

# Cavernomas tratados con radiocirugía con acelerador lineal en el INNN: resultados preliminares de la respuesta volumétrica

Sergio Moreno-Jiménez, Ignacio Reyes-Moreno, Guillermo Axayacalt-Gutiérrez Aceves, José Manuel Lárraga-Gutiérrez, José de Jesús Suárez-Campos, Claudia Katiuska González-Valdez, Oscar Zorro-Guio, Olivia Amanda García-Garduño, Mariana Hernández-Bojórquez, Paola Ballesteros-Zebadúa, Miguel Angel Celis

## RESUMEN

Los angiomas cavernosos son lesiones vasculares que se manifiestan; por lo general, con déficit neurológico secundario a hemorragia o con epilepsia sintomática. El tratamiento puede ser expectante, con resección microquirúrgica o con radiocirugía. Con ésta última se ha reportado disminución en el riesgo de sangrado; sin embargo, esto sigue siendo controvertido y se está de acuerdo que las complicaciones son mayores si las comparamos con pacientes con malformaciones arteriovenosas (MAV's) en localizaciones y de tamaño similares. Las series publicadas de pacientes tratados con radiocirugía describen los resultados de acuerdo al efecto en el riesgo de sangrado y al control de crisis. Poco se ha reportado en relación al análisis volumétrico de las lesiones vasculares antes y después de radiocirugía. El propósito de este estudio es mostrar los resultados preliminares de los pacientes con diagnóstico de angiomas cavernosos tratados con radiocirugía con acelerador lineal en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, con un enfoque de análisis volumétrico.

*Recibido: 4 noviembre 2007. Aceptado: 28 noviembre 2007.*

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Unidad de Radioneurocirugía. Correspondencia: Sergio Moreno-Jiménez. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Unidad de Radioneurocirugía. Insurgentes Sur 3877. Col. La Fama 14269. México, D.F. Email: ser\_radioneurocirugia@yahoo.com.mx

**Palabras clave:** cavernomas, radiocirugía, volumetría, malformaciones arteriovenosas.

## CAVERNOUS MALFORMATIONS TREATED WITH LINAC-BASED RADIOSURGERY AT THE INNN: PRELIMINARY RESULTS REGARDING VOLUMETRIC RESPONSE

### ABSTRACT

Patients with intracranial cavernous malformations normally present with neurological deficit after hemorrhage or with symptomatic epilepsy. Treatment may be expectant, microsurgical resection or radiosurgery. There are still controversies regarding the protection against rebleeding after radiosurgery. In general, everybody agree with the fact of higher complications rates presenting in patients with cavernous malformations treated with radiosurgery in comparison with patients with arteriovenous malformations (AVM's) with lesions in similar locations and similar sizes and the authors report the outcomes in terms of hemorrhage protection and seizure control. Reports analyzing changes in lesion volume before and after radiosurgical treatment are lacking. The objective of this study is to show the preliminary results of patients with intracranial cavernous malformations treated with LINAC-based Radiosurgery at the National Institute of Neurology and Neurosurgery in Mexico City, with special emphasis in volumetric analysis.

**Key words:** cavernous malformations, radiosurgery, volumetry, arteriovenous malformations.

**E**l propósito de este trabajo de investigación es mostrar los resultados preliminares de los pacientes con diagnóstico de angiomas cavernosos tratados con radiocirugía con acelerador lineal en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (INNN) en relación, principalmente, a la respuesta volumétrica.

En general las estrategias de manejo que han sido reportadas para el tratamiento de pacientes con angiomas cavernosos cerebrales incluyen la observación en pacientes asintomáticos o con lesiones inaccesibles, resección microquirúrgica en los casos sintomáticos y accesibles, y radiocirugía cuando existe progresión en los síntomas en lesiones inaccesibles quirúrgicamente<sup>1</sup>. Sin embargo, no en todos los centros neuroquirúrgicos se utiliza el mismo algoritmo<sup>2</sup>.

