

Radioterapia estereotáxica intracraneal. Experiencia actualizada del Centro Médico Deán Funes

Rubén D. Llanos, Hernán Castro Vita, Patricia Quevedo, Mario Ferraris, Patricia Bruno, Gabriela Avellaneda, Mónica Brunetto, Egle Aon, y Diego Franco

Servicio de Radiocirugía, Centro Médico Deán Funes, Córdoba, Argentina

Resumen

Se analizan los resultados de 78 pacientes irradiados con técnica de radiocirugía estereotáxica a lesiones tumorales y vasculares alojadas en el cerebro, en el Centro Médico Deán Funes, Córdoba, Argentina. Dichos tratamientos se realizaron desde agosto de 2007 hasta diciembre del 2013. El tratamiento consistió en dar una dosis única de radioterapia a lesiones de hasta 4 cm de diámetro, con una técnica de localización estereotáxica al blanco terapéutico y en las 3 dimensiones del espacio. La planificación del tratamiento se realizó con un programa de distribución de dosis de última generación. Se incluyeron en el estudio pacientes con lesiones tumorales benignas, malignas primarias y metastásicas, así como algunas malformaciones vasculares. Los resultados fueron similares a los comunicados en la literatura en términos de complicaciones y logros terapéuticos. Esta experiencia se continuó luego del cierre del estudio dada la factibilidad de realizarla en los pacientes indicados y por los resultados obtenidos.

Palabras clave: radiocirugía, tumores malignos primarios, lesiones sólidas benignas, malformaciones vasculares, respuesta al tratamiento

Abstract

An analysis of 78 patients irradiated with stereotactic radiosurgery technique in patients with tumoral and vascular lesions of the brain, was performed. The study included patients treated from August 2007 to December 2013. The treatment was as follow: give a single dose of radiotherapy to benign or malignant lesions measuring 4 or less cm localized in the brain. The lesions were localized in the 3 space dimensions with a stereotactic technique consisting in targeting the dose indicated in the proper site. The planning of the treatment was performed with a computer program able to delineate the dose needed in the target while sparing normal brain tissues.

The results were similar of those published in the literature. Therefore, we are at present, after the closure of the study, continuing using this treatment approach in the proper selected patients.

Key words: radiosurgery, primary malignant tumors, benign solid lesions, vascular malformations, treatment response

Introducción

La radioterapia convencional externa (RTE) consiste en dar una dosis terapéutica al volumen blanco (tumor o estructura vascular) minimizando la dosis a los tejidos normales circundantes. Para lograr este objetivo, la dosis de RTE se administra en varias fracciones.

El principio de entregar la dosis máxima en el lugar deseado y la menor dosis a los tejidos normales ha sido el

Radioterapia estereotáxica intracraneal. Experiencia actualizada del Centro Médico Deán Funes

Rubén D. Llanos, Hernán Castro Vita, Patricia Quevedo, Mario Ferraris, Patricia Bruno, Gabriela Avellaneda, Mónica Brunetto, Egle Aon, y Diego Franco

objetivo histórico de la RTE. Para maximizar este principio se han desarrollado técnicas de radioterapia con aceleradores lineales que han logrado una significativa mejoría en la distribución espacial de las dosis en los volúmenes de tratamiento, a saber: técnica de 3D, IMRT, radioterapia estereotáxica fraccionada (REF) y radiocirugía (RS).

En los tres primeros métodos se utilizan dosis fraccionadas, mientras que en RS la dosis se administra generalmente en una sola fracción.

La RS y la REF implican el uso de tecnologías que mejoran la exactitud del tratamiento radiante sobre el blanco, y permiten así utilizar dosis más altas por fracción, posibilitando la realización de la radioterapia hipofraccionada. Un sistema de coordenadas tridimensional es utilizado para mejorar la exactitud de los haces de irradiación sobre el(los) blanco(s) a tratar¹.

El Centro Médico Deán Funes comenzó a realizar radiocirugía estereotáxica y radioterapia estereotáxica fraccionada en el año 1997, habiéndose tratado en dicha Institución en esa primera etapa, 63 pacientes. Este trabajo se refiere a la segunda etapa del procedimiento, con el nuevo programa de RS. La REF no se utiliza de la misma forma que se utilizó históricamente en este Centro (conos), ya que en general ha sido suplantada por la intensidad modulada (IMRT). Sin embargo, la REF se utiliza en la actualidad con haces de múltiples hojas (técnica que ya se ha implementado en este Centro en octubre del 2014). La técnica de la radioterapia estereotáxica fraccionada con múltiples hojas (*multiple leaf*) en cerebro, consiste en tratar a tumores de un diámetro mayor que la utilizada con la RS (más de 4 cm), permitiendo al fraccionar con un número mínimo de sesiones (2-7 fracciones), una mayor tolerancia en los tejidos nobles del cerebro.

En este trabajo se analizan en total 78 pacientes con diagnóstico de patologías malignas, ya sea metástasis cerebrales o tumores malignos primarios (TMP) del sistema nervioso central, lesiones sólidas benignas (LSB), malformación vasculares (MV) y un angioma cavernoso. Todos los pacientes tratados presentaron, antes del procedimiento, un *performance status* (PS) de 0 a 2 según escala del ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*).

Se trataron de 1 a 7 lesiones, y la mayoría de los pacientes presentaban metástasis cerebrales. En la actualidad no se tratan pacientes con un número de metástasis superior a 3 lesiones no colindantes.

Los resultados se analizaron con exámenes neurológicos y estudios por imágenes cada 3, 6 y 12 meses post-RS, continuados con un control anual.

Materiales y métodos

Desde agosto del 2007 hasta diciembre del 2013, 82 pacientes han sido tratados en el Centro Médico Deán Funes con RS. De ellos se analizaron 78, ya que poseían un seguimiento mínimo de 3 meses al momento del cierre del estudio (de 79 pacientes, uno suspendió el tratamiento durante la RS). La distribución fue: 36 con diagnóstico de LSB, 10 MV, 32 patología tumoral maligna (PTM) de los cuales 13 presentaban diagnóstico de tumores primarios del sistema nervioso central y 20 metástasis cerebrales. De los pacientes con metástasis cerebrales, a una mujer con diagnóstico de carcinoma de mama se le suspendió el tratamiento durante la RS por mal estado general, motivo por el cual se analizaron sólo 19 con metástasis cerebrales.

