugía logra buenos resultados en las MAV con baja morbilidad, y se ha convertido en el tratamiento de elección alternativo a la cirugía para MAV de localización profunda o con alto riesgo quirúrgico.

MENINGIOMA

9.- La dosis de tratamiento óptima recomendada es de 14 Gy para lograr el control tumoral.

10.- Los factores con influencia en el control tumoral fueron la histología, el antecedente de radioterapia y/o radiocirugía, el volumen tumoral, la dosis de tratamiento y la dosis total.

11.- Los factores relacionados con la aparición de una respuesta radiológica fueron la histología, la aparición de complicación radioinducida y el diámetro del colimador.

12.- Los factores relacionados con la aparición de una complicación radioinducida fueron la localización (parasagital) y la aparición de respuesta radiológica.

13.- La radiocirugía resulta un tratamiento alternativo a la cirugía para meningiomas de localización de alto riesgo, en pacientes de edad avanzada o mala situación medica

SCHWANNOMA VESTIBULAR

14.- La dosis de tratamiento óptima recomendada es de 12Gy, ya que dosis superiores no obtienen mejores resultados

15.- No se halló ningún factor con influencia en el control tumoral.

16.- Una forma de respuesta radiológica característica de estos tumores es la hinchazón tumoral que no debe ser confundida con un fracaso de tratamiento.

17.- Los factores relacionados con la aparición de una neuropatía facial y/o del trigémino son la clínica previa y la aparición de edema en tronco o cerebelo.

18.- El único factor que influye en la preservación de la audición fue el estado de audición previo al tratamiento.

19.- El fracaso de tratamiento fue bajo, y ocurrió de forma tardía, tras el 2º año post-tratamiento.

20.- La radiocirugía resulta un tratamiento alternativo a la cirugía en los schwannomas vestibulares menores de 35 mm de diámetro.

ADENOMAS DE HIPÓFISIS

21.- El control tumoral es mejor que la normalización hormonal en este tipo de tumores. Por esta razón los adenomas funcionantes deben recibir dosis más altas que los adenomas no funcionantes.

22.- La normalización hormonal ocurre de manera más tardía que la respuesta tumoral y no se halló ningún factor con influencia en la respuesta hormonal.

23.- El índice de complicaciones es muy bajo, y la principal complicación radioinducida es el hipopituitarismo.

6. APÉNDICE

TABLA 41. CASOS DE MAV < 30mm TRATADOS CON DOSIS < 17 Gy

Casos	Tamaño Volumen	Características Paciente		Características Localización	MAV Clasificación	Antecedente de	Características Dosimetría	
		Sexo Edad	Clínica	Lado	Spetzler-Martin	Tratamiento	Dosis ttº	Isodosis Isocentro
Caso 1	20mm 1.58cc	Mujer 27 a	Crisis	Hemisferio Izquierdo	2	Embolización Radiocirugía	12Gy	80 1
Caso 2	20mm 2.13cc	Mujer 18 a	Crisis	Hemisferio Izquierdo	2	Embolización	13Gy	90 3
Caso 3	20mm 3.06mm	Mujer 22 a	Déficit neurológico	Hemisferio Derecho	3	No	14Gy	80 2
Caso 4	27mm 3.38cc	Mujer 40 a	Asintomático	Hemisferio Izquierdo	3	No	14Gy	80 2
Caso 5	17mm 2.22cc	Hombre 42 a	Crisis	Hemisferio Izquierdo	2		15Gy	80 1
Caso 6	25mm 5.14cc	Hombre 19 a	Crisis	Hemisferio Izquierdo	2	No	15Gy	80 2

TABLA 42. CASOS DE MAV >30mm TRATADAS CON DOSIS MENOR DE 17 Gy

Casos	*Tamaño Volumen*	*Características Paciente*		*Características Localización*	*MAV Clasificación*	*Tratamientos previos*	*Características dosimetría*	
		Sexo Edad	*Clínica*	*Lado*	*Spetzler-Martin*		*Dosis ttº*	*Isodosis Isocentro*
Caso 1	50mm 40.05cc	Hombre 50 a	Crisis	Hemisferio Izquierdo	3	Embolización Radiocirugía	10Gy	60 2
Caso 2	40mm 24.36cc	Mujer 38 a	crisis	Hemisferio Derecho	3	Embolización	12Gy	80 3
Caso 3	40mm 24.90cc	Mujer 26 a	Cefalea	Hemisferio Izquierdo	4	No	12Gy	80 2
Caso 4	40mm 16.47cc	Mujer 37 a	Hemorragia	n. base Derecho	4	No	13.7Gy	I 70 4
Caso 5	35mm 23.01cc	Mujer 41 a	Crisis	Hemisferio Izquierdo	4	No	14Gy	80 2
Caso 6	38mm 19.78cc	Mujer 34 a	Cefalea	Hemisferio Izquierdo	3	Embolización radiocirugía	14Gy	70 1
Caso 7	45mm 28.77cc	Hombre 49 a	Cefalea	Hemisferio Izquierdo	3	Embolización	14Gy	80 2
Caso 8	59mm 37cc	Hombre 36 a	Crisis	Hemisferio Derecho	3	Embolización	14Gy	80 2
Caso 9	38mm 25cc	Mujer 25 a	Crisis	Hemisferio Derecho	3	Embolización	15Gy	80 3
Caso 10	35mm 8.34cc	Mujer 24 a	Crisis	Hemisferio Derecho	2	No	15Gy	80 3

TABLA 43. CASOS DE MAV CON CIERRE INCOMPLETO

Caso	**Localización** **Lado**	**Clasificación Spetzler-Martin** **Antecedente de tratamiento**	**Tamaño** **Volumen**	**Dosis tratamiento** **Dosis máxima**	**Isodosis** **isocentros**
Caso1	Talámica	Grado 4	40mm	13.7Gy	70
	Derecha	No	16.57cc	24Gy	4
Caso 2	Paraventricular	Grado 3	20mm	18 Gy	80
	Izquierda	No	1.98cc	27.01Gy	2
Caso 3	Mesencéfalo	Grado 3	8mm	16Gy	75
	Izquierdo	No	0.23cc	21.31cc	1
Caso 4	Hemisferio	Grado 4	35mm	16Gy	80
	Derecho	No	9.41cc	35.25Gy	2
Caso 5	Hemisferio	Grado 2	10mm	17Gy	80
	Izquierdo	No	0.75cc	21.32Gy	1
Caso 6	Paraventricular	Grado 4	50mm	16Gy	80
	Bilateral	No	1.8cc	20.11Gy	1
Caso 7	Hemisferio	Grado 3	45mm	14Gy	80
	Izquierdo	embolización	28.77cc	29Gy	2
Caso 8	Hemisferio	Grado 2	15mm	16Gy	80
	Izquierdo	No	1.3cc	20.11Gy	1
Caso 9	Hemisferio	Grado 3	50mm	10Gy	60
	Izquierdo	embolización	40.05cc	16.28Gy	2
Caso 10	Hemisferio	Grado 3	38mm	15Gy	80
	Derecho	embolización	25cc	35Gy	3
Caso 11	Talámica	Grado 3	15mm	17Gy	80
	Izquierda	Cirugía	0.85cc	21.36Gy	1
Caso 12	Hemisferio	Grado 2	29mm	16Gy	80
	Izquierdo	No	7.80cc	20Gy	1
Caso 13	Hemisferio	Grado 3	40mm	12Gy	80
	Derecho	embolización	24.36cc	29.28Gy	1
Caso 14	Hemisferio	Grado 2	20mm	18Gy	80
	Izquierdo	No	1.8cc	22.40Gy	1

TABLA 44. DOSÍMETRIA EN SERIES DE MAV TRATADAS CON GAMMA KNIFFE

Autor , año	***Nº casos***	***Técnica***	***Dosimetría***		***Isocentros***	***Isodosis***
	Tº seguimiento		***Dosis de tratamiento***	***Dosis máxima***		
	Edad					
Lundsford[189],1991	227	GK	Media:21.2Gy	Media:36.5Gy	1.2 (1-5)	50(90-40)
	3 a		Rango:12-27Gy	Rango:22-50Gy		
Steiner[311] ,1992	247	GK				50
	13 a					
Yamamoto[344],1995	121	GK	Media:18Gy	Media:35 Gy	4 (1-11)	50(50-70)
	3 a		Rango:16-22Gy	Rango:22-44Gy		
Flickinger[77]1996	315	GK	Mediana:20Gy	Mediana:37.5Gy	2 (1-8)	50 (35-90)
	5 a		Rango:12-25.6Gy	Rango:22.5-50Gy		
Pollock[255],1996	313	GK	Mediana:20Gy	Mediana:35.7		50
	5 a		Rango:12-32Gy	Gy		
				Rango:22-50Gy		
Yamamoto[341] ,1996	40	GK	Media:22Gy	Media:42Gy		50(50-90)
	13 a		Rango:5-35Gy	Rango:24-70Gy		
Flickinger[76] ,1997	307	GK	Media:20.9Gy	Media:37.2Gy	2.14(1-11)	50(35-90)
	6a		Rango:12-30Gy	Rango:22-59Gy		
Pollock[254] ,1998	220	GK	20Gy/35.7Gy			
Yamamoto[340] ,1998	53	GK	21.5Gy(5-35)			
Flickinger[73] ,1998	332	GK	Media: 20Gy	Rango:22-60Gy	2 (1-11)	50(35-90)
	7a		Rango: 12-30Gy			
Massager[202] ,2000	87	GK	Mediana:21.3Gy	Rango:22-60Gy	2(1-8)	50(20-90)
	7a		Rango:11.5-30Gy			
Chang[29] ,2000	277	GK	Media:16.2Gy	Media:31.5Gy	5(1-12)	50(30-90)
	11a		Rango:8.4-30Gy	Rango:20-60Gy		
Kwon[156] ,2000	415	GK	Media:23.6Gy	___	____	____
	10a		Rango:10-25Gy			
Pollock[259] ,2004	58	GK	Mediana:18Gy	Mediana:36Gy		
	9a		Rango:15-25Gy	Rango:22.5-50Gy		

TABLA 45. DOSIMETRÍA EN SERIES DE MAV TRATADAS CON LINAC

Autor, año	***Nº casos***	***Técnica***	***Dosimetría***		***Isocentros***	***Isodosis***
	Tº seguimiento		***Dosis de tratamiento***	***Dosis máxima***		
Friedman[84],1992	80	LINAC	Media:16.5Gy		1 (1-3)	80 (70-90)
	3 a		Rango:12-25Gy			
Engenhart[63],1994	212	LINAC	Media:19Gy	Media:23.6Gy	1 (1-4)	80
	10 a			Rango:12.5-36Gy		
Colombo[42],1994	180	LINAC	Media:28.2Gy			70-90
			Rango:18.4-40Gy			
Friedman[85],1995	158	LINAC	Media:16.5Gy		1 (1-4)	80 (70-90)
	5 a		Rango:10-25Gy			
Gallina[89]	120	LINAC	Rango:25-15Gy			(70-50)
Touboul[324] ,1998	100	LINAC	19Gy			
Miyawaki[215] ,1999	78	LINAC	Mediana:16Gy	Mediana:25.18Gy	2(1-7)	80(50-60)
	3 a		Rango:10-22Gy	Rango:17.45-46.52Gy		
Schielger[286] ,2000	201	LINAC	Mediana:16Gy	Mendiana:25Gy	1(1-5)	60-70
	3 a		Rango:3.6-23Gy	Rango:15-28Gy		
Bollet[20],2004	118	LINAC	Media:17.7Gy	Media:24.5Gy		
			Rango:10-25Gy	Rango:17-36Gy		
Esta serie,2004	*64*	*LINAC*	*Mediana:17Gy*	*Media:22.5Gy*	*1(1-4)*	*80(60-90)*
	4 a		*Rango:10-19Gy*	*Rango:14.44-40Gy*		

TABLA 46. RESULTADOS DE SERIES GAMMA KNIFE DE RADIOCIRUGÍA DE MAV

Autor, año	***Técnica***	***Nº casos***	***Índice de Cierre***	***Complicaciones***		***Resangrado***	***Mortalidad***	***Respuesta radiológica***
				Aguda	***Radioind.***			
Lundsford[89],1991	GK		80%	7.5%		4%	0.9%	23.6%
Steiner[311] ,1992	GK	247	81%					
Yamamoto[344],1995	GK		74.5%	5.8%			2.5%	
Pollock[254] ,1998	GK	220	55%	4%			3.6%	
Flickinger[77] ,1996	GK		72%					
Flickinger[78] ,1997	GK							30.2% 12m
Yamamoto[341] ,1996	GK	40	65%		5.3%	0%		
Pollock[255] ,1996	GK	313	64%			6.4%		
Yamamoto[340,]1998	GK	53	94.5%					
Massager[202] ,2000	GK		63%		8%	6.5%	2.1%	
Flickinger[73] ,1998	GK	332		9%	9%/ 3.8%[1]			30.3%
Sasaki[284]	GK	66	85.7%		5%			20%
Chang[29] ,2000	GK		78.9%			6.8%		12.2%
Pollock[259] ,2004	GK	58				12%	9%	

[1]complicación radioinducida permanente

TABLA 47. RESULTADOS DE SERIES DE MAV TRATADAS CON LINAC

Autor, año	***Técnica***	***Nº casos***	***Índice de Cierre***	***Complicaciones***		***Resangrado***	***Mortalidad***	***Respuesta radiológica***
				Aguda	***Radioindu***			
Friedman[84],1992	LINAC	80	81%	2.5%	5%	2.5%		
Engenhart[63],1994	LINAC	212	54.6%		11.6%	5.1%	2.3%	26%
Colombo[42],1994	LINAC	180	80%			8.3%		
Friedman[85] ,1995	LINAC	158	80%	4.6%		4%	3.3%	
Touboul[324] ,1999	LINAC	100	51%		4%I	10%		
Miyawaki[215] ,1999	LINAC		64%	16%	14%	16%	7%	49%
Schlienger[286],2000	LINAC		64%			2.3%		
Bollet[20],2004	LINAC	118	54%		1.7%	6%	0%	