El papel que juega la radiocirugía en el tratamiento de estos pacientes aún es controvertido<sup>3</sup>. A nivel mundial se tiene experiencia tanto con *gamma knife* (GK)<sup>4</sup> como con acelerador lineal (LINAC)<sup>5,6</sup>, además de la utilización de partículas pesadas en el tratamiento de algunos pacientes<sup>7</sup>.

Los cambios histológicos en las malformaciones vasculares provocados por la radiocirugía han sido reportados en varios estudios como se muestra a continuación. Una de las finalidades de estos estudios es la de explicar por qué los resultados son diferentes cuando se comparan pacientes con malformaciones arteriovenosas (MAV's) y pacientes con angiomas cavernosos de tamaños y localizaciones similares tratados con radiocirugía.

En un estudio realizado por Gerwitz, *et al* de la Universidad de Stanford, se reportaron 11 casos de pacientes con angiomas cavernosos que habían sido tratados previamente con radiocirugía que fue necesario operar por presentar resangrado (10 casos) o por epilepsia refractaria (un caso). El único hallazgo en estos especímenes quirúrgicos después de compararlos con 10 controles operados y no radiados fue el de necrosis fibrinoide. Todos los casos presentaban aún canales vasculares permeables<sup>8</sup>. Este estudio sugiere que existen pocos cambios histopatológicos debidos a la radiación, a diferencia de los grandes cambios reportados en pacientes con MAV's (como esclerosis y trombosis de los vasos)<sup>9</sup>. Quizá la ausencia de una lámina elástica o una capa muscular evita que los vasos del cavernoma se esclerosen como sucede en las MAV's<sup>10</sup>. Una de las explicaciones de la radioresistencia relativa de los angiomas cavernosos puede ser

la lenta velocidad del flujo en comparación con las MAV's de alto flujo que presentan mejor respuesta<sup>11-17</sup>.

Un punto muy importante que se debe enfatizar es la imposibilidad de confirmar mediante estudios de imagen la curación del cavernoma después de haber sido tratado con radiocirugía debido a que es angiográficamente oculto<sup>18,19</sup>. Los estudios publicados reportan los resultados en relación al riesgo de resangrado, ya que desde el punto de vista clínico, tiene mayor repercusión en el paciente. Muchos de estos estudios describen una disminución del riesgo de sangrado, Hasegawa, *et al* reportaron una disminución del riesgo de hemorragia en pacientes con cavernomas tratados con radiocirugía. La observación de los 82 pacientes antes del tratamiento con radiocirugía representó una media de 4.33 años para un total de 354 pacientes por año. Durante este periodo se observaron 202 hemorragias para un índice de hemorragia anual de 33.9% excluyendo la primera hemorragia. Después de la radiocirugía el seguimiento fue de 5 años para un total de 401 pacientes por año. Durante este periodo se presentaron 19 hemorragias, 17 durante los primeros dos años de seguimiento y dos después de este tiempo. El índice anual de hemorragia fue de 12.3% por año en los dos primeros años, y de 0.76% para los años 2 a 12. A pesar de que se mostró una gran reducción del riesgo de hemorragia, no fue posible identificar cuáles pacientes son los que se encuentran en riesgo de sangrado<sup>4</sup>. Chang, *et al* reportaron una reducción del riesgo de hemorragia principalmente después de tres años a partir del tratamiento de radiocirugía con iones de helio (47 pacientes) o con LINAC (10 pacientes). 18 pacientes (32%) sangraron (20 hemorragias) presentando síntomas después de la radiocirugía. 16 hemorragias ocurrieron antes de 36 meses posteriores al procedimiento (índice de sangrado anual de 9.4%) mientras que cuatro ocurrieron después de este tiempo (índice anual de hemorragia de 1.6%)<sup>5</sup>.

