

Radiocirugía con *linac* en malformaciones arteriovenosas intracraneales de localización profunda: resultados clínicos

Ignacio Reyes-Moreno, Sergio Moreno-Jiménez, Mariana Hernández-Bojorquez,
Guadalupe Elizabeth Soto-Cabrera, José de Jesús Suárez-Campos, Guillermo
Axayacatl Gutiérrez Aceves, Claudia Katiuska González-Valdés, Oscar Zorro-Guio,
Miguel Angel Celis

RESUMEN

Objetivo: analizar los resultados clínicos en los pacientes con MAV intracraneales de localización profunda tratados con radiocirugía con *linac* en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía INNN. **Material y métodos:** se analizaron 26 pacientes con MAV intracraneales de localización profunda tratados de marzo 2003 a diciembre 2004; con radiocirugía con *linac*-dedicado de 6 MV en la Unidad de Radioneurocirugía del Instituto. El seguimiento se realizó mediante RM contrastada con frecuencia semestral; al observar la oclusión del nido vascular, se hizo angiografía de control. Se estudió la relación entre dosis y volumen tratado con la obliteración completa. El análisis estadístico se hizo con el programa SPSS versión 10. Se desarrolló análisis descriptivo y se aplicó la prueba exacta de Fischer. **Resultados:** la obliteración completa se observó en 13 pacientes 50%. La dosis prescrita al isocentro está relacionada de manera estadística significativa con la obliteración completa de la MAV ($p<0.05$). El volumen se dividió en cuatro grupos: 1. $<1 \text{ cm}^3$, 2. de 1 a 4 cm^3 , 3. de 4.1 a 10 cm^3 y 4. $> 10 \text{ cm}^3$. El porcentaje de obliteración completa fue: 15.4% en el grupo 1, 38.5% grupo 2, 23.1% grupos 3 y 4. El volumen no influyó en el resultado final de obliteración. **Conclusiones:** los resultados de obliteración y la morbi-mortalidad obtenida en nuestra serie concuerdan con la literatura y demostrando que la radiocirugía por su seguridad y eficacia es la modalidad terapéutica de elección en los pacientes con MAV intracraneales de localización profunda, aún

así, resulta imperativo continuar con investigaciones que permitan identificar los factores de predicción de éxito terapéutico.

Palabras clave: malformaciones arteriovenosas intracraneales, radiocirugía, MAV profundas, *linac*.

LINEAR ACCELERATOR-BASED RADIOSURGERY FOR DEEP INTRACRANIAL ARTERIOVENOUS MALFORMATIONS: CLINICAL OUTCOME

ABSTRACT

Object: to analize the clinical outcome after radiosurgery in patients with arteriovenous malformations of the basal ganglia, thalamus, and brainstem. **Methods:** Between march 2003, and december 2004, 26 patients underwent radiosurgery for deep AVM, twenty six patients with AVM located deep in the brain were treatment from march 2003 to december 2004 with radiosurgery of GMV (*linac*) of the unit of radiosurgery at the National Institute of Neurology and Neurosurgery INNN. The follow up was done with contrasted magnetic resonance every six months and if apper occluded a control angiogram was

Recibido: 21 enero 2008. Aceptado: 15 febrero 2008.

Unidad de Radioneurocirugía. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Correspondencia: Ignacio Reyes-Moreno Unidad de Radioneurocirugía. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Insurgentes Sur 3877. Col. La Fama 14269, México D.F. E-mail: ireyesmoreno@innn.edu.mx

done a relation was made with dosis and volume. Om statis analysis and Fischer test were done. The volume was divided in four groups **1.** $<1 \text{ cm}^3$, **2.** de 1 a 4 cm^3 , **3.** de $4.1 \text{ a } 10 \text{ cm}^3$ y **4.** $> 10 \text{ cm}^3$. The obliteration was 15.4% en groups, 38.5 M2 and 23% in groups 3 and the volume did't efect the final result of obliteration. **Conclusions:** Our result are in accord with other publications and demostrate the salfy and eficiency of the treatment but further studies are necesary.

Key words: AVM intracranial, radiosurgery, AVM deep, linac.

Desde su introducción, la radiocirugía ha sido una importante forma de tratamiento no invasivo de varias lesiones intracraneales y tras el reporte de Steiner y Leksell,¹ las malformaciones arteriovenosas (MAV) intracraneales representan una de las principales indicaciones para el tratamiento con radiocirugía. En las últimas tres décadas, se ha demostrado la elevada eficacia e invasión mínima de la radiocirugía en el manejo de los pacientes con MAV, en la actualidad es una modalidad terapéutica en especial atractiva para lesiones localizadas en o adyacentes a regiones cerebrales elocuentes y consideradas no aptas para ser resecadas quirúrgicamente²⁻⁵. El propósito de la radiocirugía es irradiar los vasos sanguíneos del nido para causar obliteración luminal progresiva y así, prevenir eventos de sangrado; la involución de la masa irradiada es la etapa final del proceso de curación tanto como la etapa final del proceso de inflamación⁶.