TABLA 48. CASOS DE CLÍNICA RADIOINDUCIDA EN MENINGIOMAS

Casos	***Sexo Edad***	***Localización/ Antecedente de tratamiento***	***Clínica***	***Tiempo Aparición***	***Respuesta radiológica***	***Tº Aparición/ TºResolución***	***Evolución***
Caso 1	Mujer 81 a	Paraselar Cirugía	Deterioro ffss + hemiparesia	6m	Edema	6m	Exitus a los 12 m
Caso 2	Mujer 56 a	Parasagital No	Crisis + hemihipoestesia	6 m 36 m	Radionecrosis	6 m / 30 m	Transitoria
Caso 3	Hombre 83a	Parasagital No	Crisis comicial	6m 18m	Radionecrosis	6m / 30 m	Transitoria
Caso 4	Mujer 65 a	Parasagital No	Hemiparesia	6 m 24 m	Radionecrosis	6m / 30 m	Transitoria
Caso 5	Mujer 54 a	Tentorial No	Hipoestesia V	18m	Radionecrosis	6m / 18m	
Caso 6	Hombre 48 a	Paraselar No	Amaurosis OI	18m	Radionecrosis	18m/ 36m	Permanente
Caso 7	Hombre 55 a	Parasagital Cirugía	Hemiparesia +crisis comicial	18m 36 m	Radionecrosis	18m	Permanente
Caso 8	Mujer 78 a	Parasagital Cirugía	Paraparesia	6m 24 m	Radionecrosis	6m / 30m	Transitoria
Caso 9	Hombre 60 a	Ala esfenoidal Cirugía	Crisis comicial	24m	Radionecrosis	18m / 24 m	Transitoria
Caso 10	Mujer 65 a	Parasagital No	Hemiparesia + crisis comicial	6m	Edema	12m	
Caso 11	Hombre 49 a	Angulo pontocerebeloso No	Hipoestesia V +paresia facial	6 m 18 m (VII)	Perdida de contraste tumoral	6m	Permanente
Caso 12	Mujer 36 a	Paraselar Cirugía	Crisis comicial	6m	Edema	6m	Transitoria

TABLA 49. CASOS DE FRACASO DE TRATAMIENTO EN MENINGIOMAS

Casos	***Sexo Edad***	***Localización***	***Histología***	***Antecedente de tratamiento***	***Tiempo de recurrencia***
Caso 1	Hombre 54 a	Convexidad	Atípico Meningioma múltiple	Cirugía	36 m
Caso 2	Mujer 77 a	Convexidad	Atípico Meningioma múltiple	Cirugía Radioterapia	18 m
Caso 3	Mujer 78 a	Convexidad	Atípico Meningioma múltiple	Cirugía Radioterapia Radiocirugía	24 m
Caso 4	Hombre 71 a	Convexidad	Maligno Meningioma múltiple	Cirugía Radioterapia	12 m

TABLA 50. DOSIMETRÍA EN SERIES DE MENINGIOMAS TRATADOS CON GAMMA-KNIFE

Autor, año	***Nº casos***	***Localización***	***Técnica***	***Dosis tratamiento***	***Dosis máxima***	***Isodosis***	***Isocentro***
Kondziolka[147], 1991	*50*	*CUALQ LOCAL*	*GK*	*Media:16.89Gy Rango:10-25Gy*		*50(20-80)*	
Duma[60,]1993	*34*	*MSC*	*GK*	*Median:16 Gy Rango:10-20Gy*		*50*	*multiple*
Pendl[240,]1994	*48*	*MBC*	*GK*	*Media: 15Gy Rango:8-25 Gy*	*Media: 35.6Gy Rango:20-56.7*	*50(30-70)*	*5.3(1-12)*
Subach[314],1998	*62*	*MPC*	*GK*	*Media:15Gy Rango:11-20Gy*	*Media:30Gy Rango:20-50Gy*	*50(40-70)*	
Muthukumar[225], 1998	*41*	*MT*	*GK*	*Media:15.3Gy Rango:12-20Gy*	*Media:30.5Gy Rango:24-40*	*50(40-60)*	*5(1-14)*
Kondziolka[149] 1998	*201*	*MPS*	*GK*	*Media: 15Gy Rango:9-32Gy*	*Media: 30 Gy Rango: 16-63*	*50(30-90)*	
Liscak[181] ,1999	*67*	*MSC*	*GK*	*Media: 12Gy Rango: 10-14Gy*		*50(50-60)*	*9 (1-12)*
Aichholzer[1,]2000	*46*	*MBC*	*GK*				
Shin[298] ,2001	*43*	*MSC*	*GK*	*Mediana: 18Gy Rango:12-22.5Gy*	*Mediana:36 Rango: 24-45*	*40-50*	
Stafford[310] ,2001	*190*		*GK*	*Median:16 Gy Rango:12-36Gy*	*Median: 32 Rango: 20-60*	*50(33-90)*	*9 (1-22)*
Lee[163] ,2002	*176*	*MSC*	*GK*	*Median: 13Gy Rango:8-25 Gy*	*Median:26Gy Rango: 16 -50*	*50(40-80)*	
Nicolato[229] ,2002	*122*	*MSC*	*GK*	*Media: 14.6 Gy Rango:11-22.5Gy*	*Media:30.9 Gy Rango:20-66.7*	*50(30-65)*	*10.4(1-31)*
Kim,2005	*28*	*Mconv*	*GK*	*Media:16Gy Rango:12-20Gy*		*50*	
Feilg[65],2005	*127*	*CUALQ LOCAL*	*GK*	*Media:13.8Gy Rango:10-18GY*		*50*	*20(2-50)*

TABLA 51. DOSIMETRÍA EN SERIES DE MENINGIOMAS TRATADOS CON LINAC

Autor, año	***Nº casos***	***Localización***	***Técnica***	***Dosis tratamiento***	***Dosis máxima***	***Isodosis***	***Isocentro***
Engenhart[62], 1990	17	CUALQUIER LOCALIZAC	LINAC	29 Gy	Media:29 Gy Rango:10-50	80	
Chang[30] ,1997	55	MBC	LINAC	Media:18.3 Gy Rango:12-25Gy	Media:21.9Gy Rango:14.8-33.2	80	1-5
Chang[31],1998	24	MSC	LINAC	Media:17.7Gy Rango:14-20		80	2.3(1-5)
Hakim[106] ,1998	127	CUALQUIER LOCALIZAC	LINAC	Median:15Gy Rango:9-20Gy	Median:17.87Gy Rango:9.47-25		
Shafron[295] ,1999	81	CUALQUIER LOCALIZAC	LNAC	Media:12.7 Gy Rango:10- 20		80 (50-90)	(1- 17)
Villavicencio[328] 2001	56	MBC	LINAC	Mediana: 15Gy Media :15 Gy Rango: 9-18.5 Gy			1 (1-3)
Spiegelmann[308] 2002	42	MSC	LINAC	Media:14Gy Rango:12-17.5Gy			
Friedman[87], 2005	210	CUALQUIER LOCALIZAC	LINAC	Mediana:12.5Gy Rango:10-20Gy		70-80	

TABLA 52. RESULTADOS DE SERIES DE MENINGIOMAS DE GAMMA-KNIFE

Autor, año	***Control tumoral***	***Respuesta tumoral***			***Respuesta clínica***		
		Disminución	***Igual***	***Crecimiento***	***Mejor***	***Igual***	***Peor***
Kondziolka[147] ,1991	96%	54%	38%				
Duma[60],1993	100%	56%	44%	0%	24%	67%	
Pendl[240] ,1994	92%	24%	68%	8%	13%	74%	13%
Subach[314] , 1997	92%	23%	68%	8%	21%	66%	13%
Muthukumar[221] 1998	98%	44%	54%	2%	19/41	2/41	
Kondziolka[149],1998	85%						
Shin[298]	100%	97,5/86,4%	37.5%				
Stafford[310]	91%	56%	35%	9%	8%	73%	15%
Liscak[181] ,1999		52%	48%		35.8%	60.4%	2/67
Morita[219],1999	95	67	29.9	2.3	25/88		
Aicholzer[1], 2000	96%	52%	44%	4%	38%	58%	9%
Lee[163],2002	93.1%	34%	60%	6%	29%	62%	9%
Nicolato[229],2002	97.5%	60%	36%		97%*		
Kim, 2005	96%	8	17	1			
Feilg[65], 2005	96.4%	82.4%	14.1%	3.5%			

TABLA 53. RESULTADOS DE SERIES DE MENINGIOMAS DE LINAC

Autor, año	***Control tumoral***	***Respuesta tumoral***			***Respuesta clínica***		
		Disminución	***Igual***	***Crecimiento***	***Mejor***	***Igual***	***Peor***
Chang[30],1997	*98%*	*29%*	*69%*	*2%*	*27%*	*62%*	*5%*
Chang[31] ,1998	*100%*	*37%*	*63%*	*0%*	*42%*	*50%*	
Hakim[106] ,1998	*89.3%*	*84.3%*		*15.7%*			
Shafron[295],2000	*100%*	*44%*	*56%*	*0%*	*33%*	*58%*	*9%*
Villavicencio[328],2002	*96%*	*41%*	*54%*	*5%*	*34%*	*57%*	*9%*
Spiegelam[308], 2002	*97.5%*	*60%*	*38%*	*2.4%*			
Friedman[85] ,2005	*96% a 5ª* *84% a 10ª*			*3%*			
Esta serie	*94.9%*	*53.1%*	*43%*	*3.1%*	*32.5%*	*46.8%*	*15.6%*

TABLA 54. COMPLICACIONES RADIOINDUCIDAS EN MENINGIOMAS

Autor, año	***Complicaciones Radioinducidas***		***Tipo de complicación***	***Mortalidad***
	Aguda	***Tardía (transitoria/permanente)***		
Kondziolka[147],1991	0%	6%	Neuropatía Déficit focal	0%
Duma[60],1993	0%	6%	Neuropatía Neuropatía óptica Crisis	0%
Pendl[240] ,1994	0%			
Subach[314] ,1997	Raro	8%[2]		
Muthukumar[221],1998		2.5%	Deficit neurológico	
Kondziolka[149],1998	16%			
Liscak[181],1999		3.8%[1]	Crisis Cefalea + diplopía	0%
Morita[219],1999		10.5%[2]	Neuropatía	0.5
Aicholzer[1],2000		9%	Crisis Deficit focal Hipopituarismo	4%
Shin[298],2001		20.9%	Neuropatia Deficit focal	
Stafford[310],2001	10%	13%	Neuropatía Estenosis ACI Quistes	4%
Lee[163],2002		6.7%	Neuropatía Deterioro visual Crisis Hidrocefalia	
Nicolato[229],2002	3%	4%	Deficit focal	0%
Engenhart[62] ,1990	0%	47%	Deterioro neurológico(5) Deterioro focal (1)	0%
Chang[30],1997	9%	22% / 7%	Neuropatía (ppal V) Radionecrosis clínica	0%
Chang[31] ,1998	8%	21%[1]	Neuropatía Radionecrosis clínica	
Hakim[106] ,1998		4.7%[2]	Edema Ceguera unilateral Hipoacusia Déficit focal	1.5%
Shafron[295],2000	0%	13%	Radionecrosis Hidrocefalia	
Villavicencio[328],2002	9%	9%		
Spiegelman[308],2002	4 pac	21.4%	Neuropatía Hidrocefalia Radionecrosis	

[1]Transitoria
[2]Permanente

TABLA 55. SERIES QUIRÚRGICAS DE MENINGIOMAS

Autor	***Nº casos***	***Localización***	***Exéresis completa***	***Mejoría***	***Morbilidad***	***Mortalidad***
DeMonte[57]	41	Seno cavernoso	76%		18%	7.35
Cusimano[51]	89	Seno cavernoso	66.29%			0%
Couldwell[48]	109	Petroclival	69%		33% neuropatía 14% hemiparesia	3.7%
Mathiesen[204]	315	Base de cráneo				10.8%
De Jesus[55]	119	Seno cavernoso	61% /CT:94%		47% en conj 21% fistula lcr 5% infarto	
O´Sullivan[323]	39	Seno cavernoso	20%		6% deterioro visual 17.9% neuropatía	0%
Levine[171]	232	Base de cráneo	56%		37% 9.4% fistula lcr	2%
Klink[138]	29	Paraselar			24% deterioro visual 10% neuropatía	
Caroli[27]	90		73.3%			6.7%
Curry[50]	29					2.3%

TABLA 56. DOSIMETRÍA EN SERIES DE SCHWANNOMA VESTIBULAR TRATADOS CON GAMMA-KNIFE

Autor, año	**Nº casos**	**Técnica**	**Dosis de tratamiento**	**Dosis máxima**	**Isodosis**	**Isocentro**
Flickinger et al[69] ,1991	85	GK	18Gy	36Gy	50(40-70)	2(1-4)
Noren et al[230] ,1993	254	GK	18-20Gy		50(50-90)	
Kobayasi et al[139] ,1994	44	GK	16 GY		50	Multiple
Ogurinde et al[233],1994	20	GK	17.35Gy	34.37Gy	50	
Foote et al[79] ,1995	36	GK	18Gy	36Gy	50(45-80)	5(1-12)
Flickinger et al[75],1996						
Pollock et al[263],1998	458	GK	16Gy	30Gy	>40	6(1-10)
Kondziolka et al[146],1998	162	GK	16.6Gy	32.7Gy	50	
Miller et al [211],1999	82	GK	20-12		50(45-80)	5(1-4)
Ito et al[120],2000	138	GK	15.4Gy	29.8Gy		4(1-12)
Bertalanffly et al [16],2001	40	GK	12Gy		50(40-90)	5(1-12)
Flickinger et al [67],2001	190	GK	13Gy	26Gy	50(40-60)	6(1-13)
Petit et al[245],2001	47	GK	12Gy			
Rowe et al[277],2003	234	GK	15Gy		50	6
Régis et al[272] ,2004	1000	GK	12.57Gy			8
Van Eck et al[326],2005	95	GK	13Gy		65	
Lundsford et al[186] ,2005	829	GK	13 Gy		50	
Chung et al[36] ,2005	195	GK	13 Gy		57(50-90)	10(2-19)

TABLA 57. DOSIMETRÍA EN SERIES DE SCHWANNOMA VESTIBULAR TRATADOS CON LINAC

Autor, año	**Nº casos**	**Técnica**	**Dosis tratamiento**	**Isodosis**	**Isocentro**
Martens[197],1994	50	LINAC	Media:16.89Gy Rango: 10-25Gy	50(20-80)	
Gutierrez- Díaz[101],1995	34	LINAC	Median:16 GY Rango:10-20Gy	50	multiple
Mendenhall[209],1996		LINAC	Rango:12.5- 15Gy	80	
Spielgelmann[309],2001	48	LINAC	Media:14.55Gy Rango:11-20Gy*	80(68-90)	

