

TÍTULO DE TESIS DOCTORAL:

# Radiocirugía *Gamma Knife* en el tratamiento de cavernomas de alto riesgo quirúrgico:

Impacto sobre tasa de sangrado anual y factores  
predictivos en serie de 95 casos.

---

**Remedios López Serrano**

Dirigida por:

**Dr. Roberto Martínez Álvarez**

Tutorizada por:

**Prof. Jesús Vaquero Crespo**

TÍTULO DE TESIS DOCTORAL:

**Radiocirugía *Gamma Knife* en el tratamiento de cavernomas de alto riesgo quirúrgico:**

Impacto sobre tasa de sangrado anual y factores predictivos en serie de 95 casos.

---

**Autor: Remedios López Serrano**

**Dirigida por: Dr. Roberto Martínez Álvarez**

**Tutorizada por: Prof. Jesús Vaquero Crespo**

Firma de Tribunal calificador:

Firma:

Presidente: Dr. Fernando Gilsanz Rodríguez

Secretario: Dr. Gregorio Rodríguez Boto

Vocal 1: Dr. José Manuel del Pozo García

Vocal 2: Dra. Nuria Elena Martínez Moreno

Vocal 3: José Manuel Ortega Zufiría

Calificación:

*A mi familia,  
especialmente a mi pequeña Lucía.*

## Agradecimientos:

En primer lugar, quiero expresar mi más sincera gratitud hacia Roberto Martínez, mi director y Jesús Vaquero, mi tutor. Nada de lo realizado, hubiese sido posible sin su supervisión, paciencia y dedicación. Así como la ayuda incondicional de Elena Kusak, Nuria Martínez y José Ortega, que siempre han estado disponibles ante mis dudas o requerimientos a lo largo de este periodo. Igualmente, agradecer a José Manuel del Pozo, a José María de Campos, en nuestra memoria, y a Juan Carlos Gómez-Angulo, así como al resto del servicio de neurocirugía del Hospital de Getafe, por el ánimo constante hacia la culminación de esta tesis doctoral tras este largo camino. Finalmente, también agradecer la ayuda indispensable de Alicia Quirós en la realización e interpretación del análisis estadístico de este trabajo.

A toda mi familia, especialmente a mis padres, que han inculcado en mí, los sentimientos más nobles desde mi más tierna niñez, de bondad, responsabilidad, y honradez. Por posibilitarme todo aquello que no os fue posible alcanzar por las circunstancias del momento. Por estar siempre a mi lado, de la forma más incondicional y abnegada imaginable. Por vuestro amor. Gracias.

A Manuel, mi compañero. Por tu aliento y comprensión en mis momentos de flaqueza y frustración. Por tu ayuda incondicional desde el primer momento. Por posibilitar que este viaje onírico continúe y nos lleve hacia esa felicidad, si cabe, aún más infinita con nuestra pequeña Lucía.

## Tabla de contenidos:

<b>ÍNDICE DE TABLAS .....</b>	<b>11</b>
<b>ÍNDICE DE FIGURAS.....</b>	<b>13</b>
<b>ÍNDICE DE ABREVIATURAS.....</b>	<b>15</b>
<b>RESUMEN .....</b>	<b>17</b>
<b>CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN Y ASPECTOS GENERALES .....</b>	<b>21</b>
1.1. ANATOMÍA PATOLÓGICA: .....	24
1.1.1. <i>Ultraestructura:</i> .....	26
1.2. BIOLOGÍA MOLECULAR: .....	26
1.3. GENÉTICA: .....	28
1.4. EPIDEMIOLOGÍA, MANIFESTACIONES CLÍNICAS E HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD: 30	
1.4.1. <i>Epidemiología</i> .....	30
1.4.2. <i>Manifestaciones clínicas</i> .....	30
1.4.3. <i>Historia Natural y Clasificación:</i> .....	31
1.4.4. <i>Riesgo de sangrado</i> .....	35
1.5. DIAGNÓSTICO RADIOLÓGICO: .....	38
<b>CAPÍTULO 2. OPCIONES TERAPÉUTICAS .....</b>	<b>41</b>
2.1. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO: .....	43
2.1.1. <i>Cavernomas superficiales: Localización cortico-subcortical</i> .....	43
2.1.2. <i>Cavernomas en localizaciones profundas:</i> .....	45
2.1.2.1. Cavernomas de tálamo y ganglios de la base: .....	46
2.1.2.2. Cavernomas de tronco del encéfalo: .....	48
2.1.3. <i>Conclusiones</i> .....	51
2.2. RADIOCIRUGÍA: .....	52
<b>CAPÍTULO 3. RADIOCIRUGÍA .....</b>	<b>53</b>
3.1. RADIOCIRUGÍA: GENERALIDADES. ....	55
3.1.1. <i>Historia de la radiocirugía</i> .....	55
3.1.2. <i>Radiocirugía Gamma Knife</i> .....	56
3.2. RADIOCIRUGÍA: MALFORMACIONES ARTERIO-VENOSAS (MAV) .....	61
3.3. RADIOCIRUGÍA: CAVERNOMAS.....	64
<b>CAPÍTULO 4. OBJETIVOS DEL ESTUDIO.....</b>	<b>71</b>
<b>CAPÍTULO 5. PACIENTES Y MÉTODOS .....</b>	<b>75</b>
5.1. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	77
5.2. DEFINICIONES EMPLEADAS .....	77
5.2.1. <i>Hemorragia o sangrado:</i> .....	77
5.2.2. <i>Resangrado:</i> .....	77
5.2.3. <i>Síntomas pre-tratamiento:</i> .....	78
5.2.4. <i>Cavernoma de alto riesgo quirúrgico:</i> .....	78
5.2.5. <i>Tasa de sangrado pre-tratamiento (paciente/año):</i> .....	78
5.2.6. <i>Tasa de sangrado post-tratamiento (paciente/año)</i> .....	79
5.2.7. <i>Periodo de latencia (PL)</i> .....	79
5.2.8. <i>Efectos adversos post-radiación (EAP)</i> .....	79
5.3. ESTUDIO DIAGNÓSTICO .....	79
5.4. ESTRATEGIA TERAPÉUTICA .....	80
5.5. RECOGIDA DE DATOS Y SEGUIMIENTO .....	81

5.6.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	82
<b>CAPÍTULO 6. RESULTADOS.....</b>		<b>85</b>
6.1.	DISTRIBUCIÓN DE LA MUESTRA:.....	87
6.2.	DOSIMETRÍA Y OTROS DETALLES DE TRATAMIENTO: .....	90
6.3.	TASA DE SANGRADO PRE-TRATAMIENTO: .....	91
6.4.	SEGUIMIENTO POST-TRATAMIENTO: .....	93
6.4.1.	<i>Tasa de sangrado post-tratamiento, déficit neurológico secundario y posibles factores relacionados con el sangrado:.....</i>	<i>93</i>
6.4.2.	<i>Efectos adversos post-radiación (EAP):.....</i>	<i>100</i>
6.4.3.	<i>Reducción del volumen del cavernoma:.....</i>	<i>102</i>
6.4.4.	<i>Situación funcional de los pacientes: .....</i>	<i>105</i>
6.4.5.	<i>Mortalidad post-tratamiento:.....</i>	<i>107</i>
6.4.6.	<i>Lesiones de novo: .....</i>	<i>107</i>
<b>CAPÍTULO 7. DISCUSIÓN .....</b>		<b>109</b>
7.1.	TASA DE SANGRADO ANUAL: .....	111
7.2.	EAP (EAP) .....	121
7.3.	REDUCCIÓN POST-TRATAMIENTO DEL TAMAÑO DEL CAVERNOMA: .....	124
7.4.	MICROCIRUGÍA COMO TRATAMIENTO DE ELECCIÓN DE LOS CAVERNOMAS:.....	124
7.5.	DEBILIDADES DEL ESTUDIO:.....	126
<b>CAPÍTULO 8. CONCLUSIONES.....</b>		<b>127</b>
8.1.	OBJETIVOS PRINCIPALES:.....	129
8.1.1.	<i>Seguridad del tratamiento:.....</i>	<i>129</i>
8.1.2.	<i>Reducción de tasa de sangrado anual post-tratamiento:.....</i>	<i>130</i>
8.2.	OBJETIVOS SECUNDARIOS: .....	130
8.2.1.	<i>Factores predictivos de reducción del tamaño del cavernoma:.....</i>	<i>130</i>
8.2.2.	<i>Factores predictivos de sangrado post-tratamiento: .....</i>	<i>131</i>
8.2.3.	<i>Factores predictivos de EAP.....</i>	<i>131</i>
8.2.4.	<i>Identificación de volumen de tratamiento más adecuado:.....</i>	<i>132</i>
8.2.5.	<i>Rango terapéutico en la dosis de cobertura:.....</i>	<i>132</i>
8.3.	HIPÓTESIS OPERATIVAS:.....	133
8.3.1.	<i>Seguridad de la radiocirugía GKN en el tratamiento de cavernomas:.....</i>	<i>133</i>
8.3.2.	<i>Eficacia del tratamiento GKN de cavernomas de alto riesgo quirúrgico:.....</i>	<i>133</i>
8.4.	PROPUESTA DE ESTUDIO EUROPEO MULTICÉNTRICO EN CENTROS GAMMA KNIFE:.....	134
8.4.1.	<i>Diseño.....</i>	<i>135</i>
8.4.2.	<i>Inclusión.....</i>	<i>135</i>
8.4.2.1.	<i>Estudio retrospectivo:.....</i>	<i>135</i>
8.4.2.2.	<i>Estudio prospectivo:.....</i>	<i>135</i>
8.4.3.	<i>Criterios de exclusión de estudio retrospectivo:.....</i>	<i>135</i>
8.4.4.	<i>Definiciones:.....</i>	<i>136</i>
8.4.5.	<i>Estimación de muestra para estudio prospectivo:.....</i>	<i>136</i>
8.4.6.	<i>Confidencialidad y análisis estadístico.....</i>	<i>136</i>
8.4.7.	<i>Conclusiones: .....</i>	<i>137</i>
<b>ANEXOS .....</b>		<b>139</b>
	ANEXO I.....	141
	ANEXO II .....	143
	ANEXO III.....	145
	ANEXO IV .....	151
<b>BIBLIOGRAFÍA: .....</b>		<b>155</b>

## Índice de Tablas

TABLA 1.4.1 CLASIFICACIÓN RADIOLÓGICA CON PODER PREDICTIVO (ZABRAMSKI ET AL.) .....	33
TABLA 1.4.2 ESTUDIOS SOBRE HISTORIA NATURAL DE LOS CAVERNOMAS INTRACRANEALES.....	36
TABLA 2.1.1 SERIES QUIRÚRGICAS DE CAVERNOMAS PROFUNDOS (INCLUYE TRONCO, GANGLIOS BASALES Y TÁLAMO).....	46
TABLA 2.1.2 SERIES QUIRÚRGICAS EXCLUSIVAS DE CAVERNOMAS DE TRONCO. ....	49
TABLA 3.3.1 RESUMEN DE SERIES RADIOQUIRÚRGICAS MÁS IMPORTANTES.....	69
TABLA 6.1.1 DESCRIPCIÓN DE POBLACIÓN ESTUDIADA, EN CONJUNTO Y EN ESTRATOS, EN FUNCIÓN DEL SANGRADO POST-TRATAMIENTO.....	88
TABLA 6.3.1 TIPOS DE SANGRADO SEGÚN EXTENSIÓN HEMORRÁGICA.....	91
TABLA 6.3.2 ANÁLISIS UNIVARIANTE Y REGRESIÓN MÚLTIPLE PARA SANGRADO PRE-TRATAMIENTO.....	93
TABLA 6.4.1 PACIENTES CON SÍNTOMAS/COMPLICACIONES POST-TRATAMIENTO RELACIONADOS CON SANGRADO TRAS PL (1 CASO).....	95
TABLA 6.4.2 PACIENTES CON SÍNTOMAS/COMPLICACIONES POST-TRATAMIENTO RELACIONADOS CON SANGRADO DURANTE EL PL (4 CASOS).....	95
TABLA 6.4.3 ANÁLISIS UNIVARIANTE Y REGRESIÓN MÚLTIPLE PARA SANGRADO POST-TRATAMIENTO. ....	99
TABLA 6.4.4 PACIENTES CON SÍNTOMAS/COMPLICACIONES POST-TRATAMIENTO NO RELACIONADOS CON SANGRADO (7 CASOS). ....	100
TABLA 6.4.5 ANÁLISIS UNIVARIANTE Y REGRESIÓN MÚLTIPLE PARA EAP. ....	102
TABLA 6.4.6 ANÁLISIS UNIVARIANTE Y REGRESIÓN MÚLTIPLE PARA REDUCCIÓN DE CAVERNOMA. ....	103
TABLA 6.4.7 ANÁLISIS UNIVARIANTE Y REGRESIÓN MÚLTIPLE PARA KARNOFSKY POST-TRATAMIENTO.....	106
TABLA 7.1.1 TASA DE SANGRADO EN SERIES SOBRE HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD EN PACIENTES SINTOMÁTICOS.....	113
TABLA 7.1.2 COMPARACIÓN DE NUESTRO ESTUDIO CON PRINCIPALES SERIES DE LA LITERATURA RECIENTE. ....	115
TABLA 0.1 TABLA DE VARIABLES PROPUESTA PARA RECOGIDA DE DATOS DE PROYECTO EUROPEO. ....	151

## Índice de Figuras

FIG. 1.1.1 PREPARACIÓN EN HEMATOXILINA-EOSINA 20X QUE MUESTRA ESTRUCTURA COMPLEJA MACROSCÓPICA DE UN CAVERNOMA. <sup>31</sup> .....	25
FIG. 1.1.2 SECCIÓN TRANSVERSAL DE LESIÓN QUE MUESTRA ESTRUCTURA CAVERNOMATOSA CON ASOCIACIÓN DE TROMBOS SANGUÍNEOS. <sup>31</sup> .....	25
FIG. 1.1.3 MACRÓFAGOS CARGADOS DE DERIVADOS DE HEMOSIDERINA A NIVEL DE MARGEN PERIFÉRICO DE LESIÓN CAVERNOMATOSA. <sup>31</sup> .....	26
FIG. 1.5.1 RM CRANEAL QUE MUESTRA IMAGEN TÍPICA EN SAL Y PIMIENTA EN CAVERNOMA PARA-HIPOCAMPAL CON SANGRADO RECIENTE, CALCIO Y EDEMA PERILESIONAL PATENTE. SECUENCIA T1, T2 Y ECO-GRADIENTE RESPECTIVAMENTE. ....	39
FIG. 1.5.2 RM CRANEAL EN SECUENCIA ECO-GRADIENTE QUE MUESTRA IMAGEN TÍPICA DE ENFERMEDAD FAMILIAR CON CAVERNOMATOSIS MÚLTIPLE. ....	39
FIG. 3.3.1 MUESTRA ANATOMOPATOLÓGICA, CON TRICRÓMICO DE MASSON, EN LA QUE SE EVIDENCIA OBLITERACIÓN DEL 75% DEL CAVERNOMA EXTIRPADO QUIRÚRGICAMENTE POR STEINER, TRAS TRATAMIENTO CON GAMMA KNIFE 5 AÑOS ANTES. LAS PRUEBAS DE IMAGEN NO MOSTRABAN CAMBIOS EN TALLA DE LA LESIÓN. <sup>118</sup> .....	64
FIG. 6.1.1 SÍNTOMAS PRE-TRATAMIENTO PRESENTADOS POR LOS PACIENTES DE LA SERIE (PORCENTAJE)....	88
FIG. 6.1.2 GRÁFICO DE BARRAS QUE MUESTRA DISTRIBUCIÓN POR EDAD Y SEXO. ....	89
FIG. 6.1.3 DISTRIBUCIÓN DE CAVERNOMAS POR LOCALIZACIÓN.....	89
FIG. 6.2.1 RELACIÓN ENTRE DOSIS DE COBERTURA (Gy), VOLUMEN DE TRATAMIENTO (MM <sup>3</sup> ) Y DIFERENTES COMPLICACIONES POST-TRATAMIENTO. ....	91
FIG. 6.3.1 ANÁLISIS DE LA EDAD DE SANGRADO MEDIANTE CURVA DE KAPLAN-MEIER. ....	92
FIG. 6.4.1 GRÁFICO QUE MUESTRA DIFERENTES TASAS DE SANGRADO: PRE-TRATAMIENTO Y POST-TRATAMIENTO, ANTES Y DESPUÉS DE PERIODO DE LATENCIA.....	94
FIG. 6.4.2 CURVA ROC DE DOSIS PARA SANGRADO. ....	96
FIG. 6.4.3 CURVA ROC DE VOLUMEN PARA SANGRADO. ....	97
FIG. 6.4.4 GRÁFICO DE DISPERSIÓN QUE MUESTRA DIFERENTES DOSIS DE COBERTURA EMPLEADAS Y VOLUMENES TRATADOS. EN EL MISMO, SE OBSERVA QUE TODOS LOS SANGRADOS SE PRODUCERON EN PACIENTES TRATADOS CON DOSIS MENORES O IGUALES A 12 Gy. ....	98
FIG. 6.4.5 GRÁFICO DE DISPERSIÓN QUE MUESTRA DIFERENTES DOSIS DE COBERTURA EMPLEADAS Y VOLÚMENES TRATADOS. EN EL MISMO, PODEMOS APRECIAR MAYOR NÚMERO DE EAP A PARTIR DE 12 Gy. ....	101
FIG. 6.4.6 EJEMPLO DE REDUCCIÓN DE VOLUMEN TRAS 5 AÑOS DE SEGUIMIENTO POST-TRATAMIENTO. SE MUESTRA IMAGEN DE PLANIFICACIÓN, RM CRANEAL PRE-TRATAMIENTO Y RM CRANEAL POST-TRATAMIENTO A LOS 5 AÑOS.....	104
FIG. 6.4.7 EJEMPLO DE REDUCCIÓN DE VOLUMEN TRAS 2 AÑOS DE SEGUIMIENTO POST-TRATAMIENTO. SE MUESTRA IMAGEN DE PLANIFICACIÓN, RM CRANEAL PRE-TRATAMIENTO Y RM CRANEAL POST-TRATAMIENTO A LOS 2 AÑOS.....	105
FIG. 7.1.1 FORESPLOT QUE CONSIDERA ESTUDIOS PUBLICADOS CON TASA DE SANGRADO POST-TRATAMIENTO EN LA QUE SE REPRESENTA EL RESULTADO DE NUESTRO ESTUDIO EN BARRA VERTICAL, SIENDO EL ROMBO LA DOSIS MEDIA ESTIMADA (1,24%). ....	119
FIG. 7.1.2 FORESPLOT EN EL QUE SE MUESTRAN LAS TASAS DE SANGRADO ANUAL, INCLUYENDO NUESTRO ESTUDIO EN ÚLTIMO LUGAR, SIENDO EL ROMBO LA DOSIS MEDIA ESTIMADA (0,97%). ....	120
FIG. 7.1.3 GRÁFICO QUE MUESTRA RESULTADOS DE META-REGRESIÓN QUE RELACIONA LA TASA DE SANGRADO POST-TRATAMIENTO CON LAS DOSIS DE COBERTURA EMPLEADA. EL MISMO, MUESTRA LA RELACIÓN, INVERSAMENTE PROPORCIONAL, QUE PRESENTAN EL SANGRADO Y LA DOSIS DE COBERTURA.....	121
FIG. 7.2.1 GRÁFICO QUE MUESTRA RESULTADOS DE META-REGRESIÓN QUE RELACIONA LA INCIDENCIA DE EAP CON LA DOSIS DE COBERTURA EMPLEADA. EL MISMO, MUESTRA LA RELACIÓN, DIRECTAMENTE PROPORCIONAL, QUE PRESENTAN LOS EAP Y LA DOSIS DE COBERTURA. ....	123
FIG. 0.1 PLANIFICACIÓN GAMMA KNIFE, CON UNIDAD ANTIGUA, DE PACIENTE CON CAVERNOMA PROTUBERANCIAL, TRATADO CON 10 Gy DE DOSIS DE COBERTURA, QUE PRESENTÓ SANGRADO A LOS 60 MESES DE TRATAMIENTO. ....	145



FIG. 0.2 PLANIFICACIÓN GAMMA KNIFE DE PACIENTE CON CAVERNOMA BULBAR, TRATADO CON 11GY DE DOSIS DE COBERTURA, QUE PRESENTÓ SANGRADO A LOS 12 MESES DE TRATAMIENTO. ....	146
FIG. 0.3 PLANIFICACIÓN GAMMA KNIFE DE CAVERNOMA TALÁMICO, TRATADO CON 11GY DE DOSIS DE COBERTURA, QUE PRESENTÓ SANGRADO A LOS 36 MESES TRAS EL TRATAMIENTO.....	147
FIG. 0.4 PLANIFICACIÓN GAMMA KNIFE DE CAVERNOMA TALÁMICO, TRATADO CON 11 GY DE DOSIS DE COBERTURA, QUE PRESENTÓ SANGRADO A LOS 12 MESES TRAS EL TRATAMIENTO.....	148
FIG. 0.5 PLANIFICACIÓN GAMMA KNIFE DE CAVERNOMA TALÁMICO, TRATADO CON 12 GY DE DOSIS DE COBERTURA, QUE PRESENTÓ SANGRADO A LOS 12 MESES DEL TRATAMIENTO.....	149

## Índice de Abreviaturas

ADN: Ácido desoxirribonucleico  
ADV: Anomalía del desarrollo venoso  
AOP: Años de observación por paciente  
ARNm: Ácido ribonucleico mensajero  
CCM1: Mutación alélica del gen KRIT1  
CCM2: Mutación alélica del gen MG4607  
CCM3: Mutación alélica de gen de cromosoma 3q  
CISS: Eco de gradiente de tejido estacionario coherentes  
 $D_i(P)$ : Dosis en cualquier punto  
DCM: Dosis de cobertura media  
EAP: Efectos adversos post-radiación  
Ed: Edad del paciente  
FGF-2: Factor de crecimiento fibroblástico tipo 2  
FLT-1: Receptor tipo 1 de factor de crecimiento vascular  
 $e^{-ud}$ : Factor corrector de atenuación del rayo  
ERM: Escala de Ranking Modificada  
Gy: Unidad en Gray  
HDV: Histograma dosis volumen  
IG: Índice de gradiente  
IC: Índice de conformidad  
ICAP: Dominio asociado a proteína integrina citoplasmática  
 $INV^2$ : Factor corrector de la distancia del objetivo a la fuente  
KDR: Receptor tipo 2 de factor de crecimiento vascular  
LINAC: Acelerador lineal de rayos X  
MAV: Malformación arterio-venosa  
M/m: Morbi-mortalidad  
MP-RAGE: Adquisición rápida con magnetización previa  
N: Número de pacientes  
NA: No aplicado/a  
OAR: Factor corrector de dosis desde axis inicial  
OF: Factor de corrección de talla del colimador  
PC: Par craneal  
PL: Periodo de latencia  
REML: *Restricted maximum likelihood*  
RC: Tipo de radiocirugía

RGK: Radiocirugía *Gamma Knife*

RM: Resonancia magnética

RT: Radioterapia

Retrosp.: Retrospectivo

SM: Seguimiento medio en meses

TC: Tomografía computarizada

TEK: Receptor de tirosin-kinasa)

TSPL: Tasa de sangrado en periodo de latencia

TSPOST: Tasa de sangrado post-tratamiento

TSPPRE: Tasa de sangrado pre-tratamiento

### Introducción

Los cavernomas son lesiones vasculares relativamente frecuentes que pueden afectar al 0,37-0,5% de la población general. Su historia natural continúa siendo desconocida en la actualidad. Este hecho ha conducido a la exploración de nuevas opciones terapéuticas en casos complejos, considerados de alto riesgo quirúrgico. El empleo de la radiocirugía como tratamiento de estas lesiones se considera controvertido en la actualidad.

### Objetivos

El propósito de este trabajo es aportar nueva información sobre la efectividad y la seguridad de la radiocirugía en el tratamiento de los cavernomas de alto riesgo quirúrgico.

### Métodos

Se realizó un estudio clínico observacional de un único brazo, de cavernomas sintomáticos de alto riesgo quirúrgico, tratados con radiocirugía *Gamma Knife* entre 1994 y 2014. Se llevó a cabo un análisis retrospectivo de los datos previos a 2011 y un seguimiento clínico prospectivo, con control radiológico periódico de los pacientes tratados, quedando los datos reflejados en una base de datos actualizada. Se realizó análisis descriptivo de los resultados obtenidos y posteriormente estudio de inferencia estadística. Las variables cualitativas fueron comparadas mediante el test de *Fisher* o test  $X^2$ , y en el caso pareado, test de *Mc Nemar*. Las variables continuas fueron comparadas con test *t-student* o *Mann Whitney*, de acuerdo a la normalidad de su distribución. La relación entre variables continuas se estudió mediante el test de correlación de coeficiente de *Pearson* ( $r$ ) o *Spearman* ( $\rho$ ). El test *Log-rank* se llevó a cabo para el análisis de supervivencia, junto con la *regresión de Cox*, describiendo los datos con curvas de *Kaplan-Meier*. Las covariables para los modelos de regresión múltiple, lineal y logística, se eligieron utilizando el criterio de información de *Akaike* para todos los posibles modelos, considerando, en los mismos, aquellas covariables

cuyo p-valor fuera menor a 0,20 en el análisis univariante. Finalmente, se realizó un metaanálisis de los resultados obtenidos en la literatura, con efectos aleatorios, en el que la varianza entre estudios se estimó mediante el método *REML* (*restricted maximum likelihood*). Para medir la heterogeneidad entre las series, se empleó el *test-Q* y se reportó el índice  $I^2$ . Se empleó la *meta-regresión* para el análisis de asociación entre variables.

## **Resultados**

La distribución por sexo fue de 58 mujeres y 37 hombres. La media de edad, a fecha de tratamiento, fue 40 años. Por localización de la lesión, la serie presentó 76 cavernomas en áreas profundas, 64 cavernomas de tronco y 12 cavernomas de tálamo/ganglios basales. Diecinueve cavernomas se situaron en áreas elocuentes hemisféricas. El volumen medio de las lesiones fue de 1570mm<sup>3</sup>. La dosis media de cobertura empleada fue de 11,87 Gy y la dosis media máxima fue de 19,56 Gy. Todos los pacientes presentaron, al menos un sangrado sintomático de forma previa al tratamiento. El tiempo medio de seguimiento de la serie fue de 78 meses. El seguimiento mediante RM craneal reveló reducción de la lesión en 39 cavernomas. La disrupción capsular fue un factor predictivo de sangrado pre-tratamiento (p-valor=0,000). La tasa anual de sangrado fue de 3,06% durante el periodo de latencia, pasando posteriormente al 0,16% (p-valor=0,004). Cuatro pacientes presentaron nuevos déficits neurológicos focales y tres pacientes presentaron cefalea secundaria a edema post-radiación. Todos presentaron recuperación completa de sus síntomas. En el análisis descriptivo, la tasa de sangrado pareció incrementarse en los pacientes tratados con dosis de cobertura más bajas. El modelo de *regresión múltiple* mostró asociación estadísticamente significativa entre la dosis de cobertura y el sangrado post-tratamiento (p-valor=0,03). Se identificó el intervalo entre 11 y 12 Gy como el rango de dosis terapéutica más adecuado en nuestra serie de pacientes. No se evidenció asociación estadísticamente significativa entre volumen y sangrado mediante este método (p-valor=0,13). La reducción volumétrica de la lesión se relacionó con la edad (p-valor= 0,04) y la dosis máxima empleada (p-valor=0,028). El volumen y la dosis de cobertura presentaron una correlación moderada con los efectos adversos post-radiación (EAP) ( $\rho=-0.260$ , p-valor=0,01). *El modelo de regresión*

*múltiple* no evidenció relación estadísticamente significativa entre los EAP y la dosis prescrita, localización en tronco ni historia de múltiples sangrados.

### **Conclusiones**

La dosis de cobertura fue identificada como factor predictivo de sangrado post-tratamiento en el análisis de *regresión múltiple* (p-valor=0,03). El empleo de dosis de cobertura inferiores pareció relacionarse con la falta de respuesta al tratamiento en nuestro trabajo. El análisis estadístico de los resultados obtenidos en la literatura, mediante *meta-regresión*, evidencia una asociación estadística moderada ( $\beta=-0,36$ , p-valor=0,13). En el análisis descriptivo de nuestros resultados, se observó una posible asociación entre el empleo de dosis de cobertura elevadas y la aparición de EAP. El análisis multivariante no confirmó esta relación con suficiente evidencia. Este resultado podría estar sesgado debido al escaso número de EAP de nuestra serie y el empleo de dosis de cobertura inferiores respecto a otros estudios. En el análisis mediante *meta-regresión* del conjunto de estudios publicados, el empleo de dosis de cobertura elevadas fue un factor predictivo de EAP ( $\beta=2,77$ , p-valor=0,004). Aunque no es posible cuantificar la eficacia de la radiocirugía en el tratamiento de los cavernomas y el riesgo de sangrado de estas lesiones puede variar a lo largo de la historia natural de la enfermedad, podemos observar una aparente reducción de la tasa de sangrado anual. La planificación conformacional milimétrica, con dosis de cobertura inferiores a las inicialmente empleadas, parece estar en relación con el incremento de la seguridad de la terapia en las series más recientes. En el momento actual, se está desarrollando un proyecto europeo que coordine un estudio retrospectivo multicéntrico con unificación de criterios, como primer paso hacia un futuro diseño prospectivo que permita obtener un mayor nivel de evidencia científica.

*Áreas de clasificación de la UNESCO:*

321308 Ciencias médicas/ Cirugía/ Neurocirugía

## Capítulo 1. Introducción y aspectos generales

La prevalencia de los cavernomas o malformaciones cavernomatosas se estima según diferentes estudios entre 0,1-0,8% de la población general.<sup>1-8</sup> Su forma más frecuente es la esporádica pero mantiene un 30% de casos familiares con herencia autosómica dominante y penetrancia variable (desarrollo de lesiones múltiples que parecen tener mayor prevalencia en la raza latinoamericana).<sup>9</sup> Un 26-50% de los pacientes, por tanto, poseen lesiones múltiples típicas de los casos familiares, que también pueden presentarse en los casos esporádicos.<sup>6,7,9</sup>

La localización más frecuente de estas lesiones es la supratentorial (80%), más frecuentemente en regiones cortico-subcorticales, con predisposición a afectar a región rolándica, seguida de la fosa posterior (15%), afectando mayormente a tronco, sobre todo a protuberancia, y médula espinal (5%), y, pudiendo afectar, incluso, a cuerpos vertebrales y espacio epidural. Estos porcentajes parecen proporcionales al volumen de cada cavidad. Son excepcionales las lesiones que afecten a espacios extra-axiales como ventrículos, nervios craneales, duramadre, región paraselar u otras localizaciones extra-cerebrales.<sup>10, 11</sup> Las lesiones localizadas en áreas altamente elocuentes parecen ser más agresivas. Este hecho puede deberse, sin embargo, a que estas localizaciones generan síntomas con tamaños menores y sangrados más pequeños, por lo que se diagnostican más precozmente.<sup>4, 12, 13</sup>

Su etiología se creía congénita, sin embargo, con el desarrollo de la resonancia magnética (RM) craneal se objetivó su aparición *de novo* tanto en casos esporádicos como familiares, persistiendo una mayor frecuencia en estos últimos y quedando patente su origen genético. También se ha observado una tendencia a desarrollar mayor número de cavernomas, a medida que avanza la edad. Este hecho refuerza la teoría de la aparición *de novo* de estas lesiones a lo largo de la vida del paciente.<sup>14</sup> En otras ocasiones, se ha relacionado con el tratamiento previo con quimioterapia, radioterapia, con el embarazo y con biopsias previas. La infección por polizona-virus en ratón de laboratorio se ha relacionado, también, con la aparición tumores de tipo endotelial, incluidos cavernomas.<sup>15</sup> Por otro lado, también se ha descrito su asociación a otras entidades oncológicas, como los gliomas.<sup>16</sup>



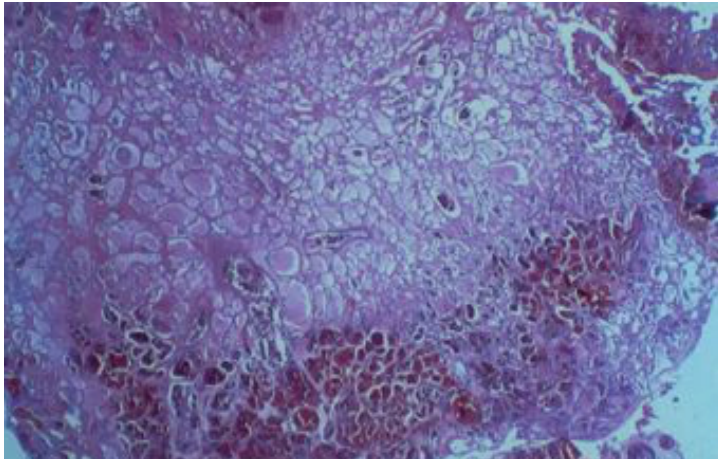
## 1.1. Anatomía Patológica:

Estas lesiones fueron descritas por primera vez por Luschka en 1853<sup>17</sup> y posteriormente, de forma más detallada, por Virchow en 1863.<sup>18</sup> En el transcurso del tiempo se fue pasando por varias nomenclaturas (hemangioma, angioma cavernoso), hasta llegar a la determinación actual de malformación cavernomatosa o cavernoma.

Primero McCormick y, posteriormente, Russell y Rubinstein describieron histológicamente los diferentes tipos de malformaciones vasculares, definiendo los cavernomas como proliferaciones vasculares cavernomatosas muy frágiles con características de vasos sanguíneos maduros.<sup>19, 20</sup> Constituyen lesiones bien circunscritas con aspecto en *sal y pimienta* o *morera*, cuyo tamaño oscila entre pocos milímetros a varios centímetros.<sup>21</sup> Estas estructuras se dividen en espacios multilobulados con sangre en diferentes estadios evolutivos y trombos en su interior (**Fig. 1.1.1 y Fig. 1.1.2**). Las finas paredes vasculares están entrelazadas con hilos de fibrina. Son entidades extra-axiales que presentan una interfase con el cerebro con depósitos de derivados de hemosiderina y alta población de macrófagos rodeada por un área de gliosis reactiva. En grandes lesiones también se pueden objetivar calcificaciones.<sup>22</sup>

Las malformaciones cavernomatosas pueden asociarse a otros tipos de malformaciones vasculares hasta en un 10-30% de los casos.<sup>23-25</sup> A diferencia de las malformaciones arterio-venosas, los cavernomas no presentan vasos de alto flujo ni presentan hemorragias tipo apoplejía. Los casos esporádicos pueden estar asociados a angiomas venosos constituyendo así entidades mixtas, sin embargo, esto es raro en la enfermedad familiar. Estas asociaciones a anomalías del drenaje venoso se objetivan frecuentemente en la cirugía, aunque, a veces, no sean patentes en estudio radiológico y pueden encontrarse hasta en un 18% de los casos.<sup>13, 26</sup> También está descrita en la literatura su asociación a telangiectasias capilares, llegando incluso a sugerirse una etiopatogenia común.<sup>27</sup> La diferenciación entre malformaciones puras y mixtas puede ser una vía de investigación futura para dilucidar la etiopatogenia e historia natural de las malformaciones vasculares.<sup>28</sup>

Los cavernomas se constituyen por entramados vasculares complejos de tamaño variable que, a diferencia de los capilares, están delimitados por una única capa de endotelio sin asociar membrana basal ni contener elastina ni capa muscular. Tan sólo se pueden apreciar zonas de engrosamiento colágeno y calcificaciones en algunos casos.<sup>29</sup> Normalmente no se introducen en el parénquima cerebral, a diferencia de las telangiectasias.<sup>30</sup>

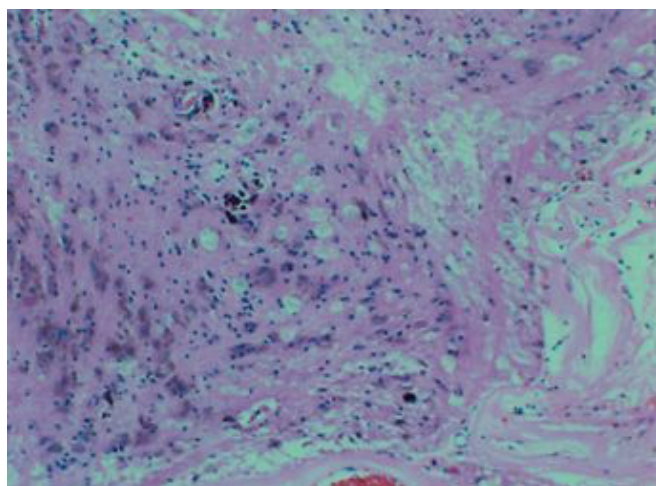


*Fig. 1.1.1* Preparación en hematoxilina-eosina 20x que muestra estructura compleja macroscópica de un cavernoma.<sup>31</sup>

*Fig. 1.1.2* Sección transversal de lesión que muestra estructura cavernomatosa con asociación de trombos sanguíneos.<sup>31</sup>

### 1.1.1. Ultraestructura:

Los cavernomas, normalmente, contienen sangre o trombos en su interior. Están rodeados de una única capa de endotelio separada por una capa amorfa de colágeno del tejido cerebral. Carecen de *tight junctions* y de matriz subendotelial.<sup>30</sup> A nivel de la lámina basal, expresan más cantidad de fibronectina que los vasos sin patología y que las malformaciones arterio-venosas, existiendo, por otro lado, carencia de laminina. El colágeno IV se presenta únicamente en el subendotelio asociando pequeños focos de colágeno III. La composición en músculo liso ha sido estudiada minuciosamente, encontrando miosina y actina solamente a nivel de la matriz subendotelial, sin reconocerse capas musculares organizadas.<sup>32</sup> La expresión de actina específica de músculos liso se encuentra ausente. Se objetivan depósitos de hemosiderina cerca de la lámina basal y ausencia de procesos de astrocitarios. Se evidencia, con frecuencia, un margen externo compuesto por macrófagos cargados con hemosiderina y tejido gliótico periférico ( **Fig. 1.1.3**).



