



Tesis de Doctorado

**TRATAMIENTO RADIOQUIRÚRGICO DE  
LOS SCHWANNOMAS DEL NERVI  
VESTIBULAR. EVOLUCIÓN CLÍNICA Y  
RADIOLÓGICA**

Eduardo Arán Echabe

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA Y ESPECIALIDADES  
MÉDICO-QUIRÚRGICAS

FACULTAD DE MEDICINA

SANTIAGO DE COMPOSTELA

2017





## Certificado/autorización

D. MIGUEL GELABERT GONZÁLEZ, Profesor Titular de Cirugía, do Departamento de Cirurxía e especialidades Médico-Cirúrxicas da USC

D. ANTONIO JOSÉ CRESPO ABELLEIRA, Profesor Titular de Anatomía, do Departamento de Ciencias Morfolóxicas da USC

Como Directores da Tese de Doctouramento titulada:

“TRATAMIENTO RADIOQUIRÚRGICO DE LOS SCHWANNOMAS DEL NERVIO VESTIBULAR. EVOLUCIÓN CLÍNICA Y RADIOLÓGICA”

Presentada por D. EDUARDO ARÁN ECHABE

Alumno do Programa de Doutoramento: Especialidades médico-cirúrxicas

Autorizan a presentación da tese indicada, considerando que reúne os requisitos exisidos no artigo 34 do regulamento de Estudos de Doutoramento, e que como Directores da mesma non incurre nas causas de abstención establecidas na lei 40/2015.

Santiago de Compostela a 23 de enero de 2017





A Leonor Trillo Ouro

Profesora en Partos



## **AGRADECIMIENTOS**

Es mi deseo manifestar mi más sincero y profundo agradecimiento a todas las personas que de una manera u otra han participado de este trabajo. Por orden cronológico:

Al Profesor Rui Vaz, Director del Servicio de Neurocirugía del Hospital São João que me inició en el mundo de la neurocirugía y me formó como neurocirujano. Excepcional docente de la Facultad de Medicina del mismo hospital y mejor persona.

A los Profesores Antonio Crespo Abelleira y Miguel Gelabert González que iniciaron este proyecto y supieron terminarlo. Sin su colaboración e insistencia, esta tesis no habría sido posible. Me siento orgulloso de haberla hecho con ellos.

A la Dra. Rosa María Reyes, Dr. Francisco Gude, Dr. Ángel Prieto, Guido Novoa, Ana Varela, Luis Cascallar, Víctor Luna, Ramón Lobato, cuyas aportaciones han sido imprescindibles para el resultado final.

A todos los compañeros y compañeras de la Unidad de Radiocirugía.

A Robledo Cals y Carmela Arán, por su paciencia, apoyo y colaboración muda.



## RESUMO

**Introducción.** Foi no 1951 cando se inicia a radiocirurxía, que consiste en aplicar unha dose de radiación alta e única nun volume tumoral pequeno. No ano 2004, empezaron-se a tratar doentes no Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela con diferentes patoloxías mediante esta técnica.

**Pacientes y metodoloxía.** Facemos un estudio retrospectivo descriptivo de unha serie de 98 doentes diagnosticados de schwannoma do nervo vestibular tratados mediante radiocirurxía con un acelerador lineal (LINAC). Expoñemos a nosa metodoloxía, estudamos o control volumétrico tumoral tra-la validación estatística da fórmula que nos achega aos volumes obtidos con ela nos estudos de resonancia, e avaliamos a afectación postradiocirurxía no V, VII e VIII pares craneais e outros efectos secundarios.

**Resultados.** Na nosa serie obtivemos un control do volume tumoral superior ao 90% non tendo que intervir cirúrxicamente a ningún doente. Nas curvas da evolución vimos una diminución progresiva do volume e con afectación do V pc nun 4%, do VII pc nun 5% e do VIII pc nun 60%. Unha paciente desenvolveu un glioma radioinducido e faleceu.

**Conclusions.** À vista dos resultados obtidos, consideramos que a radiocirurxía é una técnica terapéutica de primeira opción para o tratamento dos schwannomas vestibulares ao conseguirse un control do volume tumoral moi alto con un baixo índice de complicacións.

## PALABRAS CHAVE

acelerador lineal, LINAC, neurinoma acústico, radiocirurxía, schwannoma vestibular, tumor ángulo pontocerebeloso

## RESUMEN

**Introducción.** Fue en 1951 cuando se inicia la radiocirugía, que consiste en aplicar una dosis de radiación alta y única en un volumen tumoral pequeño. En el año 2004, se empezaron

a tratar pacientes en el Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela con diferentes patologías mediante esta técnica.

**Pacientes y metodología.** Hacemos un estudio retrospectivo descriptivo de una serie de 98 pacientes diagnosticados de schwannoma del nervio vestibular tratados mediante radiocirugía empleando un acelerador lineal (LINAC). Exponemos nuestra metodología, estudiamos el control volumétrico tumoral tras la validación estadística de la fórmula que nos aproxima a los volúmenes obtenidos con ella en estudios de resonancia, y valoramos la afectación postradiocirugía en el V, VII y VIII pares craneales y otros efectos secundarios.

**Resultados.** En nuestra serie hemos obtenido un control del volumen tumoral superior al 90% no teniendo que operar a ningún paciente. En las curvas de evolución observamos una disminución progresiva del volumen y con afectación del V pc en un 4%, del VII pc en un 5% y del VIII pc en un 60%. Una paciente desarrolló un glioma radioinducido y falleció.

**Conclusiones.** A la vista de los resultados obtenido, consideramos que la radiocirugía es una técnica terapéutica de primera opción para el tratamiento de los schwannomas vestibulares al conseguirse un control del volumen tumoral muy alto con un bajo índice de complicaciones.

#### **PALABRAS CLAVE**

acelerador lineal, LINAC, neurinoma acústico, radiocirugía, schwannoma vestibular, tumor ángulo pontocerebeloso

#### **SUMMARY**

**Introduction.** It was in 1951 when radiosurgery began, which consists of applying a dose of high and unique radiation in a small tumor volume. In 2004, patients were started at the Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela with different pathologies using this technique.

**Patients and methodology.** We performed a retrospective descriptive study of a series of 98 patients diagnosed with vestibular nerve schwannoma treated by radiosurgery using a linear



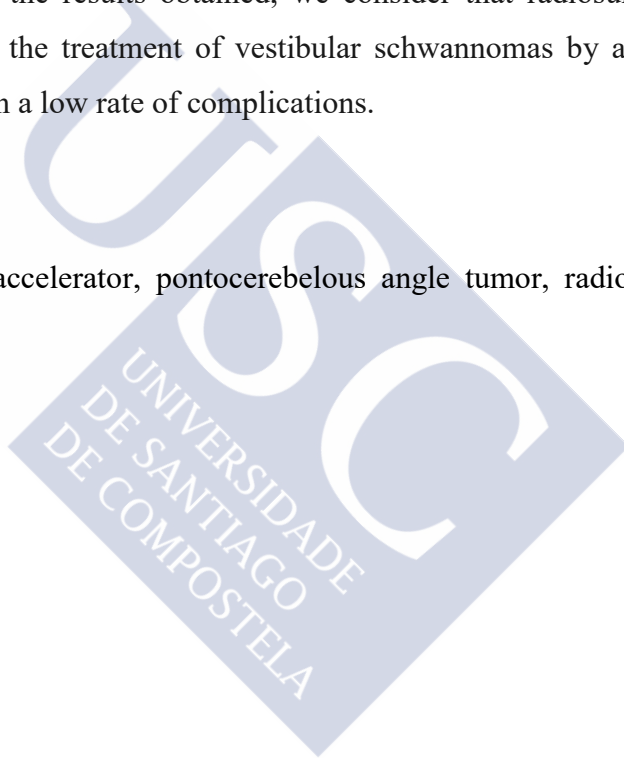
accelerator (LINAC). We present our methodology, we studied tumor volumetric control after statistical validation of the formula that approximates the volumes obtained with it in resonance studies, and we assessed the posttradiosurgery affection in the V, VII and VIII cranial pairs or other side effects.

**Results.** In our series we obtained a control of the tumor volume superior to 90% not having to operate to any patient. In the evolution curves, we observed a progressive decrease in volume and with affection of the V cp 4%, of the VII cp 5% and of the VIII cp 60%. One patient developed a radioinduced glioma and died.

**Conclusions.** In view of the results obtained, we consider that radiosurgery is a first-line therapeutic technique for the treatment of vestibular schwannomas by achieving very high tumor volume control with a low rate of complications.

#### **KEYWORDS**

LINAC; lineal particle accelerator, pontocerebelous angle tumor, radiosurgery, vestibular schwannoma





## ABREVIATURAS

|                 |   |
|-----------------|---|
| PTV             | Volumen de Prescripción del Tumor                             |
| SV              | Schwannoma Vestibular   |
| RM              | Resonancia Magnética  |
| RC              | Radiocirugía Estereotáxica                                    |
| CHUS            | Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela |
| OMS             | Organización Mundial de la Salud                              |
| pc              | Par Craneal   |
| CAI             | Conducto Auditivo Interno                                     |
| mm              | Milímetros  |
| NF-2            | Neurofibromatosis de tipo 2                                   |
| cm              | Centímetros   |
| cc              | Centímetros Cúbicos   |
| Sv              | Sievert   |
| Gy              | Gray  |
| micro-MLC       | Micromultiláminas   |
| ADN             | Ácido Desoxirribonucéico                                      |
| GTV             | Gross Tumor Volume  |
| CTV             | Clinical Target Volume  |
| ITV             | Internal Target Volume  |
| SNC             | Sistema Nervioso Central                                      |
| USA             | Estados Unidos de América                                     |
| UCLA            | Universidad Californiana de Los Ángeles                       |
| TC              | Tomografía Computerizada                                      |
| mg              | Miligramos  |
| iv              | Intravenoso   |
| gr              | Gramos  |
| TPR             | Tissue Phantom Ratio  |
| cm <sup>2</sup> | Centímetro cuadrado   |
| TRS             | Technical Report Series                                       |
| IAEA            | International Atomic Energy Agency                            |
| cGy             | Centigray   |

|                |  |
|----------------|--|
| UM             | Unidad Monitor                           |
| Gi             | Grupo Imagen                             |
| Gc             | Grupo Clínica                            |
| SERGAS         | Servicio Gallego de Salud                |
| nGi            | Número de Pacientes del Grupo de Imagen  |
| nGc            | Número de Pacientes del Grupo de Clínica |
| D <sub>1</sub> | Diámetro Mayor Antero-Posterior          |
| D <sub>2</sub> | Diámetro Mayor Látero-Lateral            |
| D <sub>3</sub> | Diámetro Mayor Cráneo-Caudal             |



# ÍNDICE

|  |    |
|--|----|
| 1 JUSTIFICACIÓN.....   | 19 |
| 2 INTRODUCCIÓN.....  | 23 |
| 2.1 Schwannoma vestibular.....   | 23 |
| 2.2 Estado del arte de la radiocirugía.....                                    | 30 |
| 2.3 Fundamentos físicos.....   | 33 |
| 2.3.1 Radiación ionizante.....   | 33 |
| 2.3.2 Unidad de trabajo.....   | 34 |
| 2.3.3 Dosis en (PTV) y lesión.....   | 38 |
| 2.4 Tratamiento.....   | 40 |
| 2.4.1 Unidad Radioquirúrgica.....  | 41 |
| 2.4.2 Instalaciones.....   | 45 |
| 2.4.3 Aparataje.....   | 50 |
| 3 HIPÓTESIS DE TRABAJO.....  | 55 |
| 4 OBJETIVOS.....   | 59 |
| 5 PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODO.....  | 63 |
| 5.1 Pacientes.....   | 63 |
| 5.2 Material y método.....   | 65 |
| 5.2.1 Proceso de evaluación del paciente y administración del tratamiento..... | 65 |
| 5.2.2 Obtención de los volúmenes tumorales.....                                | 67 |
| 5.2.3 Comparación entre los dos métodos de medición.....                       | 68 |
| 5.2.4 Valoración clínica de pares craneales.....                               | 71 |
| 5.2.5 Estudio estadístico.....   | 72 |
| 6 RESULTADOS.....  | 77 |
| 6.1 Estadística descriptiva.....   | 77 |
| 6.1.1 Variables edad, volumen tumoral, dosis y diámetros de $G_i$ .....        | 77 |
| 6.1.2 Frecuencias de sexo, grados y lado.....                                  | 78 |
| 6.1.3 Descriptiva de la edad, el volumen y la dosis por grados.....            | 80 |
| 6.2 Representación evolutiva.....  | 83 |
| 6.2.1 Representación de los perfiles individuales.....                         | 83 |

|   |     |
|---|-----|
| 6.2.2 Representación evolutiva por grados .....                           | 84  |
| 6.2.3 Representación conjunta .....                                       | 92  |
| 6.3 Alteraciones clínicas .....   | 94  |
| 6.3.1 Distribución por síntomas .....                                     | 94  |
| 6.3.2 Efectos secundarios de la radiocirugía en el V, VII y VIII pc ..... | 95  |
| 7 DISCUSIÓN .....   | 99  |
| 8 CONCLUSIONES.....   | 113 |
| 9 ANEXOS .....  | 117 |
| 10 BIBLIOGRAFÍA.....  | 131 |





## **JUSTIFICACIÓN**





# 1 JUSTIFICACIÓN

El diagnóstico cada vez más precoz del Schwannoma Vestibular (SV) con técnicas de imagen como la resonancia magnética (RM), hoy en día al alcance de cualquier persona tanto en la medicina pública como privada y solicitada generosamente para el despistaje de lesiones cerebrales por neurólogos, otorrinolaringólogos o neurocirujanos, nos lleva a un aumento creciente en la prevalencia de esta patología, y como consecuencia, de pacientes en las listas de espera para tratamiento.

El tratamiento quirúrgico ha sido el de elección hasta hace unos años. Las primeras cirugías de esta patología se remontan a 1892 con Sir Balance en Londres<sup>1</sup> y a Annandale<sup>2</sup> en Edimburgo fechada en 1895. A pesar de los avances técnicos en microcirugía, neurofisiología, anestesia, etc., y las diversas vías de abordaje, aún hoy en día esta cirugía es un gran reto para neurocirujanos y otorrinolaringólogos bien entrenados, por la dificultad para la extirpación total del tumor y la morbimortalidad asociada.

Con el desarrollo de la radiocirugía estereotáxica (RC) por L. Leksell en 1951, se presenta una nueva opción terapéutica, menos agresiva y con menos efectos secundarios, que en nuestros días es de uso más que habitual en sociedades con los recursos económicos necesarios para su puesta en marcha. Este tratamiento considerado como técnica quirúrgica por su elevada precisión tanto en la definición de la diana como en la administración de la radiación es de elección en un alto porcentaje de pacientes frente a la cirugía microquirúrgica convencional que se reserva mayoritariamente para tumores no tratables por la radiocirugía. En tumores con volúmenes elevados hay autores que prefieren la extirpación tumoral intracapsular para minimizar secuelas neurológicas y tratar posteriormente los restos tumorales con radiocirugía.

En nuestro centro, el Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (CHUS), tratamos schwannomas vestibulares con radiocirugía desde el año 2004. Aunque a groso modo entendemos que los resultados clínicos han sido más que satisfactorios la finalidad de este trabajo es estudiar de forma retrospectiva, descriptiva y observacional la evolución en el tiempo de la patología así como el grado de satisfacción y las complicaciones surgidas en los pacientes tratados.





# **INTRODUCCIÓN**



## 2 INTRODUCCIÓN

### 2.1 Schwannoma vestibular

El schwannoma vestibular es una tumoración benigna que se origina en la zona de transición entre la neuroglía y las células de Schwann que recubren las fibras nerviosas. La célula de Schwann deriva de la cresta neural por lo que estos tumores se clasifican entre los tumores neuroectodérmicos no gliales de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Se desarrollan en la rama vestibular del VIII par craneal entre el 85% y el 90% de los casos, y en ocasiones afectan al nervio facial y de forma menos frecuente al nervio auditivo<sup>3</sup>. Constituyen aproximadamente entre el 8% y el 10% de todos los tumores primarios intracraneales y su localización intracraneal más frecuente es el ángulo pontocerebeloso (APC).

Denominados inicialmente como “neurinomas del acústico”, “neurinomas del estatoacústico” y “neurinomas del VIII par craneal (pc)” en 1991 y 1992 el National Institutes of Health<sup>(4)</sup> y Eldridge<sup>5</sup> respectivamente, proponen el término “schwannoma vestibular” como el más adaptado y preferido por ellos ya que de forma mayoritaria se originan en la unión de la mielina central y la periférica (zona de Obersteiner-Redlich) cercana al poro acústico por lo que serían Schwannomas y no neuromas. Se desarrollan en ausencia de un gen supresor tumoral de localización en el brazo largo del cromosoma 22.

Según su localización en el momento del diagnóstico se clasifican en:

- 1.- Intracanaliculares, en el interior del conducto auditivo interno (CAI).
- 2.- En el poro acústico, a la entrada del CAI.
- 3.- Mixtos, intra y extracanaliculares.
- 4.- Extracanaliculares, crecen por fuera del CAI.

Epidemiológicamente son más frecuentes en mujeres en una relación de (1,5-2:1) y tienen mayor incidencia en la 5ª década de la vida. Su incidencia anual en Estados Unidos es de 0,78-1,15 casos /100.000 habitantes<sup>6</sup>. Suelen presentarse de forma aislada, y son múltiples en el 5% aproximado de los casos siendo característicos en la neurofibromatosis de tipo 2 (NF-2).

Westerberg<sup>7</sup> nos indica que el crecimiento del tumor está relacionado con su vascularización. De hecho, los tumores intracanaliculares parecen tener un crecimiento más lento por la oposición que ejercen las paredes óseas del CAI y condicionados por una deficiente vascularización, aunque su velocidad de crecimiento es impredecible y variable. En el caso de los intracanaliculares estaría entre 0,2 y 2 milímetros (mm)/año y los extracanaliculares crecen de forma más rápida y más frecuentemente. Se dice que entre 1 y 10 mm/año. Algunos no presentan cambios durante varios años, un 6% disminuyen de tamaño<sup>8</sup> y otros aumentan de diámetro anual hasta 20 ó 30 mm<sup>4,9</sup>.

La actitud de “wait and see” está asociada a un alto riesgo de crecimiento tumoral o pérdida de audición en los años siguientes. Es por esto que se recomienda una vigilancia clínica y por imagen, estricta y frecuente<sup>10,11</sup>.

Por otro lado, en relación a la localización tendríamos que tener en cuenta el grado de proximidad entre el fondo del CAI y la cóclea, ya que cuanto más cerca está el tumor del fondo del CAI, mayor suele ser la pérdida de audición<sup>12</sup>.

Con respecto a su presentación clínica, los síntomas suelen estar en relación con el tamaño del tumor. El más frecuente es la hipoacusia a pesar de que la mayoría se originan en el segmento vestibular, seguida de los acúfenos y el vértigo<sup>13</sup>. Otros síntomas dependen del tamaño y su extensión como pueden ser los de afectación de otro par craneal, compresión del tronco encefálico o la hidrocefalia obstructiva. Entre ellos, la cefalea (32%), las parestesias faciales (29%), la debilidad facial (10%), la diplopía (10%), las náuseas y vómitos (9%), la otalgia (9%) y alteraciones del gusto (6%)<sup>14</sup>.

La hipoacusia, 98% de los casos, es de tipo neurosensorial es decir, afecta a frecuencias agudas, en donde la prueba de Rinne es positiva con una conducción aérea mayor que la ósea y con lateralización en la prueba de Weber hacia el lado sano. Es de inicio insidioso y de carácter lentamente progresivo. También está descrita, la pérdida súbita de audición asociada supuestamente a lesiones isquémicas del nervio auditivo o a la oclusión de la arteria coclear<sup>6</sup>.

Cuando se presenta el acúfeno éste lo hace más frecuentemente con frecuencias agudas y rara vez con frecuencias graves.

A medida que aumenta el volumen tumoral aparecen síntomas por compresión de nervios localizados en el ángulo pontocerebeloso.

A pesar de la proximidad anatómica del nervio facial, la paresia facial no es un síntoma frecuente de presentación (6%). No sucede lo mismo con la sintomatología trigeminal (16%), que los pacientes describen en forma de hipoestesia o parestesias hemifaciales. Estos tumores deben ser mayores de 2 centímetros (cm). Es interesante ver como el nervio facial es afectado de forma tardía y no frecuentemente, a pesar de su proximidad y el trigémino da clínica con parestesias de forma precoz. Esto lo interpretamos por la mayor resistencia que tienen los nervios motores en comparación con los sensitivos. La función del nervio facial puede clasificarse según la escala de House y Brackmann, (tabla I)<sup>15</sup>. En ella tendremos una clasificación por grados, de 1 a 6 siendo el primero considerado como la normalidad y el seis como la parálisis completa. Tendremos que valorar para cada grado la movilidad global, la de reposo y la de movimiento. Valoraremos el movimiento en frente, ojo y boca representando la calidad (leve, moderado e inmóvil) para la frente, el cierre (completo o incompleto) en función del esfuerzo para el ojo y la simetría o asimetría también en función del esfuerzo realizado para la boca. El conjunto de los tres nos orientará a un grado que podría ser normal, disfunción leve, disfunción moderada, disfunción moderada grave, disfunción grave o la parálisis total.

Cuando el tamaño del schwannoma vestibular supera los 4 cm puede comprimir el tronco encefálico causando ataxia, cefalea, náuseas y vómitos, diplopia, signos cerebelosos, coma, depresión respiratoria y finalmente la muerte del paciente.

La afectación de pares bajos se traduce en dificultad para la deglución y la hidrocefalia y el papiledema están en relación con un mayor volumen tumoral<sup>13</sup>.

Tabla I. Escala de House y Brackmann.

| GRADO | DESCRIPCIÓN                 | DESCRIPCIÓN DETALLADA   |
|-------|-----------------------------|---|
| 1     | normal                      | función facial normal en todas las zonas  |
| 2     | disfunción leve             | A. global: leve debilidad perceptible mediante un examen minucioso; puede aparecer una sincinesia muy leve<br>B. en reposo: simetría facial y tono normal<br>C. movimiento:<br>1. frente: movimiento leve a moderado<br>2. ojo: cierre completo con esfuerzo<br>3. boca: asimetría leve |
| 3     | disfunción moderada         | A. global: asimetría evidente que no provoca desfiguración; sincinesia notable pero no grave<br>B. movimiento:<br>1. frente: movimiento leve a moderado<br>2. ojo: cierre completo con esfuerzo<br>3. boca: levemente débil con esfuerzo máximo   |
| 4     | disfunción moderada a grave | A. global: paresia o asimetría evidentes<br>B. movimiento:<br>1. frente: inmóvil<br>2. ojo: cierre incompleto<br>3. boca: asimetría con esfuerzo máximo   |
| 5     | disfunción grave            | A. global: movimiento sólo apenas perceptible<br>B. en reposo: asimetría<br>C. movimiento:<br>1. frente: inmóvil<br>2. ojo: cierre incompleto   |
| 6     | Parálisis total             | ausencia de movimiento  |

En la tabla Ia, podemos ver una simplificación quizás más sencilla de memorizar para la aplicación ocasional.

Tabla Ia. "Parálisis faciales" Alicia C. Bertotti.

| TIPO | GRADO           | DESCRIPCIÓN   |
|------|-----------------|---|
| I    | Normal 100%     | Movimientos Faciales normales: sin sincinesias. Deformidad leve, sincinesias leves. Buena función de la frente, asimetría leve.                                   |
| II   | Leve 75-99%     | Debilidad facial obvia. No desfigurante entre los dos lados; presencia de movimientos de la frente, cierre ocular presente, asimetría, fenómeno de Bell presente. |
| III  | Moderada 50-75% | Debilidad facial obvia, desfigurante con la debilidad; sincinesias, sin movimiento de frente.   |
| IV   | Moderada 25-50% | Parálisis facial muy obvia, desfigurante en reposo.   |
| V    | Severa 0-25%    | Marcada hipotonía. No puede cerrar los ojos.  |
| VI   | Total           | Parálisis facial completa: Atonía.  |



En esta página podemos ver dos imágenes intraoperatorias (figuras 1 y 1a) en las que observamos diferentes estructuras anatómicas que rodean al schwannoma vestibular en el ángulo pontocerebeloso.

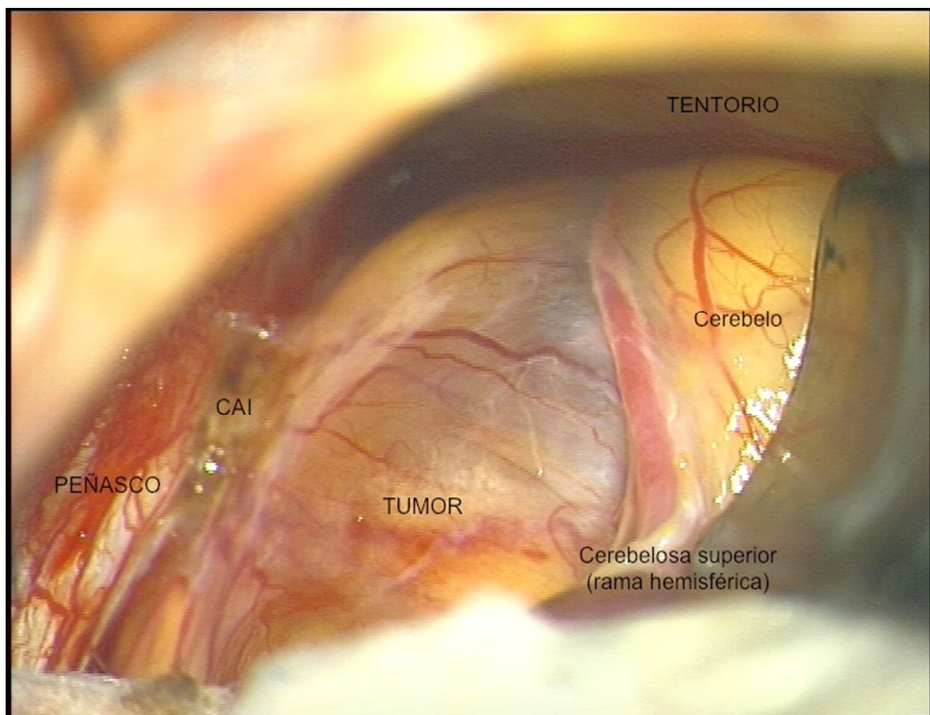


Figura 1. Imagen quirúrgica del ángulo pontocerebeloso. Schwannoma vestibular cortesía del Dr. Prieto-González, Servicio de Neurocirugía del CHUS.

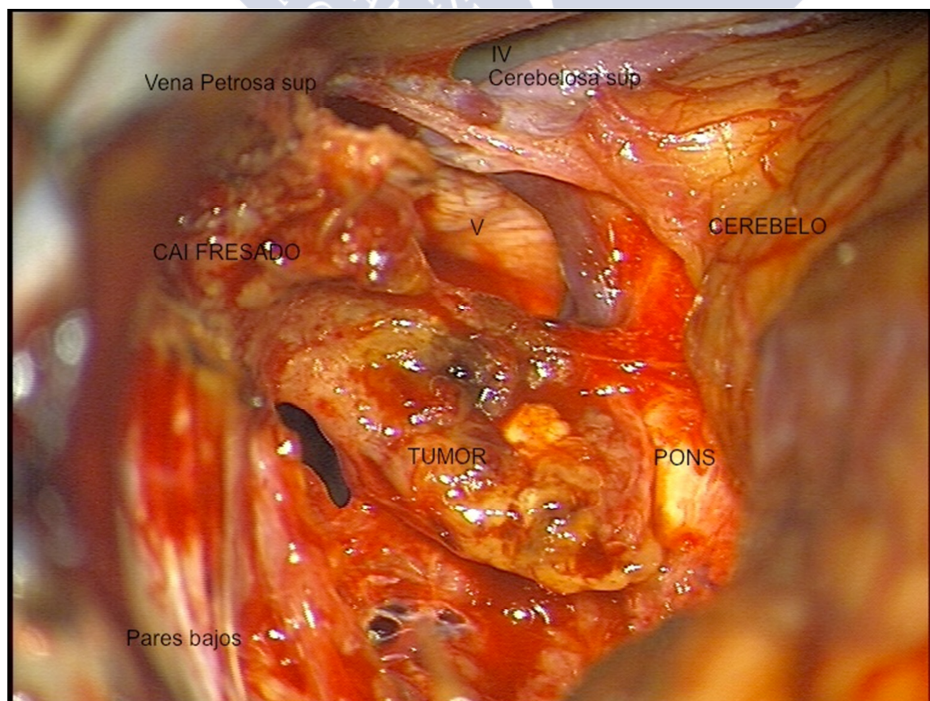


Figura 1a. Imagen quirúrgica del ángulo pontocerebeloso. Schwannoma vestibular, cortesía del Dr. Prieto-González, Servicio de Neurocirugía del CHUS.

Macroscópicamente son tumores encapsulados y bien delimitados, redondos o lobulados, que surgen excéntricamente de la pared de un nervio<sup>16</sup>. Son frecuentes la degeneración quística o grasa y las necrosis hemorrágicas. Microscópicamente, se reconocen dos tipos histológicos: el A y el B de Antoni. El A tiene haces compactos entrelazados de células de Schwann neoplásicas fusiformes, reticulina y colágeno<sup>16</sup> y también se observan estructuras cilíndricas bien desarrolladas con núcleos en empalizada alrededor de un área central de citoplasma, los “cuerpos de Verocay”. El tipo B consiste en un estroma de textura laxa con células estrelladas muy separadas entre sí y sin patrón distintivo<sup>17</sup>.

Imágenes de anatomía patológica. Caso tipo figuras 2, 3 y 4.

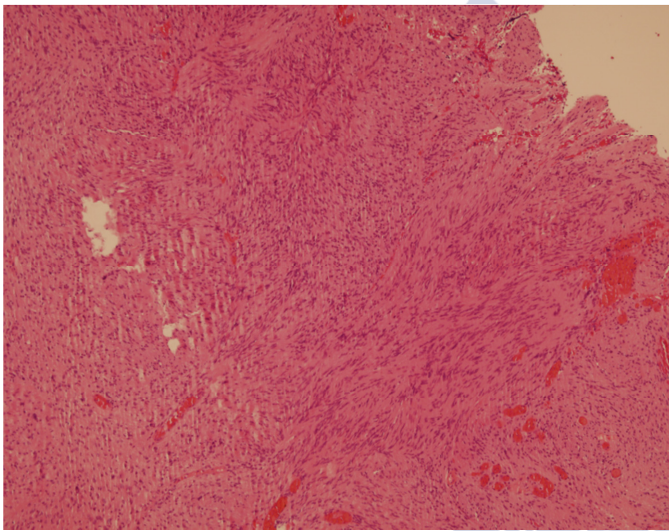


Figura 2. Hematosilina Eosina 20x.

Neoplasia fusocelular, dispuesta en haces elongados. No se advierten áreas de necrosis. Se aprecian formas de Antoni A que predominan sobre las B y que suelen coexistir en el mismo tumor.

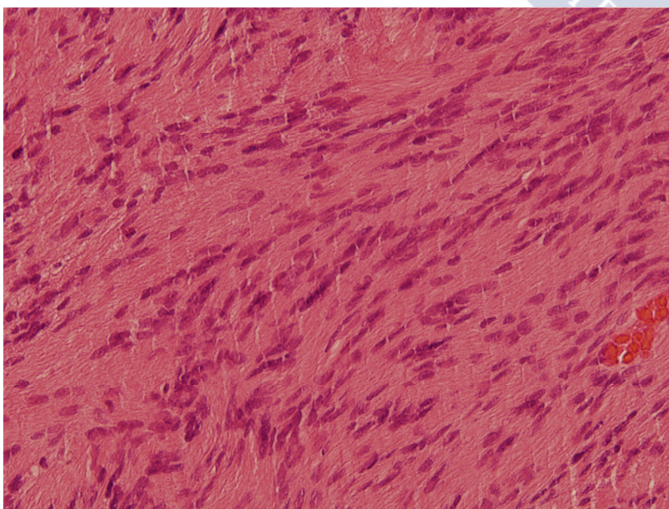
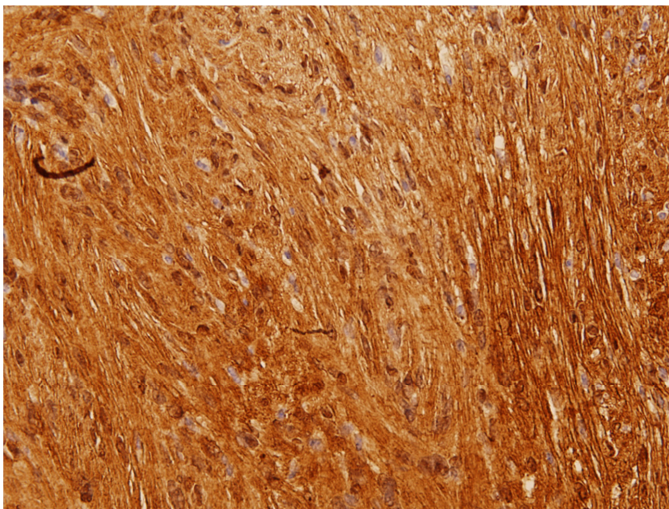


Figura 3. Hematosilina Eosina 40x.