Radioterapia estereotáxica intracraneal. Experiencia actualizada del Centro Médico Deán Funes

Rubén D. Llanos, Hernán Castro Vita, Patricia Quevedo, Mario Ferraris, Patricia Bruno, Gabriela Avellaneda, Mónica Brunetto, Egle Aon, y Diego Franco

Toda la muestra presentó lesiones intracraneales benignas o malignas.

Veintinueve de ellos eran hombres (13 con patología maligna y 16 con patología benigna) y 50 mujeres (19 con patología maligna y 31 con patología benigna). Todos los que realizaron RS presentaron al momento de la misma PS entre 0-2 (ECOG).

El rango del número de lesiones tratadas en el grupo de MVs fue de 1-2 lesiones (8 con 1 lesión, 2 con 2 lesiones), mientras que en los pacientes con lesiones sólidas benignas fue de 1-2 lesiones (35 con 1 lesión, 2 con 2 lesiones). En aquellos con metástasis cerebrales, el rango del número de lesiones tratadas fue 1-7, con un promedio de 2.31 por paciente. En el grupo de TMP el rango de lesiones tratadas fue de 1-3 (9 con una lesión, 3 con 2 lesiones, y 2 con 3 lesiones).

El volumen de las lesiones tuvo un rango entre 0.1-12.65 ml en el grupo de MVs (promedio: 7.11 ml), 0.38-15.58 ml para los pacientes con LSB (promedio: 4.75 ml), en aquellos con metástasis fue de 0.039-22.2 ml (promedio: 1.679 ml), y con TMP fue de 0.7 a 48 ml (promedio: 5.99 ml).

Todos los pacientes con metástasis cerebrales recibieron RTE holocraneal previo a la RS (con dosis que variaron entre 40-60 Gy, 2 Gy por día). De los pacientes con PTM, 8 presentaban antecedentes de irradiación (uno: 60Gy, 2: 40 Gy, 2: 18 Gy, 3: 56 Gy). En el grupo con LSB 3 pacientes registraban antecedente de irradiación, 2 pacientes 50 Gy/2 Gy día (adenoma de hipófisis y neurocitoma) y 1 paciente 16 Gy/4 Gy día (meningioma). Ninguno con MVs presentaba antecedente de irradiación.

Las dosis prescritas para portadores de MVs oscilaron entre 10-20 Gy. Para aquellos con LSB se prescribieron dosis entre 8-24 Gy. En el caso de los pacientes con metástasis se prescribieron dosis entre 8-24 Gy, mientras que las dosis prescritas en TMP fueron de 6-20 Gy.

El rango de seguimiento y el seguimiento medio fue para MVs de 9-33 meses y 23.44 meses, en LSB 4-66 meses y 30 meses, en TMP 3-44 meses y 23.72 meses (3 se perdieron en el seguimiento), en pacientes con metástasis 2-22 meses y 8.38 meses (5 se perdieron en el seguimiento), respectivamente.

La definición de respuesta tumoral se basó en los hallazgos encontrados en los estudios de resonancia magnética de control, y fue la siguiente: respuesta completa (RC) cuando la lesión desapareció; respuesta parcial (RP) cuando la lesión disminuyó de tamaño; enfermedad estable (EE) cuando la lesión no modificó su tamaño; progresión de enfermedad (PE) cuando la lesión aumentó su tamaño; no evaluable (NE) por razones de corto seguimiento.

En las Tablas 1, 2, 3 y 4 se pueden observar características de los distintos grupos de pacientes.

Tabla 1. Característica de las lesiones benignas

Radioterapia estereotáxica intracraneal. Experiencia actualizada del Centro Médico Deán Funes

Rubén D. Llanos, Hernán Castro Vita, Patricia Quevedo, Mario Ferraris, Patricia Bruno, Gabriela Avellaneda, Mónica Brunetto, Egle Aon, y Diego Franco

| Lesiones benignas | Nº de pacientes | Nº de blancos | Sexo Fem/Masc | Cirugía previa | Radioterapia previa | Dosis* (Gy) | Vol. 1/2** (ml) | Rango de vol. (ml) |
|----------------------|-----------------|---------------|---------------|----------------|---------------------|-------------|-----------------|--------------------|
| Adenoma hipofisiario | 13 | 13 | 6/7 | 12 | 1 | 8-18 | 3.21 | 0.774-5.3 |
| Meningioma | 10 | 11 | 10/0 | 9 | 1 | 8-24 | 5.41 | 1.3-9.7 |
| Neurinoma | 9 | 9 | 7/2 | 8 | 0 | 12-18 | 5.46 | 0.38-15.58 |
| Neurocitoma | 2 | 3 | 1/1 | 2 | 1 | 12-16 | 1.56 | 0.6-3.4 |
| Craneofaringioma | 2 | 2 | 1/1 | 2 | 0 | 12-16 | 5.9 | 7-4.8 |

* Rango de dosis.** Vol: volumen medio en ml

Tabla 2. Características de malformaciones vasculares

| Tipo de malformación | Localización anatómica | Nº blancos | Dosis/isod. de referencia (Gy/%) | Sexo | Cx | Emb. previa | RT previa | Vol. lesión (ml) | Nº de isoc. |
|---------------------------|------------------------|------------|----------------------------------|------|----|-------------|-----------|------------------|-------------|
| Angioma cavernoso | Tronco cerebral | 1 | 10/50 | F | No | No | No | | 1 |
| MAVs | Frontorolándica | 1 | 16/80 | M | No | Si: 1 | No | | 1 |
| | Frontal | 1 | 20/80 | F | | | No | 0.1 | 1 |
| | Ángulo pontocerebeloso | 1 | 18/50 | F | | | No | 5.1 | 4 |
| | Temporo-parietal | 1 | 14/50 | F | No | Si: 3 | No | 19.2 | 3 |
| | Fronto-temporal | 1 | 18/50 | F | No | Si: 2 | No | 2.6 | 3 |
| | Talámica | 1 | 16/60 | F | No | No | No | 3.3 | 2 |
| | Cuerpo caloso | 1 | 16/50 | M | | | No | 3.11 | 12 |
| | Temporomedial | 2 | 14/50 | F | No | No | No | 12.65; 10.8 | 4; 4 |
| Temporo-parieto-occipital | 2 | 16/50 | F | | | No | | 4; 3 | |