*Fig. 1.1.3* Macrófagos cargados de derivados de hemosiderina a nivel de margen periférico de lesión cavernomatosa.<sup>31</sup>

### 1.2. Biología molecular:

Los cavernomas constituyen lesiones en forma de conductos sinusoidales, tapizados por endotelio, con trombosis y otras organizaciones en su interior. Pueden estar

rodeados de gliosis y de productos de degradación de la hemoglobina. Ultraestructuralmente, se evidencia una anomalía de las moléculas de adhesión fuerte (*zónula ocludens o tight junction*) entre el interendotelio y el subendotelio que constituye la barrera hemato-encefálica.

El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) no se expresa en los vasos de características normales. Sin embargo, sí lo hace en las malformaciones vasculares, probablemente debido al estrés vascular generado por las hemorragias.<sup>33</sup> *VEGF* es normalmente expresado en la lámina subendotelial y media de las MAVs y en la matriz intercavernosa y lámina subendotelial de los cavernomas. *FGF2* se expresa en la matriz intracavernosa. *FLT1* y *KDR* se expresan mayormente en MAVs. *TEK* se identifica en ambas malformaciones. Kilic et al. describieron 2 angiomas venosos con ausencia de factores de angiogénesis lo que sugiere su inactividad en estos casos y, por tanto, su benignidad clínica.<sup>33</sup> Actualmente se cree que la expresión de determinados factores de crecimiento, en el caso de los cavernomas, indica un posible origen más precoz en la embriogénesis que el de las MAVs.<sup>34</sup>

El proceso de formación de la lesión parece explicarse por la llamada *two-hit hypothesis* que presupone la existencia de dos mutaciones (una en la célula germinal y otra en la somática) que dan lugar, una u otra, a la pérdida total de la función proteica de *CCMI* y a la expansión clonal que originará la lesión. En los casos familiares, se requerirían dos mutaciones debido a que la herencia, a nivel celular, se comporta como recesiva.<sup>35</sup>

La heterogeneidad intrafamiliar en *CCMI* sugiere la importancia de la mutación efectuada en cada caso, la penetrancia y los factores medioambientales.<sup>36</sup> Además, debe existir afectación de otros genes que favorezcan la angiogénesis, la hemorragia y la aparición de determinados síntomas. Otros factores, como el sexo, localización de la lesión, y la edad, podrían influir también en la historia natural de la enfermedad.<sup>36,</sup>

37

Actualmente, las cascadas moleculares que se desencadenan en la formación de estas lesiones no se conocen con detalle. Los genes envueltos en la cascada inflamatoria

pueden actuar en la génesis y progresión de las mismas.<sup>38</sup> La tecnología por *microarray* promete ser una futura vía para identificar la expresión de cada enfermedad particular.<sup>39</sup>

La expresión diferencial de un gen puede medirse mediante su *ARNm*, *ADNc arrays* (muy sensible) y *oligoarrays* (muy específico). Estas nuevas técnicas han permitido descubrir que la progresión de los *CCM* puede ser debida a una predisposición inmune única. Una alteración de la respuesta inmune ha sido objetivada en este tipo de lesiones, a diferencia de las MAVs.<sup>31</sup>

### 1.3. Genética:

Los cavernomas son malformaciones vasculares que se presentan mediante dos entidades clínicas: la forma esporádica, en la que los pacientes presentan una única lesión como expresión de enfermedad, y la forma familiar, en la que los pacientes muestran lesiones múltiples y alta tendencia a presentar epilepsia. De hecho, se considera que la presencia de 3 o más lesiones múltiples en RM, con historia familiar de epilepsia, es patognomónica de esta forma.<sup>7</sup>

La primera referencia a una forma familiar, de esta enfermedad, fue descrita en la literatura en 1928 por H. Kufs. Posteriormente, Hayman demostró, en 1982, que esta variante se transmitía de forma autosómica dominante con una penetrancia variable.<sup>40</sup> Dubovsky, en 1995, identificó, por primera vez, la asociación a un gen designado como *CCMI* (7q) que constituía una mutación del gen *KRIT1* (Krev interaction trap), característico en pacientes de origen latinoamericano.<sup>41</sup> Este gen implicado sido descrito también en casos de cavernomatosis múltiple sin clara herencia familiar. En 1998, Craig et al. describieron dos nuevos genes, *CCM2* (7p, mutación del gen MG4607) y *CCM3* (mutación del cromosoma 3q).<sup>42</sup>

El extremo amino-terminal de la *CMMI* parece formar parte del complejo-B1 de la  $\beta$ -integrina, componente de los vasos que se estimula por *VEGF* y *FGF2* para iniciar angiogénesis. La parte medial de la *CMMI* parece codificar la ankyrina, proteína de

unión citoplásmica y transmembrana. El extremo carboxi-terminal está en relación con la familia de las GTP-etas dependientes de Ras, por lo que se suprimiría de esta forma su acción antitumoral. El *CCM2* transcribe una proteína con dominio para ligarse a grupos fosfo-tirosin similar a *ICAP*, lo que sugiere que puede también alterar algún componente de la  $\beta$ -integrina de las tight-junctions. El *CCM3* parece estar asociado a la vía apoptótica.<sup>31</sup>

En la población general, *CCM1* se asocia al 40% de los casos, *CCM2* al 20% y *CCM3* u otro al 40% restante. Ha sido recientemente identificado un nuevo gen, MGC4607, que exhibe 8 mutaciones en 9 familias con *CCM2* por lo que no se puede descartar que haya un *CCM4*. El estudio de 202 casos encontró mutación *CCM1* en el 13% de los casos esporádicos con lesión única, y, en el 2.5% de aquellos con lesión no detectable en RM.<sup>31</sup>

El análisis molecular, con rastreo de genes afectados, es el método más fiable para identificar casos familiares. Sin embargo, recientemente parece evidenciarse que los diferentes mecanismos patogénicos, envueltos en la angioarquitectura venosa, presentan claras diferencias entre la enfermedad familiar y la esporádica. Una serie de 28 pacientes estudiados mediante *screening* genético (*CCM1-3*) y RM craneal de 7 teslas con secuencia de susceptibilidad magnética, demostró una correlación entre los hallazgos evidenciados en el estudio radiológico y el posterior estudio molecular. La presencia de anomalías del desarrollo venoso se correlacionó con *screening* negativo para mutación de línea germinal y viceversa. Estos hallazgos apoyan la teoría de que las anomalías venosas del desarrollo constituyen una causa de la variante esporádica de cavernomatosis múltiple.<sup>43</sup> Por otro lado, hallazgos científicos recientes, sugieren la posibilidad de que diversos factores de susceptibilidad genética, relacionados con la sensibilidad a estrés oxidativo, incluidos polimorfismos genéticos, sean los que contribuyan a generar diferencias inter-individuales en el desarrollo y gravedad de la enfermedad.<sup>44</sup>

## **1.4. Epidemiología, manifestaciones clínicas e historia natural de la enfermedad:**

### **1.4.1. Epidemiología**

La historia natural de los cavernomas continúa siendo desconocida actualmente. Son lesiones relativamente frecuentes que afectan al 0,37-0,5% de la población general según los datos obtenidos en necropsias.<sup>2</sup> Se evidenciaron resultados superponibles en estudios publicados que revisaron más de 2000 RMs y que mantenían incidencias muy similares, entre 0,4-0,5%.<sup>1, 4</sup> Hasta el desarrollo de la RM craneal, se creía que eran lesiones muy poco frecuentes. Actualmente, las características y la aparición de nuevos cavernomas pueden ser estudiadas, prácticamente por completo, mediante esta técnica de imagen.<sup>3</sup>

Estas lesiones pueden afectar a pacientes de todas las edades, aunque parece que los síntomas se concentran en la edad media de la vida, entre la segunda y la quinta década. El hallazgo radiológico es incidental en el 15-20% de los casos, incluso en los casos familiares.<sup>1, 4, 7</sup> No hay datos concluyentes respecto a que el sexo sea un factor de riesgo, aunque algunos grupos han encontrado diferencias estadísticamente significativas que sugieren mayor riesgo de sangrado en mujeres.<sup>4, 45</sup>

### **1.4.2. Manifestaciones clínicas**

Los síntomas suelen derivarse de sangrados en el cavernoma. Es frecuente que el paciente presente empeoramiento máximo en el momento más cercano al sangrado y que, posteriormente, presente una recuperación progresiva de los déficits neurológicos causados por el mismo, hasta recuperarse, por completo o parcialmente, en un porcentaje significativo de pacientes. Sin embargo, los episodios de sangrado recurrente se asocian a déficit neurológico permanente y aumento de la mortalidad. La historia de sangrado previo parece correlacionarse con mayor riesgo de resangrado en el caso de las series de Aiba et al., Kondziolka et al. y Taslimi et al.<sup>5, 45, 46</sup>

La epilepsia es el síntoma más frecuente en las lesiones supratentoriales, con una incidencia de un 40-80%, seguida de la cefalea.<sup>4, 22, 24, 31</sup> La epilepsia parece estar

relacionada con el depósito de derivados de hierro en forma de hemosiderina.<sup>47, 48</sup> Los déficits neurológicos focales, con afectación de pares craneales y déficit motores o sensitivos en miembros, aparecen con mayor frecuencia en los casos con afectación de tronco o ganglios basales, llegando a representar hasta el 97% de los pacientes en algunas series, ya que en esta localización, incluso los sangrados menos voluminosos, pueden afectar a tractos y núcleos funcionales.<sup>8, 13, 49</sup>

### 1.4.3. Historia Natural y Clasificación:

La historia natural de la enfermedad es una de las áreas todavía en estudio en la actualidad. El cálculo de la tasa de sangrado anual es uno de los objetivos de los diferentes grupos de investigación, no habiéndose llegado, por el momento, a conclusiones definitivas (**Tabla 1.4.1**). Uno de los problemas que se plantean es la determinación del momento de desarrollo de la lesión, dado que se conoce desde hace tiempo, que los cavernomas no acompañan al paciente desde el nacimiento, sino que aparecen a lo largo de la vida del individuo, recibiendo el nombre de cavernomas *de novo*, tanto en los casos esporádicos como en los familiares, siendo más frecuentemente descritos en este último grupo.<sup>6, 7, 50-57</sup> En el caso de la enfermedad esporádica, muchos cavernomas *de novo* podrían relacionarse con causas ambientales, como la radioterapia, infecciones, iatrogenia, factores hemodinámicos y hormonales. Cuando la etiología es desconocida se utiliza frecuentemente, en la literatura, el término de cavernoma *criptogénico*.<sup>58</sup> La mayoría de los estudios publicados, incluyen indistintamente pacientes con enfermedad esporádica y familiar.

La radioterapia en el sistema nervioso central parece representar un factor de riesgo potencial en el desarrollo de cavernomas.<sup>52, 59, 60</sup> El seguimiento de estas lesiones post-radioterapia mostró en varios estudios una tendencia al crecimiento de las mismas, con consecuente aumento del riesgo de sangrado.<sup>54</sup> La resección microquirúrgica mostró una angio-arquitectura similar a la de los cavernomas esporádicos.<sup>61</sup> Este riesgo parece ser mayor en el caso de los niños menores de 10 años. En los adultos, es mucho menos frecuente y se relaciona con radioterapia a altas dosis, mayores a 3000 cGy.<sup>62, 63</sup> En 2015, Cutsforth-Gregory publicó una revisión de la literatura con 270 pacientes, en busca de caracterizar este tipo de cavernomas, clínica y



radiológicamente. Concluyó que estas lesiones se producían en la zona tratada con un periodo de latencia aproximado de 12 años tras el tratamiento. Evidenció una mayor tendencia a desarrollar cavernomatosis múltiple a edades más tempranas y con un riesgo de sangrado, al menos, igual a la de los cavernomas no radio-inducidos.<sup>64</sup>

Las causas que determinan el desarrollo de estas lesiones en un determinado momento, continúa siendo una incógnita. Para arrojar luz sobre este ámbito, sería necesaria la realización de un estudio prospectivo multicéntrico con una amplia población de pacientes y su seguimiento a lo largo de su vida. Hasta la fecha, no se ha llevado a cabo este tipo de estudios debido a la dificultad que entraña.

La definición de hemorragia es otro de los puntos conflictivos en el análisis de datos. Muchos estudios aceptan como hemorragia la evidenciada en RM craneal en paciente sintomático.<sup>1, 4</sup> Sin embargo, muchos pacientes presentan déficits focales transitorios atribuibles a microhemorragias que no quedan documentadas en la mayoría de las ocasiones.<sup>31</sup> Al-Shahi, en 2008, realizó una revisión bibliográfica con el afán de dar solidez a esta definición. De 1426 estudios, solamente 14 definían hemorragia, y, en muchos de ellos, no se especificaba si existía evidencia radiológica o si se extendía fuera del cavernoma. Su equipo definió hemorragia como “aquél evento con síntomas agudos-subagudos acompañados de evidencia radiológica, patológica, de LCR o quirúrgica, de sangrado reciente extra- o intralesionalmente, quedando excluida la existencia de anillo de hemosiderina”.<sup>65</sup>

El grupo de Robison publicó una serie de 66 pacientes con 76 lesiones halladas en 14.035 tomografías computarizadas craneales. Siguió prospectivamente a 57 pacientes durante 26 meses de media, evidenciando un riesgo de hemorragia sintomática de 0,7% persona/año y 0,9% lesión/año. La serie de Del Curling et al.<sup>1</sup> analizó 8131 estudios de imagen (RM) en un periodo de 3 años, evidenciando 32 pacientes con 76 lesiones. Seis de esos pacientes, presentaron más de una lesión. Dieciséis pacientes padecieron epilepsia. Con estos datos, estimaron un riesgo de sufrir epilepsia persona/año de 1,56. La tasa de hemorragia clínica con evidencia radiológica fue de 0,25% persona/año. Solamente 7 pacientes se mantuvieron asintomáticos por completo. Asumiendo que cada crisis o episodio sintomático se debía a hemorragia, la

tasa de sangrado ascendía a 2,18% paciente/año y 0,9% lesión/año dato muy similar al evidenciado por el grupo anterior.<sup>4</sup> Por último, Zabramski et al. también evidenciarían resultados similares, con una tasa de 1,2% lesión/año.<sup>7</sup>

Atendiendo al aspecto dinámico de los cavernomas en su evolución, Zabramski publicó, en 1994, una serie prospectiva de casos familiares en la que siguió a 21 pacientes una media de 2,2 años, con 128 lesiones, realizando RM craneales seriadas cada 6-12 meses. Evidenció que la mitad de las hemorragias agudas-subagudas confirmadas radiológicamente eran silentes. También, evidenció lesiones *de novo*, durante el seguimiento de los enfermos, con una tasa de 0,4 paciente-año. En este trabajo, se realizó una clasificación radiológica de los cavernomas que intentaba predecir la probabilidad de presentación de síntomas, dependiendo de la extensión de la hemorragia que se hubiese producido, siendo ésta elevada en los Tipos I y II (**Tabla 1.4.1**).<sup>7</sup> Posteriormente, Aiba et al.<sup>45</sup> y Labauge et al.<sup>51</sup> constataron este aumento del riesgo de sangrado en pacientes con hemorragia Tipo I y II de Zabramski.

*Tabla 1.4.1* Clasificación radiológica con poder predictivo (Zabramski et al.)

<b>Tipo IA</b>	Foco hipertintenso en T1, hiper o hipointenso en T2 de hemorragia aguda-subaguda con disrupción capsular u <i>overt</i> . Puede asociar edema.	Muy alto riesgo de sangrado
<b>Tipo IB</b>	Foco hipertintenso en T1, hiper o hipointenso en T2 de hemorragia subaguda en el interior del anillo hipodenso	Alto riesgo de sangrado
<b>Tipo II</b>	Imagen mixta en T1 y en T2 con hemorragias polilobuladas tipo <i>sal y pimienta</i> contenidas por el anillo de hemosiderina hipodenso. Puede presentar calcificaciones.	Alto riesgo de sangrado
<b>Tipo III</b>	Foco iso o hipointenso en T1., hipointenso en T2 por	Bajo riesgo de sangrado

	hemorragia crónica o resuelta. En Eco-gradiente, anillo hipointenso alrededor de la lesión. Evidencia hemorragia crónica.	
<b>Tipo IV</b>	Mala visualización en T1. Mala visualización en T2. Lesión hipodensa puntiforme en secuencia Eco-gradiente	Bajo riesgo de sangrado

En 1995, Konziolka et al. identificaron como factor determinante del aumento de la tasa anual de sangrado, la historia previa de al menos un episodio, evidenciándose un riesgo de 0,6% en los paciente sin síntomas previos y de 4,5% en aquellos con sintomatología previa.<sup>46</sup> Aiba et al. también hallarían diferencias entre ambos grupos.<sup>45</sup>

Recientemente, una revisión sistemática de la literatura sobre la historia natural de la enfermedad, destaca el episodio de sangrado previo como el único factor estadísticamente significativo en el riesgo de resangrado.<sup>66</sup>

Estudios posteriores sugerirían la localización como un tercer factor a tener en cuenta respecto al riesgo de sangrado en pacientes con cavernomas, evidenciándose hallazgos a favor de una mayor incidencia de sangrado en localizaciones profundas, como tronco del encéfalo y ganglios basales. El equipo de Porter publicó tasa anual de sangrado de 4,2%, considerando cualquier empeoramiento neurológico como secundario a sangrado sin realización de prueba de imagen confirmatoria. Este grupo evidenció que la localización de la lesión tenía un valor predictivo en la aparición de nuevos episodios sintomáticos, con hasta un 10,6% en localizaciones profundas. Sin embargo, la tasa con RM craneal confirmatoria fue 1,6% paciente/año.<sup>67</sup> Mathiesen et al. también encontrarían, en el seguimiento de pacientes previamente asintomáticos, aumento significativo de la tasa de sangrado sintomático en pacientes con cavernomas en tronco cerebral respecto a otras localizaciones más periféricas.<sup>68</sup> Muy recientemente, Taslimi ha publicado un amplio metaanálisis que incluye 25 estudios

y concluye que la incidencia de sangrado anual por persona de 0,3% en localización periférica y 2,8% en tronco cerebral respectivamente. La incidencia de resangrado en este estudio asciende a 6,3% y 32,3% respectivamente. El tiempo medio de resangrado es de 10,5 meses.<sup>5</sup>

Barker introdujo un nuevo factor, el fenómeno de agrupación temporal de episodios o *clustering*, al estudiar 141 pacientes con sangrado *overt* seleccionados para tratamiento quirúrgico. En esta serie, se evidenció que la tasa de resangrado anual era muy alta, con un 25,2% en los primeros 28 meses. Posteriormente, esta tasa disminuía drásticamente al 9,6%.<sup>69</sup>

#### **1.4.4. Riesgo de sangrado**

El equipo de Horner publicó en 2015 un meta-análisis con datos individuales de 1620 pacientes desde diagnóstico del cavernoma hasta fecha de tratamiento o último seguimiento. Emplearon el análisis de supervivencia para calcular el riesgo de sangrado sintomático en el periodo de 5 años y las curvas de *regresión de Cox* para estimar los factores con valor predictivo. Su conclusión fue que, tanto el modo de presentación como la localización, fueron variables con valor predictivo significativo en esos 5 años. El debut clínico, con sangrado o déficit neurológico, se relacionó con mayor riesgo. Igualmente, la localización en tronco del encéfalo se asoció con mayor incidencia de sangrado.<sup>70</sup>

La evolución clínica de los pacientes con malformaciones cavernomatosas depende de del momento de aparición de la lesión, debut clínico, historia de sangrado previo, morfología del mismo, secuencia temporal desde el evento y localización de la lesión (mayor incidencia de hemorragia con discapacidad/mortalidad asociada en tronco del encéfalo y ganglios basales). El riesgo de sangrado en estos pacientes puede variar en función de todos estos factores entre 0,2 y 60% paciente-año y 0,1-6% lesión-año **(Tabla 1.4.2)**.

La falta de unanimidad en la definición de hemorragia y en el tiempo estimado de aparición de la lesión que se evidencia en los estudios publicados sobre historia natural, así como el sesgo de selección, explican las divergencias en sus conclusiones

respecto a los factores que influyen en el riesgo de sangrado. Debemos tener en cuenta que los sangrados a nivel supratentorial muchas veces son silentes y que el riesgo de sangrado parece disminuir de forma muy significativa con el paso de los primeros años tras el evento.<sup>70, 71</sup> Se hace necesario, por tanto, un análisis multicéntrico internacional con definiciones estandarizadas que permita estudio multivariante, con análisis de regresión temporal que permita valorar diferencias intra e inter-paciente, con un seguimiento radiológico detallado a largo plazo.<sup>72, 73</sup> Por todo ello, la historia natural de la enfermedad continúa siendo uno de los puntos más controvertidos del estudio de los cavernomas.

*Tabla 1.4.2 Estudios sobre historia natural de los cavernomas intracraneales.*

<b>Autor</b>	<b>Tipo de análisis</b>	<b>Tasa de sangrado</b>	<b>Hallazgos reseñables</b>
<b>Del Curling et al.<sup>1</sup> 1991</b>	Retrospectivo	0,1% lesión-año 0,25% paciente-año	NA
<b>Robinson et al.<sup>4</sup> 1991</b>	Retrospectivo	0,7% lesión-año	Mayor riesgo en mujeres
<b>Zabramski et al.<sup>7</sup> 1994</b>	Prospectivo familiar	1,1-2% lesión-año 6,5-13% paciente-año	NA
<b>Fritschi et al.<sup>49</sup> 1994</b>	Revisión literatura	2,7% lesión-año 21% paciente-año	NA
<b>Kondziolka et al.<sup>46</sup> 1995</b>	Retrospectivo y prospectivo	1,3-2,63% lesión-año 2,3-3,8% paciente-año	Mayor riesgo en sangrado previo.
<b>Aiba et al.<sup>45</sup> 1995</b>	Prospectivo	22,9% lesión-año	Mayor riesgo en jóvenes, mujeres, sangrado previo.
<b>Porter et al.<sup>67</sup> 1997</b>	Prospectivo	1,5% lesión-año 4,2% paciente-año	Mayor riesgo en lesiones profundas o infratentoriales
<b>Porter et al.<sup>13</sup> 1999</b>	Retrospectivo Tronco	5% lesión-año 30% paciente-año	NA
<b>Kim et al.<sup>74</sup> 1997</b>	Retrospectivo	1,4-2,6% lesión-año 2,3-3,8% paciente -año	NA
<b>Moriarity et al.<sup>75</sup> 1999</b>	Prospectivo	3,1% paciente-año	Mayor riesgo en mujeres
<b>Steinberg et al.<sup>76</sup></b>	Retrospectivo	6,6% paciente-año	NA

<b>2000</b>	Localización profunda		
<b>Labauge et al.<sup>51</sup> 2000</b>	Retrospectivo familiar	2,5% lesión-año 11% paciente-año	NA
<b>Barker et al.<sup>69</sup> 2001</b>	Retrospectivo	15% paciente-año	Mayor riesgo en pacientes más jóvenes. <i>Clustering</i> temporal
<b>Laubauge et al.<sup>77</sup> 2001</b>	Prospectivo familiar asintomático	0,7% lesión-año 4,3% paciente-año	NA
<b>Kupersmith et al.<sup>78</sup> 2001</b>	Retrospectivo Tronco (37 pacientes)	2,4% paciente-año	Menor riesgo si mayor de 34 años Mayor riesgo si diámetro mayor 10mm
<b>Kim et al.<sup>79</sup> 2002</b>	Retrospectivo	35,5% paciente-año	NA
<b>Mathiesen et al.<sup>68</sup> 2003</b>	Retrospectivo Localización profunda	2% paciente-año incidental 7% paciente-año sintomático	NA
<b>Wang et al.<sup>80</sup> 2003</b>	Retrospectivo Tronco	6% lesión-año 60% paciente-año	Mayor riesgo con aumento de duración de historia clínica
<b>Washington et al.<sup>81</sup> 2010</b>	Revisión literatura	0,1-2,7% lesión-año 0,7-6% paciente-año	Mayor riesgo en localización profunda, enfermedad familiar, mujeres y sangrado previo.
<b>Kondziolka et al.<sup>82</sup> 2013</b>	Prospectivo	0,6% paciente-año incidental 4,5% paciente-año sintomático	Mayor riesgo en tronco, si sangrado previo.
<b>Moore et al.<sup>83</sup> 2014</b>	Prospectivo Incidentales	0,08% paciente-año	NA
<b>Horne et al.<sup>70</sup> 2015</b>	Metaanálisis	15,8% paciente en 5 años	Mayor riesgo si debut clínico con sangrado/déficit foca., tronco.
<b>Taslimi et al.<sup>5</sup> 2016</b>	Metaanálisis	0,3-6,35% paciente-año fuera de tronco	Mayor riesgo en tronco, si sangrado

		2,8-32,3% paciente-año en tronco	previo. Disminución tras 2 años
<b>Gross et al.<sup>66</sup> 2016</b>	Revisión literatura	2,5% paciente-año	Mayor riesgo si sangrado previo. Resto de factores sin aumento.
<b>Dammman et al.<sup>84</sup> 2016</b>	Prospectivo esporádico	6,03% paciente-año (11,95% en sangrado previo y 1,03% en incidentales)	Mayor riesgo si sangrado previo, mujer, lesión de tronco y menor de 45 años.

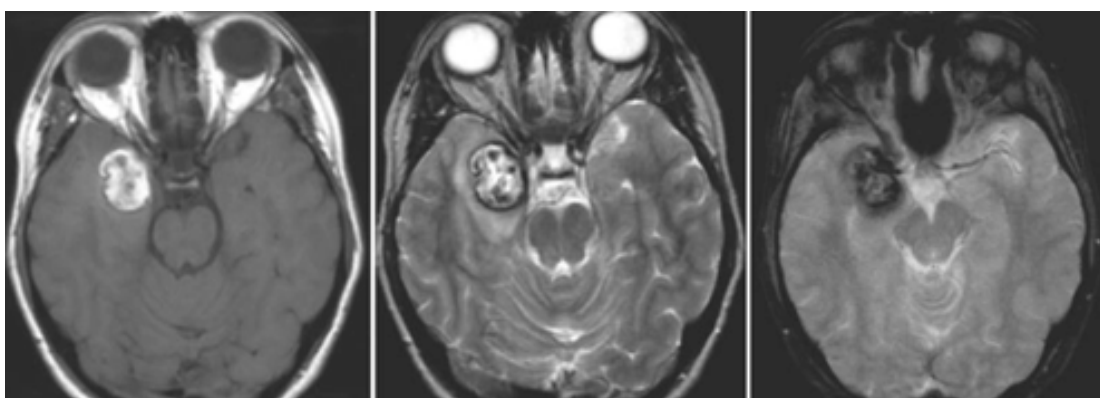
### 1.5. Diagnóstico radiológico:

Los cavernomas son malformaciones vasculares que se caracterizan por encontrarse angiográficamente ocultas. Este hecho se debe a que no presentan vasos aferentes ni eferentes, por lo que la arteriografía no es válida para su identificación si el cavernoma no se encuentra asociado a otro tipo de malformación, preservando su poder diagnóstico en casos en los que hay asociación de anomalías venosas del desarrollo y localización extra-axial paraselar, en las que puede ser útil su utilización en fase venosa.<sup>85</sup>

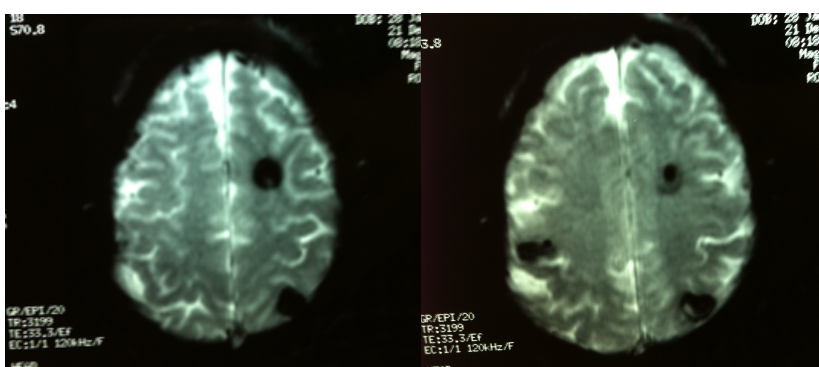
En la tomografía computarizada se puede observar como una masa redondeada, bien delimitada e hiperdensa con presencia ocasional de calcio o indistinguible en ocasiones, de un pequeño hematoma cerebral en evolución. No se aprecia efecto de masa ni edema significativo en la mayoría de los casos. Se pueden evidenciar pequeños focos hipodensos puntiformes en su interior. Los cavernomas no captan o captan, levemente, contraste yodado. Las lesiones de pequeño tamaño pueden pasar desapercibidas. Por su falta de especificidad y sensibilidad, la TC ha entrado en desuso en el diagnóstico diferencial de estas lesiones.

La imagen por RM se considera actualmente la prueba complementaria *gold standard* para el diagnóstico de los cavernomas. En ella, estas lesiones se muestran como dilataciones capilares rodeadas de un débil endotelio en forma de sinusoides que

contienen derivados de la hemoglobina en diferentes estadios de degradación y organización con acúmulos de fibrina, lo que determinará una imagen heterogénea con su característico aspecto en *sal y pimienta* (**Fig. 1.5.1**). Todo ello, aparece típicamente rodeado de un depósito de hemosiderina periférico en forma de anillo hipointenso, característico de lesiones con historia de sangrado previa, que, a su vez, suele rodearse de gliosis reactiva en el tejido cerebral circundante. Las calcificaciones son frecuentes en los márgenes de los sinusoides con aumento del colágeno o, en el interior de los trombos.<sup>22</sup> En los casos con sangrado reciente, y más frecuentemente, en presencia de disrupción capsular, es posible evidenciar efecto de masa y edema perilesional secundario. El estudio con gadolinio en secuencia venosa, es importante para detectar angiomas venosos asociados<sup>25, 26</sup> y, en general, para diferenciar otro tipo de malformaciones vasculares o descartar malformaciones mixtas.<sup>28</sup>



**Fig. 1.5.1** RM craneal que muestra imagen típica en *sal y pimienta* en cavernoma para-hipocampal con sangrado reciente, calcio y edema perilesional patente. Secuencia T1, T2 y Eco-gradiente respectivamente.



**Fig. 1.5.2** RM craneal en secuencia eco-gradiente que muestra imagen típica de enfermedad familiar con cavernomatosis múltiple.



La secuencia eco-gradiente o, también llamada, secuencia de susceptibilidad magnética, en la versión mejorada más actual, permite distinguir microsangrados agudos y crónicos, a diferencia de la secuencia T2 habitual que los muestra en ambos casos como hipointensos por artefacto (**Fig. 1.5.1**). Este fenómeno se produce por la diferente susceptibilidad magnética que presentan la deoxihemoglobina y la hemosiderina, que originan que el campo magnético en esta región será heterogéneo, dando una imagen final como un vacío de señal. Estas secuencias especiales permiten mediante la omisión de los pulsos de 180° y acortamiento del tiempo *inter-eco*, a pocos milisegundos en la adquisición de imágenes, evitar este vacío de señal, siendo mucho más sensible en la detección de microhemorragias en diferentes estadios. Sin embargo, hay que tener presente que la especificidad es menos potente, pudiendo otras lesiones con depósito de hierro u otros iones paramagnéticos generar imágenes superponibles, así como otras malformaciones con bajo flujo como aneurismas trombosados o malformaciones arteriovenosas de pequeño tamaño. En los casos en los que la imagen obtenida sea indistinguible, es interesante realizar nuevas RM secuenciales que permitan valorar evolución radiológica de la lesión. El contexto clínico también resultará fundamental en el diagnóstico diferencial de los cavernomas.<sup>31</sup>

## Capítulo 2. Opciones terapéuticas

La estrategia de manejo terapéutico de los cavernomas ha de tener en cuenta la relación riesgo-beneficio del tratamiento empleado, comparándolo con el riesgo-beneficio de la propia historia natural de la enfermedad. El riesgo de sangrado y el grado de incapacidad funcional están relacionados con múltiples factores que llevan a que algunas lesiones presenten un comportamiento bastante benigno, mientras que otras se asocian a un comportamiento agresivo con alta tasa de sangrado y discapacidad acumulada. Por esta razón, el manejo terapéutico de los cavernomas será también complejo, siendo mandatorio individualizar la estrategia terapéutica y seleccionar apropiadamente a los pacientes aptos para tratamiento quirúrgico, requiriéndose una planificación pre-operatoria que minimice la transgresión de estructuras normo-funcionantes.<sup>86</sup> Para ello, es necesario desarrollar parámetros y guías clínicas fiables que permitan estandarizar la toma de decisiones. Recientemente se ha publicado una revisión sistemática de la literatura, realizada por un equipo multidisciplinar, con clasificaciones de nivel de evidencia científica de los estudios previamente publicados, que intenta aunar el conocimiento al respecto. Finalmente, concluye que el bajo nivel de evidencia en la literatura previa hace necesaria la aparición de nueva investigación que permita actualizar las recomendaciones en el manejo terapéutico de los cavernomas.<sup>87</sup>

## **2.1. Tratamiento quirúrgico:**

### **2.1.1. Cavernomas superficiales: Localización cortico-subcortical**

Los cavernomas, a nivel supratentorial, tienen predisposición por situarse en regiones corticales y cortico-subcorticales, típicamente muy próximas a áreas de alta elocuencia, como la región rolándica, el área Broca/Wernicke o ínsula izquierda.<sup>9</sup> Por ello, su escisión microquirúrgica ha supuesto un reto para el neurocirujano, ya que el resultado postoperatorio se ha ligado históricamente a morbilidades significativas con secuelas neurológicas permanentes.

La manifestación clínica más frecuente en cavernomas supratentoriales es la epilepsia.<sup>1</sup> Ésta se consigue controlar con tratamiento médico en muchas ocasiones,

no optándose por una solución quirúrgica aunque algunos estudios recomiendan cirugía incluso tras el primer episodio, asumiendo que una corta latencia entre la primera crisis y la cirugía es un factor de buen pronóstico en el resultado final.<sup>31</sup> A diferencia de la MAVs, el riesgo de sangrado recurrente en los cavernomas incidentales situados en esta región, es relativamente bajo.<sup>46</sup> La incidencia de cefalea es muy frecuente pero inespecífica en la mayoría de los casos, por lo que no se considera normalmente razón suficiente para plantear tratamiento quirúrgico, optándose por la actitud expectante. Otra indicación quirúrgica a valorar, es el aumento progresivo de tamaño del cavernoma en seguimiento radiológico sucesivo.<sup>54</sup> En el caso de sangrado sintomático, es recomendable la escisión quirúrgica, especialmente, en regiones superficiales sin asociación a áreas altamente elocuentes, en las que la morbilidad postoperatoria es apreciablemente baja.