TABLA 58. *DOSIMETRÍA DE SERIES* DE SCHWANNOMA VESTIBULAR TRATADOS CON RADIOTERAPIA ESTEROTÁXICA FRACCIONADA

Autor, año	**Nº casos**	**Técnica**	**Dosis total** **Dosis tratamiento**	**Isodosis**	**Isocentro**
Shirato[300] ,1999	50	R.E.F	Rango: 36-44Gy	70-80	
Fuss[88] ,2000	51	R.E.F.		50	
Meijer[208] ,2000	37	R.E.F.	Dtto:10-12 Gy D tto: 4Gy	80	
Willians[337],2002	287	R.E.F.	Rango:25-40 Gy	80	
Selch[293],2004	48	R.E.F.	Median:54Gy 1.8Gyx30	90	
Combs[45],2005	106	R.E.F.	Median:57.6Gy (1.8 Gy)		
Poen[250],1999	38	R.E.F.	27GY (7Gyx3)		

TABLA 59. RESULTADOS DE SERIES DE SCHWANNOMA VESTIBULAR TRATADOS CON GAMMA KNIFE

Autor, año	**Control tumoral**	**Respuesta Tumoral**		
		Sin Cambio	**Disminución**	**Crecimiento**
Flickinger[69] ,1990	97%	57%	41%	3%
Noren[230] ,1993	94%	33%	55%	6%
Kobayasi[139] ,1994	96%			
Ogurinde[233],1994	95%	60%	35%	5%
Foote[79] ,1995	100%	74%	26%	0%
Flickinger[75],1996	96.4%		38%	3.6%
Pollock[263] ,1998	94%	58%	36%	6%
Kondziolka[146],1998	94%	38.1%	58.8%	3.1%
Miller[211],1999	96%		96%	3%
Betalanffly[16] ,2001	91%	35%	56%	9%
Flickinger[67],2001	97.1%		35%	0.5%
Petit[245] ,2001	96%			
Iwai[127],2003	86.3%	19.6%	66.7%	13.7%
Rowe[277] ,2003	96%	54%	38%	7%
Regis[353] ,2004	97.7%			
Lundsford[186],2005	98%			
Chung[36],2005	93.6%	35.3%	58.3%	6.4%

TABLA 60. RESULTADOS DE SERIES DE SCHWANNOMA VESTIBULAR DE LINAC

Autor	***Control tumoral***	***Respuesta Tumoral***		
		Sin cambio	***Disminución***	***Crecimiento***
Martens[197],1994		77%	28%	
Gutierrez-Diaz[101], 1995	88.5%	45%	40.5%	13.5%
Mendenhall[209],1996	98%	30%	70%	2
Poen[250],1999	100%		97%	3%
Spielgelman[309],2001	98%	20%	80%	
Shirato[300] ,1999	86.2%			
Fuss[88],2000	97.65		40.5%	1.9%
Mejier[208],2000	97%			
Willians[337] ,2002	100%			
Combs[45] ,2005	95.3%			
Selch[293],2004	100%		27%	0%

TABLA 61. COMPLICACIONES RADIOINDUCIDAS EN LOS SCHWANNOMAS VESTIBULARES

Autor, año	Neuropatía		Preservación auditiva	Otras complicaciones	Mortalidad
	VII	V			
Flickinger[69] ,1990	33%	37%	46%		0%
Noren[230] ,1993	17%	19%	77%	Hidrocefalia 1.5% Edema 8%	
Kobayasi[139] ,1994	16%	8%	48%		
Ogurinde[233],1994	10.5%	27.8%	45%		
Martens[197],1994	30%		66%		0%
Foote[79] ,1995	52%	58%	41.7%		0%
Gutierrez-Diaz[101], 1995	17%	14%	91.3%	Sdme cerebeloso 12%	
Flickinger[75],1996	17.2%	22.6%	48%		
Mendenhall[209],1996	23%			Hidrocefalia 5.3%	0%
Pollock[263] ,1998	21%	12%			
Kondziolka[146],1998	21%	27%	47%	Hidrocefalia Ataxia	0%
Miller[211],1999	21%	20%	40%	Hidrocefalia 1.2%	0%
Poen[250],1999	3%	16%	77%		
Shirato[300] ,1999	0% 5%[1]	0% 12%[1]			
Ito[120],2000	36%	25%	100%		
Fuss[88],2000	0% 1.5%[1]	3.9%	85.2%		
Mejier[208],2000	0%	3%	66%		
Betalanffly[16] ,2001	15%	1%	79%	Hidrocefalia 6%	0%
Flickinger[67],2001	1.1%	2.6%	71%		
Spielgelman[309],2001	24%	18%	71%		
Petit[245] ,2001	4%	0%	100%		
Willians[337] ,2002	0%	0% 0.69%[1]	100%		
Iwai[127],2003	0%	11%	56% 6-36m	Hidrocefalia 8%	
Rowe[277] ,2003	4.5%[1](1.5%)[2]	4%[1](1%)[2]	75%		
Regis[353] ,2004	1.3%	0.6%	62.7%		
Lundsford[186],2005	21%[1] (1.5%)[2]	27%[1](3.1%)[2]	51%	Hidrocefalia 0.4%	
Chung[36],2005	1.4%	1.1%	60%		
Combs[45] ,2005	2.3%	3.4%	98%		
Selch[293],2004	2.1%	2.2%	91.4%		

[1]afectación transitoria
[2]afectación permanente

TABLA 62. RESULTADOS DE SERIES DE CIRUGÍA DE SCHWANNOMA VESTIBULAR

Autor **Año**	Samii[281]	Haines[104] 1993	Post[268] 1995	Gormley[98] 1997	McElven[206] 2000	Wiet[334] 2001	Sampath[283] 1997	Tos[323] 1998
Nº casos	1000	14	56	179	100	500	611	703
Recurrencia	0.7%			<1%			0.82%	
Mortalidad	1.1%	0%	0%	1%				1.6%
VII	45%	25%	4%	23%	2%	22%	10.2%	39%
V								
Preservación Auditiva	39.5%	82%	39%	38%		29%		
Control tumoral	99.3%			99%			99.2%	
Complicaciones	6%							
Fístula		1%	18%	15%			25.2%	9.6%
Meningitis				3%			1.64%	
Hidrocefalia				3%				
Infección herida				2%				
Parálisis de pares bajos				2%				
Lesión cerebelosa				1%				

TABLA 63. DOSIMETRÍA EN SERIES DE ADENOMAS DE HIPÓFISIS FUNCIONANTES DE GAMMA KNIFE

Autor, año	Técnica	Nº casos Tipo de adenoma	Dosis de tratamiento	Dosis máxima	Isodosis	Isocentro
Ganz[91],1993	*GK*	*15 AF*	*>10Gy*			
Morange-Ramos[217] ,1998	*GK*	*25 AF*	*Media:28Gy Rango:12-35Gy*		*50*	*3.3(1-8)*
Sheehan[290],2000	*GK*	*43 AF(ACTH)*	*Media:20Gy Rango:3.6-20Gy*	*Media:47Gy Rango:12-60Gy*	*50*	*4 (2-6)*
Zhang[351],2000	*GK*	*79 AF (GH)*	*Media:31.3Gy Rango:18-35*		*50(50-90)*	*3.2*
Pan ,2000	*GK*	*164 AF (PRL)*	*Media:31.5Gy Rango:9-35 Gy*	*Media:44.6Gy Rango:17-70 Gy*		*3.2(1-8)*
Landolt[158] ,2000	*GK*	*20 AF(PRL)*	*Media:*		*50*	*11(5-19)*
Ikeda[117] ,2001	*GK*	*16 AF (GH)*	*Media:25Gy*		*50*	
Pollock[265],2002	*GK*	*43 AF*	*Mediana:20Gy Rango:14.4-30Gy*	*Mediana:40Gy Rango:30-60Gy*	*50*	*7(2-18)*
Kobayash[140i],2002	*GK*	*25 AF(ACTH)*	*Media:28Gy Rango:15-70Gy*	*Media:49.4Gy Rango:30-100Gy*	*61(50-90)*	*3.8(1-11)*
Attanassio[9] ,2006	*GK*	*30*	*Mediana:20 Rango:15-35*		*50*	*8(3-11)*

TABLA 64. DOSIMETRÍA EN SERIES DE ADENOMAS DE HIPÓFISIS NO FUNCIONANTES Y SERIES MIXTAS DE GAMMA KNIFE

Autor, año	Técnica	Nº casos Tipode adenoma	Dosis de tratamiento	Dosis máxima	Isodosis	Isocentro
Pollock[261],1994	GK	35 AF y ANF	15Gy		50(30-70)	3.4(2-8)
Pan[239] ,1998	GK	73 AY y ANF	ANF:15.8(10-21) AF:27.5(9-35)	Media:43Gy Rango:18-70Gy	67(30-98)	2.5(1-9)
Lim[188] ,1998	GK	65 AF y ANF	Media:25.4Gy Rango:15-36Gy	Media:48.5Gy	50(40-80)	3.8(1->5)
Martínez[198] ,1998	GK		Rango:35-11		50(90-50)	1-12
Izawa[123],2000	GK	79	ANF:19.5Gy AF:24.2Gy Media:22.5Gy		(50-70)	
Wowra[339],2002	GK	45 ANF	16Gy		50	5(1-30)
Feilg[66] ,2002	GK	92 AF y ANF	15Gy		50	5(1-10)
Sheehan[291],2002	GK	42 ANF	Media:16.2Gy Rango:10-34Gy	Media:32Gy Rango:20-70Gy		5.8(1-20)
Pollock [266],2003	GK	34 ANF	Mediana:16Gy Rango:12-20Gy	Mediana:36Gy Rango:30-40Gy		7(3-17)
Petrovich[244] ,2003	GK	78 ANF y AF	Mediana:15Gy		50	6
Losa[188],2004	GK	54pac ANF	Media:16.6 Rango:12-21	33.3 24-42	50	8.5(3-23)

TABLA 65. DOSIMETRÍA SERIES DE ADENOMAS DE HIPÓFISIS NO FUNCIONANTES Y SERIES MIXTAS DE SERIES LINAC

Autor, año	**Técnica**	**Nº casos** **Tipo de adenoma**	**Dosis total** **Dosis tratamiento**	**isodosis**	**Isocentro**
Mikel-Zabel[210],2001	LINAC	68pac AF y ANF	R.F.E.:52.2Gy RDC:15Gy		
Coke[40],1997	LINAC	19pac AF Y ANF	R.F.E.: 46-50Gy	87	
Vogez[330],1996	LINAC	32pac AF y ANF	Rango: 8-20 Gy Media:14.5Gy		
Yoon[346] ,1998	LINAC	24pac AF y ANF	Media:21.1 Gy Rango:10-27Gy	80	1
Mitsumori[214],1995					
Colin[44] ,2005	LINAC	110pac AF y ANF	R.F.E.:50.4 Gy		
Paek[237],2005		68pac ANF	R.E.F.: 46-50.4Gy		

TABLA 66. RESULTADOS EN RADIOCIRUGÍA DE LOS ADENOMAS DE HIPÓFISIS

Autor	**Control tumoral**	**Respuesta tumoral**			**Respuesta hormonal**
		Disminución	***Sin cambio***	***crecimiento***	
Pollock[261],1994	93%				72.7% ACTH 27.2% GH
Pan[239],1998	95%			2.7%	51.2%
Yoon[346],1998	23/24	67.7%[1]			
Lim[188] ,1998	92.5%	67.5%			44.7% normalización 92.1% disminución
Martínez[198] ,1998	100%				
Sheehan[290],2000	100%	73%	27%		63%
Wowra[339],2002	93%				
Pollock[265],2002	100%	70%			61%
Feigl[66] ,2002	94%				60%
Kobayashi[140],2002	100%				77.3%
Sheehan[291],2002	96%	42.8%	54.7%	4%	
Pollock[266] ,2003	97%	47%	17%	3%	
Petrovich[244] ,2003	94%	29%	67%		

[1]disminución y sin cambios

TABLA 67. SERIES DE RESPUESTA HORMONAL EN LOS ADENOMAS FUNCIONANTES

Autor, año	**Respuesta hormonal**					
	GH		***ACTH***		***PRL***	
	NORMALIZACIÓN	***DISMINUCIÓN***	***NORMALIZACIÓN***	***DISMINUCIÓN***	***NORMALIZACIÓN***	***DISMINUCIÓN***
Pan[239],1998	*100%*		*100%*		29.62%	59.25%
Yoon[346],1998	*14.3%*				*84.1%*	
Lim[188],1998	81.3%		35%		77.8%	
Martínez[198] ,1998	85%		100%		0%	100%
Petrovich[244] ,2003	100%			50%	83%	

TABLA 68. COMPLICACIONES RADIOINDUCIDAS EN LOS ADENOMAS DE HIPÓFISIS

Autor, año	**Hipopituitarismo**	**Radionecrosis**	**Deterioro visual**	**neuropatía**	**Estenosis ACI**
Pan[239],1998	0%				
Morange-Ramos[217],1998	16%	4%	4%		
Yoon[346] ,1998	29%	4%			
Lim[188] ,1998	1.5%		1.5%		
Martínez[198] ,1998	3.3%			3.3%	
Sheehan[290],2000	16%		2.3%		
Ikeda[117] ,2001	0%				
Wowra[339],2002					
Pollock[265],2002	16%	4.6%	2.3%		4.6%
Feigl[66] ,2002	45%				
Sheehan[291],2002	0%		4.7%		
Pollock[266] ,2003	28%		0%	3%	
Petrovich[244],2003	4%			4%	

TABLA 69. RESULTADOS DE SERIES QUIRÚRGICAS DE ADENOMAS DE HIPÓFISIS

Autor, año	**Nº casos Tipo de adenoma**	**Control tumoral (ANF)**	**Curación bioquímica (AF)**	**Complicaciones**	**Índice de complicaciones**
Mortini[218], 2005	1140 AF+ANF	64.8%	65.5% (77.8[1] – 60[2]%)	Fístula de LCR Meningitis Lesión arterial Hemorragia post-qx Déficit oculomotor Deterioro visual	0.3% 0.1% 0% 0.4% 0% 0.2% 0.3%
Barker[12], 2003	Estudio multicéntrico AF+ ANF			Fístula de LCR Hemorragia post-qx Panhipopituarismo D I	1.4% 4.6% 0.8% 10.5% Mortalidad:0.6% Morbilidad:26.5%
Hammer[108],2004	289 ACTH		82%	Compl.: 26.8%	3.2% Mortalidad:0.6%
Hoybe[115], 2004	34 ACTH		91%		Mortalidad: 0%
Krieger[154], 2003	205 GH		64% (78[1]-31[2]%)		
Freda[83],1998	125 GH	94.6%	61% (88[1]-53[2]%)		6.9%
Tindal[319],1993	103 GH		82.4%		
Davis[52],1993	175 GH	88.7%	51.7%	Hipopituarismo Deterioro visual	Mortalidad: 0%

[1]microadenomas
[2]macroadenomas

7. BIBLIOGRAFÍA

1. - Aichholzer M, Bertalanffy A, Dietrich W, Roessler K, Pfisterer W, Ungersboeck K, Heimberger K and Kitz K: Gamma knife radiosurgery of skull base meningiomas. Acta Neurochir (Wien) 42:647-653, 2000.