Cx: cirugía previa, Emb: embolización, F: femenino, M: masculino, isoc: isocentros, RT: radioterapia, isod: isodosis, MAVs: malformación arteriovenosa

Tabla 3. Características de las lesiones malignas primarias

Radioterapia estereotáxica intracraneal. Experiencia actualizada del Centro Médico Deán Funes

Rubén D. Llanos, Hernán Castro Vita, Patricia Quevedo, Mario Ferraris, Patricia Bruno, Gabriela Avellaneda, Mónica Brunetto, Egle Aon, y Diego Franco

| Tipo de tumor | Nº de ptes | Nº de blancos | Sexo Fem/Masc | Cirugía previa | Radioterapia previa (Gy) | Dosis (Gy) | Volumen |
|------------------------|------------|---------------|---------------|----------------|--------------------------|----------------|-----------------------------------|
| Astrocitoma | 4 | 3;1;1;1 | 1/3 | 2 pts | NR; 40; No; 60 | 15; 14; 10; 10 | 1.8-0.25-6.85; 3.9; 5.7; 42.3; |
| Oligoastrocitoma | 1 | 1 | 0/1 | No | No | 12 | 48 |
| Ependimoma | 1 | 2 | 0/1 | No | 50.4 | 10; 10 | 0.39; 5.27 |
| Germinoma pineal | 1 | 1 | 0/1 | No | 40 | 6 | 0.465 |
| Glioma | 2 | 3;1;1 | 2/0 | 2 pt | 56; 56 | 12;12-12-12 | 46.5;9.42-2.26-0.12 |
| Cordoma | 1 | 1 | 1/0 | 1 pt | No | 18 | 1 |
| Linfoma NH | 1 | 1 | 0/1 | 1 pt | No | | |
| Melanoma nervio óptico | 1 | 1 | 1/0 | 1 pt | No | 18 | 0.7 |
| Ganglioglioma | 1 | 2 | 0/1 | 1 pt | 18 | 18; 20 | 0.9; 0.28 |

pt: paciente; NR: no registrado

Tabla 4. Características de las lesiones malignas metastásicas

| Tipo de cáncer | Nº de ptes | Rango de Nº de blancos | Sexo (fem/masc) | Cirugía cerebral previa | Radioterapia previa | Dosis (Gy) de tratamiento | Volumen lesión (ml) |
|----------------|------------|------------------------|-----------------|-------------------------|---------------------|---------------------------|---------------------|
| Mama | 5 | 2-6 | 6/0 | 1 pt | Si (6 pts) | 15-18 | 0.1-10.9 |
| Pulmón | 6 | 1-7 | 3/3 | 3 pts | Si (6 pts) | 8-24 | 0.1-20.9 |
| Riñón | 3 | 2-3 | 1/1 | 1 pt | Si (2 pts) | 8-24 | 1-22.2 |
| Otros | 5 | 1-2 | 5/1 | 4 pts | Si (5 pts) | 7-18 | 0.068-10.7 |

pt: paciente; pts: pacientes

El rango de edad y la edad media fue 8-58 años y 37 años en los pacientes con MV, 6-81 años y 51 años en quienes presentaban LSB, 5-73 años y 45 años en patología maligna, respectivamente (5-72 años y 35.6 años en tumores primarios; 29-73 años y 51.4 años en metástasis). Los síntomas presentados previos al tratamiento fueron: en el grupo de LSB predominaron trastornos auditivos (32.4%), cefaleas (21.6%), vértigo-mareos (21.6%), trastornos endocrinos (16.2%). En pacientes con MVs predominó la cefalea (50%), y en menor medida hemiparesia (20%), vértigo (10%) y trastornos visuales (10%). En aquellos con PTM la clínica inicial presentó como síntoma más común la cefalea (21.8%) seguido de paresia (18.75%), y en menor medida vértigo-mareos y convulsiones (ambos en el 12.5%)

La RS en el Centro Médico Deán Funes se realiza utilizando un acelerador lineal (ALE) de 10 MeV (megaelectrón-voltios) de fotones y un sistema de planificación estereotáxica que incluye *software* y *hardware*, denominado

Radioterapia estereotáxica intracraneal. Experiencia actualizada del Centro Médico Deán Funes

Rubén D. Llanos, Hernán Castro Vita, Patricia Quevedo, Mario Ferraris, Patricia Bruno, Gabriela Avellaneda, Mónica Brunetto, Egle Aon, y Diego Franco

Aconcagua[®], desarrollado por la empresa FiMe (Córdoba, Argentina).

El programa de planificación permite calcular las distribuciones de dosis a partir de esquemas de arcos, ángulos y pesos propuestos en diferentes isocentros. Las distribuciones de dosis pueden ser visualizadas en cortes de cualquier inclinación así como en vista 3D.

Se utiliza el ALE en modo de terapia rotatoria de arcos, al cual se acopla un porta colimador con dos guías de alta precisión (espinas) para que siempre se fije en la misma posición. Allí se inserta un mini colimador circular, que puede ser seleccionado entre diferentes diámetros: 9 mm, 12 mm, 15 mm, 18 mm, 21 mm, 24 mm, 27 mm, 30 mm y 33 mm. Los colimadores se observan en la Figura 1 a y b.

Todo el sistema de *software* y *hardware*, así como el procedimiento completo, ha sido testeado previamente con maniqués. Previo al procedimiento de RS se le realiza al paciente una RMN con cortes de 1 mm, en T1 y con gadolinio.

Estos cortes se ingresan al sistema de planificación y se dibujan los volúmenes a tratar y los órganos a riesgo (OAR).

El sistema de planificación permite realizar con la RMN una pre-planificación del tratamiento.