La morbilidad, referida en las series quirúrgicas iniciales, ha ido disminuyendo progresivamente a lo largo de las últimas décadas gracias a la ayuda de la neuronavegación,<sup>88-90</sup> el mapeo cortical intraoperatorio con paciente despierto,<sup>91</sup> y la adquisición intraoperatoria de imágenes con la ayuda de la ecografía<sup>92, 93</sup>, la TC y la RM intraoperatoria.<sup>94</sup> Su uso combinado con otras tecnologías avanzadas, como la RM funcional<sup>95</sup> preoperatoria y la tractografía, integrada en los sistemas de neuronavegación, está permitiendo mejorar los procesos de planificación y resección de lesiones alojadas en localizaciones profundas o altamente funcionales.<sup>96, 97</sup> Si bien, estos resultados óptimos continúan ligándose a centros altamente especializados con amplias series de casos y en *manos expertas*. Duffau, en 2012, presentó una serie quirúrgica de 9 cavernomas intervenidos con paciente despierto, en regiones elocuentes de hemisferio dominante, de las cuales solamente 2 fueron insulares. Ningún paciente presentó déficits postoperatorios permanentes y el control de crisis fue óptimo en 7 pacientes. En este estudio, se hace referencia a la dificultad de reseccionar el anillo de hemosiderina y el área de gliosis reactiva periférica, que se requiere para el control óptimo de la epilepsia en estos pacientes, sin generar morbilidad.<sup>98</sup>

En el caso de cavernomas asociados a anomalías del desarrollo venoso, los estudios describen una posible relación causal entre éstas y los cavernomas esporádicos, muy típicos en la cavernomatosis múltiple no ligada a la herencia. En esta asociación, está

descrita una evolución clínica peor, con mayor riesgo de sangrado recurrente.<sup>24</sup> También, el tratamiento quirúrgico parece más complejo, debido al riesgo de infarto venoso que se ha atribuido a la coagulación involuntaria de estas anomalías. Sobre este campo, Tangtontip ha publicado recientemente una sorprendente serie quirúrgica de 38 pacientes en la que concluye que, a pesar, de que el objetivo generalista de la resección continúe siendo preservar el drenaje venoso en estos casos, sus resultados parecen evidenciar que la oclusión de la vena puede ser tolerada con un riesgo bajo de complicación postoperatoria.<sup>99</sup>

### **2.1.2. Cavernomas en localizaciones profundas:**

En estas áreas, la enorme cantidad de vías funcionales en estructuras altamente reducidas, supone un auténtico reto técnico para el neurocirujano. Pandey, del grupo de Standford, publicó en 2013 una de las series más amplias de la literatura con 176 pacientes con 179 cavernomas, de ellos, 136 cavernomas de tronco del encéfalo, 27 de ganglios basales y 16 de tálamo. La tasa de sangrado anual fue del 5,1% (asumiendo que el cavernoma fuese congénito). La tasa de resangrado fue 31,5% paciente-año. La indicación y abordaje quirúrgico se basó la cercanía de la lesión a la superficie pial. El 68,8% no tuvo empeoramiento neurológico postoperatorio. El 6,7% de los pacientes, presentó hemorragia postoperatoria, siendo la mayoría lesiones de protuberancia. El 11,2% presentó empeoramiento neurológico persistente. Buena puntuación en ERM y única hemorragia fueron factores de buen pronóstico a largo plazo (**Tabla 2.1.1**).<sup>100</sup>

Tabla 2.1.1 Series quirúrgicas de cavernomas profundos (incluye tronco, ganglios basales y tálamo).

Autor	Tipo de Análisis	N	Tasa de sangrado /resangrado pretratamiento	Tasa o % de sangrado postratamiento	Morbilidad Mortalidad	Valor predictivo en resultados
Porter et al. <sup>13</sup> 1999	Retrospectivo	84	5% paciente-año, 30% paciente-año	NA	12% 4%	NA
Steinberg et al. 2000	Retrospectivo	57	6,6% paciente-año	NA	5% 0%	NA
Mathiesen et al. 2003	Retro/Prosp	29	2% paciente-año inc.,7% paciente-año sint.	13,79% de toda la serie	14%? NA	Mejores resultados entre 10-30 días tras hemorragia
Pandey et al. 2013	Retrospectivo	176	5,1% paciente-año 31,5% paciente-año	6,7% de toda la serie	11,2% NA	Mejor si buena ERM y única hemorragia

### 2.1.2.1. Cavernomas de tálamo y ganglios de la base:

Su prevalencia estimada en la literatura oscila entre 6,9 y 21,7% de todos los cavernomas.<sup>45, 67, 75, 101, 102</sup> Son típicos los síntomas motores y sensitivos. En esta localización, la hidrocefalia puede tener lugar hasta en el 15%.<sup>68</sup> Recientemente, Tian et al. han publicado un estudio prospectivo de 121 pacientes con diagnóstico radiológico de cavernoma talámico tras un seguimiento medio de 3,6 años. La tasa de sangrado anual fue de 9,6% tras el debut clínico. Siendo de un 11% en los pacientes con sangrado al debut. El sangrado previo como primer síntoma y la asociación a ADV se asoció a mayor riesgo de sangrado. La ERM mejoró en 30,6% de los pacientes, se mantuvo en el 48,8% y empeoró en 20,7%. Una mayor talla de la lesión y una ERM baja al inicio, fueron factores de mal pronóstico funcional.<sup>103</sup>

Esta amplia horquilla, probablemente tenga que ver con la heterogeneidad de las muestras. Hay que tener en cuenta el sesgo de selección de pacientes típico en series llevadas a cabo en centros terciarios con importante derivación de pacientes.

Pozzati. analizó una serie de 12 cavernomas talámicos, concluyendo que estos presentan tendencia a producir más síntomas con pequeños sangrados y a presentar crecimiento progresivo en localizaciones próximas a tercer ventrículo. La indicación quirúrgica quedó clara en casos de deterioro neurológico progresivo y resangrados múltiples con afloramiento hacia ventrículos o espacio de la incisura posterior. Refiere que su compleja anatomía y drenaje venoso profundo asociado a anomalías del desarrollo venoso, no conocidas prequirúrgicamente, complican los resultados postquirúrgicos.<sup>102</sup>

El equipo de Gross, en 2009, realizó una revisión sistemática de la literatura, reuniendo 103 pacientes que presentaron una tasa de sangrado anual por lesión-año de 2,8 a 4,1%. En las series quirúrgicas encontró un 89% de resección con un 10% de morbilidad postoperatoria permanente y 1,9% de mortalidad.<sup>104</sup>

Li et al.<sup>105</sup> en 2009 publicaron una serie quirúrgica de 27 pacientes con cavernomas talámicos, con una tasa media de sangrado anual de 5,2%. Obtuvo resección completa en el 96,3%, con una tasa de sangrado postoperatorio 0,91% paciente-año. El 7,4% empeoraron neurológicamente. Se observó un 18,8% de morbilidad postoperatoria permanente. Esta serie presenta ciertas limitaciones, como el análisis retrospectivo y la escasez de casos, que lleva a que la edad de los pacientes sea el único factor pronóstico tras el análisis multivariante.<sup>106</sup>

El grupo de Spetzler ha publicado reciente la serie quirúrgica de cavernomas talámicos más extensa, con 42 pacientes. En ella, propone dividir el tálamo en 6 áreas distintas que requieren diferentes abordajes quirúrgicos: abordaje orbito-cigomático, transcalloso ipsilateral, transcalloso contralateral anterior, transcalloso posterior, parieto-occipital transventricular y supracerebeloso infratentorial. Con esta técnica, en *manos expertas*, consigue reducir a un 9% el empeoramiento postoperatorio

permanente. Manteniendo un 13% de pacientes con baja valoración en Escala Ranking Modificada (ERM) de 13%.<sup>107</sup>

El momento más adecuado para la cirugía parece ser el de hematoma subagudo (2 a 4 semanas desde sangrado), que permita distinguir un claro plano de clivaje fácilmente disecable.<sup>31, 68</sup> El anillo de hemosiderina debe respetarse para no causar daños en estructuras viables. La indicación y abordaje quirúrgico suele basarse en la cercanía de la lesión a la superficie pial, valorando esta distancia en la secuencia T1 de la RM craneal preoperatoria.<sup>31</sup> El objetivo es siempre la resección completa, ya que los restos quirúrgicos se han relacionado con sangrados recurrentes con repercusión clínica grave.<sup>31, 67, 68</sup> Hemorragia recurrente se ha descrito incluso tras resección completa evidenciada en RM craneal postoperatoria por lo que es necesario realizar seguimiento radiológico durante los primeros 5 años tras tratamiento.<sup>31</sup>

#### **2.1.2.2. Cavernomas de tronco del encéfalo:**

Los cavernomas de tronco suponen entre el 4% y el 35% del total del SNC. El 13% de los que afectan a fosa posterior El rango de edad de los pacientes, en el caso de tronco, parece ser ligeramente inferior que, en otras localizaciones, probablemente por la facilidad de presentar síntomas con pequeños sangrados. No existe una clara predisposición por sexo ya que no hay unanimidad en los estudios (**Tabla 1.4.2**).<sup>19, 22, 49, 108, 109</sup>

Dada su delicada situación, estas lesiones son más propensas a producir síntomas con menores volúmenes de sangrado en comparación con los hemisféricos. Se ha discutido mucho sobre si la tasa de sangrado en esta localización es mayor. Es difícil homogeneizar las muestras, ya que hasta la definición de sangrado varía entre estudios. Los que definen como hemorrágico cada evento sintomático pueden sobrevalorar el riesgo, mientras que los que exigen además una RM craneal confirmatoria y consideran que el cavernoma persiste desde el nacimiento, pueden infraestimarlos.<sup>65, 72, 73</sup> Por otro lado, debemos tener en cuenta la teoría del llamado efecto *clúster*, con acumulación de sangrados durante un periodo temporal



refractario.<sup>66, 69</sup> Finalmente, en todas las series, suele darse un sesgo de selección, por ser centros de referencia de pacientes.

En las series quirúrgicas, debido a un sesgo de selección, la tasa de sangrado y resangrado, frecuentemente, suele ser mayor a las de historia natural, estimándose entre 2,7 y el 6,8% en las primeras y entre 2,3 y 42% en las segundas.<sup>13, 66, 72, 104, 105, 110, 111</sup> Incluso, los estudios prospectivos publicados están limitados por la somera inclusión de pacientes y las dificultades de adecuado seguimiento. En estos, no queda claro que la tasa de sangrado sea realmente mayor en tronco.<sup>71-73</sup>

*Tabla 2.1.2 Series quirúrgicas exclusivas de cavernomas de tronco.*

<b>Autor</b>	<b>Tipo de Análisis</b>	<b>N</b>	<b>TSPRE TRPRE</b>	<b>TSPOST</b>	<b>M/m</b>	<b>Valor predictivo en resultados</b>
<b>Bertalanffy et al. 2002</b>	Retrosp.	24*	NA	0%	8%? 0%	
<b>Wang et al.<sup>80</sup> 2003</b>	Retrosp.	137	6% paciente-año (desde el nacimiento) 60% paciente-año NA	2,3% (de toda la serie)	27,7% 0,72%	Mayor riesgo en más tiempo de historia clínica, mujeres y en tronco
<b>Hauck et al.<sup>110</sup> 2009</b>	Retrosp.	44	42% paciente-año 5% paciente-mes	5% los dos primeros años 0% después	5%? 0%	ERM
<b>Abla et al.<sup>111</sup> 2011</b>	Retrosp.	260	NA	2% paciente-año	36% NA	NA
<b>Fritscher et al.</b>	Retrosp.	29	2,3-3,2% 7,2-15,1%	8,8% paciente-año (resección)		NA

2014				incompleta)		
García, Lawton et al. <sup>112</sup> 2015	Retrosp.	104	NA	NA	14% 0,91%	Mayor edad Asociación ADV Mayor tamaño Cruce línea media Tiempo hasta cirugía

Abreviaturas: ERM (Escala de Ranking Modificada), N (número de pacientes), NA (No aplicado/a), Retrosp. (retrospectivo), TRPRE (tasa de resangrado pre-tratamiento), TSPRE (tasa de sangrado pre-tratamiento), TSPPOST (tasa de sangrado post-tratamiento), M/m (Morbi-mortalidad).

\*Serie con estudio de cavernomas de otras localizaciones.

Las series quirúrgicas, específicas de cavernomas de tronco y con un número considerable de casos, son escasas (**Tabla 2.1.2**). Porter et al.<sup>13</sup> refirió una morbilidad postoperatoria del 12% en la microcirugía en pacientes con sangrado previo que presentaban lesiones próximas a la superficie pial. Wang et al.<sup>80</sup> refirió en su serie de 141 cavernomas, una mortalidad quirúrgica de 0,72% con un 72,3% de pacientes con situación postoperatoria igual o mejor y un 2,3% de resangrados en toda la serie. La indicación quirúrgica se basó en los siguientes condicionantes: déficit neurológico progresivo, sangrado agudo/subagudo con efecto masa, cavernoma o hematoma a menos de 2mm de la superficie pial. La serie de Hauck et al.<sup>110</sup> recogió 44 pacientes en la que solamente 2 pacientes presentaron empeoramiento clínico respecto a su situación preoperatoria, aunque no especificaba el tipo de morbilidad. El único factor con valor predictivo fue la ERM preoperatoria. Abla et al.<sup>111</sup> presentó en 2011 una serie quirúrgica de 300 pacientes, con 260 adultos. La media de seguimiento fue de 51 meses. El déficit neurológico postoperatorio permanente fue de 36%. Se objetivaron complicaciones perioperatorias en el 28%. El 6,9% experimentó resangrado, siendo reintervenidos por resto el 6% aproximadamente. La tasa de resangrado postoperatoria fue 2% paciente-año. En 2015, García et al.<sup>113</sup> presentó la última serie, con 104 pacientes, intervenidos por un único neurocirujano, en los que refiere solamente un 14% de empeoramiento postoperatorio a largo plazo, encontrando en este caso, numerosos factores con valor predictivo en el resultado postoperatorio. Con ellos, propone un sistema predictivo de estimación de resultado postoperatorio, de I a VII grados, que facilitaría la preselección de pacientes quirúrgicos.

### 2.1.3. Conclusiones

La variabilidad en el riesgo de sangrado queda patente en los estudios publicados. La tasa anual en los pacientes asintomáticos es relativamente baja, con un 0,6-1,1% paciente-año. En este caso, el paciente puede mantenerse en observación. Sin embargo, el riesgo en los pacientes que han presentado sangrado previo con sintomatología focal asociada es significativamente mayor, habiendo correlación entre el número de estos sangrados recurrentes y un mayor déficit neurológico persistente. En este último caso, el tratamiento quirúrgico es el único totalmente validado como opción curativa siempre que se lleve a cabo una resección completa de la lesión, y, en el caso de lesiones susceptibles de generar epilepsia, una resección ampliada del halo de hemosiderina residual para prevenir nuevas crisis.

La indicación de cirugía en localizaciones con una mayor morbilidad postoperatoria, como en determinadas localizaciones de tronco del encéfalo, todavía es controvertida. En algunos casos, los síntomas iniciales pueden paliarse con el tiempo e incluso resolverse, por ello, en pacientes con único evento hemorrágico, el manejo clínico inicial, suele ser la observación, para evaluar su capacidad de recuperación funcional. Sin embargo, en pacientes con historia de sangrados recurrentes, la actitud expectante se ha relacionado con peores resultados funcionales después del tratamiento quirúrgico, recomendándose en estos pacientes, una actitud quirúrgica temprana que evite la formación de mayor fibrosis, hialinización y adherencia capsular, que genere la cronificación de los restos hemáticos en la periferia del cavernoma y que dificulten su disección microquirúrgica. De hecho, en varias series, se ha relacionado el aumento de tiempo quirúrgico con una mayor morbilidad postoperatoria.<sup>68, 80, 114</sup>

La adecuada selección de pacientes candidatos a cirugía es crucial para obtener buenos resultados postoperatorios. Cada caso sangrado ha de ser valorado de forma individual, considerando el riesgo de sangrado del cavernoma, el riesgo quirúrgico según localización, y, la predisposición del paciente a la cirugía.<sup>80, 109, 113</sup> Por otro lado, es no menos importante, la realización de un adecuado *planning* preoperatorio con ayuda de las nuevas tecnologías disponibles en la actualidad.<sup>95-97</sup>

En el abordaje quirúrgico del tronco del encéfalo, uno de los factores a tener en cuenta, para valorar la operabilidad del caso, es la distancia del cavernoma/hematoma a la superficie pial, considerándose que menor de 2mm es fácilmente abordable, sin aumento de riesgo de déficit focal.<sup>13, 31, 100</sup> Déficit neurológicos graves, como coma o alteración respiratoria, no parecen considerarse contraindicaciones absolutas para cirugía. Pacientes estables con déficit neurológicos leves, que presentan lesiones alejadas de superficie pial, parecen ser candidatos a tratamiento conservador según la bibliografía.<sup>31, 80</sup>

Estudios prospectivos y aleatorizados, son esenciales para determinar qué estrategias son más aptas y qué factores influyen realmente en la agresividad y frecuencia de los sangrados, así como, las rutas moleculares que llevan a modificar este comportamiento en lesiones aparentemente iguales.<sup>115</sup>

## **2.2. Radiocirugía:**

A lo largo de las dos últimas décadas, se ha comenzado a emplear la radiocirugía como una opción terapéutica para aquellos pacientes descartados para microcirugía por su alto riesgo quirúrgico, en casos seleccionados. Esta terapia todavía no ha sido validada completamente ni queda libre de controversia.<sup>116</sup> Sin embargo, lejos de entrar en desuso, los últimos estudios parecen afianzar su seguridad y persistir en la búsqueda de indicadores objetivos de su efectividad en el caso de los cavernomas. La alta incidencia de efectos secundarios descrita en las primeras series, parece quedar corregida en las series más recientes. Centros de primera línea han planteado el tratamiento pluridisciplinar de los cavernomas combinando microcirugía con radiocirugía y proponiendo, incluso, un algoritmo de manejo terapéutico.<sup>117</sup> El estado actual de conocimiento sobre este campo en la literatura científica será analizado y discutido profundamente en el siguiente capítulo.

## Capítulo 3. Radiocirugía

### 3.1. Radiocirugía: Generalidades.

#### 3.1.1. Historia de la radiocirugía

La radiocirugía es una terapia reciente que se empezó a emplear sistemáticamente entre finales de los años 80 y principios de los 90. Ésta permitió, por primera vez, la posibilidad de administrar al paciente altas dosis de radiación ionizante en un área profunda del cerebro, sin necesidad de realizar una craneotomía.

Uno de los requerimientos para poder administrar una terapia en un área cerebral muy concreta, sin afectar al tejido sano circundante, es tener una herramienta de alta precisión. En 1908 Clark presentó el primer marco de estereotaxia, que permitía establecer una diana de alta precisión dentro del mismo mediante coordenadas cartesianas, y que fue usado con fines experimentales en gatos. Posteriormente, quedó en el olvido hasta que Leksell, en los años 40, utiliza una versión más intuitiva y manejable de marco cartesiano en pacientes humanos. Posteriormente, comienza a utilizar este mismo arco con fuentes ionizantes, facilitando que el tubo de rayos-x se desplace alrededor de la cabeza del paciente apuntando a la misma diana con varios disparos. En 1961 se emplea protones por primera vez con un sincrociclotrón por Uppsala. Posteriormente, se adapta el primer acelerador lineal de partículas (LINAC) adaptado a radiación ionizante en una pequeña serie de pacientes, pero, la variabilidad de los ángulos, la complejidad del equipo y los requerimientos técnicos, hacen que no se continúe por esta línea de investigación.

Leksell busca un aparato extremadamente preciso que permita operar al neurocirujano sin necesidad de tener personal técnico de mantenimiento constante. En 1963, se inicia el diseño de lo que sería en 1968, el primer prototipo *Gamma Knife*, en el Hospital Reina Sofía de Estocolmo. Las series iniciales, de pacientes tratados, presentaban alteraciones funcionales, dolor intratable y neuralgia trigeminal. También se comenzó a tratar MAVs en los primeros años. En este periodo, la planificación dosimétrica se realizaba a mano y las dosis utilizadas eran muy elevadas.

Con el desarrollo de la TC craneal, la radiocirugía *Gamma Knife* comenzó a emplearse en otras lesiones visualizadas en la misma, como meningiomas o schwannomas. A partir de los años 80, comenzaron, poco a poco, a instalarse máquinas a lo largo del mundo, hasta contarse por centenares en la actualidad. También progresaron otras técnicas, como LINAC o el ciclotrón.<sup>118</sup>

### 3.1.2. Radiocirugía *Gamma Knife*

La radiocirugía *Gamma Knife* fue definida por Lars Leksell por primera vez en 1951.<sup>119</sup> Ésta consiste en un desarrollo de la neurocirugía estereotáctica descrita por Victor Horsley y Robert Clarke para la ablación de lesiones en modelos animales. Los procedimientos estereotácticos permiten crear un sistema fijo de coordenadas, usando un marco fijo. Este sistema de coordenadas, permite asignar un único punto cartesiano a cada diana de tejido cerebral en 3 dimensiones del espacio con una precisión milimétrica y fácilmente reproducible por un neurocirujano. Antes del desarrollo de la TC, se utilizaban modelos estandarizados o la pneumoencefalografía que era mal tolerada por numerosos pacientes. Posteriormente, con la TC, la localización de dianas en radiocirugía requería de dos componentes, el marco fijado al cráneo del paciente que determine el sistema de coordenadas estereotácticas y la inmovilización de la diana a tratar, y sistemas fiduciales que visualicen estas coordenadas en una prueba de imagen.

El marco de estereotaxia de Leksell se caracteriza por definir el origen de las coordenadas en el ángulo postero-inferior derecho, siendo todas las coordenadas positivas para evitar errores de cálculo. Este marco se fija a la tabla externa del cráneo mediante 4 pines de titanio que atraviesan sus 4 postes.<sup>120</sup> El sistema fiducial permite visualizar las coordenadas en imágenes médicas mediante unos puntos de referencia simétricos conocidos. Midiendo la distancia entre éstos, tras la adquisición de la imagen, podemos localizar la diana deseada en el espacio de coordenadas 3D.

Posteriormente, se necesita una fuente cruzada de radiación ionizante que concentre el tratamiento en la diana elegida. Esto es posible mediante una superposición de disparos compuestos por fotones *Gamma* producidos por una fuente de Cobalto. La

concentración milimétrica de numerosos disparos proyectados desde direcciones distintas hacia un mismo punto, se consigue gracias a los colimadores que redirigen cada fuente por un haz con dosis relativamente baja. La confluencia de haces, permite elevar la dosis en la diana a tratar mientras que se produce una caída abrupta de dosis en el límite de la misma que protege el tejido sano circundante, a diferencia de la radioterapia convencional.

Los modelos iniciales fueron el U y el B. Posteriormente apareció el C, con misma geometría que el B, y actualmente, el modelo *Perfexion*. El equipo está constituido por:

- *Cuerpo radiante*: compuesto por pellets de  $^{60}\text{Co}$  incluidas en múltiples cilindros de acero. La disposición de las fuentes de Cobalto, varía entre los modelos, siendo anular en el modelo C y cilíndrica en *Perfexion*. El número de fuentes también varía, siendo 201 en todos los modelos salvo en *Perfexion* que tiene 192.
- Sistema de colimación: En los modelos U, B, y C, la colimación se consigue mediante un casco externo con colimadores intercambiables de 4mm, 8mm, 14mm y 18mm. En *Perfexion*, un colimador interno con sectores permite evitar el casco. Las fuentes de Cobalto se distribuyen en 8 sectores de 24 fuentes cada una que deslizan. El canal de disparo en el cuerpo central corresponde a cada talla 4 mm, 8 mm y 16 mm. Cada sector se alinea con estos para administrar el diámetro de radiación adecuado.
- Mesa de tratamiento: En él se encuentra el fijador del marco de estereotaxia del paciente. En el modelo *Leksell Gamma Knife Perfexion*, un sistema automático permite el adecuado posicionamiento de la cabeza y cuello del paciente.
- Sistema de planificación: Permite procesar las imágenes obtenidas y llevar a cabo la elaboración de la dosimetría, exportando posteriormente el plan a la Unidad del Tratamiento.



- Sistema de control *Gamma Knife*: Supervisa los tratamientos, tiempos y transiciones. Consta de un sistema de control visual y auditivo del paciente.

El procedimiento siempre comienza con la fijación del marco *G-Leksell* al cráneo del paciente por parte del neurocirujano, en condiciones de estricta asepsia y bajo anestesia local en los puntos de fijación. Existen diferentes pines y postes para ajustar el marco según la localización de la lesión y el tipo de prueba de imagen (TC o RMN). Posteriormente, con la caja fiducial fija al marco, para obtener las coordenadas estereotácticas de la lesión, se procede a realizar la adquisición de imágenes tras fijar también el propio marco a la camilla de la máquina mediante un sistema de fijación adaptado que evite artefactos por movimiento del paciente.

La RM es la prueba más utilizada en procedimientos *Gamma Knife* ya que es la que más precisión aporta con sus diferentes secuencias T1 pre- y post-gadolinio, saturación grasa, susceptibilidad magnética y secuencias 3D cada vez más utilizadas como eco de gradiente de adquisición rápida con magnetización previa (MP-RAGE) y eco de gradiente de tejido estacionario coherentes (CISS). Con el fin de maximizar la precisión, los cortes deben ser lo más finos posibles, menores a 1,5 mm preferiblemente. La RM puede crear una distorsión espacial de las imágenes, sobre todo a intensidades elevadas. Por ello, se deben chequear todas las secuencias de pulso usadas para tratamiento. En los casos en los que la RM está contraindicada o en los que la distorsión sea un factor (prótesis dentales, *shunts*, clips...), se puede emplear la TC con secuencia T1 pre- y post-contraste. En MAVs, se utiliza la arteriografía con sustracción digital con inyección de contraste vía femoral y supraselectivamente para visualizar vasos aferentes y eferentes, complementaria a la angioRM. Posteriormente, se genera una secuencia de disparo que incluye los marcadores fiduciales en la vista preliminar. Un equipo multidisciplinar compuesto por neurocirujano, oncólogo radioterápico y neuroradiólogo, colaboran en la elección de imágenes más apropiadas para la planificación.<sup>118</sup>

La planificación se realiza con el objetivo de distribuir la dosis adecuada en el área a tratar sin afectar a tejido sano. Consta de varios pasos:

- *Registro de imagen:* Utiliza las posiciones relativas de los fiduciales del localizador para calcular la situación de cada plano de imagen en espacio 3D estereotáctico y para fusionarlo con el modelo interno del espacio estereotáctico. Hay que incluir un mínimo de cortes para minimizar un error de registro. Las versiones más nuevas permiten registrar imágenes no estereotácticas, empleando un registro mediante algoritmo con doble histograma, que facilita comparar imágenes estereotácticas con otras pruebas externas mediante inspección visual.<sup>118, 121, 122</sup>
  
- *Definición de diana:* Enfermedad clínicamente evidenciada mediante la captación de contraste (llenado de nido, en el caso de MAVs, u objetivo anatómico, en los procesos funcionales). La definición de la misma depende de la nitidez del límite de la lesión, la distorsión de la imagen obtenida y la enfermedad subclínica. En la mayoría de los hospitales, es el neurocirujano el que decide el área que forma parte de la diana por lo que el posible error inter- e intra-observador, debe tenerse en cuenta.
  
- *Distribución de dosis:* El médico construye una distribución dosimétrica definida por varios isocentros o disparos. Para objetivos pequeños y redondeados, puede ser suficiente un isocentro. Para dianas más irregulares es necesario utilizar varios isocentros. Generalmente se suelen marcar isocentros del centro de la lesión hacia fuera, utilizando tallas mayores en el centro y menores en periferia. Es necesaria una mayor duración si hay más isocentros. El algoritmo de cálculo de dosis utiliza varias presunciones para simplificar los cálculos:
  - Las dianas suelen estar más profundas de 0,5 cm.
  - El cerebro es homogéneo en términos de densidad de electrones.
  - Los huesos craneales son suficientes delgados para que la captación a este nivel se pueda ignorar.

El algoritmo básico para calcular la dosis en cualquier punto P comienza con una dosis de referencia que se ajusta mediante factores de corrección de talla

del colimador (OF), de distancia del objetivo a la fuente ( $INV^2$ ), de atenuación del rayo ( $e^{-ud}$ ) y de caída de dosis desde axis inicial OAR<sup>123</sup>:

$$D_i(P) = D_{reference} / \#beams \times OF \times INV^2 \times e^{-ud} \times OAR$$

En el modelo *Leksell Gamma Knife Perfexion*, la distancia a las fuentes es diferente y el modelo es algo más complicado, aunque el algoritmo básico es similar.

Las líneas de isodosis (Gy) marcan niveles de dosis equivalente que, en el límite de la lesión, deben cubrir entre el 95-100% de la diana. Para un solo isocentro, la isodosis 50% es la más utilizada por ser la que tiene el gradiente de dosis más pronunciado.

El bloqueo de algunas fuentes, nos permite en algunos casos, proteger estructuras críticas o dibujar morfologías irregulares, variando la distribución de dosis.

- *Evaluación del plan de tratamiento*: Se debe tener en cuenta la conformación de la lesión, la dosis ideal para lesión, la dosis máxima en estructuras críticas y el tiempo de tratamiento. El histograma dosis-volumen (HDV) nos aporta información sobre el volumen que ha recibido una determinada dosis. El índice de conformidad (IC) mide lo ajustado de la dosis a la diana y el índice gradiente (IG) estima la rapidez con la que decae la dosis, una vez salimos de la diana.<sup>124</sup>
- *Aprobación de tratamiento*: Tras los pasos anteriores, el equipo médico multidisciplinar, puede aprobar el plan de tratamiento. Se imprime una hoja resumen con todos los factores fundamentales que debe firmar el mismo neurocirujano, el físico y el oncólogo radioterápico. El plan es exportado a la consola de la estación *Gamma Knife*.

La ejecución de tratamiento se realiza de forma semiautomática, aunque hay varios pasos manuales a cumplimentar:

- *Chequeo de colisión*: Prevé la posibilidad de colisión del casco con el marco en casos en los que la lesión se encuentre muy periférica.
- *Cambios de ángulo gamma*: Permite implementar el tratamiento.
- *Seguro de calidad Gamma Knife*: Programa de calidad periódico y programa paralelo de manejo de calidad.<sup>118, 125, 126</sup>

### 3.2. Radiocirugía: Malformaciones Arterio-venosas (MAV)

Magnus, en 1921, intervino quirúrgicamente una MAV y, posteriormente, la radió evidenciando una mejoría en la clínica en las crisis del paciente. En los años veinte, Harvey Cushing describió cómo una enorme MAV, tras ser sometida a radiación, presentaba amplia trombosis de sus vasos bajo exploración quirúrgica.<sup>127</sup>

Posteriormente, la radioterapia fue abandonada durante años por considerarse inefectiva.<sup>128, 129</sup> Mientras se perpetuaba la controversia sobre este tratamiento, aparecieron estudios con las primeras evidencias de sensibilidad de los vasos a la radioterapia mediante la excitación molecular inducida en las moléculas de agua. Los vasos parecen ser moderadamente sensibles a la radiación, reaccionando con una constricción de la *vasa vasorum* que origina una disminución de flujo interluminal en modelos animales experimentales.<sup>130</sup> Ésta parece inducir cambios similares a la arterioesclerosis. Estos cambios radioinducidos se producen en dos etapas. Una primera etapa temprana, en la que se produce edema, degeneración y necrosis de las células endoteliales. También se produce hiperemia y trombosis. En los pacientes radiados con *Gamma Knife* se evidencian cambios similares.<sup>131</sup> Por otro lado, se evidencia un aumento de la actividad fibroblástica que lleva a la fibrosis.<sup>132</sup> Diversos cambios degenerativos se pueden objetivar, tanto en la íntima, como en la capa muscular y media de vasos de mayor calibre, aunque en estos, la fibrosis se produce en menor medida. La diferencia de respuesta según su tamaño, se explica por la facilidad de obliteración de los vasos más pequeños con luces de menor diámetro. En una segunda fase, se puede evidenciar proliferación de células endoteliales y

subbendoteliales, con aumento de tejido conectivo que lleva al estrechamiento y, finalmente, a la oclusión de la luz de pequeños vasos. En grandes vasos, la proliferación de músculo liso de la capa media, sumada a la proliferación de la íntima, la oclusión de *vasa vasorum* y el aumento de la pared de colágeno, llevarán finalmente a la esclerosis con un patrón similar a la *endarteritis obliterans*, que puede necesitar un largo periodo de hasta más de 3 años. Esta obliteración ha permitido avalar la radiocirugía en el tratamiento de las malformaciones arteriovenosas.<sup>133</sup>

En 1969 se realizó, en el Instituto de Karolinska, el primer tratamiento *Gamma Knife* en una MAV occipital izquierda. A los 19 meses del tratamiento, se evidenció la obliteración de las arterias aferentes que coincidían con las dianas de tratamiento. La malformación ya no se rellenaba de contraste.<sup>118</sup> En 1997, Sncheider et al. describieron los cambios histopatológicos producidos tras *Gamma Knife* en 9 pacientes. En los especímenes, se evidenció daño celular seguido de engrosamiento de la íntima y proliferación de las células de músculo liso con aumento de la matriz extracelular de colágeno IV. En una segunda fase, se evidenció degeneración celular con transformación hialina que dio lugar a la estenosis progresiva y, finalmente, a la obliteración del nido de la MAV.<sup>134</sup>

La historia natural de la enfermedad no está aclarada por completo, aunque se estima una incidencia anual de sangrado de los cavernomas de entre 1% y el 5%. En numerosos estudios este riesgo se ha correlacionado con el tamaño, el sangrado previo, la presencia de aneurismas peri o intranidales, el embarazo, la localización y la edad. Karlsson, en 1997, publicó una serie en la que se intentó evitar los errores metodológicos de las series previas. En ella, determinó que el riesgo de primer sangrado podía calcularse en función de la edad, considerando que estas lesiones son congénitas. Sus resultados llevaban a 2% a la edad de 10 años, 5% a los 20 años, 7% a los 50 años y 10% sobre los 70 años. Las lesiones en localizaciones profundas presentaron mayor tendencia hacia el sangrado. Las lesiones de menor tamaño presentaron menos sangrados. El riesgo aumentaba en mujeres con edad fértil, siendo la gestación un factor determinante, en comparación con mismo grupo de edad en varones.<sup>135</sup>

El tratamiento *con Gamma Knife*, empleando una dosis mayor milimétricamente concentrada en una única sesión, estuvo muy limitada, inicialmente, por la ausencia de planificación computarizada y de colimadores de diferentes tamaños, por lo comenzó realizando disparos con diana en las arterias aferentes en vez de en el nido malformativo. En 1985, cuando la tecnología permitió disparar al nido, el equipo de Karolinska realizó 4 grupos con diferente estrategia terapéutica en los que el grupo que incluía el nido, en la línea de isodosis de la dosis terapéutica, fue claramente superior, con una tasa de oclusión del 86.<sup>118</sup>

La obliteración total de la MAV fue definida por Steiner y Linqvist como la ausencia completa de nido, la normalización de vasos aferentes y eferentes con circulación normal en la secuencia rápida de alta definición de la angiografía. Cualquier resto en el nido es considerado como obliteración parcial. Obliteración subtotal fue considerada la persistencia de venas de drenaje temprano, en fase arterial tardía, sin nido aparente.