Detalle de las células: núcleos elongados, citoplasmas mal definidos. Cromatina granular sin atipias.





Anticuerpo clásico para Schwannomas.

Figura 4. Inmunohistoquímica S-100.

Para la clasificación de las lesiones tumorales con RM utilizaremos la propuesta por Samii y cols.<sup>18</sup>, que las agrupa en grados de la siguiente forma:

Grado I: intracanalicular puro.

Grado II: intra-extrameatal sin contacto con el tronco cerebral.

Grado III: el tumor contacta con el tronco cerebral.

Grado IV a: el tumor desplaza el tronco cerebral.

Grado IV b: el tumor desplaza el tronco cerebral con hidrocefalia.

Para tratar estadísticamente los datos de los grupos hemos agrupado el grupo IV en uno. En las figuras 5, 6, 7 y 8 podemos ver un ejemplo de cada caso en cortes axiales de resonancia magnética.

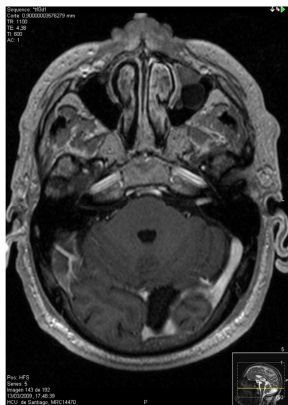


Figura 5. Grado I.

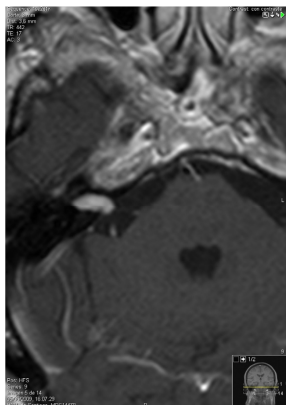


Figura 6. Grado II.

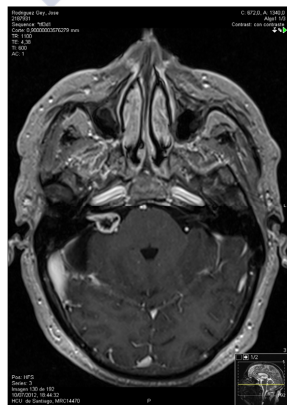


Figura 7. Grado III.

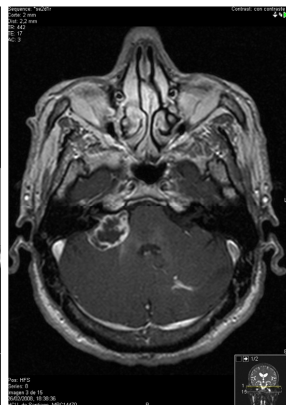


Figura 8. Grado IV.

## 2.2 Estado del arte de la radiocirugía

Fue en 1951 cuando Lars Leksell (1907-1986), cirujano y profesor de neurocirugía sueco en el Instituto Karolinska de Estocolmo, el que introdujo la radiocirugía como una modalidad terapéutica, utilizando altas dosis de fotones de alta energía en dosis única, dirigidos de forma estereotáctica y con gran precisión sobre un volumen de tejido bien definido tridimensionalmente.

En la radiocirugía con dosis única de los schwannomas vestibulares iniciada en 1969 por Leksell y Noren<sup>19</sup> se intenta encontrar una dosis que consiga controlar el crecimiento tumoral pero sin afectar a estructuras neurológicas que aumentarían los déficit. Inicialmente se desconocía cual sería la dosis adecuada y según la evolución de las dosis podemos distinguir tres etapas.

La primera, desde su inicio, es decir de 1969 hasta la década de los años 90, en la que se aplicaban dosis de entre 16 y 25 Gy. Con estas dosis según las publicaciones de Noren<sup>19</sup> de tratamientos en el Instituto Karolinska, de Kondziolka<sup>20</sup> en la Universidad de Pittsburg o de las publicaciones de la Universidad de Florida por Friedman<sup>21</sup>, observamos que con dosis margen elevadas, características de esta primera etapa histórica, se conseguía un control tumoral entorno al 94, 93 ó 98% respectivamente, en los casos de SV únicos e incluso del 84% en NF-2 pero a un coste muy elevado de afectación del V, VII y VIII pares craneales. A medida que se rebajaban las dosis margen, los tantos por ciento de afectación de estos pares craneales también disminuían y si con dosis de 17 Gy la afectación registrada era para el V pc del 34%, VII pc del 28% y VIII pc del 61%, la reducción de la dosis a 14-12 Gy significó una reducción en la afectación que fue del 8% para el V pc, del 8% para el VII pc y del 32% para el VIII pc. El control del volumen tumoral no sufrió cambios con respecto a dosis mayores. Era evidente que había que rebajar la dosis y así entramos en la década de los 90 con dosis margen entorno a los 12-14 Gy a partir de 1992.

La publicación de Kondziolka<sup>22</sup> en 1998 de sus resultados desde 1987, recoge dos períodos para esta segunda etapa. El primero hasta 1992 con dosis margen media de 15 Gy y hasta 1998 con dosis de 12-13 Gy. En el grupo de SV únicos y control a cinco años el resultado fue de no crecimiento tumoral o reducción de volumen en el 94,4% de los casos. Su evolución clínica demostró afectación de pares en el orden del 26,6% para el V pc, 21% para el VII pc y del 49% para el VIII pc teniendo como factores estadísticamente determinantes la dosis margen y el volumen tumoral.

La conservación de la audición útil antes de 1992 era del 0% y después de esta fecha fue del 67%. Kondziolka obtuvo los datos a través de los informes del médico que había referenciado al paciente y mediante entrevista telefónica.

En 2005, Hasegawa<sup>23</sup> publica su serie con los resultados obtenidos de 80 pacientes desde 1991 a 1993, utilizando una dosis de 14,6 Gy y con un control tumoral a los 10 años del 87% y del 93% en tumores de menos de 10 centímetros cúbicos (cc). Evidentemente esta publicación tiene un interés especial porque los tumores tratados eran de volúmenes grandes. Así podemos ver que otro factor como es el volumen tumoral antes de la RC es un factor determinante para su control.

En la serie de J. A. Gutiérrez Díaz y J. C. Bustos Pérez de Salcedo<sup>12</sup> se sometieron a radiocirugía 202 SV únicos de los cuales 50 habían sido operados previamente, recibiendo una dosis margen media de 14,06 Gy y seguimiento medio de 10 años. Obtuvieron un control del volumen tumoral del 95,5% no precisando de intervención quirúrgica posterior, el 98,1%. Los tantos por ciento de afectación de pares craneales fueron del 7% para el V pc, 5% para el VII pc y del 28% de pacientes con afectación del VIII pc pero con audición útil.

En 2006, Pollock<sup>24</sup> publica una serie de 208 SV tratados con RC (Gamma Knife) desde enero de 1990 hasta diciembre de 2001. El 14% de sus pacientes a los 9 meses de media tras la RC, experimentaron un crecimiento tumoral de 2mm. El control se hizo mediante imagen de RM. Dos de los pacientes fueron operados al inicio de este crecimiento y de los restantes el 57% redujeron su volumen. El 29% mantuvieron el volumen después de la detención del crecimiento y 4 de ellos que mantuvieron un crecimiento progresivo, tres casos se operaron y a uno se le repitió la radiocirugía. La conclusión es que el seguimiento para el control postradiocirugía debe hacerse con imagen ya que en la mayoría de los casos el crecimiento se detiene y no es necesario otro tratamiento posterior.

En la que algunos autores denominan como tercera etapa, se intenta disminuir la morbilidad y por lo tanto afectar lo menos posible a los pares craneales principalmente a la audición. Se pretende mantener un control de crecimiento tumoral reduciendo dosis terapéuticas con dosis margen de entre 10-13 Gy.

En la década del 2000 encontramos tres publicaciones que disminuyen las dosis claramente. Flickinger<sup>25</sup> en el 2001 publica los resultados de una serie de 190 pacientes

tratados entre 1992 y 1997. Demuestra que con dosis de 16 Gy en comparación de con 13 Gy la afectación de los pares craneales objeto de estudio disminuye de 27% a 2,6% para el V pc, de 21% a 0% para el VII pc y de 51% a 29% para el VIII pc. Cuatro años después Lunsford<sup>26</sup> publica su serie de 829 pacientes de los cuales 313 tenían un SV único y fueron tratados con dosis margen de 13-12 Gy entre los años 1991 y 2001. A los seis años de evolución no habían necesitado cirugía el 98,6±1,1% y en cuestión de afectación de pares craneales el V pc un 4%, el VII pc un 0% y en el actuarial de VIII pc, conservaban la audición el 51%. En 2007, fue Chopra<sup>27</sup> quien publica los datos de 216 pacientes tratados entre 1992 y 2000, portadores de SV únicos y que no habían sido operados antes de la RC. El control del volumen tumoral a diez años fue de 90,8% y no precisaron cirugía 98%. Los valores de afectación del V, VII y VIII pares craneales fue del 7%, 0% y 26% respectivamente.

En el resumen de los datos que podemos ver en la tabla II, no existe una variación del control del volumen tumoral comparando tratamientos con dosis de más de 18 Gy con las dosis de la tercera etapa en la que la reducción de esta dosis es prácticamente a la mitad, de 25 a 13 Gy. Si queda claramente demostrada la disminución de la morbilidad en los pares craneales estudiados por su proximidad anatómica que son el V, el VII y el VIII.

Podemos valorar pacientes con tumores cuyos volúmenes son inferiores a 10 cc, pacientes con audición útil, los que conservaron audición con audición útil y los que no precisaron cirugía. Todos los valores los expresamos en tanto por ciento.

Tabla II. Evolución histórica del tratamiento radioquirúrgico.

|                          | Dosis    | Control Volumen Tumoral | V pc | VII pc | VIII pc |
|--------------------------|----------|-------------------------|------|--------|---------|
| Noren <sup>19</sup>      | 18-25 Gy | 94                      | 19   | 17     | 78      |
| Kondziolka <sup>20</sup> | 17 Gy    | 95                      | 34   | 28     | 61      |
| Kondziolka <sup>22</sup> | 16 Gy    | 93                      | 27   | 21     | 49      |
| Kondziolka <sup>22</sup> | 14-12 Gy | 93                      | 8    | 8      | 32      |
| Hasegawa <sup>23</sup>   | 14,6 Gy  | 93*                     | 8    | 11     | 63**    |
| Gutierrez <sup>12</sup>  | 14,06 Gy | 95,5                    | 7    | 5      | 28      |
| Flickinger <sup>25</sup> | 13 Gy    | 91,6                    | 2,6  | 0      | 29      |
| Lunsford <sup>26</sup>   | 13-10 Gy | 98,6***                 | 4    | 0      | 51****  |
| Chopra <sup>27</sup>     |          | 90,8                    | 7,1  | 0      | 74****  |
| Arán-Echabe              | 13,7 Gy  | 100***                  | 4    | 5      | 49****  |

\*Volúmenes inferiores a 10 cc.

\*\* Con audición útil.

\*\*\* No precisaron cirugía.

\*\*\*\* Conservaron audición o con audición útil. Valores expresados en %.

Más adelante volveremos a esta tabla y a la interpretación de sus valores porcentuales. Sin embargo ya podemos ver que no hay una unidad de criterios para valorar la evolución y aunque hemos aislado los valores de los SV únicos de cada autor, a veces la verificación no es todo lo fiable que nos gustaría.

## 2.3 Fundamentos físicos

### 2.3.1 Radiación ionizante

Podemos definirla como un tipo de energía liberada por los átomos en forma de ondas electromagnéticas (rayos gamma o rayos X) o partículas (alfa y beta o neutrones). La desintegración espontánea de los átomos se denomina radiactividad y la energía excedente emitida es una forma de radiación ionizante.

El Sievert (Sv) es una unidad de dosis de radiación ponderada, también llamada dosis efectiva. Es una manera de medir la radiación ionizante en términos de su potencial para causar daño. El Sievert tiene en cuenta el tipo de radiación y la sensibilidad de los tejidos y órganos.

Más allá de ciertos umbrales, la radiación puede afectar al funcionamiento de órganos y tejidos y producir efectos agudos tales como enrojecimiento de la piel, caída del cabello, quemaduras por radiación o síndrome de irradiación aguda. Estos efectos son más intensos con dosis más altas y mayores tasas de dosis. La dosis limiar para el síndrome de irradiación aguda es de aproximadamente 1 Sv.

Si la dosis es baja o se recibe a lo largo de un período amplio hay más probabilidades de que las células dañadas se reparen con éxito. Aún así, pueden producirse efectos a largo plazo si el daño celular es reparado pero incorpora errores, transformando una célula irradiada que todavía conserva su capacidad de división. Esa transformación puede producir cáncer pasados años o incluso decenios. La probabilidad de que ocurran estos efectos es proporcional a la dosis de radiación. El riesgo es mayor para los niños y adolescentes, ya que son mucho más sensibles que los adultos a la exposición.

El daño que causa la radiación en los órganos y tejidos depende de la dosis recibida, o dosis absorbida, que se expresa en una unidad llamada gray (Gy). El daño que puede producir



una dosis absorbida depende del tipo de radiación y de la sensibilidad de los diferentes órganos y tejidos.

Toda esta información nos la proporciona la Organización Mundial de la Salud (OMS), como referente de los efectos que las radiaciones ionizantes tienen sobre la salud.

### 2.3.2 Unidad de trabajo

Nuestra unidad de trabajo es un acelerador lineal o Linac. Su funcionamiento se basa en acelerar electrones a velocidades cercanas a la de la luz y hacerlos incidir sobre un blanco metálico. Al frenarse de golpe se produce la llamada radiación de frenado o *bremsstrahlung*. La energía de los fotones producidos depende de la energía de aceleración de los electrones. En nuestro caso el valor producido es de 6 Megavoltios (MV) aunque los valores típicos oscilan entre 4 y 18. Estos campos de fotones son colimados y enfocados sobre la lesión a destruir<sup>28</sup>.

A continuación podemos ver la imagen comercial de la empresa fabricante (figura 9), y una fotografía real de nuestro Linac (figura 10).

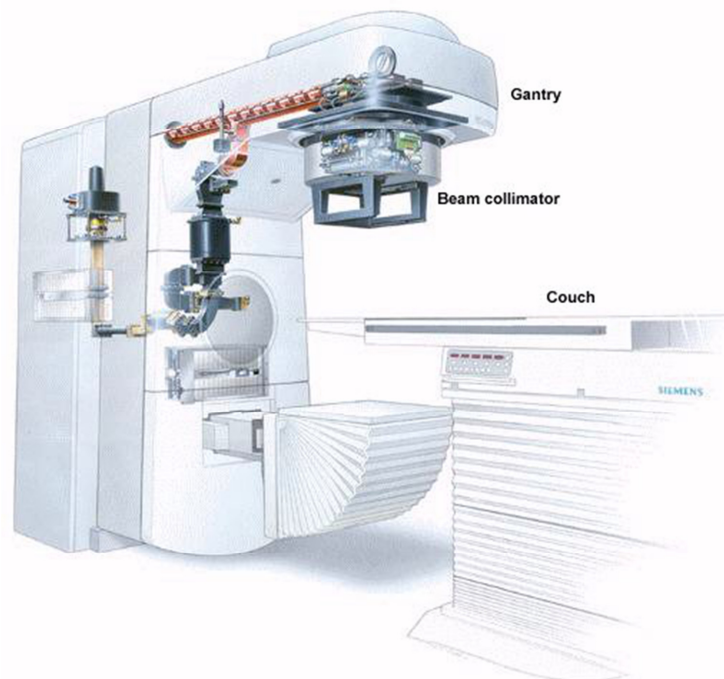


Figura 9. Esquema comercial del Linac.

LINAC: Gantry, Colimadores y Mesa de rotación. 3w.lighthousebaysa.com



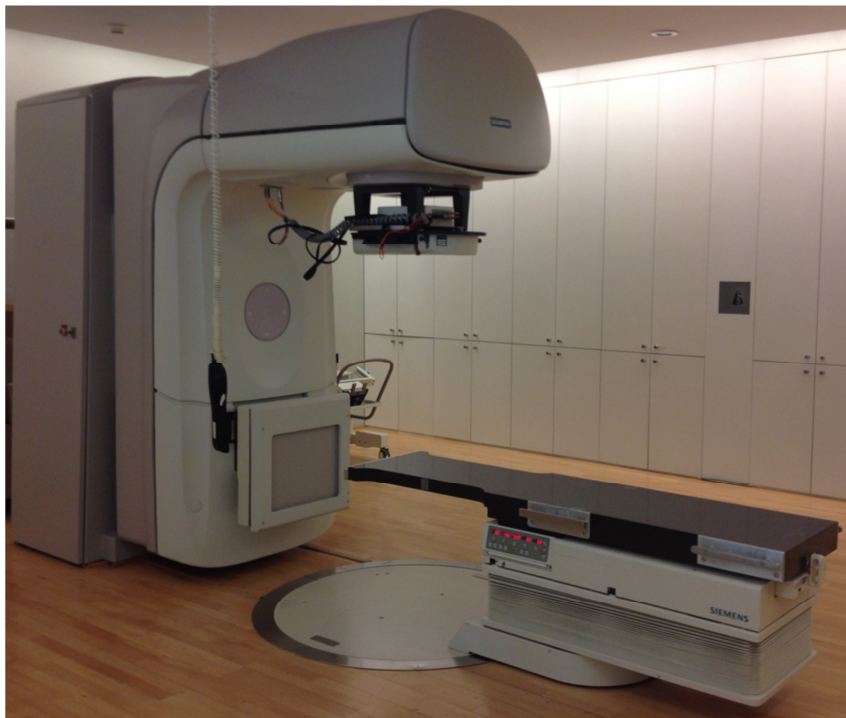


Figura 10. Imagen real del Linac del CHUS.

Cualquiera de los diferentes aceleradores lineales puede ser utilizado para técnicas de estereotaxia adaptándolos a la máxima precisión en el giro de todos sus componentes que debe ser inferior a un milímetro.

El primer sistema de radiocirugía utilizando un Linac como fuente de radiación fue en los años 80 por Betti y Derechinsky<sup>29</sup>. Colombo y cols.<sup>30</sup> también utilizaron el Linac para procedimientos radioquirúrgicos pero fue con Winston y Lutz<sup>31</sup> al incorporar un sistema consistente en enfocar el haz de rayos X al paciente mediante la localización estereotáctica del volumen blanco intracraneal, lo que supuso un avance importante en la técnica. Es el hecho de que el gantry al rotar por encima de la cabeza del paciente formando un arco de radiación y el que la mesa rote en el plano horizontal formando otro se produzcan múltiples intersecciones de arcos no coplanares de radiación sobre la lesión a tratar, consiguiendo ser completamente eficaz. Esto asegura una mayor dosis sobre el volumen blanco, con una mínima irradiación al tejido cerebral circundante<sup>32</sup>. Entendemos como dosis absorbida a la cantidad de energía depositada en el tejido por unidad de masa. De hecho, la dosis absorbida nos mide la cantidad de radiación ionizante recibida por un tejido. Por lo tanto, la mejor medida de los efectos biológicos que deseamos en la lesión es la dosis absorbida cuya unidad como ya hemos comentado anteriormente es el Gray, que es Julio por kilogramo.

La colimación es la homogenización de las trayectorias o rayos que emitidos por una fuente, salen en todas direcciones. Así pues, un colimador es un sistema que a partir de un haz divergente obtiene un haz paralelo. Estos sistemas nos permiten obtener campos de radiación orientados y determinados para su uso con los diferentes modelos de lesiones. Esta colimación de haces se realizó durante los primeros años mediante conos circulares, de diversos tamaños de campo. Los conos permiten la obtención de campos de entre 4 y 50 mm (figura 11).

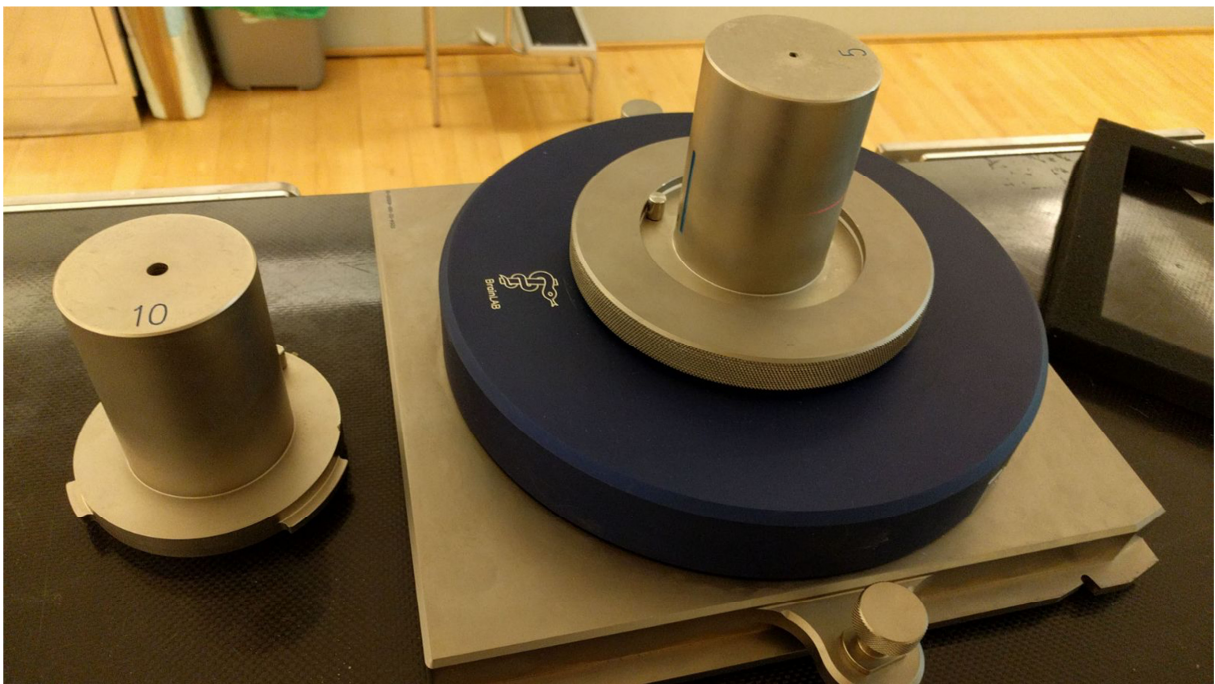


Figura 11. Conos de colimación del Servicio de Radiofísica del CHUS, imagen cedida por Victor Luna.

Para lesiones irregulares se utilizaban bloques conformados que se combinaban con campos estáticos y así se adaptaban a la morfología del tejido a radiar. A finales de los años 90 entraron en el mercado los colimadores multihoja de alta precisión (micro-MLC), figura 12. Los tamaños de las láminas del multihojas están en 2,5 y 3 mm con lo que se consigue un mayor poder de conformación que con las instaladas normalmente en los aceleradores que son de 5 ó 10 mm.

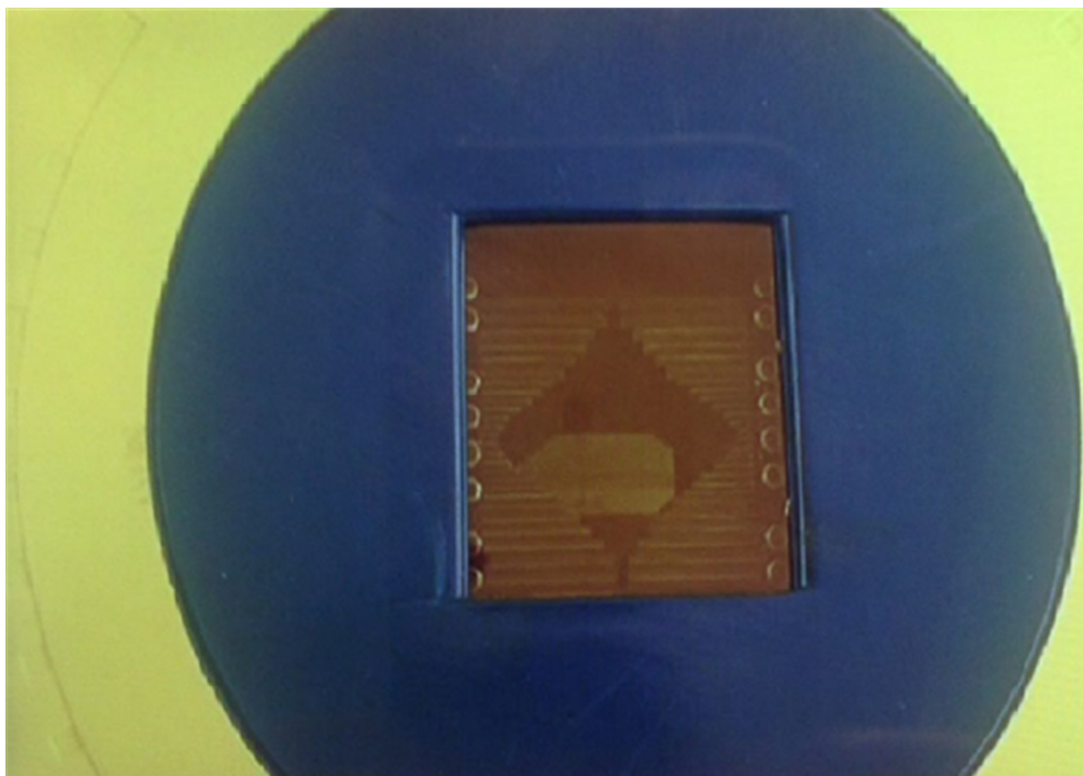


Figura 12. Multiláminas del CHUS, imagen cedida por Victor Luna.

Los aceleradores lineales actuales son capaces de realizar radiocirugía de gran precisión por los dispositivos de imagen de kilo y megavoltaje que llevan incorporados. El acelerador Novalis Radiosurgery de Brainlab, es un sistema integrado que consta de un planificador de tratamiento, un sistema de posicionamiento automático del paciente, imagen guiada y un software específico que le da la capacidad de realizar tratamientos radioquirúrgicos intra o extracraneales. El posicionamiento de los pacientes se realiza mediante marcas fiduciaras colocadas sobre el paciente o en su interior. Entre otros adelantos podemos ver el ajuste automático del blanco basándose tanto en el seguimiento mediante rayos infrarrojos de los marcadores corporales externos como en la identificación de las estructuras óseas y marcadores radiopacos implantados<sup>33</sup>. Hoy en día los avances tecnológicos en técnicas de imagen nos llevan a un nuevo concepto que es la irradiación estereotáxica en cualquier parte corporal.

### 2.3.3 Dosis en (PTV) y lesión

Como ya hemos comentado, la radiación ionizante puede ser de rayos x, rayos  $\gamma$  y radiación de partículas. En cualquiera de los dos primeros casos la energía se transmite a través de fotones. Obviamente lo que tratamos de hacer es provocar la muerte de las células tumorales y detener por lo tanto su mitosis. Los aceleradores lineales mediante el efecto Compton que no es más que la colisión de un fotón con un átomo para generar un electrón libre, que a su vez ioniza otros átomos y provoca la ruptura de enlaces químicos. La generación de radicales libres, moléculas con un electrón no apareado, daña a la célula atacando a su ácido desoxirribonucleico (ADN).

En términos generales de radioterapia la dosis de radiación que va a recibir cada tumor se definirá según los siguientes volúmenes.

El *gross tumor volume* (GTV), que es el volumen donde se localiza la masa tumoral y que puede ser delimitada de varias maneras según las técnicas de neuroimagen disponibles y a las características del tumor en relación a áreas de captación de contraste en la resonancia o en la tomografía.

El *clinical target volume* (CTV), incluye el volumen del GTV y la extensión microscópica de la enfermedad fuera de la definida por la imagen. Su delimitación depende del comportamiento de cada tumor en cuestión. Por ejemplo en los gliomas utilizaremos un margen de 2 cm alrededor del GTV para definir el CTV. En nuestro caso no tendremos en cuenta el, *internal target volume* (ITV) que incluiría el volumen ocupado por los desplazamientos del tumor ya que la cavidad craneana no sufre los movimientos respiratorios y las técnicas de inmovilización consiguen aún una menor imprecisión debida al movimiento.

El *planning treatment volume* (PTV), es similar al CTV, aunque el PTV puede ser mayor ya que incluirá áreas que técnicamente no se puede evitar que sean radiadas para asegurar que el todo del CTV reciba la dosis óptima. El PTV se debe planificar de una manera individualizada, teniendo en cuenta el tipo de tumor y las estructuras cercanas a la lesión a tratar como puede ser el quiasma, los nervios ópticos, el tronco encefálico o el propio globo ocular, por poner algunos ejemplos.



En el estudio que nos ocupa hemos decidido tomar la lesión como nuestro volumen a tratar. Ya que para la planificación debemos obtener con una alta precisión su volumen y es éste, el que en realidad nos guiará a lo largo de nuestro trabajo. Así, nosotros podemos saber el valor en gray del 95% de la dosis que recibió la lesión en una imagen de resonancia y seguirla en el tiempo con estudios de imagen. Delimitaremos la lesión mediante la captación de contraste de la misma.

La radiación craneana provoca una toxicidad selectiva en las células que tienen una mayor velocidad de división. Las dos células más sensibles del sistema nervioso central (SNC) a la radionecrosis son el endotelio vascular y los oligodendrocitos. El daño vascular es, tal vez, el principal factor limitante de la tolerancia a la radioterapia<sup>34</sup>.

Los efectos de la radiación se pueden dividir en tres fases<sup>35</sup>:

1. *Efectos agudos*: son los que ocurren durante el tratamiento y son poco frecuentes. Se trata básicamente de un agravamiento de los síntomas preexistentes y probablemente secundarios al edema. El tratamiento es con altas dosis de corticoides, en nuestro caso ya protocolados (ver más adelante).
2. *Efectos diferidos precoces*: aparecen entre las pocas semanas y los 2-3 meses. En casos de radiación holocraneal y refiriéndonos al cerebro, letargo postirradiación.
3. *Efectos diferidos tardíos*: de 3 meses a 12 años posteriores a la radioterapia (en general, dentro de los primeros tres años). Se deben a las necrosis de zonas cerebrales.

Dada la larga supervivencia que tienen los pacientes afectados por tumores benignos, cabe esperar la aparición de complicaciones secundarias a la radioterapia. La aparición de neoplasias tras el tratamiento radioterápico oscila entre el 0,03 y el 0,3% de los casos tratados<sup>35,36</sup>. Por el contrario, el desarrollo de un tumor secundario tras un tratamiento radioquirúrgico es un hecho excepcional con escasas referencias en la literatura<sup>37-40</sup>.

En el anexo I, *Glioma radioinducido secundario a tratamiento radioquirúrgico de un schwannoma del nervio vestibular*, publicado como caso clínico en la revista NEUROCIRUGÍA de la Sociedad Española de Neurocirugía en el año 2016, vemos que “en la revisión de la literatura hemos encontrado 11 casos de neoplasias radioinducidas relacionadas con el tratamiento radioquirúrgico de un schwannoma del nervio vestibular, aunque 2 de ellos aportan escasos datos. Los 11 pacientes publicados (5 mujeres y 4 varones[en 2 no consta el sexo]) tenían una edad media de 50,8 años (rango 19-74) y sumaban un total de 12 schwannomas (en un caso bilateral). A destacar que 5 de ellos (45,5%) estaban afectados de neurofibromatosis tipo 2, por lo que es cuestionable su inclusión en esta serie de acuerdo a los criterios de tumor radioinducido propuestos por Cahan et al. Con relación al tratamiento, en 7 casos se realizó en fracción única, con dosis que oscilaron entre 11 y 17 Gy (media 14,8), y en los otros 2 pacientes (3 schwannomas) fue fraccionada (2 casos no aportan la dosis administrada). El intervalo transcurrido entre tratamiento y diagnóstico del nuevo tumor osciló entre 3 y 10 años (media 7,3), siendo de 9,1 años en los tratados de forma fraccionada y de 7,6 en los tratados en una sola sesión. En 6 de los casos (54,5%) el tumor radioinducido se correspondió con un glioma de alto grado de malignidad.” En nuestro caso el estudio histológico mostró un astrocitoma anaplásico (OMS-III) con un Ki67 del 33%. Así que en relación a los tumores radioinducidos por la radiocirugía podemos concluir que “es una técnica ampliamente utilizada para el tratamiento de los schwannomas del nervio vestibular, con un bajo índice de efectos secundarios y complicaciones. Aunque el desarrollo de un tumor radioinducido es muy poco frecuente, debe tenerse en cuenta cuando tratamos pacientes jóvenes, y sobre todo en los que presentan una enfermedad genética conocida como neurofibromatosis tipo 2, por existir en estos casos una mayor predisposición a la génesis de nuevos tumores.”