El día del procedimiento se coloca el marco estereotáxico en el paciente (Figura 2 a). Una vez colocado dicho marco se realiza una TAC con cortes cada 2 mm, con contraste endovenoso. En las MAV se utiliza una TAC multicortes en modo angioTAC con cortes cada 0.5 mm

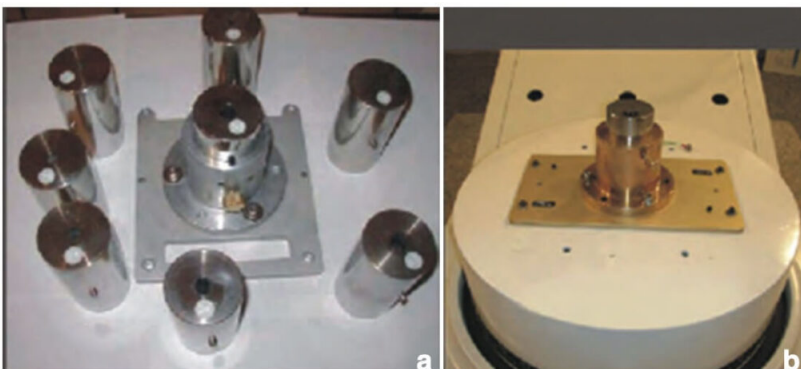


Figura 1. a: Minicolimadores para RS; b: Sistema de fijación de los colimadores

Las imágenes estereotáxicas son ingresadas al *software* de planificación y previo reconocimiento automático de los fiduciales (referenciales) se fusionan ambos estudios, la TAC con la RMN pre-RS.

La pre-planificación realizada con RMN y los volúmenes en ella dibujados se importan al espacio estereotáxico, y se utiliza como punto de partida para la planificación definitiva.

Radioterapia estereotáxica intracraneal. Experiencia actualizada del Centro Médico Deán Funes

Rubén D. Llanos, Hernán Castro Vita, Patricia Quevedo, Mario Ferraris, Patricia Bruno, Gabriela Avellaneda, Mónica Brunetto, Egle Aon, y Diego Franco

Se utilizan entre 1 y 6 isocentros para conformar la dosis a la forma del volumen blanco y se prescribe a una curva de isodosis entre el 50% y el 80 % de la dosis máxima, acorde a la situación y necesidad de cada caso en particular.

Una vez aprobado el plan, se procede a realizar los controles de calidad propios del procedimiento: se realiza el test radiológico de Winston-Lutz^{6,7} y se verifica que la variación en el isocentro al girar el gantry y la camilla, sea siempre inferior a 1 mm.

Luego se fija al paciente a la camilla de tratamiento, verificando por un test de triple ciego ("test de redundancia triple") las coordenadas de cada isocentro. Una vez en posición y fijados los parámetros correspondientes, se comienza con la irradiación (Figura 2 b).

Finalizado el tratamiento, se procede a retirar el marco estereotáxico y se realiza tratamiento sintomático según necesidad, permaneciendo internado para control preventivo y observación por un lapso no mayor a 24 horas.

Resultados

Los resultados se analizaron con exámenes clínicos y estudios por imágenes y se evaluaron las respuestas. Para el caso de pacientes con tumores malignos (primarios y metastásicos) y con lesiones benignas, se realizó resonancia magnética cada 3, 6 y 12 meses. Los resultados se analizaron con exámenes neurológicos y estudios por imágenes cada 3, 6 y 12 meses post-RS, continuado con un control anual. Los pacientes con MVs realizaron resonancia magnética cada 3, 6 y 12 meses, luego anualmente.

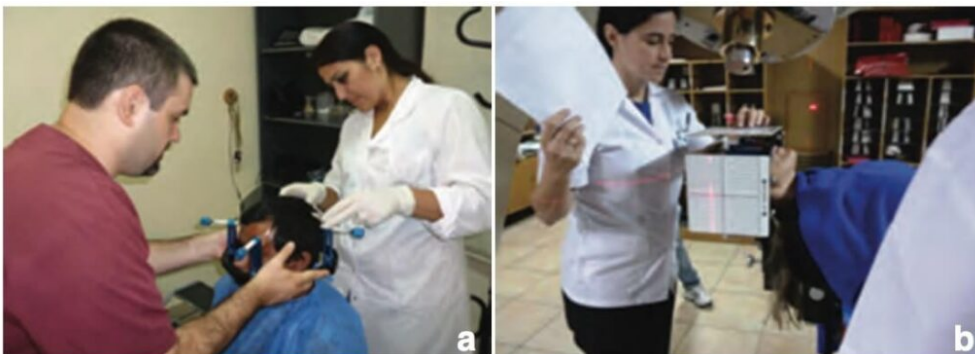


Figura 2. a: Colocación del marco estereotáxico; b: Control de las coordenadas de tratamiento

No se realizaron curvas de supervivencia debido al limitado número de pacientes, corto seguimiento de los mismos y heterogeneidad de la muestra.

Radioterapia estereotáxica intracraneal. Experiencia actualizada del Centro Médico Deán Funes

Rubén D. Llanos, Hernán Castro Vita, Patricia Quevedo, Mario Ferraris, Patricia Bruno, Gabriela Avellaneda, Mónica Brunetto, Egle Aon, y Diego Franco

El seguimiento se determinó desde el día de la RS hasta septiembre del 2013, o hasta su muerte. Se perdieron durante el mismo 2 con TMP, 1 con metástasis, 7 con LSB, y 1 con MV. En pacientes con tumores benignos, la respuesta clínica de los 30 (total de 36) pacientes evaluables, 9 presentaron RC, 14 RP, 2 EE, y 5 no tuvieron respuesta. En total, el 76.6% presentó alguna forma de respuesta clínica. En cuanto a la respuesta imagenológica, 7 presentaron RC, 12 RP, 2 EE, 6 no respondieron a la terapia, y 3 no fueron evaluados aún con imágenes. En este grupo 2 fallecieron por causas no relacionadas con la enfermedad tumoral.

En los pacientes con tumores primarios malignos, la evaluación de respuesta clínica de los 11 pacientes evaluables, 4 presentaron RC, 4 RP, y uno presentó progresión de enfermedad. En total, el 72.7% manifestó alguna forma de respuesta clínica. No se registró respuesta clínica en 2. La evaluación de la respuesta imagenológica sólo se consiguió en 7, de los cuales 3 presentaron RC, 3 RP, uno progresión de enfermedad. En total, 54.5% manifestó alguna forma de respuesta imagenológica. Durante el seguimiento 3 fallecieron por causa de la enfermedad.

En el grupo con tumores metastásicos, de los 18 evaluables, sólo en 6 de ellos se realizaron estudios por imágenes de control, de los cuales 3 presentaron RC y 3 no respondieron al tratamiento. La evaluación de respuesta clínica se realizó en 10, de los cuales 2 tuvieron RC y 7 RP, uno no respondió a la terapia. Se constataron 8 fallecidos, todos por causa de la enfermedad. En pacientes con malformaciones vasculares la respuesta clínica de los 9 evaluables fue: 5 presentaron RC y 4 RP, por lo que en nuestra serie el 100% tuvo alguna forma de respuesta clínica. En la evaluación imagenológica, 7 presentaron obliteración parcial y uno obliteración completa, uno aún no ha tenido evaluación.

