



VNIVERSITAT  
DE VALÈNCIA

FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGÍA

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA

---

## TESIS DOCTORAL

# MANEJO ACTUAL DEL SCHWANNOMA VESTIBULAR CON RADIACIONES: EXPERIENCIA DEL IVO

---

**Autor Licenciado en Medicina y Cirugía:**  
**Leoncio Alfonso Arribas Alpuente**

**Directores:**

**Dr. Pedro Roldán Badia**

**Dr. Estanislao Arana Fernández de Moya**

**Valencia, 2012**



**Los directores de Tesis:**

- **Dr. Pedro Roldán Badía**, doctor en Medicina, profesor titular de Cirugía, médico adjunto del servicio de Neurocirugía del Hospital Clínico Universitario de Valencia.

- **Dr. Estanislao Arana Fernández de Moya**, doctor en Medicina y médico adjunto del servicio de Radiología del Hospital IVO de Valencia.

Certifican: Que bajo su dirección **Leoncio Alfonso Arribas Alpuente**, ha realizado la presente Tesis Doctoral, titulada: “  
Manejo actual del Schwannoma Vestibular con radiaciones.  
Experiencia del IVO.”

Dicha Tesis se encuentra en condiciones de ser defendida ante el Tribunal correspondiente, con el fin de optar al Grado académico de Doctor en Medicina,

Valencia, 10 de diciembre de 2012

Dr. Pedro Roldán Badía

Dr. E. Arana Fernández de Moya



A Rosa y nuestros hijos Adrián, Jorge y Mar,  
*leit motiv* de mi vida...

A mis padres, hermanos y toda mi familia, por su apoyo y cariño...

A mi tío Leo, al que debo entre otras muchas cosas el nombre...

A mis amigos, por los buenos ratos que pasamos juntos....



## **AGRADECIMIENTOS**

A la Dirección de la Fundación IVO, por su confianza y apuesta en la Radiocirugía, tanto en su inicio en 1.996 con el Dr. M. Llombart, como con el actual Director D. M. Llombart Fuertes.

A todos los compañeros del Servicio de Oncología Radioterápica del IVO, por su afecto y esfuerzo diario, sin ellos hubiera sido imposible realizar esta Tesis. A la Dra. Marisa Chust, mi principal apoyo médico en este campo. A Maripa Quilis que coordina la importante labor de Enfermería. A Raquel Navarro que siempre está ahí. A Mari Luz Morales y Vicenta Valero, por su trabajo callado y eficaz.

Al Servicio de Radiofísica y Radioprotección, encabezado por Vicente Crispín Contreras, compañeros de viaje desde hace muchos años en el mundo de las radiaciones.

A los neurocirujanos, comenzando con el Profesor Dr. Juan Luis Barcia Salorio, quien nos inició en la Radiocirugía, enseñándonos el camino a seguir. Al Dr. Sos, y al Dr. Antonio Menéndez con quien comparto esta tarea.

A los radiólogos en general, representados por el Dr. Pepe Cervera y la Dra. A. Marhuenda por su apoyo incondicional.

A los ORL del IVO dirigidos por el Dr. Bosco Vendrell, los del Hospital Dr. Peset con el Dr. J. Dalmau, y los del Hospital de la Plana con la Dra. M. Faubel, con quienes comparto pacientes, amistad y confianza .

A los cirujanos torácicos, por su apoyo moral e informático.

A los directores de Tesis, Dr. Pedro Roldán y al Dr. Estanis Arana por su implicación y estímulo continuo.

A los pacientes, que todos los días nos enseñan algo nuevo.





## INDICE

1.-INTRODUCCION .....	1
1.1.- DEFINICIÓN DE RADIOCIRUGÍA (RC).....	1
1.2.- RECUERDO HISTÓRICO .....	2
1.3.- PRINCIPIOS FÍSICOS DE LA RADIOCIRUGÍA .....	4
1.3.1.- Fuentes de radiación en Radiocirugía .....	4
1.3.2.- Interacción /ionización de los fotones con la materia .....	6
1.3.3.- Energía y dosis de radiación.....	7
1.4.- TECNICAS DE RADIOCIRUGÍA .....	8
1.5.- RADIOBIOLOGIA DE LA RADIOCIRUGÍA .....	9
1.6.-ANATOMÍA DE LA CISTERNA CEREBELO PONTINA (CCP) Y DEL CONDUCTO AUDITIVO INTERNO (CAI).....	12
1.7.- TERMINOLOGÍA DE NEURINOMA DEL ACÚSTICO Versus SCHWANNOMA VESTIBULAR.....	13
1.8.- DATOS EPIDEMIOLÓGICOS.....	15
1.9.- PATOGENIA.....	16
1.10.- ANATOMÍA PATOLÓGICA .....	18
1.11.- HISTORIA NATURAL.....	19
1.12.- DIAGNÓSTICO DE SV .....	20
1.13.- TRATAMIENTO DEL SV .....	22
1.13.1.- Evidencia Científica. Generalidades.....	22
1.13.2.- Objetivos del tratamiento. Tipos .....	23
1.13.3.- Observación.....	25
1.13.4.- Microcirugía (MC).....	26
1.13.5.- Tratamiento con radiaciones.....	30
1.13.5.1.- Introducción: Tipos. ....	30
1.13.5.2.- Radiocirugía: Indicaciones, resultados y dosis. ....	32
1.13.5.4.- Fracaso local y complicaciones del tratamiento con radiaciones.....	36
1.13.5.5.- Seguimiento tras tratamiento con radiaciones: Evolución de la imagen del SV.....	42
1.13.6.- Tratamiento sistémico del SV relacionado con la NF2. ....	44
1.14.- TRATAMIENTOS DE LAS RECAÍDAS.....	45
1.15.- MÉTODOS DE MEDIDA DEL TAMAÑO Y VOLUMEN DEL SV.....	45
1.16.- JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO .....	46
1.17.- HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	47
1.18.- OBJETIVOS .....	47
1.18.1.- Objetivos primarios.....	47
1.18.2.- Objetivos secundarios .....	47
2.- METODOLOGÍA.....	49
2.1.- FUENTE DE PACIENTES.....	49
2.2.- CRITERIOS DE SELECCIÓN DE PACIENTES.....	50
2.3.- VARIABLES.....	51
2.3.1.- Variables dependientes relacionadas con el tumor y su evolución: Procedimiento de obtención del volumen tumoral. ....	51
2.3.2.- Variables independientes explicativas: Grupos de pacientes por tecnología utilizada. ....	56
2.4.- PROCEDIMIENTO DEL TRATAMIENTO DE RC.....	58
2.5.- PROCEDIMIENTO DE RT ESTEREOTÁXICA FRACCIONADA.....	63
2.6.- SEGUIMIENTO EFECTUADO .....	65

2.7.- CONTROL DE CALIDAD DE LOS PROCEDIMIENTOS.....	65
2.8.- ANALISIS ESTADÍSTICO .....	71
3.- RESULTADOS Y DESARROLLO ARGUMENTAL.....	75
3.1.- LIMITACIONES DEL ESTUDIO .....	75
3.2.- RECLUTAMIENTO Y SEGUIMIENTO .....	75
3.3.- CARACTERÍSTICAS BASALES.....	77
3.4.- CARACTERÍSTICAS DE LA RADIOCIRUGÍA.....	79
3.4.1.- Secuencia realizada.....	79
3.4.2.- Datos técnicos de la RC.....	79
3.5.- MODELO MATEMÁTICO DE LA FÓRMULA DEL VOLUMEN TUMORAL .....	82
3.6.- CONTROL LOCAL .....	84
3.7.- COMPLICACIONES AGUDAS.....	88
3.8.- COMPLICACIONES CRONICAS .....	89
3.9.- EVOLUCION RADIOLOGICA .....	97
3.10.- VARIACIONES DEL VOLUMEN TUMORAL TRAS EL TRATAMIENTO .....	99
3.11.- SEGUNDOS TUMORES EXTRACEREBRALES .....	101
3.12.- ESTUDIO COMPARATIVO CON LA MICROCIRUGÍA .....	102
3.13.- CURVAS DE SUPERVIVENCIA/ PROBABILIDAD .....	104
3.13.1.- Curvas de supervivencia/probabilidad de control local.....	104
3.13.2.- Curvas de supervivencia/probabilidad de complicaciones	105
3.13.3.- Curvas de supervivencia/probabilidad de exitus por tumor .....	107
4.- CONCLUSIONES.....	109
4.1.- SUGERENCIAS Y FUTUROS DESARROLLOS.....	111
5.- BIBLIOGRAFÍA .....	113
6.-ANEXO I .....	123
7.- ANEXO II.....	133