## 2.4 Tratamiento

Para explicar cómo se llega a la administración del tratamiento radioquirúrgico a los pacientes con un schwannoma vestibular, es preciso también comentar previamente qué es una unidad de radiocirugía y quienes la componen así como de qué instalaciones consta o son precisas para su funcionamiento y cual es el aparataje que tenemos en esta centro.

### 2.4.1 Unidad Radioquirúrgica

En 1955 se funda el Servicio de Neurocirugía del Hospital Clínico de Santiago. Hasta ese momento y en palabras del Dr. Manuel Noya, “*la neurocirugía y la neurología eran virtualmente inexistentes en Galicia*”<sup>41</sup>. Un Hospital con una dotación tan pobre, que simples craneotomías que hoy día se realizan por residentes y de rutina diaria eran consideradas una temeridad.

El Prof. Francisco Reyes Oliveros (figura 13), (Barcelona, 1922 – Santiago de Compostela, 2008) fue el motor no sólo de la especialidad sino del desarrollo paralelo de la Neurología, ( lo que se le reconoció siendo nombrado primer Socio de Honor de la Sociedad Galega de Neuroloxía), así como de la Neurofisiología, la Neuropatología y la Neurooftalmología, todo ello impulsado a través del Instituto Universitario de Ciencias Neurológicas de Galicia «Pedro Barrié de la Maza».

Nace en Barcelona el 25 de marzo de 1922, estudia primaria en la escuela pública de su ciudad natal y a pesar de las dificultades de la época, animado en todo momento por sus padres estudia la carrera de medicina<sup>42</sup>. Con mucho sacrificio y su propio trabajo ingresa en la Facultad de Medicina y en el Instituto Neurológico Municipal de Barcelona<sup>43</sup>. Aquí y de la mano del Doctor Eduardo Tolosa Colomer se familiariza con la anatomía y patología del sistema nervioso. Entre sus compañeros destacan J. Pons Tordera, Camilo Crespo, P. Fuenmayor, Agustín Bach y F. Durán.

Termina la carrera de Medicina y Cirugía en 1950 y en 1952 se va a trabajar con el Prof. Verbiest a Holanda. Al regresar a España es animado a que se venga a Santiago por los Dres. Ramón Baltar y Suarez Perdiguero. En 1955 llega a esta ciudad ilusionado con el proyecto de organizar un servicio de cirugía por especialidades liderado por el Prof. Puente, a la fecha, catedrático de Cirugía<sup>41</sup>. Según consta en la biografía escrita por los Dres. Martínez Rumbo y Gelabert González, colaboradores destacados, “*En 1965 es nombrado profesor ayudante de Neurocirugía de la Facultad de Medicina de Santiago de Compostela, y este nombramiento será el inicio de una larga y fructífera labor como miembro de la comunidad universitaria compostelana, donde alcanzará el puesto de Catedrático de Neurocirugía en 1981 y donde desempeña cargos de responsabilidad como Director de la Escuela Universitaria de Enfermería o Vicerrector de la Universidad...La actividad científica del*

*Prof. Reyes fue muy abundante y diversa, pudiendo destacar publicaciones como: La anestesia en neurocirugía, Rev Esp Otoneurooftalmol Neurocir 1953. Aspectos neuroquirúrgicos de algunas complicaciones de la meningoencefalitis tuberculosa, Rev Esp Otoneurooftalmol Neurocir 1959. Importance de la trachéotomie en neurochirurgie, Ann Chir 1959. Considérations sur la chirurgie trans-sphénoïdale de l'hypophyse, Neuro-Chirurgie 1971. Craneofaringioma recidivado, An R Acad Nac Med (Madrid) 2001.”*

Desde el año 1976 ocupa en la Real Academia el sillón de Neurocirugía y por su trayectoria profesional recibe condecoraciones como la medalla de Galicia, la insignia de plata del Colegio Médico de A Coruña, la insignia de oro de la Universidad de Santiago de Compostela y de la Sociedad Gallega de Neurocirugía. En 1971 presenta su tesis doctoral a la edad de 49 años, curiosa coincidencia con la del que la defiende hoy.

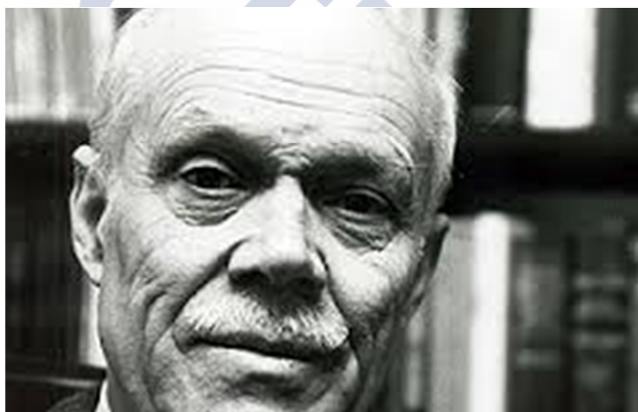


Figura 13. Prof. Reyes Oliveros. [www.elcorreogallego.es](http://www.elcorreogallego.es)

Siempre intentando estar a la última en los avances tecnológicos, la creación de una Unidad de Radiocirugía en la década de los ochenta fue una aspiración que tuvo su primer intento por el Prof. Reyes y con la colaboración de la Dra. Porto, en aquel momento Jefa del Servicio de Radioterapia. En este primer intento se utilizó la bomba de cobalto que estaba instalada en el Hospital General de Galicia, copiando las instalaciones y dispositivos que para tal fin tenía el Prof. Barcia Salorio en el Hospital Clínico de Valencia. Las dificultades técnicas y económicas hicieron inviable la consecución del proyecto. En los años noventa hay un nuevo intento para realizar radiocirugía en el Hospital pero en esa época se proyectó la construcción del nuevo Hospital de Santiago y en los presupuestos el proyecto se consideró



por segunda vez inviable. Paradójicamente las autoridades sanitarias optaron por instalar una unidad de radiocirugía en el Hospital Meixoeiro de Vigo dentro de la Fundación Medtec. Ni siquiera se contempló en aquel momento instalar en un futuro la ansiada unidad que el Prof. Reyes había “peleado”, para implementar con la radiocirugía la cartera de servicios de Neurocirugía en la capital gallega y para toda Galicia.

Sin embargo uno de sus primeros discípulos el Dr. Martínez Rumbo (figura 14), en ese momento Jefe del Servicio, a principios del año 2001 manteniendo vivo y haciendo suyo el interés del Prof. Reyes, gestionó con el entusiasta apoyo de D. Manuel Fraga Iribarne, Presidente de la Xunta de Galicia, que la Fundación Banco de Santander hiciese una importante donación al Servicio de Neurocirugía para la adquisición de un acelerador lineal y de todos los dispositivos necesarios para la realización de la técnica y administrar tratamientos radioquirúrgicos a los pacientes derivados para tal fin al hospital. Rápidamente desde la Jefatura de Servicio se contactó de nuevo con la Dra. Porto y se empezaron a analizar las diferentes opciones tanto en aceleradores lineales como de planificadores. Finalmente y tras el análisis minucioso de tres modelos que había en el mercado, se decidió la adquisición del Primus tipo M2 de la casa comercial Siemens, fabricado en la ciudad de Concorde en los Estados Unidos de América (USA).



Figura 14. Dr. Martínez Rumbo. [www.lavozdeg Galicia.es](http://www.lavozdeg Galicia.es)

Fue el Prof. Gelabert González (figura 15), el responsable nombrado por el Jefe de Servicio para la coordinación y puesta en marcha de la Unidad. Se formó en el funcionamiento de la misma en servicios de radiocirugía de centros punteros a nivel internacional como el del Hospital de la Universidad Californiana de Los Ángeles (UCLA), dirigido por el Dr. Antonio de Sales o centros tan prestigiosos en aquel momento a nivel nacional como los servicios del Hospital Puerta de Hierro de Madrid y el del Hospital Virgen de Las Nieves en la ciudad de Granada.



Figura 15. Prof. Gelabert González

Los diferentes Servicios que a día de hoy conforman la Unidad de Radiocirugía son Neurocirugía, Oncología Radioterápica, Radiología y Radiofísica Médica.

Tras la instalación del acelerador lineal, en uno de los bunkers recién construidos en el Hospital Clínico, la Unidad realizó su primer tratamiento el día 26 de julio de 2004, finalmente el ansiado proyecto del Prof. Reyes y de la Dra. Porto inicia su andadura terapéutica 20 años después. Ese 26 de julio se trató a una mujer de mediana edad afectada de dos metástasis cerebrales de un carcinoma de mama y el primer tratamiento de un schwannoma vestibular data del 25 de octubre de 2004, tratamiento practicado en un varón de 49 años, coincidencia de edad otra vez y el motivo de esta tesis.

A lo largo de los años, la actividad de la Unidad de Radiocirugía se fue incrementando rápidamente y si en el primer año se realizaron 23 procedimientos radioquirúrgicos, en el 2015 la programación llegó a los 63, con pacientes venidos de toda la Comunidad Autónoma y también de la vecina Comunidad de Castilla-León.

#### **2.4.2 Instalaciones**

En el Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela contamos con diferentes salas destinadas a las distintas funciones que se necesitan para la evaluación, la preparación, la programación, el cálculo y para la administración del tratamiento. La mayoría son áreas en el propio Servicio de Oncología Radioterápica que desde el punto de vista operativo facilita mucho el que así sea. Además éstas son utilizadas para otras técnicas de tratamiento en simultáneo.

Las Consultas Externas así como el Servicio de Urgencias son las vías de entrada de estos pacientes habitualmente. En algunos casos por una cuestión de distribución poblacional, a través de interconsultas de otros hospitales. Todos los pacientes susceptibles de tratamiento son valorados inicialmente en una sesión clínica conjunta en la que se acepta el caso para tratamiento radioquirúrgico o no. Son valoradas no sólo las condiciones médicas del paciente si no también aspectos de especial importancia como la edad, el volumen de la lesión, el haber sido sometido a tratamiento quirúrgico previo, etc,. Gracias a la implementación de la Historia Clínica a la red informática del hospital con el programa IANUS, el grupo puede acceder a toda la información médica de los diferentes pacientes incluso a la existente en los hospitales de origen. Cualquier sala con un terminal se convierte automáticamente en una estancia útil para realizar una sesión clínica independientemente del espacio físico en que nos encontremos.

Otras salas sí que ya no son tan flexibles ya que en ellas están ubicados diferentes dispositivos que nos van a permitir realizar el proceso terapéutico. Cuando el paciente llega de planta de hospitalización es trasladado a una antesala de la Tomografía Computerizada (TC). Aquí se le coloca bajo anestesia local un marco de estereotaxia que nos permitirá establecer puntos de referencia en el espacio y la lesión a tratar, (figura 16).



Figura 16. Colocación de marco de estereotaxia.

Con el marco colocado y fijo por cuatro puntos enfrentados dos a dos y mediante destornilladores dinamométricos ajustamos los clavos de fijación con una presión preprogramada. Ésta impide que se mueva el marco y al mismo tiempo los clavos no fracturan el hueso clavándose en él. Posteriormente se fija al marco la caja de referencias, (figuras 17 y 18).



Figura 17. Marco anclado.





Figura 18. Colocación de caja de referencias sobre marco.

En la sala de TC una vez colocadas las marcas estereotácticas que acompañan a la caja se realiza el estudio de imagen tomográfica, (figura 19). Este estudio se fusionará posteriormente con la resonancia volumétrica adquirida con anterioridad.



Figura 19. Realización de tomografía.

El programa de planificación BrainScan v5.31 (figuras 20 y 21), realiza la fusión de las imágenes para poder realizar la prescripción de dosis a recibir por la lesión y los campos correspondientes a la misma según su localización. Los neurorradiólogos sobre esta fusión delimitan los órganos o estructuras neurológicas a proteger de la radiación directa para que posteriormente los radiofísicos puedan calcular las dosis.

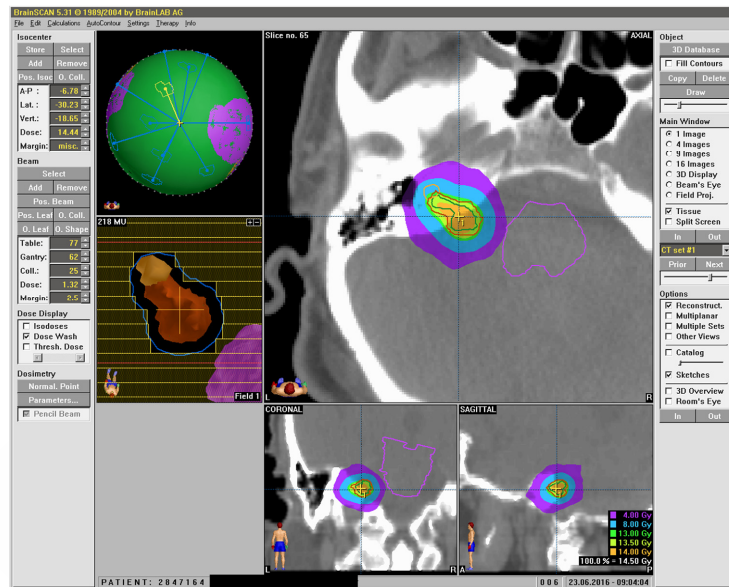


Figura 20. Imagen del planificador.

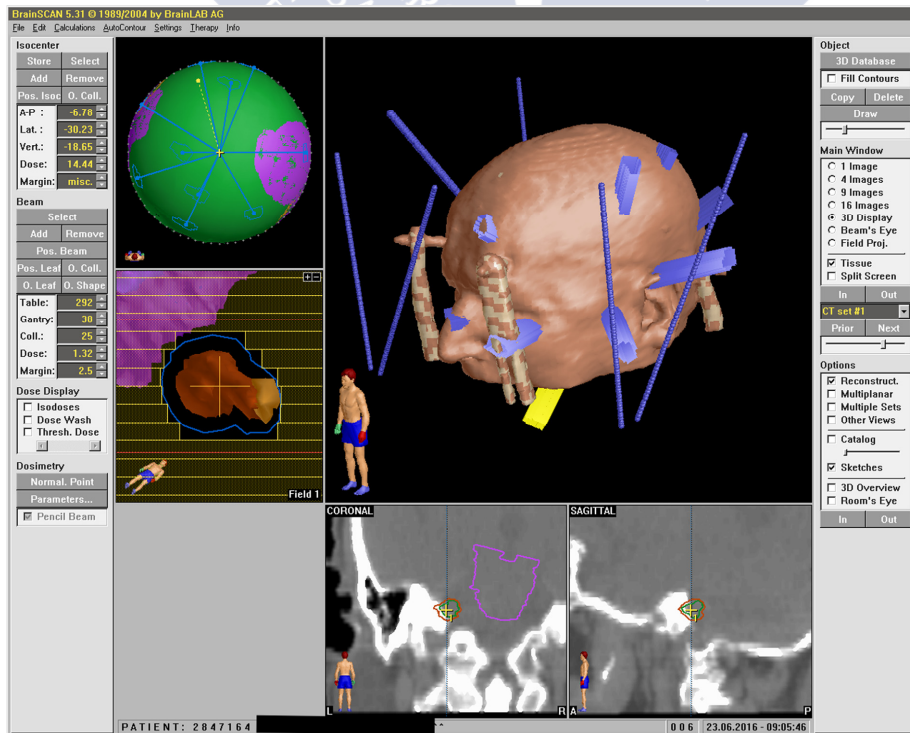


Figura 21. Imagen del planificador con campos.

Durante estos cálculos el paciente descansa en una habitación ubicada en la planta -3 del hospital y dentro de las instalaciones físicas del Servicio de Radioterapia Oncológica con su correspondiente dotación de enfermería que vigila y administra la medicación habitual del paciente así como la protocolizada para cada procedimiento y que a continuación se detalla:

Dexametasona 4 mg iv ahora.

Dexametasona 4 mg iv cada 6 horas.

Omeprazol 1 ampolla de 40 mg iv cada 24 horas.

Dexketoprofeno 1 ampolla de 50 mg iv cada 8 horas.

Paracetamol 1 ampolla de 1 gr iv de rescate o alternado.

La sala de control y la sala de tratamiento son en conjunto un bunker de hormigón baritado de 1,2 metros de espesor que reúnen las normas de seguridad de este tipo de instalaciones para el uso de radiaciones con finalidad terapéutica. Existe un control por imagen y sonido interno ya que como es obvio el paciente está solo durante el procedimiento. En las figuras 22 y 23 podemos ver las dos, control y tratamiento respectivamente.



Figura 22. Sala de control monitorizada.



En esta antesala de control es donde el técnico, el oncólogo radioterapeuta y el radiofísico controlan las coordenadas de los distintos campos para el isocentro elegido. Al mismo tiempo pueden comunicarse oralmente con el paciente así como realizar una constante vigilancia visual.



Figura 23. Sala de tratamiento. Acelerador.

### 2.4.3 Aparataje

El sistema utilizado en el Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela para la irradiación mediante la técnica de radiocirugía se compone de:

1. Acelerador Primus tipo M2, del fabricante Siemens: Únicamente dispone de una energía de fotones de 06MV (índice de calidad  $TPR_{10}^{20}=0.674$ ). La generación de microondas necesarias para la aceleración de los electrones se realiza mediante un magnetrón (de ahí la letra “M” en la nomenclatura del tipo de acelerador). Este acelerador fue instalado en el CHUS en febrero del año 2003 y su número de serie es el 3688. Dispone de dos pares de mordazas que permiten colimar el haz de radiación en formas rectangulares hasta un campo máximo de un cuadrado de 40 centímetros de lado.

2. Micromultiláminas M3, del fabricante BrainLab (Munich, Alemania). Este colimador multiláminas, montado en el cabezal del acelerador como colimador terciario (esto es, por debajo de los dos pares de mordazas del propio acelerador), dispone de 26 pares de láminas.



De estas, los 14 pares de láminas centrales tienen una anchura en isocentro (proyección a una distancia del foco de radiación de 100 centímetros) de 3 milímetros, los siguientes 6 pares de láminas tienen una anchura en isocentro de 4.5 milímetros y los últimos 6 pares de láminas de 5.5 milímetros. De esta forma, podemos conformar campos hasta un máximo de 10 x 10 cm<sup>2</sup>. Fue instalado en el CHUS en febrero del 2004, con número de serie 03-003-41600.

3. Red de tratamientos de oncología radioterápica Lantis.

4. Planificador de tratamientos BrainScan v5.31, de la firma comercial BrainLab, con algoritmo de cálculo de distribuciones de dosis absorbida con haces de fotones “pencil beam”, adecuado para la zona intracraneal debido al alto grado de homogeneidad del tejido irradiado.

El tipo de tratamientos realizados con este equipamiento es mediante campos estereotáticos conformados, siendo el número de incidencias habituales por isocentro de aproximadamente 10 a 14 campos conformados.

Cada día que se realiza un tratamiento de radiocirugía, y de forma previa al tratamiento, se verifican diferentes parámetros que permiten asegurar que la distribución de dosis impartida por el acelerador en el paciente estará dentro de las tolerancias aceptadas. De forma resumida:

Se verifica el factor de calibración del acelerador (la dosis impartida por unidad de monitor disparada). El acelerador del que estamos hablando está calibrado siguiendo el protocolo TRS398 de la *International Atomic Energy Agency* (IAEA), publicado por primera vez en el año 2000, para impartir a la profundidad del máximo (1.5 centímetros de profundidad), a una distancia fuente superficie de 100 centímetros y para un campo de 10 x 10 cm<sup>2</sup> una dosis de 1cGy/UM.

Se verifica la correspondencia entre campo de luz y el campo de radiación, de forma que posteriormente podremos verificar algunas incidencias del tratamiento con un campo de luz que indica con exactitud mejor del milímetro, la forma y la incidencia del campo de radiación sobre el paciente una vez colocado en la posición de tratamiento según los láseres de posicionamiento.

Se verifica la alineación de los láseres de posicionamiento del búnker con el isocentro de

radiación mediante el conocido como test de Winston-Lutz, asegurando una variación con el desplazamiento de alguno de los movimientos isocéntricos del acelerador (gantry, colimador y giro isocéntrico de la mesa) por debajo de 1 milímetro.

Verificación del tamaño de campo conformado por el multiláminas y la exactitud del posicionamiento de las láminas, asegurando un resultado con una tolerancia por debajo de 1 milímetro.





## **HIPÓTESIS DE TRABAJO**



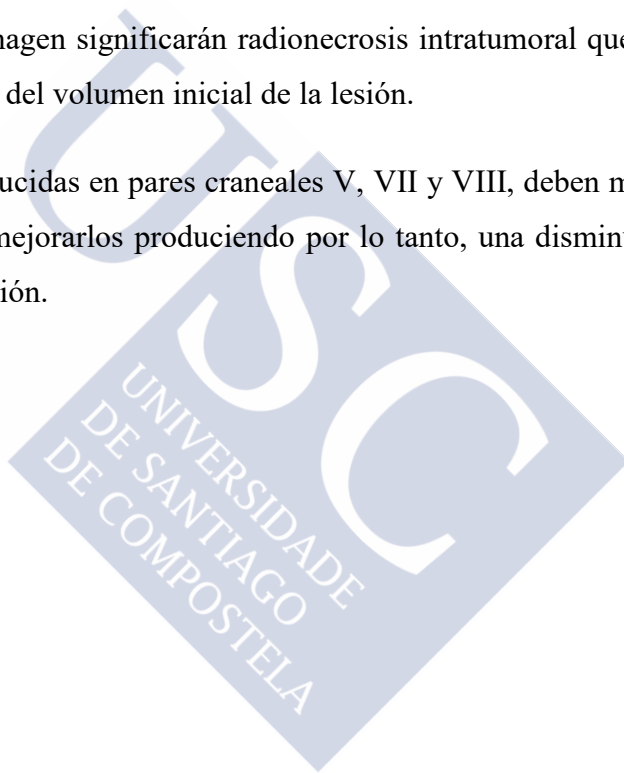
### 3 HIPÓTESIS DE TRABAJO

El tratamiento mediante radiocirugía estereotáctica del schwannoma del nervio vestibular produce una estabilización de la lesión, con cambios significativos en las características de neuroimagen.

Esta estabilización se traduce en un no crecimiento tumoral en los controles radiológicos posteriores al tratamiento.

Los cambios de la imagen significarán radionecrosis intratumoral que nos llevarán en el tiempo a una disminución del volumen inicial de la lesión.

Las alteraciones producidas en pares craneales V, VII y VIII, deben mantener los valores ya publicados o incluso mejorarlos produciendo por lo tanto, una disminución en los déficit relacionados con la radiación.







## **OBJETIVOS**





## 4 OBJETIVOS

1. Determinar los cambios clínicos producidos en los pacientes sometidos a radiocirugía para tratamiento de un schwannoma del nervio vestibular.
2. Evaluar los cambios de neuroimagen observados tras el tratamiento radioquirúrgico.
3. Relacionar los volúmenes de imagen obtenidos mediante el planificador y las mediciones manuales en resonancia.
4. Analizar la evolución a medio y largo plazo de los schwannomas en función de su tamaño.
5. Evaluar las complicaciones derivadas de la radiocirugía.





# **PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODO**





## 5 PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODO

### 5.1 Pacientes

Desde que en el año 2004 se puso en funcionamiento la Unidad de Radiocirugía se han llevado a cabo hasta nuestros días múltiples tratamientos radioquirúrgicos en el CHUS. Estos tratamientos engloban schwannomas vestibulares por supuesto, pero también metástasis cerebrales de diferentes tumores de nuestra economía, malformaciones arteriovenosas, meningiomas, etc. El primer tratamiento de un schwannoma vestibular como ya hemos comentado fue en el mes de octubre de ese primer año de funcionamiento. Desde esa fecha y hasta el mismo mes de 2015 hemos buscado en los archivos personales del Dr. Gelabert y del Servicio de Radiofísica a todos los pacientes que se han tratado de schwannomas vestibulares en esta unidad.

Criterios de inclusión:

1. Pacientes sometidos a tratamiento radioquirúrgico.
2. Con schwannoma vestibular único.
3. Comprendidos desde Octubre de 2004 hasta octubre de 2015.
4. Con un mínimo de un año de seguimiento.

Criterios de exclusión:

1. Pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico previo con exéresis significativa del volumen tumoral.
2. Diagnosticados de Neurofibromatosis tipo 2.
3. Seguimiento por imagen de resonancia inferior a un año.
4. Pacientes con estudios de imagen no guardados en IANUS.

Del total de pacientes hemos hecho dos grupos por descarte. Es decir, al ir eliminando pacientes que no cumplían los criterios o requisitos necesarios para su estudio nos quedamos con un primer grupo, el más numeroso, que es en el que hicimos el seguimiento para ver la evolución del tumor por imagen en el tiempo y lo llamaremos grupo de imagen o G<sub>i</sub>, y el

grupo de clínica o  $G_c$  que será un subgrupo dentro de  $G_i$  que nos servirá para ver la evolución clínica en función de los déficit neurológicos antes y después de la radiocirugía.

Para la realización de esta tesis y el estudio de las Historias Clínicas con sus imágenes en resonancia magnética, se remitió al **Comité Ético de Investigación de Galicia**, un documento con el propósito de este trabajo, *Tipo de estudio: retrospectivo, descriptivo, observacional*, un documento de *Compromiso de investigador principal* y la *Carta de presentación de documentación al Comité Ético*, con el fin, de respetar los procedimientos legales que protegen la confidencialidad de la información médica de los pacientes objeto de este estudio, (anexo II).

Encontramos un total de 98 pacientes tratados de un SV, por lo que  $n = 98$ . Éstos además tenían recogidos sus datos clínicos en el programa de Historias Clínicas IANUS, programa oficial para el registro unificado de toda la información clínica procedente de actividades relacionadas con la salud: consultas, intervenciones quirúrgicas, pruebas diagnósticas, prescripciones farmacológicas, etc... realizadas a un paciente en los diferentes niveles asistenciales que componen el Servicio Gallego de Salud, SERGAS. Este registro se inició en el año 2004 por lo que hemos podido constatar que los médicos que atendían a estos pacientes en esos inicios del nuevo registro electrónico que convivía con la historia clínica de papel, no registraban todos por igual la información. Hemos visto consultas por ejemplo de radioterapia en IANUS y la consulta de seguimiento del paciente no registrar nada, lógicamente entendemos que lo hacían en papel. Es más, en los centros concertados donde los pacientes realizaban las resonancias magnéticas de control no existía la posibilidad de incluir esas imágenes en IANUS y se les entregaban en mano, en un disco compacto digital, para ser visto en consulta externa de la especialidad que hacía el seguimiento. En la provincia de Lugo hemos tenido que descartar pacientes por falta de imágenes. El médico que las pedía hacía una nota del estilo, “sin alteraciones significativas con respecto al estudio del año...” que era parte del informe del neurorradiólogo pero sin acceso al estudio para realizar las mediciones.

## 5.2 Material y método

### 5.2.1 Proceso de evaluación del paciente y administración del tratamiento

Los pacientes sometidos a radiocirugía por un schwannoma vestibular han sido previamente valorados y discutidos en una reunión de grupo al que han llegado tras el diagnóstico por imagen del tumor, en consultas de otorrinolaringología, neurología, neurocirugía o servicios de urgencias de nuestro propio hospital o de otros de la comunidad autónoma e incluso de otras comunidades. Estos hallazgos se realizan por imagen en el contexto de los estudios habituales realizados a pacientes con hipoacusia, vértigos, acúfenos, neuralgias trigeminales, cefaleas, etc...

Una vez son expuestos los motivos por los que se solicita este tratamiento como por ejemplo, pacientes ya operados con exéresis incompletas que tras un período de vigilancia clínica y por imagen se constata el crecimiento de este resto, pacientes de edades avanzadas o con patologías concomitantes que ensombrecen el éxito de la cirugía y aumentan los riesgos quirúrgicos, el miedo a la parálisis facial o pacientes jóvenes que conocen la técnica y entienden que es un método eficaz de control sin riesgos significativos (información que en muchos casos obtienen de internet), se valoran los antecedentes clínicos del paciente y se discute el caso y si es aceptado para tratamiento por parte de la Unidad, pasa a la lista de espera para tratamiento. Son citados en consulta externa con un especialista en oncología radioterápica para explicarle lo que se pretende con la radiocirugía y los posibles efectos secundarios de la misma. Una vez se aclaran todas las dudas que refiere el paciente se procede a la firma del consentimiento informado y se le programa con neurorradiología una resonancia magnética volumétrica. Esta resonancia es de cortes finos y está orientada a la reconstrucción en tres dimensiones de la lesión. Para los casos de metástasis cerebrales únicas en resonancia convencional, también ayuda al diagnóstico de lesiones milimétricas que pueden pasar desapercibidas en este estudio.

El día anterior al que se decide realizar el procedimiento el paciente es ingresado en el Servicio de Neurocirugía donde es preparado para el día siguiente. A las ocho y cuarto de la mañana se baja a planta de radioterapia y a las ocho y media en la antesala de la tomografía computerizada se le coloca un marco de estereotaxia bajo anestesia local, (Mepivacaína al 2% de Braun) de la casa comercial Brainlab referencia 0222-02-005-41208. Con la colocación de

la caja de referencias estereotáxicas el paciente pasa a la sala de la TC de la marca General Electrics, hoy día se cambió por un Philips pero al grupo a estudio se le realizó el estudio en el primero. En el apartado 2.4.2 *instalaciones* de la introducción podemos ver el proceso con algunas fotografías ilustrativas. Las imágenes de la TC (si no hay contraindicación médica, con contraste yodado), son enviadas a un ordenador que se encuentra en la sala de programación y que tiene instalado el programa BrainScan v5.31. En él se realiza la fusión de las imágenes de TC y RM volumétrica para posteriormente un neurorradiólogo dibujar sobre éstas los límites de estructuras más sensibles a la radiación y por lo tanto a preservar de los haces que se dirigirán a la lesión. Una vez aislados los globos oculares, nervios ópticos, tronco cerebral..., se procede por medio de los compañeros radiofísicos a determinar las dosis de radiación en Gray que recibirá el tumor, así como el número de campos y el lugar de entrada y salida de los haces en el cráneo. Durante esta fase el paciente descansa en una habitación habilitada en el propio servicio de oncología radioterápica y se inicia la administración de medicación antiedematosa consistente en corticoterapia como está protocolizado en la unidad.

El tratamiento propiamente dicho se administra en el búnker donde se encuentra el acelerador lineal y que está vigilado con cámaras y micrófonos para que el paciente pueda comunicarse oralmente con los terapeutas. Tras el procedimiento se traslada al paciente a su habitación en planta de neurocirugía para continuar medicación corticoidea y analgesia habitual. Al día siguiente es dado de alta a domicilio con el informe del procedimiento y tratamiento para cuatro semanas tras las cuales es citado en consultas externas para una primera valoración tras el alta y dependiendo de si es o no del área sanitaria, se orienta a controles posteriores. En el caso de ser de nuestra área sanitaria, con resonancia a los seis meses, al año, y después de tres o cuatro controles, cada dos años. Esto obviamente es mucho más variable si pertenece a otra área sanitaria, ya que es remitido al colega que lo envió para tratamiento y depende de su orientación y las posibilidades en su área para la realización de resonancias, el que se hagan en tiempos diferentes. También un dato a tener en cuenta es la disciplina del propio paciente acudiendo a las citas en los tiempos que se le dan. En ocasiones pueden pasar años hasta que son nuevamente vistos en consultas externas. A veces porque pierden la cita y no recuerdan la fecha y otras por simple dejadez. Es verdad que en ocasiones y no pocas, el Sistema de Salud no es capaz de hacer los controles de imagen en el tiempo en el que se le requieren.



### 5.2.2 Obtención de los volúmenes tumorales

Para el grupo de imagen buscamos en IANUS todos los estudios de resonancia magnética cerebral que cada paciente tenía en el sistema informático de las historias clínicas de todos los hospitales públicos. No consideramos estudios que el paciente pudiera tener en casa en formato de disco digital ya que las mediciones podrían no ser equivalentes con el resto.

Para poder valorar la evolución por imagen de los schwannomas vestibulares hemos seleccionado las imágenes de resonancia magnética con contraste y aceptamos que el tumor corresponde al área de captación. Consideramos también que el momento 0, o tiempo cero, se corresponde con la resonancia volumétrica realizada en el CHUS, previa al tratamiento. Aplicamos estas condiciones para todos los pacientes ya que todos los tratados poseen estas condiciones iniciales y el punto de partida es común. La siguiente cuestión que se nos presentó fue cómo medir. Qué fórmula se ajustaría mejor para correlacionarla con el volumen inicial que obtenemos al dibujar el tumor en tres dimensiones a partir de la RM volumétrica con nuestro programa de planificación y las medidas que vamos a obtener en las resonancias de control evolutivo.