La mayoría de los reportes concluyen que el riesgo de resangrado disminuye; sin embargo, también han sido reportadas complicaciones debidas al propio tratamiento<sup>20</sup>, así como fallas en el mismo.

Barker, *et al* pusieron en duda los resultados antes mencionados en relación a la disminución del riesgo de sangrado en pacientes con angiomas cavernosos tratados con radiocirugía. Reportaron que existe un patrón de hemorragia en racimos en los pacientes con cavernomas como parte de su historia natural. El índice de resangrado en estos pacientes es inicialmente alto; sin embargo, después de dos a tres años este índice disminuye espontáneamente. Este hecho hace

difícil la interpretación de la eficacia real de la radiocirugía en la protección contra los resangrados reportado en estudios retrospectivos<sup>21</sup>.

Otra manera de reportar los resultados ha sido en relación al control de crisis en los pacientes con angiomas cavernosos que se presentan con epilepsia sintomática. Regis, *et al* mediante un estudio multicéntrico, reportaron el resultado del control de crisis en 49 pacientes con epilepsia secundaria presumiblemente a la presencia del angioma cavernoso, de los cuales 17 (35%) se localizaban cerca a un área elocuente. 26 pacientes (53%) resultaron libres de crisis (clase I de Engel). 10 pacientes (20%) llegaron a clase II de Engel, mientras que 13 pacientes (26%) mostraron poca o ninguna mejoría<sup>22</sup>.

Está bien demostrado que los cavernomas pueden aumentar de tamaño debido a las microhemorragias.

Pocos son los estudios que reportan el efecto de la radiocirugía en cuanto al volumen del angioma cavernoso. García-Muñoz, *et al* en su serie de 15 pacientes con 17 cavernomas, reportaron la desaparición en RM de 12 lesiones, reducción entre 50 y 80% en tres lesiones y sin cambios en dos lesiones<sup>23</sup>. Kim, *et al* analizaron 22 pacientes tratados con radiocirugía encontrando una reducción en el tamaño de la lesión en 11 pacientes, sin cambios en 10 y aumento en uno<sup>24</sup>.

El objetivo de este estudio es analizar con detalles el efecto de la radiocirugía en el volumen de los angiomas cavernosos, algo que ha sido escasamente reportado en series anteriores.

## MATERIAL Y MÉTODOS

De diciembre del 2002 a diciembre del 2004, se trataron 12 pacientes consecutivos con angiomas cavernosos (12 lesiones) de localización profunda (tallo cerebral, núcleos de la base, y tálamo), o localizados en áreas elocuentes (área motora) con radiocirugía con LINAC (*Novalis Brain LAB*, Heims-tetten Germany). Utilizamos un colimador micromul-tihojas y un sólo isocentro en todos los casos.

Se realizó un estudio de RM de 3-Tesla (Signa Exite, GE) días antes del procedimiento de radiocirugía. El día del tratamiento se colocó el marco de estereotaxia con anestesia local. Con la caja localizadora se realizó una TC de cráneo con doble material de contraste y un tiempo de retardo en la adquisición de 120 seg, con cortes de 1 mm y sin espacios. Se fusionaron las imágenes de RM y TC y se realizó el plan utilizando el programa *Brain Scan*

versión 5.31 (Brain LAB).

Se hicieron mediciones del volumen de los cavernomas con el mismo programa antes y después de radiocirugía, utilizando la secuencia T2 de la resonancia magnética. Se realizaron al menos tres estudios de RM de seguimiento a todos los pacientes. La media de seguimiento fue de 19 meses (rango de 7-27 meses).

## RESULTADOS

Antes de la radiocirugía siete pacientes (47.8%) presentaban epilepsia, y cinco (31.3%) presentaron al menos un episodio de hemorragia. Cuatro pacientes (25%) presentaban además algún signo o síntoma neurológico como cefalea, vómito, disfagia o paresia.