En una serie de 300 MAV tratadas en Karolinska hasta 1985, de las cuales 248 recibieron una dosis de prescripción adecuada de 25 Gy, se evidenció una obliteración parcial en el 57,9% y, total en el 33,7% al año. En dos años, 11,4% presentaban obliteración parcial y 86,5% total. En 1992, en una serie de 461 MAVs con igual prescripción de isodosis, se evidenció el 80% de obliteración total. Los volúmenes más pequeños fueron los que presentaron una mayor tasa de obliteración completa. En un estudio posterior del mismo equipo, con 945 MAVS tratadas con *Gamma Knife*, se concluyó que la dosis de cobertura y la dosis media más altas se relacionaban con una mayor tasa de oclusión total. La prescripción de 25 Gy se relacionó con una tasa de obliteración completa del 73,9% que fue la más alta. Por encima de esta dosis, la respuesta era la misma. En MAVS sin obliteración total, se evidenció una aparente protección frente al resangrado a partir de los 62 meses (Curva de *Kaplan-Meier*) aunque se recomienda el estudio de series mayores a largo plazo dado que no se conoce bien la historia natural de estas MAVS con oclusión subtotal.<sup>118, 136</sup>

En un reciente estudio multicéntrico, con una cohorte de 2231 pacientes, la obliteración precoz tras radiocirugía (menos de 18 meses) parece relacionarse con

MAV de menor tamaño, dosis de cobertura mayores a 24 Gy y drenaje venoso profundo.<sup>137</sup>

### 3.3. Radiocirugía: Cavernomas.

Tras el éxito evidenciado en el tratamiento de las MAVs con *Gamma Knife*, entre 1985 y 1987 Steiner trató 16 pacientes con cavernomas. Posteriormente, Karlsson y Lindquist trataron 7 casos más. Nueve de 22 casos presentaron sangrado tras el tratamiento y 6 pacientes presentaron complicaciones post-tratamiento. El riesgo de sangrado parecía disminuir tras 4 años. Las complicaciones post-tratamiento fueron 7 veces mayores que en el tratamiento de MAVs, utilizando la misma dosis de prescripción (24Gy aprox.). Un paciente tratado, continuó con crisis epilépticas de repetición sin presentar cambios en los controles radiológicos y Steiner resecó el cavernoma 5 años después de la radiocirugía. El estudio anatomopatológico evidenció que parte del cavernoma estaba ocluido (**Fig. 3.3.1**). Tras el elevado número de complicaciones, Steiner no continuó tratando cavernomas con *Gamma Knife*.<sup>118</sup> Otros estudios similares de ese periodo también expresaron reservas tras obtener resultados similares.<sup>138, 139</sup>



**Fig. 3.3.1** Muestra anatomopatológica, con tricrómico de Masson, en la que se evidencia obliteración del 75% del cavernoma extirpado quirúrgicamente por Steiner, tras tratamiento con *Gamma Knife* 5 años antes. Las pruebas de imagen no mostraban cambios en talla de la lesión.<sup>118</sup>

Amin-Hanjani presentó en 1998 una serie de 95 casos tratados con acelerador de protones con un seguimiento medio de 65 meses. La tasa de sangrado anual fue de 17.3% antes del tratamiento y de 4,5% tras el tratamiento con un periodo de latencia de dos años y la tasa de mortalidad del 3%.<sup>140</sup>

El equipo de Chang describió 57 casos, tratados con ion helio y acelerador lineal, con una tasa de sangrado pre-tratamiento de 9,4%. Esta tasa se redujo a un 1,6% tras 3 años post-tratamiento. Los efectos adversos post-radiación (EAP) ascendieron al 7% de los pacientes.<sup>141</sup>

Pollock et al. trataron 17 pacientes en los que evidenciaron una tasa anual de sangrado pre-tratamiento de 40%. Se produjo una reducción de la tasa de sangrado a 2,9% tras un periodo de latencia de 2 años tras el tratamiento. El porcentaje de efectos adversos post-tratamiento ascendió a 41%. La dosis de cobertura utilizada fue de 18Gy de media.<sup>139</sup>

Karlsson presentó 22 pacientes tratados con radiocirugía con una tasa de sangrado post-tratamiento de 5% tras un periodo de latencia de 4 años. Los efectos adversos post-tratamiento ascendieron a 27%, motivo por el que decidió no continuar tratando cavernomas. Algunos de sus pacientes fueron planificados con TC en vez de RM y las dosis empleadas fueron, posteriormente, consideradas excesivas. Algunos casos presentaban anomalías del desarrollo venoso que pudieron ser incluidas en la planificación.<sup>138</sup>

A partir del año 2005, los resultados de las series publicadas mejoran sensiblemente. Liu A. L. comunicó una tasa de sangrado post-tratamiento de 3,30% en su serie de 125 pacientes, tras un periodo de latencia de 3 años. Los efectos adversos post-tratamiento fueron del 13,10%.<sup>142</sup>

Liscàck recopiló 107 pacientes con un seguimiento medio de 48 meses. La tasa de sangrado previa al tratamiento se calculó desde el nacimiento en vez de desde el primer sangrado, para evitar sobreestimar el riesgo, siendo ésta del 3%. La tasa de sangrado post-tratamiento fue del 1,60% tras 2 años de latencia.<sup>143</sup>



El grupo de Lunsford publicó 103 pacientes tratados con un rango de seguimiento de entre 2 y 20 años. La tasa de sangrado anual antes del tratamiento fue de 32,48% (calculada como número de hemorragias a partir de primer evento hasta el tratamiento). La tasa de sangrado post-tratamiento fue 10,8% antes del periodo de latencia y 1,06% después del mismo.<sup>144</sup>

Nagy et al. estratificaron 113 pacientes, dividiéndolos en dos grupos en base al número de sangrados previos al tratamiento. En el grupo de *bajo riesgo* incluyó 62 sangrados en 2893 paciente-año previo al tratamiento, asumiendo que las lesiones estuviesen presentes desde el nacimiento. La tasa de sangrado pre-tratamiento fue de 2,2%. La tasa de sangrado post-tratamiento fue inicialmente 5,1% durante los dos primeros años, descendiendo tras latencia a 1,3%. En el grupo de *alto riesgo*, el sangrado anual fue 2,9% hasta la primera hemorragia, posteriormente se incrementó al 30,5% hasta la fecha del tratamiento. La tasa de sangrado post-tratamiento fue de 15% durante el periodo de latencia y del 2,4% tras este periodo.<sup>12</sup>

El equipo de Sager revisó 52 pacientes tratados con acelerador lineal. La dosis de cobertura media fue 15 Gy. Todos los pacientes presentaban un sangrado previo y el seguimiento medio fue de 5,17 años. Se produjeron 3 hemorragias tras el tratamiento. Se evidenció una disminución estadísticamente significativa en la tasa de sangrado después del tratamiento, con un 39% pre-tratamiento vs 1,21% post-tratamiento,  $P < 0,0001$ ).<sup>145</sup>

Lee et al. publicaron una serie de 49 pacientes con cavernomas de tronco tratados con *Gamma Knife*. Los pacientes se dividieron en dos grupos: El grupo A, con 31 pacientes tratados tras único sangrado, y el grupo B, con 18 pacientes tratados tras 2 o más episodios de sangrado sintomático. La dosis de cobertura media fue de 13,1 Gy de media, 12,8 Gy en el Grupo A y 13,7 en el Grupo B. El seguimiento medio fue 64 meses. La tasa de sangrado anual fue 7,06 %, durante los dos primeros años, y 2,03%, tras periodo de latencia, en grupo A. En el Grupo B, fue de 38,36 % antes del tratamiento, 9,84 % en los primeros 2 años, y 1,50% posteriormente. No hubo

diferencias estadísticamente significativas en las tasas entre grupos. Los EAP fueron del 8.2%.<sup>146</sup>

Kim analizó retrospectivamente una serie de 39 pacientes con cavernomas de tronco tratados con dosis de cobertura de 13 Gy de media. El periodo de seguimiento medio de los pacientes fue de 4,1 años. La tasa de sangrado pre-tratamiento fue del 33,6%. Tras *Gamma Knife*, la tasa descendió a 8.1% por año, en los primeros dos años, y a 2,4%, tras este periodo de latencia. La diferencia no fue estadísticamente significativa. Cuatro pacientes (10,3%) experimentaron empeoramiento de los síntomas en último seguimiento sin presentar efectos relacionados con radiación. El volumen de la lesión se redujo en un 61,5%. Edad, sexo, tamaño y localización no se relacionaron con resangrado.<sup>147</sup>

El grupo de Azimi publicó recientemente una serie de 100 pacientes con un seguimiento medio de 42.2 meses. Se produjo un 12% de efectos adversos post-tratamiento. Estos se produjeron con 13 Gy de dosis de cobertura. La tasa de hemorragia tras la radiocirugía fue del 4,1% durante periodo de latencia de dos años y posteriormente del 1,9%.<sup>148</sup>

Kida et al. recogieron 298 casos de 23 centros diferentes con *Gamma Knife* en Japón. No se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en respuesta entre tres rangos diferentes de dosis utilizadas. La tasa de sangrado post-tratamiento fue de 7,4% en periodo de latencia de 2 años, descendiendo posteriormente a 2,8%.<sup>149</sup>

Ferdorcsák analizó 51 cavernomas de los que 64% de los casos, con localización profunda, presentó sangrado previo a tratamiento. El riesgo de sangrado anual de primer sangrado fue de 2%, el riesgo de resangrado de 21,7%, con 44% de morbilidad permanente. El 13,5% de los cavernomas superficiales presentaron episodios de sangrado de forma previa al tratamiento, el riesgo del primer sangrado fue de 0.3%. Posteriormente no se registraron nuevos sangrados. El riesgo de resangrado de lesiones profundas elocuentes descendió a un 4% en 2 primeros años y posteriormente no se produjeron nuevas hemorragias según los autores, si bien, el tiempo de seguimiento no queda especificado. El 7% de las complicaciones fueron relacionadas

con radiación y el otro 7% con episodios de resangrado. En lesiones superficiales no se registraron efectos adversos.<sup>150</sup>

Liu H. B. presentó, recientemente, una serie de 43 cavernomas de tronco tratados con RGK, con historia de sangrado previo. La dosis de cobertura media empleada fue de 11,9 Gy. El periodo de seguimiento medio fue de 36 meses. La tasa anual de sangrado pre-tratamiento fue de 3,92% durante dos primeros años. Posteriormente, esta tasa disminuyó a 1,85%. Se produjeron déficits neurológicos permanentes post-tratamiento en el 2,32% de los pacientes. Este autor sugiere que el empleo de dosis de cobertura más bajas podría estar relacionado con la disminución de EAP en su estudio, aunque no aporta datos estadísticos al respecto.<sup>151</sup>

La alta incidencia de complicaciones, descrita en las series iniciales, no se reprodujo en los estudios publicados a partir de 2005. Posteriormente, estos resultados se relacionaron con la utilización de TC en la planificación del tratamiento, en vez de RM craneal, y con las altas dosis de cobertura utilizadas.<sup>31, 116</sup>

La respuesta del cavernoma al tratamiento, a diferencia de las MAVs, no se evidencia en las pruebas de imagen por lo que no es posible obtener una cuantificación directa del resultado. Por ello, la única herramienta disponible, para medir la respuesta al tratamiento es el seguimiento clínico de los pacientes tratados. Sin embargo, sí que parece evidenciarse una respuesta microvascular similar a la de las MAVs tras el tratamiento, a pesar de que estos cambios no se confirmen en la RM craneal.<sup>31, 118, 133,</sup>

<sup>152</sup> No se conocen bien los mecanismos concretos implicados debido al escaso número de cavernomas tratados con radiocirugía que han sido estudiados anatomopatológicamente.<sup>138, 153</sup> La hipótesis que se baraja es la hialinización progresiva de la capa de endotelio hasta la obliteración de la lesión. Gerwitz et al. compararon cavernomas no tratados con cavernomas tratados con radiocirugía (solamente uno con *Gamma Knife*), que habían sangrado tras tratamiento y, por tanto, habían sido resecaos quirúrgicamente, evidenciando, como hallazgo diferenciador, necrosis fibrinoide en los segundos. No se evidenció obliteración completa en ninguno. Karlsson publicó también un espécimen anatomopatológico tratado con

*Gamma Knife*, que fue intervenido finalmente por crisis epiléptica persistente, en el que se evidenció 75% de oclusión (**fig. 3.3.1**).<sup>138</sup>

Tabla 3.3.1 *Resumen de series radioquirúrgicas más importantes.*

Serie	N	RC	SM	DCM	EAP	TSPRE	TSPL	TSPOST	PL
Kondziolka et al.	044	GKRS	43.2	16.00	26.00%	56.50%	NA	01.10%	2
Amin-H. et al. 1998	095	PBR	65.0	15.00	20.60%	17.30%	NA	04.50%	2
Chang et al. 1998	057	HI/LINAC	90.0	13.5-20	07.00%	09.40%	09.40%	01.60%	3
Karlsson et al. 1998	022	GKRS	78.0	18.00	27.00%	NA	10-12%	05.00%	4
Pollock et al. 2000	017	NA	51.0	18.00	59.00%	24.80%	08.80%	02.90%	2
Liu A. L. et al., 2005	125	GKRS	64.0	12.10	13.10%	NA	10.30%	03.30%	2
Lunsford et al. 2010	103	GKRS	67.8	16.00	11.65%	32.48%	10.80%	01,06%	2
Nagy et al. 2010	113	GKRS	48.0	12-15	07.30%	30.50% 02.20%	15.00% 05.10%	02.40% 01.30%	2
Lee et al. 2012	049	GKRS	49.0	11.00	04.10%	31.30%	10.74%	03.33%	2
Liscák et al. 2012	112	GKRS	85.0	16.00	15.50%	06.50%	NA	00.50%	2
Kim et al. 2015	039	GKRS	48.0*	13.00	10.30%	33.60%	NA	02.04%	2
Azimi et al. 2015	100	GKRS	42.2	13.00	12.00%	04.10%	NA	01.90%	2
Sager et al. 2015	052	LINAC	60.0	15.00	NA	39.00%	NA	01.21%	NA
Ferdorcsák et al. 2015	051	GKRS	NA	NA	NA	21,70%	04.00%	00.00%**	2
Liu H. B. et al. 2016	043	GKRS	36.0	11.90	2.32%	25.00%	03.92%	01.85%	NA

Abreviaturas: N (número de pacientes), RC (tipo de radiocirugía), SM (seguimiento medio en meses), DCM (Dosis de cobertura media), EAP (efectos secundarios post-radiación), TSPRE (tasa de sangrado pre-tratamiento), TSPL (tasa de sangrado en periodo de latencia), TSPOST (tasa de sangrado post-tratamiento), PL (periodo de latencia).

\*Seguimiento desde el diagnóstico \*\* Seguimiento desconocido

## Capítulo 4. Objetivos del estudio

El manejo de los cavernomas se ha basado históricamente en la observación para los casos asintomáticos, y resección microquirúrgica en los casos sintomáticos con lesiones accesibles. En el caso de localizaciones de alto riesgo quirúrgico, se ha empleado la radiocirugía como opción terapéutica alternativa en determinados centros de referencia internacional, no obteniéndose datos concluyentes en la mayoría de los casos y manteniéndose la controversia en torno a la efectividad de este tratamiento. La ausencia de herramientas cuantitativas de medición de respuesta ha sido el principal problema planteado. En algunas series iniciales, se suspendió este tratamiento por la alta tasa de efectos adversos permanentes.<sup>108, 154</sup> En estudios posteriores, la alta incidencia de complicaciones se relacionó con la utilización de TC en la planificación del tratamiento y con las altas dosis de cobertura empleadas.<sup>31, 116</sup>

Por todo ello, los **objetivos principales** de esta tesis doctoral son:

1. Evaluar la seguridad del tratamiento de cavernomas con *radiocirugía Gamma Knife*, analizando una serie consecutiva de pacientes tratados con esta terapia en Hospital Ruber Internacional a lo largo de 20 años, comparando condiciones de dosimetría con las series previamente publicadas para determinar posibles diferencias estadísticas en los resultados hallados respecto a EAP.
2. Evaluar la tasa de sangrado post-tratamiento (TSPOST) de los pacientes sintomáticos con uno o más sangrados secundarios al cavernoma que han sido tratados en este centro con esta terapia. Adicionalmente, comparar ésta con otros grupos que han aplicado este tratamiento, analizando posibles factores de confusión. También se compararán resultados con series de pacientes no tratados en los que se ha seguido la historia natural de la enfermedad.

Los **objetivos secundarios** son:

1. Evaluar cambios en el tamaño de los cavernomas tratados a lo largo de los años.

2. Identificar factores predictivos de resangrado post-tratamiento y de EAP no relacionados con el sangrado.
3. Identificar volúmenes diana más adecuados para el tratamiento. ¿Es posible establecer un volumen máximo por encima del cual la indicación sea inadecuada?
4. Identificar rango de dosis de cobertura efectiva para el cavernoma que, a su vez, no conlleve el aumento de EAP. ¿Es posible identificar una ventana terapéutica clara?
5. Revisión sistemática de literatura previa y metaanálisis. Comparación de resultados con los obtenidos en nuestra serie
6. Diseño de propuesta de estudio multicéntrico que permita comprobar, con un nivel de evidencia mayor, los hallazgos preliminares hallados en esta tesis doctoral.

Basándose en los objetivos y en el diseño del estudio, se han desarrollado las siguientes **hipótesis operativas**, cuya validez se quiere comprobar:

- I. La radiocirugía *Gamma Knife* es una terapia segura en el manejo de los cavernomas de alto riesgo quirúrgico.
- II. La radiocirugía *Gamma Knife* es una terapia efectiva en el manejo de los cavernomas de alto riesgo quirúrgico.

## Capítulo 5. Pacientes y métodos



## 5.1. Diseño del estudio

Se realizó un estudio clínico observacional, de un único brazo, de cavernomas sintomáticos de localización altamente elocuente con alto riesgo quirúrgico, tratados con radiocirugía entre 1994 y 2014 en el Hospital Ruber Internacional de Madrid. Todos los pacientes incluidos en el estudio habían sufrido, al menos, un episodio de sangrado sintomático evidenciado en RM craneal. El estudio había sido, previamente, aprobado por el comité de ética del hospital.

Se realizó un análisis retrospectivo de los datos previos a 2011 y un seguimiento clínico prospectivo, de forma presencial o telefónica, con control radiológico periódico de todos los pacientes tratados, quedando los datos reflejados en una base de datos actualizada a partir de la fecha previamente descrita.

Existió conocimiento y consentimiento expreso de los pacientes para ser incluidos en este estudio, asegurando además su derecho a la intimidad.

## 5.2. Definiciones empleadas

### 5.2.1. Hemorragia o sangrado:

Se considera *hemorragia o sangrado* el episodio que origina síntomas o déficit neurológico de nueva aparición, y que, a su vez, asocia sangrado o derivados de degradación de hemoglobina reciente extra- o intralesionalmente en RM craneal de alta resolución, quedando excluida la existencia única de anillo de hemosiderina<sup>65</sup>.

### 5.2.2. Resangrado:

Se considera *resangrado* aquel que origina síntomas o déficit neurológico de nueva aparición, y a que su vez, asocia la evidencia de sangre con características agudas o subagudas en RM craneal de alta resolución en el momento de empeoramiento clínico.

### 5.2.3. Síntomas pre-tratamiento:

Se recogieron todo tipo de déficits neurológicos focales de nueva aparición, en relación con sangrado, como afectación de los pares craneales, alteraciones motoras, alteraciones sensitivas y ataxia/apraxia. También se incluyeron otros síntomas como la cefalea, crisis epiléptica o la disminución de nivel de conciencia.

### 5.2.4. Cavernoma de alto riesgo quirúrgico:

En nuestra serie, se considera *cavernoma de alto riesgo quirúrgico* aquel que se localiza, bien en localizaciones profundas de alta elocuencia (mesencéfalo, protuberancia, bulbo, tálamo o ganglios de la base), o bien en regiones cortico-subcorticales de muy alta elocuencia (área de Wernicke, área de Broca, área visual primaria o giro motor primario).

### 5.2.5. Tasa de sangrado pre-tratamiento (paciente/año):

Es calculada retrospectivamente, considerando que los cavernomas fuesen lesiones congénitas. Se calcula el periodo que va desde el nacimiento del paciente hasta la fecha de tratamiento. Por tanto, la ecuación sería:

$$\frac{N}{\sum Ed}$$

donde  $N$  es número total de sangrados y  $Ed$  la edad a fecha de del tratamiento.

Debido a la imposibilidad de determinar la fecha de aparición del cavernoma, preferimos infraestimar el riesgo de sangrado considerando el cavernoma como congénito, para evitar la sobreestimación del mismo y así establecer mayor dintel de exigencia en el momento de comparar la tasa pre-tratamiento y post-tratamiento.

### **5.2.6. Tasa de sangrado post-tratamiento (paciente/año)**

Es calculada prospectivamente, contabilizando el número total de sangrados, a partir del tercer año tras el tratamiento, durante el tiempo total de observación por cada paciente.

$$\frac{N}{\Sigma AOP}$$

Donde  $N$  es número total de sangrados tras tratamiento y  $AOP$  son los años de observación de cada paciente.

### **5.2.7. Periodo de latencia (PL)**

Se considera periodo de latencia (PL) al tiempo que puede necesitar la respuesta a radiocirugía. Hemos estimado 3 años ya que este es el periodo máximo establecido en las malformaciones arterio-venosas.<sup>136</sup>

### **5.2.8. Efectos adversos post-radiación (EAP)**

Se definen como aquellas complicaciones post-tratamiento no asociadas con nuevos sangrados y vinculadas con la radiación recibida por las estructuras adyacentes a la lesión tratada. En ellas, se incluyeron todo tipo de déficits neurológicos focales de nueva aparición, como afectación de los pares craneales, alteraciones motoras, alteraciones sensitivas y ataxia/apraxia. También se incluyeron otros síntomas como la cefalea en relación con edema cerebral, hidrocefalia, crisis epiléptica o la disminución de nivel de conciencia.

Finalmente, quedó recogida, la aparición de nuevas lesiones tras el tratamiento.

## **5.3. Estudio diagnóstico**

Todos los pacientes fueron estudiados con RM craneal con secuencias T1, T2, T1 con gadolinio y secuencia T2 eco-Gradiente o de susceptibilidad magnética post-contraste,

como primera prueba diagnóstica. Posteriormente, se realizó arteriografía cerebral diagnóstica para descartar otro tipo de malformaciones vasculares.

#### 5.4. Estrategia terapéutica

En los primeros casos de la serie, se empleó el modelo *Leksell Gamma Knife B*. Entre el año 2000 y el 2007, se introdujo el modelo *4C*. Posteriormente, se utilizó el modelo *Perfexion*.

La localización estereotáctica del cavernoma se llevó a cabo mediante realización de RM craneal con cortes finos con/sin contraste Gd-DTPA y secuencia ECO gradiente para diagnóstico de otras posibles lesiones. Posteriormente, las imágenes fueron importadas y procesadas en la estación de planificación *Gamma* para establecer el plan dosimétrico conformacional que permitió seleccionar áreas específicas de radiación.

El volumen diana o *target volume* fue considerado como aquel que queda limitado por el cambio mixto de señal evidenciado en secuencia potenciada en T2 que rodea el anillo de hemosiderina periférico, sin quedar éste incluido en el tratamiento. Un neurocirujano y un oncólogo radioterápico realizaron la planificación de dosis y la selección del volumen diana.

El tratamiento con RGK fue llevado a cabo, en todos los casos, a partir de los primeros 6 meses tras último sangrado de cavernoma, evitando así el posible edema cerebral periférico en relación con el evento hemorrágico, y permitiendo la estabilización clínica del paciente tras el mismo.

Tras el tratamiento, todos los pacientes recibieron una pauta descendente de dexametasona vía oral y fueron dados de alta el mismo día del procedimiento.

## 5.5. Recogida de datos y seguimiento

Todos los pacientes presentaron cavernomas con uno o más episodios de sangrado, tratados de forma consecutiva y recogidos en una base de datos actualizada de forma prospectiva.

El seguimiento radiológico de los pacientes tratados se realizó mediante la realización de RM craneal de control al año del procedimiento, a los dos años, a los 3 años y a los 5 años en nuestro hospital, o bien en su hospital de referencia.

El seguimiento clínico de los pacientes se realizó, de forma presencial, en consulta de Neurocirugía de Hospital Ruber Internacional. El seguimiento se estableció cada 6 meses durante el primer año, de forma anual los siguientes 2 años, y, bianualmente hasta primeros 10 años. Los pacientes residentes en otras comunidades autónomas o con imposibilidad de acudir físicamente a consulta, fueron entrevistados de forma telefónica y se solicitó la remisión de las RM craneales de control evolutivo. Los pacientes que presentaron nueva clínica o empeoramiento de déficits neurológicos tras tratamiento fueron estudiados con RM craneal urgente durante el episodio para documentar su relación con sangrado o edema post-tratamiento.

Se cumplimentó, en todos los casos, un formulario (**Anexo I**), con edad, sexo, antecedentes de interés de los pacientes, tratamientos previos (microcirugía fallida, radioterapia), número de cavernomas, coexistencia con otras malformaciones vasculares, anomalías de desarrollo venoso asociadas, enfermedad esporádica/familiar, número de cavernomas, localización del cavernoma, sangrados previos a tratamiento y síntomas previos a tratamiento. También se recogieron detalles técnicos sobre tratamiento con *Gamma Knife*: tipo de unidad, colimadores empleados, dosis de cobertura, dosis máxima, porcentaje y volumen de cobertura, dosis máximas de protección de estructuras vitales, volumen de tratamiento. Finalmente, se recogió evolución post-tratamiento de cada paciente: complicaciones o EAP (cefalea secundaria a edema post-radiación, nuevos déficits focales), tasa de morbilidad permanente y transitoria post-tratamiento, evolución radiológica de la lesión (crecimiento o decrecimiento, porcentaje de retracción y volumen medio de la

lesión), evolución clínica (mejoría o empeoramiento post-tratamiento de síntomas previos), escala de *Karnofsky* antes y después del tratamiento, tasa de resangrado post-tratamiento y déficit focales secundarios, mortalidad. Las variables, anteriormente descritas, fueron incluidas en la base de datos.

El nivel funcional y la calidad de vida de los pacientes del estudio se midió mediante encuesta directa, vía presencial o telefónica, con la Escala de *Karnofsky* (**Anexo II**).

### 5.6. Análisis estadístico

Se realizó análisis descriptivo de los resultados obtenidos y, posteriormente un estudio de inferencia estadística. Las variables cualitativas fueron comparadas mediante el test de *Fisher* o test  $X^2$ , y en el caso pareado, el test de *Mc Nemar*. Las variables continuas fueron comparadas con test *t-student* o *Mann Whitney* de acuerdo a la normalidad de su distribución. La relación entre variables continuas se estudió mediante el test de correlación de coeficiente de *Pearson* ( $r$ ) o *Spearman* ( $\rho$ ). El test *Log-rank* se llevó a cabo para el análisis de supervivencia, junto con la *regresión de Cox*, describiendo los datos con curvas de *Kaplan-Meier* para el estudio de factores predictivos. Las covariables para los modelos de regresión múltiple, lineal y logística, se eligieron utilizando el criterio de información de *Akaike* para todos los posibles modelos, considerando, en los mismos, aquellas covariables cuyo p-valor fuera menor a 0.20 en el análisis univariante.

Finalmente, se realizó un metaanálisis de la literatura, con efectos aleatorios, en el que la varianza entre estudios se estimó mediante el método *REML* (*restricted maximum likelihood*). Para medir la heterogeneidad entre estudios se empleó el *test-Q* y se reportó el índice  $I^2$ . Por otro lado, se estudió la relación entre la tasa de sangrado post-tratamiento observada y las dosis de cobertura empleadas, así como la relación entre las dosis de cobertura empleadas y la incidencia de EAP. Los estudios que no reportaron alguno de estos datos fueron eliminados del análisis. La herramienta estadística utilizada en este análisis fue la *meta-regresión*.

El análisis descriptivo se realizó con la ayuda de *IBM SPSS Software Versión 24.0*, y el estudio de inferencia con *R Core Team Software Versión 2013*.

## Capítulo 6. Resultados



## 6.1. Distribución de la muestra:

Se empleó radiocirugía *Gamma Knife* para el tratamiento de 95 cavernomas con antecedente de sangrado, evidenciado en RM craneal, y localización de alto riesgo quirúrgico, entre los años 1994 y 2014. La distribución por sexo fue de 58 mujeres y 37 hombres (**Fig. 6.1.2**). La media de edad, a fecha de tratamiento, fue 40 años (**Tabla 6.1.1**). Por localización de la lesión, la serie presentó 76 cavernomas en áreas profundas (64 cavernomas de tronco y 12 cavernomas de tálamo/ganglios basales) y 19 cavernomas hemisféricos en áreas elocuentes más superficiales (**Fig. 6.1.3**). De los cavernomas de tronco del encéfalo, 13 fueron mesencefálicos, 44 protuberanciales y 7 bulbares. Los cavernomas hemisféricos se situaban en área motora primaria o área de Broca de lóbulo frontal (13 lesiones), área de Weber en lóbulo temporal izquierdo (2 lesiones), área visual primaria de lóbulo occipital (1 lesión), hipotálamo (2 lesiones) y núcleo lenticular (1 lesión). La lateralidad del cavernoma fue derecha en 46 casos, izquierda en 40 casos y central en 9 casos. Dieciocho pacientes presentaban cavernomatosis múltiple. El 14,7% de los cavernomas tratados presentaban anomalía del desarrollo venoso (ADV) asociada. No se evidenció asociación a otro tipo de malformación vascular.

Todos los pacientes presentaron síntomas relacionados con episodio de sangrado pre-tratamiento que se distribuyeron en: alteraciones sensitivas (45 pacientes), alteraciones motoras (37 pacientes), déficit de pares craneales (54 pacientes), epilepsia (10 pacientes), disminución de nivel de conciencia (9 pacientes), ataxia (23 pacientes), cefalea (20 pacientes) y vértigo (8 pacientes) (**Fig. 6.1.1**).

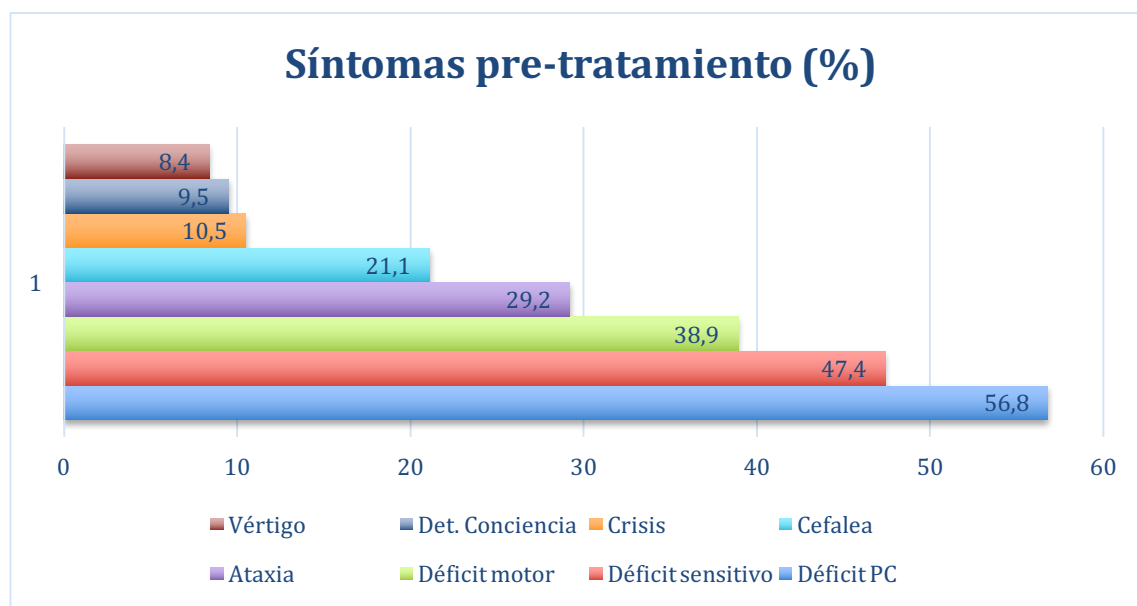


Fig. 6.1.1 Síntomas pre-tratamiento presentados por los pacientes de la serie (porcentaje).

Tabla 6.1.1 Descripción de población estudiada, en conjunto y en estratos, en función del sangrado post-tratamiento.

Variable	Conjunto (n=95)	Sangrado post-tratamiento (n=5)	No sangrado post-tratamiento (n=90)	p-valor
<b>Sexo</b>	58 (61%)	5 (100% fem)	53 (59% fem)	<b>0.153</b>
<b>Edad</b>	40.15 ± 16.13	41.79 ± 24.28	40.06 ± 15.75	<b>0.882</b>
<b>Tronco</b>	64 (67%)	2 (40% tronco)	62 (69% tronco)	<b>0.326</b>
<b>Profundidad</b>	81 (85%)	5 (100% prof)	76 (84% prof)	<b>0.999</b>
<b>Familiar</b>	18 (19%)	0 (0)	18 (20%)	<b>0.580</b>
<b>Disrupción capsular</b>				<b>0.282</b>
<b>0</b>	25 (26%)	1 (20%)	24 (27%)	
<b>1</b>	56 (59%)	2 (40%)	54 (60%)	
<b>2</b>	11 (12)	2 (40%)	9 (10%)	
<b>3</b>	3 (3)	0 (0%)	3 (3%)	
<b>Edema</b>	7 (7%)	1 (20%)	6 (7%)	<b>0.324</b>
<b>ADV</b>	14 (15%)	0 (0%)	14 (16%)	<b>0.999</b>
<b>Cirugía previa</b>	4 (4%)	0 (0%)	4 (4%)	<b>0.999</b>
<b>Radioterapia previa</b>	6 (6%)	1 (20%)	5 (6%)	<b>0.284</b>
<b>TSPRE</b>				<b>0.332</b>
<b>Isangrado</b>	77 (81%)	3 (60%)	74 (82%)	
<b>2 sangrados</b>	14 (15%)	2 (40%)	12 (13%)	
<b>3 sangrados</b>	4 (4%)	0 (0%)	4 (5%)	
<b>Karnofsky pre-tratamiento</b>	<b>100 (90 – 100)</b>	<b>90 (90 – 90)</b>	<b>100 (90 – 100)</b>	<b>0.511</b>



## 6.2. Dosimetría y otros detalles de tratamiento:

El porcentaje de isodosis terapéutica en el margen, con la técnica multi-isocentro empleada, osciló entre el 50% y el 59%. Las estructuras especialmente sensibles a radiación fueron identificadas como críticas y protegidas mediante dosis máximas de 10 Gy para tronco del encéfalo, 8-9 Gy para pares craneales, 8-9 Gy para vía óptica. El número medio de isocentros para cada lesión fue de 4,99 (rango 1-25 isocentros). El volumen medio de lesión tratada fue de 1570 mm<sup>3</sup> con un rango de 500 a 8100 mm<sup>3</sup>.

La dosis de cobertura media empleada fue de 11,87 Gy con un rango de 8 a 20 Gy. La dosis de cobertura de 20 Gy fue empleada en una lesión frontal sin estructuras críticas cercanas en paciente con epilepsia de difícil control médico como síntoma principal. La dosis de cobertura de 8 Gy fue empleada en un cavernoma lenticular izquierdo de gran volumen (3059 mm<sup>3</sup>), muy próximo a estructuras críticas.

La dosis máxima media fue de 19,59 Gy (rango: 9,5-32 Gy). El porcentaje de cobertura diana fue del 61,77 Gy (rango 50-97%). El índice de homogeneidad medio fue de 1,65 y el índice de conformación medio fue de 0,95.

El volumen y la dosis de cobertura mostraron una correlación negativa moderada ( $\rho = -0,26$ , p-valor=0,01) como podemos apreciar en la **Fig. 6.2.1**.

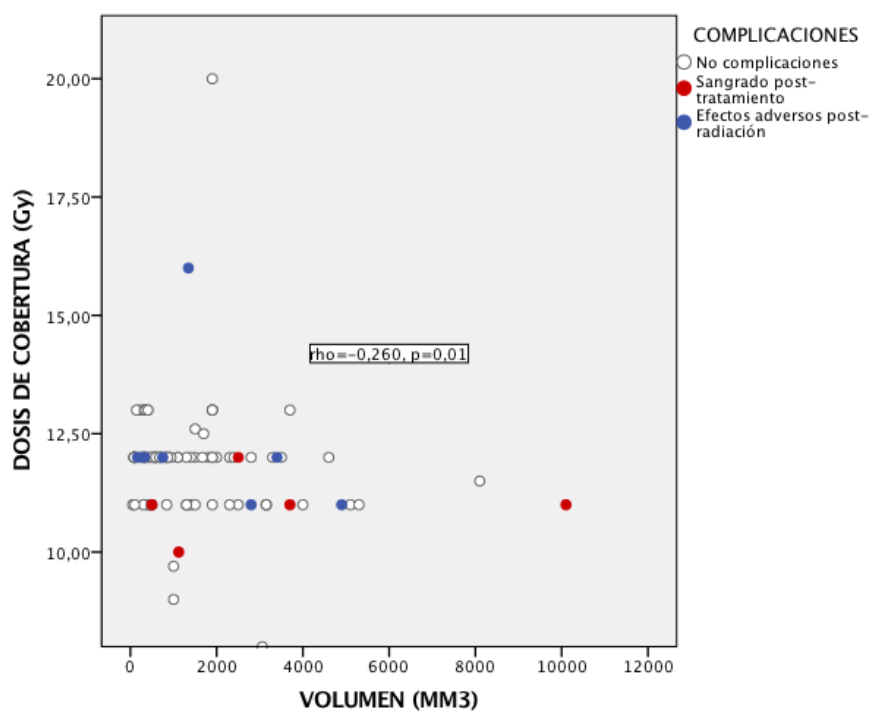


Fig. 6.2.1 Relación entre dosis de cobertura (Gy), volumen de tratamiento (mm<sup>3</sup>) y diferentes complicaciones post-tratamiento.

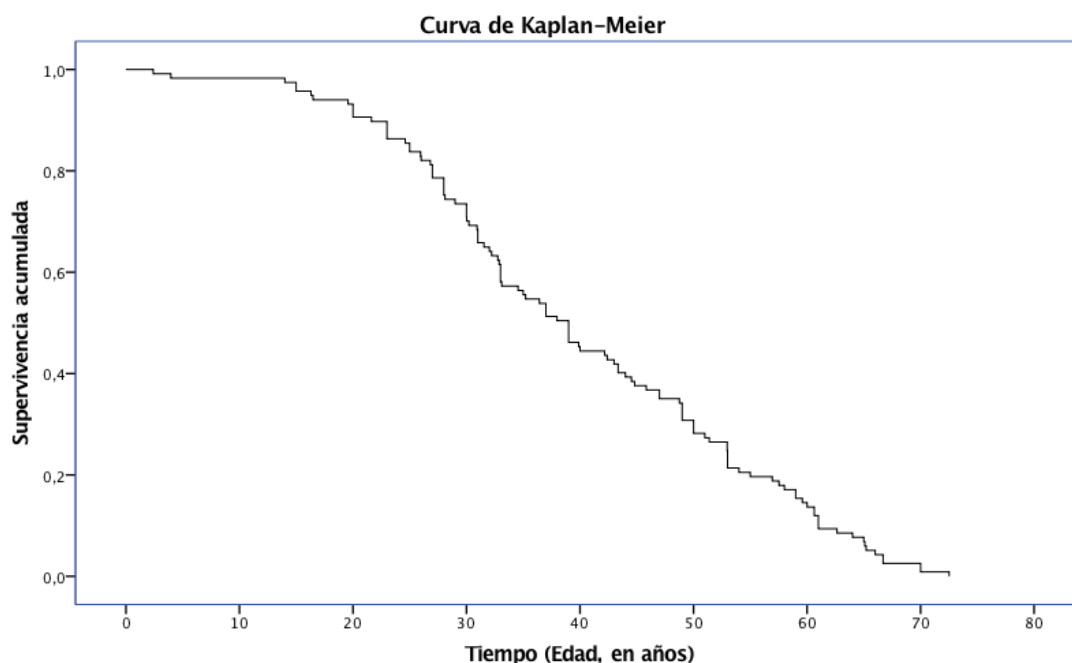
### 6.3. Tasa de sangrado pre-tratamiento:

El episodio de sangrado pre-tratamiento presentó disrupción capsular del cavernoma, evidenciado en RM craneal realizada en el momento agudo, en 70 casos de los cuales, 14 fueron de repetición. Los 24 casos restantes cursaron sin disrupción capsular (Tabla 6.3.1).