En las Figuras 3, 4 y 5 se observan imágenes con respuestas al tratamiento.

Radioterapia estereotáxica intracraneal. Experiencia actualizada del Centro Médico Deán Funes

Rubén D. Llanos, Hernán Castro Vita, Patricia Quevedo, Mario Ferraris, Patricia Bruno, Gabriela Avellaneda, Mónica Brunetto, Egle Aon, y Diego Franco

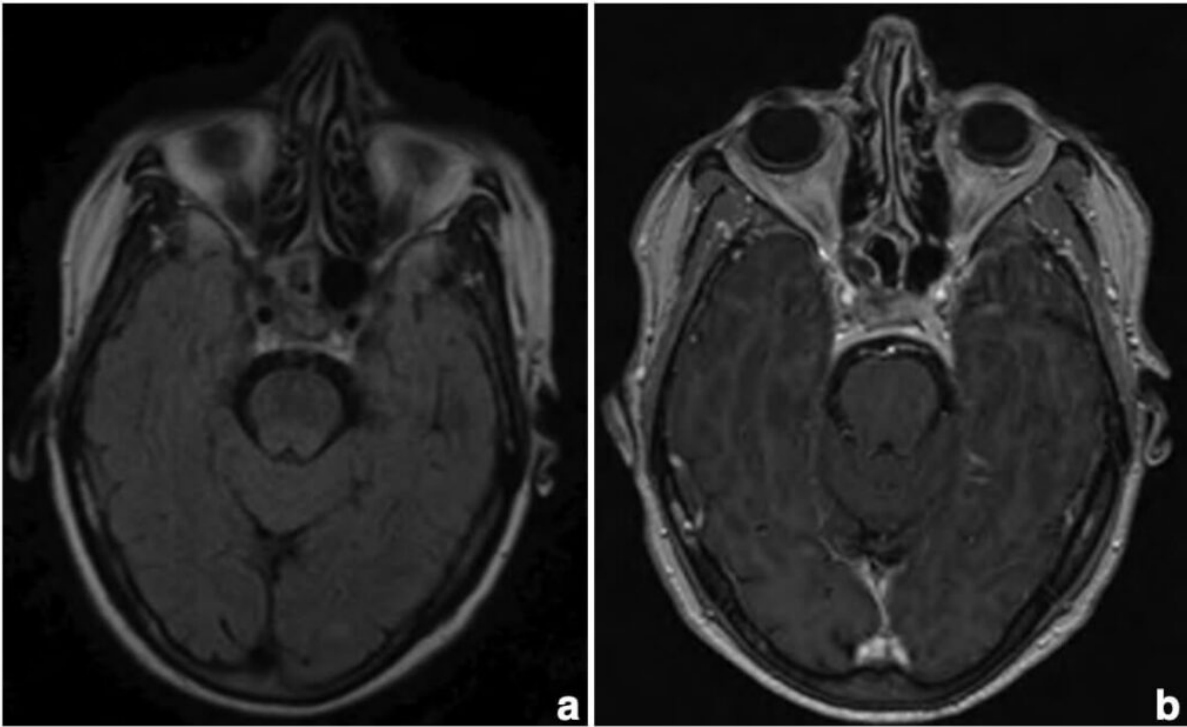


Figura 3. Paciente con diagnóstico de adenoma hipofisiario; a: pre RS; b: post RS

Radioterapia estereotáxica intracraneal. Experiencia actualizada del Centro Médico Deán Funes

Rubén D. Llanos, Hernán Castro Vita, Patricia Quevedo, Mario Ferraris, Patricia Bruno, Gabriela Avellaneda, Mónica Brunetto, Egle Aon, y Diego Franco