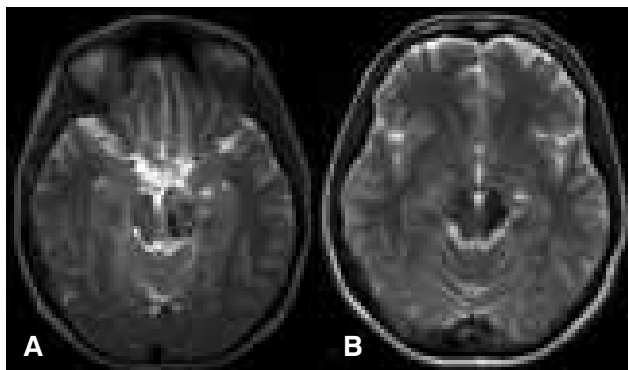
La media del volumen inicial de las lesiones fue de 1.86 cm<sup>3</sup> (rango de 0.32-4.92). La dosis utilizada fue de 19.3 Gy a la perifería (21.5 Gy al isocentro).

Todos las pacientes excepto una (91.7%), presentaron reducción en el volumen tomando en cuenta la última RM realizada. Se muestran algunos ejemplos en la figura 1. La media del volumen final fue de 0.93 cm<sup>3</sup> (rango de 0 a 2.5). El porcentaje de reducción tuvo una media de 52.8% (rango de 0 a 100%), tabla y figura 1.

Paciente	Volumen pre (cm <sup>3</sup> )	Volumen pos (cm <sup>3</sup> )	Reducción (%)	Tiempo de seguimiento
1	1.82	0.52	71	25
2	0.32	0.16	48	25
3	3.53	1.90	46	7
4	2.22	2.22	0	22
5	2.53	0.08	97	27
6	4.92	2.50	49	24
7	0.82	0.10	87	6
8	1.45	0.80	42	6
9	0.59	0.00	100	18
10	1.52	1.18	22	24
11	1.60	0.83	48	24
12	1.20	0.90	24	24
Media	1.86	0.93	52.8	19

**Tabla 1.** Comparación de los volúmenes antes y después del tratamiento.

Seis pacientes (86%) que sufrían epilepsia presentaron mejoría en el número de crisis. Tres pacientes (18.8%) presentaron edema transitorio. Cuatro pacientes (25%) presentaron en algún momento un resangrado sin presentar un nuevo déficit neurológico permanente.



**Figura 1.** Comparación de estudio de resonancia magnética en secuencia de T2 pretratamiento (a) y postratamiento (b).

## DISCUSIÓN

Liscak, *et al* trataron a 112 pacientes con diagnóstico de angioma cavernoso con radiocirugía basada en GK con un seguimiento de 48 meses en promedio. Reportaron crecimiento en 1.8% y reducción en 45% de los casos. Se presentó edema perilesional en 27% con una dosis marginal de 16 Gy<sup>25</sup>. En nuestra serie encontramos reducción en el 91.7% de los casos con dosis mayores a las reportadas por Liscak (19.3 Gy) y con un seguimiento menor (19 meses). Nuestro porcentaje de complicaciones de edema perilesional fue similar (25%).

Huang, *et al* reportaron los resultados de 30 pacientes tratados con radiocirugía con LINAC encontrando resangrado en un paciente y edema en dos. No se mencionan cambios en relación a la respuesta de acuerdo al tamaño de la lesión<sup>26</sup>.