Tabla 6.3.1 Tipos de sangrado según extensión hemorrágica.

<b>Sin disrupción capsular</b>	25 casos
<b>Disrupción capsular</b>	56 casos
<b>Disrupción capsular de repetición</b>	14 casos

Considerando que el cavernoma estuviese presente desde el nacimiento y que el sangrado secundario fuera sintomático y confirmado en RM craneal durante la fase aguda del mismo, la tasa de sangrado pre-tratamiento fue calculada como el número de sangrados acontecidos entre la fecha de nacimiento y la fecha de tratamiento de los pacientes. Se observaron 117 hemorragias en 95 cavernomas durante este periodo. El intervalo medio entre la fecha de nacimiento y el momento de sangrado fue de 40 años. El número de eventos hemorrágicos pre-tratamiento pareció mostrar una tendencia a aumentar en pacientes entre los 30 y los 50 años de edad (**Fig. 6.3.1**). Sin embargo, no se obtuvo suficiente evidencia estadística que relacionase la edad con el riesgo de sangrado.



*Fig. 6.3.1* Análisis de la edad de sangrado mediante curva de *Kaplan-Meier*.

La tasa de sangrado pre-tratamiento, con 117 episodios en cuarenta años de seguimiento medio, ascendió a 3,06% (117 sangrados en 3817 años por paciente).

La edad, el sexo, la localización (tronco/ no tronco), el edema, la enfermedad familiar o la asociación a anomalías del desarrollo, no parecieron relacionarse con la tasa de sangrado pre-tratamiento. El único factor predictivo de sangrado fue la disrupción

capsular con p-valor inferior 0,000 tanto en análisis multivariante como en análisis multivariante (**Tabla 6.3.2**).

Tabla 6.3.2 Análisis univariante y regresión múltiple para sangrado pre-tratamiento.

	Univariable	Regresión múltiple	
	p-valor	Coef. Regresión	p-valor
Edad	0,740		
<b>Sexo</b>	<b>0,105</b>	0,08	0,308
Localización (tronco)	0,290		
CM familiar	0,469		
Cirugía pre-tratamiento	0,944		
RT pre-tratamiento	0,637		
Edema	0,344		
<i>Karnofsky</i> pre-tratamiento	0,290		
<b>Overt</b>	<b>0,000</b>	<b>0,46</b>	<b>0,000</b>
ADV	0,718		
Volúmen	0,533		

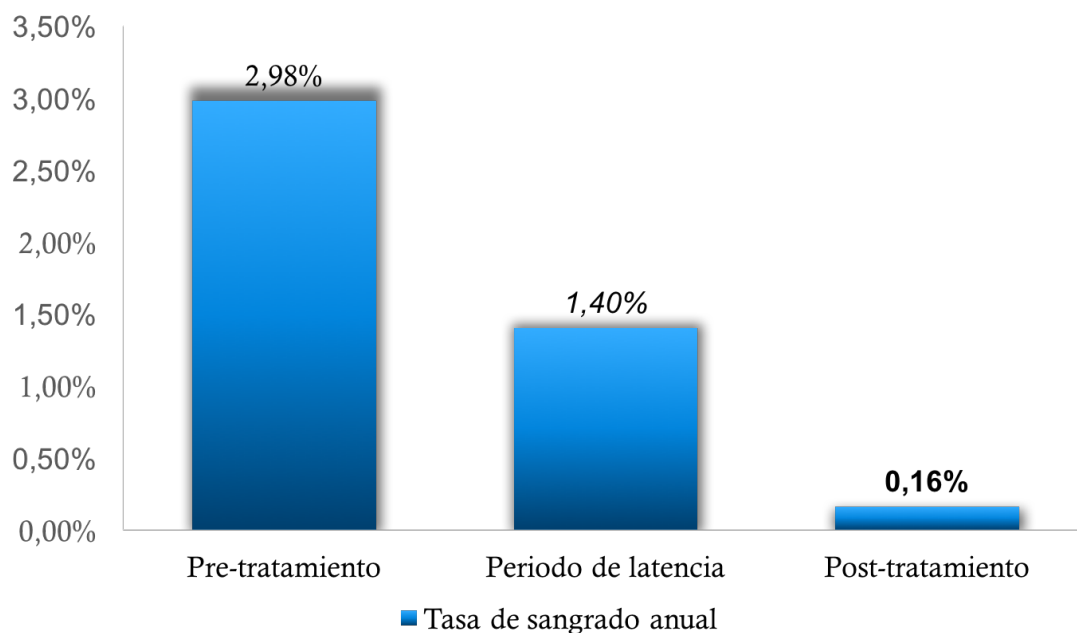
#### 6.4. Seguimiento post-tratamiento:

El periodo de observación post-tratamiento fue desde la fecha de tratamiento *Gamma Knife* hasta la última cita de seguimiento o la fecha de fallecimiento, en su caso. La media de seguimiento fue de 78 meses, con un rango que osciló entre 24 a 216 meses.

##### 6.4.1. Tasa de sangrado post-tratamiento, déficit neurológico secundario y posibles factores relacionados con el sangrado:

Durante el periodo de seguimiento post-tratamiento, se evidenciaron 5 sangrados en los 95 cavernomas tratados (Imágenes de planificación en figuras del **Anexo III**)

. La tasa inicial de sangrado post-tratamiento fue de 0.8% por paciente y año. Teniendo en cuenta el periodo de latencia (PL) de 3 años, desde la fecha del tratamiento, la tasa de sangrado, tras el periodo de latencia, fue de 0,16% por paciente y año (una hemorragia documentada tras finalizar PL). Cuatro sangrados tuvieron lugar en los primeros 3 años (1,4% por paciente y año) (**Fig. 6.4.1**).



**Fig. 6.4.1** Gráfico que muestra diferentes tasas de sangrado: pre-tratamiento y post-tratamiento, antes y después de periodo de latencia.

El *test de Fisher* se utilizó para comparar las tasas de sangrado, evidenciándose diferencia estadísticamente significativa entre la tasa pre-tratamiento (3,06%) y la tasa post-tratamiento tras un periodo de latencia de 3 años (0,16%) ( $p$ -valor=0.004). Adicionalmente, la comparación pareada entre las tasas individuales (número total de sangrados divididos por número de pacientes y número total de años de seguimiento) fue también estadísticamente significativa ( $p < 0.001$ ).

Los pacientes que presentaron sangrado post-tratamiento en nuestra serie, fueron mujeres en el 100% de los casos y afectaron a tronco del encéfalo en un 40%. El 80% de los pacientes con resangrado había presentado sangrado pre-tratamiento con



disrupción capsular. Ninguno presentó asociación a ADV ni antecedente de cirugía previa. Tampoco se produjo sangrado post-tratamiento en pacientes con enfermedad familiar. Un caso presentaba antecedente de radioterapia previa por otra patología (**Tabla 6.1.1**).

Los déficits neurológicos focales secundarios a sangrado fueron hemiparesia (3 pacientes), cefalea por hidrocefalia y afectación de pares bajos (**Tabla 6.4.1 y Tabla 6.4.2**). Uno de los pacientes, con cavernoma talámico izquierdo, sufrió hemiparesia grave secundaria a sangrado post-tratamiento durante el periodo de latencia. Fue tratado mediante resección microquirúrgica y no presentó recuperación funcional, persistiendo déficit focal de forma definitiva.

*Tabla 6.4.1 Pacientes con síntomas/complicaciones post-tratamiento relacionados con sangrado tras PL (1 caso).*

<b>Complicaciones</b>	<b>Volumen</b>	<b>Dosis Cob. M.</b>	<b>Dosis. Max. M.</b>	<b>Tiempo (m.)</b>	<b>Recuperación</b>
Hemiparesia	1120	10	12,5	60	Sí (parcial)

*Tabla 6.4.2 Pacientes con síntomas/complicaciones post-tratamiento relacionados con sangrado durante el PL (4 casos).*

<b>Complicaciones</b>	<b>Volumen</b>	<b>Dosis Cob. M.</b>	<b>Dosis. Max. M.</b>	<b>Tiempo (m.)</b>	<b>Recuperación</b>
Cefalea por Hidrocefalia	2500	12	21,8	12	Sí
Hemiparesia	10100	11	20	36	No
Hemiparesia	3700	11	18,3	12	Sí
Pares bajos	500	11	16,9	12	Sí

Todos los eventos hemorrágicos post-tratamiento pertenecieron a cavernomas que habían recibido dosis de cobertura menores o iguales a 12 Gy (**Fig. 6.4.4**). Un único paciente presentó sangrado post-tratamiento, tras finalizar el periodo de latencia de 3 años. En este único caso, la dosis de cobertura empleada fue llamativamente inferior,

con 10 Gy (**Tabla 6.4.1**). Según nuestros resultados, existe una posible relación entre el sangrado post-tratamiento y la utilización de dosis de cobertura menores. En el análisis univariante parece haber asociación estadística entre la dosis de cobertura empleada y el sangrado post-tratamiento (p-valor=0,05). No se evidenció clara asociación en el *modelo de regresión de Cox* (p-valor=0,18). Sin embargo, al aplicar el *modelo de regresión múltiple* la dosis de cobertura es identificada como variable con valor predictivo para el sangrado (p-valor=0,03), mostrándose un coeficiente negativo que implica una relación inversamente proporcional entre las variables (**Tabla 6.4.3**).

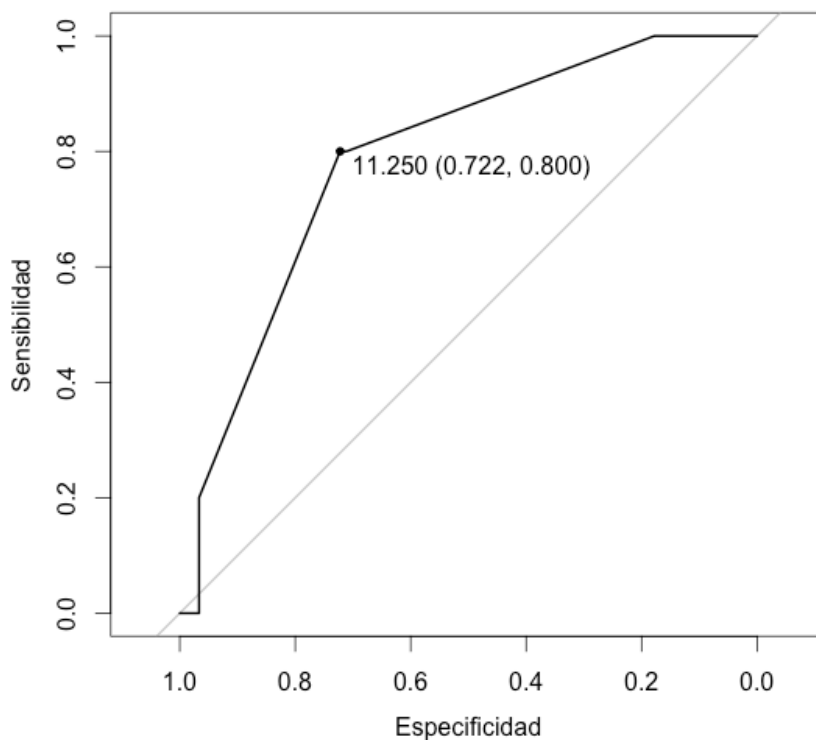


Fig. 6.4.2 Curva ROC de dosis para sangrado.

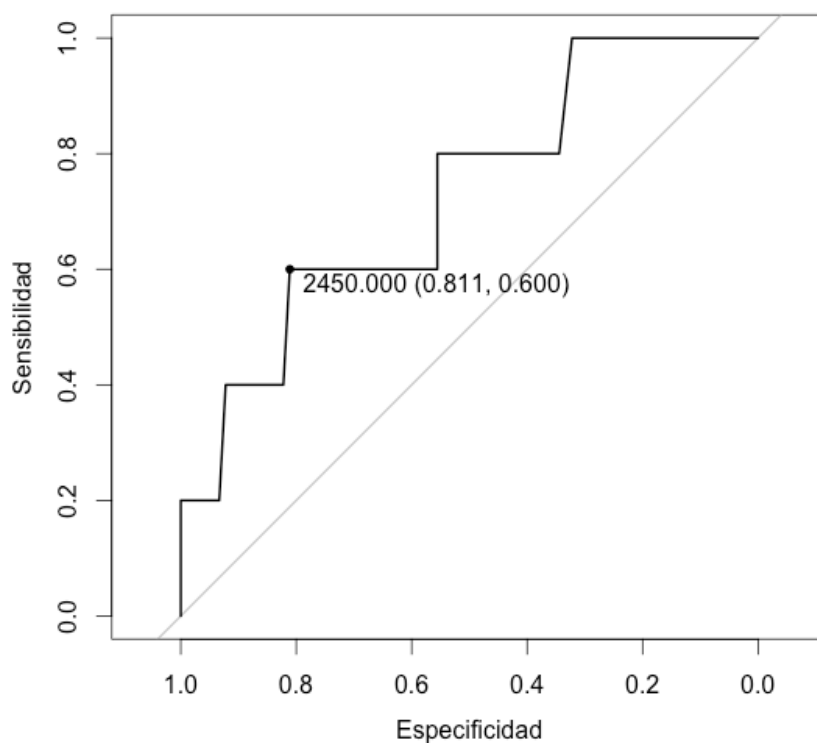


Fig. 6.4.3 Curva ROC de volumen para sangrado.

Las curvas ROC de volumen y dosis para el sangrado, muestran un área bajo la curva (95% CI) de 0.727 (0.478 – 0.975) y 0.789 (0.607 – 0.971) respectivamente. En ellas, apreciamos que estableciendo el umbral para el volumen de 2450 mm<sup>3</sup>, obtenemos una especificidad de 0.8 y una sensibilidad de 0.6 (**Fig. 6.4.3**), mientras que un umbral de 11,25 Gy para la dosis, nos da una especificidad de 0.7 y una sensibilidad de 0.8 (**Fig. 6.4.2**). La sensibilidad y la especificidad es la misma para el rango de volúmenes de 2300–2500 mm<sup>3</sup> y el rango de dosis de 11–12 Gy.

El sexo femenino mostró un p-valor de 0,15 en el *análisis univariante*, por lo que consideramos que, inicialmente, fuese un factor predictivo de sangrado. En el *modelo de regresión múltiple* este dato no se confirmó (p-valor=0,99). El volumen tratado mostró relación con el sangrado post-tratamiento tanto en el análisis univariante (p-valor=0,02) como en el *modelo de regresión de Cox* (p-valor=0,01). Sin embargo, en el *modelo de regresión múltiple*, en presencia de dosis de cobertura, la relación con el sangrado no presenta significación estadística (p-valor=0,13).



Tabla 6.4.3 Análisis univariante y regresión múltiple para sangrado post-tratamiento.

	Univariante	Regresión múltiple:	
	p-valor	Coef. Regresión	p-valor
Edad	0.81		
<b>Sexo (mujer)</b>	<b>0.15</b>	21.21	0.99
Localización (tronco)	0.32		
C. familiar	0.57		
Cirugía previa	0.99		
Radioterapia previa	0.28		
Sangrado pre-tratamiento	0.45		
Edema	0.32		
<i>Karnofsky</i> pre-tratamiento	0.72		
Overt	0.35		
% Cobertura	0.77		
<b>Dosis Cobertura</b>	<b>0.05</b>	<b>-1.66</b>	<b>0.03</b>
Dosis Máxima	0.29		
ADV	0.99		
<b>Volumen</b>	<b>0.02</b>	0.00029	0.13

#### 6.4.2. Efectos adversos post-radiación (EAP):

Los EAP son nuevos síntomas post-tratamiento no asociados con el sangrado y vinculados con la radiación recibida por las estructuras adyacentes a la lesión tratada.

Siete pacientes desarrollaron síntomas post-tratamiento no relacionados con sangrado, ya que este hecho quedó descartado mediante la realización de RM craneal durante el proceso de empeoramiento clínico. Cuatro pacientes presentaron déficit neurológico focal durante los primeros seis meses posteriores al tratamiento radioquirúrgico. Tres pacientes refirieron cefalea relacionada con edema post-tratamiento que evolucionó favorablemente con dexametasona pauta en dosis descendente, presentando resolución completa de sus síntomas (**Tabla 6.4.4**). Uno de los pacientes que presentaron edema, fue el primer tratamiento realizado de la serie, en el que se empleó una dosis máxima de 32 Gy y una dosis de cobertura de 16 Gy para el tratamiento de cavernoma frontal en área elocuente. Posteriormente, las dosis empleadas se limitaron en los siguientes tratamientos.

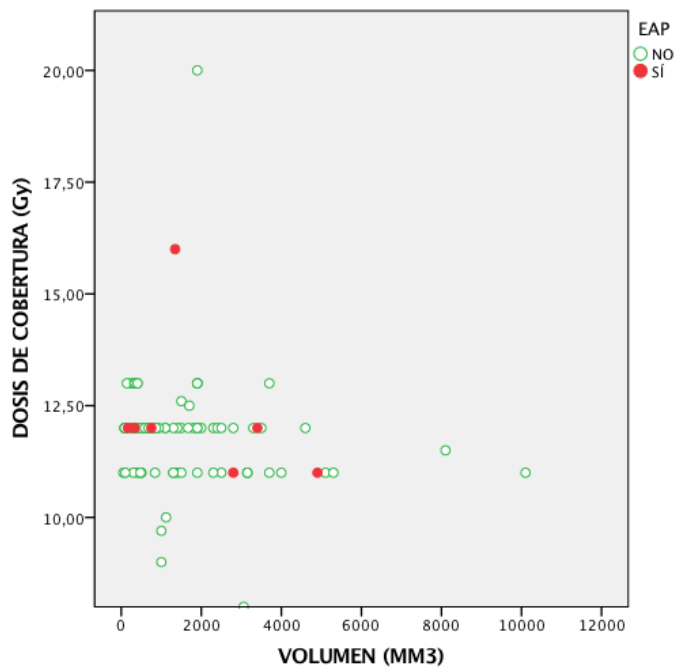
Tabla 6.4.4 Pacientes con síntomas/complicaciones post-tratamiento no relacionados con sangrado (7 casos).

Complicaciones	Volumen	Dosis Cob. M.	Dosis. Max. M.	Recuperación
Cefalea	1346	16	32	Sí
Cefalea	330	12	24	Sí
Cefalea	164	12	20	Sí
Efecto de masa	3400	12	20	Sí
Hemiparesia	4900	11	18	Sí
VI PC*	750	12	20	Sí
VI PC*	2800	11	20	Sí

\*VI par craneal

Como apreciamos en la **Fig. 6.4.5**, los EAP podrían relacionarse con la utilización de mayores dosis de cobertura. No se confirmó asociación estadísticamente significativa con dosis de cobertura (p-valor=0,38) ni con dosis máxima empleada (p-valor=0,06). Mediante el *modelo de regresión múltiple*, no se evidenció asociación entre los EAP y

las dosis prescritas, la localización de la lesión, el volumen, la presencia de AVD, el sexo, la edad, la enfermedad familiar, el antecedente de cirugía o radioterapia, el *Karnofsky*, la disrupción capsular o el antecedente de resangrado. La dosis máxima fue la única que se aproximó más a 0.05 con un p-valor de 0,06 (**Tabla 6.4.5**). Es posible que la potencia de las herramientas estadísticas disponibles esté limitada por el escaso número de efectos adversos en nuestra serie y el empleo de dosis de cobertura inferiores a 12 Gy en la mayoría de los casos.



**Fig. 6.4.5** Gráfico de dispersión que muestra diferentes dosis de cobertura empleadas y volúmenes tratados. En el mismo, podemos apreciar mayor número de EAP a partir de 12 Gy.

Tabla 6.4.5 Análisis univariante y regresión múltiple para EAP.

Variable	Univariable	Regresión múltiple	
		Coef. Regresión	p-valor
	p-valor		
Edad	0.937		
Sexo	0.702		
Localización (tronco)	0.999		
C. familiar	0.999		
Cirugía pre-tratamiento	0.999		
RT pre-tratamiento	0.999		
Sangrado pre-tratamiento	0.772		
<i>Karnofsky</i> pre-tratamiento	0.966		
Overt	0.743		
<b>% Cobertura</b>	<b>0.127</b>		
Dosis Cobertura	0.385		
<b>Dosis Máxima</b>	<b>0.064</b>	0.20	0.064
ADV	0.999		
Volumen	0.519		

### 6.4.3. Reducción del volumen del cavernoma:

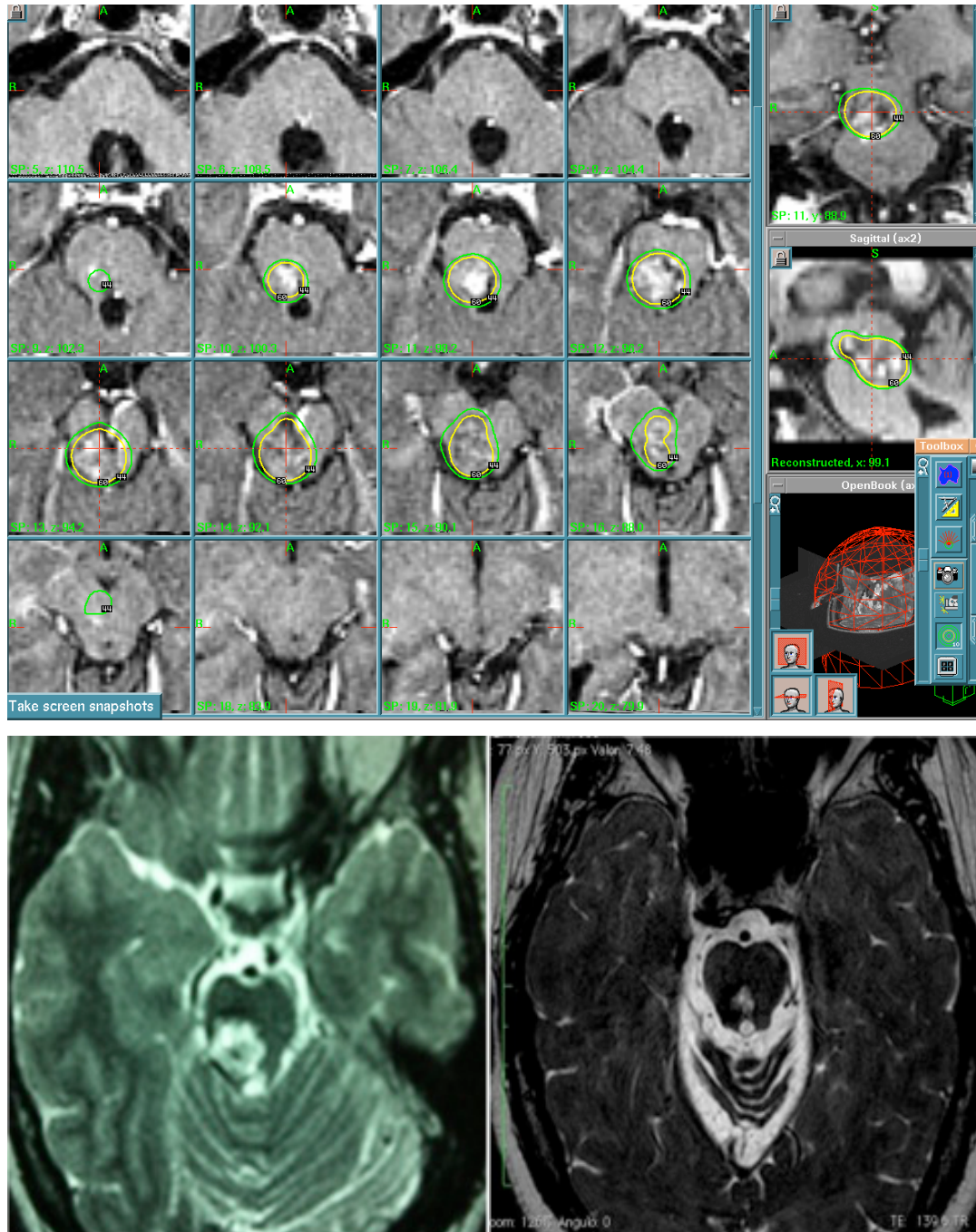
Durante el seguimiento radiológico de los cavernomas tratados, observamos una reducción del volumen de la lesión en 39 casos (**Fig. 6.4.6 y Fig. 6.4.7**). En 30 casos no se evidenció cambios significativos y en 26 casos no dispusimos directamente de las imágenes para su valoración. No se evidenció crecimiento de los cavernomas en seguimiento. El porcentaje de reducción medio fue aproximadamente del 40% del volumen inicial, a fecha de tratamiento. El tiempo medio de reducción fue de 4,29 años.



El *modelo de regresión múltiple* mostró asociación de la reducción de volumen con la edad de los pacientes (p-valor=0,042) y la utilización de mayores dosis máximas (p-valor=0,028) (**Tabla 6.4.6**).

*Tabla 6.4.6* Análisis univariante y regresión múltiple para reducción de cavernoma.

Variable	Univariante	Regresión múltiple	
	p-valor	Coef. Regresión	p-valor
<b>Edad</b>	<b>0.029</b>	-0.03	0.042
Sexo	0.308		
Localización (Tronco)	0.792		
C. familiar	0.340		
Cirugía pre-tratamiento	0.999		
RT pre-tratamiento	0.575		
Sangrado pre-tratamiento	0.895		
edema	0.999		
Karnofsky pre-tratamiento	0.347		
Overt	0.685		
<b>% Cobertura</b>	<b>0.068</b>		
Dosis Cobertura	0.279		
<b>Dosis Máxima</b>	<b>0.021</b>	0.17	0.028
ADV	0.999		
<b>Volumen</b>	<b>0.197</b>		



**Fig. 6.4.6** Ejemplo de reducción de volumen tras 5 años de seguimiento post-tratamiento. Se muestra imagen de planificación, RM craneal pre-tratamiento y RM craneal post-tratamiento a los 5 años.

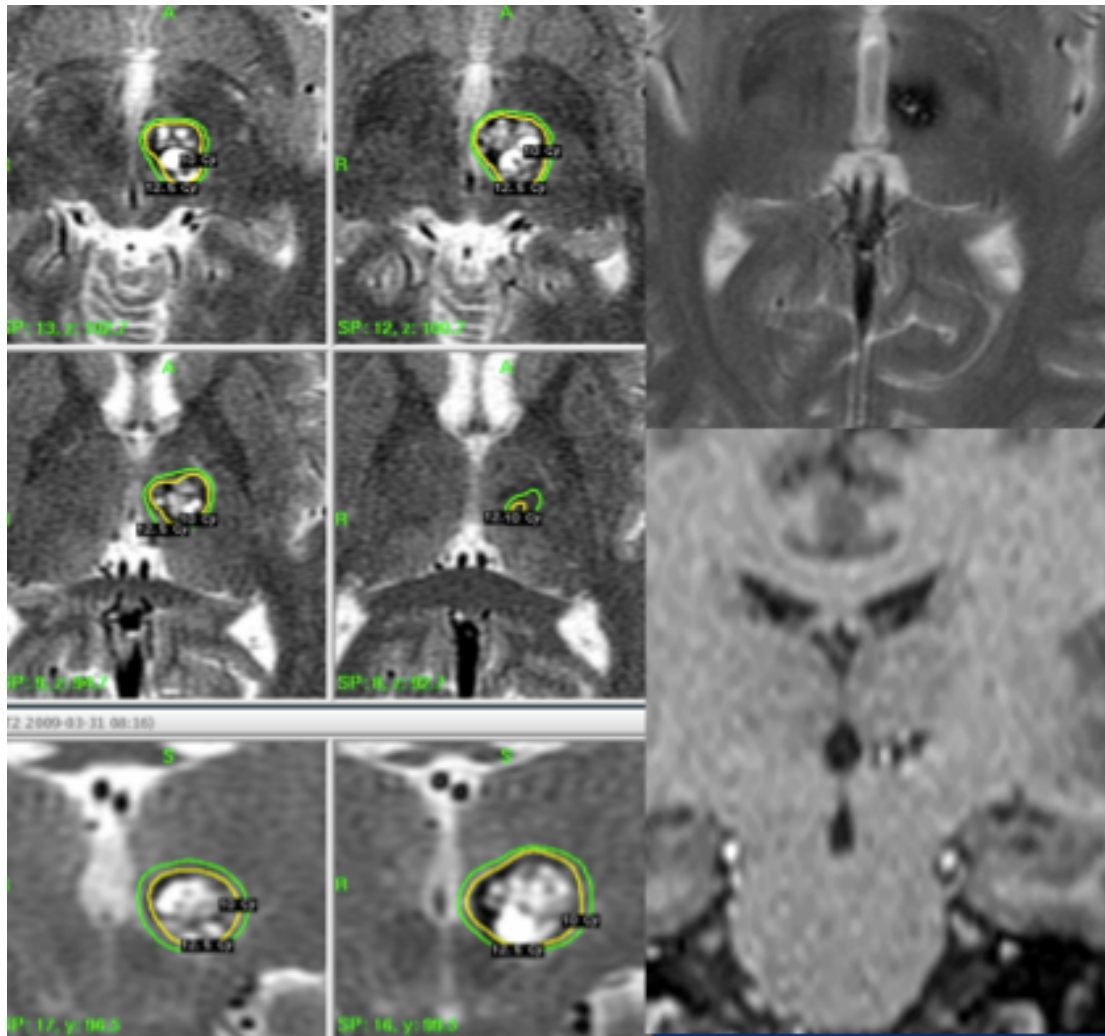


Fig. 6.4.7 Ejemplo de reducción de volumen tras 2 años de seguimiento post-tratamiento. Se muestra imagen de planificación, RM craneal pre-tratamiento y RM craneal post-tratamiento a los 2 años.

#### 6.4.4. Situación funcional de los pacientes:

La situación funcional de los pacientes fue estimada mediante la escala de *Karnofsky* (**Anexo II**), antes y después del tratamiento. El *Karnofsky* medio pre-tratamiento fue de 93,13. El *Karnofsky* medio post-tratamiento fue de 94,84. En el 86,5% de los pacientes tratados, la escala funcional de *Karnofsky* permaneció por encima de 90% durante el tiempo de seguimiento.

En el análisis estadístico univariante, el *Karnofsky* post-tratamiento se relacionó con el *Karnofsky* pre-tratamiento (p-valor=0,006) y con la asociación a ADV (p-valor=0,002). La localización de la lesión no consiguió significación estadística, aunque se aproximó (p-valor=0,08), al igual que la dosis de cobertura (p-valor=0,08). Sin embargo, en el análisis de regresión múltiple, el *Karnofsky* post-tratamiento se relaciona con el *Karnofsky* pre-tratamiento (p-valor=0,002) así como con el volumen de la lesión (p-valor=0,045). No se evidenció relación con la edad, el sexo, la localización, la enfermedad familiar, la cirugía previa, la radioterapia previa, el sangrado, el edema, la disrupción capsular, la dosis de cobertura, la dosis máxima y la AVD (**Tabla 6.4.7**).

Tabla 6.4.7 Análisis univariante y regresión múltiple para *Karnofsky* post-tratamiento.

Variables	Univariante	Regresión múltiple ( $R^2 = 0.29$ )	
	p-valor	Coef. Regresión	p-valor
Edad	0.819		
Sexo	0.967		
<b>Localización (tronco)</b>	<b>0.081</b>		
C. familiar	0.733		
Cirugía pre-tratamiento	0.768		
<b>RT. Pre-tratamiento</b>	<b>0.150</b>		
Sangrado pre-tratamiento	0.387		
Edema	0.897		
<b>Karnofsky pre-tratamiento</b>	<b>0.006</b>	<b>0.42</b>	<b>0.002</b>
<b>Overt</b>	<b>0.091</b>		
% Cobertura	0.858		
<b>Dosis Cobertura</b>	<b>0.084</b>		
Dosis Máxima	0.283		
<b>ADV</b>	<b>0.002</b>		
<b>Volumen</b>	<b>0.152</b>	<b>0.0014</b>	<b>0.045</b>

#### **6.4.5. Mortalidad post-tratamiento:**

Dos pacientes fallecieron durante el periodo de seguimiento. El primer paciente por complicaciones de enfermedad conocida por virus de hepatitis C. El segundo paciente falleció por complicaciones derivadas de carcinoma pulmonar conocido.

#### **6.4.6. Lesiones *de novo*:**

Un paciente de nuestra serie con historia familiar de cavernomatosis múltiple presentó dos cavernomas *de novo* durante seguimiento radiológico de lesión previamente conocida, tras tratamiento *Gamma Knife*.

Capítulo 7. Discusión

### 7.1. Tasa de sangrado anual:

La tasa de sangrado anual por paciente ha sido la principal herramienta empleada en para medir la respuesta del cavernoma al tratamiento con radiocirugía la literatura. Las indicaciones específicas para el tratamiento de cavernomas con esta técnica continúan todavía en discusión, debido a las incógnitas no resueltas respecto a la historia natural de la enfermedad.

La tasa anual de sangrado en los pacientes con cavernomas no tratados es muy variable en los diferentes estudios publicados sobre la historia natural de la enfermedad, pudiendo oscilar entre un 0,25% y un 32,42% por paciente y año. Estos resultados se deberían a factores ya mencionados en la introducción, como diferencias en el diseño del estudio, definición de hemorragia, desconocimiento del momento de aparición del cavernoma, incógnitas sobre historia natural de la enfermedad, número de episodios previos de sangrado y localización de la lesión.<sup>1, 4, 7, 13, 139, 140, 144, 155</sup>

La tasa de sangrado post-tratamiento, en el caso de las MAVs, se reduce significativamente tras el periodo de latencia de 2 a 3 años tras el tratamiento radioquirúrgico, llevando finalmente a la trombo-obliteración de la lesión. En el caso de los cavernomas, se han empleado diferentes periodos de latencia siguiendo intervalos similares entre 2 y 4 años.<sup>12, 138-141, 143, 144, 154, 156</sup> En nuestro estudio, decidimos respetar el tiempo máximo de 3 años como periodo de latencia, coincidiendo con el referido en las series sobre seguimiento post-tratamiento en MAVs, y, siendo un periodo medio en las series de cavernomas tratados con radiocirugía.

En el diseño del estudio consideramos que los cavernomas fuesen lesiones presentes desde el nacimiento, al igual que en otras series publicadas en la literatura<sup>7, 12, 54</sup>, a pesar de que el cavernoma pudiese haber aparecido muchos años tras el mismo. El objetivo es evitar una sobre-estimación del riesgo o tasa de sangrado pre-tratamiento y validar secundariamente los resultados post-tratamiento, siendo más exigentes en la comparativa con la tasa de sangrado post-tratamiento. Evidentemente, este hecho puede llevar a una infra-estimación de la tasa real de sangrado pre-tratamiento.

En nuestra serie se produjeron 5 sangrados tras tratamiento RGK durante el seguimiento de los pacientes, en el rango de 1 a 18 años. En este periodo solo un paciente presentó resangrado tras el periodo de latencia de 3 años. La tasa de sangrado anual pre-tratamiento fue de 3,06% por paciente y año (calculada a partir de número total de hemorragias dividido por los años de riesgo desde el nacimiento). La tasa de sangrado post-tratamiento fue de 1,4% por paciente y año durante el periodo de latencia de 3 años. Posteriormente la tasa de sangrado post-tratamiento se redujo a 0,16% por paciente y año. La diferencia en la tasa de sangrado pre-tratamiento y la tasa de sangrado post-tratamiento fue estadísticamente significativa (p-valor=0,004).

El efecto protector de la radiocirugía no puede cuantificarse debido a que la historia natural de la enfermedad es desconocida actualmente y el riesgo de sangrado puede variar a lo largo de su evolución sin presentar relación con tratamiento. Sin embargo, sí que podemos intuir cierto efecto protector y evidenciar que se produce una reducción significativa de la tasa de sangrado post-tratamiento (p-valor=0.004).