1. Obtención del volumen de la lesión: a partir de cada corte en resonancia magnética volumétrica, dibujamos el contorno del área correspondiente a cada corte con el programa de planificación BrainScan v5.31 de BrainLab, y calculamos así el volumen con la suma de las áreas de cada corte y los intervalos entre los mismos. A este volumen lo llamaremos, volumen de planificación.
2. Medidas aritméticas del tumor en las imágenes de control: en nuestra experiencia neuroquirúrgica a la hora de medir volúmenes de hemorragias intracerebrales profundas de origen hipertensivo en tomografía computerizada, hemos aprendido a hacer una aproximación con los radiólogos midiendo tres diámetros mayores, multiplicándolos entre sí y dividiéndolos entre 2. Esta fórmula matemática es el desarrollo sintético de la fórmula que calcula el volumen de una esfera ( $V_{esf}$ ). González Darder<sup>44</sup> la resumía como  $(a \cdot b \cdot c / 2)$ , siendo a, b, c los diámetros mayores de la lesión en los cortes axial y coronal de resonancia. Otra variable sería  $(a \cdot b \cdot c \cdot \pi / 6)$  publicada por Linskey<sup>45</sup> en 1991. A este lo llamaremos volumen de los diámetros.

Nosotros utilizaremos la misma fórmula que obtendremos del desarrollo de

$$V_{\text{esf}} = 4/3\pi R^3$$

$$V_{\text{esf}} = 4/3 \pi (D/2)^3 = 4/3 \pi D^3/2^3 = 4/3 \pi D^3/8 = 1/3 \pi D^3/2 = 1/3 \cdot 3 D^3/2 = 1/2 D^3$$

$$V_{\text{esf}} = 1/2 D^3 ; V_{\text{esf}} = D_1 \cdot D_2 \cdot D_3 / 2$$

Siendo:

R = radio de la esfera, D/2

$\pi = 3$

$D^3 = D_1 \cdot D_2 \cdot D_3$

### 5.2.3 Comparación entre los dos métodos de medición

1.- Correlación. Para estimar le relación entre ambos métodos se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson, cuyo valor fue 0,98 y se estimó la recta de regresión de los volúmenes del planificador sobre los volúmenes de los diámetros. Como se muestra en la figura 24, ambos métodos están altamente correlacionados con un  $R^2$  de 0,96 lo cual indica que el grado de ajuste entre ambos volúmenes para cada schwannoma es casi perfecta.

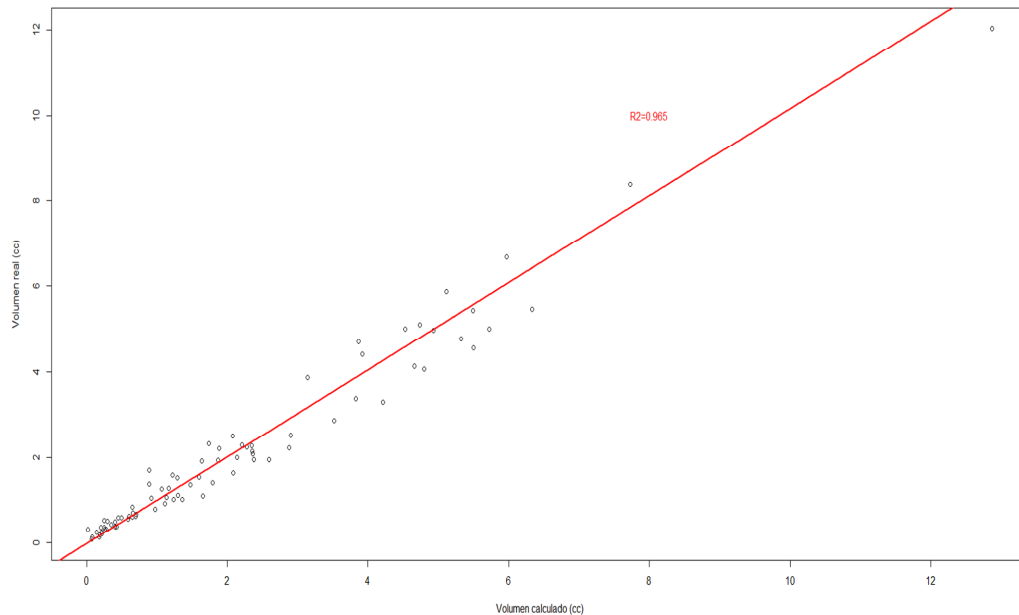


Figura 24. Recta de regresión.

Destacar sin embargo que se observa una mayor dispersión conforme aumentan los volúmenes medios.

2.- Método de Bland-Altman.

Como puede visualizarse en la figura 25, la diferencia entre la medida media obtenida por ambos métodos es mínima (Bias ó “sesgo” es igual a 0,0213) con un intervalo de confianza del 95% que oscila entre -0,81 y 0,77.

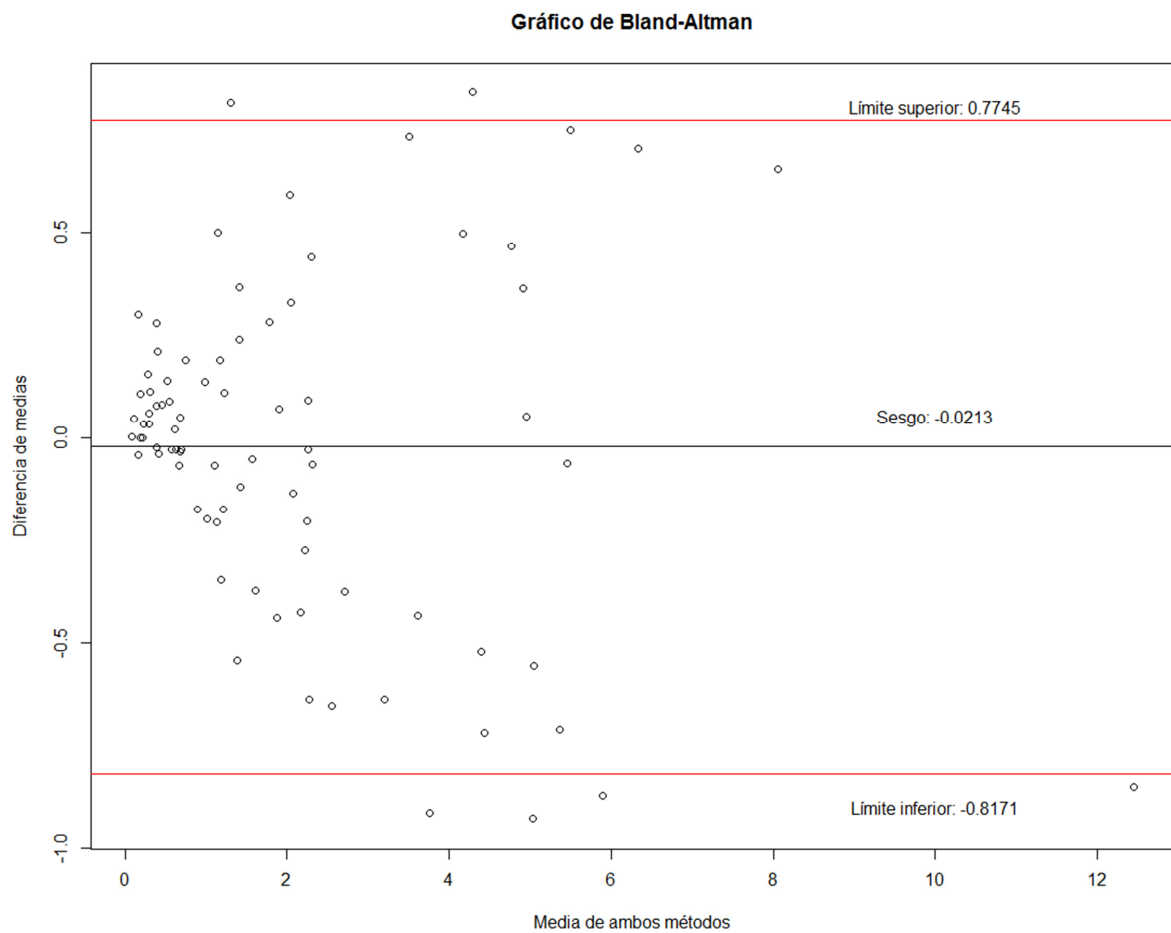


Figura 25. Bland-Altman

Como conclusión de este apartado podemos decir que las estimaciones de los volúmenes establecidos a partir de la fórmula  $V_{\text{esf}} = D_1 \cdot D_2 \cdot D_3 / 2$  son altamente fiables.

En las figuras 26 y 27 podemos ver como se obtienen los tres diámetros que utilizamos para relacionar los volúmenes. Siendo,  $D_1$  el diámetro mayor en un corte axial de la masa tumoral desde su inicio en el vestibular, porción anterior, hasta su fin en su porción posterior;  $D_2$  será el diámetro mayor perpendicular a  $D_1$  con inicio en la porción medial y fin en la lateral del tumor;  $D_3$  será el diámetro mayor en el corte coronal de la resonancia de inicio craneal y fin caudal. Estas medidas las obtenemos en algunos casos con el programa Sectra IDS7 de Sectra Medical Systems, que basa estas medidas en el Pixel Spacing (0028, 0030) y en otros, con el programa RAIM JAVA, Dicom Java Viewer 1.0.011. Los dos programas son los utilizados para visualizar las imágenes en los ordenadores del SERGAS y dentro del sistema IANUS.

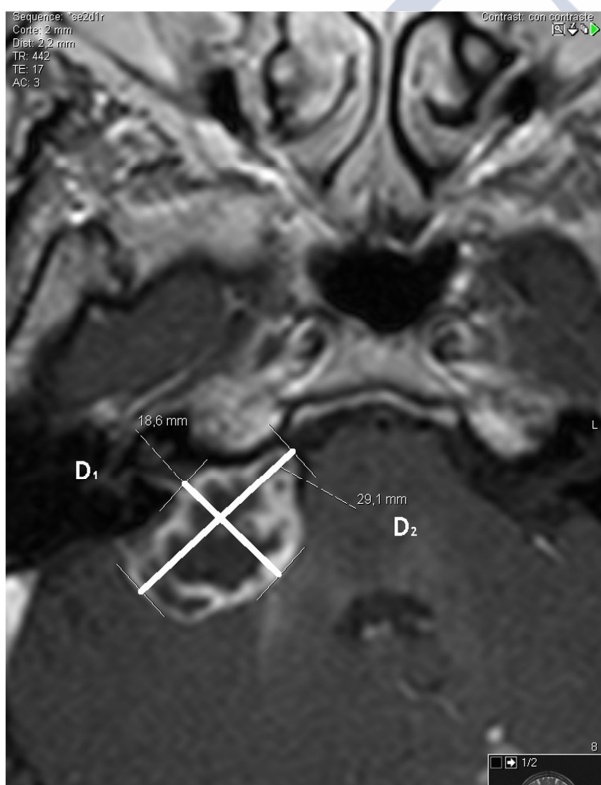


Figura 26.  $D_1$  y  $D_2$  en corte axial.

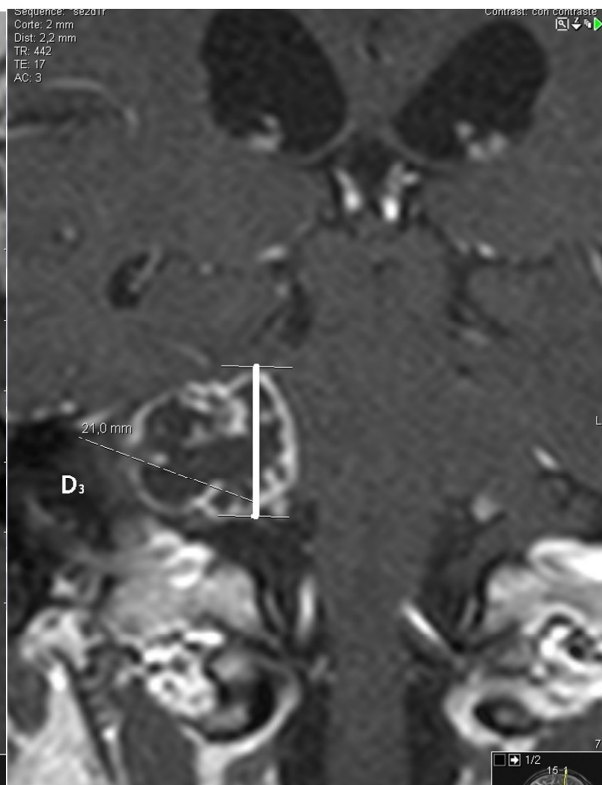


Figura 27.  $D_3$  en corte coronal.

Así pues en este grupo,  $G_i$  que es el más numeroso, están incluidos todos los pacientes que teniendo un seguimiento por imagen no inferior a un año de evolución, los estudios pueden ser recuperados y sus lesiones medidas con los programas que acabamos de mencionar. Las siguientes características de imagen favorecen el tratamiento de los schwannomas vestibulares con radiocirugía:

1. Forma redondeada fácil de delimitar de los tejidos adyacentes en los estudios radiológicos.
2. Bordes bien definidos que permiten un diseño apropiado del gradiente de dosis, con lo que se minimiza y controla la radiación en el tejido normal que los rodea, a pesar de haber algunos pacientes operados pero con cirugías “fallidas”. Pacientes que en el inicio de la cirugía por hemorragias incoercibles o por la imposibilidad técnica quirúrgica son sometidos a una cirugía mínimamente resectiva que no condicionó macroscópicamente la configuración del tumor y con una reducción tumoral despreciable.
3. Buena captación de contraste por la tumoración en los estudios de resonancia que facilita además de una adecuada planificación, una clara delimitación para las mediciones de sus diámetros.

#### 5.2.4 Valoración clínica de pares craneales

En el grupo de clínica  $G_c$ , pretendemos valorar las alteraciones de pares craneales que la radiocirugía ocasiona al paciente. Para ello nos centraremos en el V, VII y VIII pares craneales. Mediante entrevista telefónica personal hemos unificado preguntas ya que en las historias clínicas al no haber un protocolo de actuación inicial ni de seguimiento la información registrada variaba enormemente de unos profesionales a otros sin utilizar clasificaciones consensuadas. A cada uno de ellos les hemos pedido que nos cuenten cual fue el primer síntoma que los llevó al especialista que acabó diagnosticándolos. También les hemos preguntado sobre las alteraciones que percibieron antes y después de recibir el tratamiento con respecto a la función y así para valorar el V pc utilizamos la clasificación de Karpinos<sup>46</sup> modificada por nosotros y dándole un grado más ya que nos encontramos que algunos de los pacientes presentaban un grado 2 transitorio, por lo que nos quedaría como sigue,

Tabla III. Clasificación de Karpinos modificada por Arán-Echabe y Gelabert-González.

| Grado de Alteración | Función Trigeminal      |
|---------------------|-------------------------|
| 0                   | Sensación normal        |
| 1                   | Disminución transitoria |
| 2                   | Disminución permanente  |
| 3                   | Abolición               |

Para la valoración pre y post tratamiento del VII pc como comentamos en la Introducción utilizamos la tabla Ia, de Alicia C. Bertotti y en este caso tuvimos que descartar aquellos pacientes con cirugías fallidas pero que resultaron con una parálisis facial grave en el transcurso de la misma.

Tabla Ia. "Parálisis faciales" Alicia C. Bertotti.

| TIPO | GRADO           | DESCRIPCIÓN   |
|------|-----------------|---|
| I    | Normal 100%     | Movimientos Faciales normales: sin sincinesias. Deformidad leve, sincinesias leves. Buena función de la frente, asimetría leve.                                   |
| II   | Leve 75-99%     | Debilidad facial obvia. No desfigurante entre los dos lados; presencia de movimientos de la frente, cierre ocular presente, asimetría, fenómeno de Bell presente. |
| III  | Moderada 50-75% | Debilidad facial obvia, desfigurante con la debilidad; sincinesias, sin movimiento de frente.   |
| IV   | Moderada 25-50% | Parálisis facial muy obvia, desfigurante en reposo.   |
| V    | Severa 0-25%    | Marcada hipotonía. No puede cerrar los ojos.  |
| VI   | Total           | Parálisis facial completa: Atonía.  |

Para la valoración pre y post tratamiento del VIII pc utilizamos la clasificación de Gardner y Robertson<sup>47</sup>, (tabla IV).

Tabla IV. Clasificación de Gardner-Robertson(GR) de la Función Auditiva.

| Grado | Descripción de la Audición | Media Tonos Puros | Discriminación del Habla |
|-------|----------------------------|-------------------|--------------------------|
| 1     | Buena o excelente          | 0-30              | 70-100                   |
| 2     | Audición Útil              | 31-50             | 50-69                    |
| 3     | No útil                    | 51-90             | 5-49                     |
| 4     | Pobre                      | 91-100            | 1-4                      |
| 5     | Ninguna                    | No realizable     | 0                        |

### 5.2.5 Estudio estadístico

Las variables cualitativas se expresan mediante frecuencias absolutas y porcentajes, y las cuantitativas mediante los siguientes estadísticos: media, desviación estándar, mínimo, máximo y cuartiles.

Para verificar si existen diferencias entre los volúmenes tumorales entre ambos lados (derecho vs. izquierdo), se ha utilizado la prueba U de Mann-Whitney con resultado  $p = 0,085$  por lo que se concluye que no hay diferencias significativas.

Para la representación gráfica de las variables cualitativas se han utilizado diagramas de sectores.

Dado el carácter multivariado de los datos en lo relativo a la evolución de los volúmenes a lo largo del tiempo postradiocirugía, se ha utilizado el paquete “*Lattice*”<sup>46</sup>, una de las librerías pertenecientes al programa R<sup>47</sup>, que está disponible de forma libre en la página Web <http://lattice.r-forge.org>

De esta forma, se han graficado tanto los perfiles pertenecientes a cada individuo, como los perfiles “medios” por cada grado tumoral. Para estimar los perfiles por cada grado se ha utilizado el método LOESS, un método de regresión no paramétrico local, que está indicado en caso de presencia de outliers.

Para hallar la concordancia entre las mediciones obtenidas por el planificador y las estimadas por la resonancia, se ha utilizado el método de Bland-Altman<sup>48</sup>. Con este propósito se ha usado el paquete “*BlandAltmanLeh*”<sup>49</sup>, también disponible de forma libre en cran-R: <https://CRAN.R-project.org/package=BlandAltmanLeh>.







## **RESULTADOS**



## 6 RESULTADOS

### 6.1 Estadística descriptiva

#### 6.1.1 Variables edad, volumen tumoral, dosis y diámetros de $G_i$

En el grupo  $G_i$  tenemos 81 pacientes sometidos a radiocirugía de SV único, siendo  $nG_i = 81$  de los 98 iniciales. Descartamos 12 de los cuales 5 eran hombres y 7 eran mujeres. Los motivos para excluirlos del total fueron padecer neurofibromatosis tipo 2; haber sido sometidos a cirugía de SV antes de radiocirugía con exéresis casi total de la lesión tras la que la configuración del resto tumoral era mínimo; por no haber registros de imagen accesibles al realizar las resonancias en centros concertados; por fallecimiento precoz sin haber hecho resonancia alguna o por haberse realizado el tratamiento en el año 2015 y no tener una evolución mínima de un año, en el que teóricamente tendríamos al menos dos registros.

En el  $G_i$  obtuvimos una media de edad de 59 años con una desviación típica de casi 14 años en concreto 13,9. Las edades estaban comprendidas entre los 24 y los 82 años y la mediana etaria fue de 63 años. El volumen tumoral medio del  $G_i$  fue de 2,12 cc con una desviación típica de 2 cc. Su volumen mínimo fue de 0,08 y el máximo de 12,02 cc respectivamente, con una mediana de 1,4 cc (valores previos al ajuste con la fórmula de aplicación general).

El diámetro inicial medido en resonancia volumétrica pretratamiento correspondiente a  $D_1$  resultó tener un valor de 17,54 mm de media con una desviación típica de 5,76 mm y un rango de 3,30 a 34,20 mm y una mediana de 17,3 mm. En relación a  $D_2$ , la media fue de 13,88 mm con una desviación típica de 5,89 y un rango de 2,40 a 27,55 mm, siendo su mediana igual a 13,29 mm. Finalmente los valores de  $D_3$  nos revelan una media de 12,73 mm con una desviación típica de 5,53 y un rango de entre 3,6 y 31,50 mm con una mediana de 12,2 mm. La media del 95% de la dosis administrada fue de 13,7 Gy con una desviación típica de 0,519 Gy en un rango de 12,32 a 16,4 y una mediana de 13,73 Gy, (tabla V).

Tabla V. Distribución de edad, volumen y dosis.

|             |                   | Edad  | Volumen | Dosis | D <sub>1i</sub> | D <sub>2i</sub> | D <sub>3i</sub> |
|-------------|-------------------|-------|---------|-------|-----------------|-----------------|-----------------|
| N           | Válidos           | 81    | 81      | 81    | 81              | 81              | 81              |
|             | Perdidos          | 0     | 0       | 0     | 0               | 0               | 0               |
|             | Media             | 59,16 | 2,12    | 13,70 | 17,54           | 13,88           | 12,73           |
|             | Desviación típica | 13,92 | 2,12    | ,51   | 5,76            | 5,89            | 5,53            |
|             | Mínimo            | 24    | ,08     | 12,32 | 3,30            | 2,40            | 3,60            |
|             | Máximo            | 82    | 12,02   | 16,41 | 34,20           | 27,55           | 31,50           |
| Percentiles | 25                | 51,50 | ,59     | 13,48 | 13,44           | 9,25            | 8,21            |
|             | 50                | 63,00 | 1,42    | 13,73 | 17,30           | 13,29           | 12,20           |
|             | 75                | 69,50 | 2,70    | 13,91 | 21,19           | 17,70           | 16,86           |

### 6.1.2 Frecuencias de sexo, grados y lado

Por sexos obtuvimos 36 hombres y 45 mujeres correspondientes al 44% y el 56% respectivamente, (tabla VI y figura 28).

Tabla VI. Distribución por sexo.

| Sexo   | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje Válido | Porcentaje Acumulado |
|--------|------------|------------|-------------------|----------------------|
| Hombre | 36         | 44,4       | 44,4              | 44,4                 |
| Mujer  | 45         | 55,6       | 55,6              | 100,0                |
| Total  | 81         | 100,0      | 100,0             |                      |

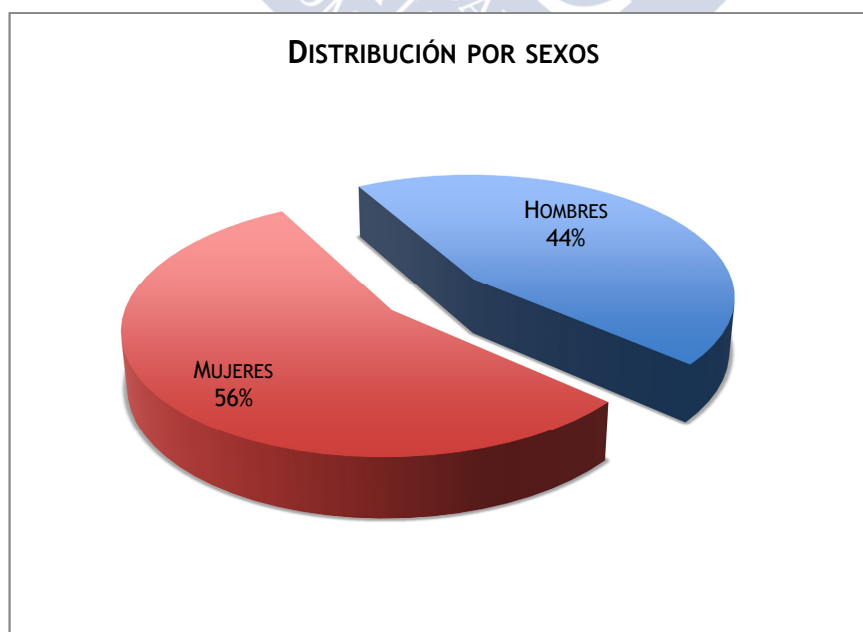


Figura 28.

En relación a las frecuencias de los grados establecidos según Samii<sup>18</sup> vemos que en el grado I la frecuencia fue de 6 con un 7% del total, en el grado II tenemos 22 pacientes con un 27%, en el grado III 26 correspondiente al 32% y en el grado IV, 27 igual al 33%, (tabla VII y figura 29).

Tabla VII. Distribución por grado.

| Grados  |           | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|---------|-----------|------------|------------|-------------------|----------------------|
| Válidos | Grado I   | 6          | 7,4        | 7,4               | 7,4                  |
|         | Grado II  | 22         | 27,2       | 27,2              | 34,6                 |
|         | Grado III | 26         | 32,1       | 32,1              | 66,7                 |
|         | Grado IV  | 27         | 33,3       | 33,3              | 100,0                |
|         | Total     | 81         | 100,0      | 100,0             |                      |

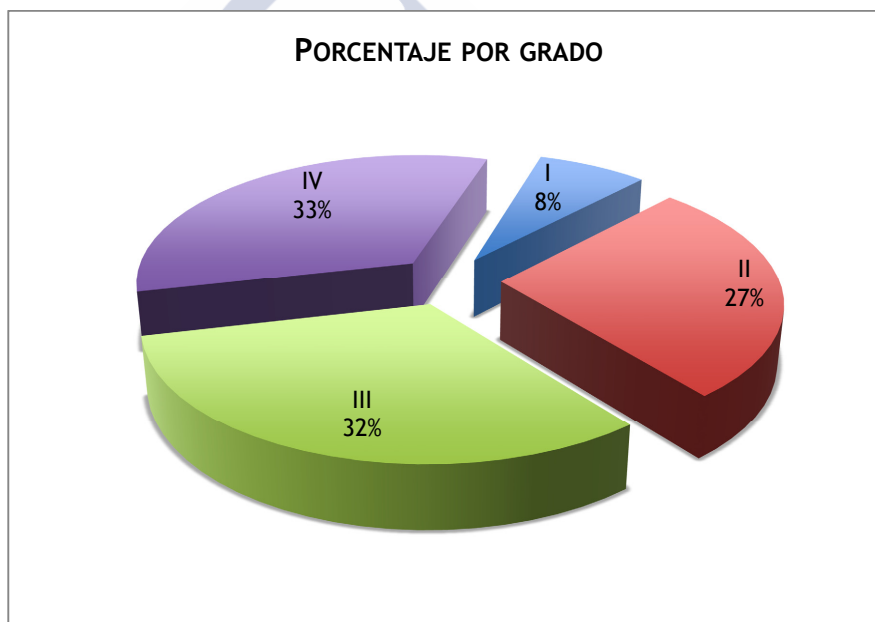


Figura 29.

Las frecuencias según el lado de presentación fue de 38 para el derecho con un porcentaje del 47% y 43 para el izquierdo con un 53%, (tabla VIII y figura 30).

Tabla VIII. Distribución por lado.

| Lado    |           | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|---------|-----------|------------|------------|-------------------|----------------------|
| Válidos | DERECHA   | 38         | 46,9       | 46,9              | 46,9                 |
|         | IZQUIERDA | 43         | 53,1       | 53,1              | 100,0                |
|         | Total     | 81         | 100,0      | 100,0             |                      |

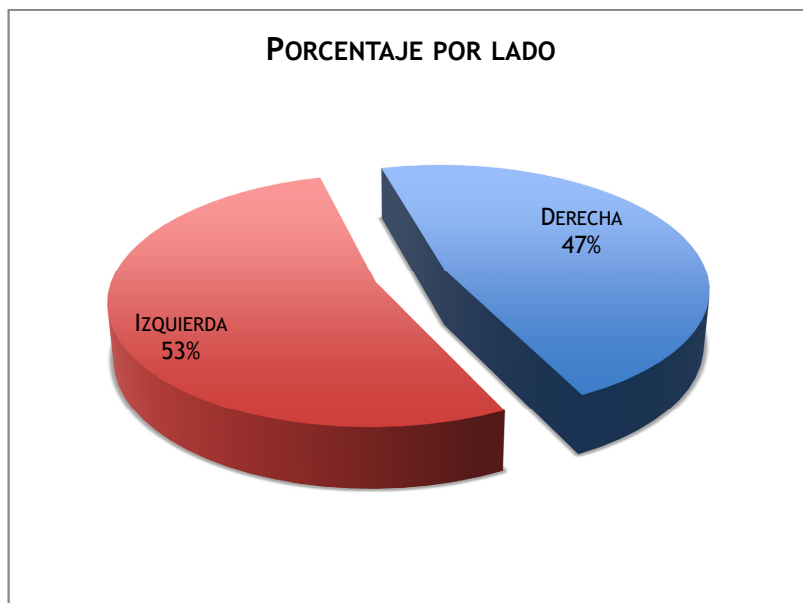


Figura 30.

Valoramos la media y la desviación típica del volumen según el lado (tabla IX), y observamos una media de 2,51 cc para el lado derecho con una desviación típica de 2,39 y una media de 1,76 cc para el izquierdo con una desviación típica de 1,82 y las contrastamos con una prueba de muestras independientes, (tabla X).

Tabla IX. Distribución por lado.

| VOLUMEN POR LADO |           | N  | Media | Desviación típ. | Error típ. de la media |
|------------------|-----------|----|-------|-----------------|------------------------|
| Volumen          | DERECHA   | 38 | 2,51  | 2,39            | ,38                    |
|                  | IZQUIERDA | 43 | 1,76  | 1,82            | ,27                    |

U de Mann-Whitney,  $p=0.085$

No existe diferencia estadísticamente significativa entre un lado y otro.

### 6.1.3 Descriptiva de la edad, el volumen y la dosis por grados

En el grado I vemos una edad media de 53 años con una desviación típica de 8 para volúmenes de media 0,16 cc, desviación típica de 0,14 en rangos de entre 0,01 y 0,40 cc respectivamente. Estos recibieron una media del 95% de la dosis de 13,7 Gy con una desviación típica de 0,29 Gy en un mínimo y un máximo de 13,36 Gy y 14,10 Gy respectivamente, (tabla X). Dosis marginal media fue de 13 Gy.

Tabla X. Estadísticos descriptivos grado I.

| GRADO I                | N | Mínimo | Máximo | Media | Desviación típ. |
|------------------------|---|--------|--------|-------|-----------------|
| Edad                   | 6 | 42     | 64     | 53    | 8,62            |
| Volumen                | 6 | ,01    | ,40    | ,16   | ,14             |
| Dosis                  | 6 | 13,36  | 14,10  | 13,72 | ,29             |
| N válido (según lista) | 6 |        |        |       |                 |

En el grado II vemos una edad media de 62 años con una desviación típica de 9 para volúmenes de media 0,75 cc, desviación típica de 1,19 en rangos de entre 0,14 y 5,72 cc respectivamente. Estos recibieron una media del 95% de la dosis de 13,82 Gy con una desviación típica de 0,22 Gy en un mínimo y un máximo de 13,47 y 14,35 Gy respectivamente, (tabla XI).

Tabla XI. Estadísticos descriptivos grado II.

| GRADO II               | N  | Mínimo | Máximo | Media | Desviación típ. |
|------------------------|----|--------|--------|-------|-----------------|
| Edad                   | 22 | 43     | 80     | 62    | 9,39            |
| Volumen                | 22 | ,14    | 5,72   | ,75   | 1,19            |
| Dosis                  | 22 | 13,47  | 14,35  | 13,82 | ,22             |
| N válido (según lista) | 22 |        |        |       |                 |

En el grado III vemos una edad media de 57 años con una desviación típica de 15 para volúmenes de media 1,61 cc, desviación típica de 0,94 en rangos de entre 0,60 y 4,53 cc respectivamente. Estos recibieron una media del 95% de la dosis de 13,92 Gy con una desviación típica de 0,59 Gy en un mínimo y un máximo de 13,40 y 16,4 Gy respectivamente, (tabla XII).

Tabla XII. Estadísticos descriptivos grado III.

| GRADO III              | N  | Mínimo | Máximo | Media | Desviación típ. |
|------------------------|----|--------|--------|-------|-----------------|
| Edad                   | 26 | 26     | 82     | 57    | 15,01           |
| Volumen                | 26 | ,60    | 4,53   | 1,61  | ,94             |
| Dosis                  | 26 | 13,40  | 16,41  | 13,92 | ,59             |
| N válido (según lista) | 26 |        |        |       |                 |

En el grado IV vemos una edad media de 59 años con una desviación típica de 16 para volúmenes de media 4,21 cc, desviación típica de 2,37 en rangos de entre 1,28 y 12,87 cc



respectivamente. Estos recibieron una media del 95% de la dosis de 13,39 Gy con una desviación típica de 0,52 Gy en un mínimo y un máximo de 12,32 y 14,27 Gy respectivamente, (tabla XIII).

Tabla XIII. Estadísticos descriptivos grado IV.

| GRADO IV               | N  | Mínimo | Máximo | Media | Desviación típ. |
|------------------------|----|--------|--------|-------|-----------------|
| Edad                   | 27 | 24     | 80     | 59    | 16,59           |
| Volumen                | 27 | 1,28   | 12,87  | 4,21  | 2,37            |
| Dosis                  | 27 | 12,32  | 14,27  | 13,39 | ,52             |
| N válido (según lista) | 27 |        |        |       |                 |

En la figura 31 podemos ver la representación de las medias de la edad, el volumen y la dosis sin que haya variaciones destacables en alguno de los grados salvo lógicamente en el volumen que es creciente con el grado, por definición.