La historia natural de los pacientes con angiomas cavernosos es muestra un patrón dinámico. En un estudio realizado por Clatterbuck, *et al* se describe que un 10% de las lesiones estudiadas se mantuvo estable con respecto al volumen durante el periodo de seguimiento (26 meses). 35% incrementaron su volumen, y 55% disminuyeron. En un segundo periodo de seguimiento (18 meses) 22% se mantuvieron estables, 43% incrementaron su volumen y 35% disminuyeron<sup>27</sup>. Los cambios en el volumen de los cavernomas parecen ser comunes, mientras que la hemorragia sintomática suele ocurrir con menor frecuencia. Esto sugiere dos mecanismos para el cambio de tamaño: cambio en relación a hemorragias (y resolución de los hematomas), y cambio en el tamaño (aumento) relacionado con otros procesos como factores de crecimiento<sup>28</sup>. El 91.7% de lesiones con disminución del tamaño en nuestra serie de casos contrasta con estos resultados obtenidos de la historia natural lo cual apoya la existencia de un efecto radioprotector

después de dos a tres años a partir del tratamiento.

## CONCLUSIONES

La variación en el tamaño de los cavernomas parece estar en relación a la presencia de hemorragias (aumento de volumen) y resolución del hematoma (disminución de volumen). Al encontrar un porcentaje muy alto de casos con disminución del volumen, nos hace pensar que pudiera haber una disminución de las microhemorragias en comparación con la historia natural.

Se requiere analizar un mayor número de pacientes tratados con mayor tiempo de seguimiento para conocer el efecto que tiene la radiocirugía sobre el volumen de los angiomas cavernosos. De acuerdo a los estudios reportados existe una reducción del riesgo de sangrado después de 2 a 3 años posteriores a la radiocirugía; sin embargo, las complicaciones han sido mayores que las que se presentan en pacientes con MAV'S de tamaño y localización similar.

## REFERENCIAS

1. Nozipo MJ, Awad IA. Intracranial cavernous malformations: lesion behavior and management strategies. *Neurosurgery* 1995; 37:591-605.
2. Raychaudhuri R, Batjer H, Awad I. Intracranial cavernous angioma: a practical review of clinical and biological aspects. *Sur Neurol* 2005; 63:319-28.
3. Conway JE, Rigamonti D. Cavernous malformations: a review and current controversias. *Neurosurgery Quarterly* 2006; 16:15-23.
4. Hasegawa T, McInerney J, Kondziolka D, Lee JYK, Flickinger JC, Lunsford D. Long-term Results after stereotactic radiosurgery with cavernous malformations. *Neurosurgery* 2002; 50:1190-8.
5. Chang S, Levy RP, Dier JR, Martin DP, Krakovitz PR, Steinberg GK. Stereotactic radiosurgery of angiographically occult vascular malformations: 14-year experience. *Neurosurgery* 1998; 43:213-20.
6. Huang YC, Tseng CK, Chang CN, Wei KC, Liao CC, Hsu PW. LINAC radiosurgery for intracranial cavernous malformation: 10-year experience. *Clin Neurol Neurosurg* 2006; 108:750-6.
7. Amin-Hanjani S, Ogilvy ChS, Candia GJ, Lyons S, Chapman PH. Stereotactic radiosurgery for cavernous malformations: Klellberg's experience with proton beam therapy in 98 cases at the Harvard cyclotron. *Neurosurgery* 1998; 42:1229-36.
8. Gerwitz RJ, Steinberg GK, Crowley R, Levy RP. Pathological changes in surgically resected angiographically occult vascular malformations after radiation. *Neurosurgery* 1998; 42:738-42.
9. O'Connor MM, Mayberg MR. Effects of radiation on cerebral vasculature: a review. *Neurosurgery* 2000;46:138-51.
10. Altschuler E, Lunsford LD, Kondziolka D, Wu A, Maitz AH, Schlabassi R, *et al*. Radiobiologic models for radiosurgery. *Neurosurg Clin North Am* 1992; 3:61-77.
11. Alexander E III, Loeffler JS. Radiosurgery for intracranial vascular malformations: techniques, results, and complications. *Clin Neurosurg* 1992; 39:273-91.