<b>LISTA DE ABREVIATURAS Y SIGLAS</b>	
<b>SV</b>	Schwannoma vestibular
<b>RC</b>	Radiocirugía
<b>RTEF</b>	Radioterapia estereotáxica fraccionada
<b>TC</b>	Tomografía computarizada
<b>RM</b>	Resonancia magnética
<b>MAV</b>	Malformación arterio-venosa
<b>NF-2</b>	Neurofibromatosis
<b>CAI</b>	Conducto auditivo interno
<b>HB</b>	Clasificación de House -Brackmann (afectación del nervio facial)
<b>GR</b>	Clasificación de Gardner Robertson (afectación del n. coclear)
<b>MC</b>	Microcirugía
<b>GK</b>	Unidad Gamma Knife
<b>AL</b>	Unidad Acelerador lineal de electrones
<b>OAR</b>	Órganos de riesgo, en la planificación de la RC
<b>PTV</b>	Volumen blanco o diana planificado, volumen al que deseamos darle una dosis radical de radiación
<b>IC</b>	Intracanalicular



## LISTA DE TABLAS

TABLA 1.- DISTRIBUCIÓN DE LOS DIFERENTES NERVIOS DENTRO DEL CAI.	13
TABLA 2.- FUNCIÓN DEL NERVIO FACIAL, SEGÚN LA ESCALA HOUSE-BRACKMANN	52
TABLA 3.- FUNCIÓN DEL N. TRIGÉMINO, CLASIFICACIÓN DE KARPINOS	52
TABLA 4.- CLASIFICACIÓN DE GARDNER-ROBERTSON(GR) DE LA FUNCIÓN AUDITIVA	53
TABLA 5.- FUNCIÓN DEL N. AUDITIVO DE LA ACADEMIA AMERICANA DE OTOLARINGOLOGÍA AAO-HNS	53
TABLA 6.- DIFERENCIAS DEL PROCEDIMIENTO DE RC ENTRE LAS DOS ETAPAS	61
TABLA 7.- DIFERENCIAS ENTRE LA RC Y LA RTEF EMPLEADAS EN EL IVO	64
TABLA 8.- PRESENTACIÓN CLÍNICA DEL SV CON RESPECTO A LA BIBLIOGRAFÍA	79
TABLA 9.- DOSIS AL MARGEN UTILIZADA EN RC	80
TABLA 10.- ISODOSIS DE TRATAMIENTO UTILIZADA EN FUNCIÓN DE LA ETAPA.	81
TABLA 11.- RESULTADOS DEL ESTUDIO BLAND ALTMAN DE LAS DIFERENTES ECUACIONES TEÓRICAS	83
TABLA 12.- CONTROL LOCAL RADIOLÓGICO Y CLÍNICO	85
TABLA 13.- COMPLICACIONES AGUDAS	89
TABLA 14.- COMPLICACIONES CRÓNICAS DEL FACIAL Y DEL TRIGÉMINO	92
TABLA 15.- GRADO DE AUDICIÓN PREVIO AL TRATAMIENTO CON RADIACIONES	93
TABLA 16.- PERDIDA DE LA AUDICIÓN POR ETAPAS	94
TABLA 17.- COMPLICACIONES TIPO QUISTE E HIDROCEFALIA DE LA RC	95
TABLA 18.- RESUMEN DE LAS COMPLICACIONES CRÓNICAS POR ETAPAS	95
TABLA 19.- EVOLUCIÓN RADIOLÓGICA DE LOS TUMORES QUE CRECEN DE TAMAÑO EN LA RM, SEGÚN LA CLASIFICACIÓN DE POLLOCK	98
TABLA 20.- COMPARACIÓN ENTRE LA MICROCIRUGÍA Y LOS RESULTADOS DEL ESTUDIO	103
TABLA 21.- REGRESIÓN COX CONTROL LOCAL, ( POLLOCK-3).	104
TABLA 22.- REGRESIÓN COX PARA COMPLICACIONES CRÓNICAS	106
TABLA 23.- REGRESIÓN COX DEL N. FACIAL Y DEL N. TRIGÉMINO	107
TABLA 24.- REGRESIÓN COX EXITUS POR SV.	108
TABLA 25.- ESTADIOS DE JACKLER DEL SCHWANNOMA VESTIBULAR	125
TABLA 26.-CLASIFICACIÓN DE MATTHIES Y SAMII DE LOS SV	125
TABLA 27.- ESTUDIOS Y RESULTADOS DE RC EN EL SV.	126
TABLA 28.-RESULTADOS DE CONTROL LOCAL RADIOLÓGICO CON RC.	127
TABLA 29.- RESULTADOS Y COMPLICACIONES DE LA RT ESTEREOTÁXICA FRACCIONADA.	127
TABLA 30.-CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES EN FUNCIÓN DE LA ETAPA DE TRATAMIENTO.	128
TABLA 31.- CARACTERÍSTICAS TECNOLÓGICAS DE LAS DIFERENTES ETAPAS DE LA RC.	130



## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1.-DISTRIBUCIÓN DE LOS NERVIOS EN EL CAI.	13
FIGURA 2.-IMAGEN MICROSCÓPICA DE UN SV, CON PATRÓN DE CRECIMIENTO ANTONI A Y B.	18
FIGURA 3.- IMAGEN DE SV EN RM SECUENCIA T2 CISS (IZDA) Y TC CON CONTRASTE(DER).	22
FIGURA 4.- RECLUTAMIENTO DE LOS PACIENTES DE LA SERIE.	49
FIGURA 5.- DIMENSIONES DEL MODELO MIXTO CILINDRO + ESFERA.	55
FIGURA 6.- GUÍA DE ESTEREOTÁXIA BARCIA-SALORIO (IZQDA) Y LEKSELL(DER).	57
FIGURA 7.- MARCO DE ESTEREOTÁXIA BRAINLAB.	57
FIGURA 8.- DEFINICIÓN DE PTV Y OAR.	59
FIGURA 9.- SECUENCIA DEL PROCEDIMIENTO DE RC.	61
FIGURA 10.- COLIMADORES CÓNICOS DE 3D LINE®.	62
FIGURA 11.- COLIMADORES CÓNICOS 3D LINE INSTALADOS EN EL AL SATURNO 42 DEL IVO.	62
FIGURA 12.- MICROCOLIMADOR MULTILÁMINAS MARCA BRAINLAB®(IZDA) ACOPLADO AL A. LINEAL ONCOR DE SIEMENS (DER) DURANTE UN TRATAMIENTO DE RC DE LA 2ª FASE.	62
FIGURA 13.- MARCO REPOSICIONABLE PARA RTEF Y SISTEMA DE LOCALIZACIÓN DE LA MARCA BRAINLAB.	63
FIGURA 14.- DISPOSITIVOS DE RADIACIÓN CON AL SATURNO 42(IZDA), NOVALIS DE BRAINLAB (CENTRO) Y VARIAN (DER).	66
FIGURA 15 .- DISPOSITIVOS DE LOCALIZACIÓN E INMOVILIZACIÓN BRACIA SALORIOA (IZDA) Y BRAINLAB (CENTRO Y DER).	66
FIGURA 16.-MANIQUÍES CON TARGET PROBLEMA.	66
FIGURA 17.- DIFERENTES MODALIDADES DE IMAGEN PARA LOCALIZACIÓN.	67
FIGURA 18.-TEST DE COMPROBACIÓN DEL ISOCENTRO DE WINSTON LUTZ.	68
FIGURA 19.-COLOCACIÓN DEL PACIENTE EN EL AL.	68
FIGURA 20.-VERIFICACIÓN DEL ISOCENTRO DE TRATAMIENTO RESPECTO AL DE PLANIFICACIÓN EN UNA TOMOGRAFÍA DE MEGAVOLTAJE.	69
FIGURA 21.- VERIFICACIÓN DOSIMÉTRICA DEL SISTEMA DE PLANIFICACIÓN.	70
FIGURA 22.-POBLACIÓN DE LA SERIE EN FUNCIÓN DE LA ETAPA DE TRATAMIENTO.	76
FIGURA 23.-RECLUTAMIENTO DE PACIENTES A LO LARGO DE LOS AÑOS DEL ESTUDIO.	76
FIGURA 24.- BLAND-ALTMAN PARA EL MODELO CILINDRO Y ESFERA.	82
FIGURA 25.-BLAND-ALTMAN PARA EL MODELO MIXTO 1.	83
FIGURA 26.-EVOLUCIÓN DEL TAMAÑO TUMORAL, SEGÚN LA CLASIFICACIÓN DE KOOS INICIAL	100
FIGURA 27.- EVOLUCIÓN DEL TAMAÑO TUMORAL EN FUNCIÓN DEL VOLUMEN INICIAL.	101
FIGURA 28.- CURVA DE SUPERVIVENCIA DE CONTROL LOCAL GLOBAL Y POR ETAPAS.	104
FIGURA 29.- CURVAS COMPLICACIONES GLOBAL Y POR ETAPAS.	105
FIGURA 30.- CURVAS DE COMPLICACIONES DEL FACIAL (IZQ) Y TRIGÉMINO (DER).	106
FIGURA 31.- CURVAS DE EXITUS POR CAUSA TUMORAL, GLOBAL Y POR ETAPAS.	108
FIGURA 32.-HOJA DE EXCEL PARA CÁLCULO DEL VOLUMEN DEL SV, UTILIZANDO LA FÓRMULA MATEMÁTICA VALIDADA EN EL TRABAJO.	131