La dosis de cobertura fue un factor predictivo de sangrado (p-valor=0,03), mostrándose un coeficiente negativo que implica que, a mayor dosis menor tasa de sangrado y viceversa (**Tabla 6.4.3**). Lo anterior y el hecho de que el único sangrado, fuera del periodo de latencia presentase la menor dosis de cobertura empleada (10 Gy), siendo la dosis media de la serie de 11,87 Gy, sugiere una probable infra-dosificación en este caso.

Otros centros de referencia han publicado series radioquirúrgicas similares que evidencian resultados favorables de la tasa de sangrado tras el tratamiento (**Tabla 7.1.2**).



Tabla 7.1.1 Tasa de sangrado en series sobre historia natural de la enfermedad en pacientes sintomáticos.

Autor	Tipo de análisis	Tasa de sangrado	Hallazgos reseñables
<b>Del Curling et al.<sup>1</sup> 1991</b>	Retrospectivo Sintomáticos?	0,1% lesión-año 0,25% paciente-año	NA
<b>Robinson et al.<sup>4</sup> 1991</b>	Retrospectivo Sintomáticos?	0.7% lesión-año	Mayor riesgo en mujeres
<b>Zabramski et al.<sup>7</sup> 1994</b>	Prospectivo familiar	1,1-2% lesión-año 6,5-13% paciente-año	NA
<b>Fritschi et al.<sup>49</sup> 1994</b>	Revisión literatura	2,7% lesión-año 21% paciente-año	NA
<b>Kondziolka et al.<sup>46</sup> 1995</b>	Retrospectivo y prospectivo	1,3-2,63% lesión-año 2,3-3,8% paciente-año	Mayor riesgo en sangrado previo.
<b>Aiba et al.<sup>45</sup> 1995</b>	Prospectivo	22,9% lesión-año	Mayor riesgo en jóvenes, mujeres, sangrado previo.
<b>Porter et al.<sup>67</sup> 1997</b>	Prospectivo	1.5% lesión-año 4,2% paciente-año	Mayor riesgo en lesiones profundas o infratentoriales
<b>Porter et al.<sup>13</sup> 1999</b>	Retrospectivo Tronco	5% lesión-año 30% paciente-año	NA
<b>Kim et al.<sup>74</sup> 1997</b>	Retrospectivo	1,4-2,6% lesión-año 2,3-3,8% paciente - año	NA
<b>Moriarity et al.<sup>75</sup> 1999</b>	Prospectivo	3,1% paciente-año	Mayor riesgo en mujeres
<b>Steinberg et al.<sup>76</sup> 2000</b>	Retrospectivo Localización profunda	6,6% paciente-año	NA
<b>Labauge et al.<sup>51</sup> 2000</b>	Retrospectivo familiar	2,5% lesión-año 11% paciente-año	NA
<b>Barker et al.<sup>69</sup> 2001</b>	Retrospectivo	15% paciente-año	Mayor riesgo en pacientes más jóvenes. “Clustering temporal”
<b>Laubauge et al.<sup>77</sup> 2001</b>	Prospectivo familiar asintomático	0,7% lesión-año 4,3% paciente-año	NA
<b>Kupersmith et al.<sup>78</sup> 2001</b>	Retrospectivo Tronco (37 pacientes)	2,4% paciente-año	Menor riesgo si mayor de 34 años Mayor riesgo si talla mayor 10 mm

<b>Kim et al.</b> <sup>79</sup> <b>2002</b>	Retrospectivo	35,5% paciente-año	NA
<b>Mathiesen et al.</b> <sup>68</sup> <b>2003</b>	Retrospectivo Localización profunda	7% paciente-año sintomático	NA
<b>Wang et al.</b> <sup>80</sup> <b>2003</b>	Retrospectivo Tronco	6% lesión-año 60% paciente-año	Mayor riesgo con aumento de duración de historia clínica
<b>Washington et al.</b> <sup>81</sup> <b>2010</b>	Revisión literatura	0.1-2.7% lesión-año 0,7-6% paciente-año	Mayor riesgo, localización profunda, enfermedad familiar, mujeres y sangrado previo.
<b>Kondziolka et al.</b> <sup>82</sup> <b>2013</b>	Prospectivo	4,5% paciente-año sintomático	Mayor riesgo en tronco, si sangrado previo.
<b>Horne et al.</b> <sup>70</sup> <b>2015</b>	Metaanálisis	15,8% paciente en 5 años	Mayor riesgo si debut clínico con sangrado/déficit focal, tronco.
<b>Taslimi et al.</b> <sup>5</sup> <b>2016</b>	Metaanálisis	0,3-6,35% paciente-año fuera de tronco 2,8-32,3% paciente-año en tronco	Mayor riesgo en tronco, si sangrado previo. Disminución tras 2 años
<b>Gross et al.</b> <sup>66</sup> <b>2016</b>	Revisión literatura	2.5% paciente-año	Mayor riesgo si sangrado previo. Resto de factores sin aumento.
<b>Dammman et al.</b> <sup>84</sup> <b>2016</b>	Prospectivo esporádico	6.03% paciente-año (11.95% en sangrado previo)	Mayor riesgo si sangrado previo, mujer, lesión de tronco y menor de 45 años.

Tabla 7.1.2 Comparación de nuestro estudio con principales series de la literatura reciente.

Serie	N	RC	SM	DCM	EAPR	TSPRE	TSPL	TSPOST	PL
Kondziolka et al. 1995	044	GKRS	43.2	16.00	26.00%	56.50%	NA	01.10%	2
Amin-H. et al. 1998	095	PBR	65.0	15.00	20.60%	17.30%	NA	04.50%	2
Chang et al. 1998	057	HI/ LINAC	90.0	13.5-20	07.00%	09.40%	09.40%	01.60%	3
Karlsson et al. 1998	022	GKRS	78.0	18.00	27.00%	NA	10-12%	05.00%	4
Pollock et al. 2000	017	NA	51.0	18.00	59.00%	24.80%	08.80%	02.90%	2
Liu A. L. et al., 2005	125	GKRS	64.0	12.10	13.10%	NA	10.30%	03.30%	2
Lunsford et al. 2010	103	GKRS	67.8	16.00	11.65%	32.48%	10.80%	01,06%	2
Nagy et al. 2010	113	GKRS	48.0	12-15	07.30%	30.50%	15.00%	02.40%	2
Lee et al. 2012	049	GKRS	49.0	11.00	04.10%	31.30%	05.10%	01.30%	2
Liscák et al. 2012	112	GKRS	85.0	16.00	15.50%	06.50%	NA	00.50%	2
Kim et al. 2015	039	GKRS	48.0*	13.00	10.30%	33.60%	NA	02.04%	2
Azimi et al. 2015	100	GKRS	42.2	13.00	12.00%	04.10%	NA	01.90%	2
Sager et al. 2015	052	LINAC	60.0	15.00	NA	39.00%	NA	01.21%	N A
Ferdorcsák et al. 2015	051	GKRS	NA	NA	NA	21,70%	04.00%	00.00%**	2
Liu H. B. et al. 2016	043	GKRS	36.0	11.90	2.32%	25.00%	03.92%	01.85%	2
<b>Nuestra serie</b>	<b>095</b>	<b>GKRS</b>	<b>78.00</b>	<b>11.87</b>	<b>7.00%</b>	<b>3.06%</b>	<b>1.40%</b>	<b>00.16%</b>	<b>3</b>

Abreviaturas: N (número de pacientes), RC (tipo de radiocirugía), SM (seguimiento medio en meses), DCM (Dosis de cobertura media), EAP (efectos secundarios post-radiación), TSPRE (tasa de sangrado pre-tratamiento), TSPL (tasa de sangrado en periodo de latencia), TSPOST (tasa de sangrado post-tratamiento), PL (periodo de latencia).

\*Seguimiento desde diagnóstico \*\* Seguimiento desconocido

La mejora en las técnicas de imagen, las herramientas de planificación y la selección conformacional de la lesión, han permitido el aumento de la precisión en el tratamiento, pudiendo evidenciar una disminución progresiva en la incidencia de efectos adversos post-tratamiento a medida que la dosis media de cobertura se va reduciendo en las series más recientes en la literatura. Teniendo en cuenta estos factores y utilizando dosis considerablemente inferiores a las utilizadas en las MAVs, la radiocirugía parece ser una técnica segura que podría reducir el riesgo de sangrado

en cavernomas de alto riesgo.<sup>108, 138-141, 157-159</sup> El inconveniente fundamental frente a la microcirugía sería la falta de efecto de la terapia durante el periodo de latencia. Este hecho se vería compensado por el bajo riesgo de la radiocirugía frente a un riesgo mayor de la microcirugía en regiones profundas altamente elocuentes como el tronco del encéfalo.<sup>31</sup>

La falta de homogeneidad en las definiciones de *hemorragia*, *tasa de sangrado* y *riesgo de sangrado pre-tratamiento*, llevan a resultados muy diferentes en el cálculo de estos conceptos. Todo ello resulta determinante para evaluar la posible respuesta del cavernoma a la radiocirugía. Algunas series consideran el periodo de riesgo comienza desde el nacimiento, aunque las lesiones no sean congénitas, pudiendo infraestimar el riesgo de sangrado (3.9%–6.5%), mientras que otras series contabilizan el tiempo a partir del primer episodio de sangrado (17%–36%), de forma que sobreestiman este riesgo, que parece aumentar durante unos años por el llamado efecto *clúster*. El hecho de que la historia natural de la enfermedad no esté totalmente definida dificulta la evaluación de respuesta terapéutica al no poder evidenciarse respuesta radiológica en pruebas de imagen actuales. Mathiesen en 2003 presentó una serie muy limitada de 4 pacientes con resultados desfavorables.<sup>68</sup> Gross en 2009, deja reflejada la posibilidad de la disminución de la tasa de sangrado tras el periodo de latencia, se deba únicamente a la historia natural de la enfermedad, recomendando esta terapia únicamente a lesiones inaccesibles quirúrgicamente en lesiones con comportamiento agresivo y sugiriendo dosis de cobertura entre 12-14 Gy.<sup>104</sup> Un estudio prospectivo aleatorizado tipo caso-control podría aclarar este problema metodológico de los estudios, pero supondría dejar a pacientes con riesgo de sangrado sin tratamiento. Por otro lado, también puede ser motivo de debate la definición de cavernoma de alto riesgo quirúrgico, ya que dependiendo de la capacitación y superespecialización del neurocirujano, este hecho puede ser cuestionable en algunos de los casos incluidos en las series radioquirúrgicas. Una posible solución sería la evaluación pluridisciplinaria de los casos en centros de referencia que permita un control de este criterio. Fritscher, en 2014, presenta una serie de casos tratados de forma multidisciplinaria, proponiendo un algoritmo terapéutico para cavernomas de tronco del encéfalo en el que la microcirugía (29 casos) y la radiocirugía (38 casos)

son complementarias, con una tasa de hemorragia post-tratamiento radioquirúrgico de 0,6% tras periodo de latencia.

Por las razones previamente expuestas, la efectividad del tratamiento radioquirúrgico en los cavernomas continúa siendo objeto de controversia en la actualidad. Este hecho ha llevado a restringir el tratamiento radioquirúrgico a lesiones profundas con alto riesgo quirúrgico e historia de sangrado previo. Aun así, algunos grupos científicos continúan aconsejando la mera observación, incluso en los casos inoperables.<sup>116</sup> Si bien es cierto que, a medida que se publican series actualizadas, los resultados tienden claramente a ser más satisfactorios y las complicaciones más infrecuentes. El análisis estadístico de la mayoría de las series es escaso si no meramente descriptivo, no incluyendo análisis multivariante que permita excluir factores de confusión y dar mayor valor estadístico a los hallazgos. A excepción del grupo de Kim que realiza un análisis en el que descarta edad, sexo, tamaño o localización como factores predictivos de sangrado.<sup>147</sup>

La evolución de los pacientes a largo plazo es una de las incógnitas aún por resolver, ya que no disponemos todavía de estudios con seguimientos superiores a 6-7 años **(Tabla 7.1.2)**.

Es preciso conocer mejor la tasa de sangrado y resangrado de la historia natural de la enfermedad para poder comparar éstas con las posteriores a tratamiento. Sin embargo, este objetivo no es fácil, debido al comportamiento tan heterogéneo que presentan estas lesiones y el desconocimiento de todos los factores que intervienen en el comportamiento de los cavernomas. Un estudio prospectivo y aleatorizado de un gran número de pacientes, con carácter multicéntrico y unificación de criterios, es aparentemente la única vía posible para esclarecer esta incógnita. Por otro lado, es necesario el seguimiento más a largo plazo de los pacientes tratados con radiocirugía.

El amplio margen de resultados en la estimación de la tasa de sangrado pre-tratamiento parece estar relacionado con los diferentes métodos de cálculo empleados para determinar este valor según los estudios. Algunas series estiman el periodo de riesgo de sangrado comienza desde el nacimiento, mientras que otros estiman este

intervalo a partir del primer episodio de sangrado sintomático y hasta la fecha de tratamiento.

No existe homogeneidad en las dosis de cobertura empleadas, oscilando entre 11 y 20 Gy de media en los datos publicados por los diferentes grupos, por lo que las diferencias en el porcentaje de EAP podrían estar en relación con este hecho (**Tabla 7.1.2**). Kim et al. es el único grupo que realiza un análisis estadístico más completo analizando posibles factores relacionados con la tasa de sangrado post-tratamiento.<sup>147</sup>

Nuestro estudio es el que obtiene menor tasa de sangrado post-tratamiento, respecto a la literatura previamente publicada con datos de seguimiento especificados, con un 0,16% por paciente y año. Si comparamos la tasa de sangrado post-tratamiento obtenida con las tasas de riesgo anual calculadas a partir de los estudios sobre historia natural de la enfermedad, podemos observar que nuestra tasa continúa siendo más baja que la de las series de pacientes no tratados más optimistas, en el caso de pacientes sintomáticos (**Tabla 7.1.1**).

Los resultados referidos en los estudios más relevantes respecto a la tasa de sangrado post-tratamiento, se comportan de una forma más homogénea debido a que el cálculo de la tasa se realiza con la misma metodología, habiendo diferencias en el periodo de latencia estimado, que puede variar entre 2 y 4 años. Al realizar un metaanálisis con los datos obtenidos en las series previamente referidas, vemos cómo nuestro estudio presenta la tasa de sangrado post-tratamiento más baja de las series publicadas con seguimiento medio especificado. También, podemos apreciar una tendencia general a la optimización de resultados en las series más recientes de la literatura (**Fig. 7.1.2**).

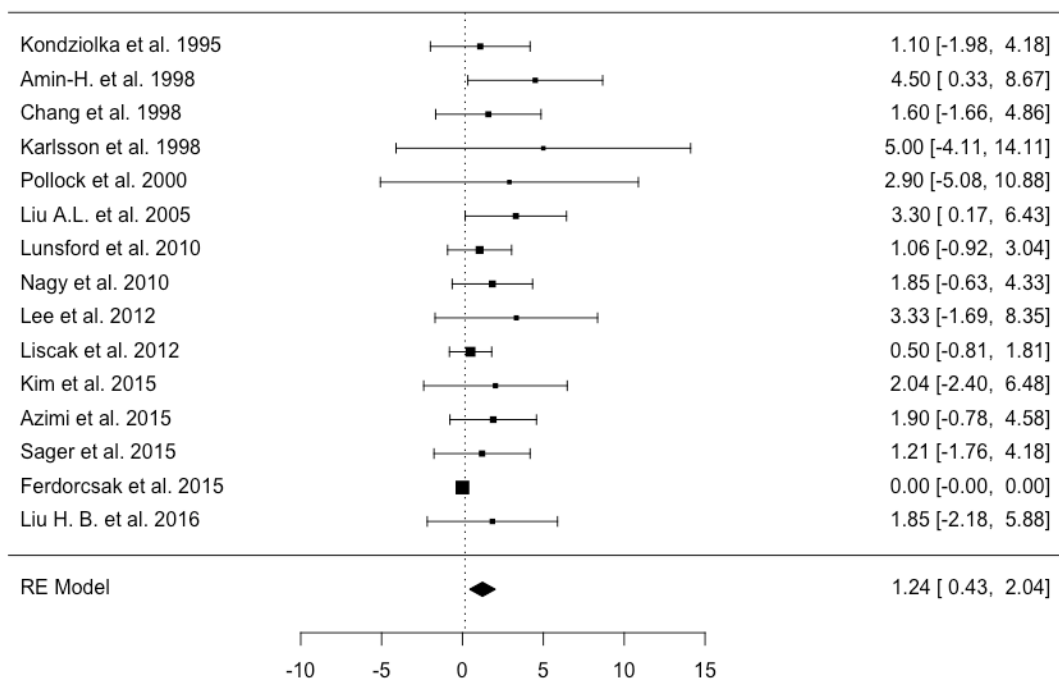


Fig. 7.1.1 Foresplot que considera estudios publicados con tasa de sangrado post-tratamiento en la que se representa el resultado de nuestro estudio en barra vertical, siendo el rombo la dosis media estimada (1,24%).

En el *foresplot* (Fig. 7.1.1), se muestra la tasa de sangrado post-tratamiento de cada estudio junto con una estimación de su varianza y una tasa de sangrado media (rombo), basada en la información contenida en las series, de 1,24% (con p-valor=0,003). En el gráfico se ha añadido una línea de referencia con la tasa de sangrado post-tratamiento obtenida en nuestro estudio (TSPOST: 0,16). Este gráfico muestra una gran concordancia con los resultados obtenidos en nuestra serie. Podemos descartar la heterogeneidad entre los estudios (p-valor=0,09), obteniendo un  $I^2=39\%$ , que sugiere un porcentaje moderado de varianza *no explicada*.

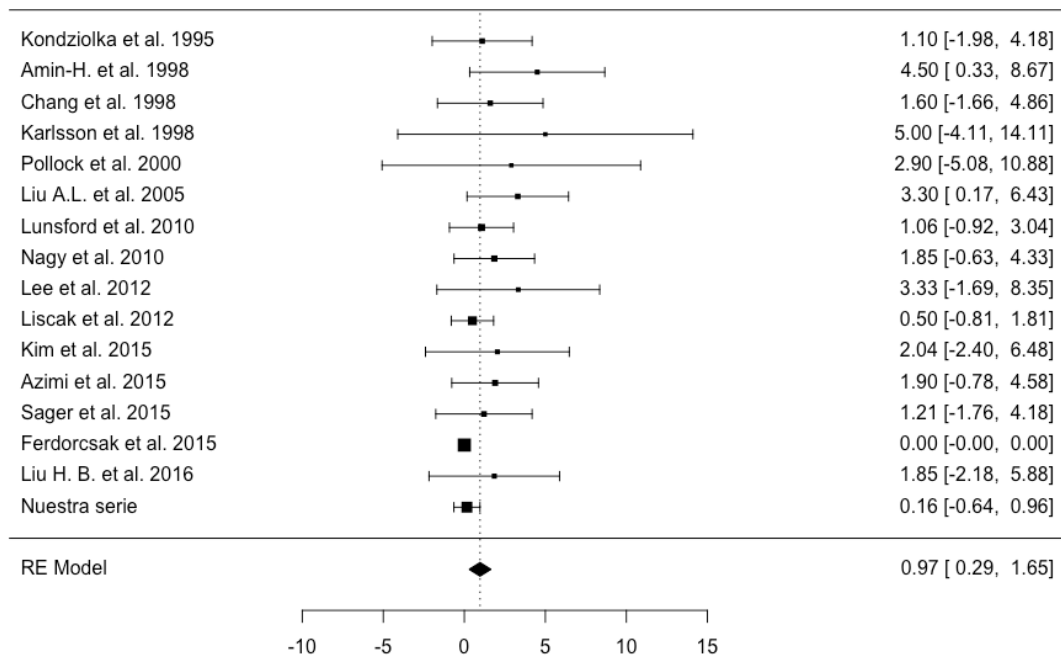


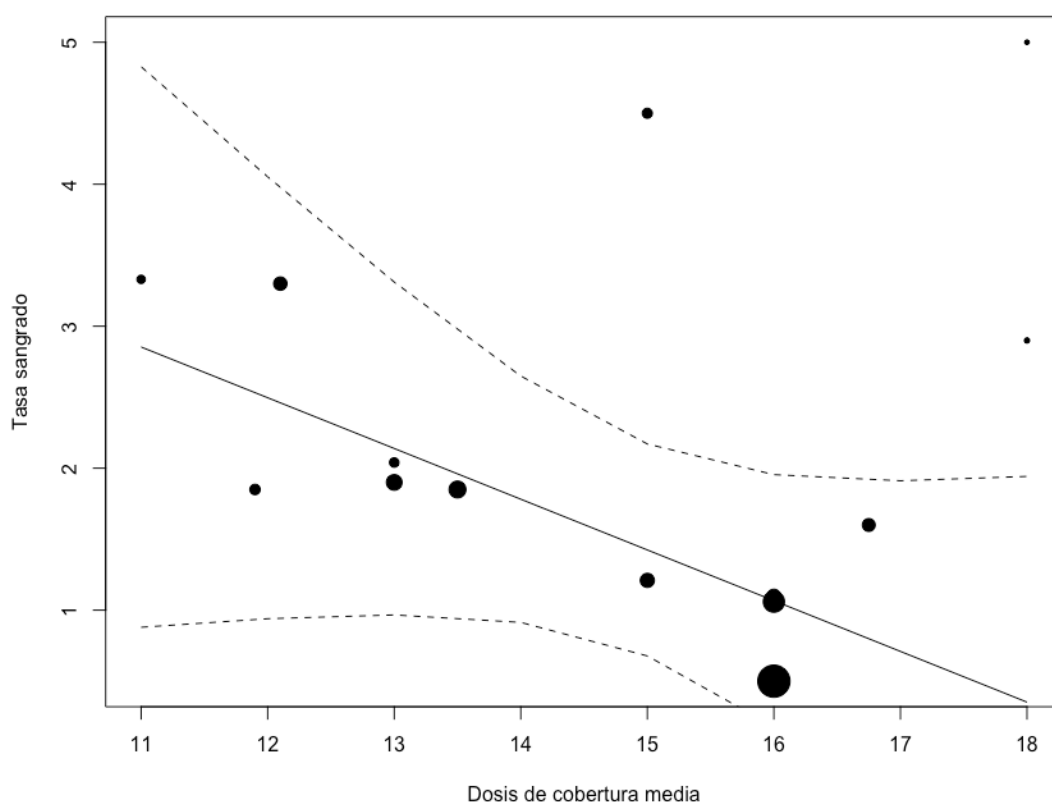
Fig. 7.1.2 Foresplot en el que se muestran las tasas de sangrado anual, incluyendo nuestro estudio en último lugar, siendo el rombo la dosis media estimada (0,97%).

Al incluir nuestro estudio en el *Foresplot* (Fig. 7.1.2), observamos un desplazamiento de la tasa media de sangrado post-tratamiento hacia la izquierda, con un valor de 0.97% (p-valor=0,005). En el gráfico se ha añadido una línea de referencia en la tasa media para facilitar la visualización. Podemos descartar la heterogeneidad entre los estudios (p-valor=0,12), obteniendo un  $I^2=46\%$ , que sugiere un porcentaje moderado de *varianza no explicada*, siendo este valor ligeramente superior al obtenido previamente a la inclusión de nuestra serie, dado que al aumentar el número de estudios existe una leve contribución de la heterogeneidad del análisis.

Se llevó a cabo un estudio comparativo con las series publicadas en la literatura, realizando un análisis estadístico mediante meta-regresión. Se evidenció relación entre la tasa de sangrado y las dosis de cobertura media empleadas en las series referidas en la Fig. 7.1.3. En la misma, se ha añadido una línea de referencia horizontal con el nivel observado en nuestro estudio. Las líneas discontinuas indican



el intervalo de confianza alrededor de la línea de regresión. El tamaño de los círculos indica el peso del dato en la regresión, basado en la varianza estimada para cada estudio. Se observó un efecto negativo de la dosis de cobertura media en la tasa de sangrado ( $\beta=-0,36$ ,  $p\text{-valor}=0,13$ ), por tanto, menores dosis de cobertura parecieron relacionarse con una tasa de sangrado post-tratamiento mayor y viceversa, aunque el nivel de evidencia estadística fue limitado.



**Fig. 7.1.3** Gráfico que muestra resultados de meta-regresión que relaciona la tasa de sangrado post-tratamiento con las dosis de cobertura empleada. El mismo, muestra la relación, inversamente proporcional, que presentan el sangrado y la dosis de cobertura.

## 7.2. Efectos adversos post-radiación (EAP)

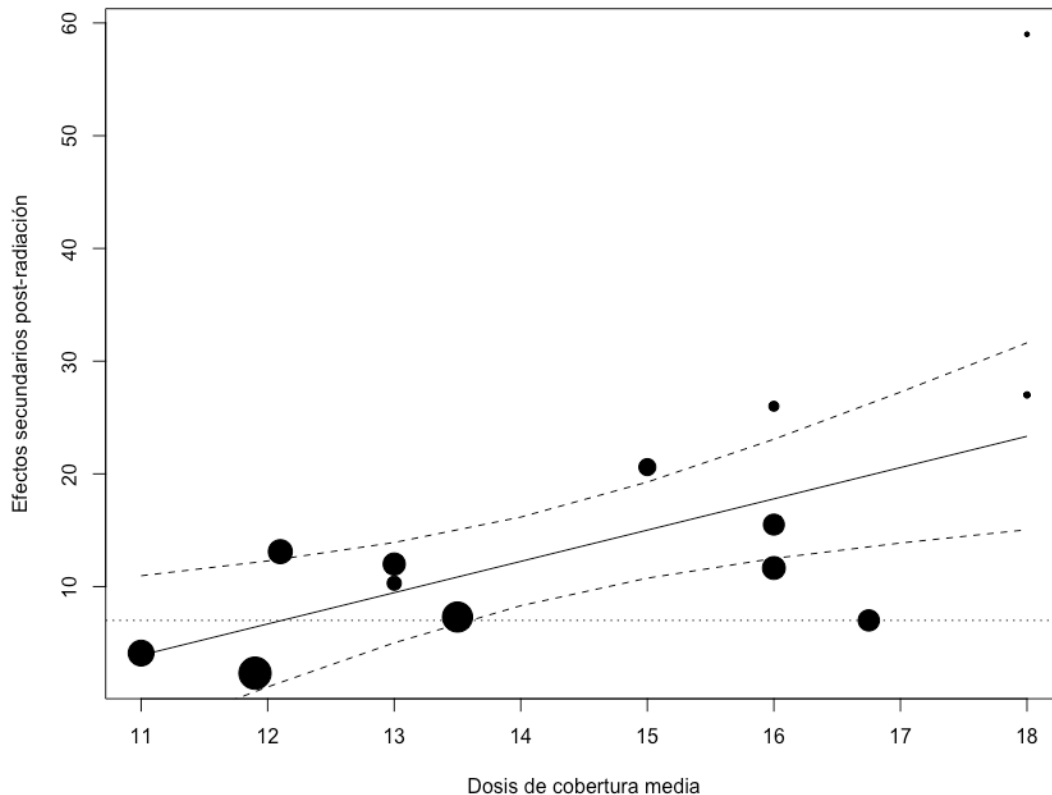
En nuestra serie de 95 pacientes, tres pacientes sufrieron edema sintomático con buena respuesta a tratamiento corticoideo con dexametasona en dosis descendente. Cuatro pacientes sufrieron déficit neurológico focal no relacionado con sangrado durante los primeros 6 meses tras el tratamiento radioquirúrgico. Solamente el 7.36% de los pacientes presentaron empeoramiento respecto a su situación previa a

tratamiento. Todos ellos se recuperaron por completo, por lo que no hubo déficits permanentes post-radiación no relacionados con el sangrado.

Según la literatura, los EAP parecen estar en relación con la dosis de radiación recibida por los tejidos sanos localizados en la proximidad al margen del tratamiento del cavernoma, lo que llevaría a la liberación de citoquinas vasoactivas producidas por la región gliótica periférica impregnada de derivados de la hemosiderina.<sup>144</sup> Por ello, es mandatorio no incluir en el área de tratamiento el anillo de hemosiderina íntimamente relacionado con el cavernoma.

Las primeras series radioquirúrgicas publicadas observaron una incidencia aumentada de complicaciones en el tratamiento de cavernomas en relación con la utilización de dosis más elevadas de tratamiento, similares a las empleadas en MAVs en regiones críticas<sup>140, 160, 161</sup>. Tras experimentar estas complicaciones, los primeros centros que aplicaron radiocirugía en cavernomas, expresaron reservas respecto a su indicación terapéutica en relación con la alta tasa de efectos adversos evidenciados.<sup>138, 139</sup> La dosis de cobertura y la localización profunda fueron predictores de riesgo para presentar EAP en series publicadas anteriormente.<sup>138, 139</sup> Este hecho parece relacionarse con las altas dosis empleadas en las primeras series publicadas, ya que, en los estudios más recientes, los EAP se reducen de forma muy importante a medida que la dosis media de cobertura empleada se limita, manteniendo tasas de sangrado post-tratamiento óptimas (**Tabla 6.1.1**).<sup>12, 141, 144, 154</sup> En nuestra serie, el análisis univariante no confirmó asociación estadísticamente significativa con dosis de cobertura (p-valor=0,38) ni con dosis máxima empleada (p-valor=0,06). Mediante el *modelo de regresión múltiple*, no se evidenció asociación estadísticamente significativa entre los EAP y las dosis prescritas, localización de la lesión, volumen, sexo, edad, enfermedad familiar, antecedente de cirugía o radioterapia, *Karnofsky*, disrupción capsular o el antecedente de resangrado. La dosis máxima fue la única que se aproximó más a 0,05 con un p-valor de 0,06. Es posible que, en nuestro estudio, la potencia estadística esté limitada por el escaso número de efectos adversos acontecidos durante el seguimiento de nuestros pacientes. Por otro lado, las dosis empleadas también son considerablemente inferiores a las empleadas en las primeras series, hecho que reforzaría esta hipótesis.

La asociación del cavernoma a anomalía del desarrollo venoso puede ser un factor predictivo de riesgo de eventos isquémicos venosos o edema reactivo, por ello, es importante excluir del área de tratamiento estas malformaciones venosas asociadas al cavernoma.<sup>68, 162, 163</sup> En nuestro estudio, no evidenciamos relación entre la asociación del cavernoma a ADV y la incidencia de EAP (p-valor=0,99).



*Fig. 7.2.1 Gráfico que muestra resultados de meta-regresión que relaciona la incidencia de EAP con la dosis de cobertura empleada. El mismo, muestra la relación, directamente proporcional, que presentan los EAP y la dosis de cobertura.*

Se llevó a cabo un estudio comparativo con las series publicadas en la literatura, realizando un análisis estadístico mediante meta-regresión. Se evidenció relación entre los efectos secundarios post-radiación y las dosis de cobertura media empleadas en las series referidas en la. Los resultados quedan reflejados en la **Fig. 7.2.1**. En la misma, se ha añadido una línea de referencia horizontal con el nivel observado en nuestro estudio. Las líneas discontinuas indican el intervalo de confianza alrededor de la línea de regresión. El tamaño de los círculos indica el peso del dato en la regresión, basado en la varianza estimada para cada estudio. Se evidenció un efecto positivo de

la dosis de cobertura en los EAP ( $\beta=2.77$ ,  $p\text{-valor}=0.004$ ). Por tanto, el empleo de dosis de cobertura mayores se relacionó con mayor incidencia de EAP.

### 7.3. Reducción post-tratamiento del tamaño del cavernoma:

Tras el tratamiento radioquirúrgico, no se produce trombo-obliteración del cavernoma, por lo que no es posible monitorizar la respuesta de la lesión mediante RM craneal. En un porcentaje variable de casos, se puede evidenciar reducción del tamaño de la lesión durante el tiempo de seguimiento.<sup>147</sup> En nuestro estudio, menor edad de los pacientes ( $p\text{-valor}=0,042$ ) y dosis máxima ( $p\text{-valor} 0,028$ ) fueron factores predictivos de reducción post-tratamiento de la lesión (**Tabla 6.4.6**).

Sin embargo, la reducción o aumento del tamaño del cavernoma podría tener lugar de forma espontánea en cavernomas no tratados, por lo que no es posible afirmar que el cambio de talla de la lesión esté relacionado con el tratamiento en todos los casos.

### 7.4. Microcirugía como tratamiento de elección de los cavernomas:

Como en cualquier procedimiento quirúrgico, ha de sopesarse la relación riesgo-beneficio. En el caso de los cavernomas considerados de bajo riesgo quirúrgico, como se desarrolla en la introducción de este documento, la indicación quirúrgica es clara.

Actualmente no hay consenso sobre la indicación en localizaciones elocuentes y profundas como el tronco del encéfalo o los ganglios de la base. La mayoría de los autores coinciden en que las lesiones sintomáticas con afloramiento pial oependimario deberían ser consideradas para resección microquirúrgica.<sup>101</sup> Sin embargo, la indicación de cirugía en lesiones asintomáticas o aquellas profundas y rodeadas por tejidos altamente elocuentes son todavía discutidas dependiendo de su localización, sintomatología y nivel experto del neurocirujano.<sup>31</sup> En algunos casos, los síntomas iniciales pueden paliarse con el tiempo e incluso resolverse, por ello, en pacientes con único evento hemorrágico, el manejo clínico inicial, suele ser la

observación, para evaluar su capacidad de recuperación funcional. Sin embargo, en pacientes con historia de sangrados recurrentes, la actitud expectante se ha relacionado con peores resultados funcionales después del tratamiento quirúrgico, recomendándose en estos pacientes, una actitud quirúrgica temprana que evite la formación de mayor fibrosis, hiliarización y adherencia capsular que genera la cronificación de los restos hemáticos en la periferia del cavernoma, y, que dificultan su disección microquirúrgica. De hecho, en varias series, se ha relacionado el aumento de tiempo quirúrgico, por encima de 30 días, con una mayor morbilidad postoperatoria.<sup>68, 80, 114</sup>

La adecuada selección de pacientes, candidatos a cirugía, es crucial para obtener buenos resultados postoperatorios. Cada caso sangrado ha de ser valorado de forma individual, considerando el riesgo de sangrado del cavernoma, el riesgo quirúrgico según localización y la predisposición del paciente a la cirugía.<sup>80, 109, 113</sup>

En el abordaje quirúrgico del tronco del encéfalo, uno de los factores a tener en cuenta, para valorar la operabilidad del caso, es la distancia del cavernoma/hematoma a la superficie pial, considerándose que una distancia menor de 2 mm es fácilmente abordable, sin aumento de riesgo de déficit focal.<sup>13, 31, 100</sup>

La mayoría de las publicaciones concluyen que la microcirugía es el tratamiento de elección de los cavernomas en pacientes sintomáticos cuyas lesiones se sitúen en regiones superficiales o en aquellas que, en tronco del encéfalo o tálamo, presentan relación con el plano pial o ependimario así con una distancia menor a 2 mm.<sup>13, 31, 100</sup>

### 7.5. Debilidades del estudio:

El conocimiento incompleto sobre la historia natural de la enfermedad hace imposible conocer qué cavernomas sangran con mayor frecuencia de forma prospectiva, así como conocer qué intervalos de disminución de riesgo se producen al margen del tratamiento.

A diferencia de las MAVs, no disponemos de criterios radiológicos en RM que nos permitan cuantificar la respuesta del cavernoma al tratamiento con radiocirugía.<sup>140</sup>

Los resultados evidenciados en la serie de pacientes analizada, con historia de sangrado previo y cavernomas situados en regiones altamente elocuentes, es susceptible de sufrir sesgo de selección.

El número de sangrados observados es muy reducido en nuestra serie, así como también lo es el número de EAP. Por todo ello, existe dificultad para obtener evidencias estadísticas fuertes en la muestra.

El metaanálisis realizado, tras la revisión sistemática de la literatura, evidencia un porcentaje moderado de varianza *no explicada*, en relación con la heterogeneidad de los estudios que hay que considerar en la interpretación de resultados.

Un estudio prospectivo multicéntrico y aleatorizado, con unificación de criterios y una gran serie de pacientes, parece ser la vía más válida para esclarecer, con el nivel de evidencia científica necesario, los resultados de esta terapia. Por otro lado, sería necesario un seguimiento de estos pacientes a más largo plazo.

Capítulo 8. Conclusiones

## 8.1. Objetivos principales:

### 8.1.1. Seguridad del tratamiento:

En nuestro estudio, los resultados muestran una importante reducción de los EAP, en comparación con las series iniciales publicadas en la literatura, con un 7% de pacientes afectados, de los cuales hay que reseñar que el 0%, de los déficits o empeoramiento, fueron permanentes.<sup>79, 138, 139, 143</sup>

La utilización de radiocirugía *Gamma Knife* con planificación conformacional meticulosa y la utilización de una dosis de cobertura media menor a la empleada en las series más antiguas (dosis de cobertura media: 11,3 Gy) parece estar en relación con el incremento en la seguridad de la técnica. Aunque no obtuvimos suficiente evidencia estadística para relacionar dosis y efectos adversos en nuestro análisis (p-valor=0,06), el escaso número de complicaciones podría haber sesgado este resultado. Al realizar un metaanálisis con mayor número de casos, considerando los EAP de todas las series, esta relación sí se evidenció ( $\beta=2,77$ ; p-valor=0,004).