La incidencia de MAV intracraneales se estima en una persona por 100,000^{7,8} y la prevalencia en 18 por 100,000⁹. A pesar de su rareza, las MAV representan una entidad clínicamente compleja. La hemorragia es la forma de presentación más frecuente, incluyendo localizaciones parenquimatosa (41%), subaracnoidea (24%), intraventricular (12%), o mixta (23%). Por otra parte, pueden provocar epilepsia, cefalea, déficit neurológico focal; sin embargo, la mayoría son asintomáticas y su diagnóstico es incidental¹⁰.

Las MAV en general se asocian a un índice de hemorragia anual de 2 a 4%^{11,12}. El rango de mortalidad asociada a cada sangrado varía entre 6 y 29%; de manera más específica es del 10% para el primer sangrado e incrementándose a 15% con el segundo episodio y a un 20% con el tercero. El riesgo de resangrado es de 6% en el primer año seis meses y después de 3% por año¹¹. El rango de incapacidad a largo plazo de casi 23%, lo que sugiere que cerca de la mitad de los pacientes con MAV que sufren hemo-

rragia morirá o permanecerá con incapacidad¹³. De esta manera es lógico entender que el tratamiento deberá ser dirigido en contra de tales resultados.

Los objetivos primarios en el tratamiento de las MAV son dos. Primero, el nido vascular debe ser resecado u obliterado en su totalidad porque cualquier lesión residual se asocia con un riesgo continuo de hemorragia, más aún, una MAV parcialmente resecada u obliterada puede tener un incremento en el riesgo de sangrado debido a aumento en la presión de perfusión. El segundo objetivo es la preservación de la función neurológica del paciente¹⁴.

El peligro que se tiene al elegir la estrategia terapéutica debe incluir la suma de los riesgos de los diferentes tipos de intervenciones. Las MAV representan algunas de las lesiones más complejas que los neurocirujanos deben confrontar. Los principios de manejo recomendados en los últimos cinco años representan la experiencia adquirida en las tres décadas pasadas utilizando abordajes multidisciplinarios en la evaluación y tratamiento de la MAV; algunas lesiones requerirán, para ser tratadas, de sólo una modalidad terapéutica, otras lesiones necesitarán de cierta combinación de cirugía, embolización y/o radiocirugía. *El riesgo al elegir una estrategia de manejo debe incluir la suma de los riesgos de todas la intervenciones en el plan terapéutico, incluyendo angiografía diagnóstica, embolización, microcirugía y/o radiocirugía¹⁵*. Los candidatos a tratamiento son seleccionados con base al estado clínico y sintomatología, localización, volumen, angioarquitectura de la lesión, así como comparación del análisis del riesgo relativo de los tratamientos con cirugía, embolización y radiocirugía.

Un gran número de estudios (nivel V de evidencia) indican que la radiocirugía provee resultados satisfactorios para la cura de MAV con pocas complicaciones. La experiencia con radiocirugía *gamma knife*, partículas pesadas y con sistemas *linac* es extensa y ha sido bien documentada. En general, los resultados han sido exitosos, logrando rangos de oclusión relativamente altos (60 a 80%) y bajos rangos de complicaciones inducidas por radiación (2%)¹⁶. El tratamiento con radiocirugía resulta más apropiado para pacientes con MAV pequeñas, en especial cuando se localizan en áreas cerebrales elocuentes. Las lesiones tratadas de manera más efectiva son las menores a 10 cm^3 diámetro máximo menor de 3 cm. Varias lecciones importantes hemos aprendido de los estudios publicados por los grupos con vasta experiencia en radiocirugía para el manejo de MAV, entre ellas, que la localización de las lesiones en áreas como tallo encefálico se asocian de manera significativa a desarollo

de síntomas relacionados a cambios en los estudios de imagen¹⁷⁻¹⁹.

El manejo de las MAV de localización superficial se tiene razonablemente bien establecido^{13,15,20-22}. Tales malformaciones corresponden en su mayoría a los grados I a III de la clasificación de Spetzler-Martin²² y se asocian a bajos índices de morbilidad relacionada al tratamiento. En contraste, existe un grupo de malformaciones que por su *localización profunda*, presenta una historia natural completamente diferente y son de curso clínico más agresivo, con mayor riesgo de sangrado. El grupo de MAV profundas abarca a aquellas alojadas en los ganglios basales, en tálamo y en tallo encefálico; en la mayoría de las series, acontecen entre 3 y 12% de todas las MAV cerebrales²³⁻²⁵. El riesgo de sangrado dentro de la historia natural y la morbi-mortalidad acompañante es mayor que en las MAV superficiales. Su localización en regiones de anatomía crítica, predispone a déficit neurológicos severos, en particular afecciones cognitivas y de memoria, déficit motor y sensitivo como resultado de hemorragia y otros mecanismos de daño a las estructuras adyacentes²⁶.