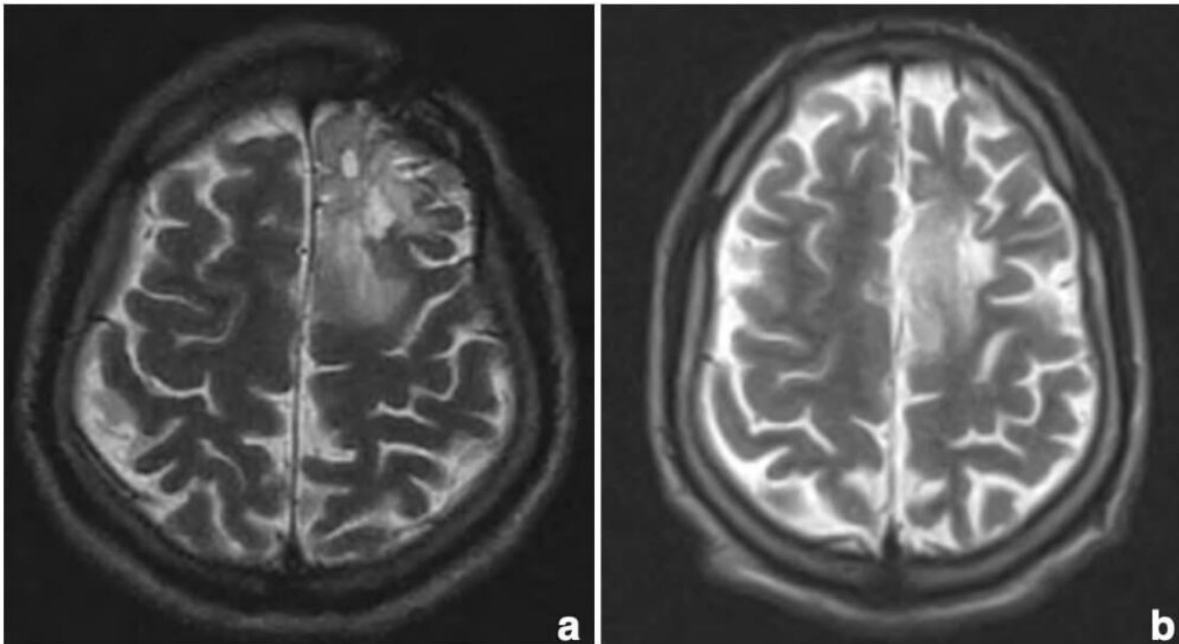


Figura 4. Paciente con diagnóstico de oligoastrocitoma , a: pre RS; b: post RS

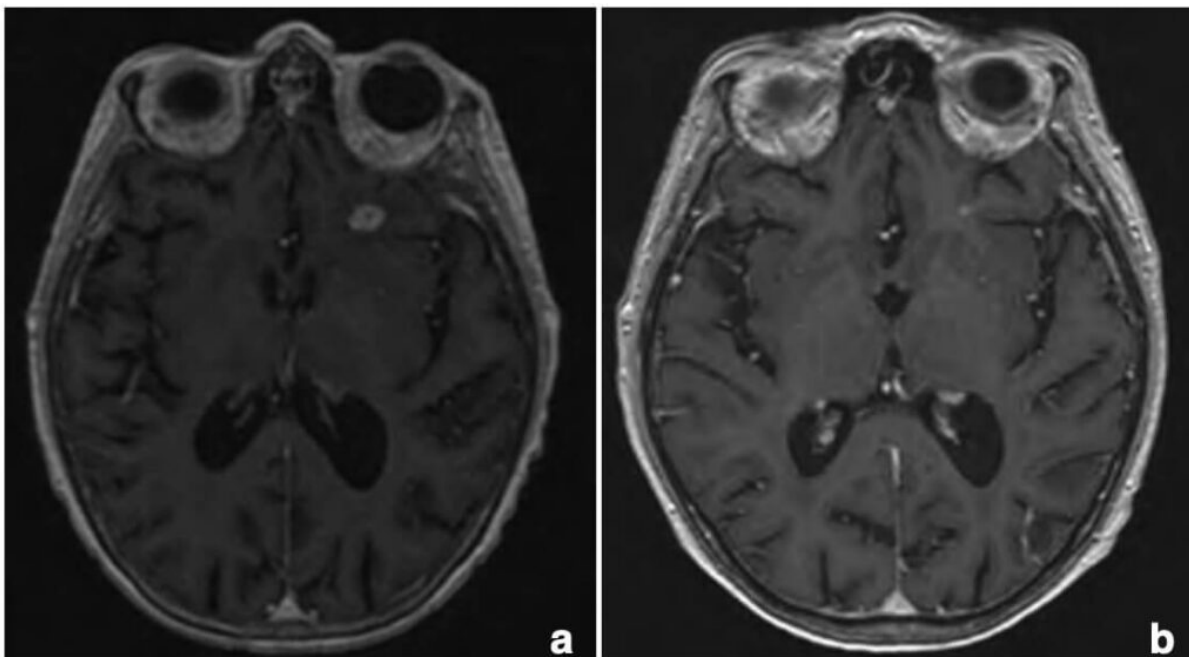


Figura 5. Paciente con metástasis cerebral única de adenocarcinoma de pulmón; a: pre RS; b: post RS

Radioterapia estereotáxica intracraneal. Experiencia actualizada del Centro Médico Deán Funes

Rubén D. Llanos, Hernán Castro Vita, Patricia Quevedo, Mario Ferraris, Patricia Bruno, Gabriela Avellaneda, Mónica Brunetto, Egle Aon, y Diego Franco

La toxicidad aguda atribuible al tratamiento fue leve y se observa en la Tabla 5.

Treinta y dos pacientes manifestaron algún grado de toxicidad crónica, 27 G1, 4 G2, 1 G4 (mano en garra), esta última en un paciente en el cual se trataron 7 lesiones metastásicas. En la Tabla 6 se puede observar el tipo de toxicidad crónica.

Tabla 5. Toxicidad aguda

| Tipo de toxicidad | Número de pacientes | (%) |
|----------------------|---------------------|------|
| Cefaleas | 11 | 14 |
| Trastornos auditivos | 9 | 11.5 |
| Ataxia | 9 | 11.5 |
| Mareos, vértigo | 7 | 8.9 |
| Trastornos visuales | 3 | 0.4 |
| Parestesias | 2 | 2.5 |
| Otros | 2* | 2.5 |

*un paciente convulsiones, un paciente mano en garra

Tabla 6. Toxicidad crónica

| Tipo de toxicidad | Número de pacientes | (%) |
|-----------------------|---------------------|------|
| Cefaleas | 13 | 16 |
| Trastornos visuales | 11 | 14 |
| Parestesias | 9 | 11.5 |
| Mareos-vértigo | 9 | 11.5 |
| Trastornos auditivos | 3 | 0.4 |
| Trastornos endocrinos | 3 | 0.4 |
| Parestesias | 3 | 0.4 |

Radioterapia estereotáxica intracraneal. Experiencia actualizada del Centro Médico Deán Funes

Rubén D. Llanos, Hernán Castro Vita, Patricia Quevedo, Mario Ferraris, Patricia Bruno, Gabriela Avellaneda, Mónica Brunetto, Egle Aon, y Diego Franco

Discusión

Históricamente la radioterapia externa ha sido y continúa siendo ampliamente aplicada en el tratamiento de tumores intracraneales benignos agresivos y malignos, y su importante rol ha sido repetidamente verificado por la mejoría en la supervivencia de dichos pacientes y por el control local de los mismos. Actualmente la atención se dirige a la utilidad de la radioterapia en el tratamiento primario o secundario de lesiones benignas. El tratamiento primario comprende la irradiación de tumores benignos pequeños sin confirmación del tipo histológico. El tratamiento secundario comprende la radioterapia postoperatoria, con la posibilidad de que puedan llevarse a cabo resecciones menos agresivas del tumor en áreas con una menor probabilidad de déficit neurológico resultante²⁻⁵.

Con RS la tasa de control tumoral local es excelente en algunos tumores. Por ejemplo, la tasa de control de los meningiomas con RS es del 90-95%, y el riesgo de morbilidad es bajo⁶⁻¹⁰.

La experiencia de RS en Marseille incluyó 1500 pacientes con meningiomas y schwannomas, con más de 1000 analizados y con un seguimiento superior a los 3 años, la tasa de control tumoral fue del 97%, la incidencia de parálisis facial del 1% y preservación de la audición del 50-90%¹¹⁻¹³.

Gerber y col. trataron un total de 285 pacientes con neurofibromatosis con RS y lograron a los 15 años un control local del 93%¹⁴.