## 1.-INTRODUCCION

### 1.1.- DEFINICIÓN DE RADIOCIRUGÍA (RC)

La palabra estereotaxia, deriva del latín stereo: tridimensional y taxis: posicionamiento. La localización estereotáctica, es una técnica neuroquirúrgica, capaz de lograr la localización y abordaje de cualquier punto o volumen intracraneal mediante un sistema de coordenadas x, y, z. Se consigue, a través de un dispositivo colocado en la cabeza del paciente, guiado por imágenes de tomografía computarizada (TC), resonancia magnética (RM), angiografía, o tomografía por emisión de positrones (PET).

El término radiocirugía estereotáctica fue definido por primera vez por el neurocirujano sueco Lars Leksell en 1951, como *la administración de una única y alta dosis de radiación a un pequeño y críticamente localizado volumen intracraneal a través del cráneo intacto, en condiciones estereotácticas*<sup>1</sup>. En la reunión en 2006 de las directivas de ASTRO (Sociedad Americana de Oncología Radioterápica), de AANS (Asociación Americana de Neurocirujanos) y el Comité ejecutivo del Congreso de Neurocirujanos (CNS), aprobaron la nueva definición de la radiocirugía estereotáctica, como: *la disciplina que utiliza radiación ionizante externa, para inactivar o erradicar un volumen blanco definido en la cabeza o en la médula, sin necesidad de realizar una incisión. El volumen blanco es definido con imágenes de alta resolución estereotácticas. Para asegurar el control de calidad del paciente, el procedimiento implica a un equipo multidisciplinario formado por un neurocirujano, oncólogo radioterápico y un físico médico. La RC es realizada bien en sesión única, utilizando un marco que aporta la inmovilización necesaria además, permite acoplar un sistema de coordenadas cartesianas con el que podemos definir el volumen a irradiar pudiendo administrar la dosis, en una o hasta un máximo de cinco sesiones*<sup>2,3</sup>

La tecnología que se utiliza para realizar la RC incluye acelerador lineal de electrones, acelerador de haces de partículas y unidades con multifuentes de Co-60. Para mejorar la precisión del proceso, se pueden utilizar sistemas robóticos y de imagen en tiempo real.<sup>2</sup>

## 1.2.- RECUERDO HISTÓRICO

El primer dispositivo diseñado para intervenciones quirúrgicas experimentales en estructuras profundas del cerebro, fue desarrollado en estudios animales por sir Víctor A.H. Horsley y Robert H. Clarke en 1908.

En la década de los 1940, Ernest A. Spiegel y Henry T Wycis, presentaron un sistema similar para localizar volúmenes dentro del cerebro humano. Su sistema, similar al de Horsley y Clark, con un diseño rectangular que utilizaba coordenadas cartesianas en un marco de referencia ortogonal, representó un avance considerable en la localización de volúmenes intracraneales. En 1952 publicaron el atlas *Stereoencephalotomy*, dando coordenadas de las estructuras cerebrales con referencia al sistema intracraneal. De esta manera se podían localizar áreas de interés cerebral que no podían ser visualizadas por los procedimientos radiológicos existentes. Surge así, la primera aplicación de la esterotáxia en el tratamiento de la corea de Huntington, provocando una lesión a nivel del globus pallidus medial. Posteriormente, se utilizó, para tratamientos de epilepsia, dolor intratable, otros trastornos de movimiento y la evacuación de tumores quísticos.

En 1949 Lars Leksell, presentó un aparato de estereotáxia con un diseño innovador, más versátil, que situó el volumen blanco en el centro de un arco semicircular, eliminando, de esta manera, la necesidad de cálculos trigonométricos para las trayectorias en ángulo. Permitía, la alteración de la trayectoria a lo largo del arco, sin necesidad de recalcular las coordenadas del blanco. Asimismo, introdujo el uso de tornillos para fijar la base del marco al cráneo, incrementando la precisión global del sistema<sup>4</sup>. Gracias a esta precisión, postula, que estrechos haces de radiación interseccionando en un punto común, pueden ser utilizadas para administrar una gran dosis de energía en un volumen escogido del cerebro. Leksell usó un dispositivo estereotáctico al que había acoplado un aparato de ortovoltaje capaz de ir rotando dentro de unos arcos alrededor de la cabeza del paciente, situando el volumen blanco en el centro del haz de rayos X, utilizando diferentes entradas del haz de fotones de 300 kV, para el tratamiento del ganglio de Gasser en pacientes con neuralgia de trigémino<sup>5</sup>. Posteriormente desarrolla, junto con Georg Noren, un prototipo utilizando múltiples fuentes fijas de Co-60, (inicialmente 179), dispuestas en un colimador semiesférico bautizado como *stralkniven* (*gamma knife* (GK) en inglés, anglicismo por el que se conoce en

España). Instalándola en 1967 en el Hospital Sophiahemmet de Suecia, iniciando tratamientos de craneofaringioma, adenoma hipofisario y dolor intratable, en 1969.

De una manera paralela en USA, Ernest Lawrence profesor de la Universidad de California de Berkeley, inventó el ciclotrón aparato que producía partículas pesadas como protones, e iones de Helio, por lo que recibió el premio Nobel en 1929. En la década de los 50, su hermano John, inició las investigaciones para utilizar estas partículas en tumores hipofisarios y para tratar el dolor en pacientes con cáncer de mama metastático refractario. Los primeros 30 pacientes se trataron utilizando el principio del pico de Bragg de los protones, posteriormente se trataron utilizando haces de iones de helio. Raymond Kjellberg, neurocirujano del Hospital General de Harvard (Massachusetts), tras una estancia en Estocolmo, en 1959 encabezó la utilización de los protones utilizando el pico de Bragg en una amplia serie de MAV (malformaciones arterio-venosas) y de tumores hipofisarios<sup>6</sup>.

En los 80, se evidencia un incremento del desarrollo de las técnicas estereotácticas en todo el mundo, Fabrikant y colaboradores inician en Berkeley tratamientos con haces de iones de helio en las MAV.<sup>6,7</sup>

En esos años, el profesor Juan Luis Barcia Salorio de la Universidad de Valencia, tras una estancia en el H. Karolinska de Estocolmo con el profesor Leksell, desarrolla en Valencia su técnica conjuntamente con los servicios de Oncología radioterápica y Radiofísica del Hospital Clínico de Valencia. Usando un marco de estereotáxia propio, utilizando la energía del aparato de Telecobaltoterapia (Theratron 780) con técnica de campos cruzados, acoplado el colimador al marco de estereotáxia y conectando este a otro colimador ensamblado a su vez al cabezal de la Unidad de Cobaltoterapia<sup>8</sup>.

En 1982 Betti y Derenchinsky, trabajando conjuntamente en Buenos Aires y Paris, así como Colombo en Vicenza (Italia), desarrollan en sus respectivos países, proyectos de RC, utilizando fotones obtenidos en el Acelerador lineal de electrones.