La localización profunda de éstas lesiones ha sido identificada como un factor de riesgo para sangrado y la probabilidad de provocar déficit neurológico de cada sangrado es mayor que en MAV en otras localizaciones. Las series publicadas de radiocirugía en MAV de localización profunda han identificado un elevado porcentaje de pacientes con sangrado previo al tratamiento que va de 72 a 94% y riesgo anual de hemorragia entre 9.8 y 11.4%; y déficit neurológico como hemiparesia o hemiplejia de hasta 86% en relación al evento de sangrado²⁷⁻³².

Los estudios existentes en la literatura sobre pacientes con MAV tratados con radiocirugía demuestran que entre 23 y 44% de las malformaciones corresponden a localización profunda^{3,19,33,34}. En comparación, en las series quirúrgicas recientes de MAV sólo 4 a 11% de pacientes tratados han tenido lesiones de localización profunda^{21,35,36}. La embolización por lo general no es curativa y es típicamente realizada de manera adyuvante antes de resección quirúrgica o antes de radiocirugía³⁷. En consecuencia, el tratamiento con radiocirugía es por lo general aceptado como la mejor forma terapéutica para pacientes con MAV de localización profunda.

Para las MAV profundas, el rango de curación con radiocirugía se ha reportado entre 53 y 86.6% (menor que en MAV superficiales)³⁸. Al considerar la información mencionada, es evidente la efectividad y seguridad de la radiocirugía y que se haya convertido

en la forma terapéutica de elección para el manejo de las MAV de localización profunda. La experiencia es extensa y los resultados se encuentran bien documentados; sin embargo, en un esfuerzo por mejorar los resultados, varios grupos se encuentran constantemente analizando sus series, en búsqueda de factores asociados a falla terapéutica, al mismo tiempo, asociados a éxito terapéutico. La mayoría de los reportes pertenecen a grupos dedicados a radiocirugía *gamma*. Son escasos los reportes en la literatura mundial de grupos que utilizan radiocirugía con *linac*; de ellos sólo existe un estudio en población mexicana realizado por nuestro grupo y reportado previamente, con la descripción del resultado clínico y factores de obliteración en pacientes con MAV intracraneales³⁹.

El objetivo del presente reporte es analizar los resultados clínicos en el grupo de pacientes con MAV de localización profunda tratados con radiocirugía, es decir, dosis única de radiación ionizante por estereotaxia⁴⁰.

MATERIAL Y MÉTODOS

Población y muestra

Se realizó un estudio de tipo observacional y cohorte retrospectivo. De marzo 2003 a diciembre 2004, 28 pacientes con MAV intracraneales de localización profunda (ganglios basales, tálamo o tallo encefálico) recibieron tratamiento con radiación ionizante con *linac* dedicado de 6 MV Novalis (*Brain Lab, Heimstetten, Germany*) en la Unidad de Radio-neurocirugía del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía de la Ciudad de México; de ellos, 27 fueron tratados con dosis única (radiocirugía) y uno con radioterapia estereotáctica fraccionada. Sólo 26 pacientes cumplieron los criterios de inclusión (haber sido tratados con dosis única y seguimiento mínimo de 36 meses). De los 26 pacientes de esta serie, 13 (50 %) son de sexo masculino y 13 (50 %) de sexo femenino, con edades de entre 8 y 49 años (media 26.73 años). El seguimiento consistió en revisión clínica y RM contrastada con frecuencia semestral; en cuanto se observó oclusión del nido malformativo en RM, se realizó una angiografía de control para confirmación de la oclusión. Todos los pacientes incluidos en este estudio presentaron MAV de localización profunda (ganglios basales, tálamo, tallo encefálico): tálamo izquierdo (10, 38.4%), tálamo derecho (11, 42.3 %), mesencéfalo (2, 7.6 %), puente (1, 3.8%), bulbo (1, 3.8 %), y ganglios basales (1, 3.8 %). 21 (80.7%) pacientes presentaron episodios de hemorragia previa al trata-

miento. Cuatro (15.3%) pacientes se sometieron a embolización antes de la RC y 1 (3.8%) recibió radiocirugía con *gamma knife*. Los grados de Spetzler-Martin en esta serie fueron: 20 pacientes (76.9%), con grado III, 5 pacientes (19.2%) con grado IV y 1 paciente (3.8%) con grado V.

Técnica radioquirúrgica

Todos los pacientes fueron tratados con linac dedicado de 6 MV Novalis (*BrainLab, Heimstetten, Germany*). En todos los procedimientos se utilizó angiografía para confirmar la presencia y localización de la MAV, además se utilizaron imágenes de angiografía magnética y angiotomografía axial computada cerebral para incorporarse al sistema de planeación *Novalis BrainScan* (versión 5.31, *BrainLab*). La dosis prescrita al isocentro varió de 15.0 a 22.2 Gy (media 18.4 Gy), cubriendo el margen de la MAV con la curva de isodosis del 90%. El volumen tratado se encuentra en el rango de 0.22 a 19.8 cm³ (media 5.9 cm³). Las técnicas de tratamiento utilizadas fueron: arcos dinámicos conformados, campos conformados e intensidad modulada.