2.-Alexander III E, Kooy HM, vanHerk M et al: Magnetic resonance. J Neurosurg 83:271-276, 1995.

3. - Alleyne C H and Spetzler: What determines the risk of hemorrhage from cerebral arteriovenous malformations? Crit Rev Neurosurg 9: 87-95, 1999.

4. - Al-Mefty O, Kersh JE, Routh A and Smith RS: The long-term side effects of radiation therapy for benign brain tumours in adults. J Neurosurg 73:502-512, 1990.

5. - Andrade-Souza Y, Zadeh G,Ramari M et al: Testing the radiosurgery-based arteriovenous malformation score and the modified Spetzler-Martin grading system to predict radiosurgical outcome. J Neurosurg 103:642-648, 2005.

6. - Andrews DW, Faroozan R, Yang BP et al: fractionated stereotactic radiotherapy for the treatment of optic nerve sheath meningiomas: preliminary observations of 33 optic nerves in 30 patients with historical comparison to observation with or without prior surgery. Neurosurgery 51:890-904, 2002.

7. - Andrews DW, Suarez O, Goldman HW et al: Stereotactic radiosurgery and fractionated stereotactic radiotherapy for the treatment of acoustic schwannomas: comparative observations of 125 patients treated at one institution. Int J Radiat Oncol Biol Phys 50(5):1265-1278, 2001.

8. - Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB et al: Diagnosis and complications of Cushing´s syndrome: a consensus statement. J Clin Endocrinol Metab 88:5593-5602, 2003.

9. - Attanasio R, Epaminonda P, Motti et al: Gamma-knife radiosurgery in acromegaly: a 4-year follow-up study. J Clin Endocrinol Metab 88:3105-3112, 2003.

10.-Barcia-saloiroJL, Hernandez G, Broseta J et al : Radiosurgical treatment of carotid-cavernous fistula. Appl Neurophisiol 45:520-522,1988.

11. - Barbaro NM, Gutin PH, Wilson CB, Sheline GE, Boldrey EB and Wara WM: Radiation therapy in the treatment of partially resected meningiomas. Neurosurgery 20:525-528, 1987.

12.- Barker FG, Klibanski HA and Swearingen B: Transsphenoidal surgery for pituitary tumors in the United States, 1996-2000: mortality, morbidity and the effects of hospital and surgeon volumen. J Clin Endocrinol Metab 88:4709-4719, 2003.

13. - Bednarz G, Bownes B, Werner-Wasik M and Rosenwasser R: Combining stereotactic angiography and 3D time-of-flight magnetic resonance angiography in treatment planning for arteriovenous malformation radiosurgery. Into J Radiat Oncol Biol Phys 46: 1149-1154, 2000.

14. - Behbehani RS, McElveen T, Sergott RC et al: Fractionated stereotactic radiotherapy for parasellar meningiomas: a preliminary report of visual outcomes. Br J Ophthalmol 89:130-133, 2005.

15.- Benveniste RJ, King W A, Walsh J et al: Repeated Transsphenoidal surgery to treat recurrent or residual pituitary adenoma.

16.-Bertalanffy A, Dietrich W, Aichholzer, Brix R, Ertl R, Heimberg K and Kitz K: Gamma knife radiosurgery of acoustic neurinomas. Acta Neurochir (Wien)143:689-695, 2001.

17.-Betti OO, Derechninsky : Hyperselected encephalic irradiation with a linear accelerator. Acta Neurochir[suppl] (wien)33:385-390,1984.

18.-Betti OO, Munari, Rosler R : Stereotactic radiosurgery with the linear accelerator: treatment of arteriovenous malformation. Neurosurgery 24: 311-321, 1989.

19. - Black PMcL: Meningiomas: current perspective. Neurosurgery 32:643-657, 1993.

20. - Bollet MA, Anxionnat R, Buchheit I et al: Efficacy and morbility of arc-therapy radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations: a comparison with the natural history. Into J Radiat Oncol Biol Phys 58 (5): 1353-1363, 2004.

21.- Brada M, Rajan B, Traish D et al: The long-term efficacy of conservative surgery and radiotherapy in the control of pituitary adenomas. Clinical Endocrinology 38: 571-578, 1993.

22.-Breen P, Flickinge JC, Kondziolka D and Martinez AJ: Radiotherapy for non-functional pituitary adenoma: analysis of long-term tumor control. J Neurosurg 89:933-938, 1998.

23.- Brown R D, Wiebers D O, Forbes G, O'Fallon W M, Piepgras D G, Marsh R and Maciunas R J: The natural history of unruptured intracranial arteriovenous malformations. J Neurosurg 68: 352-357, 1988.

24. - Brown R D, Wiebers D O, Forbes G, Torner J C and O'Fallon W M: Frequency of intracranial hemorrhage as a presenting symptom and subtype analysis: a population-based study of intracranial vascular malformations in Olmsted County, Minnesota. J Neurosurg 85: 29-32, 1996.

25.-Bush D A, McAllister C J, Loredo L N, Johnson W D, Slater J M and Slater J D: Fractioned proton beam radiotherapy for acoustic neuroma. Neurosurgery 50:270-275,2002.

26.- Castineti F, Taieb D, Kuhn J-M, et al: Outcome of gamma knife radiosurgery in 82 patients with acromegaly: correlation with initial hypersecretion. J Clin Endocrinol Metab 90:4483-4488, 2003.

27. - Caroli M, Locatelli M, Prada F et al: Surgery for intracranial meningiomas in the elderly : a clinical –radiological grading system as a predictor of outcome. J Neurosurg 102:290-294, 2005.

28. - Chan R C and Thomson: Morbidity, mortality, and quality of life following surgery for intracranial meningiomas. J Neurosurg 60:52-60, 1984.

29. - Chang I H et al: Factors related to complete occlusion of arteriovenous malformations after Gamma Knife radiosurgery. J Neurosurg 93 (suppl 3):96-101, 2000.

30. - Chang S D and Adler J R: Treatment of cranial base meningiomas with linear accelerator radiosurgery. Neurosurgery 41:1019-1027, 1997.

31. - Chang S D, Adler J R and Martin D P: LINAC radiosurgery for cavernous sinus meningiomas. Stereotact Funct Neurosurg 71:43-50. 1998.

32. - Chang SD, Poen J, Hancock SL, Martin DP and Adler JR: Acute hearing loss following fractionated stereotactic radiosurgery for acoustic neuroma. J Neurosurg 89: 321-325, 1998.

33. - Charabi S, Tos M, Thomsen J et al: Vestibular Schwannoma growth: the continuing controversy. Laryngoscope 110(10):1720-1725, 2000.

34. - Chen J CT, Giannotta S L, Yu C, Petrovich Z, Levy M L and Apuzzo M LJ: Radiosurgical management of benign cavernous sinus tumours: dose profiles and acute complications. Neurosurgery 48:1022-1032, 2001.

35. - Chin L S, Ma L and DiBiase S: Radiation necrosis following gamma knife surgery: a case controlled comparison of treatment parameters and long-term clinical follow up. J Neurosurg 94:899-904, 2001.

36. - Chung W-Y,Liu K-D, Shiau Ch-Y et al: Gamma knife surgery for vestibular schwannoma: 1-year experience of 195 cases. J Neurosurg (suppl)102:87-96, 2005.

37. - Chun M, Masko GB, Hetelekidis S: Radiotherapy in the treatment of pituitary adenomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys15:305-9, 1988.

38. - Ciric I: Long-term management and outcome for pituitary tumors. Neurosurg Clin N Am 14: 167-171, 2003.

39. - Ciric I, Ragin A, Baumgartner C and Pierce D: Complications of transsphenoidal surgery: results of a mational survey, review of the literature and personal experience. Neurosurgery 40:225-237, 1997.

40. - Coke C., Andrews D. W., Corn B. W., Werner-Wasik M., Downes B., McCune C., Curran W.J.:Multiple fractionated stereotactic radiotherapy of residual pituitary macroadenomas: initial experience. Stereotac Funct Neurosurg 69:183-190, 1997.

41. - Colombo F, Benedetti A, Pozza F et al: External stereotactic irradiation by linear accelerator. Neurosurgery 16:154-159, 1985.

42. - Colombo F et al: Linear accelerator radiosurgery of cerebral arteriovenous malformations: Current status. Acta Neurochir (suppl) 62:5-9, 1994.
43. - Colombo F, et al: Linear accelerator radiosurgery of cerebral arteriovenous malformations: an update. Neurosurgery 34:14-21, 1994.

44. - Colin P, Jovenin N, Delemer B et al: Treatment of pituitary adenomas by fractionated stereotactic radiotherapy: a prospective study of 110 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 62 (2): 333-341, 2005.
45. - Combs S, Volk S, Schulz-Ertner D et al: Management of acoustic neuromas with fractionated stereotactic radiotherapy (FSRT): long-term results in 106 patients treated in a single institution. Int J Radiat Oncol Biol Phys 63(1):75-81, 2005.

46. - Corn B, Curran Jr W, Shriec DC et al: Stereotactic radiosurgery and radiotherapy: new developments and new directions. Seminars in oncology24 (6):707-714, 1997.
47. - Couldwell W T and Mohan A L: Enlargement of a vestibular schwannoma after stereotactic radiotherapy. Acta Neurochir 144:1319-1322, 2002.

48. - Couldwell WT, Fukusima T, Giannotta SL and Weiss MH: Petroclival meningiomas: surgical experience in 109 cases. J Neurosurg 84:20-28, 1996.
49. - Crawford PM, West CR, Chadwick DW and Shaw MDM: Arteriovenous malformations of the brain: natural history in unoperated patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry 49:1-10, 1986.
50. - Curry WT, McDermott MW, Carter BS, and Barjer F: Craniotomy for meningioma in the United States between 1998 and 2000: decreasing rate of mortality and the effect of provider caseload. J Neurosurgery 102:977-986, 2005.
51. - Cusimano MD, Sekhar LN, Pomoni S et al: The results of surgery for benign tumors of the cavernous sinus. Neurosurgery 37:1-10, 1995.
52.-Davis DH, Lawz ER, Ilstruup DM, Spedd JK, Caruso M, Shaw EG, Abboud CF, Scheithauer BW, Root LM and Schleck C: results of surgical treatment for growth hormone-secreting pituitary adenomas. J Neurosurg 79:70-75, 1993.
53.- Darrouzet V, Martel J, Enee V et al: Vestibular schwannoma surgery outcomes: our multidisciplinary experience in 400 cases over 17 years. The laryngoscope 114:681-688 , 2004.

54.-Deen H G, Ebersold M J, Harner S G, Beatty M J, Marion M S, Wharen R E, Green J D and Quast L: Conservative management of acoustic neuroma: an outcome study. Neurosurgery 39:260-266, 1996.

55. - De Jesus O, Sekhar LN, Parikh HK, et al: Long-term follow-up of patients with meningiomas involving the cavernous sinus: recurrence, progression and quality of life. Neurosurgery 39: 915-920, 1996.

56.-Delgado Rodriguez JM: Instrumentación en radiocirugía. Oncología 25 (1): 40-51, 2002.

57. - DeMonte F, Smith HK and Al-Mefty O: Outcome of aggressive removal of cavernous sinus meningiomas. J Neurosurg 81:245-251, 1994.

58. - Deruty R, Pelissou-Guyoat I et al: Complications after multidisciplinary treatment of cerebral arteriovenous malformations. Acta Neurochir (Wien) 138:119-131, 1996.

59.- Dufour H, Muracciole X, Mételllus P, Régis J, Chinot O and Grisoli F: Long-term tumour control and functional outcome in patients with cavernous sinus meningiomas treated by radiotherapy with or without previous surgery: Is there an alternative to aggressive tumour removal?. Neurosurgery 48:285-296, 2001.

60.- Duma C M, Lunsford L D, Konziolka D,Harsh G R and Flickinger JC: Stereotactic radiosurgery of cavernous sinus meningiomas as an addition or alternative to microsurgery. Neurosurgery 32:699-705, 1993.

61. - Ellis T L, Friedman WA, Bova FJ et al: Analysis of treatment failure after radiosurgery for arteriovenous malformations. J Neurosurg 89:104-110, 1998.

62. - Engenhart R, Kimming B N, Höver K-H, Wowra B, Sturm V, vanKaick G and Wannenmacher M: Stereotactic single high dose radiation therapy of benign intracranial meningiomas. Int J Radiation Oncology Biol Phys 19:1021-1026, 1990.

63. - Engenhart R, Wowra B, Debus J et al: The role of high-dose, single-fraction irradiation in small and large intracranial arteriovenous malformations. Into J Radiat Oncol Biol Phys 30: 521-529, 1994.

64.-Estrada J, J Boronat M, Mielgo M et al : The long-term outcome of pituitary irradiation after unsuccessful transsphenoidal surgery in Cushing's disease. N Engl J Med 336:172-7, 1997.

65. - Feilg GC, Bundschuh O, Gharabaghi A et al: Volume reduction in meningiomas after gamma knife surgery. J Neurosurg (suppl) 102:189-194, 2005.

66.-Feigl GC, Bonelli CM, Berghold A and Mokry M: Effects of gamma knife radiosurgery of pituitary adenomas on pituitary function. J Neurosurg (Suppl) 97:415-421, 2002.

67.-Flickinger J C, Kondziolka D, Niranjan A and Lunsford D: Results of acoustic neuroma radiosurgery: an analysis of 5 years' experience using current methods. J Neurosurg 94: 1-6, 2001.

68.- Flickinger JC, Kondziolka, Lundsford: Dose seleccion in stereotactic radiosurgery. Neurosur Clinics of North Amaerica, vol10 (2):271-280, 1999.

69.-Flickinger J C, Lunsford L D, Coffey R J, Linskey M E, Bissonette D J, Maitz A H and Kondziolka D: Radiosurgery of acoustic neurinomas. Cancer 67:345-353, 1991.