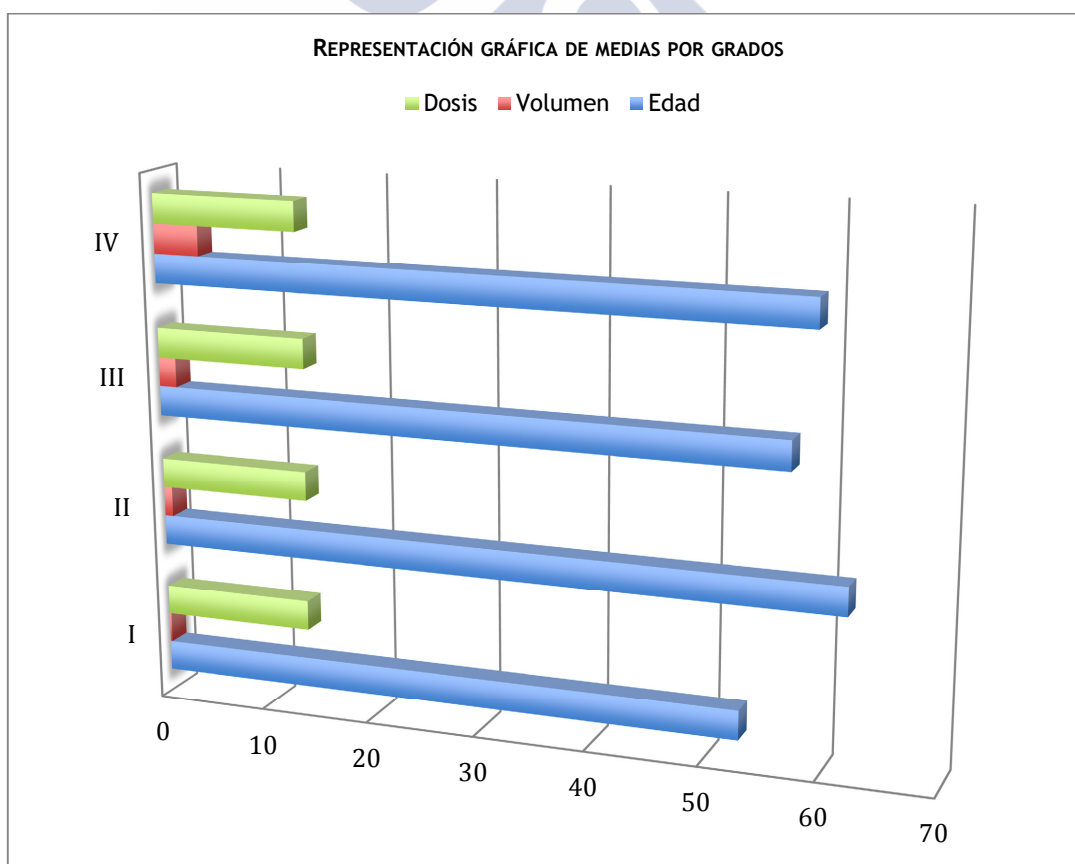


Figura 31. Representación de medias por grados de Samii.

## 6.2 Representación evolutiva

### 6.2.1 Representación de los perfiles individuales

En este grupo de imagen hemos representado los valores de los volúmenes obtenidos de la aplicación de la fórmula de los diámetros tumorales medidos en las resonancias magnéticas de control. Éstas fueron realizadas durante el seguimiento en consulta externa de los diferentes pacientes y no siempre en períodos iguales.

En la figura 32 podemos ver los perfiles evolutivos individuales del grupo de imagen con su volumen inicial en tiempo cero y a lo largo de los años de seguimiento.

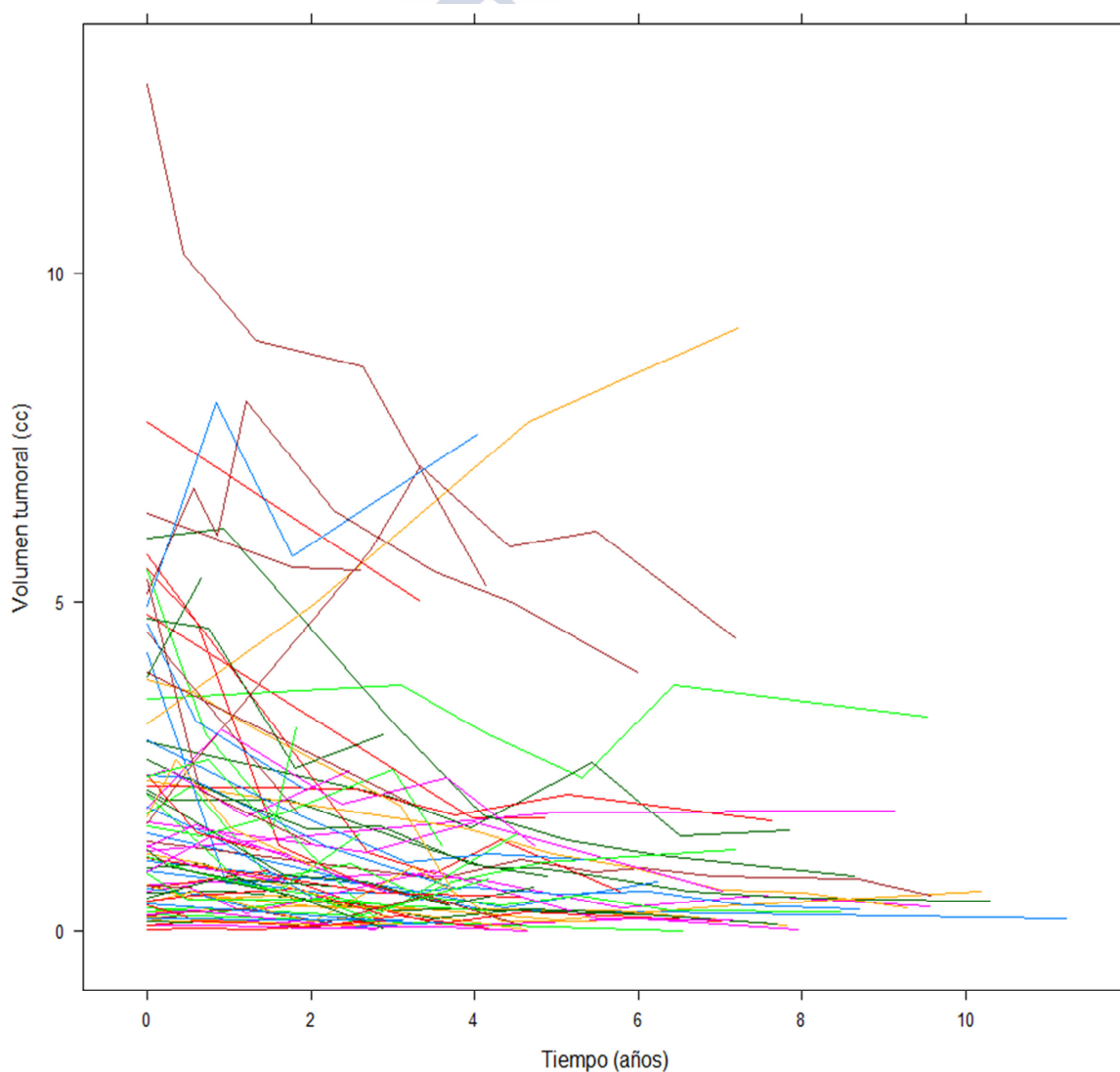


Figura 32. Representación de perfiles evolutivos individuales.

### 6.2.2 Representación evolutiva por grados

Representación del grado I de Sammi (figura 33), para la representación individual y la figura 34 para la representación de la curva evolutiva del conjunto de individuos según variaciones de volumen en el tiempo.

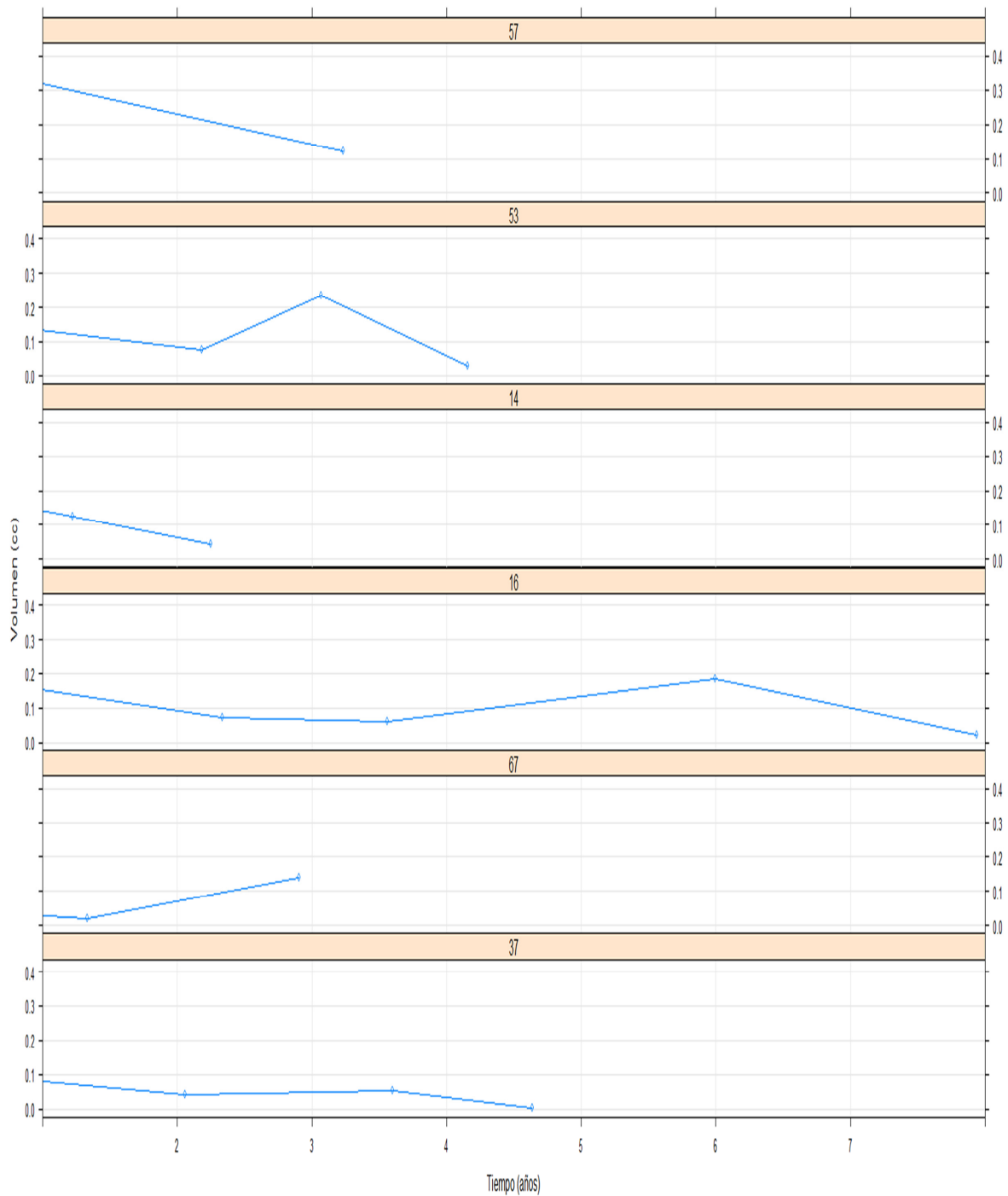


Figura 33. Perfiles evolutivos individuales en el tiempo para el grado I.

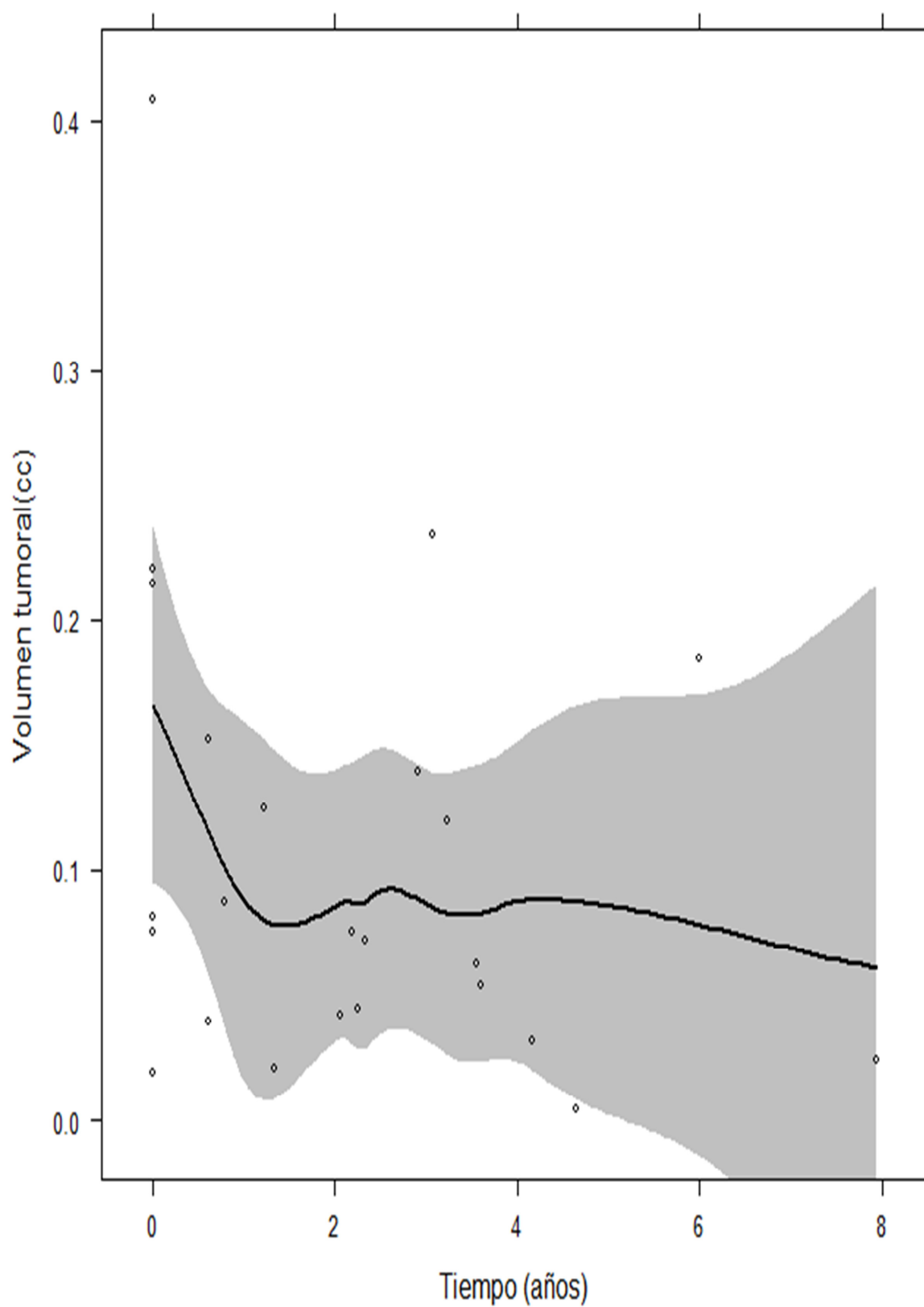


Figura 34. Evolución del volumen tumoral en el grado I.

Representación del grado II de Sammi (figura 35), para la representación individual y la figura 36 para la representación de la curva evolutiva del conjunto de individuos según variaciones de volumen en el tiempo.

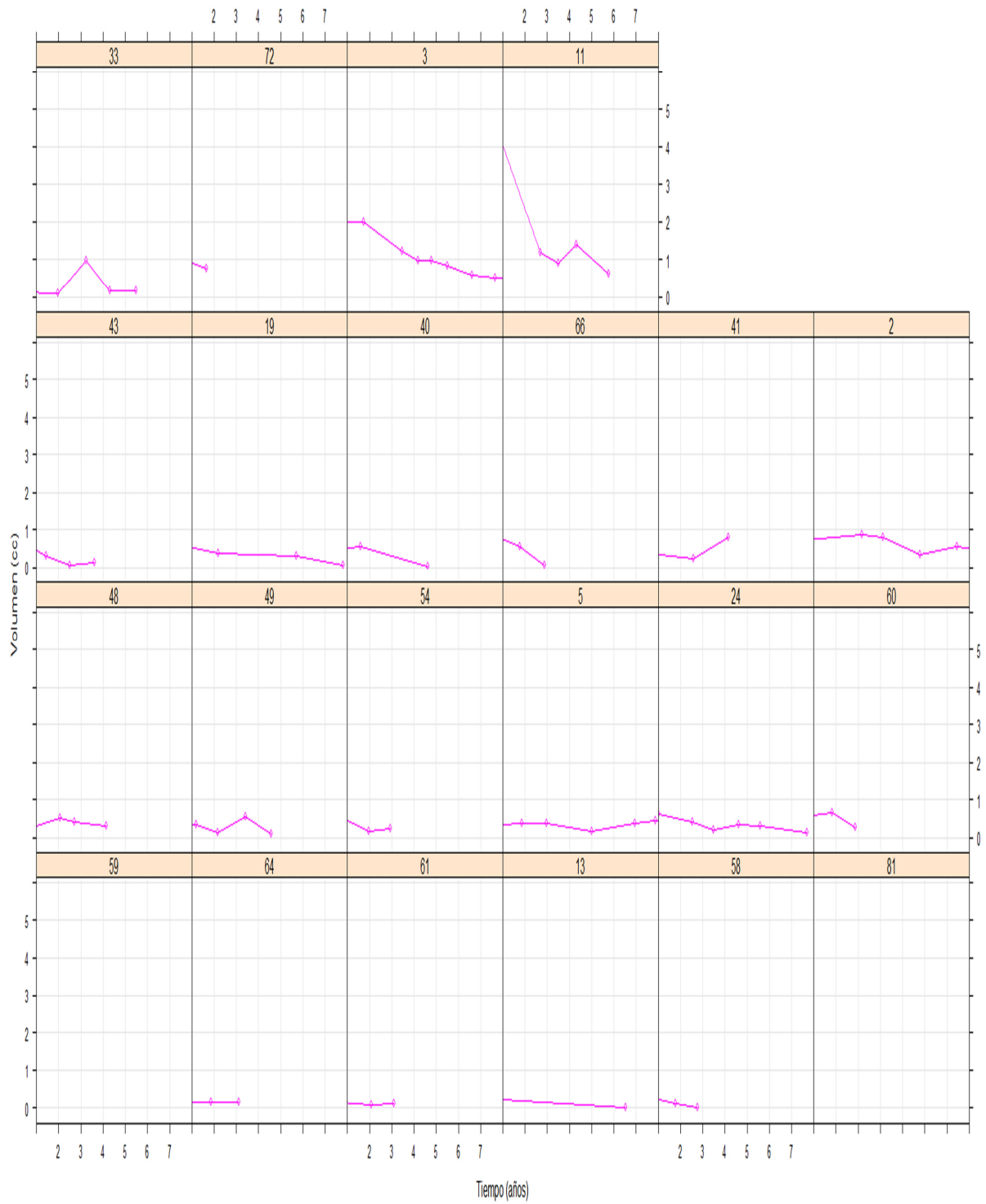


Figura 35. Perfiles evolutivos individuales en el tiempo para el grado II.

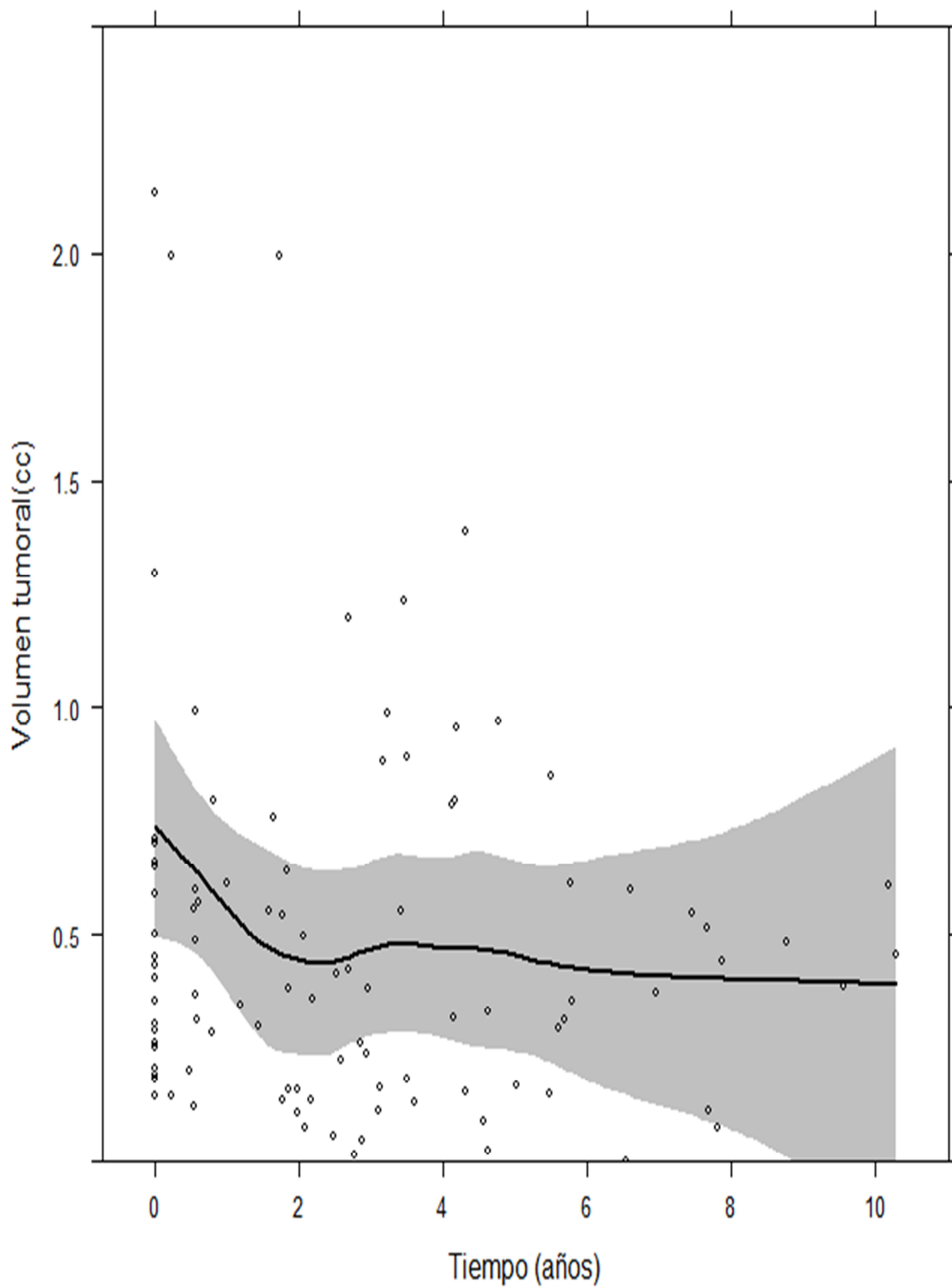


Figura 36. Evolución del volumen tumoral en el grado II.

Representación del grado III de Sammi (figura 37), para la representación individual y la figura 38 para la representación de la curva evolutiva del conjunto de individuos según variaciones de volumen en el tiempo.

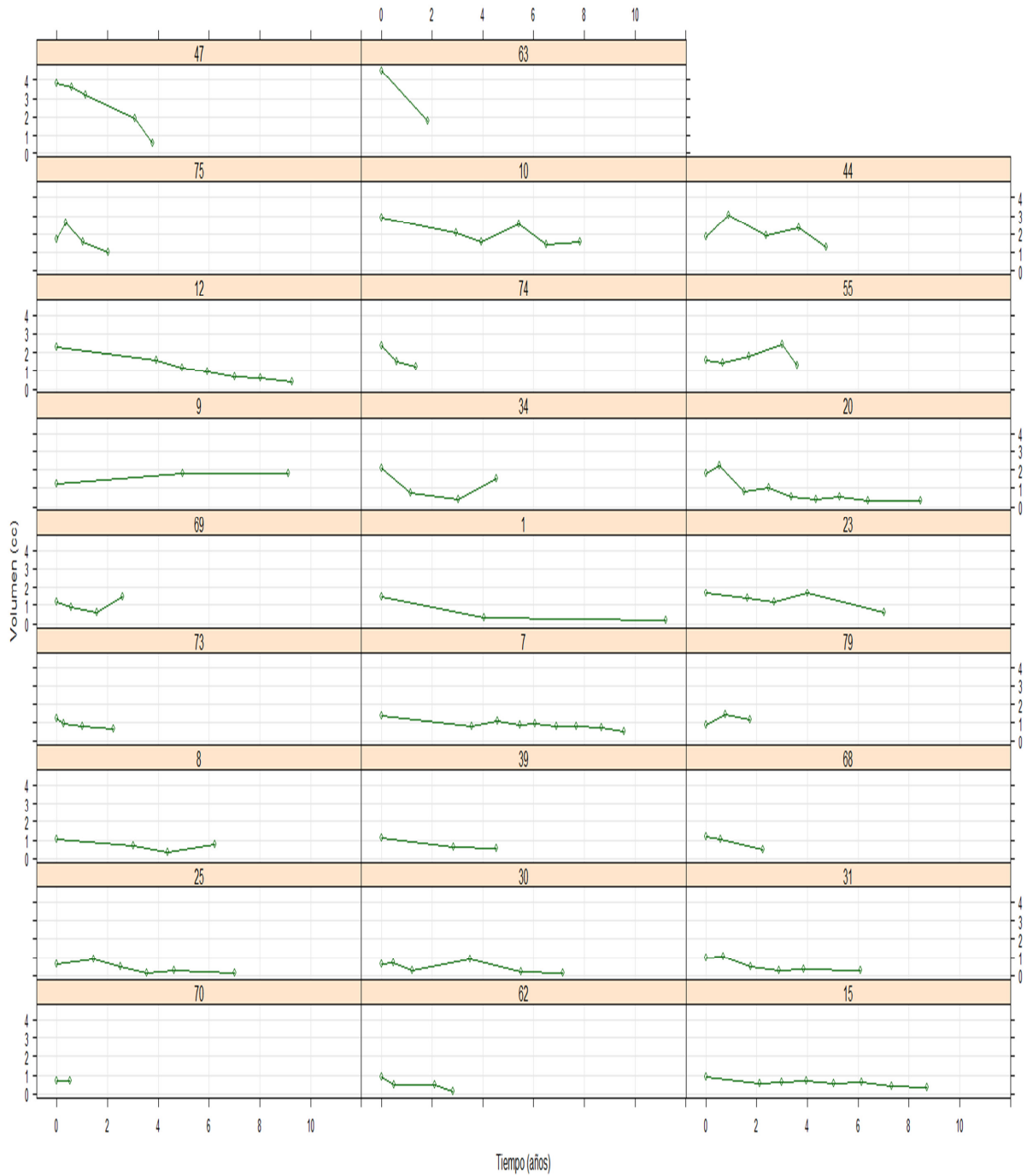


Figura 37. Perfiles evolutivos individuales en el tiempo para el grado III.

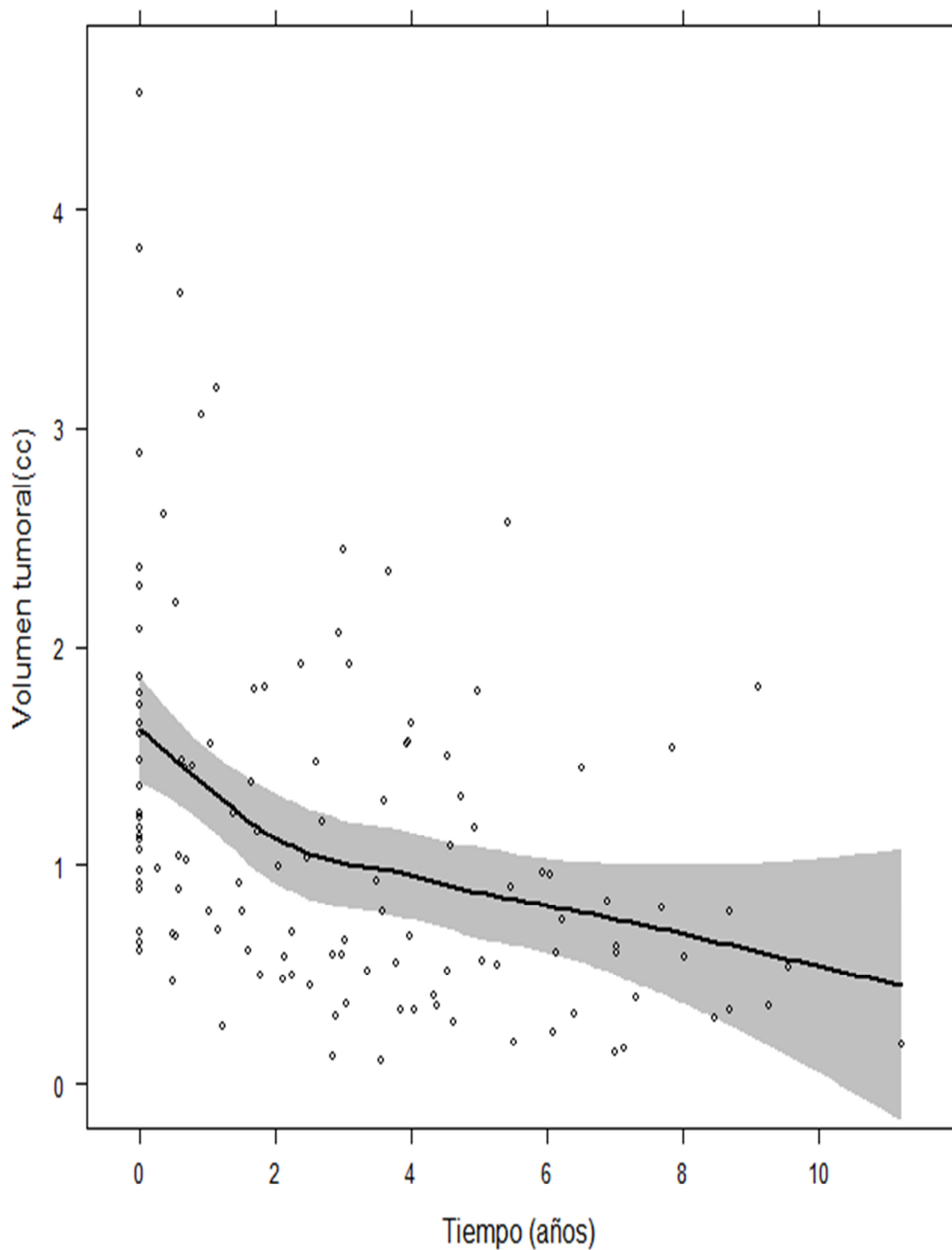


Figura 38. Evolución del volumen tumoral en el grado III.



Representación del grado IV de Sammi (figura 39), para la representación individual y la figura 40 para la representación de la curva evolutiva del conjunto de individuos según variaciones de volumen en el tiempo.