Análisis estadístico

Se estudiaron los siguientes grupos de variables: *características de los pacientes*: (sexo, edad, manifestaciones clínicas, tratamientos previos). *Tratamiento*: dosis, volumen tratado (variables independientes). *Obliteración completa* (variable dependiente) y complicaciones posteriores al tratamiento de radiocirugía.

Se realizó el análisis estadístico con el programa SPSS versión 10 (SPSS v.10 for Windows; SPSS, Inc., Chicago, IL), donde se desarrolló análisis descriptivo y de frecuencia de las variables. Se aplicó la prueba exacta de Fischer para analizar la relación de las variables con la oclusión, considerándose un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo. Se reportan las variables de frecuencia en número de pacientes y porcentaje, mientras que las variables descriptivas se reportan con el valor medio \pm una desviación estándar y rango (mínimo-máximo).

RESULTADOS

Se evaluaron 26 tratamientos de radiocirugía realizados de enero del 2003 a diciembre de 2004. El seguimiento medio fue de 51.57 ± 7.93 meses (rango 36 - 60 meses). La edad de los pacientes incluidos en esta serie fue de 26.7 ± 9.9 años (rango 8 - 49 años), siendo 13 (50 %) de sexo femenino y 13 (50 %) de sexo

masculino.

Obliteración completa y complicaciones posteriores al tratamiento de radiocirugía

La obliteración completa después de la radiocirugía se observó en 13 pacientes (50%), los detalles del tiempo posterior al tratamiento con radiación y la oclusión se presentan en la tabla 1. Las características de este grupo se presentan en la tabla 2.

De los 13 (50.0%) pacientes sin obliteración

Tabla 1. No. de pacientes y el tiempo que transcurrió entre el tratamiento con radiación en el INNN y la obliteración de la MAV, dosis al isocentro y volumen tratado.

| No. de pacientes | Tiempo entre la RC y la obliteración (meses) | Dosis al Isocentro (Gy) | Volumen (cm ³) |
|------------------|--|-------------------------|----------------------------|
| 1 | 6 | 22.2 | 19.80 |
| 1 | 8 | 20.0 | 0.82 |
| 1 | 11 | 20.0 | 1.25 |
| 1 | 12 | 18.0 | 2.14 |
| 1 | 14 | 20.0 | 7.57 |
| 1 | 18 | 20.0 | 0.22 |
| 1 | 23 | 22.2 | 0.56 |
| 3 | 24 | 17.77, 17.8 y 20.0 | 7.33, 2.88 y 4.27 |
| 2 | 28 | 22.2 y 20.0 | 1.7 y 0.49 |
| 1 | 30 | 20.0 | 8.08 |

Tabla 2. Descripción general del grupo de pacientes que presentaron obliteración completa de la MAV.

| | Edad (años) | Dosis al isocentro (Gy) | Volumen (cm ³) |
|---------------------|-------------|-------------------------|----------------------------|
| Media | 31.1 | 19.6 | 5.92 |
| Desviación estándar | 8.8 | 1.6 | 6.05 |
| Mínimo | 17 | 16.6 | 0.22 |
| Máximo | 49 | 22.2 | 19.80 |

hasta enero de 2008, ocho (30.7%) recibieron dosis al isocentro igual o menor a 17 Gy, el resto recibieron: 18, 20 y 21 Gy, en 2 (7.6%), 2 (7.6%) y 1 (3.8%) paciente respectivamente. Sólo un paciente tuvo tratamiento de embolización previa. Las características de este grupo se presentan en la tabla 3.

De los pacientes con sangrado previo al tratamiento con radiación, 2 (7.6%) resangraron, uno (3.8%) después de 34 meses de la radiocirugía, paciente que se encuentra sin nuevo déficit neurológico y sin obliteración; y el otro falleció 7 meses después. Dos (7.6%) presentaron edema posradiocirugía, ambos permanecieron asintomáticos, uno de ellos fue tratado con terapia hiperbárica, en ambos casos, se presentó obliteración de la MAV.

Análisis de variables y su relación con la obliteración

Tabla 3. Descripción general del grupo de pacientes que no presentaron obliteración de la MAV.

| | Edad (años) | Dosis al isocentro (Gy) | Volumen (cm ³) |
|---------------------|-------------|-------------------------|----------------------------|
| Media | 22.3 | 17.2 | 5.99 |
| Desviación estándar | 9.3 | 1.6 | 4.82 |
| Mínimo | 8 | 15.0 | 0.49 |
| Máximo | 48 | 20.0 | 18.02 |

completa

Dosis / obliteración completa

La dosis prescrita al isocentro está relacionada de manera estadísticamente significativa con el éxito del tratamiento ($p<0.05$), esto es, con la obliteración completa de la MAV.