En nuestro estudio, y luego de un seguimiento medio de 30 meses de todos los pacientes evaluados con estudios de imágenes, el 77.8% mostró alguna forma de respuesta al tratamiento, o al menos la enfermedad no progresó. La toxicidad aguda y crónica fue \leq grado 3. No se registraron muertes por el tratamiento. El 22.2% experimentó progresión de enfermedad durante el seguimiento, siendo el tiempo medio de progresión de 12.3 meses.

Las metástasis cerebrales ocurren en un tercio de los pacientes con cáncer. Por la mejoría lograda con los tratamientos sistémicos, se ha observado un incremento en la incidencia de metástasis cerebrales como complicación tardía de tumores extra cerebrales. Debido a la mejoría de la eficacia de la radioterapia y la quimioterapia para tumores primarios, esas metástasis pueden determinar el pronóstico individual de cada paciente¹⁵⁻²⁰.

Históricamente, los estudios han demostrado una efímera supervivencia después del diagnóstico de metástasis cerebrales, ya sea que estas sean únicas o múltiples. La supervivencia media en estos pacientes con tratamientos de sostén es de aproximadamente un mes²¹. El uso de corticoides parece incrementar la supervivencia media a dos meses^{22,23}. Con radioterapia cerebral total, se informó un modesto beneficio durante la década del 70,

que varió entre 3-6 meses²⁴⁻²⁶. Las diferencias en la supervivencia se correlacionaron paralelamente a la extensión de la enfermedad sistémica, con un peor pronóstico para aquellos con enfermedad más extendida^{27,28}. La adición de cirugía a RT cerebral total, parece duplicar la supervivencia media a 10-12 meses, pero sólo en pacientes con metástasis única²⁹⁻³¹.

La RS es hoy un método excelente para controlar metástasis cerebrales iguales o menores a 3-4 cm de diámetro. Numerosos estudios demuestran su utilidad cuando se tratan dichas lesiones en un número menor a 4²⁹⁻³¹.

Radioterapia estereotáxica intracraneal. Experiencia actualizada del Centro Médico Deán Funes

Rubén D. Llanos, Hernán Castro Vita, Patricia Quevedo, Mario Ferraris, Patricia Bruno, Gabriela Avellaneda, Mónica Brunetto, Egle Aon, y Diego Franco

En nuestro trabajo, el seguimiento de los pacientes con metástasis cerebrales fue dificultoso; sin embargo, se logró constatar un perfil de toxicidad muy leve con la RS, aun cuando se trataron más de 3 lesiones. De los que presentaron RC imagenológica, en ninguno se irradió más de 2 lesiones. En los pacientes con gliomas malignos se ha demostrado una mejor tasa de supervivencia utilizando radioterapia externa post-resección en relación a cirugía sola; sin embargo, la RS no ha demostrado valor en esta enfermedad³². En 4 pacientes con astrocitomas no se logró identificar respuesta objetiva, sí se observó respuesta clínica e imagenológica en uno con oligoastrocitoma.

Ninguno presentó toxicidad aguda > grado 1. Uno solo tratado por un astrocitoma fibrilar, presentó toxicidad crónica grado IV por trastornos endocrinos. Sólo dos, uno con diagnóstico de melanoma del nervio óptico y otro con diagnóstico de oligoastrocitoma grado 2, presentaron RC imagenológica.

Las malformaciones vasculares incluyen las venosas, telangiectasias capilares, MVs y angiomas cavernosos (AC). Mientras que las dos primeras no necesitan tratamiento, las dos últimas pueden ser sometidas a observación o tratamiento según el riesgo estimado de sangrado; dentro de estas terapéuticas, se incluye la irradiación para aquellos casos irresecables quirúrgicamente.

El papel de la RS en el tratamiento de los cavernomas sigue siendo controvertido. Se recomienda sólo para las lesiones inoperables que han sangrado en sitios elocuentes y/o profundos del cerebro, con la ventaja potencial de reducir los riesgos de sangrado en pacientes con hemorragias repetidas pre tratamiento, con un período de latencia de 1 a 3 años. El beneficio en el tratamiento de los cavernomas que han sangrado en una sola oportunidad es menos claro^{33,34}. En nuestro único caso, la RS se indicó por localización profunda pontina y por el hecho de haber sangrado dos veces en menos de un año. Luego de 5 años de control, se ha observado una mejoría clínica sin repetición de hemorragia.

En las MVs, la obliteración depende de múltiples factores tales como edad, volumen, dosis, localización, drenaje venoso, embolización o cirugías previas. El proceso es acumulativo, y las obliteraciones más tempranas comienzan entre los 2-3 meses post RS; un 50% del efecto es frecuentemente observado dentro del primer año, un 80% dentro de los 2 años y el 90% antes de los 3 años³⁵.

En nuestra serie todos los pacientes con MVs evaluados clínica e imagenológicamente, presentaron alguna forma de respuesta. Las de pequeño volumen tuvieron mejor respuesta. Para evaluar los resultados del tratamiento se necesitan largos períodos de seguimiento, que aún no alcanzamos en nuestra serie. La toxicidad aguda y crónica fue aceptable, sólo un paciente presentó toxicidad crónica G4 que se manifestó con trastornos en la agudeza visual, y otro tuvo cefalea crónica grado 3.

En conclusión, la RS es una opción de tratamiento cuyo uso se encuentra en aumento basado en el extenso número de estudios que existen sobre el manejo de patologías intracraneales benignas, malignas y malformaciones vasculares. Datos actuales muestran excelentes resultados en el tratamiento de estos trastornos, como es el caso de tumores sólidos benignos intracraneales, en donde se obtiene control tumoral a 10 años del 90%. La técnica es factible, segura y con baja toxicidad aguda y crónica. En nuestro estudio los resultados obtenidos estuvieron próximos a lo descripto por la literatura en series internacionales con mayor número de pacientes. Un mayor número de pacientes, como así también mayor seguimiento, son necesarios para corroborar estos datos.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Radioterapia estereotáxica intracraneal. Experiencia actualizada del Centro Médico Deán Funes

Rubén D. Llanos, Hernán Castro Vita, Patricia Quevedo, Mario Ferraris, Patricia Bruno, Gabriela Avellaneda, Mónica Brunetto, Egle Aon, y Diego Franco