Ninguno de los pacientes tratados, presentó EAP permanentes, por lo que queda patente la seguridad de este tipo de tratamiento con el rango de dosis de cobertura empleado en nuestra serie (10-16 Gy).

Lee et al.<sup>164</sup> recientemente publicó una serie de pacientes con uno o más sangrados previos al tratamiento, en la que concluye que la tasa anual de sangrado no varía mucho entre ambos grupos. En nuestra serie, con un 81,1% de pacientes con historia de único sangrado y 8,9% de pacientes con 2 o más sangrados, los resultados son similares y la tasa de sangrado post-tratamiento óptima. Por ello, también creemos que la seguridad del tratamiento queda validada para pacientes sintomáticos a partir del primer sangrado, como ya han defendido previamente otros equipos de investigación.<sup>12</sup>



### **8.1.2. Reducción de tasa de sangrado anual post-tratamiento:**

Tras tres años de periodo de latencia, la tasa de sangrado post-tratamiento de nuestra serie obtiene un valor remarcablemente bajo, con un 0,16% por paciente y año, siendo la tasa más baja de la literatura si consideramos estudios con seguimiento especificado (**Tabla 1.4.1**).

Si comparamos la tasa de sangrado post-tratamiento con las tasas de riesgo anual de las series de historia natural, podemos observar que nuestra tasa continúa siendo más baja que la de las series más optimistas, en el caso de pacientes sintomáticos (0,7% por paciente y año, 0,3% por lesión fuera de tronco (**Tabla 1.4.2**). Por lo tanto, dado que la tasa anual por paciente de nuestra serie presenta valores inferiores a todas las tasas de historia natural de las series publicadas, parece que el tratamiento radioquirúrgico pueda ejercer cierto efecto protector en la prevención de nuevos episodios de sangrado. Si bien, en este estudio no es posible cuantificar dicho efecto.

Al analizar los datos obtenidos en la literatura previamente publicada, incluyendo nuestros resultados (**Fig. 7.1.2**), observamos una tasa media de sangrado post-tratamiento de 0,97% (con  $p$ -valor=0,005). La obtención de  $I^2=46\%$ , sugiere un porcentaje moderado de varianza *no explicada*, que se traduce en heterogeneidad moderada en los resultados de las series.

## **8.2. Objetivos secundarios:**

### **8.2.1. Factores predictivos de reducción del tamaño del cavernoma:**

Se evidenció reducción de tamaño del cavernoma en el 41,1% de los casos. En el 31,6% no se evidenció cambios y en el 26% no se pudo verificar el tamaño por pérdida de datos. El porcentaje de reducción medio fue aproximadamente del 40% del volumen inicial y el tiempo medio de reducción fue de 4,29 años.

La edad del paciente y la dosis máxima empleada se mostraron como factores predictivos de reducción. En el caso, de la edad, la relación fue inversamente proporcional, por lo que, a menor edad mayor reducción de la lesión. En el caso de dosis máxima, la relación fue directamente proporcional.

Dado que la reducción o aumento del tamaño del cavernoma puede tener lugar de forma espontánea en cavernomas no tratados y que se desconoce la incidencia de estos cambios en la historia natural de la enfermedad, no es posible afirmar que el cambio de talla de la lesión esté relacionado con el tratamiento radioquirúrgico en todos los casos.

### **8.2.2. Factores predictivos de sangrado post-tratamiento:**

Todos los eventos hemorrágicos post-tratamiento pertenecieron a cavernomas que habían recibido dosis de cobertura menores o iguales a 12 Gy. Un único paciente presentó sangrado post-tratamiento, tras finalizar el periodo de latencia de 3 años. En este único caso, la dosis de cobertura empleada fue llamativamente inferior, con 10 Gy. Según nuestros resultados, la dosis de cobertura empleada fue un factor predictivo de sangrado post-tratamiento, presentando relación inversamente proporcional con el mismo. Este resultado se reprodujo en el análisis de la literatura mediante meta-regresión, observándose un efecto negativo de la dosis de cobertura media en la tasa de sangrado ( $\beta=-0,36$ ,  $p\text{-valor}=0,13$ ).

El volumen no obtiene suficiente significación estadística en el análisis multivariante, por lo que no sería identificado como factor predictivo de riesgo de sangrado en nuestro estudio.

### **8.2.3. Factores predictivos de EAP**

Los EAP no se relacionaron, en nuestro estudio, con las dosis prescritas, localización de la lesión, volumen, presencia de AVD, sexo, edad, enfermedad familiar, antecedente de cirugía o radioterapia, *Karnofsky*, disrupción capsular o el antecedente

de resangrado. La dosis máxima fue el único valor que se aproximó más a la significación estadística, con un p-valor de 0,06.

No se identificaron posibles factores predictivos de EAP en nuestro estudio. La utilización de dosis generalmente bajas en toda la muestra y el escaso número de efectos adversos descritos podrían sesgar este resultado en nuestra serie. El análisis de la literatura, mediante meta-regresión, evidenció relación entre los efectos secundarios post-radiación y las dosis de cobertura media empleadas ( $\beta=2,77$ ; p-valor=0,004), reforzando la hipótesis de que el empleo de dosis de cobertura superiores en algunos estudios haya sido la causa de una mayor incidencia de EAP.

#### **8.2.4. Identificación de volumen de tratamiento más adecuado:**

Con los datos obtenidos en nuestra serie, apreciamos que estableciendo el umbral para el volumen en 2450 mm<sup>3</sup>, obtenemos una especificidad de 0,8 y una sensibilidad de 0,6. (**Fig. 6.4.3**). La sensibilidad y la especificidad es la misma, para el rango de volúmenes de 2300 – 2500 mm<sup>3</sup>, Por ello, estos volúmenes habrían sido los más adecuados para el tratamiento, en relación con el resultado en la tasa de sangrado post-tratamiento en nuestra serie.

No fue posible establecer volúmenes más adecuados para prevenir el riesgo de EAP, dado que el valor obtenido para la sensibilidad fue demasiado bajo.

#### **8.2.5. Rango terapéutico en la dosis de cobertura:**

Con los datos obtenidos, parece evidenciarse relación entre la dosis de cobertura empleada y la tasa de sangrado post-tratamiento. Esta relación causal es inversa, por lo que menores dosis empleadas, se relacionaron con mayor incidencia de sangrado.

Apreciamos que, estableciendo un umbral para la dosis de 11,25 Gy, obtenemos una especificidad de 0,7 y una sensibilidad de 0,8 (**Fig. 6.4.2**). La sensibilidad y la especificidad es la misma, para el rango de dosis de 11–12 Gy, por lo que este rango de dosis sería el más adecuado para prevenir el sangrado post-tratamiento.

En el caso de los EAP, no identificamos un claro rango terapéutico que incluyese la prevención de EAP, ya que la sensibilidad obtenida, en este caso, fue baja.

### **8.3. Hipótesis operativas:**

#### **8.3.1. Seguridad de la radiocirugía GKN en el tratamiento de cavernomas:**

El tratamiento de cavernomas de alto riesgo quirúrgico con *radiocirugía Gamma Knife* constituye una alternativa terapéutica segura con las dosis terapéuticas empleadas en los estudios publicados desde 2005, confirmándose en nuestra serie, resultados superponibles con un escaso porcentaje de EAP y la ausencia de déficits permanentes post-radiación.

#### **8.3.2. Eficacia del tratamiento GKN de cavernomas de alto riesgo quirúrgico:**

La tasa de sangrado anual pre-tratamiento fue de 3,06% en nuestro estudio, con 1,4% durante periodo de latencia y 0,16% tras periodo de latencia por paciente y año. (p-valor=0,004). Todos los pacientes tratados habían presentado, al menos, un episodio de sangrado sintomático. Esta serie de casos no es válida para la extrapolación de resultados a la población general dado el sesgo de selección.

El efecto protector o efectividad del tratamiento radioquirúrgico no puede cuantificarse mediante oclusión de la lesión ya que este fenómeno no se produce, a diferencia de las MAVs. Sin embargo, sí que parece evidenciarse una respuesta microvascular en estudios anatomopatológicos tras el tratamiento,<sup>31, 118, 133, 152</sup>. Dado que estos cambios no se evidencian en la RM craneal, la única herramienta de monitorización actual es el seguimiento clínico-radiológico del paciente y la observación de nuevos sangrados.

El desconocimiento de los factores implicados en la historia natural de la enfermedad y la variabilidad que muestra el riesgo de sangrado a lo largo de la vida de los pacientes, hacen muy difícil su comparación con los grupos de tratamiento.

El número de pacientes tratados en único centro en las series publicadas hasta la fecha es inferior a 125 casos. Este hecho, lleva a que los eventos hemorrágicos y los EAP sean escasos y, por tanto, la potencia estadística para el análisis de datos esté limitada.

Otra limitación de las series publicadas es el tiempo de seguimiento, ya que sería preciso conocer seguimientos durante toda la vida de los pacientes para constatar posibles efectos adversos a largo plazo y descartar la recurrencia de sangrados tras periodos *valle*.

Para cuantificar la eficacia de esta técnica sería necesario realizar un estudio multicéntrico prospectivo y randomizado de dos brazos, incluyendo pacientes en observación sin tratamiento y pacientes tratados con radiocirugía. Este tipo de estudio constituye un reto para los profesionales ya que requiere de un largo periodo de seguimiento y alta inversión económica. Finalmente, se plantea el dilema ético de dejar fuera de tratamiento a pacientes sintomáticos descartados para microcirugía por alto riesgo quirúrgico, que se podrían beneficiar de un probable efecto protector ofrecido por la radiocirugía.

#### **8.4. Propuesta de estudio europeo multicéntrico en centros *Gamma Knife*:**

Nuestro grupo de trabajo, en cooperación con otros centros de referencia europeos, ha elaborado la siguiente propuesta con el objetivo de cuantificar la efectividad de la RGK en el tratamiento de los cavernomas.

Este proyecto se está realizando tras haber sido aprobado en el s Simposio Europeo *Gamma Knife*, encontrándose en su primera fase de análisis retrospectivo.

El estudio se está llevando a cabo en el siguiente marco:

#### **8.4.1. Diseño**

La propuesta incluye, en una primera fase, la elaboración de un estudio retrospectivo multicéntrico, cuyos resultados serán imprescindibles para plantear la viabilidad de un estudio prospectivo multicéntrico aleatorizado, en una segunda fase, que compare radiocirugía con tratamiento conservador.

#### **8.4.2. Inclusión**

##### **8.4.2.1. Estudio retrospectivo:**

Pacientes con cavernomas que hayan presentado uno o más sangrados sintomáticos tratados en unidades *Gamma Knife* europeas.

Planificación de tratamiento basada en RM craneal.

Mínimo de 5 pacientes por centro, tratados entre el año 2000 y el 2012.

Protocolo de recolección de datos por paciente con una única de base de datos unificada que se facilita a todos los centros (**Anexo IV**).

Datos de cuestionario electrónico será enviado por internet al investigador principal que tendrá la responsabilidad de unificar datos y realizar estudio estadístico preciso.

##### **8.4.2.2. Estudio prospectivo:**

Sus criterios se definirán en función a los resultados obtenidos en la primera fase del estudio.

#### **8.4.3. Criterios de exclusión de estudio retrospectivo:**

Pacientes no sintomáticos.

Centros con menos de 5 cavernomas tratados en el periodo comprendido entre 2000-2012.

#### **8.4.4. Definiciones:**

Sangrado o hemorragia se define como la detección de síntomas o déficits neurológicos focales de nueva aparición en relación con la evidencia de sangre con características agudas en la prueba de imagen realizada, bien RM o TC.<sup>65</sup>

El límite de tratamiento se define con la región caracterizada por el cambio de señal incluido en el interior del anillo de hemosiderina definido en la secuencia T2.

La tasa de morbilidad, se calculará a partir de la Escala de Ranking Modificado (ERM).

Ambas, hemorragia y tasa de morbilidad, serán calculadas por lesión, no por paciente.

EAP no relacionados con el sangrado se clasificarán en:

- Efectos adversos transitorios con edema perilesional evidenciado es estudio de imagen durante los primeros 12 meses tras tratamiento.<sup>12, 165</sup>
- Efectos adversos transitorios no relacionados con edema.
- Efectos adversos permanentes.

#### **8.4.5. Estimación de muestra para estudio prospectivo:**

En la primera fase del estudio, será calculada la muestra necesaria para la segunda fase, mediante estudio prospectivo aleatorizado multicéntrico que se prevé pueda comenzar en año 2018.

#### **8.4.6. Confidencialidad y análisis estadístico.**

Los datos serán recopilados en cada centro colaborador por una persona responsable que contactará con el investigador principal para la referencia de datos mediante un

programa de procesamiento que asegure confidencialidad de los pacientes (a través de clave de acceso y número de identificación por paciente). Este incluirá un control de cambios, para evitar errores en la inclusión de datos, y filtros para las inconsistencias que puedan tener lugar. Estos datos se enviarán de forma anónima al investigador principal, empleando la clave de acceso.

No se realizará el análisis estadístico hasta no considerar que la base de datos se encuentre libre de errores y alcanzar el máximo nivel de corrección de errores recuperando posibles valores perdidos.

Cada variable será descrita utilizando herramientas descriptivas de distribución de frecuencia para variables categóricas y herramientas de tendencia central como media, mediana y desviación típica, para variables continuas.

#### **8.4.7. Conclusiones:**

Los resultados del estudio serán publicados una vez sea terminado el análisis estadístico. El investigador principal tendrá la responsabilidad de realizar el manuscrito que resuma los hallazgos evidenciados.



Anexos

**Anexo I**

**FORMULARIO PACIENTES TRATADOS**

**NOMBRE:** \_\_\_\_\_ **SEXO:** M/V

**EDAD:** \_\_\_\_\_ **ANTECEDENTES:** \_\_\_\_\_

**LOCALIZACIÓN Y NÚMERO:**

SUPERFICIAL/PROFUNDO \_\_\_\_\_ TRONCO Y GG BASALES/HEMISFÉRICO \_\_\_\_\_

ELOCUENTE/NO ELOCUENTE \_\_\_\_\_

MULTILOCULAR: S /N \_\_\_\_\_ CAVERNOMATOSIS MÚLTIPLE; S/N \_\_\_\_\_

ENFERMEDAD FAMILIAR: S/N \_\_\_\_\_

**ANTECEDENTES DE LA LESIÓN:**

SANGRADO PREVIO: S/N \_\_\_\_\_ RESANGRADOS: S/N y N° \_\_\_\_\_

DISRUPCIÓN CAPSULAR: S/N \_\_\_\_\_

DEBUT CLINICO: \_\_\_\_\_

DURACIÓN SÍNTOMAS: \_\_\_\_\_

Cirugía previa: S/N \_\_\_\_\_

TAMAÑO/VOLUMEN: \_\_\_\_\_

**PRUEBAS COMPLEMENTARIAS:** TC RM ARTERIO \_\_\_\_\_

**FECHA DE TRATAMIENTO:**

**KULA GP:**

Dosis Cobert: \_\_\_\_\_

Dosis Max: \_\_\_\_\_

%Isodosis: \_\_\_\_\_

Col: 4 mm: \_\_\_\_\_

8mm: \_\_\_\_\_

14mm: \_\_\_\_\_

18mm: \_\_\_\_\_

TOTAL: \_\_\_\_\_

Vol iso: \_\_\_\_\_

**SEGUIMIENTO (meses) :** CLÍNICO Y RADIOLÓGICO

Sangrado post-tratamiento : S/N (meses) Disrupción capsular: S/N (meses)

ÚLTIMA RM (meses) Cambios/No cambios (meses de cambio)

Crecimiento/Decrecimiento (%)

**COMPLICACIONES:**

Edema: S/N (meses)

EAP: S/N y Tipo      Corticoids: S/N

EAP por edema: Recuperación S/N      Recuperación

Completa/parcial (meses)

Síntomas: S/N      Recuperación Completa/Parcial

**RESPUESTA SÍNTOMAS PRETRATAMIENTO:**

Epilepsia: Mejoría S/N (meses)

Empeoramiento: S/N (meses)      Recuperación: S/N

(meses)

DÉFICIT NEUROLÓGICO FOCAL: S/N      TIPO: Síntomas rel con  
sangrado/no rel con sangrado

Mejoría: S/N (meses)

Empeoramiento: S/N

Recuperación: Compl (meses)/Parcial(meses)/No

*Karnofsky*: %

Mejoría: S/N y %

Empeoramiento: S/N y %

**OTRO TRATAMIENTO** posterior: S/N

**MORTALIDAD (%)**: Rel con cavernoma/No Rel con cavernoma

**COMENTARIOS:**

## Anexo II

### ESCALA DE *KARNOFSKY*

En esta escala se valora la capacidad física y autosuficiencia. Lea atentamente las siguientes frases y coloque una marca en el espacio situado a la derecha de la frase con la que usted se identifique, según su estado actual. En caso de equivocación, taque completamente la marca equivocada y coloque otra marca en el espacio correcto.

MAQUE SOLAMENTE UNA FRASE

100 - Normal, sin evidencia de  
enfermedad..... O

90- Capaz de llevar a cabo actividades normales. Signos o síntomas  
menores de  
enfermedad..... O

80- Actividad normal con esfuerzo, algunos signos o síntomas de  
enfermedad..... O

70- Cuida de sí mismo. Incapaz de llevar a cabo actividad normal o  
de realizar trabajo activo  
..... O

60- Requiere asistencia ocasional, pero puede atender por sí  
mismo la mayoría de sus  
necesidades..... O

50- Requiere asistencia considerable y frecuente cuidado  
médico ..... O

40- Incapacitado. Requiere cuidado y asistencia especial.....O

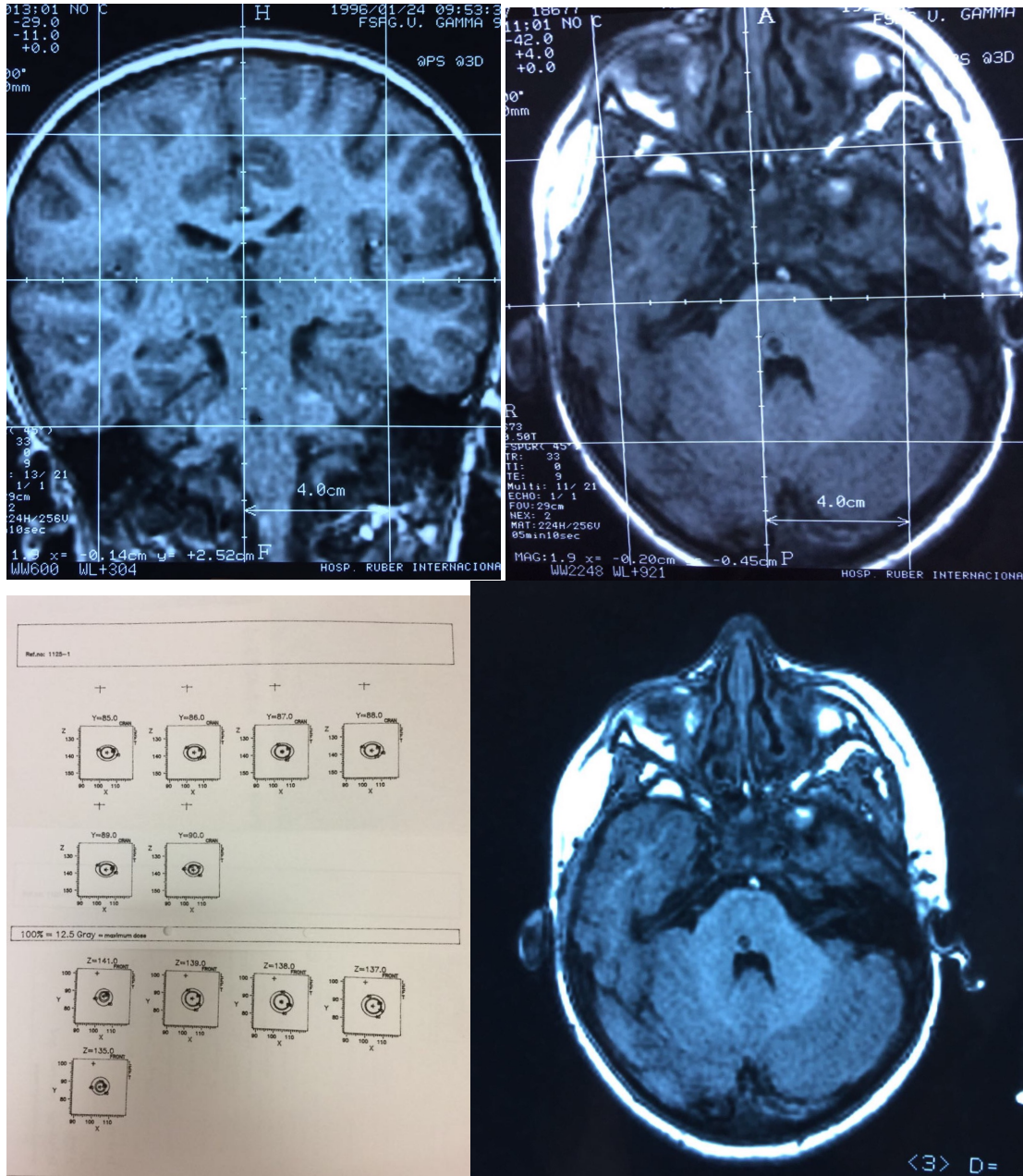
30 - Severamente incapacitado. Requiere hospitalización, aunque no presenta riesgo inminente de muerte.....O

20 - Hospitalización necesaria. Muy enfermo. Necesita tratamiento activo de mantenimiento .....O

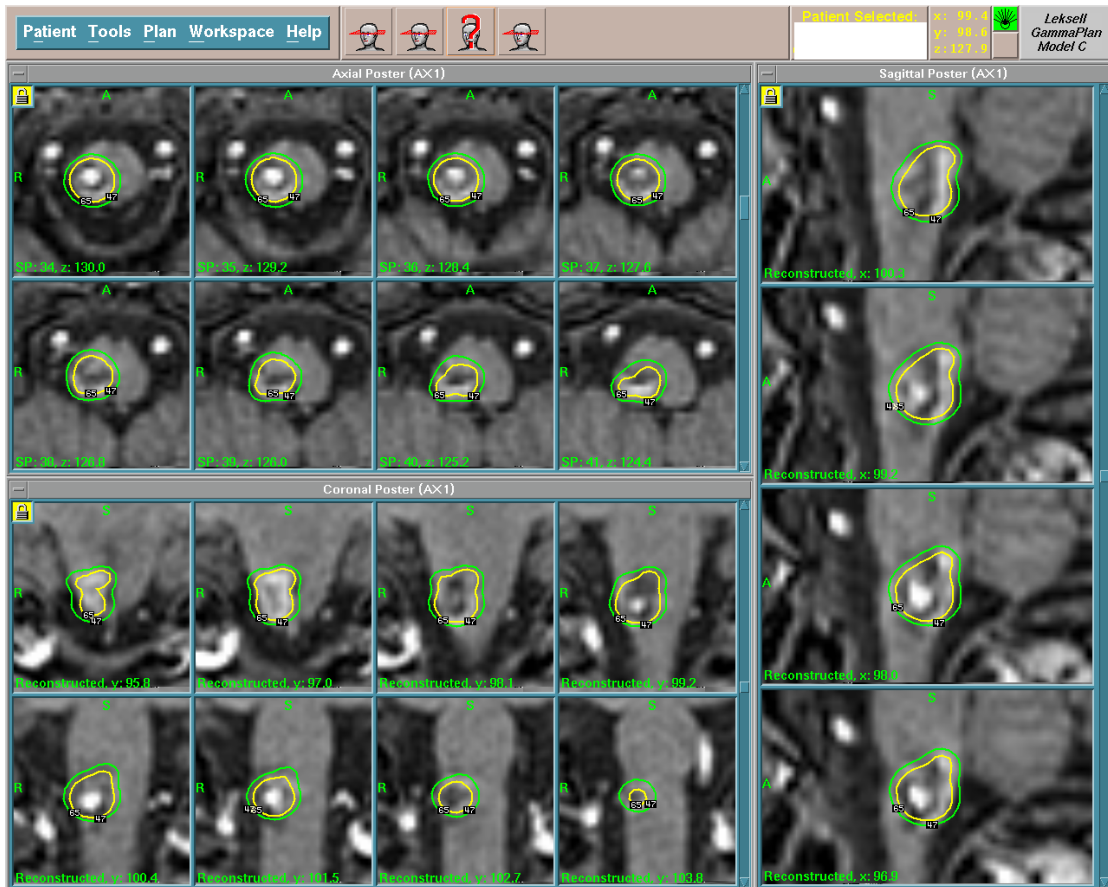
10 - Moribundo. Deterioro letal rápido y progresivo.....O

### Anexo III

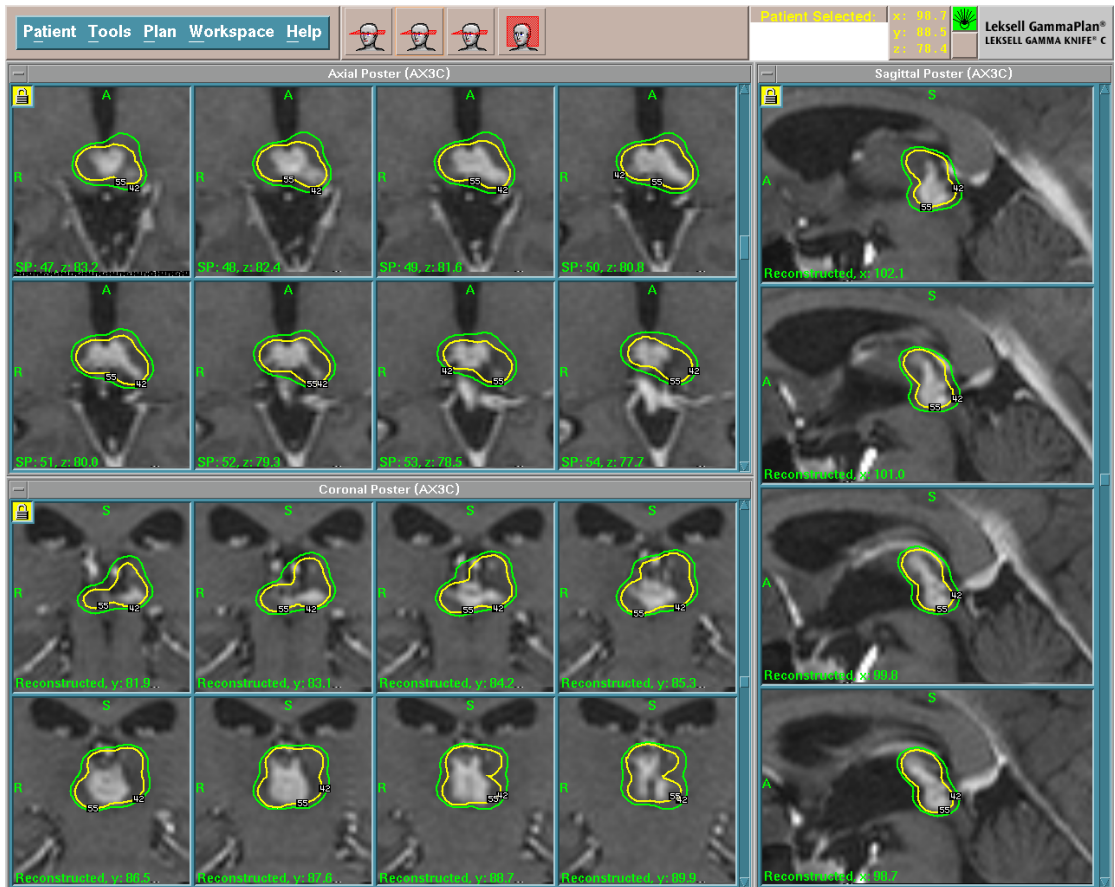
*Imágenes de planificación en Unidad Gamma Knife de casos que presentaron sangrado post-tratamiento:*



**Fig. 0.1** Planificación *Gamma Knife*, con unidad antigua, de paciente con cavernoma protuberancial, tratado con 10 Gy de dosis de cobertura, que presentó sangrado a los 60 meses de tratamiento.

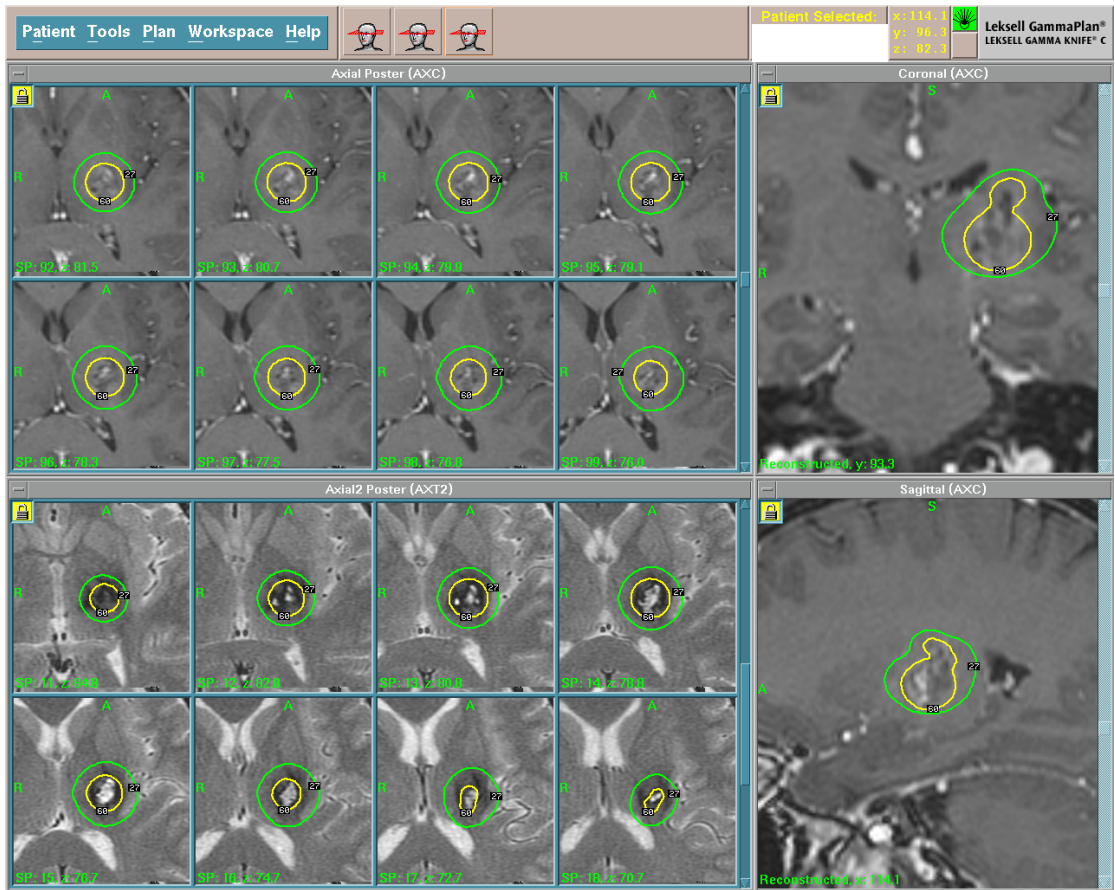


**Fig. 0.2** Planificación *Gamma Knife* de paciente con cavernoma bulbar, tratado con 11Gy de dosis de cobertura, que presentó sangrado a los 12 meses de tratamiento.

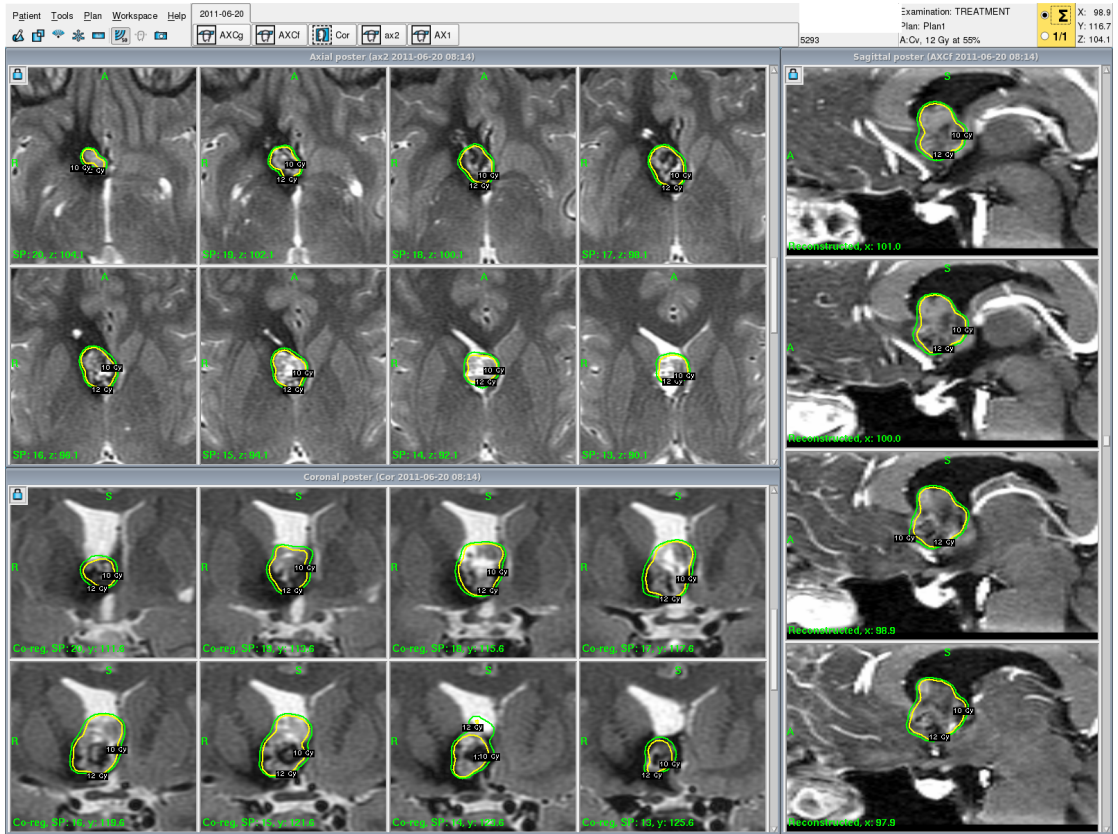


*Fig. 0.3 Planificación Gamma Knife de cavernoma talámico, tratado con 11Gy de dosis de cobertura, que presentó sangrado a los 36 meses tras el tratamiento.*





**Fig. 0.4** Planificación *Gamma Knife* de cavernoma talámico, tratado con 11 Gy de dosis de cobertura, que presentó sangrado a los 12 meses tras el tratamiento.



**Fig. 0.5** Planificación *Gamma Knife* de cavernoma talámico, tratado con 12 Gy de dosis de cobertura, que presentó sangrado a los 12 meses del tratamiento.