Se hizo un estudio con varios puntos de corte para aplicar la prueba de exacta de Fischer: 17, 18 y 19 Gy. Los detalles se muestran en las tablas (4, 5 y 6).

Para todos los casos estudiados observamos

Tabla 4. Resultado de la prueba exacta de Fischer para relacionar la obliteración completa de la MAV con la dosis prescrita al isocentro. La muestra se dividió en dos grupos: las MAVs que recibieron dosis al isocentro menor o igual que 17 Gy y mayor que 17 Gy.

| Dosis al isocentro | Obliteración | | Total |
|--------------------|--------------|--------------|--------------|
| | NO | SI | |
| <= 17 Gy | 7 53.8 % | 1 7.7 % | 8 30.8 % |
| > 17 Gy | 6 46.2 % | 12 92.3 % | 18 69.2 % |
| Total | 13 100 % | 13 100 % | 26 100 % |

Prueba exacta de Fischer
 $p=0.011$

Tabla 5. Resultado de la prueba exacta de Fischer para relacionar la obliteración completa de la MAV con la dosis prescrita al isocentro. La muestra se dividió en dos grupos: las MAVs que recibieron dosis al isocentro menor o igual que 18 Gy y mayor que 18 Gy.

| Dosis al isocentro | Obliteración | | Total |
|--------------------|--------------|-------------|--------------|
| | NO | SI | |
| <= 18 Gy | 10 76.9 % | 4 30.8 % | 14 53.8 % |
| > 18 Gy | 3 23.1 % | 9 69.2 % | 12 46.2 % |
| Total | 13 100 % | 13 100 % | 26 100 % |

Prueba exacta de Fischer
 $p=0.024$

Tabla 6. Resultado de la prueba exacta de Fischer para relacionar la obliteración completa de la MAV con la dosis prescrita al isocentro. La muestra se dividió en dos grupos: las MAVs que recibieron dosis al isocentro menor o igual que 19 Gy y mayor que 19 Gy.

| Dosis al isocentro | Obliteración | | Total |
|--------------------|--------------|-------------|--------------|
| | NO | SI | |
| <= 19 Gy | 11 84.6 % | 4 30.8 % | 14 53.8 % |
| > 19 Gy | 2 15.4 % | 9 69.2 % | 12 46.2 % |
| Total | 13 100 % | 13 100 % | 26 100 % |

Prueba exacta de Fischer
 $p=0.005$

que la dosis al isocentro y la obliteración completa tienen una relación de dependencia, esto es: $p=0.011$ para 17 Gy, $p=0.018$ en 18 Gy y $p=0.005$ en 19 Gy.

Volumen/obliteración completa

El volumen y su relación con la obliteración completa se estudió dividiendo al volumen en cuatro grupos: **1. < 1 cm³**, **2. de 1 a 4 cm³**, **3. de 4.1 a 10 cm³** y **4. > 10 cm³**. Los porcentajes de MAV obliteradas completamente en cada uno de estos grupos se presentan en la tabla 7.

El porcentaje de obliteración completa en los

Tabla 7. Resultado de la prueba exacta de Fischer para relacionar la obliteración completa con el volumen de la MAV. La muestra se estudió dividiendo al volumen en cuatro grupos: <1 cm³, de 1 a 4 cm³, de 4.1 a 10 cm³ y > 10 cm³. Además se presentan los porcentajes de MAVs obliteradas completamente en cada uno de estos grupos.

| Volumen | Obliteración | | Total |
|--------------------------|--------------|-------------|-------------|
| | NO | SI | |
| < 1 cm ³ | 2 15.4 % | 2 15.4 % | 4 15.4 % |
| 1 a 4 cm ³ | 3 23.1 % | 5 38.5 % | 8 30.8 % |
| 4.1 a 10 cm ³ | 6 46.2 % | 3 23.1 % | 9 34.6 % |
| > 10 cm ³ | 2 15.4 % | 3 23.1 % | 5 19.2 % |
| Total | 13 100 % | 13 100 % | 26 100 % |

Prueba exacta de Fischer
 $p=0.842$

diferentes grupos de volumen son: 15.4% en el grupo 1, 38.5% en el grupo 2, 23.1% en los grupos 3 y 4. El volumen no influyó en el resultado final de obliteración.