70.-Flickinger, Schell M and Larson: Estimation of complications for linear accelerator radiosurgery with the integrated logistic formula. Int J Radiat Oncol Biol Phys 19: 143-148,1990.

71. - Flickinger J C, Kondziolka D, Lunsford L D et al: A multi-institutional analysis of complication outcomes after arteriovenous malformation radiosurgery. Into J Radiat Oncol Biol Phys 44: 67-74, 1999.

72.- Flickinger J C, Kondziolka D, Lunsford L D, et al: Development of a model to predict permanent symptomatic postradiosurgery injury for arteriovenous malformation patients. Into J Radiat Oncol Biol Phys 46: 1143-1148, 2000.

73. - Flickinger J C, Kondziolka D, Maitz A H and Lunsford L D: Analysis of neurological sequelae from radiosurgery of arteriovenous malformations: how location affects outcome. Into J Radiat Oncol Biol Phys 40: 273-278, 1998.

74.- Flickinger J C, Kondziolka D, Maitz A H and Lunsford L D: Gamma-knife radiosurgery of imaging-diagnosed intracranial meningioma. Int J Radiation Oncology Biol Phys 56:801-806, 2003.

75. - Flickinger J C, Kondziolka D, Pollock B E and Lunsford: Evolution in technique for vestibular schwanoma radiosurgery and effect on outcome. Int J Radiat Oncol Biol Phys 36: 275-280, 1996.

76.- Flickinger J C, Kondziolka D, Pollock B E, Maitz A H and Lunsford LD: Complications from arteriovenous malformation radiosurgery: Multivariate analysis and risk modelling. Into J Radiat Oncol Biol Phys 38 (3):485-490, 1997.

77. - Flickinger J C, Pollock BE, Kondziolka D et al: A dose-response analysis of arteriovenous malformation obliteration after radiosurgery. Into J Radiat Oncol Biol Phys 36: 873-879, 1996.

78. - Flickinger J C: what is the optimal dose and fractionation for stereotactic irradiation of acoustic neuromas? Int J Radiat Oncol Biol Phys 54(2):311-312, 2002.

79. - Foote R L, Coffey R J, Swanson J W et al: Stereotactic radiosurgery using the gamma knife for acoustic neuromas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 32 (4): 1153-1160, 1995.

80. - Foote K D, Friedman W A, Buatti J M, Meeks S L, Bova F J and Kubilis P S: Analysis of risk factors with radiosurgery for vestibular schwannoma. J Neurosurg 95: 440-449, 2001.

81. - Foote K, Friedman W, Buatti JM et al: Linear accelerator radiosurgery in brain tumor management. Neurosurgery Clinics of North America, vol 10 (2):203-242, 1999.

82. - Forbes AR and Golberg I D: Radiation therapy in the treatment of meningioma: the Joint Center for Radiation Therapy Experience 1970 to 1982. Journal of Clinical Oncology, vol 2, nº10: 1139-1143, 1984.

83. - Freda PU, Wardlaw SL and Post KD: Long-term endocrinological follow-up evaluation in 115 patients who underwent transspheoidal surgery for acromagaly. J Neurosurg 89:353-358, 1998.

84. - Friedman W A and Bova F J: Linear accelerator radiosurgery for arteriovenous malformations. J Neurosurg 77: 832-841, 1992.

85. - Friedman W A, Bova F J and Mendenhall WM: Linear accelerator radiosurgery for arteriovenous malformations: the relationship of size to outcome. J Neurosurg 82: 180-189, 1995.

86. - Friedman W A, Bova F J et al: Analysis of factors predictive of success or complications in arteriovenous malformation radiosurgery. Neurosurgery 52: 296-308, 2003.

87. - Friedman W, Murad G J, Bradshaw P et al: Linear accelerator surgery for meningiomas. J Neurosurgery 103:206-209, 2005.

88.-Fuss M, Debus J, Lohr F, Huber P, Rhein B, Engenhart-Cabilic R and Wannenmacher M: Conventionally fractionated stereotactic radiotherapy (FSRT) for acoustic neuromas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 48:1381-1387, 2000.

89. - Gallina P, Merienne L, Meder J-F et al: Failure in radiosurgery treatment of cerebral arteriovenous malformation. Neurosurgery 42:996-1004, 1998.

90.- Gallina P, Naftaf F, Merienne L et al: Analyse rétrospectives des échées de la radiochirurgie dans le traitement des malformations artério-veineuses cérébrales. Neurochirugie 47, nº2-3: 311-317, 2001.

91.- Ganz JC, Backlund EO and Thorsen FA: The effects of gamma knife surgery adenomas on tumor growth and endocrinopathies. Stereotact Funct Neurosurg 61 (suppl 1):30-37, 1993.

92. - Ganz J C, Backlun E-O and Thorsen F A: The results of gamma knife of meningiomas, related to size of tumor and dose. Stereotact Funct Neurosurg 61 (Suppl 1):23-29, 1993.

93.- Gardner G, Roberson JH: Hearing preservation in unilateral acoustic neuromas surgery. Ann Otol Rhinol Laryngol 97:55-66, 1988.

94.- Giottoes NJL, Bates AS, Tse W et al: Radiotherapy for non-functioning pituitary tumours. Clinical Endocrinology 48: 331-337, 1998.

95. - Glaholm J, Blomm H J G and Crow J H: The role of radiotherapy in the management of intracranial meningiomas: the royal marsden hospital experience with 186 patients. Int J Radiation Oncology Biol Phys 18: 755-761, 1990.

96. - Gnanalingham K K, Chakraborty A, Galloway M, Revesz T and Powell M: Osteosarcoma and fibrosarcoma caused by postoperative radiotherapy for a pituitary adenoma. J Neurosurg 96:960-963, 2002.

97. - Goldsmith BJ, Wara WM, Wilson CB and Larson DA: Postoperative irradiation for subtotally resected meningiomas. J Neurosurg 80:195-201, 1994.

98. - Gormley W B, Secar L N, Wright D C, Kamerer D and Schessel D: Acoustic neuromas: results of current surgical management. Neurosurgery 41: 50-60, 1997.

99. - Guo W-Y, Lindquist C, Karlsson B et al: Gamma Knife surgery of cerebral arteriovenous malformations: serial MR imaging studies after radiosurgery. Int J Radiat Oncol Biol Phys 25:315-323,1993.

100. - Guo W-Y, Pan HC, Wang L W et al: Do we need conventional angiography? Stereotactic Funct Neurosurg 1996; 66(suppl 1):71-84.

101.- Gutierrez-Díaz J A, Samblás J, Bustos J C, Donckaster G, Santos M, Ortiz de Urbina D, García M I, Sansivirini F and Delgado J M: LINAC radiosurgery for acoustic neuromas. Radiosurgery Basel, Karger. Vol 1: 37-46, 1996.

102 .- Guy J, Mancuso A, Beck R, Moster ML, Sedwick LA, Qisling R G, Rhoton AL, Protzko EE and Schiffman J: Radiation-induced optic neuropathy: a magnetic resonance imaging study. J Neurosurg 74:426-432, 1991.

103. - Hadjipanayis C G, Levy E I, Niranjan A et al: Stereotactic radiosurgery for motor cortex region arteriovenous malformations. Neurosurgery 48:70-77, 2001.

104. - Haines SJ and Levine SC: Intracanalicular acoustic neuroma: early surgery for preservation of hearind. J Neurosurg 79:515-520, 1993.

105. - House JW, Brackmann DE: Facial nerve grading system. Otolaryngol Head Neck Surg 93:146-147, 1985.

106.- Hakim R, Alexanderr E, Loeffler J S, Shrieve D C, Wen P, Fallon M P, Stieg PE and Black P Mcl: Results of linear accelerator-based radiosurgery for intracranial meningiomas. Neurosurgery 42:446-454, 1998.

107. - Hanabusak, Morikawa a, Murata T and Taki W: Acoustic neuromas with malignant transformation. J Neurosurg 95: 518-521, 2001.

108. - Hammer GD, Tyrrel JB, Lamborn KR et al: Transsphenoidal microsurgery for Cushing´s disease: initial outcome and long-term results. J Clin Endocrinol Metab 89:6348-6357, 2004.

109. - Hampton SM, Adler J and Atlas MD: Evaluating the role of magnetic resonance imaging scans in the surgical management of acoustic neuromas. Laryngoscope 110:1194-1197, 2000.

110. - Hashimoto N and Nozaki K: Do cerebral arteriovenous malformations recur after angiographically confirmed total extirpation? Crit Rev Neurosurg 9: 141-146, 1999.

111. - Heffez D S, Osterdock R J, Alderete L and Grutsch J: The effect of incomplete patient follow-up on the reported results of AVM radiosurgery. Surgical Neurol 49:373-384, 1998.

112. - Heros RC, Korosue K and Diebold PM: Surgical excision of cerebral arteriovenous malformations: late results. Neurosurgery 26: 570-577, 1990.

113. - Hoh B L, Chapman P H, Loeffler J S et al: Results of multimodality treatment for 141 patients with brain arteriovenous malformations and seizures: factors associated with seizure incidence and seizure outcomes. Neurosurgery 51: 303-311, 2002.

114. - Höybye C, Grenbäck E, Rähn T et al: Adrenocorticotropic hormone-producing pituitary tumors: 12- to 22- years follow-up after treatment with stereotactic radiosurgery. Neurosurgery 49:284-292, 2001.

115. - Höybye C, Grenbäck E, Thorèn M et al: Transsphenoidal surgery in Cushing disease: 10 years of experience in 34 consecutives cases. J Neurosurgery 100: 634-638, 2004.

116. - Hughes MN, Llamas KJ, Yelland ME et al: Pituitary adenomas: long-term results for radiotherapy alone and post-operative radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 27:1035-43, 1993.

117. - Ikeda H, Jokura H and Yoshimoto T: Transsphenoidal surgery and adjuvant gamma knife treatment for growth hormone-secreting pituitary adenoma. J Neurosurg 95:285-291, 2001.

118. - Inoue H K: Low-dose radiosurgery for large vestibular schwannomas:long-term results of functional preservation. J Neurosurg (Suppl)102:111-113, 2005.

119. - Irving RM, Jackler RJ and Pitts LH: Hearing preservation in patientsundergoing vestibular schwannoma surgery: comparison of middle fossa and retrosigmoid approaches. J Neurosurg 88: 840-845, 1998.

120.-Ito K, Shin M, Matsuzaki M, Sugasawa K and Sasaki T: Risk factors for neurological complications after acoustic neurinoma radiosurgery: refinement from further experiences. Int J Radiat Oncol Biol Phys 48:75-80, 2000.

121. - Itoyama Y, Uemura S, Ushio Y et al: Natural course of unoperated intracranial arteriovenous malformations: study of 50 cases. J Neurosurg 71: 805-809, 1989.

122. - Iwai Y, Yamanaka K, Shiotani M et al: Radiosurgery for acoustic neuromas: Results of low-dose treatment. Neurosurg 53: 282-288, 2003.

123. - Izawa M, Hayashi M, Nakaya K et al : Gamma knife radiosurgery for pituitary adenomas. J Neurosurg (suppl 3) 93: 19-22, 2000.

124. - Jones A: Radiation oncogenesis in relation to the treatment of pituitary tumours. Clinical Endocrinology 35: 379-397, 1991.

125. - Kalapurakal J-A., Silverman C. L., Akhtar N., Laske D.W., Braitman L.E., Boyko O.B., Thomas P.R.M.: Intracranial meningiomas: factors that influence the development of cerebral edema after stereotactic radiosurgery and radiation therapy. Radiology 204:461-465, 1997.

126. - Kallio M, Sankila R, Hakulinen T and Jääskeläinen J: Factors affecting operative and excess long-term mortality in 935 patients with intracranial meningioma. Neurosurgery 31:2-12, 1992.

127.-Kaylie DM, Horgan MJ, Delashaw JB and McMenomey SO: A meta-analysis comparing outcomes of microsurgery and gamma knife radiosurgery. Laryngoscope 110:1850-1856, 2000.

128. - Kaylie DM and McMenomey SO: Microsurgery vs Gamma knife radiosurgery for the treatment of vestibular schwannomas. Arch Otolaryngol Neck Surg 129:903-906, 2003.

129. - Karlsson B Lax I, Söderman M et al: Prediction of results following Gamma Knife surgery for brain stem and other centrally located arteriovenous malformations: relation to natural course. Stereotactic Funct Neurosurg 66(suppl 1):260-268, 1996.

130. - Karlsson B, Kihlström L, Lindquist C and Steiner L: Gamma knife surgery for previously irradiated arteriovenous malformations. Neurosurgery 42:1-6, 1998.

131. - Karlsson B, Lax I and Söderman M: Can the probability for obliteration after radiosurgery for arteriovenous malformations be accurately predicted? Into J Radiat Oncol Biol Phys 43: 313-319, 1999.

132. - Karlsson B, Lax I and Söderman M: Risk for hemorrhage during the 2-year latency period following gamma knife radiosurgery for arteriovenous malformations. Into J Radiat Oncol Biol Phys 49: 1045-1051, 2001.

133. - Karlsson B, Lindquist C and Steiner L: Prediction obliteration after Gamma Knife surgery for cerebral arteriovenous malformations. Neurosurgery 40:425-431, 1997.

134. - Kemeny AA, Dias PS and Forster DM: Results of stereotactic radiosurgery of arteriovenous malformations: an analysis of 52 cases. J Neurol Neurosurg Psychiatry 52:554-558, 1989.

135. - Kenai H, Yamashita M, Nakamur T et al: Tolerance dose in gamma knife surgery of lesions extending to the anterior visual pathway. J Neurosurg (suppl)102: 230-233, 2005.

136.- Kihlström L, Guo W-Y, Karlsson B et al: Magnetic resonance imaging of obliterated arteriovenous malformations up to 23 years after radiosurgery. J Neurosurg 86: 589-593, 1997.

137. - Kjellberg B, Hanamura T, Davis K et al: Bragg-peak proton-beam therapy for arteriovenous malformations of the brain. N Engl J Med 309:269-274,1983.

138. - Klink DF, Sampath P, Miller NR et al: Long-term visual outcome after nonradical microsurgery in patients with parasellar and cavernous sinus meningiomas. Neurosurgery 7:24-32, 2000.

139. - Kobayashi T, Tanaka and Kida Y: The early effects of gamma knife on 40 cases of acoustic neurinoma. Acta Neurochir (Suppl)62:93-97,1994.