Con la aparición de la Tomografía computarizada (TC), desarrollada por sir Godfrey Hounsfield y Allan Cormick en los 70, (Premio Nobel de Medicina en 1979), la RC tuvo su primer gran impulso, que ha continuado posteriormente, con los grandes avances del diagnóstico por imagen sobre todo con la RM.

### 1.3.- PRINCIPIOS FÍSICOS DE LA RADIOCIRUGÍA

En RC, se utiliza radiación ionizante de alta energía, como tratamiento de lesiones intracraneales.

#### 1.3.1.- Fuentes de radiación en Radiocirugía

Radiación ionizante es cualquier radiación electromagnética (fotones) o partículas radiactivas capaz de producir iones, bien de una manera directa o indirecta al atravesar la materia. Las radiaciones ionizantes utilizadas en RC son:

A) *Partículas, protones o iones de Helio*. Los protones son partículas positivas cargadas que se localizan en el núcleo de un átomo. Se obtienen inyectando átomos de hidrógeno en aceleradores de partículas como los ciclotrones y los sincrotrones. Estos aceleradores de partículas tienen un precio elevado lo que justifica el bajo número existente en el mundo.

Una vez dentro del ciclotrón/sincrotón, los protones, gracias a campos magnéticos y eléctricos son acelerados, describiendo trayectorias circulares en el mismo ganando energía en cada revolución. La dosis de energía depositada por los protones al principio de su recorrido, es pequeña, posteriormente alcanza su máximo antes de caer prácticamente a cero. La profundidad en la cual deposita su máximo de energía se llama pico de Bragg, este pico es proporcional a la energía del haz. El rango habitual de energías de protones usadas en RC oscila desde 70 a 150 MeV (con un pico de Bragg entre 4 cm y 15 cm), con 230 MeV, el máximo se sitúa a 33 cm. La principal ventaja de este depósito de dosis, reside en que detrás del pico, la dosis es prácticamente cero, protegiéndose así, los tejidos que se encuentran detrás de ese pico máximo de radiación.

B) *Fotones*. Definidos como paquetes discretos de energía electromagnética, son los más utilizados en RC. En función de su origen distinguimos:

- Radiación gamma si proceden de fuentes radiactivas, principalmente cobalto-60 (Co-60). El Co-60, es un isótopo radioactivo producido artificialmente por exposición natural del cobalto 59 estable (no radioactivo) en un reactor nuclear. El Co-60 es inestable, decae a níquel 60 no radioactivo. Un isótopo radioactivo, es un átomo con un núcleo inestable, que intenta

alcanzar la estabilidad a través de un proceso de desintegración radiactiva denominado *radioactive decay* -decaimiento radiactivo-, emitiendo radiación ionizante en forma de partículas alfa, beta o partículas gamma. Cuando el Co-60 sufre el decaimiento radiactivo, emite partículas beta y dos radiaciones gamma, una de 1,17 MeV de energía y otra de 1,33 MeV. La unidad MeV megaelectrón voltio, es la unidad de energía de partículas, equivale a un millón de electronvoltios. Un electronvoltio equivale a la energía adquirida por un electrón al trasladarse, en el vacío, entre dos puntos con una diferencia de potencial de 1 voltio. Su valor es  $1,6 \cdot 10^{-19}$  julios, su símbolo es eV. La energía efectiva de la GK es algo menor de 1,25 MeV (media de 1,17 y 1,33 MeV).

Una de las grandes ventajas de esta forma de radiación para su uso clínico, radica en la estabilidad de la tasa de dosis absorbida de los haces de radiación utilizados, lo que facilita su control de calidad.

Por el contrario, presenta inconvenientes, como son: un corto periodo de semidesintegración (tiempo en el que su actividad radiactiva se reduce a la mitad) de 5,26 años, siendo necesario aumentar los tiempos de tratamiento casi al doble del inicio de su instalación, siendo necesario su cambio por otra fuente de mayor actividad, para evitar tiempos de tratamiento prolongados. Este cambio de fuentes radiactivas, genera residuos radiactivos, con los problemas de transporte y almacenamiento derivados. Otro de sus inconvenientes son los problemas de radioprotección, tanto del personal sanitario como no sanitario<sup>9</sup>.

- RX de alta energía, si procede de aceleradores lineales (AL). Los aceleradores lineales de electrones, son las máquinas de producción de fotones de uso médico más extendidas a nivel mundial, utilizadas de una manera casi exclusiva en el tratamiento de las enfermedades neoplásicas por los oncólogos radioterápicos. La gran diferencia con la radiación gamma de las fuentes radiactivas, es que no utilizan material radiactivo, su funcionamiento, se basa en la generación de electrones por

emisión termoiónica que son acelerados en la sección aceleradora. Esta sección está formada por muchas cavidades resonantes de radiofrecuencia con forma cilíndrica, que permite a las partículas cargadas pasar de una a otra, provocando la aceleración de dicho electrón. Los pulsos de electrones, pasan por un campo magnético que los gira 270 grados, dirigiéndolos sin frenarlos obteniendo así electrones de una determinada energía, o bien frenándolos contra un blanco de tungsteno o de oro, obteniendo entonces rayos X (denominados RX de frenado *bremsstrahlung*) o fotones de alta energía. Para RC utilizaremos fundamentalmente los fotones o RX de 6 MV.

### **1.3.2.- Interacción /ionización de los fotones con la materia**

La radiación, bien procedente del núcleo del material radiactivo (Co-60), o bien de los RX de frenado del AL, se deposita a través de interacciones entre el haz de radiación y los tejidos irradiados, actuando sobre el ADN de núcleo celular, rompiendo el mismo, provocando la muerte celular.

Las tres formas por las cuales un fotón interacciona/ioniza con la materia/tejido son: por efecto fotoeléctrico, por efecto dispersión Compton y por producción de pares. Estos tres mecanismos ocurren en más del 99 % de las interacciones entre los fotones y la materia, la probabilidad de que ocurra uno u otro depende de la energía del fotón y del material donde interactúa.

- Absorción por efecto fotoeléctrico (FT). El fotón de RX se absorbe por el tejido, perdiendo toda su energía, desplazando a un electrón de una capa del átomo. Por lo que el átomo queda ionizado, este átomo vuelve a su posición neutra emitiendo un rayo X, característico de cada átomo. La energía cinética transferida al electrón desplazado es la misma que la del fotón incidente menos la energía que une el electrón al núcleo. Este efecto FT ocurre predominantemente para bajas energías de fotones (< 0,5 MeV) y para materiales con alto número atómico, siendo poco relevante para la radioterapia profunda en general y para la radiocirugía en particular.

- Efecto Compton. El fotón de RX choca contra un electrón, lo desplaza de su órbita, cediendo parte de su energía a dicho electrón, pero continúa en movimiento en dirección diferente a la inicial pudiendo seguir chocando contra

otros electrones hasta perder toda su energía. Este fotón, se denomina fotón disperso *scattered*. Este efecto es el más común para materiales de bajo nº atómico y para fotones con una energía entre 100 KeV hasta 10 MV. Es la interacción más significativa en radiocirugía y en los haces de fotones de alta energía utilizados en Radioterapia

- Producción de pares. Para que se produzca este efecto la energía del fotón debe ser al menos de 1.02 MeV El fotón incidente, en las proximidades del núcleo, es completamente absorbido en el medio celular, formando como resultante de esta absorción de energía dos partículas: un electrón y un positrón. Los positrones tienen una vida media muy corta y desaparecen formando dos fotones de 0,51 MeV. La energía transferida al electrón y al positrón es igual a la del fotón incidente menos 1,02 MeV. Este efecto, juega un escaso papel en los tratamientos de RC.

### **1.3.3.- Energía y dosis de radiación**

La energía es la propiedad más importante de la radiación, representa su habilidad en producir cambios físicos (ionizar) los átomos y moléculas de la materia por la que atraviesa. La ionización es proporcional a la energía, a mayor energía mayor ionización.

Se utilizan dos unidades de energía, el mega electrón voltio (MeV) y el Julio (J). Por tradición la energía de los fotones y las partículas se miden en MeV, mientras que la energía absorbida por el tejido se mide en Julios (1 Julio =  $6,2 \times 10^{12}$  MeV).

La unidad de dosis absorbida es el Gray (Gy) definida como la energía de 1 julio absorbida en un Kg. de tejido. 1 Gray equivale a 100 centigrays (cGy), el cGy equivale al antiguo "Rad."<sup>4,5,7,9</sup>.