DISCUSIÓN

Presentación de sangrado antes del tratamiento con radiocirugía

La localización profunda de las MAV intracraneales ha sido identificada como un factor de riesgo que aumenta la frecuencia de sangrado en la historia natural de estas lesiones, la probabilidad de provocar déficit neurológico en cada sangrado es también mayor dada la anatomía y fisiología de las estructuras adyacentes. Fleetwood, et al²⁷, revisaron la historia natural de las MAV profundas de los pacientes manejados en la Universidad de Stanford de 1986 a 2001, durante tal periodo, 96 pacientes fueron evaluados, 72% presentaron sangrado antes del tratamiento y 86% de esos pacientes tuvieron hemiparesia o hemiplejía, en relación al sangrado, con más de 500 años-paciente de manejo conservador, el riesgo anual de

hemorragia fue de 9.8%. Otros estudios sobre MAV de localización profunda reportan resultados similares, de acuerdo al grupo de Lawton²⁸, 88% de los pacientes presentaron hemorragia intracraneal. El grupo de Sasaki²⁹ reportó 91% de pacientes con sangrado; además, 10 de 14 pacientes manejados de forma conservadora experimentaron sangrado durante 88 años-paciente de seguimiento (índice de hemorragia de 11.4% por año). Massager, *et al*³⁰ revisaron la experiencia radioquirúrgica en el tratamiento de MAV en tallo cerebral en dos reconocidos centros *gamma knife*, 87 pacientes fueron tratados con radiocirugía, 74% habían sufrido hemorragia previa. Crocco³¹ reportó los resultados de 33 pacientes con MAV en ganglios basales tratados con radiocirugía; 31 pacientes (94%) habían tenido sangrado previo al tratamiento. En el estudio del grupo de Pollock³² se presentan resultados con mayor índice de déficit neurológico asociado con cada hemorragia y 35 pacientes (62%) de 56 experimentaron hemorragia previa al tratamiento. En el reporte de Andrade-Souza³³ 88.1% presentaron sangrado. En nuestra serie, 21 pacientes (80.7%) presentaron sangrado durante el curso clínico antes de ser valorados en la Unidad de Radioneurocirugía. El porcentaje resultante está en relación con lo reportado previamente, y es mayor que el de pacientes con MAV de otra localización.

Resultados del tratamiento de MAV de localización profunda con radiocirugía

La experiencia en el tratamiento con radiocirugía para MAV en tallo encefálico en la Universidad de Pittsburgh y Marsella muestra un total de 87 pacientes tratados en los que se logró obliteración en 29 de 46 pacientes (63%) con seguimiento de dos años o más³⁰. En el reporte de la serie de Verona se describen los resultados de una serie de 33 pacientes con MAV en ganglios basales tratados con radiocirugía; en 21 de ellos se logró un seguimiento mayor a dos años y se identificó obliteración en 17 pacientes (81%); sin embargo, fueron excluidos los pacientes con MAV de volumen mayor a 10 cm³ o diámetro mayor a 2.5 cm³¹. En la serie de la Clínica Mayo de 56 pacientes con MAV profundas tratados con *gamma knife* y seguimiento promedio de 45 meses, se reportan 43% de pacientes con obliteración tras un procedimiento de radiocirugía y 57% de pacientes con uno o más procedimientos, además, en 87% de los pacientes la obliteración fue confirmada con angiografía³². En la Universidad de Heidelberg, el índice de obliteración confirmado por angiotomografía fue de 55% (35 de 65 pacientes) después de un seguimiento de 3 años⁴⁰. El

estudio realizado en la Universidad de Toronto describe un total de 45 pacientes con MAV profundas tratados con *linac*, el seguimiento promedio fue de 45 meses y se confirmó obliteración completa por angiografía en 61.9% de los pacientes³⁸.

En este estudio se obtuvo obliteración completa en 13 pacientes (50%), resultado menor que los de las series de Toronto, Heidelberg, Verona, Pittsburgh y Marseille, y mayor que los de la Clínica Mayo con un sólo procedimiento de radiocirugía. Los volúmenes de lesiones de esta serie son mayores que en las series antes descritas; el volumen y su relación con la obliteración completa en esta serie se estudió dividiendo el volumen en cuatro grupos: menor de 1 cm³, de 1 a 4 cm³, de 4.1 a 10 cm³ y mayor de 10 cm³. El porcentaje de obliteración completa en los diferentes grupos de volumen fue de 15.4% en el grupo de volumen menor a 1 cm³, 38.5% en el grupo de 1 a 4 cm³, y 23.1% en los grupos de 4.1 a 10 cm³ y en el mayor de 10 cm³. No se observó relación entre el volumen y el resultado final de obliteración.

En cuanto a la dosis al isocentro, para todos los casos estudiados la dosis al isocentro y la obliteración completa tienen una relación de dependencia, esto es: $p=0.011$ para 17 Gy, $p=0.018$ en 18 Gy y $p=0.005$ en 19 Gy, utilizando estas dosis como punto de cohorte.