140.-Kobayashi T, Kida Y and Mori Y: Gamma knife radiosurgery in the treatment of Cushing disease: long- term results. J Neurosurg (Suppl) 97:422-428, 2002.

141. - Kobayasi T, Mori Y, Uchiyama Y et al: Long-term results of gamma knife surgery for growth hormone-producing pituitary adenoma: is the disease difficult to cure? J Neurosurg (Suppl) 102:119-123, 2005.

142.-Kondziolka D, Lundsford D, Witt TC and Flickinger: The future of. Surg Neurol 54:406-414, 2000.

143.-Kondziolka D, Lundsford L D and Flickinger JC: the radiobiology of radiosurgery. Neurosurgery Clinics of North America, vol 10 (2):157-166, 1999.

144.- Kondziolka D, Lundsford D, Kanal E and Talagala L: Stereotactic magnetic resonance angiography for targeting in arteriovenous malformation radiosurgery. Neurosurgery 35:585-591, 1994.

145. - Kondziolka D, Lunsford D, McLaughlin M R and Flickinger J C: Gamma knife radiosurgery for vestibular schwannomas. Neurosurgery clinics of north America, vol 11, nº 4 :651-658,2000.

146. - Kondziolka D, Lunsford D, McLaughlin M R and Flickinger J C: Long-term outcomes after radiosurgery for acoustic neuromas. N Engl J Med 336: 1426-1433, 1998.

147.- Kondziolka D, Lunsford L D, Coffey R J and Flickinger J C: Stereotactic radiosurgery of meningiomas. J Neurosurg 74:552-559, 1991.

148. - Kondziolka D, McLaughlin and Kestle J RW: Simple risk predictions for arteriovenous malformation hemorrhage. Neurosurgery 37: 81-855, 1995.

149. - Konziolka D, Flickinger JC, Perez B: Juicious resection and/or radiosurgery for parasagital meningiomas: outcomes from a multicenter review. Neurosurgery 43:405-414, 1998.

150. - Konziolka D, Levy E I, Niranjan A, Flickinger JC and Lunsford L D: Long-term outcomes after meningioma radiosurgery: physician and patient perspectives. J Neurosurg 91:44-50, 1999.

151. - Kondziolka D, Nathoo N, Flickinger JC et al: Long-term results after radiosurgery for bening intracranial tumors. Neuosurgery 53: 815-822, 2003.

152.- Koos WT, Day JD, Matula C, et al: Neurotopographic considerations in the microsurgical treatment of small acoustic neurinomas. J Neruosurg 88:506-512, 1998.

153.-Kramer S: The hazards of therapeutic irradiation of central nervous system. Clin Neurosurg 15:301-318, 1968.

154. - Krieger MD, Couldwell WT and Weiss MH: Assessment of long-term remission of acromegaly following surgery. J Neurosurg 98:719-724, 2003.

155. - Kurita H, Kawamoto S, Suzuki I et al: Control of epilepsy associated with cerebral arteriovenous malformations after radiosurgery. J Neurol Neurosurg Psychiatry 65:648-655, 1998.

156. - Kwon Y, Ryong Jeon S, Hoon Kim J et al: Analysis of the causes of treatment failure in Gamma Knife radiosurgery for intracranial arteriovenous malformations. J Neurosurg 93 (suppl 3):104-106, 2000.

157. - Landolt AM, Haller D, Lomax N et al: Stereotactic radiosurgery for recurrent surgically treated acromegaly: comparison with fractionated radiotherapy. J Neurosurgery 88:1002-1008, 1998.

158.-Landolt AM, Lomax N: Gamma knife radiosurgery for prolactinomas. J Neurosurg 93(Suppl 3):14-8, 2000.

159. - Larson DA, Flickinger JC, Loeffer JS: The radiobiology of radiosurgery. Int J Radiat Oncol Biol Phys 25:557-561, 1993.

160. - Laws ER and Lee Vance M: Conventional radiotherapy for pituitary tumors. Neurosurgery Clinics of N Am 11 (4):617-625, 2000.

161. - Lawton M, Hamilton MG and Spetzler RF: Multimodality treatment of deep arteriovenous malformations: thalamus, basal ganglia and brain stem. Neurosurgery 37: 29-36, 1995.

162. - Leber K A, Berglöff J and Pendl G: Dose-response tolerance of the visual pathways and cranial nerves of the cavernous sinus to stereotactic radiosurgery. J Neurosurg 88:43-50, 1998.

163. - Lee J., Niranjan A., McInerney J., Kondziolkka D., Flickinger J.C., and Lunsford D.: Stereotactic radiosurgery providing long-term tumor control of cavernous sinus meningiomas. J Neurosurgery 97:65-72, 2002.

164. - Leksell L. Stereotactic radiosurgery. J Neurol Neurosurg Psychiatry 134:797-803, 1983.

165.- Leksell L.: srereotactic radiosurgery. J Neurol Neurosurg Psychiatry 46:797-803, 1983.

166.- Leksell L.: The stereotactic method and radiosurgery of the brain. Acta Chir Scand102:316-319, 1951.

167.-Leksell L.: A note on the treatment of acoustic tumors. Acta Chir Scand 137:763-767,1969.

168.-Leksell L: cerebral radiosurgery I: Gammathalamotomy in two cases of intractable pain. Acta Chir Sacand 134: 585-595, 1968.

169. - Leksell L., 1976.

170. - Levegrün S, Hof H, Essig M et al: Radiation-induced changes of brain tissue after radiosurgery in patients with arteriovenous malformations: correlation with dose distribution parameters. Into J Radiat Oncol Biol Phys 59(3):796-808, 2004.

171. - Levine ZT, Buchana RI, Sekhar LN et al: Proposed grading system to predict the extent of resection and outcomes for cranial base meningiomas. Neurosurgery 45:221-230, 1999.

172.- Lillei, Kirschman, Kleinschmidth-DeMasters, Ridgway: Reassessment of the role of radiation therapy in the treatment of endocrine-inactive pituitary macroadenomas. Neurosurgery43: 432-439, 1998.

173. - Lin V, Stewart C, Grebenyuk J et al: Unilateral acoustic neuromas: long-term hearing results in patients managed with fractionated stereotactic radiotherapy, hearing preservation surgery and expectantly. Laryngoscope115: 292-296, 2005.

174. - Lindquist M, Karlsson, Guo W-Y et al: Angiographic long-term follow-up data for arteriovenous malformations previously proven to be obliterated after Gamma Knife radiosurgery. Neurosurgery 46:803-810, 200.

175. - Lindvall P, Bergström P, Löfroth P-O et al: Hypofractioned conformal stereotactic radiotherapy for arteriovenous malformations. Neurosurgery 53:1036-1043, 2003.

176. - Linskey M E , Lundsford L D and Flickinger J C: Tumor control after stereotactic radiosurgery in neurofibormatoisis patients with bilateral acoustic tumors. Neurosurgery 31:829-839, 1992.

177. - Linskey ME, Martinez AJ, Kondziolka D et al: The radiobiology of human acoustic schwannoma xenograf after stereotactic radiosurgery evaluated in the subreanl capsule ofathymic mice. J Neurosurg 78:645-653,1993.

178.- Linskey ME, Davis SA and Ratanatharathorn V: Relative roles of microsurgery and stereotactic radiosurgery for the treatment of patients with cranial meningiomas: a single-surgeon 4-year integrated esperience with both modalities. J Neurosurg(Suppl)102:59-70, 2205.

179. - Linskey ME: stereotactic radiosurgery versus stereotactic radiotherapy for patients with vestibular schwannoma: a Leksell gamma knife society 2000 debate. J Neurosurg (Suppl)102:90-95, 2005.

180.-Lim Y. J., Leem W., Kim T.S., Rhee B.A., Kim G.K.: Four year's experiences in the treatment of pituitary adenomas with gamma knife radiosurgery. Stereotac Funct Neurosurg 70:95-109, 1998.

181. - Lîscák R, Simonova G, Vymazal J, Janouskova and Vladyka: Gamma knife radiosurgery of meningiomas in the cavernous sinus region. Acta Neurochir (Wien) 41:473-480, 1999.

182. - Liu JK, Forman S, Hershewe GL et al: Optic nerve sheath meningiomas: visual improvement alter stereotactic radiotherapy. Neurosurgery 50:950-957, 2002.

183.- Lindquist C: Radiation effects on the central nervous system, chapter 46, 657-671,

184.-Linskey Me, Martinez AJ, Kondziolka D et al: The radiobiology of human acoustic radiosurgery evaluated in the subrenal capsule of athymic mice. J Neursosurgery 78:645-653, 1993.

185.- Loeffler, Alexander E, Siddon r et al: Stereotactic radiosurgery for intracranial arteriovenous malformations using a standard linear accelerator. Int J Radiot Oncol Biol Phys 17: 673-677, 1989.

186.- Lundsford L D, Niranjan A, Flickinger J C etal: Radiosurgery of vestibular schwannomas: summary of experience in 829 cases. J Neurosurg (Suppl)102:195-199, 2005

187.- Long H, Beauregard H, Somma et al: Surgical outcome after repeated transsphenoidal surgery in acromegaly. J Neurosurg 85: 239-247, 1996.

188.- Losa M, Valle M, Mortini P et al: Gamma knife surgery for treatment of residula non-functioning pituitary adenomas after surgical debulking. J Neurosurg 100:438-444, 2004.

189.- Lunsford L D, Kondziolka D, Flickinger JC et al: Stereotactic radiosurgery for arteriovenous malformations of the brain. J Neurosurg 75: 512-524,1990.

190.- Lunsford LD: Contemporary management of meningiomas: radiation therapy as an adjuvant and radiosurgery as an alternative to surgical remove?. J Neurosurg 80:187-190, 1994.

191.-Lundsford, Alexander III Eand Loeffer JS: General Introduction: History of radiosurgery. Radiosurgery: 1-4, .

192.-Lutz W, Winston KR, Maleki N: A system for stereotactic radiosurgery with a linear accelerator. Int J Radiat Oncol Biol phys 14:373-381,1998.

193.-Luxton G, Petrovich Z, Jozsef G et al: Stereotactic radiosurgery: principles and comparasion of treatment methods. Neurosurgery 32:241-259,1993.

194.- Maesawa S, Flickinger J, Kondziolka D and Lunsford: Repeated radiosurgery for incompletely obliterated arteriovenous malformations. J Neurosurg 92: 961-970, 2000.

195.- Maguire P D, Clough R, Friedman A H and Halperin E C: Fractionated external-beam radiation therapy for meningiomas of the cavernous sinus. Int J Radiation Oncology Biol Phys 44:75-79, 1999.

196.- Maire J-P, Caudry M, Guérin J et al : Fractionated radiation therapy in the treatment of intracranial meningiomas : local control, functional efficacy and tolreance in 91 patients. Int J Radiation Oncology Biol Phys 33:315-321, 1995.

197. - Martens F, Verbeke L, Piessens M and Van Vyve M: Stereotactic radiosurgery of vestibular schwanomas with a linear accelerator. Acta Neurochir [Suppl]62:88-92, 1994.

198.-Martínez R., Bravo G., Burzaco J., Rey G.: Pituitary tumors and Gamma Knife surgery. Clinical experience with more than two years of follow-up. Stereotac Funct Neurosurg 70: 110-118, 1998.

199. - Martin HC, Sethi J, Lang D et al: Patient-assessed outcomes after excision of acoustic neuromas: postoperative symptoms and quality of life. J Neurosurg 94: 211-216, 2001.

200. - Maruyama K, Kawahara N, Masahiro S et al: The risk of hemorrhage after radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations. N Engl J Med 352: 146-53, 2005.

201. - Maruyama K, Kondziolka D, Niranjan A et al: Stereotactic radiosurgery for brainstem arteriovenous malformations: factors affecting outcome. J Neurosurg 100: 407-413, 2004.

202. - Massager N, Régis J, Kondziolka D et al: Gamma Knife radiosurgery for brainstem arteriovenous malformations: preliminary results. J Neurosurgery (Suppl 3) 93: 102-103, 2000.

203. - Massick D, Welling B, Dodson E, Scholfield M Nagaraja H, Schmalbrock P and Chakeres D: Tumor Growth and audiometric change in vestibular schwannomas managed conservatively. Laryngoscope 110:1843-1849, 2000.

204.- Mathiesen T, Lindquist C, Kihlström L and Karlsson B. Recurrence of cranial base meningiomas. Neurosurgery 39:2-9, 1996.

205. - Mattle H P, Schroth G and Seiler R W: Dilemmas in the management of patients with arteriovenous malformations. J Neurol 247: 917-928, 2000.

206. - McElveen JT, Belmonte RG, Fukkushima T and Bullard: A review of facial nerve outcome in 100 consecutive cases of acoustic tumor surgery. Laryngoscope 110:1667-1672, 2000.

207.- Meeks S, Buatti J M, Foote K D, Friedman W A and Bova F J: Calculation of cranial nerve complication probability for acoustic neuroma radiosurgery. Int J Radiat Oncol Biol Phys 47:597-602, 2000.

208.- Meijer O W M, Wolbers J G, Baayen J C and Slotman B J: Fractionated stereotactic radiation therapy and single high-dose radiosurgery for acoustic neuroma: early results of a prospective clinical study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 46:45-49, 2000.

209. - Mendenhall W M, Friedman W A, Buatti J M and Bova F J: Preliminary results of linear accelerator radiosurgery for acoustic schwannomas. J Neurosurger 85:1013-1019, 1996.

210. - Milker-Zabel S, Debus J, Thilmann Ch et al: Fractionated stereotactically guided radiotherapy and radiosurgery in the treatment of functional and non-functional adenomas of the pituitary gland. Int J Radiation Oncology Biol Phys 50(5): 1279-1286, 2001.

211.- Miller RC, Foote RL, Coffey RJ, Sargent DJ, Gorman DD A, Schomberg PJ and Kline RW: Decrease in cranial nerve complicartions after radiosurgery for acoustic neuromas: a prospective study of dose and volume. Int J Radiat Oncol Biol Phys 43:305-311, 1999.

212.- Miralbell R, Linggood R M, de la Monte S, Convery K, Munzenri¡der j E and Mirimanoff: The role of radiotherapy in the treatment of subtotally resected benign meningiomas. Journal of Neuro-Oncology 13: 157-164, 1992.

213.- Mirimanoff RO, Dosoretz D E, Linggood RM, Ojemann RG and Martuza RL: Meningioma: analysis of recurrence and progression following neurosurgical resection. J Neurosurgery 62:18-24, 1985.