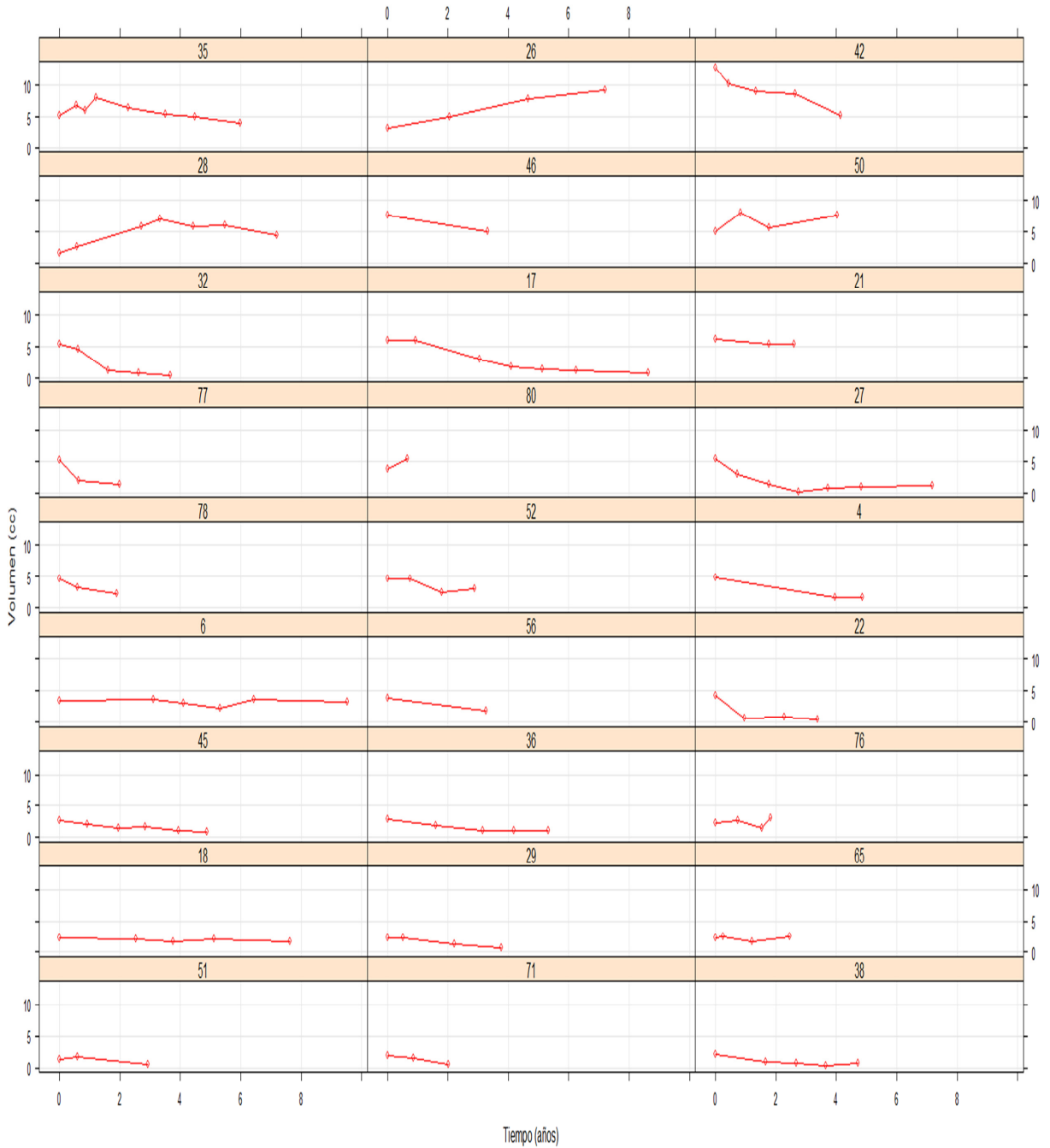


Figura 39. Perfiles evolutivos individuales en el tiempo para el grado IV.

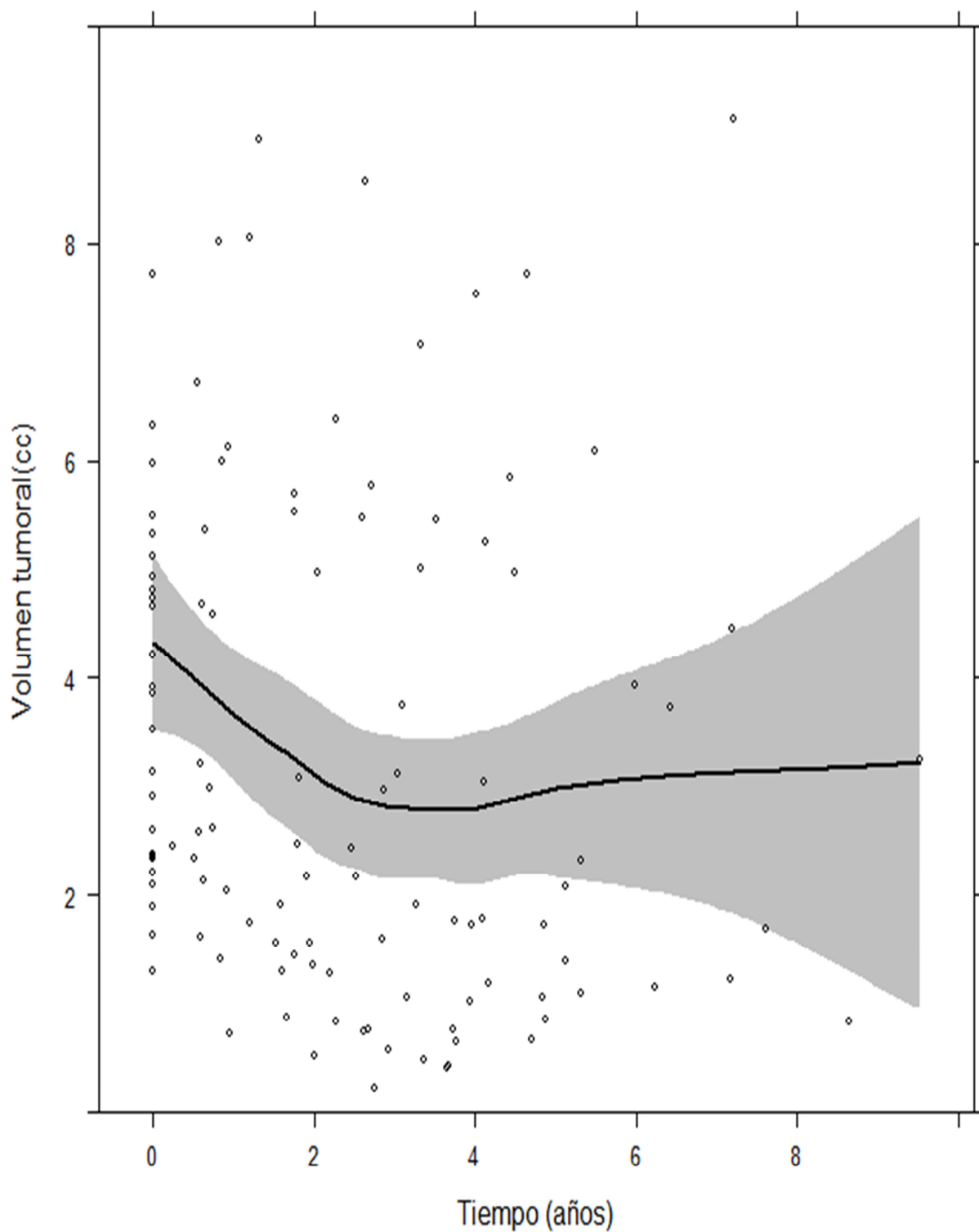


Figura 40. Evolución del volumen tumoral en el grado IV.

### 6.2.3 Representación conjunta

En la figura 41 podemos ver la representación de todos los grados por grupos de individuos.

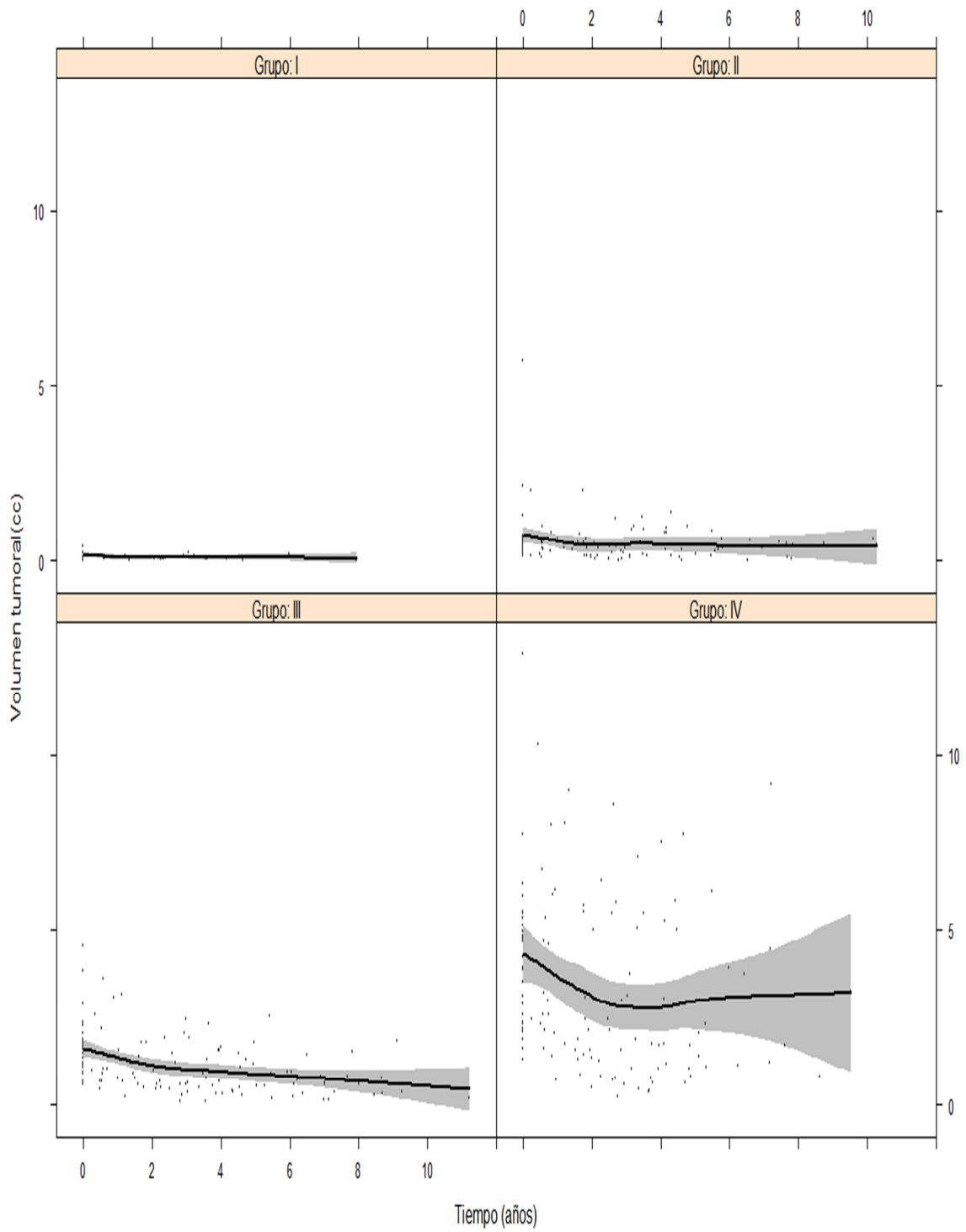


Figura 41. Evolución temporal por grados de Samii.

Y a continuación (figura 42), la evolución general de todos los grados.

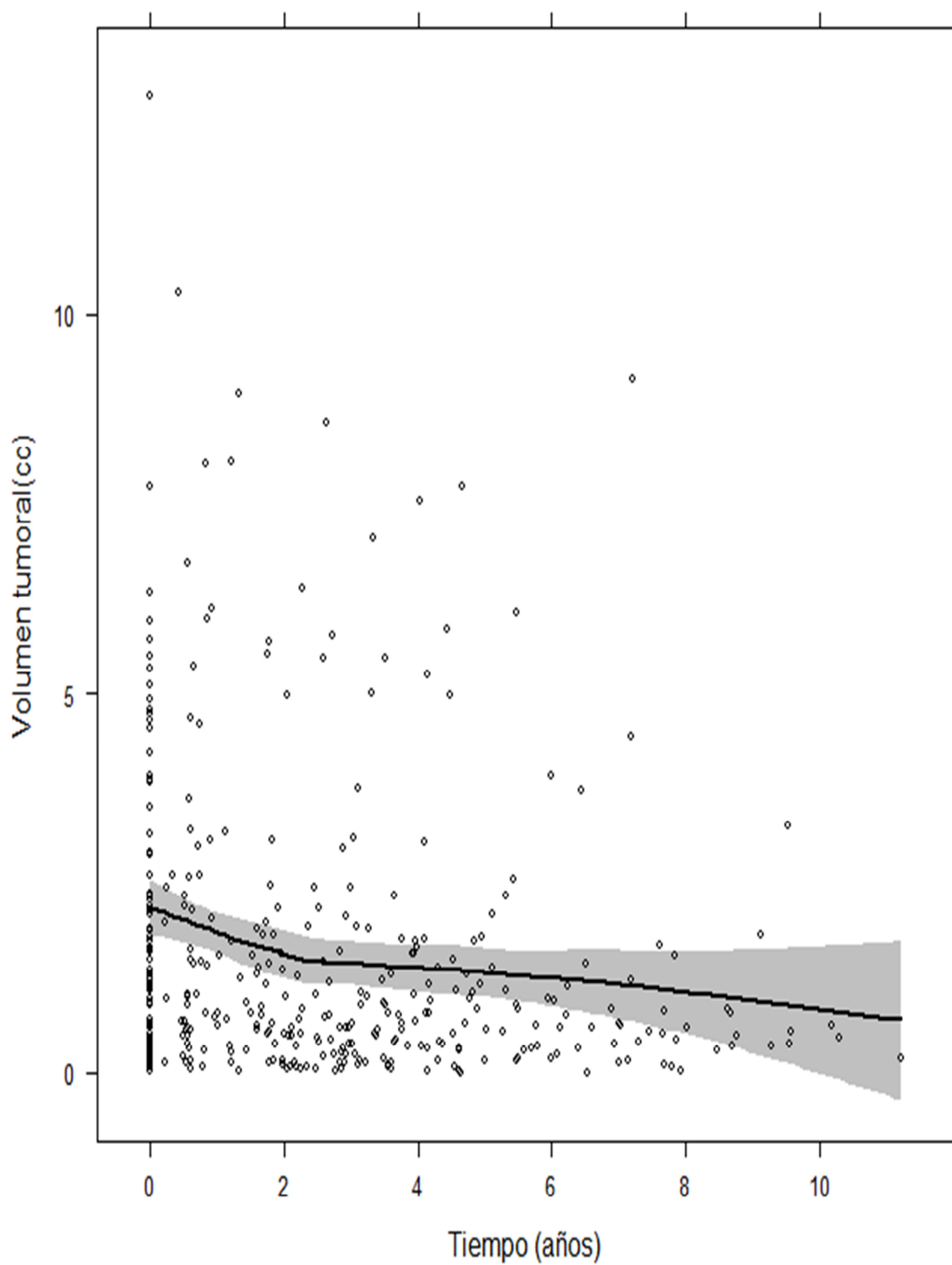


Figura 42. Evolución conjunta en el tiempo.

### 6.3 Alteraciones clínicas

#### 6.3.1 Distribución por síntomas

En el grupo  $G_c$  pudimos seleccionar 70 de los 81 iniciales siendo  $nG_c = 70$ . Hemos tenido que descartar 11 pacientes, por fallecimiento 6, no localizables 3 y demenciados 2. En este grupo los hombres sumaban 34 individuos equivalente a un 49% y las mujeres fueron 36 con un 51%. La media de edad de  $G_c$  fue de 58 años.

Mediante entrevista telefónica contactamos con los pacientes para valorar su evolución clínica en relación a afectación postradioterapia del V, VII y VIII pc. De las preguntas realizadas obtuvimos los siguientes resultados.

El síntoma inicial que llevó al diagnóstico de la tumoración cerebral más frecuente fue la hipoacusia, en segundo lugar los acúfenos y en tercer lugar el vértigo, otros más raros. “Incidental”, aunque no es un síntoma lo agrupamos para no incrementar la lista innecesariamente con casos poco frecuentes. Así en la figura 43 tenemos representados éstos con sus porcentajes.

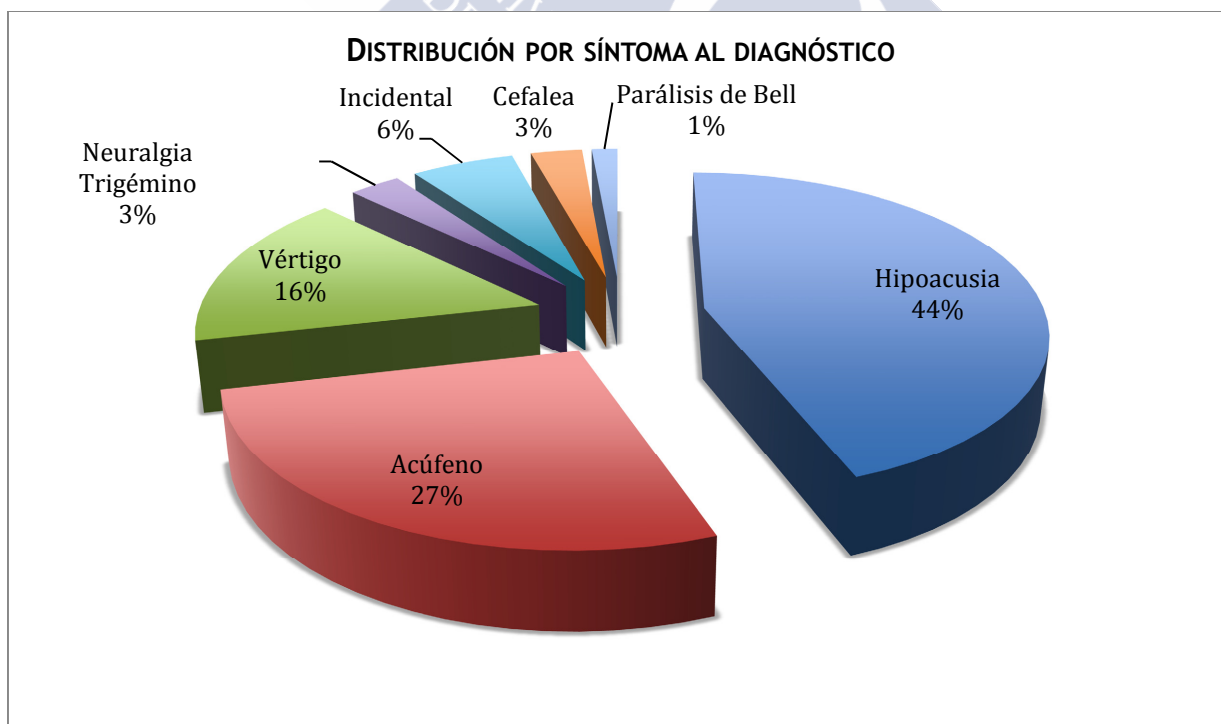


Figura 43. Distribución por primer síntoma.

### 6.3.2 Efectos secundarios de la radiocirugía en el V, VII y VIII pc

De los 70 pacientes, 5 manifestaron alguna alteración trigeminal tanto en disminución sensitiva transitoria, dos casos; como permanente, otros dos y uno de abolición. Al no valorar la transitoria como una afectación permanente, tenemos que 3 de los 70 pacientes tuvieron afectación de su V pc postratamiento, lo que nos indica un 4% del total.

En lo que respecta al VII pc nos interesaba saber si después del tratamiento radioquirúrgico éste se veía afectado en algún grado. Uno de los pacientes no quiso contestar a esta pregunta y 6 habían sido operados previamente por lo que mantenían una afectación del facial, o completa o muy grave por lo que no los incluimos en el estudio porcentual y así de 63 pacientes 7 refirieron algún grado de afectación. Dos de ellos un grado II es decir, leve, debilidad facial obvia, no desfigurante entre los dos lados; presencia de movimientos de la frente, cierre ocular presente, asimetría, fenómeno de Bell presente. Uno describe un grado III, moderado, debilidad facial obvia, desfigurante con la debilidad; sincinesias, sin movimiento de la frente. Cuatro de estos siete refirieron afectación transitoria en su momento con una recuperación “ad integrum”, por lo que al igual que en los resultados del V pc no los incluimos. 3 de 63 nos da un resultado del 5% de afectados tras radiocirugía.

Exponer los resultados del VIII pc es más complejo en su análisis comparativo con otras series por lo que aquí nos limitaremos a expresarlos y en la discusión los valoraremos. Dos pacientes en este caso no quisieron contestar siendo la última de las cuestiones, pero así fue, por lo que en nuestra serie ya partimos de 68. De éstos 19 ya no oían, es decir partían antes del tratamiento de un grado 5 en la clasificación de Gardner-Robertson de la función auditiva<sup>51</sup>. De los 49 restantes apenas 26, un 38% llegó con audición grado 1 ó 2, es decir útil. De éstos 26, tras el tratamiento radioquirúrgico 5 mantuvieron una audición útil, un 19% visto de otra forma el 81% de los que tenían una audición útil la perdieron. Por otro lado, de los 49 que tenía grados 1, 2, 3 ó 4 (oían) antes del tratamiento, 24 mantenían alguno de estos grados. Así que el 49% mantuvieron algo de la audición.





## **DISCUSIÓN**





## 7 DISCUSIÓN

Mucho hemos hablado ya del desarrollo de la radiocirugía en el mundo, nombrando diferentes neurocirujanos que han posibilitado que hoy en día esta técnica sea de uso habitual. A nivel nacional no podemos dejar de citar al Dr. Juan Luis Barcia Salorio pionero español de la radiocirugía. Nacido en Valencia en 1929, mostró gran inquietud por este tratamiento y tras un período de formación e investigación en Colonia y Friburgo para estudiar con Tönnis y Riechert, y finalmente en Uppsala y Estocolmo con Lars Leksell y Larsson respectivamente, vuelve a su Valencia natal en los años de la postguerra. A pesar de las dificultades técnicas y económicas no cejó en su empeño y en el año 1975 realiza su primer tratamiento radioquirúrgico en el Hospital Clínico de su ciudad natal. En 1979 publica el tratamiento de los schwannomas vestibulares gigantes<sup>52</sup>. Con esta publicación comienza el interés a nivel nacional por este procedimiento, siendo considerado como el maestro a seguir por todos los que estamos involucrados con ella.

Desarrolló un equipo de estereotaxia en 1977 a partir del arco centrado en la diana de Leksell, “pero con una característica que le permitía realizar tomografías estereotáxicas para el cálculo directo de las dianas” como nos explica su hijo, Barcia Albacar.

Numerosas publicaciones en las mejores revistas científicas internacionales son parte de su legado escrito. En relación a la técnica radioquirúrgica destacar, *Stereotactic radiosurgery of deeply seated low grade gliomas*, *Stereotactic radiosurgery may be effective in the treatment of idiopathic epilepsy: report on the methods and results in a series of eleven cases*, *Radiosurgical treatment of epilepsy*, *Radiosurgical treatment of huge acoustic neurinomas*, *Radiosurgical treatment of carotid-cavernous fistula*, *Radiosurgical of central pain*, *Electrical inhibition of basal ganglia nuclei in Parkinson's disease: long-term results*, *Radiosurgery in epilepsy and neural plasticity...*

A modo de resumen y como nos esquematiza Gutierrez-Díaz y Bustos en “Schwannomas vestibulares: Tratamiento con radiocirugía estereotáxica<sup>12</sup>” en relación a lo que provoca, los objetivos, las indicaciones y las características del tumor transcribiremos lo que nos dicen a propósito de la radiocirugía en el tratamiento de los Schwannomas vestibulares.

*1.- La irradiación en dosis única provoca:*

Cambios en las estructuras de las células tumorales (ADN, membranas nucleares y celulares, ribosomas, etc.), que impiden la división celular y por tanto el crecimiento tumoral.

Muerte celular y necrosis tisular por los importantes cambios que se producen en la vascularización tumoral, lo que se demuestra por la disminución de la captación de contraste intratumoral en los estudios de RM.

*2.- Los objetivos son:*

Detención del crecimiento tumoral a largo plazo.

Mantenimiento de las funciones neurológicas de las estructuras próximas en seguimientos a largo plazo, por encima de los 12-15 años.

La prevención de aparición de un nuevo déficit neurológico por crecimiento tumoral.

Conseguir la reintegración a la vida social y laboral con mínimas secuelas neurofisiológicas y psicológicas en estos pacientes.

*3.- Las indicaciones son:*

Pacientes de edad avanzada y crecimiento tumoral, o con incremento de la sintomatología neurológica.

Alto riesgo quirúrgico.

Recidiva tumoral tras cirugía previa.

Pacientes con tumores bilaterales o con tumores en el único oído con audición útil.

Pacientes que eligen la radiocirugía como primera opción de tratamiento.

Del total de pacientes de nuestra serie hemos descartado 5 que habían sido sometidos a tratamiento quirúrgico previo con una exéresis tumoral casi completa y por lo tanto no valorable ya que los márgenes en estos casos son difíciles de establecer y por otro lado no se adaptan a la configuración externa para aplicar la fórmula de trabajo. Si hemos aceptado los

que en el intento de operarlos se ha fracasado con sangrados profusos ya iniciales u otras complicaciones, y a los que prácticamente no se les había extirpado un volumen significativo en la imagen por RM.

Como se puede apreciar en la figura 44 correspondiente a la evolución de toda la serie en relación al volumen en el tiempo, no hay una uniformidad de comportamiento en el grupo.

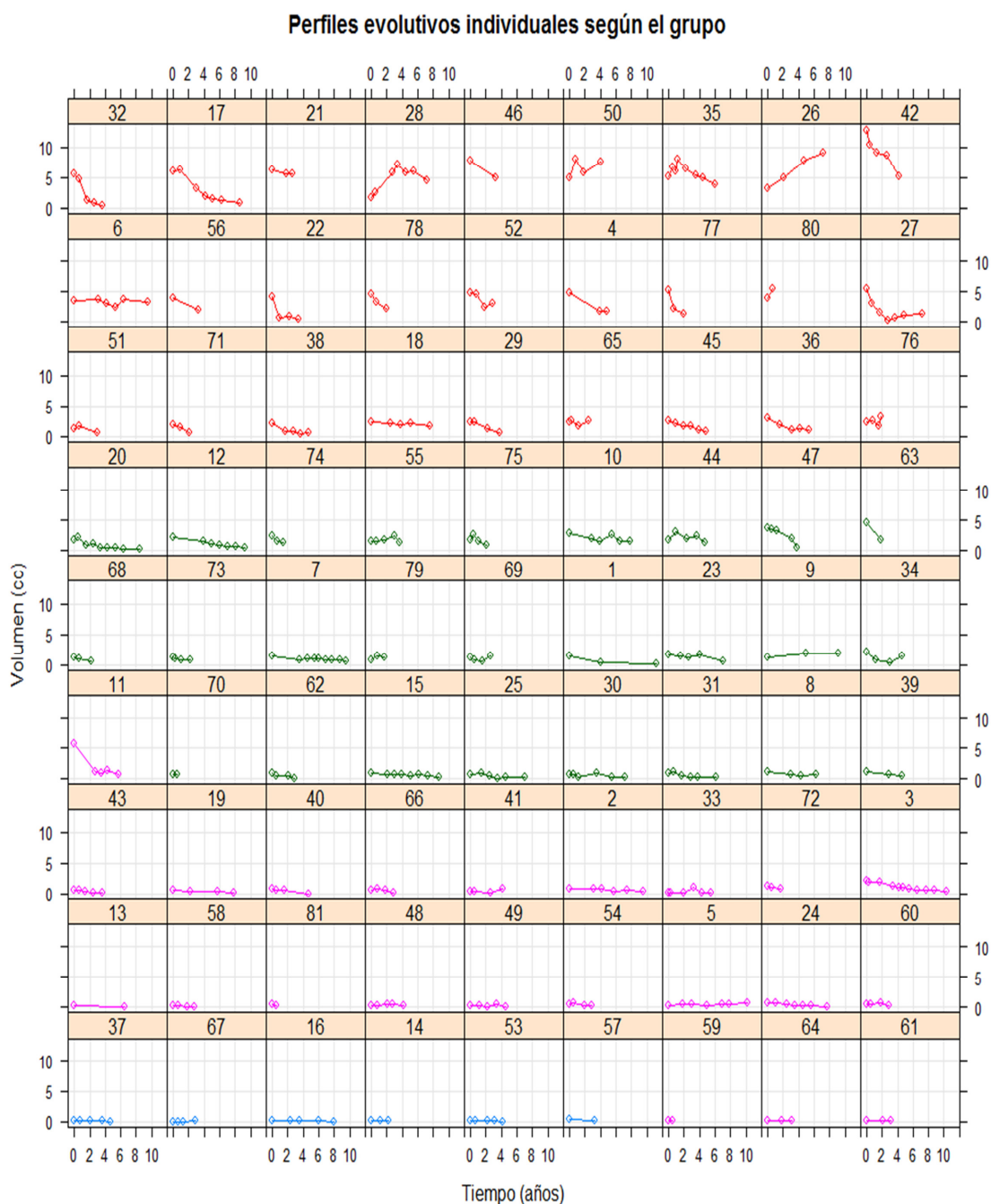


Figura 44. Curvas evolutivas volumen-tiempo.

Sí vemos la tendencia general a disminuir el volumen de la lesión, pero en estadios iniciales tras el tratamiento vemos en algunos casos aumentos de volumen con disminución significativa en el control siguiente por lo que no podemos dar un valor que interpretemos como crecimiento tumoral a pesar de la radiocirugía. No podemos decir que si 2 mm en 1 ó 2 diámetros de lo medido previamente porque no sería una regla con valor general y optamos por valorarlos individualmente. Hasta ahora ninguno de los tumores que han crecido han necesitado de una segunda radiocirugía ni tampoco de descompresión quirúrgica por lo que hasta el día de hoy consideramos que la radiocirugía ha controlado su crecimiento y en el 91% de los casos se ha reducido su volumen.

Los datos clínicos de los pacientes se recogieron por entrevista telefónica. Se descartaron en este caso un total de 28 pacientes por fallecimientos, regreso a país de origen, demencia senil, neurofibromatosis tipo 2, cirugía radical previa,... Nos quedamos con 70 pacientes que como en el resto de publicaciones el síntoma al diagnóstico más frecuente fue la hipoacusia con un 44% del total seguida de acúfenos y vértigo. Estos pacientes procedían de consultas de otorrinolaringólogos, neurólogos, neurocirujanos, y otros. Su seguimiento era según el entender de su especialista de referencia y por lo tanto no había un registro unificado. Así que la única forma de obtener datos concretos y a preguntas iguales fue la de la llamada telefónica personal. Utilizando las escalas ya mencionadas para V, VII y VIII pc los pacientes evaluaban su grado que se trasladaba a la tabla oportuna para su posterior estudio estadístico.

El tiempo de seguimiento de los pacientes sometidos a estudio está comprendido entre el año 2004, fecha del primer caso en este hospital hasta el 2015. Si tenemos en cuenta que al año aproximadamente eran tratados más o menos 10 pacientes pues vemos que hay diez años de seguimiento para los que más y uno para los que menos, sí podemos decir que hay un número significativo con un seguimiento de cinco años o más. Por lo ya comentado aproximadamente el 50% sin embargo hemos de reconocer que aún no es una serie con resultados actuariales a 5, 10 y 15 años como nos gustaría. Pensamos que deben pasar unos años más para dar unos datos a largo plazo. Hoy día este seguimiento no es difícil dado la informatización del registro de historia clínicas.

La interpretación de los resultados comparándolos con las publicaciones existentes en la literatura es francamente difícil, ya que no existe una guía o protocolo común. Sólo recientemente Gutierrez-Díaz<sup>12</sup> nos orienta sobre una serie de datos fundamentales que

ayudarían a validar la eficacia del tratamiento. En otras series<sup>19, 20, 22, 23, 12, 25, 26, 27</sup> ya comentadas, se valora la evolución según las dosis administradas a schwannomas únicos y schwannomas en la neurofibromatosis tipo 2 durante las tres etapas de evolución de la radiocirugía.

En nuestra serie hemos seleccionado pacientes con tumores únicos descartando los pacientes con NF-2, los sometidos a cirugía con exéresis subtotales, y a aquellos que por un motivo u otro su seguimiento por imagen no reunía los criterios de inclusión, y sí, alguno de los de exclusión. De un total de 98 pacientes, para la valoración del efecto de la radiocirugía por imagen, nos quedamos con 81. En estos, el cálculo inicial del volumen lo hemos hecho desde la imagen fusionada de TC y RM volumétrica que tras la administración de contraste nos da una imagen en tres dimensiones en la que observamos formas redondeadas para delimitarlas fácilmente de tejidos cercanos, bordes bien definidos para un diseño apropiado del gradiente de dosis y una buena captación de contraste para la planificación y seguimiento con mediciones sobre resonancia.

El primer volumen nos lo facilita el planificador después de ir delimitando corte a corte el contorno tumoral. Así pudimos relacionarlo con la fórmula  $D_1 \cdot D_2 \cdot D_3 / 2$ , que nos da la posibilidad de relacionarlos con los volúmenes obtenidos tras la obtención de los diámetros mayores en las resonancias de control midiendo los tres en cada uno de los estudios realizados. Los volúmenes resultantes fueron tratados con el programa R para obtener sus aproximaciones y sus proyecciones en el tiempo. Además de su estudio global, los hemos dividido en grados<sup>18</sup> para su estudio por separado. El volumen medio de toda la serie fue de 2,12 cc y por grados de menor a mayor 0.16, 0.75, 1.61 y 4.21 respectivamente. El valor de toda la serie a estudio es un valor real (ya que nos lo da directamente el planificador) y los valores de los grados es el resultante de la aplicación de la fórmula de aproximación. En la figura 45 podemos ver una representación gráfica de los mismos.