Complicaciones del tratamiento con radiocirugía en MAV de localización profunda

El índice de complicaciones del tratamiento con radiocirugía en MAV profundas es mayor cuando se compara con MAV de otras localizaciones. La incidencia de complicaciones relacionadas con radiación es de 2.4 a 8.4% (mayor que en MAV superficiales)³⁸. En la revisión de Massager, *et al*³⁰, de 46 pacientes con seguimiento mínimo de 2 años, 3 pacientes (6.5%), sufrieron sangrado postratamiento, uno de ellos murió y los otros dos se recuperaron sin déficit. Cinco (8%) de 65 pacientes presentaron déficit relacionados con edema. En otro reporte que describe los resultados de 33 pacientes tratados con *gamma knife*, un paciente (4%) experimentó efectos adversos de radiación, en dos pacientes (8%) ocurrió hemorragia después del tratamiento, con nuevo déficit en un paciente y muerte en otro³¹. En el reporte de Pollock, *et al*³², siete pacientes (12%) presentaron hemorragia postratamiento, 5 pacientes murieron (9%); el riesgo actuarial de hemorragia posterior a radiocirugía fue de 7% para el primer año, 4% para el segundo, 2% para el tercer y cuarto año y 0% después. La incidencia de nuevo déficit y permanente fue de 12%. En 4 (24%) de 17 pacientes se presentó déficit inducido por radia-

ción después un segundo procedimiento de radiocirugía, la incidencia de déficit en pacientes con más de un procedimiento de radiocirugía fue de 18%. Siete (20%) de 35 pacientes con MAV en los ganglios basales o tálamo presentaron déficit permanentes relacionados con radiación, y sólo 2 (12%) de 16 con MAV en tallo cerebral ($p = 0.7$). El riesgo actuarial de complicaciones en relación a radiación a 1, 2 y 5 años después de uno o más procedimientos de radiocirugía fue de 5, 12 y 27% respectivamente. Andrade-Souza³⁸ reporta seis pacientes (14.3) con sangrado posterior a la radiocirugía, tres de ellos murieron, en los otros tres se agregó déficit neurológico en dos.

En nuestro grupo de estudio, la morbi-mortalidad corresponde a lo publicado previamente; de los pacientes con sangrado previo al tratamiento con radiación, 2 (7.6%) presentaron nuevo sangrado, uno (3.8%) después de 34 meses de la radiocirugía, en la actualidad se encuentra sin nuevo déficit neurológico y sin obliteración; y el otro (3.8%) falleció 7 meses después. Dos (7.6%) presentaron edema posradiocirugía, ambos permanecieron asintomáticos, uno de ellos fue tratado con terapia hiperbárica; en ambos casos, se presentó obliteración de la MAV.

CONCLUSIONES

Los características clínicas de los pacientes antes de ser tratados nos muestran la complejidad de las MAV intracraneales de localización profunda y la importancia de la elección de la modalidad terapéutica. Al igual que los reportes existentes en la literatura, la morbi-mortalidad obtenida resulta aceptable al tomar en cuenta la historia natural de ésta entidad. Los resultados de obliteración confirman que la radiocirugía es el tratamiento de elección en este subgrupo de malformaciones. Es necesario continuar con investigaciones en grupos mayores de pacientes que permitan identificar los factores de predicción de éxito terapéutico.

REFERENCIAS

- Steiner L, Leksell L, Greitz T. Stereotaxic radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations: Report of a case. *Acta Chir Scand* 1972;138:459-64.
- Lundsford LD. Vascular malformations. The role of stereotactic radiosurgery in the management of brain vascular malformations, in Alexander E III, Loeffler JS, Lundsford (eds): *Stereotactic radiosurgery*. New York, McGraw Hill Health Professions Division, 1993.
- Lundsford LD, Kondziolka D, Flickinger JC. Stereotactic radiosurgery for arteriovenous malformations of the brain. *J Neurosurg* 1991;75:512-4.
- Friedman WA. Radiosurgery for arteriovenous malformations in Kondziolka D (ed). *Radiosurgery* Vol. 4, Basel: Karger 2002.
- Inoue HK, Tezuka M, Oda O. Optimal radiosurgery dosages for the treatment of arteriovenous malformations in the era of magnetic resonance imaging in Kondziolka D (ed): *Radiosurgery*, Basel: Karger, 2002.
- Ogilvy CS. Radiation therapy for arteriovenous malformations: a review. *Neurosurgery* 1990;26:725-35.
- Brown RD, Wiebers DO, Forbes G. The natural history of unruptured intracranial arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 1988;68:352-7.
- Jessurun GA, Kamphuis DJ, van der Zande FH. Cerebral arteriovenous malformations in The Netherlands Antilles. High prevalence of hereditary hemorrhagic telangiectasia-related single and multiple cerebral arteriovenous malformations. *Clin Neurosurg* 1993;95:193-8.
- Al-Shahi R, Bhattacharya JJ, Currie DG. Prospective, population-based detection of intracranial vascular malformation in adults: the Scottish intracranial vascular malformations study (SIVMS). *Stroke* 2003;34:1163-9.
- Lundsford LD, Kondziolka D, Flickinger JC. Stereotactic radiosurgery for arteriovenous malformations of the brain. *J Neurosurg* 1991;75:512-24.
- Hann PP, Ponce FA, Spetzler RF. Intention-to treat analysis of Spetzler-Martin grades IV and V arteriovenous malformations: natural history and treatment paradigm. *J Neurosurg* 2003;98:3-7.
- ApSimon HT, Reef H, Phadke RV. A population-based study of brain arteriovenous malformation: Long-term treatment outcomes. *Stroke* 2002;33:2794-800.
- Klopfenstein JD, Spetzler RF. Cerebral arteriovenous malformations: when is surgery indicated. *Acta Neurochir (Wien)* 2005;147:693-5.
- Spetzler RF, Hargraves RW, McCormick PW. Relationship to perfusion pressure and size to risk of hemorrhage from arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 1992;76:918-23.
- Nakaji P, Gore P, Spetzler RF. Management of arteriovenous malformations: A surgical perspective. *Neurol India* 2005;53:14-6.
- Zipfel GJ, Bradshaw P, Bova FJ, Friedman WA. Do the morphological characteristics of arteriovenous malformations affect the results of radiosurgery? *J Neurosurg* 2004;101:393-401.
- Lundsford LD, Kondziolka D, Flickinger JC. Stereotactic radiosurgery for arteriovenous malformations of the brain. *J Neurosurg* 1991;75:512-24.
- Steiner L, Lindquist C, Adler JR. Clinical outcome of radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 1992;77:1-8.
- Colombo F, Pozza F, Chierego G. Linear accelerator radiosurgery of cerebral arteriovenous malformations: an update. *Neurosurgery* 1994;34:14-2.
- Anson JA, Spetzler RF. Surgical management of supratentorial arteriovenous malformations. *Neurosurg* 1991;1:160-73.
- Hamilton MG, Spetzler RF. The prospective application of a grading system for arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 1994;34:2-7.
- Spetzler RF, Martin NA. A proposed grading system for arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 1986;65:473-86.
- Crawford PM, West CR, Chadwick DW. Arteriovenous malformations of the brain: natural history in unoperated patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986;49:1-10.
- Davis C, Symon L. The management of cerebral arteriovenous malformations. *Acta Neurochirur* 1985;74:4-11.
- Drake C. Cerebral arteriovenous malformations: considerations for and experience with surgical treatment in 166 cases. *Clin Neurosurg* 1978;26:145-207.
- Luessenhop A, Rosa L. Cerebral arteriovenous malformations:

- Indications for and results of surgery, and the role of intravascular techniques. *J Neurosurg* 1984;60:14-23.
27. Fleetwood IG, Marcellus ML, Levy RP. Analysis of treatment failure after radiosurgery for arteriovenous malformations of the basal ganglia and thalamus: natural history. *J Neurosurg* 2003;98: 747-50.
28. Lawton MT, Hamilton MG, Spetzler RF. Multimodality treatment of deep arteriovenous malformations: thalamus, basal ganglia and brain stem. *Neurosurgery* 1995;37:29-36.
29. Sasaki T, Kurita H, Saito I. Arteriovenous malformations in the basal ganglia and thalamus: Management and results in 101 cases. *J Neurosurg* 1998;88:285-92.
30. Massager N, Regis J, Kondziolka D. Gamma knife radiosurgery for brain stem arteriovenous malformations: a preliminary results. *J Neurosurg* 2000; 93 (suppl 3):102-3.
31. Crocco A. Arteriovenous malformations in the basal ganglia region: gamma knife radiosurgery as the first choice treatment in selected cases. *J Neurourg Sci* 2002;46:43-54.
32. Pollock BE, Gorman DA, Brown PD. Radiosurgery for arteriovenous malformations of the basal ganglia, thalamus, and brainstem. *J Neurosurg* 2004;100:210-214.
33. Friedman WA, Bova FJ, Mendenhall WM. Linear accelerator radiosurgery for arteriovenous malformations: the relationship of size to outcome. *J Neurosurg* 1995;82:180-9.
34. Kjellberg RN, Uemura S, Ushio Y. Bragg-peak proton-beam therapy for arteriovenous malformations of the brain. *N Engl J Med* 1983;309:269-74.
35. de Oliveira E, Tedeschi H, Raso J. Comprehensive management of arteriovenous malformations. *Neurol Res* 1998;20:673-83.
36. Heros RC, Korosue K, Diebold PM. Surgical excision of cerebral arteriovenous malformations: late results. *Neurosurgery* 1990; 26:570-8.
37. Paulsen RD, Steinberg GK, Norbash AM. Embolization of basal ganglia and thalamic arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 1999;44:991-7.
38. Andrade-Souza YM, Zadeh G, Tsao MN. Radiosurgery for basal ganglia, internal capsule, and thalamus arteriovenous malformation: Clinical outcome. *Neurosurgery* 2005;56:5664.
39. Moreno-Jiménez S, Celis MA. Intracranial arteriovenous malformations treated with linear accelerator-based conformal radiosurgery: clinical outcome and prediction of obliteration. *Surg Neurol* 2007;67:487-92.
40. Zabel-Du Bois A, Milker-Zabel S, Huber P. Stereotactic linac-based radiosurgery in the treatment of cerebral arteriovenous malformations located deep, involving corpus callosum, motor cortex, or brainstem. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2006; 64:1044-8.