12. Kida Y, Kobayashi T, Tanaka T. Treatment of symptomatic AOVMS with radiosurgery. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1995;63:68-72.
13. Kondziolka D, Lunsford LD, Flickinger JC, Kestle JR. Reduction of hemorrhage risk after stereotactic radiosurgery for cavernous malformations. *J Neurosurg* 1995; 83:825-31.
14. Requena I, Arias M, Lopez-Ibor L, Pereiro I, Barba A, Alonso A, Monton E. Cavernomas of the central nervous system: Clinical and neuroimaging manifestations in 47 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54:590-4.
15. Seo Y, Fukuoka S, Takanashi M, Nakagawara J, Suematsu K, Nakamura J, Nagashima K. Gamma Knife surgery for angiographically occult vascular malformations. *Stereotact Funct Neurosurg* 1995; 64:1:98-109.
16. Stea RA, Schicker L, King GA, Winfield JA. Stereotactic linear radiosurgery for cavernous angiomas. *Stereotact Funct Neurosurg* 1994; 63:255-65.
17. Steinberg GK, Levy RP, Fabrikant JI, Frankel KA, Phillips MH, Marks MP. Stereotactic helium ion Bragg peak radiosurgery for angiographically occult intracranial vascular malformations. *Stereotact Funct Neurosurg* 1991; 57:64-71.
18. Porter RW, Detwiler PW, Spetzler RF. Pathological changes in surgically resected angiographically occult vascular malformations alter radiation. *Neurosurgery* 1998; 42:743.
19. Rigamonti D, Drayer BP, Jonson PC, Hadley MN, Zabramski J, Spetzler RF. The MRI appearance of cavernous malformations (angiomas). *J Neurosurg* 1987; 67:518-24.
20. Barker FG, Amin-Hanjani S, Butler WE, Lyons S, Ogilvy ChS, Loeffler JS, Chapman PH. Complication rates alter radiosurgery for cavernous malformations. *Neurosurgery* 1998; 43:670.
21. Barker II FG, Amin-Hanjani S, Butler WE, Lyons S, Ojemann RG, Chapman PH, Ogilvy ChS. Temporal clustering of hemorrhages from untreated cavernous malformations of the central nervous system. *Neurosurgery* 2001; 49:15-25.
22. Regis J, Bartolomei F, Kida Y, Kobayashi T, Vladyka V, Liscak R, Forster D, Kemeny A, Schrottner O, Pendl G. Radiosurgery for epilepsy associated with cavernous malformation: retrospective study in 49 patients. *Neurosurgery* 2000; 47:1091-7.
23. García-Muñoz L, Velasco-Campos F, Lujan-Castilla P, Enriquez-Barrera M, Cervantes-Martínez A, Carrillo-Ruiz J. Radiosurgery in the treatment of brain cavernomas. Experience with 17 lesions treated in 15 patients. *Neurochirurgie* 2007; 53:243-50.
24. Kim DG, Choe WJ, Paek SH, Cheng HT, Kim IH, Han DH. Radiosurgery of intracranial cavernous malformations. *Acta Neurochir (Wien)* 2002; 144:869-78.
25. Liscak R, Vladyka V, Simonova G, Vymazal J, Novotny J Jr. Gama knife surgery of brain cavernous hemangiomas. *J Neurosurg* 2005; 102:207-13.
26. Huang YC, Tseng CK, Chang CN, Wei KC, Liao CC, Hsu PW. LINAC radiosurgery for intracranial cavernous malformation: 10-year experience. *Clin Neurol Neurosurg* 2006; 108:750-6.
27. Clatterbuck RE, Moriarty JL, Elmaci I, Lee RR, Breiter SN, Rigamonti D. Dynamic nature of cavernous malformations: a prospective magnetic resonance imaging study with volumetric analysis. *J Neurosurg* 2000; 93:981-6.
28. Sure U, Freman S, Bozinov O, Benes L, Siegel AM, Bertalanfy H. Biological activity of adult cavernous malformations: a study of 56 patients. *J Neurosurg* 2005; 102:342-7.