214.- Mitsumori M, Shrieve DC, Alexander E, et al: Initial clinical results of LINAC-based stereotactic radiosurgery and stereotactic radiotherapy for pituitary adenomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 42:573-80, 1998.

215. - Miyawaki Ll, Dowd Ch, Wara W. et al: Five year results of LINAC radiosurgery for arteriovenous malformations: outcome for large AVMs. Into J Radiat Oncol Biol Phys 44: 1089-1106, 1999.

216. - Mohr J P: Arteriovenous malformations of the brain in adults. The arteriovenous malformation study group: arteriovenous malformations of the brain in adults. N Engl J Med vol 340, nº23: 1812-1817, 1999. 1999.

217.- Morage- Ramos I, Reigs J, Andrieu JM Grisoli F, Jaquet P and Peragut JC : Gamma-Knife surgery for ssecreting pituitary adenomas. Acta Neurochir 140: 437-443, 1998.

218.- Mortini P, Losa M, Barzaghi R et al: Results of transsphenoidal surgery in a large series of patients with pituitary adenoma. Neurosurgery56:1222-1233, 2005.

219.- Morita A, Coffey R J, Foote R L, Schiff D and Gorman D: Risk of injury to cranial nerves after gamma knife radiosurgery for skull base meningiomas: experience in 88 patients. J Neurosurg 90:42-49, 1999.

220.-Movsas B, Movsas TZ, Steinberg SM et al: Long-term visual changes following pituitary irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 33: 599-605, 1995.

221.- Muthukumar N, Kondziolka D, Lunsford L D, and Flickinger JC: Stereotactic radiosurgery for tentorial meningiomas. Acta Neurochir (Wien) 140:315-321, 1998.

222. - Nakamura S, Himaya H, Arai K, Nakaya K, Sato H, Hayashi M, Kawamata T, Izawa M and Takakura K: Gamma knife radiosurgery for meningiomas: four cases of radiation-induced edema. Stereotact Funct Neurosurg 66 (suppl 1):142-145, 1996.

223.- Nataf F, Ghossoub M, Missir O. et al : Réactions parenchymateuses après radichirurgie des malformations artério-veineuses cérébrales. Neurochirugie 47, nº2-3: 355-368, 2001.

224. - Nataf F, Ghossoub M, Schlienger M et al: Bledding after radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations. Neurosurgery 55:298-306, 2004.

225.- Nataf F, Merienne L, Schlienger M et al: Résultats de la série de 705 malformations artério-veineuses cérébrales traitées par radiochirurgie. Neurochirugie 47, nº2-3: 268-282, 2001.

226. - Nataf F, Schlienger M, Lefkopoulos D et al: Radiosurgery of cerebral arteriovenous malformations in children: a series of 57 cases. Into J Radiat Oncol Biol Phys 57 (1): 184-195, 2003.

227. - Nicolato A, Ferraresi P, Foroni R, Pasqualin A, Piovan E, Severi F, Masotto B and Gerosa M: Gamma knife radiosurgery in skull base meningiomas. Stereotact Funct Neurosurg 66 (suppl 1):112-120, 1996.

228. - Nicolato A, Lupidi F, Sandri M F et al: Gamma knife radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations in children/adolescents and adults. Part II: differences in epidemiologic, morphologic, and clinical characteristics, permanent complications and bleeding in the latency period. Into J Radiat Oncol Biol Phys 44, 2005.

229. - Nicolato A., Foroni R., Alessandrini F., Bricolo A., Gerosa M: Radiosurgical treatment of cavernous sinus meningiomas: experience with 122 treated patients. Neurosurgery 51:1153-1161, 2002.

230. - Norén G, Greitz D, Hirsch and Lax I: Gamma Knife acoustic tumours. Acta Neurochir (Suppl)58: 104-107,1993.

231.- Nutting C, Brada M, Brazil L, Sibtain A, Saran F, Westbury C, Moore A, Thomas DGT, Traish D and Ashley S: Radiotherapy in the treatment of benign meningioma of the skull base. J Neurosurg 90:823-827, 1999.

232. - O´Sullivan MG, van Loveren HR and Tew JM. The surgical resectability of meningiomas of the cavernous sinus. Neurosrugery 40: 238-247, 1997.

233. - Ogunrinde O K, Lundsford L D, Flickinger J C and Kondziolka D: Stereotactic radiosurgery for acoustic nerve tumors in patients with useful preoperative hearing: results at 2-year follow-up examination. J Neurosurg 80:1011-1017, 1994.

234.- Ojeman: Radisurgery for malignant meningioma resultas in 21 patients. J Neurosurg (Suppl3)93:62-67, 2000.

235.- Olivero WC, Lister JR and Elwood PW. The natural history and grow rate of asymptomatic meningiomas: a review of 60 patients, J Neurosurg 83:222-224, 1995.

236.- Ondra S L, Troupp H, George E D and Schwab K: The natural history of symptomatic arteriovenous malformations of the brain: a 24-year follow-up assessment. J Neurosurg 73: 387-391,1990.

237.- Paek SH, Downes MB, Bednarz G et al: Integration of surgery with fractionated stereotactic radiotherapy for treatment of non-functioning pituitary macroadenomas . Int J Radiation Oncology Biol Phys 61(3): 795-808, 2005.

238.- Pan DH, Guo WY, Chang YC et al: The effectiveness and factors related to treatment results of gamma knife radiosurgery for meningiomas. Stereotact Funct Neurosurg 70 (Suppl):19-32, 1998.

239.-Pan L., Zhang N., Wang E., Xu W.: Pituitary Adenomas: The effect of Gamma Knife radiosurgery on tumor growth and endocrinopathies. Stereotac Funct Neurosurg 70:119-126, 1998.

240.- Pendl G, Schöttner O, Friehs G M and Feichtinger H: Stereotactic radiosurgery of skull base meningiomas. Stereotact Funct Neurosurg 64 (suppl 1):11-18, 1995.

241.- Perks J R, Jalali R, Cosgrove V P, Adams E J, Shepherd S F, Warrington A P and Brada M: Optimization of stereotactically-guided conformal treatment planning of sellar and parasellar tumors, based on normal brain dose volume histograms. Int J Radiation Oncology Biol Phys 45:507-513, 1999.

242.- Petereit D et al: Treatment of arteriovenous malformations with stereotactic radiosurgery employing both magnetic resonance angiography and standard angiography as a database. Int J Radiat Oncol Biol Phys 25:309-313,1993.

243.- Petrovich Z, Jozsef G, Yu Ch and Apuzzo MLJ: Radiotherapy and stereotactic radiosurgery for pituitary tumors. Neurosurg Clin N Am 14: 147-166, 2003

244.- Petrovich Z, Yu Ch, Gianotta SL et al: Gamma knife radiosurgery for pituitary adenoma: early results. Neurosurgery 53: 51-61, 2003.

245.-Petit J H, Hudes R S, Chen T T, Eisenberg H M, Simard J m and Chin L S: Reduced-dose radiosurgery for vestibular schwannomas. Neurosurgery 49:1299-1307, 2001.

246.- Petty A, Kun LE and Meyer GA: Radiation therapy for incompletely resected meningiomas. J Neurosurg 62:502-507, 1985.

247.-Phillips: Stereotactic radiosurgery: a review and comparison of methods. Journal of clinical oncology 12 (5):1085-1099, 1994.

248.- Picozzi P, Losa M, Mortini P et al: Radiosurgery and the prevention of regrowth of incompletely removed non-functioning pituitary adenomas. J Neurosurg (Suppl) 102: 71-74, 2005.

249.- Pikus H J, Beach M L and Harbaugh R E: Microsurgical treatment of arteriovenous malformations: analysis and comparison with stereotactic radiosurgery. J Neurosurg 88: 641-646, 1998.

250.- Poen J C, Golby A, Forster K et al: Fractionated stereotactic radiosurgery and preservation of hearing in patients with vestibular schwannoma: a preliminary report. Neurosurgery 45(6):1299, 1999.

251. - Pollock B E, Flickinger JC, Lundsford D et al: Hemorrhage risk after stereotactic radiosurgery of cerebral arteriovenous malformations. Neurosurgery 38:652-661, 1996.

252.- Pollock BE and Flickinger J: A proposed radiosurgery-based grading system for arteriovenous malformations. J Neurosurg 96: 79-85, 2002.

253.- Pollock BE and Meyer F: Radiosurgery for arteriovenous malformations. J Neurosurg 101: 390-392, 2004.

254.- Pollock BE, Flickinger JC, Lundsford LD Maitz A and Kondziolka D: Factors associated with successful arteriovenous malformations radiosurgery. Neurosurgery 42:1239-1247, 1998.

255.- Pollock BE, Kondziolka D, Lundsford LD et al: Repeat stereotactic radiosurgery of arteriovenous malformations: factors associated with incomplete obliteration. Neurosurgery 38:318-324, 1996.

256.- Pollock BE, Lunsford D and Norén G: Vestibular schwannomas management in the next century: a radiosurgical perspective. Neurosurgery 43: 475-483, 1998.

257.- Pollock BE, Lunsford D, Flickinger J C, Clyde B L and Kondziolka D: Vestibular schwanoma management. Part I. Failed microsurgery and the role delayed stereotactic radiosurgery. J Neurosurgery 89: 944-948, 1998.

258.- Pollock BE: Stereotactic radiosurgery for arteriovenous malformations. Neurosurg Clinics of North America, vol 10-Nº2:281-290, 1999.

259.-Pollock BE, Gorman D and Brown P: Radiosurgery for arteriovenous malformations of the basal ganglia, thalamus and brainstem. J Neurosurg 100: 210-214, 2004.

260.- Pollock BE, Gorman D and Coffey RJ: Patient outcomes after arteriovenous malformations radiosurgical management: results based on a 5- to 14- year follow-up study. Neurosurgery 52: 1291-1297, 2003.

261.- Pollock BE, Kline R W, Stafford SL et al: The rationale and technique of stage-volume arteriovenous malformation radiosurgery. J Radiat Oncol Biol Phys 48(3): 817-824, 2000.

262.-Pollock BE, Lunsford D, Kondziolka D, Flickinger J C, Bissonette D J, Kelsey S F and Janetta P J: Outcome analysis of acoustic neuroma management: a comparison of microsurgery and stereotactic radiosurgery. Neurosurgery 36: 215-229, 1995.

263.-Pollock BE, Lunsford D, Kondziolka D, Sekula R, Subach B, Foote RL and Flickinger JC: Vestibular schwanoma management. Part II. Failed radiosurgery and the role delayed microsurgery. J Neurosurgery 89: 949-955, 1998.

264.-Pollock BE, Kondziolka D, Lunsford LD and Flickinger JC: stereotactic radiosurgery for pituitary adenomas: imaging, visual and endocrine results. Acta Neurochir 62:33-38, 1994.

265.-Pollock BE, Nippoldt TB, Stafford SL, Foote RL and About CF: Results of stereotactic radiosurgery in patients with hormone-producing pituitary adenomas: factors associated with endocrine normalization. J Neurosurg 97:525-530, 2002.

266.- Pollock BE and Carpenter PC: Stereotactic radiosurgery as an alternative to fractionated radiotherapy for patients with recurrent or residual non-functioning pituitary adenomas. Neurosurgery 53:1086-1094, 2003.

267.- Porter P J, Shin A, Detsky et al: Surgery versus stereotactic radiosurgery for small, operable cerebral arteriovenous malformations: A clinical a cost comparison. Neurosurgery 41:757-766, 1997.

268.-Post K D, Eisenberg B and Catalano P J: Hearing preservation in vestibular schwanoma surgery: what factors influence outcome? J Neurosurg 83:191-196, 1995.

269.- Prassad D: Gamma knife vestibular schwannoma. J Neurosurgery 92: 745-759, 2000.

270.- Prasdad D: Vestibular schwanomas: radiosurgery. J Neurosurg 94: 141, 2001.

271.- Radanowicz- Harttmann V, Bächli and Gratzl O: Late complication of radiosurgery of AVMs with the Gamma Knife: a case report.. Acta Neurochir (Wien)140: 194-195, 1998.

272.- Régis J, Pellet W, Delsanti Ch et al: Funtional outcome after gamma knife surgery or microsurgery for vestibular schwannomas. J Neurosurg 97:1091-1100, 2002.

273.- Riva D, Pantaleoni C, Devoti M et al: Radiosurgery for cerebral AVMs in children and adolescents: the neurobehavioral outcome. J Neurosurg 86: 207-210, 1997.

274.- Roche P-H, Régis J, Dufour H etal : Gamma knife radiosurgery in the management of cavernous sinus meningiomas. J Neurosurg (Suppl3)93:68-73, 2000.

275.- Roijen L, Nijs H G T, Avezaat C J J, Karlsson G, Linquist C, Pauw K H and Rutten F F H: Costs and effects of microsurgery versus radiosurgery in treating acoustic neuroma. Acta Neurochir (Wien)139: 942-948, 1997.

276.- Rosenberg SI: Natural history of acoustic neuromas. Laryngoscope 110:497-508, 2000.

277.- Rowe JG, Radatz MWR, Hamspshire etal: Gamma knife stereotactic radiosurgery for unilateral acoustic neuromas. J Neurol Neuosurg Psychiatry 74:1536-1542, 2003.

278.-Rush S, Cooper PR: Symptom resolution, tumor control and side effects following postoperative radiotherapy for macroadenomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 37:1031-4, 1997.

279.-Rush SC, Newhall J: Pituitary adenoma: the efficacy of radiotherapy as the sole treatment. Int J Radiat Oncol Biol Phys 17:165-9, 1989.

280.- Salazar O M: Ensuring local control in meningiomas. Int J Radiation Oncology Biol Phys 15:501-504, 1988.

281.- Samii M and Matthies C : Management of 1000 vestibular schwannomas (acoustic Neuromas): hearing function in 1000 tumor resections. Neurosurgery 40: 248-262, 1997.

282.- Samii M, Rosahl S and Tatagiba M S: Microsurgical removal of a petrous apex meningioma after stereotactic radiation: technical case report. Neurosurgery 49:216-220, 2001.

283.- Sampath P, Hollyday MJ, Brem H, Niparko JK and Long DM: Facial nerve injury in acoustic neuroma (vestibular schwanoma) surgery: etiology and prevention. J Neurosurg 87:60-67,1997.

284.- Sasaki T, Kurita H, Saito I et al: Arteriovenous malformations in the basal ganglia and thalamus: management and results in 101 cases. J Neurosurg 88: 285-292, 1998.