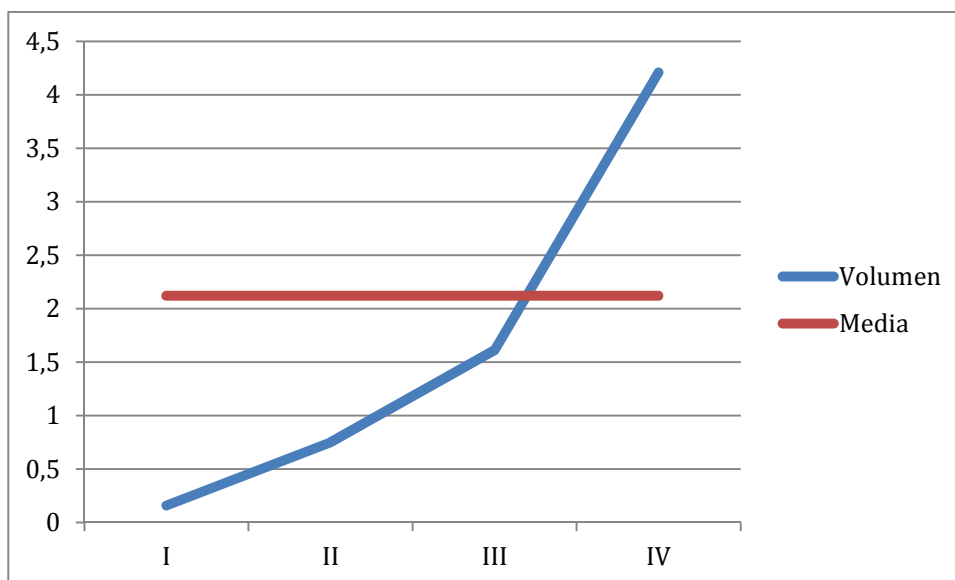


Figura 45. Relación grados y media de volúmenes.

Siendo el grado I, los intracanaliculares, es lógico pensar que su volumen será muy parecido entre ellos y al mismo tiempo pequeño, por la propia configuración anatómica del canalículo. En los otros grados podemos ver que más o menos el volumen se contiene en el II y III y ya se dispara en el IV. Los de mayor volumen son los que también son más numerosos y la curiosidad es que son diagnosticados más tarde a pesar de ser su volumen mayor. Entendemos que en los grados I y II la afectación auditiva es precoz y significativa, por la compresión de la microvascularización y esto lleva al paciente a consultar en estadios iniciales.

Según las dosis administradas en la historia de la radiocirugía hablamos de tres etapas. La primera de inicio en 1969 y hasta la década de los 90, en la que las dosis que se administraban estaban entre los 25 y los 16 Gy. Control del volumen tumoral muy alto, entrono al 98% pero a un coste muy alto también de los pares craneales V, VII y VIII. En los 90, las dosis de prescripción se redujeron hasta 14 Gy obteniendo resultados mejores en la afectación de pares craneales, pero tenemos que matizar diferentes formas de enfocar los resultados de afectación sobretodo del VIII pc. Evidentemente la afectación se relaciona en la tabla de Karpinos, modificada por Arán-Echabe y Gelabert-González (tabla III) para valorar la afectación trigeminal y la de Alicia Bertotti<sup>53</sup> (escala de House y Brackmann) para valorar

la afectación del VII pc (tabla I y Ia). En la figura 46 podemos ver la evolución histórica con valores de la dosis en descenso.

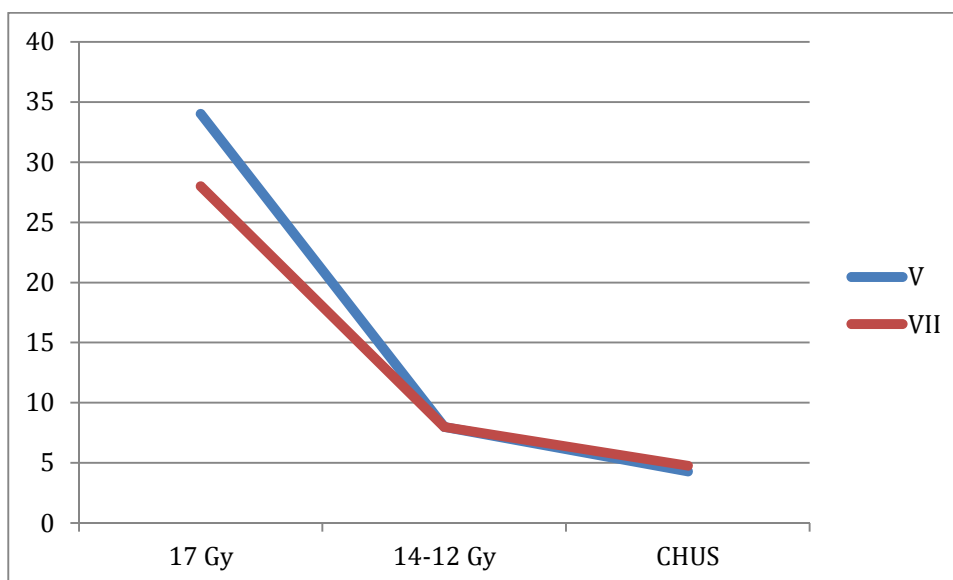


Figura 46. Afectación del V y VII pc en función de la dosis.

Vemos que en el caso del déficit añadido por la radiocirugía en el caso de los pares V y VII está en los valores de las publicaciones de los Centros de referencia. Sin embargo, en el caso del VIII par craneal nuestro valor de afectación es alto y nuestros pacientes en un tanto por ciento elevado pierden audición. Nosotros hemos considerado que la audición útil la establecen los grados I y II de Gardner y Robertson<sup>51</sup> (ver tabla IV) ya que en estos la media de tonos puros y la discriminación del habla es por lo menos del 50%. Si los presentamos como los pacientes que antes de la radiocirugía tenían una audición útil y tras el tratamiento la mantenían, nos quedamos con un 19%. Pero si valoramos en general los pacientes que tienen un empeoramiento independiente del grado al que pasan y sin tener en cuenta los grados 5 que de hecho ya no oyen y por lo tanto no pueden empeorar, nos vamos a un 60%. Y si le damos una vuelta más podemos decir que casi un 50%, conservaron la audición o mantuvieron una audición útil. Si lo resumimos en una figura podemos casi entender que nuestros valores son de la primera etapa (figura 47).



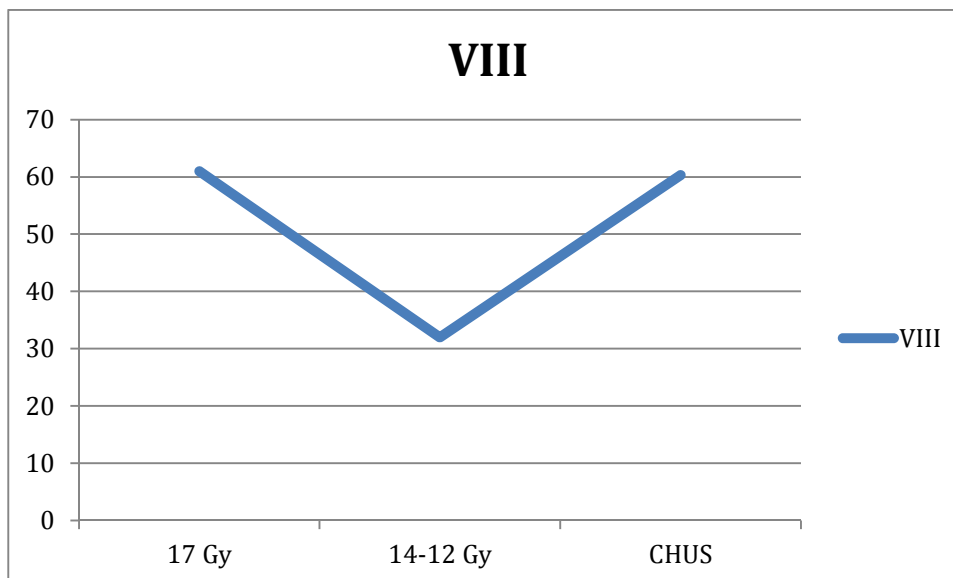


Figura 47. Evolución déficit VIII pc según dosis.

Lunsford<sup>26</sup> en el 2005 publicó que pacientes tratados entre 1991 y 2001 con dosis de 12 a 13 Gy, mantenían los pacientes la función del nervio facial en el 100%, el 96% la función del trigémino y no cambiaba el nivel de audición en un 70% preservando una audición útil en el 78% de los 313 pacientes de la serie. Es verdad que de estos el 84% presentaban un grado I ó II pero aún así nuestros números están muy lejos. Sus dosis son un poco inferiores a las nuestras ya que nosotros presentamos unos valores de 13,7 Gy para el 95% de la dosis total recibida por el tumor (13 de media marginal). Este valor lo hemos adoptado en nuestro estudio ya que es un valor que podemos obtener del planificador para cada paciente (valor exacto) y corresponde a un valor entendemos que más ajustado al total de la dosis recibida por el tumor. Aún así, superior al de Lunsford. Él nos dice también que el control del crecimiento tumoral fue del 98% y sólo operaron a dos pacientes.

En nuestro contexto, serie de número inferior y seguimiento no tan largo en el tiempo, no podemos valorar simplemente que la masa tumoral no crezca en volumen ya que tenemos que aceptar una fase de necrosis intratumoral que deforma los diámetros y provoca mediciones a veces paradójicas en la evolución. Esto se debe a que dependiendo del grado de necrosis y de donde se produce con más intensidad pueden cambiar los valores de los diámetros y dar temporalmente volúmenes mayores a los iniciales. Por esto nosotros valoraremos como control de crecimiento tumoral tras la radiocirugía a los pacientes que no

fue necesario operar para descomprimir áreas anatómicas adyacentes o a los que no fue necesario someter a un segundo tratamiento radioquirúrgico. Nuestro control es del 100% de los pacientes hasta el momento. Aunque en las figuras de representación individual hay curvas evolutivas en ascenso en 7 casos (entendemos que el último valor es superior al inicial) no podemos honestamente creer que esa será su evolución última. Viendo las curvas tanto individualmente por grado como en conjunto valoramos una evolución clara a la disminución del volumen aunque existen valores aislados que pueden tener un error de medición superior a otros y altere de alguna manera a la generalidad de una forma artificial. En la figura 41 que volvemos a reproducir vemos esta tendencia a la baja por grupos. Más evidente en los grados más altos y con mayor número de pacientes.

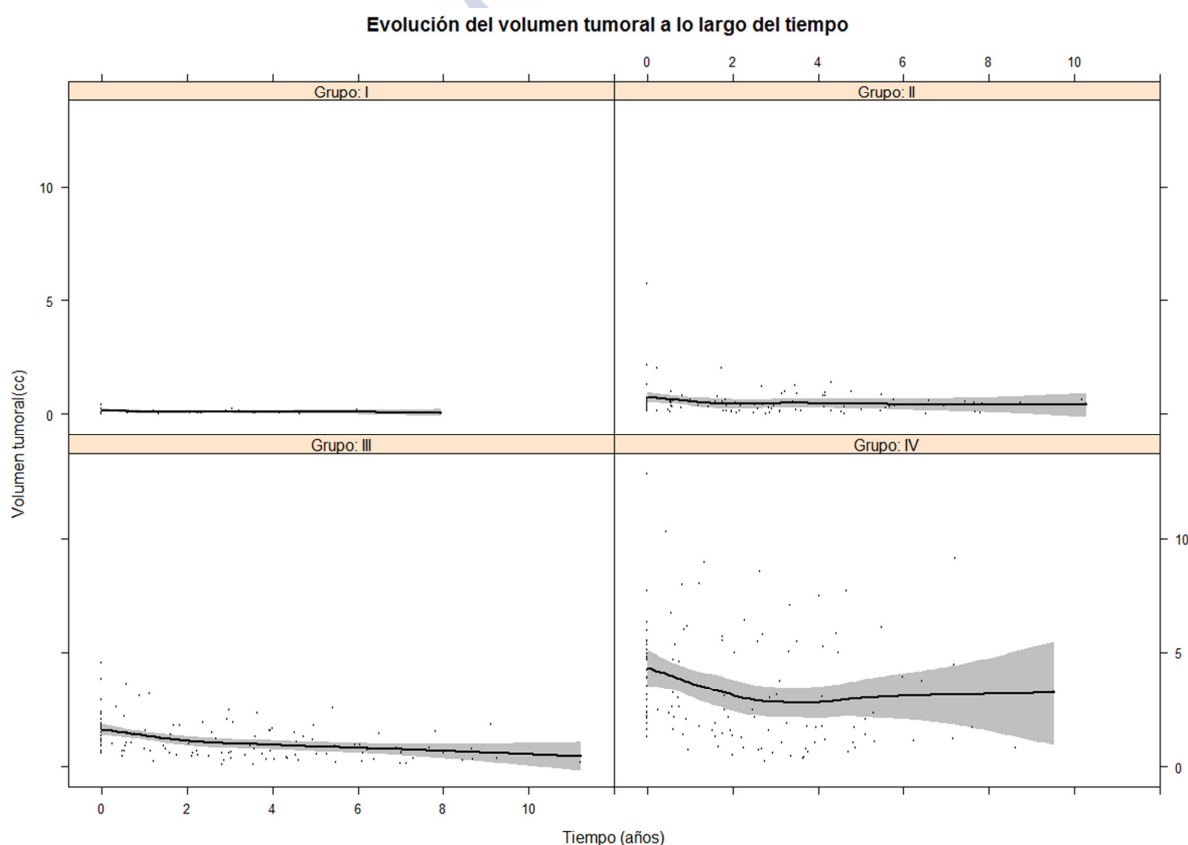


Figura 41. Evolución temporal por grados de Samii.

En la general, (figura 42) aún es más evidente esta evolución favorable.

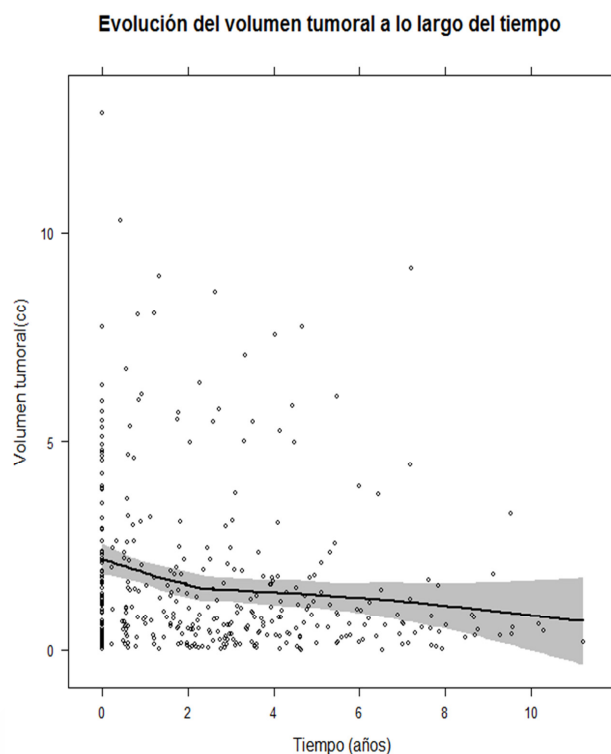


Figura 42. Evolución conjunta en el tiempo.

Así como la radiocirugía es por definición un tratamiento de dosis única, también en esta definición se incluyen los hipofraccionamientos, entre 3 y 5 fracciones. Lo normal sería 1 fracción al día durante una semana. Aunque aún no hay un protocolo óptimo, la radiocirugía estereotáctica fraccionada (dosis altas con más fraccionamientos), podría tener ventajas en schwannomas vestibulares cuando la hipoacusia no es total y es posible que se desarrolle más lentamente que en la dosis única aunque se piensa que a largo plazo ambos porcentajes tienden a igualarse.

El inicio del fraccionamiento de la dosis se data a mediados de los años noventa. Al igual que en las etapas de la radiocirugía aquí también se aplicaron diferentes dosis y fraccionamientos. Combs<sup>54</sup> empieza con dosis de 57,6 Gy en 30 fracciones, Lederman<sup>55</sup> baja a 20 Gy y 5 fracciones y Chang<sup>56</sup> administra dosis entre 18 y 21 Gy en tres fracciones. No hay estudios para valorar los resultados de esta técnica a largo plazo ni en el control del volumen tumoral ni de posibles afectaciones de pares craneales.

En la tabla XIV vemos los resultados del control del volumen tumoral, libre de cirugía y afectación de pares craneales post-RC que nos muestra Gutiérrez-Díaz<sup>12</sup> y a la que nosotros añadimos nuestros resultados para mostrar la comparación de los mismos.

Tabla XIV.

| Dosis               | Control Volumen | Libre de cirugía | V      | VII    | VIII   |
|---------------------|-----------------|------------------|--------|--------|--------|
| >14 Gy<br>(15-20Gy) | 93%             | 98%              | 27-34% | 17-28% | 49-78% |
| 14 Gy               | 87-95%(*)       | 93-98%           | 7-8%   | 5-11%  | 30-63% |
| 12 Gy<br>(11-13 Gy) | 90%             | 98%              | 2,6-5% | 0-1,1% | 27-55% |
| 13,7 Gy(**)         | 91%             | 100%             | 4%     | 5%     | 60%    |

(\*) en volúmenes grandes. (\*\*) 95% de la dosis recibida. Serie Arán-Echabe en rojo.

Es posible que nosotros podamos bajar la dosis ya que en los resultados vemos que el VIII pc a dosis inferiores a 12 Gy su afectación es mucho menor.

En 1894, Sir Charles Ballance extirpó el primer schwannoma vestibular y lo publicó en 1907 en “Some points in the Surgery of the Brain and its Membranes”<sup>57</sup>. A través de una craneotomía suboccipital consigue la extirpación del tumor con el dedo. Incluso describe cómo debe hacerse y en qué posición anatómica a de colocarse éste. El paciente en este caso sobrevivió con una parálisis facial y una anestesia corneal. Teniendo en cuenta que la mortalidad estaba por encima del 80%, todo un éxito. Con los años esta mortalidad disminuyó significativamente y Dandy<sup>58</sup> en 1934 nos dice que su mortalidad era de un 2,4%. Se aceptaba la parálisis facial y la pérdida de audición como consecuencias de la técnica incluso con afectación del V, IX, X y XI pc. Muchas son las publicaciones en los resultados quirúrgicos hasta nuestros días por múltiples neurocirujanos que combinaban abordajes y los clasificaban según tamaño y localización. El desarrollo en la anestesia y los microscopios, imágenes e instrumental quirúrgico así como sistemas de registro intraoperatorio, ha permitido que los riesgos se minimicen y con la experiencia o las anastomosis se consiga un bajo tanto por ciento de afectación del facial, pero cada vez más con los resultados y los riesgos que ofrece la radiocirugía los pacientes e incluso los médicos se decantan por esta técnica dejando la cirugía para los casos en los que el volumen tumoral la indica.





## **CONCLUSIONES**



## 8 CONCLUSIONES

- 1<sup>a</sup>. En nuestra serie, la afectación de los pares craneales en relación al tratamiento radioquirúrgico del SV muestra unos patrones similares a los observados en la literatura siendo para el V pc de un 4%, para el VII pc de un 5% y para el VIII pc de un 60%.
- 2<sup>a</sup>. Dentro de las complicaciones hemos observado a corto plazo una pérdida de audición sin agravamiento de su Tinnitus.
- 3<sup>a</sup>. Como complicación grave hemos observado en una paciente el desarrollo de una neoplasia radioinducida, suceso dentro de los márgenes descritos en la literatura.
- 4<sup>a</sup>. Tras el tratamiento radioquirúrgico hemos observado una necrosis intratumoral progresiva con disminución significativa de las zonas de realce.
- 5<sup>a</sup>. A medio y largo plazo, la tendencia de los volúmenes medios de los cuatro grados evaluados en nuestra serie, ha sido hacia una clara disminución de tamaño, siendo más significativa cuanto mayor es la masa tumoral.
- 6<sup>a</sup>. A pesar de las diferencias de los tumores tratados en los distintos grados, las curvas evolutivas del volumen son muy semejantes en la proyección temporal, lo que nos hace pensar que independientemente del grado la sensibilidad a la radiación es similar.
- 7<sup>a</sup>. Hemos conseguido validar una fórmula matemática para relacionar con una muy alta fiabilidad los volúmenes medidos en las resonancias con los volúmenes obtenidos en el planificador.
- 8<sup>a</sup>. A la vista de los resultados obtenidos, consideramos que la RC es una técnica terapéutica de primera opción para el tratamiento de los SV al conseguirse el control del volumen tumoral en el 100% de los casos según nuestros criterios, con un bajo índice de complicaciones.
- 9<sup>a</sup>. Los buenos resultados obtenidos hasta el momento nos impulsan a mantener nuestra actitud terapéutica y a elaborar un protocolo de unificación para el seguimiento de esta patología.







**ANEXOS**



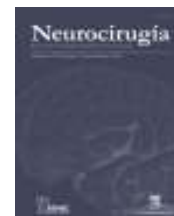
## Anexo I

NEUROCIRUGÍA. 2016;27(1):33-37



## NEUROCIRUGÍA

www.elsevier.es/neurocirugia



## Caso clínico

## Glioma radioinducido secundario a tratamiento radioquirúrgico de un schwannoma del nervio vestibular



Eduardo Arán-Echabe<sup>a,\*</sup>, Luis Cascallar Caneda<sup>b</sup>, Ramón Lobato Busto<sup>c</sup>, Rosa María Reyes Santías<sup>d</sup>, Ana Varela Pazo<sup>b</sup> y Miguel Gelabert-González<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Neurocirugía, Unidad de Radiocirugía, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, La Coruña, España

<sup>b</sup> Servicio de Oncología Radioterápica, Unidad de Radiocirugía, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, La Coruña, España

<sup>c</sup> Servicio de Radiofísica Hospitalaria, Unidad de Radiocirugía, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, La Coruña, España

<sup>d</sup> Servicio de Anatomía Patológica, Unidad de Radiocirugía, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, La Coruña, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

## Historia del artículo:

Recibido el 4 de mayo de 2015

Aceptado el 2 de octubre de 2015

On-line el 3 de diciembre de 2015

## Palabras clave:

Glioma de alto grado

Neoplasia radioinducida

Radiocirugía

Schwannoma del nervio vestibular

## RESUMEN

La radiocirugía estereotáctica constituye sin lugar a dudas un tratamiento de primer orden en una gran variedad de procesos intracraneales, especialmente de naturaleza tumoral, y no está exenta de complicaciones. Actualmente se considera un buen tratamiento para una gran mayoría de schwannomas del nervio vestibular de pequeño y mediano tamaño. Los autores describimos el caso clínico de una mujer de 69 años que desarrolló un glioma de alto grado secundariamente al tratamiento radioquirúrgico de un schwannoma del nervio vestibular. Describimos las características de nuestro caso y realizamos una revisión de la literatura.

© 2015 Sociedad Española de Neurocirugía. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### High-grade glioma after stereotactic radiosurgery for vestibular schwannoma

## A B S T R A C T

Stereotactic radiosurgery undoubtedly represents an important therapeutic procedure for various intracranial pathologies, especially tumours, although they are not entirely complication-free. Radiosurgery have been considered a good management strategy for the majority of small-to-medium size vestibular schwannomas. The authors describe a case of high-grade glioma associated with a previous radiosurgery treatment for a vestibular

## Keywords:

High grade glioma

Radiation-induced neoplasms

Radiosurgery

Vestibular schwannoma

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [eduardo.aran.echabe@sergas.es](mailto:eduardo.aran.echabe@sergas.es) (E. Arán-Echabe).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.neucir.2015.10.002>

1130-1473/© 2015 Sociedad Española de Neurocirugía. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

schwannoma in a 69 year-old woman. A detailed description of these cases is provided, as well as a summary of the related literature.

© 2015 Sociedad Española de Neurocirugía. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

La radiocirugía es una técnica de radioterapia que consiste en la administración de una alta dosis de radiación dirigida empleando un procedimiento estereotáctico sobre una diana determinada<sup>1</sup>. Se trata de un procedimiento ampliamente extendido en el mundo neuroquirúrgico como tratamiento para diversos procesos intracraneales tanto de naturaleza benigna (malformaciones arteriovenosas, meningiomas, schwannomas, etc.) como malignas (metástasis), con una efectividad demostrada, y con un bajo índice de complicaciones y/o efectos secundarios<sup>1,2</sup>.

La aparición de neoplasias tras el tratamiento con radioterapia es una complicación poco habitual, que aparece con una frecuencia que oscila entre el 0,03 y el 0,3% de los casos tratados<sup>2,3</sup>. Por el contrario, el desarrollo de un tumor secundario tras un tratamiento radioquirúrgico es un hecho excepcional con escasas referencias en la literatura<sup>4-6</sup>. Presentamos el caso clínico de una paciente sometida a tratamiento radioquirúrgico de un schwannoma del nervio vestibular que presentó con posterioridad un glioma de alto grado dentro del área de irradiación.

## Caso clínico

Mujer de 69 años ingresada por primera vez en nuestro servicio en el año 2008 por presentar una lesión lítica en la vertiente lateral derecha del clivus que, tras realizarse una biopsia por vía transesfenoidal, fue diagnosticada de un tumor histiocítico de bajo grado de malignidad. En un control de imagen por resonancia magnética (RM) del año 2009 se observa una pequeña lesión a nivel del ángulo pontocerebeloso (APC) izquierdo, indicándose seguimiento por imagen. En julio de 2011 se realizó una nueva RM que mostró crecimiento de la lesión del APC izquierdo que mide 19 mm de diámetro. La tumoración presentaba un área quístico-necrótica central y realce periférico, condicionando una moderada deformidad de la protuberancia y del pedúnculo cerebeloso medio izquierdo (fig. 1A-D).

**Tratamiento:** tras la realización de una resonancia magnética volumétrica y obtención de una tomografía computarizada bajo condiciones estereotácticas y simulación virtual con planificación 3D, se definió un volumen de tratamiento tumoral de 4,53 cc, y mediante una técnica isocéntrica de 9 haces de fotones de 6 MV, estáticos y conformados con micromultilaminas (BrainLab M3, Múnich, Alemania), se le administró una dosis de 13 Gy con cobertura del 95% (fig. 1E-F).

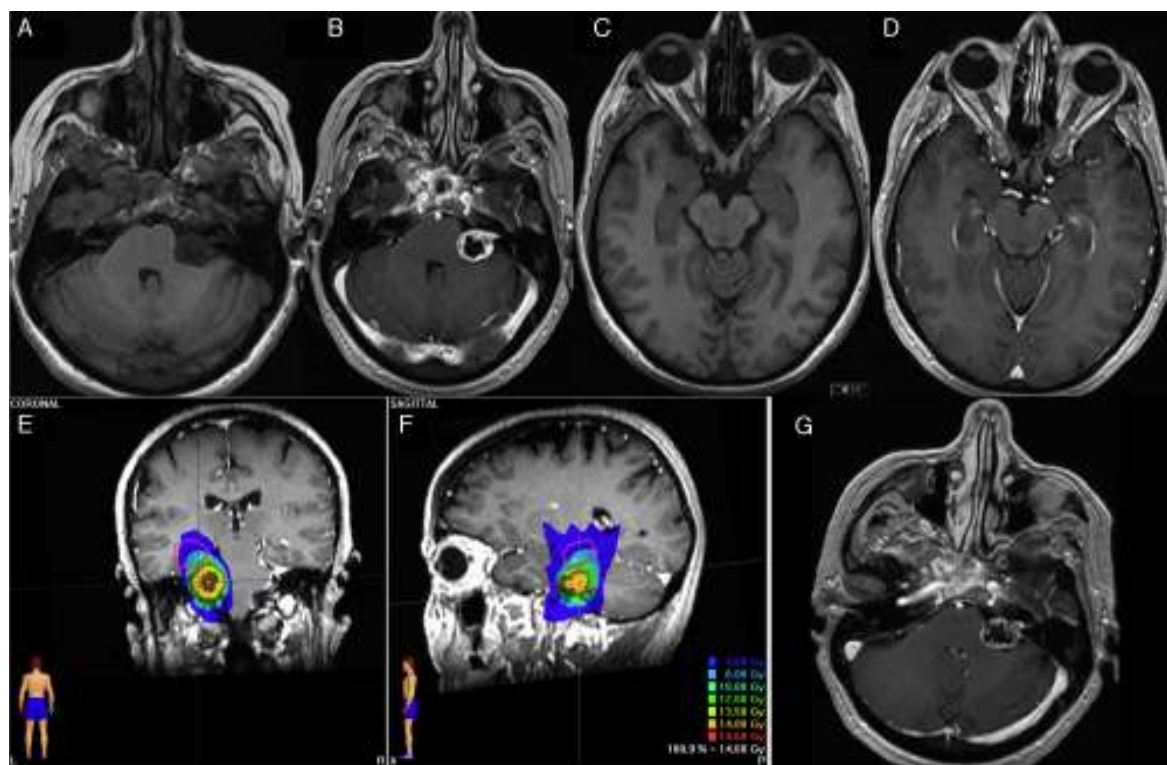
Siguió controles clínicos y de imagen, apreciándose en la RM practicada a los 14 meses del tratamiento un aumento en el área central quístico-necrótica del schwannoma (fig. 1G). En la RM practicada a los 40 meses del tratamiento destacó la aparición de una tumoración heterogénea en lóbulo temporal

izquierdo (fig. 2A-D). Se realizó una craneotomía temporal izquierda con exéresis de más del 80% de una lesión tumoral cuyo estudio histológico mostró un astrocitoma anaplásico (OMS-III) con un Ki67 del 33% (fig. 2E-H). Tras la cirugía recibió tratamiento con temozolamida y radioterapia a una dosis de 61,2 Gy. La paciente falleció a las 33 semanas de la intervención quirúrgica.

## Discusión

Los schwannomas intracraneales son neoplasias benignas que representan alrededor del 8% de todos los tumores del sistema nervioso central (SNC). Pueden localizarse en diferentes compartimentos intracraneales en función del nervio en el que se originan, aunque más del 90% de los casos afectan al nervio vestibular y se sitúan en el APC<sup>7</sup>. El tratamiento de los schwannomas de esta localización es controvertido en cuanto al momento del tratamiento y en elegir la mejor opción terapéutica, planteándose la observación la exéresis microquirúrgica o la radiocirugía estereotáctica cuando su tamaño es <3 cm<sup>8</sup>. La observación clínico-radiológica debe tenerse en cuenta en los schwannomas paucisintomáticos o en los incidentales, ya que muchos de estos tumores no progresan y, cuando lo hacen, su ritmo de crecimiento es muy bajo. Cuando se decide tratamiento, la resección microquirúrgica y la radiocirugía han demostrado un buen control de la lesión, pero sin existir claras diferencias en la calidad de vida de los pacientes<sup>9</sup>. Las complicaciones derivadas del tratamiento de un schwannoma vestibular con radiocirugía incluyen la pseudoprogresión tumoral, las neuropatías del nervio facial y/o del trigémino, el desarrollo de edema cerebeloso, la malignización del schwannoma y la aparición de una neoplasia radioinducida<sup>4,10</sup>.

El efecto carcinogénico de las radiaciones sobre el SNC está sobradamente demostrado y depende de diversos factores, como la dosis recibida por el encéfalo, la edad a la que se realizó la exposición y la existencia de una cierta predisposición hereditaria<sup>11</sup>. Este efecto carcinogénico de la radiación es multifactorial y se basa en el daño inducido sobre el ADN, resultando en una inestabilidad genómica con una sobreexpresión aberrante de los oncogenes activadores o una inactivación de los genes supresores tumorales<sup>5,11</sup>. En la literatura, no se ha podido establecer una dosis mínima de radiación con efecto carcinogénico sobre el cerebro, y dosis tan bajas como 1 Gy se han asociado con un riesgo relativo de entre 1,57 y 8,75 de desarrollar segundos tumores<sup>4</sup>. Los tumores radioinducidos más frecuentes a nivel intracraneal son los meningiomas y los gliomas, aunque también se han descrito sarcomas, hemangioblastomas, etc., y en la mayoría de casos se trata de pacientes que han sido sometidos a radioterapia convencional<sup>2,3</sup>.