La eficacia de la radiación, se basa en la cantidad de energía por unidad de masa que se deposita en el tumor, comparada con la radiación que se deposita en los tejidos sanos de alrededor.

#### 1.4.- TECNICAS DE RADIOCIRUGÍA

Actualmente podemos realizar la RC con diferentes sistemas:

- Sistemas de aceleradores de partículas pesadas, que utiliza bien protones o bien iones de Helio, aprovecha el principio de Bragg de cesión del máximo de energía en la profundidad del tumor. La principal ventaja de los protones al tratamiento de los SV, es que la dosis integral se reduce al menos por un factor de 2. Al igual que los fotones, podemos utilizarlos en dosis única o fraccionada, los resultados son similares a los obtenidos con las técnicas anteriores. Con dosis única de 12 CGy *Cobalt Gray equivalent*, se obtiene un control local del 94% a 2 años y del 84 % a los 4 años, siendo algo mayores las complicaciones y con una baja preservación de la audición en la serie de Boston si bien los criterios de tratamiento no son equivalentes -sólo si crecían o empeoraban clínicamente, excluyendo tumores por encima de 15 cc-<sup>10</sup>. En la serie con dosis fraccionada administrando 54 CGE – en caso de audición conservada- ó 60 CGE en caso de hipoacusia grave, se consigue un control local alto del 100 %, pero manteniendo la audición en sólo el 31 %<sup>11</sup>.
- Sistemas con fuentes de Cobalto-60:
  - o Gammaknife (Elekta® Suecia), sistema desarrollado por Leksell. Desde 1967 se han desarrollado hasta 5 versiones de la original, el último modelo, es el Perfexion de 2006, con 197 fuentes de Co-60, permite tratar blancos en el área cervical, con cambios de colimador automático, bloqueo de haces automático, y un software que admite realizar tratamientos con disparos fijos o con formas dinámicas, además del marco posicionador automático. Puede realizar los tratamientos con dosis única (RC) o fraccionada (RTEF).
  - o Rotating Gamma System RGS (OUR International Inc,® Shezen, China). Dispone de 30 fuentes de Co-60 en una capa armazón semiesférico, tiene un colimador secundario que es otra capa hemisférica con seis grupos de cinco colimadores que permite obtener haces de diferentes diámetros. Este sistema se puede desplazar en función de la localización de la lesión, precisando menos fuentes de Co-60 que la Gammaknife.



- Sistemas basados en AL de electrones, con fotones de 6 MV. La técnica de irradiación puede ser, bien de múltiples arcos de fotones, o bien múltiples campos fijos coplanares, y no coplanares. Existen técnicas dinámicas que combinan el movimiento del cabezal y la mesa del acelerador. También se puede utilizar la técnica de intensidad modulada del haz, conocida como IMRT. Según la colimación que utilicemos distinguimos:
  - o Colimadores cónicos o circulares, habitualmente dispuestos en la salida del haz, existen de diferentes diámetros 3-5-10-15-20-25-30 mm de diámetro. Al realizar la técnica de arcoterapia con estos colimadores, la radiación describe arcos que interseccionan en el isocentro (punto geométrico central sobre el que gira tanto el brazo del acelerador como la mesa de tratamiento). Se consigue una distribución de dosis esférica. Esta técnica es muy eficaz para tumores pequeños y con volumen redondeado.
  - o Microcolimador multiláminas, entre ellos el de BrainLAB ® Oncology Solutions, Feldkirchen, Germany. Este microcolimador, está formado por 52 pares de láminas de 6 cm de altura de tungsteno. Cada una de ellas se desplaza individualmente, gracias a un motor independiente controlado por el *software* de planificación. El tamaño de las láminas varía: en el centro hay 14 láminas de 3 mm, seguidas de 6 láminas de 4,5 mm, y en los laterales hay 6 láminas de 5,5 mm. Tiene un factor de transmisión < 3 % y pesa 30 Kgr. Se acopla al AL de una manera segura, rápida y fácil.

### **1.5.- RADIOBIOLOGIA DE LA RADIOCIRUGÍA**

La radiobiología, es la ciencia que estudia los fenómenos que se producen en los seres vivos tras la absorción de energía procedente de las radiaciones ionizantes a nivel molecular y celular, tanto en el tejido sano como en el tumoral.

La respuesta a la irradiación, es un fenómeno complejo, en el que intervienen múltiples factores. Entre los más destacados están:

- Factores tumorales, como el estadio, tamaño, grado histológico, etc.
- Factores dependientes del paciente, como la edad, sexo, inmunidad y nivel de hemoglobina.

- Factores dependientes del tratamiento como curva dosis respuesta, y tolerancia de los tejidos sanos .

- Factores celulares, estudiados por la Radiobiología, agrupados en las 5 R de radioterapia: radiosensibilidad intrínseca, redistribución en el ciclo celular, repoblación acelerada, reoxigenación y reparación.

- La *radiosensibilidad intrínseca* es propia de cada tipo celular, es diferentes según las estirpes celulares, viene determinada genéticamente.
- La *redistribución celular*, la radiación bloquea las células en la fase G2-M (mitosis o división), impidiendo su división, por lo que tras la irradiación existe una gran cantidad de células en esta fase, siendo esta la más radiosensible. Este es el mecanismo que justifica la irradiación en múltiples fracciones, ya que tras las primeras dosis se encontrarán muchas células en una fase más radiosensible.
- La *repoplación acelerada*, que consiste en un aumento de las divisiones celulares que se produce como respuesta a la muerte celular, tras las primeras sesiones de irradiación, tratando de compensar los efectos de la misma. Se produce tanto en los tejidos normales como mecanismo de protección y en los tumores siendo en ocasiones, causa del fracaso del tratamiento. Este mecanismo, es más importante en aquellos tumores o tejidos que se dividen más rápidamente, como los astrocitomas de alto grado y las metástasis.
- *Reoxigenación*, la presencia de células hipóxicas en un tumor es un factor que provoca radioresistencia. Para contrarrestar este efecto es necesario administrar una dosis mayor. Al disminuir el tumor, la porción de crecimiento tumoral situada en la periferia tiene más aporte de oxígeno, reoxigenándose y siendo de nuevo sensible a la radiación. Este es un mecanismo que favorece un tratamiento fraccionado frente a la dosis única. Se ha sugerido, que la inhomogeneidad de dosis que se produce en el centro del volumen blanco, puede favorecer la respuesta de estos tumores al actuar como sobre-dosisificación de dichas regiones hipóxicas.
- *Reparación*. La célula es capaz de reparar parte o todo el daño que la irradiación produce al ADN. En general una rotura simple es reparable en el 100 % de las ocasiones, una rotura doble es reparable en el 95 % de las ocasiones, pero dos roturas dobles no reparadas producen una aberración

cromosómica que produce la muerte celular. La capacidad de reparación es mayor a dosis más bajas, ya que la cantidad de roturas en el ADN está relacionada con la dosis. La base sobre la que descansa el tratamiento fraccionado en RT, es la mayor capacidad de reparación de los tejidos normales tras la irradiación, frente a la capacidad de reparación del tejido tumoral. los tumorales. En el sistema nervioso central (SNC) la tasa de reparación es de 1,5 horas tras la irradiación.

El modelo linear cuadrático, se basa en el desarrollo de técnicas de irradiación de cultivos celulares y elabora unas curvas de supervivencia. Permite el desarrollo de diversos modelos para interpretar estas curvas, sirviendo de base radiobiológica a multitud de ensayos clínicos. Gracias a este modelo se han establecido dos tipos de tejidos:

- Tejidos de respuesta aguda, con poca capacidad reparativa y altos cocientes alfa/ beta (valor de 10). Entre ellos tenemos la mucosa oral e intestinal, la médula ósea y la mayoría de los tumores. Son los responsables de los efectos agudos de la radiación. Con poca dependencia por la dosis por fracción.

- Tejidos de respuesta tardía, con gran capacidad de regeneración y bajos cocientes alfa/beta (valor de 3), entre ellos tenemos la médula espinal, SNC (con cociente alfa/beta de 1-2), riñón y pulmón, también se incluyen los tumores de crecimiento lento como los meningiomas y schwannomas. Son los responsables de los efectos crónicos y tienen una gran dependencia de la dosis por fracción.

Esto quiere decir, que una misma dosis administrada, con una mayor dosis por fracción tendrá más efecto biológico sobre los tejidos de respuesta tardía que sobre los tejidos y tumores de respuesta aguda.