## Anexo IV

**Tabla 0.1** Tabla de variables propuesta para recogida de datos de Proyecto Europeo.

<i>HOSPITAL</i>
<i>Dr.</i>
<i>Patient Number</i>
<i>Gender</i>
<i>Birth (00/00/00)</i>
<i>Age Treatment Date</i>
<i>Treatment Date (00/00/00)</i>
<i>In Date (00/00/00)</i>
<i>Discharge Date (00/00/00)</i>
<i>Steroids tapering dose (1,0)</i>
<i>Comments</i>
<i>Previous RT (1,0)</i>
<i>Previous surgery (1,0)</i>
<i>Number cavernous malformations</i>
<i>Volume (mm3)</i>
<i>Side (Right, Left)</i>
<i>Size (maximum diameter)</i>
<i>Location 1</i>
<i>Location 2</i>
<i>Location 3</i>
<i>Familial Disease (1,0)</i>
<i>Edema (1,0)</i>
<i>Post-treatment Mass effect MRI (1,0)</i>
<i>MRI (1,0)</i>
<i>Hemorrhage (1,0)</i>
<i>Number Hemorrhages</i>
<i>Symptomatic (1,0)</i>
<i>Drainage vein anomaly (1,0)</i>
<i>Eloquent area (1,0)</i>
<i>Deep (1,0)</i>
<i>Pre-treatment Karnofsky (0-100)</i>
<i>Pre-treatment VII (1,0)</i>

<i>Pre-treatment VIII Audition (1,0)</i>
<i>Pre-treatment VIII Vertigo (1,0)</i>
<i>Pre-treatment V (1,0)</i>
<i>Pre-treatment Headache (1,0)</i>
<i>Pre-treatment Hydrocephaly (1,0)</i>
<i>Pre-treatment Others (1,0)</i>
<i>Pre-treatment Motor (1,0)</i>
<i>Pre-treatment Sensorial (1,0)</i>
<i>Biological equivalent dose fraction in brainstem</i>
<i>Brainstem Vol 10Gy (mm3)</i>
<i>Brainstem Vol 5Gy (mm3)</i>
<i>Biological equivalent dose fraction not necessary</i>
<i>Biological equivalent dose fraction cranial nerves</i>
<i>Diameter 1 (mm)</i>
<i>Diameter 2 (mm)</i>
<i>Diameter 3 (mm)</i>
<i>Maximum Dose (Gy)</i>
<i>Margin Dose (Gy)</i>
<i>Margin Dose %</i>
<i>Isocenter (n)</i>
<i>Post-treatment rebleeding (1,0)</i>
<i>Post-treatment Motor (1,0)</i>
<i>Post-treatment Sensitive (1,0)</i>
<i>Post-treatment VII (1,0)</i>
<i>Post-treatment VIII Audition (1,0)</i>
<i>Post-treatment VIII Vertigo (1,0)</i>
<i>Post-treatment V (1,0)</i>
<i>Post-treatment Headache (1,0)</i>
<i>Post-treatment Others focal deficits (1,0)</i>
<i>Others comments</i>
<i>Rebleeding related ARES (1,0)</i>
<i>Rebleeding not related ARES (1,0)</i>
<i>Transient ARES NO EDEMA (0,1)</i>
<i>Transient ARES EDEMA (0,1)</i>
<i>Permanent ARES (0,1)</i>
<i>Post-treatment GK surgery (1,0)</i>
<i>Clinical follo- up (months)</i>

<i>MRI follow-up (months)</i>
<i>T2 changes follow-up (1,0)</i>
<i>Volume Regression (1,0)</i>
<i>Volume Regression (%)</i>
<i>Time regression (months)</i>
<i>Post-treatment Karnofsky (0-100)</i>
<i>Symptomatic Improvement (1,0)</i>
<i>Time improvement (months)</i>
<i>Mortality (1,0)</i>

Bibliografía:

## Referencias

1. Del Curling O, Jr., Kelly DL, Jr., Elster AD, Craven TE. An analysis of the natural history of cavernous angiomas. *J Neurosurg.* Nov 1991;75(5):702-708.
2. Otten P, Pizzolato GP, Rilliet B, Berney J. [131 cases of cavernous angioma (cavernomas) of the CNS, discovered by retrospective analysis of 24,535 autopsies]. *Neurochirurgie.* 1989;35(2):82-83, 128-131.
3. Rigamonti D, Drayer BP, Johnson PC, Hadley MN, Zabramski J, Spetzler RF. The MRI appearance of cavernous malformations (angiomas). *J Neurosurg.* Oct 1987;67(4):518-524.
4. Robinson JR, Awad IA, Little JR. Natural history of the cavernous angioma. *J Neurosurg.* Nov 1991;75(5):709-714.
5. Taslimi S, Modabbernia A, Amin-Hanjani S, Barker FG, 2nd, Macdonald RL. Natural history of cavernous malformation: Systematic review and meta-analysis of 25 studies. *Neurology.* May 24 2016;86(21):1984-1991.
6. Zabramski JM, Henn JS, Coons S. Pathology of cerebral vascular malformations. *Neurosurg Clin N Am.* Jul 1999;10(3):395-410.
7. Zabramski JM, Wascher TM, Spetzler RF, et al. The natural history of familial cavernous malformations: results of an ongoing study. *J Neurosurg.* Mar 1994;80(3):422-432.
8. Zimmerman RS, Spetzler RF, Lee KS, Zabramski JM, Hargraves RW. Cavernous malformations of the brain stem. *J Neurosurg.* Jul 1991;75(1):32-39.
9. Rigamonti D, Hadley MN, Drayer BP, et al. Cerebral cavernous malformations. Incidence and familial occurrence. *N Engl J Med.* Aug 11 1988;319(6):343-347.
10. Momoshima S, Shiga H, Yuasa Y, Higuchi N, Kawase T, Toya S. MR findings in extracerebral cavernous angiomas of the middle cranial fossa: report of two cases and review of the literature. *AJNR Am J Neuroradiol.* Jul-Aug 1991;12(4):756-760.

11. Savoirdo M, Strada L, Passerini A. Cavernous hemangiomas of the orbit: value of CT, angiography, and phlebography. *AJNR Am J Neuroradiol*. May-Jun 1983;4(3):741-744.
12. Nagy G, Razak A, Rowe JG, et al. Stereotactic radiosurgery for deep-seated cavernous malformations: a move toward more active, early intervention. Clinical article. *J Neurosurg*. Oct 2010;113(4):691-699.
13. Porter RW, Detwiler PW, Spetzler RF, et al. Cavernous malformations of the brainstem: experience with 100 patients. *J Neurosurg*. Jan 1999;90(1):50-58.
14. Rigamonti D. *Cavernous Malformations of the Nervous System*: Cambridge University Press; 2011.
15. Williams RL, Courtneidge SA, Wagner EF. Embryonic lethality and endothelial tumors in chimeric mice expressing polyoma virus middle T oncogene. *Cell*. Jan 15 1988;52(1):121-131.
16. Fischer EG, Sotrel A, Welch K. Cerebral hemangioma with glial neoplasia (angioglioma?). Report of two cases. *J Neurosurg*. Mar 1982;56(3):430-434.
17. Luschka H. Cavernose Blutschwulste des Gehirns. *Arch Pathol Anat*. 1853;6:458.
18. Virchow R. Die Krankhafte Geschwulste: Dressi Vorlesungen. . *Berlin: Hirschwald*. 1863:456-463.
19. WF. M. The pathology of vascular malformations. *J NEurosurg*. 1966;24:907-816.
20. Russell DRL. Pathology of Tumours of de Nervous System. 1971.
21. Bellon R.J. SJF. Cavernous angiomas: a radiologic review. *Int J Neuroradiol*. 1997; 3:343–355.
22. Simard JM, Garcia-Bengochea F, Ballinger WE, Jr., Mickle JP, Quisling RG. Cavernous angioma: a review of 126 collected and 12 new clinical cases. *Neurosurgery*. Feb 1986;18(2):162-172.
23. Abdulrauf SI, Kaynar MY, Awad IA. A comparison of the clinical profile of cavernous malformations with and without associated venous malformations. *Neurosurgery*. Jan 1999;44(1):41-46; discussion 46-47.



24. Kamezawa T, Hamada J, Niuro M, Kai Y, Ishimaru K, Kuratsu J. Clinical implications of associated venous drainage in patients with cavernous malformation. *J Neurosurg.* Jan 2005;102(1):24-28.
25. Abe T, Singer RJ, Marks MP, Norbash AM, Crowley RS, Steinberg GK. Coexistence of occult vascular malformations and developmental venous anomalies in the central nervous system: MR evaluation. *AJNR Am J Neuroradiol.* Jan 1998;19(1):51-57.
26. Rigamonti D, Spetzler RF. The association of venous and cavernous malformations. Report of four cases and discussion of the pathophysiological, diagnostic, and therapeutic implications. *Acta Neurochir (Wien).* 1988;92(1-4):100-105.
27. Rigamonti D, Johnson PC, Spetzler RF, Hadley MN, Drayer BP. Cavernous malformations and capillary telangiectasia: a spectrum within a single pathological entity. *Neurosurgery.* Jan 1991;28(1):60-64.
28. Takamiya Y, Takayama H, Kobayashi K, Mine T, Suzuki K. [Familial occurrence of multiple vascular malformations of the brain]. *Neurol Med Chir (Tokyo).* Apr 1984;24(4):271-277.
29. Farmer JP, Cosgrove GR, Villemure JG, Meagher-Villemure K, Tampieri D, Melanson D. Intracerebral cavernous angiomas. *Neurology.* Nov 1988;38(11):1699-1704.
30. Clatterbuck RE, Eberhart CG, Crain BJ, Rigamonti D. Ultrastructural and immunocytochemical evidence that an incompetent blood-brain barrier is related to the pathophysiology of cavernous malformations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* Aug 2001;71(2):188-192.
31. Lanzino G, Spetzler RF. *Cavernous Malformations of the Brain and Spinal Cord.* 2008 ed: Thieme 2008.
32. Uranishi R, Baev NI, Kim JH, Awad IA. Vascular smooth muscle cell differentiation in human cerebral vascular malformations. *Neurosurgery.* Sep 2001;49(3):671-679; discussion 679-680.
33. Kilic T, Pamir MN, Kullu S, Eren F, Ozek MM, Black PM. Expression of structural proteins and angiogenic factors in cerebrovascular anomalies. *Neurosurgery.* May 2000;46(5):1179-1191; discussion 1191-1172.

34. Bicer A, Guclu B, Ozkan A, et al. Expressions of angiogenesis associated matrix metalloproteinases and extracellular matrix proteins in cerebral vascular malformations. *J Clin Neurosci*. Feb 2010;17(2):232-236.
35. Knudson AG. Two genetic hits (more or less) to cancer. *Nat Rev Cancer*. Nov 2001;1(2):157-162.
36. Gunel M, Awad IA, Finberg K, et al. Genetic heterogeneity of inherited cerebral cavernous malformation. *Neurosurgery*. Jun 1996;38(6):1265-1271.
37. Robinson JR, Jr., Awad IA, Magdinec M, Paranandi L. Factors predisposing to clinical disability in patients with cavernous malformations of the brain. *Neurosurgery*. May 1993;32(5):730-735; discussion 735-736.
38. Chabas D, Baranzini SE, Mitchell D, et al. The influence of the proinflammatory cytokine, osteopontin, on autoimmune demyelinating disease. *Science*. Nov 23 2001;294(5547):1731-1735.
39. Pomeroy SL, Tamayo P, Gaasenbeek M, et al. Prediction of central nervous system embryonal tumour outcome based on gene expression. *Nature*. Jan 24 2002;415(6870):436-442.
40. Hayman LA, Evans RA, Ferrell RE, Fahr LM, Ostrow P, Riccardi VM. Familial cavernous angiomas: natural history and genetic study over a 5-year period. *Am J Med Genet*. Feb 1982;11(2):147-160.
41. Dubovsky J, Zabramski JM, Kurth J, et al. A gene responsible for cavernous malformations of the brain maps to chromosome 7q. *Hum Mol Genet*. Mar 1995;4(3):453-458.
42. Craig HD, Gunel M, Cepeda O, et al. Multilocus linkage identifies two new loci for a mendelian form of stroke, cerebral cavernous malformation, at 7p15-13 and 3q25.2-27. *Hum Mol Genet*. Nov 1998;7(12):1851-1858.
43. Dammann P, Wrede K, Zhu Y, et al. Correlation of the venous angioarchitecture of multiple cerebral cavernous malformations with familial or sporadic disease: a susceptibility-weighted imaging study with 7-Tesla MRI. *J Neurosurg*. May 06 2016:1-9.
44. Trapani E, Retta SF. Cerebral cavernous malformation (CCM) disease: from monogenic forms to genetic susceptibility factors. *J Neurosurg Sci*. Sep 2015;59(3):201-209.

45. Aiba T, Tanaka R, Koike T, Kameyama S, Takeda N, Komata T. Natural history of intracranial cavernous malformations. *J Neurosurg.* Jul 1995;83(1):56-59.
46. Kondziolka D, Lunsford LD, Kestle JR. The natural history of cerebral cavernous malformations. *J Neurosurg.* Nov 1995;83(5):820-824.
47. Willmore LJ, Sybert GW, Munson JB. Recurrent seizures induced by cortical iron injection: a model of posttraumatic epilepsy. *Ann Neurol.* Oct 1978;4(4):329-336.
48. Chusid JG, Kopeloff LM. Epileptogenic effects of pure metals implanted in motor cortex of monkeys. *J Appl Physiol.* Jul 1962;17:697-700.
49. Fritschi JA, Reulen HJ, Spetzler RF, Zabramski JM. Cavernous malformations of the brain stem. A review of 139 cases. *Acta Neurochir (Wien).* 1994;130(1-4):35-46.
50. Brunken M, Sagehorn S, Leppien A, Muller-Jensen A, Halves E. [De novo formation of a cavernoma in association with a preformed venous malformation during immunosuppressive treatment]. *Zentralbl Neurochir.* 1999;60(2):81-85.
51. Labauge P, Laberge S, Brunereau L, Levy C, Tournier-Lasserre E. Hereditary cerebral cavernous angiomas: clinical and genetic features in 57 French families. Societe Francaise de Neurochirurgie. *Lancet.* Dec 12 1998;352(9144):1892-1897.
52. Larson JJ, Ball WS, Bove KE, Crone KR, Tew JM, Jr. Formation of intracerebral cavernous malformations after radiation treatment for central nervous system neoplasia in children. *J Neurosurg.* Jan 1998;88(1):51-56.
53. Maraire JN, Abdulrauf SI, Berger S, Knisely J, Awad IA. De novo development of a cavernous malformation of the spinal cord following spinal axis radiation. Case report. *J Neurosurg.* Apr 1999;90(2 Suppl):234-238.
54. Pozzati E, Acciarri N, Tognetti F, Marliani F, Giangaspero F. Growth, subsequent bleeding, and de novo appearance of cerebral cavernous angiomas. *Neurosurgery.* Apr 1996;38(4):662-669; discussion 669-670.
55. Rosahl SK, Vorkapic P, Eghbal R, Ostertag H, Samii M. Ossified and de novo cavernous malformations in the same patient. *Clin Neurol Neurosurg.* Jun 1998;100(2):138-143.

56. Tekkok IH, Ventureyra EC. De novo familial cavernous malformation presenting with hemorrhage 12.5 years after the initial hemorrhagic Ictus: natural history of an infantile form. *Pediatr Neurosurg*. Sep 1996;25(3):151-155.
57. Detwiler PW, Porter RW, Zabramski JM, Spetzler RF. De novo formation of a central nervous system cavernous malformation: implications for predicting risk of hemorrhage. Case report and review of the literature. *J Neurosurg*. Oct 1997;87(4):629-632.
58. Dillon WP. Cryptic vascular malformations: controversies in terminology, diagnosis, pathophysiology, and treatment. *AJNR Am J Neuroradiol*. Nov-Dec 1997;18(10):1839-1846.
59. Ruggeri AG, Donnarumma P, Pichierri A, Delfini R. Two cystic cavernous angiomas after radiotherapy for atypical meningioma in adult woman : case report and literature review. *J Korean Neurosurg Soc*. Jan 2014;55(1):40-42.
60. Menon RN, Baheti NN, Cherian A, Rathore C, Iyer RS, Radhakrishnan A. Post-irradiation "acquired cavernous angiomas" with drug resistant seizures. *Epilepsy Res*. Sep 2011;96(1-2):161-165.
61. Baumgartner JE, Ater JL, Ha CS, et al. Pathologically proven cavernous angiomas of the brain following radiation therapy for pediatric brain tumors. *Pediatr Neurosurg*. Oct 2003;39(4):201-207.
62. Heckl S, Aschoff A, Kunze S. Radiation-induced cavernous hemangiomas of the brain: a late effect predominantly in children. *Cancer*. Jun 15 2002;94(12):3285-3291.
63. Li L, Mugikura S, Kumabe T, et al. A comparative study of the extent of cerebral microvascular injury following whole-brain irradiation versus reduced-field irradiation in long-term survivors of intracranial germ cell tumors. *Radiother Oncol*. Nov 2015;117(2):302-307.
64. Cutsforth-Gregory JK, Lanzino G, Link MJ, Brown RD, Jr., Flemming KD. Characterization of radiation-induced cavernous malformations and comparison with a nonradiation cavernous malformation cohort. *J Neurosurg*. May 2015;122(5):1214-1222.

65. Al-Shahi Salman R, Berg MJ, Morrison L, Awad IA, Angioma Alliance Scientific Advisory B. Hemorrhage from cavernous malformations of the brain: definition and reporting standards. Angioma Alliance Scientific Advisory Board. *Stroke*. Dec 2008;39(12):3222-3230.
66. Gross BA, Du R. Hemorrhage from cerebral cavernous malformations: a systematic pooled analysis. *J Neurosurg*. May 20 2016:1-9.
67. Porter PJ, Willinsky RA, Harper W, Wallace MC. Cerebral cavernous malformations: natural history and prognosis after clinical deterioration with or without hemorrhage. *J Neurosurg*. Aug 1997;87(2):190-197.
68. Mathiesen T, Edner G, Kihlstrom L. Deep and brainstem cavernomas: a consecutive 8-year series. *J Neurosurg*. Jul 2003;99(1):31-37.
69. Barker FG, 2nd, Amin-Hanjani S, Butler WE, et al. Temporal clustering of hemorrhages from untreated cavernous malformations of the central nervous system. *Neurosurgery*. Jul 2001;49(1):15-24; discussion 24-15.
70. Horne MA, Flemming KD, Su IC, et al. Clinical course of untreated cerebral cavernous malformations: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Neurol*. Dec 01 2015.
71. Flemming KD, Link MJ, Christianson TJ, Brown RD, Jr. Prospective hemorrhage risk of intracerebral cavernous malformations. *Neurology*. Feb 28 2012;78(9):632-636.
72. Starke RM. Do brainstem cavernous malformations have a higher rate of hemorrhage? *Expert Rev Neurother*. Oct 2015;15(10):1109-1111.
73. Al-Shahi R, Warlow CP. Prospective, population based studies of cavernous malformations are needed. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Dec 1999;67(6):833.
74. Kim DS, Park YG, Choi JU, Chung SS, Lee KC. An analysis of the natural history of cavernous malformations. *Surg Neurol*. Jul 1997;48(1):9-17; discussion 17-18.
75. Moriarity JL, Wetzel M, Clatterbuck RE, et al. The natural history of cavernous malformations: a prospective study of 68 patients. *Neurosurgery*. Jun 1999;44(6):1166-1171; discussion 1172-1163.

76. Steinberg GK, Chang SD, Gewirtz RJ, Lopez JR. Microsurgical resection of brainstem, thalamic, and basal ganglia angiographically occult vascular malformations. *Neurosurgery*. Feb 2000;46(2):260-270; discussion 270-261.
77. Labauge P, Brunereau L, Laberge S, Houtteville JP. Prospective follow-up of 33 asymptomatic patients with familial cerebral cavernous malformations. *Neurology*. Nov 27 2001;57(10):1825-1828.
78. Kupersmith MJ, Kalish H, Epstein F, et al. Natural history of brainstem cavernous malformations. *Neurosurgery*. Jan 2001;48(1):47-53; discussion 53-44.
79. Kim DG, Choe WJ, Paek SH, Chung HT, Kim IH, Han DH. Radiosurgery of intracranial cavernous malformations. *Acta Neurochir (Wien)*. Sep 2002;144(9):869-878; discussion 878.
80. Wang CC, Liu A, Zhang JT, Sun B, Zhao YL. Surgical management of brain-stem cavernous malformations: report of 137 cases. *Surg Neurol*. Jun 2003;59(6):444-454; discussion 454.
81. Washington CW, McCoy KE, Zipfel GJ. Update on the natural history of cavernous malformations and factors predicting aggressive clinical presentation. *Neurosurg Focus*. Sep 2010;29(3):E7.
82. Kondziolka D, Monaco EA, 3rd, Lunsford LD. Cavernous malformations and hemorrhage risk. *Prog Neurol Surg*. 2013;27:141-146.
83. Moore SA, Brown RD, Jr., Christianson TJ, Flemming KD. Long-term natural history of incidentally discovered cavernous malformations in a single-center cohort. *J Neurosurg*. May 2014;120(5):1188-1192.
84. Dammann P, Jabbarli R, Wittek P, et al. Solitary Sporadic Cerebral Cavernous Malformations: Risk Factors of First or Recurrent Symptomatic Hemorrhage and Associated Functional Impairment. *World Neurosurg*. Jul 2016;91:73-80.
85. Numaguchi Y, Kishikawa T, Fukui M, et al. Prolonged injection angiography for diagnosing intracranial cavernous hemangiomas. *Radiology*. Apr 1979;131(1):137-138.
86. Davies JM, Kim H, Lawton MT. Surgical treatment of cerebral cavernous malformations. *J Neurosurg Sci*. Sep 2015;59(3):255-270.

87. Akers A, Al-Shahi Salman R, I AA, et al. Synopsis of Guidelines for the Clinical Management of Cerebral Cavernous Malformations: Consensus Recommendations Based on Systematic Literature Review by the Angioma Alliance Scientific Advisory Board Clinical Experts Panel. *Neurosurgery*. Apr 07 2017.
88. Jannin P, Seigneuret E, Morandi X, et al. [Sulcal identification and neuronavigation in supratentorial cavernoma surgery]. *Neurochirurgie*. Dec 2000;46(6):534-539; discussion 539-540.
89. Reinhardt HF, Trippel M, Westermann B, Horstmann GA, Gratzl O. Computer assisted brain surgery for small lesions in the central sensorimotor region. *Acta Neurochir (Wien)*. 1996;138(2):200-205.
90. Winkler D, Lindner D, Trantakis C, et al. Cavernous malformations--navigational supported surgery. *Minim Invasive Neurosurg*. Feb 2004;47(1):24-28.
91. Duffau H, Fontaine D. Successful resection of a left insular cavernous angioma using neuronavigation and intraoperative language mapping. *Acta Neurochir (Wien)*. Feb 2005;147(2):205-208; discussion 208.
92. Wang J, Duan YY, Liu X, et al. Application of intraoperative ultrasonography for guiding microneurosurgical resection of small subcortical lesions. *Korean J Radiol*. Sep-Oct 2011;12(5):541-546.
93. Zhang Y, Lin S, Zhao JZ, et al. [Application of intraoperative ultrasound combined with neuronavigation for resection of intracranial cavernous malformations in minimally invasive neurosurgery]. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. Aug 01 2011;49(8):716-719.
94. Gralla J, Ganslandt O, Kober H, Buchfelder M, Fahlbusch R, Nimsky C. Image-guided removal of supratentorial cavernomas in critical brain areas: application of neuronavigation and intraoperative magnetic resonance imaging. *Minim Invasive Neurosurg*. Apr 2003;46(2):72-77.
95. Zotta D, Di Rienzo A, Scogna A, Ricci A, Ricci G, Galzio RJ. Supratentorial cavernomas in eloquent brain areas: application of neuronavigation and functional MRI in operative planning. *J Neurosurg Sci*. Mar 2005;49(1):13-19.

96. Chen X, Weigel D, Ganslandt O, Fahlbusch R, Buchfelder M, Nimsky C. Diffusion tensor-based fiber tracking and intraoperative neuronavigation for the resection of a brainstem cavernous angioma. *Surg Neurol.* Sep 2007;68(3):285-291; discussion 291.
97. Kumar A, Chandra PS, Sharma BS, et al. The role of neuronavigation-guided functional MRI and diffusion tensor tractography along with cortical stimulation in patients with eloquent cortex lesions. *Br J Neurosurg.* Apr 2014;28(2):226-233.
98. Matsuda R, Coello AF, De Benedictis A, Martinoni M, Duffau H. Awake mapping for resection of cavernous angioma and surrounding gliosis in the left dominant hemisphere: surgical technique and functional results: clinical article. *J Neurosurg.* Dec 2012;117(6):1076-1081.
99. Tantongtip D, Spetzger U, Arnold S, von Schilling A, Kiriyathan G. How Relevant Is Occlusion of Associated Developmental Venous Anomaly in Cerebral Cavernoma Surgery? A Clinical and Radiographic Comparison Study. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg.* Mar 2016;77(2):111-117.
100. Pandey P, Westbroek EM, Gooderham PA, Steinberg GK. Cavernous malformation of brainstem, thalamus, and basal ganglia: a series of 176 patients. *Neurosurgery.* Apr 2013;72(4):573-589; discussion 588-579.
101. Bertalanffy H, Benes L, Miyazawa T, Alberti O, Siegel AM, Sure U. Cerebral cavernomas in the adult. Review of the literature and analysis of 72 surgically treated patients. *Neurosurg Rev.* Mar 2002;25(1-2):1-53; discussion 54-55.
102. Pozzati E. Thalamic cavernous malformations. *Surg Neurol.* Jan 2000;53(1):30-39; discussion 39-40.
103. Tian KB, Zheng JJ, Ma JP, et al. Clinical course of untreated thalamic cavernous malformations: hemorrhage risk and neurological outcomes. *J Neurosurg.* Nov 11 2016:1-12.
104. Gross BA, Batjer HH, Awad IA, Bendok BR. Cavernous malformations of the basal ganglia and thalamus. *Neurosurgery.* Jul 2009;65(1):7-18; discussion 18-19.



- 105.** Li D, Zhang J, Hao S, et al. Surgical treatment and long-term outcomes of thalamic cavernous malformations. *World Neurosurg.* May-Jun 2013;79(5-6):704-713.
- 106.** Abla AA, Spetzler RF. Cavernous malformations of the thalamus: a relatively rare but controversial entity. *World Neurosurg.* May-Jun 2013;79(5-6):641-644.
- 107.** Rangel-Castilla L, Spetzler RF. The 6 thalamic regions: surgical approaches to thalamic cavernous malformations, operative results, and clinical outcomes. *J Neurosurg.* Sep 2015;123(3):676-685.
- 108.** Kondziolka D, Lunsford LD, Flickinger JC, Kestle JR. Reduction of hemorrhage risk after stereotactic radiosurgery for cavernous malformations. *J Neurosurg.* Nov 1995;83(5):825-831.
- 109.** Petr O, Lanzino G. Brainstem cavernous malformations. *J Neurosurg Sci.* Sep 2015;59(3):271-282.
- 110.** Hauck EF, Barnett SL, White JA, Samson D. Symptomatic brainstem cavernomas. *Neurosurgery.* Jan 2009;64(1):61-70; discussion 70-61.
- 111.** Abla AA, Lekovic GP, Turner JD, de Oliveira JG, Porter R, Spetzler RF. Advances in the treatment and outcome of brainstem cavernous malformation surgery: a single-center case series of 300 surgically treated patients. *Neurosurgery.* Feb 2011;68(2):403-414; discussion 414-405.
- 112.** Walcott BP, Choudhri O, Lawton MT. Brainstem cavernous malformations: Natural history versus surgical management. *J Clin Neurosci.* Oct 2016;32:164-165.
- 113.** Garcia RM, Ivan ME, Lawton MT. Brainstem cavernous malformations: surgical results in 104 patients and a proposed grading system to predict neurological outcomes. *Neurosurgery.* Mar 2015;76(3):265-277; discussion 277-268.
- 114.** Garcia-Munoz L, Velasco-Campos F, Lujan-Castilla P, Enriquez-Barrera M, Cervantes-Martinez A, Carrillo-Ruiz J. [Radiosurgery in the treatment of brain cavernomas. Experience with 17 lesions treated in 15 patients]. *Neurochirurgie.* Jun 2007;53(2-3 Pt 2):243-250.
- 115.** Maraire JN, Awad IA. Intracranial cavernous malformations: lesion behavior and management strategies. *Neurosurgery.* Oct 1995;37(4):591-605.

- 116.** Almefty KK, Spetzler RF. Management of brainstem cavernous malformations. *World Neurosurg.* Mar 2015;83(3):317-319.
- 117.** Frischer JM, Gatterbauer B, Holzer S, et al. Microsurgery and Radiosurgery for Brainstem Cavernomas: Effective and Complementary Treatment Options. *World Neurosurg.* Jan 15 2014.
- 118.** Steiner L. YCP. *Gamma Knife Radiosurgery for Vascular Malformations, Tumors, and Functional Disorders of the Brain*2011.
- 119.** Leksell L. The stereotaxic method and radiosurgery of the brain. *Acta Chir Scand.* Dec 13 1951;102(4):316-319.
- 120.** Leksell L, Lindquist C, Adler JR, Leksell D, Jernberg B, Steiner L. A new fixation device for the Leksell stereotaxic system. Technical note. *J Neurosurg.* Apr 1987;66(4):626-629.
- 121.** Maes F, Collignon A, Vandermeulen D, Marchal G, Suetens P. Multimodality image registration by maximization of mutual information. *IEEE Trans Med Imaging.* Apr 1997;16(2):187-198.
- 122.** Wells WM, 3rd, Viola P, Atsumi H, Nakajima S, Kikinis R. Multi-modal volume registration by maximization of mutual information. *Med Image Anal.* Mar 1996;1(1):35-51.
- 123.** Leksell Gamma Plan 8.0 Online Reference Manual. 1003197 Rev. 01 ed. 2006.
- 124.** Paddick I. A simple scoring ratio to index the conformity of radiosurgical treatment plans. Technical note. *J Neurosurg.* Dec 2000;93 Suppl 3:219-222.
- 125.** Goetsch SJ. Risk analysis of Leksell Gamma Knife Model C with automatic positioning system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* Mar 01 2002;52(3):869-877.
- 126.** Rath F. Tools for developing a quality management program: proactive tools (process mapping, value stream mapping, fault tree analysis, and failure mode and effects analysis). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;71(1 Suppl):S187-190.
- 127.** P. CHB. Tumors arising from the blood vessels of the brain. *Springfield IL, Charles C Thomas.* 1928.

- 128.** French LA, Chou SN, Story JL. Cerebrovascular malformations. *Clin Neurosurg.* 1964;11:171-182.
- 129.** J. OHL. Congenital Arteriovenous Aneurysms of the carotid and vertebral systems. *Berlin, Springer.* 1957.
- 130.** Smith HL, Neff RD. Linear absorption coefficients for gamma-rays in tissue. *Health Phys.* Jul 1970;19(1):59-60.
- 131.** Wennerstrand J, Ungerstedt U. Cerebral radiosurgery. II. An anatomical study of gamma radiolesions. *Acta Chir Scand.* 1970;136(2):133-137.
- 132.** Rubin P, Casarett G, Grise JW. The vascular pathophysiology of an irradiated graft. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* Jun 1960;83:1097-1104.
- 133.** Lunsford LD, Kondziolka D, Flickinger JC, et al. Stereotactic radiosurgery for arteriovenous malformations of the brain. *J Neurosurg.* Oct 1991;75(4):512-524.
- 134.** Schneider BF, Eberhard DA, Steiner LE. Histopathology of arteriovenous malformations after gamma knife radiosurgery. *J Neurosurg.* Sep 1997;87(3):352-357.
- 135.** Karlsson B, Lindquist C, Johansson A, Steiner L. Annual risk for the first hemorrhage from untreated cerebral arteriovenous malformations. *Minim Invasive Neurosurg.* Jun 1997;40(2):40-46.
- 136.** Steiner L, Lindquist C, Adler JR, Torner JC, Alves W, Steiner M. Clinical outcome of radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations. *J Neurosurg.* Jul 1992;77(1):1-8.
- 137.** Cohen-Inbar O, Starke RM, Paisan G, et al. Early versus late arteriovenous malformation responders after stereotactic radiosurgery: an international multicenter study. *J Neurosurg.* Sep 23 2016:1-9.
- 138.** Karlsson B, Kihlstrom L, Lindquist C, Ericson K, Steiner L. Radiosurgery for cavernous malformations. *J Neurosurg.* Feb 1998;88(2):293-297.
- 139.** Pollock BE, Garces YI, Stafford SL, Foote RL, Schomberg PJ, Link MJ. Stereotactic radiosurgery for cavernous malformations. *J Neurosurg.* Dec 2000;93(6):987-991.

- 140.** Amin-Hanjani S, Ogilvy CS, Candia GJ, Lyons S, Chapman PH. Stereotactic radiosurgery for cavernous malformations: Kjellberg's experience with proton beam therapy in 98 cases at the Harvard Cyclotron. *Neurosurgery*. Jun 1998;42(6):1229-1236; discussion 1236-1228.
- 141.** Chang SD, Levy RP, Adler JR, Jr., Martin DP, Krakovitz PR, Steinberg GK. Stereotactic radiosurgery of angiographically occult vascular malformations: 14-year experience. *Neurosurgery*. Aug 1998;43(2):213-220; discussion 220-211.
- 142.** Liu AL, Wang CC, Dai K. [Gamma knife radiosurgery for cavernous malformations]. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*. Feb 2005;27(1):18-21.
- 143.** Liscak R, Vladyka V, Simonova G, Vymazal J, Novotny J, Jr. Gamma knife surgery of brain cavernous hemangiomas. *J Neurosurg*. Jan 2005;102 Suppl:207-213.
- 144.** Lunsford LD, Khan AA, Niranjana A, Kano H, Flickinger JC, Kondziolka D. Stereotactic radiosurgery for symptomatic solitary cerebral cavernous malformations considered high risk for resection. *J Neurosurg*. Jul 2010;113(1):23-29.
- 145.** Sager O, Beyzadeoglu M, Dincoglan F, et al. Evaluation of linear accelerator (LINAC)-based stereotactic radiosurgery (SRS) for cerebral cavernous malformations: a 15-year single-center experience. *Ann Saudi Med*. Jan-Feb 2014;34(1):54-58.
- 146.** Lee SH, Choi HJ, Shin HS, Choi SK, Oh IH, Lim YJ. Gamma Knife radiosurgery for brainstem cavernous malformations: should a patient wait for the rebleed? *Acta Neurochir (Wien)*. Oct 2014;156(10):1937-1946.
- 147.** Kim BS, Yeon JY, Kim JS, Hong SC, Lee JI. Gamma knife radiosurgery of the symptomatic brain stem cavernous angioma with low marginal dose. *Clin Neurol Neurosurg*. Nov 2014;126:110-114.
- 148.** Azimi P, Shahzadi S, Bitaraf MA, et al. Cavernomas: Outcomes after gamma-knife radiosurgery in Iran. *Asian J Neurosurg*. Jan-Mar 2015;10(1):49.
- 149.** Kida Y, Hasegawa T, Iwai Y, et al. Radiosurgery for symptomatic cavernous malformations: A multi-institutional retrospective study in Japan. *Surg Neurol Int*. 2015;6(Suppl 5):S249-257.

- 150.** Fedorcsak I, Nagy G, Dobai JG, Mezey G, Bognar L. [Radiosurgery of Intracerebral Cavernomas--Current Hungarian Practice]. *Ideggyogy Sz.* Jul 30 2015;68(7-8):243-251.
- 151.** Liu HB, Wang Y, Yang S, Gong FL, Xu YY, Wang W. Gamma knife radiosurgery for brainstem cavernous malformations. *Clin Neurol Neurosurg.* Dec 2016;151:55-60.
- 152.** Kondziolka D, Lunsford LD, Flickinger JC. The radiobiology of radiosurgery. *Neurosurg Clin N Am.* Apr 1999;10(2):157-166.
- 153.** Gewirtz RJ, Steinberg GK, Crowley R, Levy RP. Pathological changes in surgically resected angiographically occult vascular malformations after radiation. *Neurosurgery.* Apr 1998;42(4):738-742; discussion 742-733.
- 154.** Lee C-C, Pan DH-C, Chung W-Y, et al. Brainstem cavernous malformations: the role of Gamma Knife surgery. *J Neurosurg (Suppl).* 2012;117:164-169.
- 155.** Porter RW, Detwiler PW, Han PP, Spetzler RF. Stereotactic radiosurgery for cavernous malformations: Kjellberg's experience with proton beam therapy in 98 cases at the Harvard Cyclotron. *Neurosurgery.* Feb 1999;44(2):424-425.
- 156.** Liu AL, Wang C, Sun S, Wang M, Liu P. Gamma knife radiosurgery for tumors involving the cavernous sinus. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2005;83(1):45-51.
- 157.** Hasegawa T, McInerney J, Kondziolka D, Lee JY, Flickinger JC, Lunsford LD. Long-term results after stereotactic radiosurgery for patients with cavernous malformations. *Neurosurgery.* Jun 2002;50(6):1190-1197; discussion 1197-1198.
- 158.** Maesawa S, Kondziolka D, Lunsford LD. Stereotactic radiosurgery for management of deep brain cavernous malformations. *Neurosurg Clin N Am.* Jul 1999;10(3):503-511.
- 159.** Mitchell P, Hodgson TJ, Seaman S, Kemeny AA, Forster DM. Stereotactic radiosurgery and the risk of haemorrhage from cavernous malformations. *Br J Neurosurg.* Apr 2000;14(2):96-100.
- 160.** Kondziolka D, Lunsford LD, Coffey RJ, Bissonette DJ, Flickinger JC. Stereotactic radiosurgery of angiographically occult vascular malformations:

indications and preliminary experience. *Neurosurgery*. Dec 1990;27(6):892-900.

**161.** Kjellberg RN, Hanamura T, Davis KR, Lyons SL, Adams RD. Bragg-peak proton-beam therapy for arteriovenous malformations of the brain. *The New England journal of medicine*. Aug 4 1983;309(5):269-274.

**162.** Monaco EA, Khan AA, Niranjana A, et al. Stereotactic radiosurgery for the treatment of symptomatic brainstem cavernous malformations. *Neurosurg Focus*. Sep 2010;29(3):E11.

**163.** Lindquist C, Guo WY, Karlsson B, Steiner L. Radiosurgery for venous angiomas. *J Neurosurg*. Apr 1993;78(4):531-536.

**164.** Lee SH, Lim YJ. Stereotactic radiosurgery for cavernous malformations: prejudice from ignorance. *Acta Neurochir (Wien)*. Jan 2015;157(1):51-52.

**165.** Kondziolka D, Flickinger JC, Lunsford LD. Radiosurgery for cavernous malformations. *Prog Neurol Surg*. 2007;20:220-230.