**Figura 1 – Resonancia magnética: secuencias T1 sin y con contraste. A-D) Se observa el schwannoma del vestibular izquierdo y ausencia de tumor en el lóbulo temporal. E-F) Planificación del tratamiento fusionado con la RM diagnóstica del glioma. G) RM secuencia T1 con contraste realizada 13 meses después del tratamiento.**

El diagnóstico de neoplasia radioinducida se realiza en base a los criterios propuestos por Cahan et al.<sup>12</sup> en 1948: a) localización en el campo de irradiación del tratamiento previo; b) no estar presente en el momento de la irradiación; c) intervalo de tiempo suficiente entre la irradiación y la aparición de la neoplasia secundaria (habitualmente años); d) histologías diferentes entre ambos tumores, y e) ausencia de enfermedades o condicionantes genéticos predisponentes (neurofibromatosis, síndrome de Li Fraumeni, etc.). Nuestra paciente cumplía estos criterios; se estimó la dosis media y máxima que se le administró a la zona donde desarrolló el tumor glial mediante la fusión de las imágenes de planificación del tratamiento radioquirúrgico y la RM del diagnóstico del tumor, resultando ser de 6,52 y 12,7 Gy, respectivamente

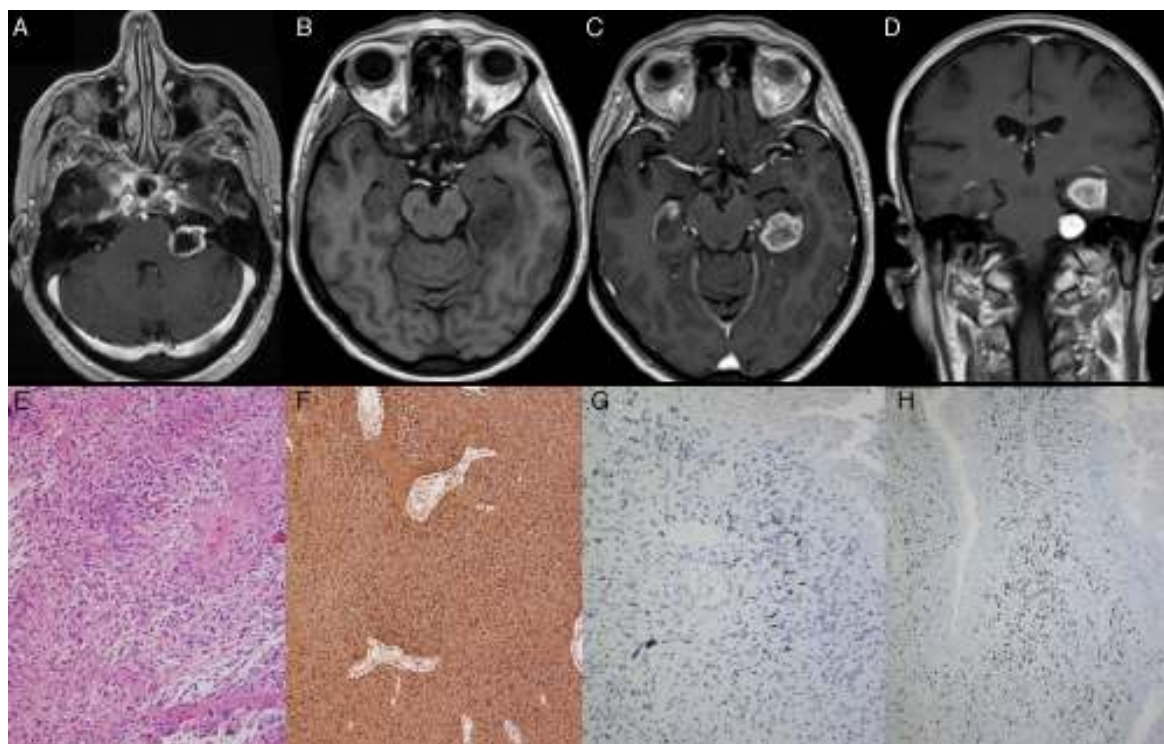
(fig. 1E-F). Aunque no existe un intervalo mínimo definido entre radiación y desarrollo del tumor secundario, muchos autores consideran que este período debe sobrepasar los 5 años. Sin embargo, en la literatura existen numerosos casos en los que este intervalo de tiempo es inferior, por lo que los 40 meses transcurridos en nuestra paciente no debe considerarse un óbice para el diagnóstico de tumor radioinducido. En la amplia revisión de Salvati et al.<sup>13</sup>, en la que se analizan 116 casos de gliomas secundarios a radiación, la latencia media fue de 19,2 años (rango 1-61), observando que en los 4 casos de gliomas radioinducidos secundarios a tratamiento radioquirúrgico este período es significativamente menor que en los casos relacionados con radioterapia convencional.

**Tabla 1 – Tumores radioinducidos en relación con tratamiento radioquirúrgico de schwannomas del vestibular**

| Autores y año                              | Edad-sexo | Dosis administrada | Intervalo | Tumor secundario        |
|--|-----------|--------------------|-----------|-------------------------|
| Shamisa et al. <sup>5</sup> , 2001         | 57-M      | 17 Gy              | 7,5 años  | Glioblastoma multiforme |
| Muracciole et al. <sup>11</sup> , 2004     | 57-V      | 11 Gy              | 7,6 años  | Glioblastoma multiforme |
| Muracciole et al. <sup>11</sup> , 2004     | 64-M      | 13 Gy              | 8,4 años  | Glioblastoma multiforme |
| Balasubramaniam et al. <sup>4</sup> , 2007 | 60-V      | 50 Gy fraccionada  | 9 años    | Glioblastoma multiforme |
| Yang et al. <sup>18</sup> , 2010           | 74-V      | 12,5 Gy            | 6 años    | Sarcoma                 |
| Schmitt et al. <sup>16</sup> , 2011        | 51-V      | 12 Gy              | 7,5 años  | Sarcoma                 |
| Caso actual                                | 69-M      | 13 Gy              | 3,4 años  | Glioma anaplásico       |

Gy: grays; M: mujer; V: varón.





**Figura 2 – Resonancia magnética: secuencias T1 sin y con contraste. Realizada 40 meses después del tratamiento con radiocirugía, muestra el schwannoma del vestibular y la neoplasia temporal izquierda (A-D). Microfotografías correspondientes a astrocitoma extirpado: E) hematoxilina-eosina, 20x; F) proteína gliofibrilar ácida, 20x; G) positividad para P53; H) positividad para Ki67.**

En la revisión de la literatura hemos encontrado 11 casos de neoplasias radioinducidas relacionadas con el tratamiento radioquirúrgico de un schwannoma del nervio vestibular<sup>4,5,11,13-19</sup>, aunque 2 de ellos aportan escasos datos (tabla 1). Los 11 pacientes publicados (5 mujeres y 4 varones [en 2 no consta el sexo]) tenían una edad media de 50,8 años (rango 19-74) y sumaban un total de 12 schwannomas (en un caso bilateral). A destacar que 5 de ellos (45,5%) estaban afectados de neurofibromatosis tipo 2, por lo que es cuestionable su inclusión en esta serie de acuerdo a los criterios de tumor radioinducido propuestos por Cahan et al.<sup>12</sup>. Con relación al tratamiento, en 7 casos se realizó en fracción única, con dosis que oscilaron entre 11 y 17 Gy (media 14,8), y en los otros 2 pacientes (3 schwannomas) fue fraccionada (2 casos no aportan la dosis administrada). El intervalo transcurrido entre tratamiento y diagnóstico del nuevo tumor osciló entre 3 y 10 años (media 7,3), siendo de 9,1 años en los tratados de forma fraccionada y de 7,6 en los tratados en una sola sesión. En 6 de los casos (54,5%) el tumor radioinducido se correspondió con un glioma de alto grado de malignidad.

### Conclusiones

La radiocirugía es una técnica ampliamente utilizada para el tratamiento de los schwannomas del nervio vestibular, con

un bajo índice de efectos secundarios y complicaciones. Aunque el desarrollo de un tumor radioinducido es muy poco frecuente, debe tenerse en cuenta cuando tratamos pacientes jóvenes, y sobre todo en los que presentan una enfermedad genética conocida como neurofibromatosis tipo 2, por existir en estos casos una mayor predisposición a la génesis de nuevos tumores.

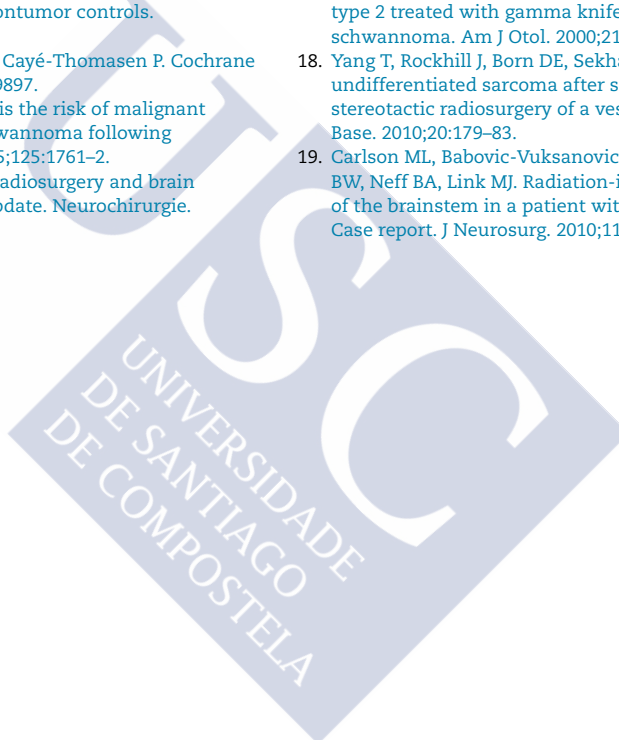
### Conflicto de intereses

Los autores declaramos que no existe ningún conflicto de intereses.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Samblás J. Introducción e historia de la radiocirugía. En: Samblás J, Sallabanda K, Martínez R, Calvo FA, editores. Radiocirugía. Fundamentos, avances tecnológicos, indicaciones y resultados. Madrid: Arán; 2012. p. 23-30.
2. Garbizu JM, Mateo-Sierra O, Pérez-Calvo JM, Iza B, Ruíz-Juretschke F. Tumores craneales radioinducidos: serie clínica y revisión de la literatura. Neurocirugía. 2008;19:332-7.
3. Gelabert-González M, García-Allut A. Tumores craneales radioinducidos. Serie clínica y revisión de la literatura. Neurocirugía. 2008;19:470.

4. Balasubramaniam A, Shannon P, Hodaie M, Laperriere N, Michaels H, Guha A. Glioblastoma multiforme after stereotactic radiotherapy for acoustic neuroma: Case report and review of the literature. *Neuro-oncology*. 2007;9:447-53.
5. Shamisa A, Bance M, Nag S, Tator C, Wong S, Norén G, et al. Glioblastoma multiforme occurring in a patient treated with gamma knife surgery. *J Neurosurg*. 2001;94:816-21.
6. Yoshida K, Ichikawa T, Kurozumi K, Yanai H, Onoda K, Date I. Fatal glioblastomas after Gamma Knife radiosurgery for arteriovenous malformation in a child. *J Clin Neurosci*. 2014;21:1453-5.
7. Gelabert M, Fernández JM, López E. Schwannoma del surco olfatorio. *Neurología*. 2000;16:404-5.
8. Carlson ML, Tveiten OV, Driscoll CL, Goplen FK, Neff BA, Pollock BE, et al. Long-term quality of life in patients with vestibular schwannoma: An international multicenter cross-sectional study comparing microsurgery, stereotactic radiosurgery, observation, and nontumor controls. *J Neurosurg*. 2015;122:833-42.
9. Muzevic D, Legcevic J, Splavski B, Cayé-Thomasen P. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;12:CD009897.
10. Nicolli EA, Ruckenstein M. What is the risk of malignant transformation of vestibular schwannoma following radiosurgery? *Laryngoscope*. 2015;125:1761-2.
11. Muracciole X, Cowen D, Régis J. Radiosurgery and brain radio-induced carcinogenesis: Update. *Neurochirurgie*. 2004;50:414-20.
12. Cahan WG, Woodard HQ, Higinbotham NL, Stewart FW, Coley BL. Sarcoma arising in irradiated bone-report of 11 cases. *Cancer*. 1948;1:3-29.
13. Salvati M, Frati A, Russo N, Caroli E, Polli FM, Minniti G, et al. Radiation-induced gliomas: Report of 10 cases and review of the literature. *Neurosurgery*. 2003;60:60-7.
14. Baser ME, Evans DG, Jackler RK, Sujansky E, Rubenstein A. Neurofibromatosis 2, radiosurgery and malignant nervous system tumours. *Br J Cancer*. 2000;82:998.
15. Rowe J, Grainger A, Walton L, Radatz M, Kemeny A. Safety of radiosurgery applied to conditions with abnormal tumor suppressor genes. *Neurosurgery*. 2007;60:860-4.
16. Schmitt WR, Carlson ML, Giannini C, Driscoll CLW, Link MJ. Radiation-induced sarcoma in a large vestibular schwannoma following stereotactic radiosurgery: Case report. *Neurosurgery*. 2011;68:E840-6.
17. Thomsen J, Mirz F, Wetke R, Astrup J, Bojsen-Møller M, Nielsen E. Intracranial sarcoma in a patient with neurofibromatosis type 2 treated with gamma knife radiosurgery for vestibular schwannoma. *Am J Otol*. 2000;21:364-70.
18. Yang T, Rockhill J, Born DE, Sekhar LN. A case of high-grade undifferentiated sarcoma after surgical resection and stereotactic radiosurgery of a vestibular schwannoma. *Skull Base*. 2010;20:179-83.
19. Carlson ML, Babovic-Vuksanovic D, Messiaen L, Scheithauer BW, Neff BA, Link MJ. Radiation-induced rhabdomyosarcoma of the brainstem in a patient with neurofibromatosis type 2. Case report. *J Neurosurg*. 2010;112:81-7.







## **Anexo II**

### **TRATAMIENTO RADIOQUIRÚRGICO DE LOS SCHWANNOMAS DEL NERVIOS VESTIBULAR. EVOLUCIÓN CLÍNICA Y RADIOLÓGICA**

Investigador: Eduardo Arán Echabe. FEAS de Neurocirugía. Área de Gestión Integrada de Santiago de Compostela.

Tipo de estudio: retrospectivo, descriptivo, observacional.

#### **JUSTIFICACIÓN, DESCRIPCIÓN Y METODOLOGÍA**

##### **INTRODUCCIÓN:**

Los schwannomas del nervio vestibular constituyen alrededor del 8% de todos los procesos expansivos intracraneales (1). Son tumores benignos, de lento crecimiento pero que pueden desencadenar graves síntomas neurológicos conduciendo a la muerte de los individuos debido a la hipertensión intracraneal (1,2). El tratamiento de estas lesiones incluye la resección quirúrgica del tumor, que suele acompañarse de déficits neurológicos que afectan a pares craneales (facial) o el enfoque radioquirúrgico en el cual la lesión no se extirpa pero puede detenerse su crecimiento con estabilización de la clínica del paciente (3).

##### **HIPÓTESIS DE TRABAJO:**

El tratamiento mediante radiocirugía estereotáctica de los schwannomas del vestibular produce una estabilización de la lesión, con cambios significativos en las características de neuroimagen.

##### **OBJETIVOS:**

- 1º. Determinar los cambios clínicos producidos en los pacientes sometidos a radiocirugía para tratamiento de un schwannoma del nervio vestibular.
- 2º Evaluar los cambios de neuroimagen observados tras el tratamiento radioquirúrgico.
- 3º. Analizar la evolución a largo plazo de los schwannomas en función de su tamaño y forma de presentación clínica.

##### **PACIENTES Y MÉTODOS:**

Realizamos un estudio retrospectivo, descriptivo y observacional sobre los pacientes sometidos a tratamiento con radiocirugía estereotáctica en el Hospital Clínico de Santiago de Compostela desde el año 2004.

*Criterios de inclusión:* pacientes sometidos por primera vez a tratamiento con radiocirugía estereotáctica de un schwannomas del nervio vestibular.

*Criterios de exclusión:* pacientes tratados previamente con radiocirugía o tratados de otros tumores cerebrales o pacientes en los que no se pueda realizar un seguimiento clínico correcto.

Se revisarán en las historias clínicas:

- a) Características demográficas de los pacientes.
- b) Sintomatología y tiempo de evolución.
- c) Exploración clínica con especial referencia a las alteraciones auditivas y valoración del nervio facial empleando la escala de House-Brackmann (4).
  - I. Audiometría.
  - II. Potenciales evocados auditivos.
- d) Pruebas de neuroimagen: TC y RM sobre esta última se determinará: localización, tamaño del tumor, las características de imagen. El tamaño tumoral se determinará empleando las clasificaciones de Koos (5) y de Sammi (5).
- e) Parámetros radioquirúrgicos:
  - I. Volumen de la lesión.
  - II. PTV.
  - III. Dosis máxima y mínima.
  - IV. Dosis de cobertura del 95%.
  - V. Número de haces empleados.
- f) Seguimiento clínico.
- g) Seguimiento radiológico, analizando sobre RM: variaciones de tamaño, cambios en la captación de contraste.

Cálculo de pacientes para analizar: 80.

El tamaño de la muestra viene determinado por el número de pacientes tratados con esta técnica y con un seguimiento clínico-radiológico superior a 1 año.

*Análisis estadístico:* se realizará una base de datos para el estudio estadístico de los mismos.

Las variables cualitativas se indicarán en valores absolutos y relativos (frecuencias) y las cuantitativas por la media, desviación estándar, media así como valores mínimo y máximo.

Las variables cuantitativas con distribución normal se evaluarán usando el test de Kolgomorov-Smirnov. El test de Fisher se empleará para comparar los diferentes grupos. Para

las variables cuantitativas se empleará el test t de Student y el test de Mann-Whitney. El nivel de significación estadística se establecerá en  $p < 0.5$ .

#### ASPECTOS ÉTICOS:

1. Se trata de un estudio observacional y descriptivo basado en la revisión de historias clínicas.
2. No es posible la obtención de un consentimiento informado de los pacientes, dado el tipo de estudio y por la dispersión geográfica de los pacientes ya que la Unidad de Radiocirugía es de Referencia Autonómica. Además alguno de los paciente incluidos posiblemente han fallecido.
3. Se respetará estrictamente la LOPD 15/1999 así como la Ley de Historias Clínicas en lo que respeta a la disociación de los datos del estudio y de los datos de carácter personal de los pacientes.

#### Referencias.

1. Hassepass F, Bulla SB, Aschendorff A, Maler W. Vestibular schwannoma: part I: epidemiology and diagnostics. HNO 2012; 60: 837-46.
2. Kondziolka D, Mousavi SH, Kano H et al. The newly diagnosed vestibular schwannoma: radiosurgery, resection, or observation?. Neurosurg Focus 2012; 33: 3.
3. Yomo S, Carron R, Thomassin JM et al. Longitudinal analysis of hearing before and after radiosurgery for vestibular schwannoma. Neurosurgery 2012; 117: 877-85.
4. House JW, Brackmann DE. Facial nerve grading system. Otolaryngol Head Neck Surg 1985; 93: 146-7.
5. Koos WT, Matula C, levy D et al. Microsurgery versus radiosurgery in the treatment of small, acoustic neurinomas. Acta Neurochirurg Sup(Wien) 1995; 63\_73-80.
6. Sammi M, Matthies C. Management of 1000 vestibular schwannomas (acoustic neuromas): surgical management and results with an emphasis on complications and how to avoid them. Neurosurgery 1997; 40: 11-23.

## COMPROMISO DO INVESTIGADOR PRINCIPAL

D. EDUARDO ARÁN ECHABE

Servizo: NEUROCIRURXÍA

Centro: AREA DE XESTIÓN INTEGRADA DE SANTIAGO

Fai constar:

- ✓ Que coñece o protocolo do estudo

Título: TRATAMENTO RADIOCIRÚRXICO DOS SCHWANNOMAS DO NERVO VESTIBULAR. EVOLUCIÓN CLÍNICA E RADIOLÓXICA

- ✓ Que o devandito estudo respecta as normas éticas aplicábeis a este tipo de estudos de investigación
- ✓ Que participará como investigador principal no mesmo
- ✓ Que conta cos recursos materiais e humanos necesarios para levar a cabo o estudo, sen que isto interfira coa realización doutros estudos nin coas outras tarefas profesionais asignadas
- ✓ Que se compromete a cumprir o protocolo presentado e aprobado polo Comité Ético de Investigación Clínica de Galiza en todos os seus puntos, así como as sucesivas modificacións autorizadas por este último
- ✓ Que respectará as normas éticas e legais aplicábeis, en particular a Declaración de Helsinki e o Convenio de Oviedo e seguirá as Normas de Boa Práctica en investigación en seres humanos na súa realización

En Santiago de Compostela, a 15 de Xaneiro de 2013.

Asdo. Eduardo Arán Echabe.



XUNTA DE GALICIA  
CONSELLERÍA DE SANIDADE  
Secretaría Xeral

CEIC de Galicia  
Edificio Administrativo de San Lázaro  
15781 SANTIAGO DE COMPOSTELA  
Teléfono: 881 546425  
www.sergas.es/ceic



## CARTA DE PRESENTACIÓN DA DOCUMENTACIÓN AO COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DE GALIZA

D/Dna. EDUARDO ARAN ECHABE

Con teléfono de contacto: 981 950 331 e correo-e:  
eduardo.aran.echabe@sergas.es

Dirección postal: Servizo de Neurocirurxía, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, A Choupana s/n, 15706. Santiago de Compostela.

SOLICITA a avaliación por parte do Comité de:

- Protocolo **novo** de investigación
- Resposta ás aclaracións** solicitadas polo Comité
- Modificación** do protocolo

**Do estudo:**

Título: TRATAMENTO RADIOQUIRÚRXICO DOS SCHWANNOMAS DO NERVO VESTIBULAR.

**Investigador/a Principal:** Eduardo Arán Echabe

**Promotor:**

Comercial:

Non comercial  (confirma que cumpre os requisitos para a exención de taxas segundo o art. 57 da Lei 16/2008, de 23 de decembro, de presupostos xerais da Comunidade Autónoma de Galicia para o ano 2009. DOGA de 31 de decembro de 2008)

Código:

Versión:

Tipo de estudo:

- Ensaio clínico con medicamentos**
- Ensaio clínico con produtos sanitarios**
- EPA-SP** (estudo post-autorización con medicamentos seguimento prospectivo)
- Outros estudos non incluídos nas categorías anteriores**

CEIC de Referencia:

- Listado de centros\* de Galicia cos seus investigadores correspondentes

\* Deberá existir polo menos un investigador responsable en cada centro onde se pretendan recrutar pacientes ou se obteñan mostras biolóxicas de orixe humano ou rexistros que conteñan datos de carácter persoal.

Xunto achégase a documentación necesaria en base aos requisitos que figuran na web do CEIC de Galicia.

En Santiago de Compostela a 15 de Xaneiro de 2013.

**PRESIDENTE DO CEIC DE GALICIA**





## **BIBLIOGRAFÍA**





## 10 BIBLIOGRAFÍA

1. Balance C. Some points in the surgery of the brain and it's membranes. London, Mac Millan&Co. 1907. pp. 276.
2. Ramsden RT. Annansdale's case, one hundred years of a brilliant surgical result, the first recorded. Stekers JMCR, Stekers O (editors). Acoustic Neuroma and Skull Base Surgery. Amsterdam, New York, Kugler publications. 1996. pp. 7-10.
3. Tallam EM, Harner SG, Beatty CW. Does the distribution of Schwann cells correlate with the observed occurrence of acoustic neuromas?. Am J Otol. 14: 131-134, 1993.
4. National Institutes of Health Consensus Development Conference: Acoustic Neuroma: Consensus Statement. NIH Consens Dev Conf Consens Statement. Bethesda, MD: Public Health Service. U.S. Department of Health and Human Services. Vol. 9, 1991.
5. Eldridge R, Parry D. Summary: Vestibular Schwannoma (Acoustic Neuroma) Consensus Development Conference. Neurosurgery. 30: 962-964, 1992.
6. Greenberg MS. Handbook of neurosurgery. 5.<sup>a</sup> ed. Cap 14. Acoustic neuroma. Stuttgart: Thieme. 2001. pp. 411-419.
7. Westerberg BD, Jia W, Akagami R, y cols. Association of JNK & P-JNK expression with tumor vascularity in vestibular schwannomas: analysis of 121 cases. García-Ibáñez E, Tram Ba Huy P (editors). Proceedings of the 5th International Conference on Vestibular Schwannomas and other CPA lesions. 2007. pp. 7-11.
8. Bederson J B, von Ammon K, Wichmann W W y cols. Conservative Treatment of Patients with Acoustic Tumors. Neurosurgery 28: 646-651,1991.
9. Pollock B E, Lunsford L D, Flickinger J C y cols. Vestibular Schwannoma Management. Part I. Failed Microsurgery and the Role of Delayed Stereotactic Radiosurgery. J Neurosurg. 89: 944-948, 1998.

10. Sughrue ME, Yang I, Aranda D, y cols. The natural history of untreated sporadic vestibular schwannomas: a comprehensive review of hearing outcomes. *J Neurosurg.* 112: 163-167, 2010.
11. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, y cols. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one or three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet.* 363 (9422): 1665-1672, 2004.
12. Gutiérrez-Díaz JA, Bustos Pérez de Salcedo JC. Schwannomas vestibulares: Tratamiento con radiocirugía estereotáxica. En: Samblás J, Sallabanda K, Martínez R y cols. *Radiocirugía. Fundamentos, avances tecnológicos, indicaciones y resultados.* Madrid. Arán Ediciones S. L. pp: 175-192, 2012.
13. G. Plans Ahicart, J.J. Acebes Martín, A. Torres Díaz y A. Aparicio Caballero. Tumores de la fosa posterior. Cap 19. Schwannomas de la fosa posterior. Barcelona. P. Permanyer. 2009. pp. 179-189.
14. Harner S G, Laws E R. Clinical Findings in Patients with Acoustic Neuromas. *Mayo Clin Proc.* 58: 721-728, 1983.
15. House W F, Brackmann D E. Facial Nerve Grading System. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 93:184-193, 1985.
16. Okazaki H. *Fundamentals of Neuropathology.* New York. Igaku-Shoin. 1989.
17. Al-Gamadi S, Black MJ, Lafond G. Extracranial head and neck schwannomas. *J Otolaryngol.* 21: 186-188, 1992.
18. Matthies C, Samii M, Krebs S. Management of acoustic neuromas: Radiological features in 202 cases. Their value for diagnosis and their predictive importance. *Neurosurgery.* 40:469-481, 1997.
19. Noren G, Greitz D, Hirsch A, Lax I. Gamma Knife surgery in acoustic tumours. *Acta Neurochir.* 58(suppl):104-107, 1993.

20. Kondziolka D, Lunsford LD, Mc Laughlin MR, y cols. Long-term outcomes after radiosurgery for acoustic neuromas. *N Engl J Med.* 339 (20):1426-1433, 1998.
21. Friedman WA, Bova FJ. The University of Florida radiosurgery system. *Surg Neurol.* 32:c334-342, 1989.
22. Kondziolka D, Subach BR, Lunsford LD, y cols. Outcomes after gamma knife radiosurgery in solitary acoustic tumors and neurofibromatosis type 2. *Neurosurg Focus.* 5(3):e2, 1998.
23. Hasegawa T, Kida Y, Kobayashi T, y cols. Long-term outcomes in patients with vestibular schwannomas treated using Gamma Knife surgery: 10-year follow-up. *J Neurosurg.* 102:10-16, 2005.
24. Pollock BE. Management of vestibular schwannomas that enlarge after stereotactic radiosurgery: treatment recommendations based on a 15 year experience. *Neurosurgery* 58(2):241-248, 2006.
25. Flickinger JC, Kondziolka D, Niranjan A, y cols. Results of acoustic neuroma radiosurgery: an analysis of 5 years experience using current methods. *J Neurosurg.* 94:1-6, 2001.
26. Lunsford LD, Niranjan A, Flickinger JC, y cols. Radiosurgery of vestibular schwannomas: summary of experience in 829 cases. *J Neurosurg.* 102(suppl.):195-199, 2005.
27. Chopra R, Kondziolka D, Niranjan A, y cols. Long-term follow-up of acoustic schwannoma radiosurgery with marginal tumor doses of 12 to 13 Gy. *Int J Radiation Oncology Biol Phys.* 68(3):845-851, 2007.
28. Podgorsak EB, Pike GB, Pla M, y cols. Radiosurgery with photon beams: physical aspects and adequacy of linear accelerators. *Radiother Oncol.* 17:349-358, 1990.
29. Betti OO, Derchinsky VE. Hyperselective encephalic irradiation with linear accelerator. *Acta Neurochir Suppl (Wien).* 33:385-390, 1984.

30. Colombo F, Benedetti A, Pozza F, y cols. External stereotactic irradiation by linear accelerator. *Neurosurgery*. 16:154-160, 1985.
31. Lutz W, Winston KR, Maleki N. A system for stereotactic radiosurgery with linear accelerator. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 14:373-381, 1988.
32. Colombo F. Linear accelerator radiosurgery. A Clinical experience. *J. Neurosurg Sci.*; 33:123-125, 1989.
33. Sánchez-Reyes Fernández A. Aceleradores Lineales. En: Samblás J, Sallabanda K, Martínez R y cols. Editores. *Radiocirugía. Fundamentos, avances tecnológicos, indicaciones y resultados*. Madrid. Arán Ediciones S. L. pp: 115-123, 2012.
34. O'Connor MM, Mayberg MR. Effects of Radiation on Cerebral Vasculature: A Review. *Neurosurgery* 46: 138-151, 2000.
35. Garbizu JM, Mateo-Sierra O, Pérez-Calvo JM, y cols. Tumores craneales radioinducidos: serie clínica y revisión de la literatura. *Neurocirugía*. 19:332-337, 2008.
36. Gelabert-González M, García-Allut A. Tumores craneales radioinducidos. Serie clínica y revisión de la literatura. *Neurocirugía*. 19:470, 2008.
37. Balasubramaniam A, Shannon P, Hodaie M, y cols. Glioblastoma multiforme after stereotactic radiotherapy for acoustic neuroma: Case report and review of the literatura. *Neuro-oncology*. 9:447-453, 2007.
38. Shamisa A, Bance M, Nag S, y cols. Glioblastoma multiforme occurring in a patient treated with gamma knife surgery. *J Neurosurg*. 94:816-821, 2001.
39. Yoshida K, Ichikawa T, Kurozumi K, y cols. Fatal glioblastoma after Gamma Knife radiosurgery for arteriovenous malformation in a child. *J Clin Neurosci*. 21:1453-1455, 2014.
40. Arán-Echabe E, Cascallar Caneda L, Lobato Busto R, y cols. Glioma radioinducido secundario a tratamiento radioquirúrgico de un schwannoma del nervio vestibular. *Neurocirugía*. 27(1): 33-37, 2016.

41. Martínez-Rumbo R, Gelabert-González M. Biografía. Francisco Reyes Oliveros. Barcelona,1992-Santiago de Compostela, 2008. En: Gelabert-González M, Lema-Bouzas M (editores). Pasado y presente de la Neurocirugía. Santiago de Compostela. Servicio de publicaciones de la USC. pp. 15-21, 2009.
42. Gelabert M. Profesor Reyes Oliveros. Neurocirugía. 3: 4-5, 1992.
43. Prim J. Los primeros neurocirujanos. 2007. Barcelona. Ediciones Bellaterra.
44. González-Darder JM, Pseudo-Martinez JV, Feliu-Tatay R, y cols. Neurosurgical treatment of acoustic neuromas without indication for radiosurgery. Neurocirugía 15(5): 439-446, 2004.
45. Linskey ME, Lunsford LD, Flickinger JC. Neuroimaging of acoustic nerve sheath tumors after stereotaxic radiosurgery. AJNR Am J Neuroradiol 12(6): 1165-1175, 1991.
46. Sarkar, Deepayan Lattice: Multivariate Data Visualization with R. Springer, New York. 2008. ISBN 978-0-387-75968-5.
47. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, 2015.
48. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. Lancet, i: 307-310, 1986.
49. Lehnert B. BlandAltmanLeh: Plots (Slightly Extended) Bland-Altman Plots. R package version 0.3.1. 2015. <https://CRAN.R-project.org/package=BlandAltmanLeh>
50. Karpinos M, Teh BS, Zeck O, y cols. Treatment of acoustic neuroma: stereotactic radiosurgery vs. microsurgery. Int J Radiat Oncol Biol Phys 54(5): 1410-1421, 2002.
51. Gardner G, Robertson JH. Hearing preservation in unilateral acoustic neuroma surgery. Ann Otol Rhinol Laryngol 97(1): 55-66, 1988.
52. Barcia Albacar JA. Juan Barcia Salorio y el desarrollo de la radiocirugía. En: Samblás J, Sallabanda K, Martínez R y cols. Editores. Radiocirugía. Fundamentos, avances tecnológicos, indicaciones y resultados. Madrid. Arán Ediciones, S.L. pp. 31-32, 2012.

53. Bertotti AC, Streit B. Parálisis Faciales. Diagnóstico y tratamiento médico-kinésico. Buenos Aires. Librería Akadia Editorial. pp. 110, 2007.
54. Combs SE, Volk S, Shultz-Ertner D y cols. Management of acoustic neuromas with fractionated stereotacticradiotherapy (FSRT): long-term results in 106 patients treated in a single institution. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 63: 71-81, 2005.
55. Lederman G, Lowry J, Wertheim S y cols. Acoustic neuroma: potential benefits of fractionated stereotactic radiosurgery. *Stereotact Funct Neurosurg* 69: 175-82, 1997.
56. Chang SD, Gibbs IC, Sakamoto GT y cols. Staged stereotactic irradiation for acoustic neuroma. *Neurosurgery* 56(6): 1254-1261, 2005.
57. Ballance CA: Some Points in the Surgery of the Brain and its Membranes. Macmillan, London. 1907.
58. Dandy WE: Results of removal of acoustic tumors by the unilateral approach. *Arch Surg* 42:1026. 1941.