Para los tumores benignos como schwannomas y meningiomas, aunque parece que tengan un cociente alfa/beta bajo, no hay evidencia radiobiológica suficiente para asegurar que la dosis única ofrece mejores resultados que la dosis fraccionada. No obstante la caída rápida de dosis en los tejidos sanos, pudiendo preservar estos de la dosis alta de radiación, hace que con dosis únicas de 12 Gy se obtengan buenos controles tumorales, con escaso número de complicaciones.

Existen autores como Fowler, que creen que el modelo linear cuadrático creado para tratamientos con fracciones de dosis entre 1,8 y 4 Gy, pierden su validez al extrapolarlo con las dosis de la RC<sup>12-15</sup>.

### **1.6.- ANATOMÍA DE LA CISTERNA CEREBELO PONTINA (CCP) Y DEL CONDUCTO AUDITIVO INTERNO (CAI)**

La CCP ocupa el espacio comúnmente llamado ángulo pontocerebeloso está localizada en el ángulo cerebelo pontino, entre el troncoencéfalo, el cerebelo y el hueso petroso. En la parte superior, se encuentra el nervio trigémino y la vena petrosa superior que suele ir cubriendo la parte lateral del nervio. El complejo cócleo-vestíbulo-facial, ocupa la porción media, yendo del sulcus ponto-medular al meato acústico interno. Medialmente la parte inferior de la CCP comunica con la cisterna prepontina. El n. vestibulo coclear es de mayor tamaño que el n. facial. El n. glossofaríngeo, el n. vago y el n. accesorio o de Wrisberg (rama del facial del cual se suele separar antes de su entrada en el poro acústico) se encuentran en la parte inferior de ángulo cerebelo-pontino, cerrado por la arteria vertebral (ocasionalmente puede hacer un asa a dicho nivel) y la arteria cerebelosa posteroinferior. La arteria laberíntica, rama de la arteria cerebelosa anteroinferior, entra en el conducto auditivo interno (CAI) dando soporte vascular a todos los componentes del meato acústico interno, a veces sale directamente de la arteria basilar. La vena petrosa superior es el drenaje de todas las estructuras del la CCP.

Anatomía del CAI: En el interior del meato acústico interno hay una invaginación de la duramadre y las meninges aracnoideas, que se extiende lateralmente a la CCP, limitando el espacio subaracnoideo de la porción intrameatal del complejo cócleovestibular. La llamada cisterna acústico facial, que contiene el meato acústico interno, salida del CAI, que es un canal cilíndrico óseo localizado en la porción petrosa del hueso temporal, en su porción media. Medialmente se abre dentro de la CCP a través del poro acústico o porus. A través de esta apertura, pasa el complejo cócleo vestibular llegando al fundus, con una dirección oblicuo lateral y ventral . Dicho fundus se corresponde con la superficie medial del vestíbulo y con el tracto espiral coclear en la base de la columna.

El CAI está dividido en dos niveles (superior e inferior) por la cresta transversa o falciforme, por donde van en la parte anterior y superior el n. facial con el n. intermediario y por la parte superior y posterior el n. vestibular superior, entre medio y separándolos está la cresta vertical o *Bill's bar*. La arteria y la vena

laberíntica, rama de la arteria cerebelosa inferoanterior (IACA), están por la parte superior del CAI.

En la parte inferior del CAI y sin crestas óseas de separación discurre por la parte anterior el n. coclear y en la posterior el n. vestibular inferior. Por dentro, queda el agujero de Morgani, localizado en la pared posterior o dorsal del meato, cerca del suelo del CAI, por donde sale el n. ampular posterior<sup>9</sup>.

CAI	ANTERIOR	POSTERIOR
Superior	Facial	Vestibular superior
Inferior	Coclear	Vestibular inferior

Tabla 1.- Distribución de los diferentes nervios dentro del CAI.

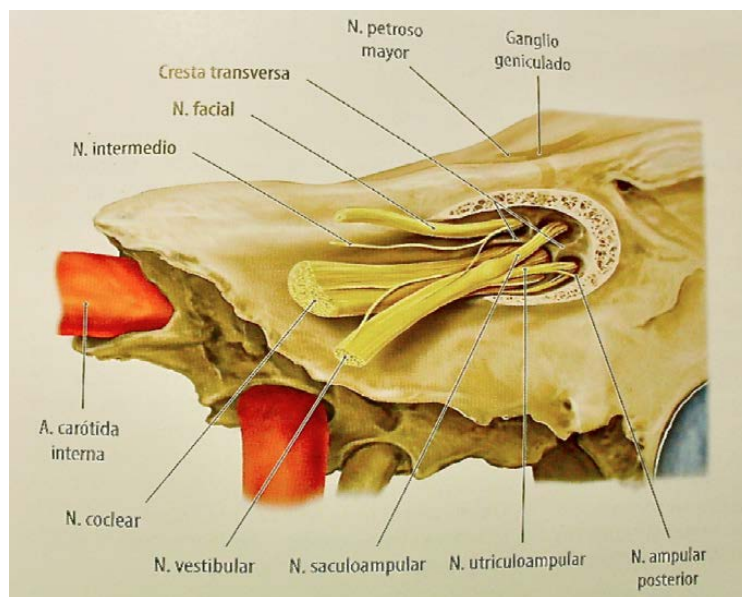


Figura 1.-Distribución de los nervios en el CAI. Imagen obtenida del libro Schünke, Schulte, Schumacher, Voll y Wesker Ed "Prometheus: Texto y atlas de anatomía". Panamericana Buenos Aires 2009.

### 1.7.- TERMINOLOGÍA DE NEURINOMA DEL ACÚSTICO vs SCHWANNOMA VESTIBULAR

El término neurinoma, fue originalmente aplicado a este tumor por Virchow, debido a la apariencia macroscópica y a la estructura histológica que mostraba muchas fibras paralelas, que pensaba, podrían ser axones. Como estos

tumores, se asociaban a hipoacusia, se relacionaron con el nervio coclear, denominándose durante años como neurinoma del acústico. El término neurinoma, se refiere a la proliferación hiperplásica de fibras y vainas nerviosas inducidas por un traumatismo, por lo que no es adecuada su utilización para estas neoplasias. Tampoco, se debe utilizar el término neurilemoma ya que estos corresponden a crecimiento de la membrana plasmática de las células de Schwann y del tejido conectivo que lo rodea.

Murrey y Stout en 1940 identificaron que las células de Schwann (Teodoro Schwann, fisiólogo e histólogo alemán que describió las células de las vainas nerviosas en 1880), eran el origen del tumor.

En 1975 Steward y Shucknecht, describieron la zona donde se origina el tumor en el punto de transición o unión de la mielina del sistema nervioso periférico con la mielina central, donde la célula de Schwann deja paso a la oligodendroglia, dicha área se denomina de Obersteiner-Redlich.

El término de schwannoma vestibular fue recomendado y aceptado por Eldridge y Parry en una reunión de consenso de 1992<sup>16</sup>.

Su origen más común es a nivel del VIII nervio craneal, en su componente vestibular, suele afectarse en un 91 % de casos a partir de la porción inferior del n. vestibular, en el 6 % en el n. vestibular superior, en el 1,3 % en el n.coclear y en el 1,3 % en el n. facial. Además, los schwannomas, pueden localizarse en cualquier otro nervio craneal, principalmente el V y VII, así como en nervios periféricos, y a nivel de la médula espinal.

Entre el 5-8 % de los tumores del sistema nervioso central (SNC) son SV <sup>16,17</sup>. Los SV pueden ser:

- Esporádicos unilaterales, representan el 95 % de los SV. Pueden tener mutaciones en el gen de la neurofibromatosis tipo 2 (NF2) que es un gen supresor tumoral.

- Asociados a la enfermedad NF2, que suelen ser bilaterales.

- SV quísticos, pueden tener mutaciones en el gen NF2, son particularmente agresivos con crecimiento rápido y tienen un comportamiento biológico impredecible<sup>18</sup>.

- SV malignos, suelen ser unilaterales, llamados también tumores tritón, son raros y muy agresivos. Pueden ser esporádicos o aparecer tras un tratamiento con radiaciones.