285.- Sawamura Y, Shirato H, Sakamoto T et al: Management of vestibular schwannoma by fractionated stereotactic radiotherapy and associated cerebrospinal fluid malabsorption. J Neurosurg 99:685-692, 2003.

286.- Schlienger M, Atlan D, Lefkopoulos D, Merienne L, et al: LINAC radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations: results in 169 patients. Into J Radiat Oncol Biol Phys 46:1135-1142, 2000.

287.- Schlienger M, Atlan D, Lefkopoulos D, Nataf F et al : Repeat linear accelerator radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations. Into J Radiat Oncol Biol Phys 56(2): 529-536, 2003.

288.- Schneider BF, Eberhard DA and Steiner LE: Histopathology of arteriovenous malformations after gamma knife radiosurgery. J Neurosurg 87: 352-357, 1997.

289.-Seo Y, Fukuoka S, Takanashi M, Sasaki T, Suematsu K and Nakamuraa J: Gamma Knife surgery for Cushing's disease. Surg Neurol 43:170-6, 1995.

290.-Sheehan JN, Vance ML, Sheehan JP, Ellegala DB and Laws ER: Radiosurgery for Cushing's disease after failed transsphenoidal surgery. J Neurosurg 93:738-742, 2000.

291.-Sheehan JP, Kondziolka D, Flickinger J and Lunsford LD: Radiosurgery for residual or recurrent nonfuntionanting pituitary adenoma. J Neurosurg (Suppl) 97:408-414, 2002.

292.- Sheehan JP, Niranjan A, Sheehan JM et al: Stereotactic radiosurgery for pituitary adenomas: an intermediate review of its safety, efficacy and role in the neurosurgical treatment armamentarium. J Neurosurg 102:678-691, 2005.

293.- Selch M, Pedroso A, Lee S P et al: Stereotactic radiotherapy for the treatment of acoustic neuromas. J Neurosurg (Suppl 3) 101:362-372, 2004.

294.- Sen C and Hague K. Meningiomas involving the cavernous sinus: histological factors affecting the degree of resection. J Neurosurgery 87:535-543, 1997.

295.- Shafron D H, Friedman W A, Buatti J M, Bova F J and Mendenhall W M: LINAC radiosurgery for benign meningiomas. Int J Radiation Oncology Biol Phys 43:321-327, 1999.

296.- Shin M, Kawahara N, Maramuya K, et al: Risk of hemorrhage from an arteriovenous malformation confirmed to have been obliterated on angiography after stereotactic radiosurgery. J Neurosurg 102: 842-846, 2005.

297.- Shin M, Kawamoto S, Kurita H et al: Retrospective analysis of a 10 year experience of stereotactic radiosurgery for arteriovenous malformations in children and adolescents. J Neurosurg 97: 779-784, 2002.

298.- Shin M, Kurita H, Sasaki T, Kawamoto S, Tago M, Kawahara N, Morita A, Ueki K and Kirino T: Analysis of treatment outcome after stereotactic radiosurgery for cavernous sinus meningiomas. J Neurosurg 95:435-439, 2001.

299.- Shin M, Maramuya K, Kurita H et al: Analysis of nidus obliteration rates gamma knife surgery for arteriovenous malformations based on long-term follow –up data: the University of Tokyo experience. J Neurosurg 101: 18-24, 2004.

300.- Shirato H, Sakamoto T, Sawamura Y, Kagei K, Kato T, Fukuda S, Suzuki K, Soma S, Inuyama Y and Miyasaka K: Comparison between observation policy and fractionated stereotactic radiotherapy (SRT) as an initial management for vestibular schwannoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 44:545-550, 1999.

301.- Shirato H, Sakamot T, Takeichi N, Aoyama H, Suzuki K, Kagei K, Nishioka T, Fukuda S, Sawamura Y and Miyasaka K: Fractionated stereotactic radiotherapy for vestibular schwanoma (VS): comparison between cystic-type and solid-type VS. Int J Radiat Oncol Biol Phys 48:1395-1401, 2000.

302. - Singh P., Kansai MCh., Vaisha S et al: Early complications following gamma knife radiosurgery intracranial meningiomas. J Neurosurgery (Suppl 3)93:57-61, 2000.

303. - Sisti M B, Kader A and Stein BM: Microsurgery for 67 intracranial arteriovenous malformations less than 3 cm in diameter. J Neurosurg 79: 653-660,1993.

304. - Smyth MD, Sneed PK, Ciricillo SF et al: Stereotactic radiosurgery for pediatric intracranial arteriovenous malformations: the University of California at San Francisco experience. J Neurosurg 97: 48-55, 2002.

305. - Solan MJ and Kramer S: The role of radiation therapy in the management of intracranial meningiomas. Int J Radiation Oncology Biol Phys 11:675-677, 1985.

306. - Spetzler R F and Martin N A: A proposed grading system for arteriovenous malformations. J Neurosurg 65:476-483, 1986.

307. - Spetzler R F et al: Relationship of perfusion pressure and size to risk of haemorrhage from arteriovenous malformations. J Neurosurg 76: 918-923, 1992.

308. - Spiegelman R., Nissim O., Menhel J., Alezra D., Pfeffer M.R. : Linear accelerator radiosurgery for meningiomas in anda round the cavernous sinus. Neurosurgery 51:1373-1380, 2002.

309.- Spiegelmann R, Lidar Z, Gofman J, Alezra D, Hadani M and Pfeffer R: Linear accelerator radiosurgery for vestibular schwannoma. J Neurosurg 94:7-13, 2001.

310. - Stafford S L, Pollock B E, Foote R L, Link M J, Gorman D A, Schomberg P J and Leavitt J A: Meningioma radiosurgery: Tumor control, outcomes and complications among 190 consecutive patients. Neurosurgery 49:1029-1038, 2001.

311. - Steiner L, Lindquist C, Adler JR et al: Clinical outcome of radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations. J Neurosurg 77: 1-8, 1992.

312. - Steiner L, Lindquist C, Cail W, Karlsson B and Steiner M: Microsurgery and radiosurgery in brain arteriovenous malformations. J Neurosurgery 79:647-652, 1993.

313. – Sterkers JM, Morrison G, Sterkers O and Badr M: Preservation of facial, cochlear and other nerve function in acoustic neuromas treatment. Otolaryngol Head Neck Surg 110:146-155, 1994.

314.- Subach B R, Lunsford L D, Konziolka D, Maitz A H and Flickinger JC: Management of petroclival meningiomas by stereotactic radiosurgery. Neurosurgery 42:437-445, 1998.

315.- Sutter B, Steiner M, Lopes MBS and Steiner L.: Failure in management of pituitary tumors. Discussion of 3 cases. Acta Neurochir 134: 159-166.

316.-Szeifert G, Kemery AA, Timperley W et al : The potential of myofIbroblastos in the obliteration of arteriovenous malformations after radiosurgery. Neurosurgery 40: 61-66, 1997.

317.- Taylor B W, Marcus R B,Friedman W A, Ballinger W E and Million R R: The meningioma controversy: postoperative radiation therapy. Int J Radiation Oncology Biol Phys 15:299-304, 1988.

318.- Tew J M, lewis A I and Reichert K: Management strategies and surgical techniques for deep-seated supratentorial arteriovenous malformations. Neurosurgery 36:1065-1072, 1995.

319.- Tindall GT, Oyesiku NO, Watts NB et al: Transsphenoidal adenoidectomy for growth hormone-secreting pituitary adenomas in acromegaly: outcome analysis and determinants of failure. J Neurosurg 78:205-215, 1993.

320.- Tirshler RB, Loeffler JS, Lundsford LD, et al: Tolerance of cranial nerves of the cavernous sinus to radiosurgery. Int J Radiat Oncol Biol Phys 27:215-21, 1993.

321.-Tsuzuki T, Tsuoda S, Sakaki T et al: Tumor cell proliferation and apoptosis with the gamma knife effect. Stereotactic Funct Neurosurg 66 (suppl1):39-48, 1996.

322. - Tonn JC, Schlake HP, Goldbrunner R, et al: Acoustic neuromas surgery as an interdisciplinary approach: a neurosurgical series of 508 patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry 69:161-166, 2000.

323. - Tos M, Charabi S and Thomsen J: Clinical experience with vestibular schwannomas: epidemiology, symptomatology, diagnosis, and surgical results. Eur Arch Otorhinolaryngol 225:1-6, 1998.

324. - Touboul E, Halabi A A, Buffat L, et al: Single-fraction stereotactic radiotherapy: a dose-response analysis of arteriovenous malformation obliteration. Into J Radiat Oncol Biol Phys 41: 855-861, 1998.

325. - Tribolet N: Radiosurgery of deep arteriovenous malformations. J Neurosurg 100: 205-207, 2004.

326. - van Eck A TCJ and Horstmann: Increased preservation of functional hearing after gamma knife surgery for vestibular schwannoma. J Neurosurg (Suppl) 102:204-206, 2005.

327. - Vernimmen F J, Harris J K, Wilson J A, Melvill R,, Smit B J and Slabbert J P: Stereotactic proton beam therapy of skull base meningiomas. Int J Radiation Oncology Biol Phys 49:99-105, 2001.

328.- Villavicencio A.T., Black P. M., Fallon M.P., Alexander E. and Loeffer J.S.: Linac radiosurgery for skull base meningiomas. Acta Neurochir (Wien) 143:1141-1152, 2002.

329.- Vladyka V., Liscak R., Novotný J., Marek J., Jezková J.: Radiation tolerance of functioning pituitary tissue in Gamma knife surgery for pituitary adenomas. Neurosurgery 52:309-317, 2003.

330.-Voges J, Treuner H, Sturn v, et al: Risk analysis of linear accelerator radiosurgery. Int J Radiat Oncol Biol Phys 36:1055-63, 1996.

331. - Wallner K E, Sheline G E, Pitts L H, Wara W M, Davis R L and Boldrey E B: Efficacy of irradiation for incompletely excised acoustic neurilemomas. J Neurosurg 67:858-863, 1987.

332. - Wascher T M and Spetzler R F: Radiosurgery of arteriovenous malformations. J Neurosurgery 76: 1045-1046 (letter),1992.

333.- Werner-Wasik M, Rudoler S, Preston P E, et al: Immediate side effects of stereotactic radiotherapy and radiosurgery. Into J Radiat Oncol Biol Phys 43: 299-304, 1999.

334. - Wiet RJ, Mamikoglu B, Odom L and Hoistad DL: Long-term results of the first 500 cases of acoustic neuroma surgery. Otolaryngol Head Neck Surg 124:645-651, 2001.

335.- Wilkins RH: Natural history of intracranial vascular malformations: a review. Neurosurgery 16: 421-430, 1985.

336. - Willians JA: Stereotactic radiosurgery for benign, atypical and malignant menoingiomas. J of Radiosurgery vol 2(4):207-213, 1999.

337. - Willians JA: Fractionated stereotactic radiotherapy for acoustic neuromas. Acta Neurochir 144:1249-1254, 2002.

338. - Winston KR,Lutz W: Linear accelerator as a neurosurgical tool for stereotactic radiosurgery. Neurosrugery 22:445-464, 1988.

339. - Wowra B and Stummer W: Efficacy of gamma knife radiosurgery for non-functioning pituitary adenomas: a quantitative follow up with magnetic resonance imaging-based volumetric analysis. J Neurosurg (Suppl) 97:429-432, 2002.

340. - Yamamoto M, Hara M, Ide M et al: Radiation-related adverse effects observed on neuro-imaging several years after radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations. Surgical Neurol 49:385-398, 1998.

341.- Yamamoto M, Jimbo M, Hara M et al: Gamma knife radiosurgery for arteriovenous malformations: long term follow up results focusing on complications occurring more than 5 years after irradiation. Neurosurgery 38: 906-914, 1996.

342.- Yamamoto M, Jimbo M, Ide M et al: Gamma Knife radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations: an autopsy report focusing on irradiation-induced changes observed in nidus unrelated arteries. Surgical Neurol 44:421-427, 1995.

343.- Yamamoto M, Jimbo M, Ide M: Gamma Knife radiosurgery in cerebral arteriovenous malformations: postobliteration nidus changes observed on neurodiagnostic imaging. Stereotactic Funct Neurosurg 1995; 64 (suppl 1): 126-133.

344.- Yamamoto Y, Coffey RJ, Nichols DA and Shaw EG: Interim report on radiosurgical treatment of cerebral arteriovenous malformations. J Neurosurg 83: 832-837, 1995.

345.-Yamamoto M, Jimbo M, Kobayasi M et al : Long-term results of radiosurgery for arteriovenous malformations: neurodiagnostic imaging and histological studies of angiographically confirmed nidus obliteration. Surgical Neurol 37:219-230, 1992.

346.-Yoon S-Ch., Suh T-S., Jang H-S., Chung S-M., Kim Y-S., Ryu M-R., Choi K-H., Son H-Y., Kim M-Ch. and Shinn K-S.: Clinical results of 24 pituitary macroadenomas with linac-based stereotactic radiosurgery. Int J Radiation Oncology Biol Phys 41:849-853, 1998.

347.- Zabel-Du Bois A, Milker-Zabel S, Huber P et al: Stereotactic LINAC-based radiosurgery in the treatment of cerebral arteriovenous malformations located deep, involving corpus callosum, motor cortex or brainstem. . Into J Radiat Oncol Biol Phys:

348.- Zhao J,Wang S, Li J et al: Clinical characteristics and surgical results of patients with cerebral arteriovenous malformations. Surgical Neurology 63: 156-161.

349.- Zipfel GJ, Bradshaw P, Bova FJ et al: Do the morphological characteristics of arteriovenous malformations affect the results of radiosurgery? J Neurosurg 101: 393-401, 2004.

350.- Ziyal I M, Secar L N and Salas E: Radiosurgery: an effective treatment for cavernous sinus meningiomas?. Crit Rev Neurosurg 9:107-115, 1999.

351.-Zhang N, Pan L, Wang EM, et al: Radiosurgery for growth hormone-producing pituitary adenomas. J Neurosurg 93(Suppl 3):6-9, 2000.

352.-Zierhut D, Flentje M, Adolph J, et al: External radiotherapy of pituitary adenomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 33:307-14, 1995.

353.- Régis J, Delsanti C, Roche P-H et al: Résultats fonctionnels de la radiochirurgie des schwannomes vestibulaires. A propos de 1000 cas successifs et revue de la littérature. Neurochirurgie 50, nº2-3 :301-311, 2004.