Bibliografía

1. Milano MT, Usuky KY Walker KA, Clark D, Schell MC. Stereotactic radiosurgery and hypofractionated stereotactic radiotherapy: normal tissue dose constraints of the central nervous system. *Cancer Treat Rev* 2011; 37: 567-78.
2. DiBiase SJ, Chin LS: Stereotactic radiosurgery for benign neoplasms. *Technol Cancer Res Treat* 2003; 2: 127-34.
3. Elia AE, Shih HA, Loeffler JS. Stereotactic radiation treatment for benign meningiomas. *Neurosurg Focus* 2007; 23: E5.
4. Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford LD. Radiosurgery of benign lesions. *Semin Radiat Oncol* 1995; 5: 220-4.
5. Lunsford LD, Kondziolka D, Flickinger JC. Stereotactic radiosurgery for benign intracranial tumors. *Clin Neurosurg* 1993; 40: 475-97.
6. DiBiase SJ, Kwok Y, Yovino S, et al. Factors predicting local tumor control after gamma knife stereotactic radiosurgery for benign intracranial meningiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60: 1515-9.
7. Dufour H, Muracciole X, Métellus P, Régis J, Chinot O, Grisoli F. Long-term tumor control and functional outcome in patients with cavernous sinus meningiomas treated by radiotherapy with or without previous surgery: is there an alternative to aggressive tumor removal? *Neurosurgery* 2001; 48: 285-94.
8. Kondziolka D, Flickinger JC, Lunsford LD. The principles of skull base radiosurgery. *Neurosurg Focus* 2008; 24: E11.
9. Lee JY, Niranjan A, McInerney J, Kondziolka D, Flickinger JC, Lunsford LD. Stereotactic radiosurgery providing long-term tumor control of cavernous sinus meningiomas. *J Neurosurg* 2002; 97: 65-72.
10. Muacevic A, Jess-Hempfen A, Tonn JC, Wowra B. Clinical quality standards for gamma knife radiosurgery-the Munich protocol. *Acta Neurochir Suppl* 2004; 91: 25-32.
11. Chin LS, Szerlip NJ, Regine WF. Stereotactic radiosurgery for meningiomas. *Neurosurg Focus* 2003; 14: e6.
12. Hamm KD, Gross MW, Fahrig A, et al. Stereotactic radiotherapy for the treatment of nonacoustic schwannomas. *Neurosurgery* 2008; 62: A29-36.
13. Régis J, Roche PH, Delsanti C, et al. Modern management of vestibular schwannomas. *Prog Neurol Surg* 2007; 20: 129-41.
14. Gerber PA, Antal AS, Neumann NJ, et al. Neurofibromatosis. *Eur J Med Res* 2009; 14: 102-5.
15. Datta R, Jawahar A, Ampil FL, Shi R, Nanda A, D'Agostino H. Survival in relation to radiotherapeutic modality for brain metastasis: whole brain irradiation vs. gamma knife radiosurgery. *Am J Clin Oncol* 2004; 27: 420-4.
16. Eichler AF, Loeffler JS. Multidisciplinary management of brain metastases. *Oncologist* 2007; 12: 884-98.
17. Kaal EC, Niel CG, Vecht CJ. Therapeutic management of brain metastasis. *Lancet Neurol* 2005; 4: 289-98.
18. Mintz A, Perry J, Spithoff K, Chambers A, Laperriere N. Management of single brain metastasis: a practice guideline. *Curr Oncol* 2007; 14: 131-43.
19. Patchell RA. The management of brain metastases. *Cancer Treat Rev* 2003; 29: 533-40.
20. Sperduto PW. A review of stereotactic radiosurgery in the management of brain metastases. *Technol Cancer Res Treat* 2003; 2: 105-10.
21. DiStefano A, Yong Yap Y, Hortobagiy GN, Blumenschein GR. The natural history of breast cancer patients with brain metastases. *Cancer* 1979; 44: 1913-8.
22. Kofman S, Garvin JS, Nagamani D, Taylor SG 3rd. Treatment of cerebral metastases from breast carcinoma with prednisolone. *J Am Med Assoc* 1957; 163: 1473-6.
23. Ruderman NB, Hall TC. Use of glucocorticoids in the palliative treatment of metastatic brain tumors. *Cancer* 1965;

Radioterapia estereotáxica intracraneal. Experiencia actualizada del Centro Médico Deán Funes

Rubén D. Llanos, Hernán Castro Vita, Patricia Quevedo, Mario Ferraris, Patricia Bruno, Gabriela Avellaneda, Mónica Brunetto, Egle Aon, y Diego Franco

18: 298-306.

24. Egawa S, Tukiyaama I, Akine Y, et al. Radiotherapy of brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986; 12:1621-5.
25. Mandell L, Hilaris B, Sullivan M, et al. The treatment of single brain metastasis from non-oat cell carcinoma: Surgery and radiation vs. radiation therapy alone. *Cancer* 1986; 58: 641-9.
26. Deutsch M, Parsons JA, Mercado R Jr. Radiotherapy for intracranial metastases. *Cancer* 1974; 34: 1607-11.
27. Madajewicz S, Karakousis C, West CR, Caracandas J, Avellanosa AM. Malignant melanoma brain metastases. Review of Roswell Park Memorial Institute experience. *Cancer* 1984; 53: 2550-2.
28. Borgelt B, Gelber R, Kramer S, et al. The palliation of brain metastases: final results of the first two studies by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980; 6: 1-9.
29. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 1990; 322: 494-500.
30. Smalley SR, Laws ER Jr, O'Fallon JR, Shaw EG, Schray MF. Resection for solitary brain metastasis. Role of adjuvant radiation and prognostic variables in 229 patients. *J Neurosurg* 1992; 77: 531-40.
31. Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk EM, et al. Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery? *Ann Neurol* 1993; 33: 583-90.
32. Flickinger JC, Loeffler JS, Larson DA, et al. Stereotactic radiosurgery for intracranial malignancies. *Oncology (Williston Park)* 1994; 8: 81-6; discussion 86, 94, 97-8.
33. 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* 2010; 113: 691-9.
34. Szeifert GT, Kondziolka D, Levivier M, Lunsford LD, eds. *Radiosurgery for Cavernous Malformations*. In: *Radiosurgery and Pathological Fundamentals*. Prog Neurol Surg. Basel: Karger, 2007, p 220-30.
35. Radiosurgery Practice Guideline Initiative. *Stereotactic Radiosurgery for Patients with Intracranial Arteriovenous Malformations (AVM)*. Radiosurgery Practice Guideline Report #2-03. Issued March 2009.