### **1.8.- DATOS EPIDEMIOLÓGICOS**

No existen datos publicados sobre la incidencia del SV en España, por lo que deberemos manejar datos publicados en otros países. La incidencia del SV ha aumentado en los últimos años, debido principalmente a la mayor utilización de la RM en el diagnóstico. Así, entre los años 1957 a 1976 la incidencia en Dinamarca era de 5,9 SV /año y millón de habitantes, aumentando entre 1977 y 1981 a 7,8 SV /año y millón de habitantes, llegando en la década de los 90 a 18,3 SV /año y millón de habitantes. En 2004 alcanzaron una incidencia máxima de 22,8 casos por millón, disminuyendo en 2008 a 19 casos por millón. En Inglaterra los datos estaban en 14 SV /año y millón de habitantes en el último lustro de los 90<sup>19,20,16</sup>. En USA la tasa de incidencia anual es de 0,99 por 100.000 habitantes y año<sup>21</sup>.

Según Lassaletta, la incidencia clínica correspondiente a los pacientes sintomáticos a quienes se diagnostica un SV en una prueba de imagen, estaría en torno a 10 casos por millón de habitantes. También aporta el dato de la aparición de un SV en pacientes a los que se les realiza una autopsia por otra causa, apareciendo un SV en un 0,8 %. <sup>22</sup> Lin y col. publican que la incidencia radiológica, (porcentaje de pacientes a quienes se pide una RM por otra causa y aparece un SV incidental), es de 9 casos de SV en 46.414 RM realizadas, que supone 1 SV por cada 5.000 RM cerebrales efectuadas <sup>23</sup>. Por lo que Lassaletta concluye que la incidencia real estará comprendida entre estos tres valores <sup>22</sup>.

En los 70 no se diagnosticaban tumores intrameatales, ahora constituyen el 33 % de los tumores diagnosticados. Mientras que los tumores grandes o gigantes constituyen el 6 % de los nuevos tumores <sup>16</sup>.

La mejora diagnóstica, ha conseguido que el tamaño medio de los tumores diagnosticados en la actualidad sea bastante inferior a la media de hace 10 años. El tamaño tumoral > 3 cm se producía en el 48 % de los casos entre los años 1969 a 1975, pasando al 25 % en los años 1984 - 1985 y bajando al 7 % en los años 1988 - 1989<sup>24</sup>. En esa línea, Stangerup y col. publican que la media de los tumores diagnosticados en 1988 era de 30 mm y la de 2008 era de 10 mm <sup>16</sup>.

La edad media al diagnóstico del SV, ha demostrado un lento aumento, pasando de 49 años en los 70, a los 58 años en 2008. Analizando la distribución de la edad al diagnóstico, vemos que también ha cambiado en las últimas décadas. Así, en 1970 el 81 % de los pacientes eran menores de 60 años, siendo tan sólo un 4 % mayores de 70 años. Actualmente, el 59 % son menores de 60 años y un 12 % mayores de 70 años. En el grupo de edad menores de 40, el tamaño medio del tumor era de 23 mm, disminuyendo con el aumento de la edad, siendo de 13 mm en el grupo mayor de 70 años <sup>16</sup>.

### 1.9.- PATOGENIA

Los cambios involucrados en la patogenia del SV no se conocen con exactitud. La mayor parte de estudios se han centrado en el gen NF2, gen supresor tumoral, localizado en el cromosoma 22 (22q12), que funciona como un regulador del crecimiento de la célula de Schwann. La pérdida del cromosoma 22q ha sido demostrada en el 45 % de los SV esporádicos y la inactivación bialélica del gen NF2, ha sido demostrada en casi todos los VS relacionados con la NF2. La causa de este tumor es la pérdida del material genético motivada bien:

- Por una alteración genética, que produce una mutación del gen NF2.
- Por factores epigenéticos, es decir aquellos que producen cambios de la expresión génica sin afectar la secuencia de los genes. La principal modificación epigenética en humanos es la metilación de la citosina localizada en el dinucleótido CpG. La hipermetilación de las regiones reguladoras, representa un mecanismo alternativo a la delección y a la mutación para el silenciamiento de genes supresores de tumores.

Cualquiera de los dos motivos citados van a provocar que la proteína codificada por dicho gen, llamada Schwannimina ó Merlín (acrónimo de *Moesin, ezrin, radixin like protein*) sea ineficaz, produciéndose un mal funcionamiento de la estabilidad de la membrana celular, de la motilidad celular, así como alteraciones en la cohesión intercelular y de la adhesión de la célula a la matriz extracelular. Todo ello conduce a una proliferación anormal de la célula de Schwann hacia el schwannoma <sup>25,22,23</sup>.

Merlin interactúa con varios Inhibidores de la tirosina kinasa (ITK), como la familia de los HER, los receptores de crecimiento plaquetario (PDGFR) y el c-KIT, inhibiendo su señal. La amplificación de HER-1/EGFR, HER2 o PDGFR es un



mecanismo de producción de tumores en el cáncer esporádico pero no está presente en SV humanos. La pérdida de merlín conduce a una alteración de la vía asociada a una inhibición de la célula de Schwann normal, llevando a la tumorigénesis y al crecimiento continuado del SV. Para la diferenciación y proliferación de la célula de Schwann parece que es necesario la señal mediada por HER-2. Asimismo se ha demostrado que HER2 y HER3 están abundantemente expresados en el SV esporádico y en el relacionado con NF2.(76 % y 94 %). Los niveles de expresión HER-1/EGFR están correlacionados directamente con el tamaño de SV e inversamente con la edad<sup>21</sup>.

Aparte del gen NF2, existen otros genes implicados en la génesis del SV. La familia del gen neuregulin parece que actúa como mitógeno de la célula de Schwann. Estas señales proteicas, vía familia de los receptores c-erb, c-erb 2 y 3 son los principales receptores asociados con la célula de Schwann. Las señales neuregulin-1/ErbB2 han sido implicadas en la proliferación del SV. Los factores de crecimiento fibroblástico y sus receptores, también se conoce que tengan un efecto mitogénico sobre la célula de Schwann<sup>26</sup>.

En un estudio realizado por Lee y col. que analiza las alteraciones genéticas en SV esporádico, (incluyendo mutaciones, pérdida de heterocigocidad (LOH) y alteraciones epigenéticas del gen NF2), en 30 pacientes operados. Encontraron 16 casos de mutaciones, 9 de LOH de los genes NF2.. Concluyendo que deben existir otros factores que contribuyan a la formación y crecimiento tumoral<sup>27</sup>.

Lassaletta y Gavilán encontraron expresión inmunohistoquímica de ciclina D1, (producto del protooncogen ciclina D1, cuya sobreexpresión se ha relacionado con varios tumores), en el 52 % de 21 SV. La falta de expresión de ciclina D1 se relacionó con mayor duración de la hipoacusia y con mayores umbrales de audición a 2.000 Hz. En un estudio posterior , encontraron una asociación entre la hipermetilación del gen RASSF 1A y la expresión negativa de ciclina D1<sup>28</sup>.

Nue Moller conjuntamente con Caye Thomasen, han publicado que tanto el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) como su receptor (VEGF-R1), están expresados en el SV <sup>29,30,31,32</sup> .

Todo ello va a tener importancia a la hora de plantear un tratamiento sistémico del SV, con nuevas dianas moleculares.

### 1.10.- ANATOMÍA PATOLÓGICA

Macroscópicamente, se trata de masas lobuladas, bien delimitadas, encapsuladas, que estiran y adelgazan el nervio. Histológicamente están constituidas por células fusiformes sin atipias, los núcleos se disponen lado a lado, a modo de empalizadas con láminas rosáceas entre ellas, formadas por prolongaciones citoplásmicas eosinófilas de las células, conocidas como cuerpos de Verocay. Se distinguen dos patrones de crecimiento celular: Antoni A, grupos de células compactas cuyos núcleos tienden a formar empalizadas. El patrón Antoni B, que es tejido reticular laxo, poroso y menos estructurado, en ocasiones quístico, distribuyéndose las células de una manera más anárquica. Aunque para Lantos y col. estos patrones de crecimiento son especialmente frecuentes en los schwannomas espinales más que en los SV<sup>33</sup>. El grado de pleomorfismo varía considerablemente entre distintas zonas del tumor, con mitosis infrecuentes. Muy raramente se malignizan<sup>34</sup>.

Según Gomez Brouchet y col, existe una relación entre la imagen tumoral en la RM y el patrón de crecimiento celular, predominante en el tumor. Así una imagen homogénea en RM se relaciona con tumores de menor tamaño y tejido formado predominantemente por células con patrón de crecimiento Antoni tipo A. Tumores con imagen heterogénea o quística, se relacionan con tumores de mayor tamaño, formados por tejido mixto con depósitos de hemosiderina, con patrón de crecimiento Antoni tipo B. Los incrementos de tamaño del tumor probablemente dependerán más de la presencia de células de tipo B y/o cambios distróficos (hemosiderina) que del índice proliferativo tumoral<sup>35</sup>.

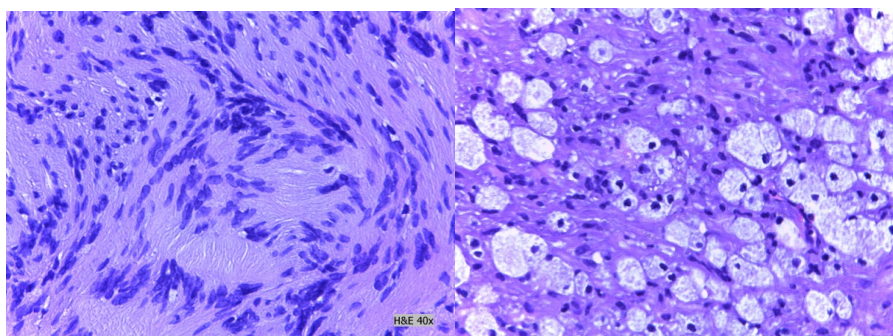


Figura 2.-Imagen microscópica de un SV, con patrón de crecimiento Antoni A (izquierda) y B (derecha).

### 1.11.- HISTORIA NATURAL

Para Stangerup, la historia natural es enigmática e impredecible<sup>19</sup>, Smouha y Rosenberg, publican que sin tratamiento específico entre el 42 y el 57 % de los SV no crecerán<sup>36, 37</sup>. Pueden evolucionar siguiendo hasta seis patrones distintos: no crecimiento 34,6 %; crecimiento 21,2 %; no crecimiento seguido de crecimiento 13,5 %; crecimiento seguido de no crecimiento 13,5 %; crecimiento seguido de regresión 9,6 %; y regresión 7,7 %<sup>37 38</sup>.

En el trabajo de Stangerup y col., sobre la historia natural de los SV, destaca el diferente comportamiento de los tumores según estén localizados dentro o fuera del CAI, objetivando que en los tumores intrameatales sólo el 17 % crecían de tamaño, por el contrario los extrameatales crecían un 29 %. En ambas localizaciones no se objetivaba crecimiento alguno a partir del 5º año, este dato influye en la programación del seguimiento<sup>16</sup>.

Existe una diferente tasa de crecimiento tumoral entre los tumores intracanaliculares (0,25 mm/año  $\pm$  0,96) y los tumores mayores, 0,98 - 1,2 mm./año  $\pm$  1,8-2,3; para justificar dicha diferencia existen varias teorías. La primera, habla sobre la cantidad de células proliferativas que en los tumores pequeños son considerablemente menores que en los grandes. Al aumentar el radio del tumor, el número de células proliferativas aumenta de manera exponencial conduciendo a un mayor crecimiento. Otra teoría, es que el tumor confinado en el CAI sólo puede crecer hacia delante, hacia el poro acústico, una vez en él, el tumor alcanza el ángulo ponto-cerebeloso, pudiendo crecer en tres dimensiones, permitiendo un crecimiento más rápido<sup>39</sup>.

En un metaanálisis con 1.345 pacientes con SV tratados de una manera conservadora, el 57 % no mostraron crecimiento alguno e incluso disminuyeron de tamaño, con una preservación de la audición en el 49 %, y un seguimiento medio de 3,2 años, la media de crecimiento fue de 1,9 mm./año<sup>36</sup> Otros autores objetivan crecimientos entre 10,3 mm. el primer año; 3,8 mm. el segundo; 2,1 mm. el tercero y 0,9 mm. el cuarto año<sup>37</sup>.

Al Sanosi y col., presentan su serie de 197 pacientes seguidos con RM (seguimiento medio de 40,8 meses) objetivando que el 66 % no crecen durante el seguimiento, un 3 % regresan espontáneamente, un 24 % crecen lentamente y un 4 % crecen de manera rápida<sup>40</sup>.

### 1.12.- DIAGNÓSTICO DE SV

El diagnóstico lo obtendremos por los datos clínicos del paciente así como por las pruebas diagnósticas complementarias.

1) Datos clínicos. La hipoacusia unilateral neurosensorial progresiva es el síntoma principal, sobre todo a frecuencias altas (raramente a las bajas), muchos lo acusan al oír peor el teléfono en el oído afecto. Ocasionalmente el paciente presenta un cuadro agudo de hipoacusia brusca, (1-2 %) que le obliga a acudir al médico de cabecera o al ORL.

La evolución de los síntomas ha sido reclasificada en cuatro fases según el tamaño y localización de la tumoración:

- Fase intracanalicular, hipoacusia de altas frecuencias, vértigo y acúfenos ocasionales, (53-70 %) por irritación del n. vestibular y n. coclear, o por compresión de la arteria del laberinto dentro del CAI. Puede aparecer nistagmus.
- Fase cisternal, empeoramiento de los síntomas, apareciendo alteración del equilibrio (18-58 %) y cefalea.
- Fase de compresión del troncoencéfalo, empeora más la hipoacusia y las alteraciones del equilibrio pudiendo aparecer síntomas trigeminales (hipoestesia o anestesia de su territorio, en un 20-33 %) del VI (diplopía con estrabismo convergente. Si el SV progresa hacia abajo, vemos disfunción de los nervios craneales bajos (disfagia), pudiendo comprimir a la vía piramidal produciendo hemiparesia homolateral o contralateral.
- Fase de hidrocefalia, el tumor provoca una obstrucción del IV ventrículo asociándose hidrocefalia, con deterioro clínico rápido, cefalea y afectación del facial, pudiendo aparecer herniación amigdalina y exitus<sup>41, 42</sup>.

No siempre el tamaño tumoral está relacionado con la severidad de los síntomas, tumores intracanaliculares pueden provocar crisis de vértigo o acúfenos severo y pacientes con tumores grandes pueden presentarse con hipoacusia leve como único síntoma<sup>43</sup>.

Existen pacientes en los que el diagnóstico es incidental, es decir el motivo de la RM es por un motivo diferente al SV, estando el paciente asintomático<sup>23,42,22</sup>.

En la exploración inicial, debe quedar reseñado la función del n. facial homolateral, según la clasificación de House Brackmann (HB)<sup>44</sup>, así como la función del n. trigémino homolateral, según la clasificación de Karpinos<sup>45</sup>.

2) Pruebas diagnósticas complementarias a la anamnesis y a la exploración clínica son:

- la audiometría, que detectará una mayor o menor pérdida de audición sobre todo a altas frecuencias. Nos basaremos en la clasificación de Gardner Roberston (GR)<sup>46</sup> y en la de la Asociación americana de ORL<sup>47</sup>. En la discriminación del lenguaje encontraremos más afectados los tonos puros. Se considera audición útil los grados I y II de la clasificación de GR. Es necesario graduar y reflejar en la historia clínica el grado de audición, antes y después del tratamiento.
- Tests Vestibulares: objetivan una disminución o pérdida de las respuestas calóricas.
- Potenciales Evocados Auditivos de Tronco Cerebral (PEATC): los criterios a considerar son la presencia o ausencia de las ondas I, III, V, además de las latencias para la onda V y el intervalo I - V, que no deben sobrepasar los 0,2 - 0,3 milisegundos respectivamente; los PEATC se consideran solo factores coadyuvantes en la decisión de realizar o no una cirugía con intención de conservar la audición<sup>48</sup>.
- RM cerebral, es la prueba diagnóstica de elección, principalmente con las secuencias T1 con gadolinio(GD) y en T2 CISS, sin contraste, con una sensibilidad del 98 % y un 0 % de falsos negativos. El SV aparece como una lesión redondeada u oval captante, en torno al meato acústico, ocupando la mayoría de las veces el CAI . En T1 con GD la intensidad de la señal es mayor que la del líquido cefalorraquídeo (LCR), y menor que la del cerebro de alrededor. Si hay mucha heterogeneidad puede ser secundario a una degeneración quística o bien a una hemorragia focal. En el T2 (CISS) lo veremos como una lesión ocupante del CAI, con intensidad variable si existe un componente de degeneración quística. No suelen provocar edema cerebral peritumoral <sup>33,42</sup>.

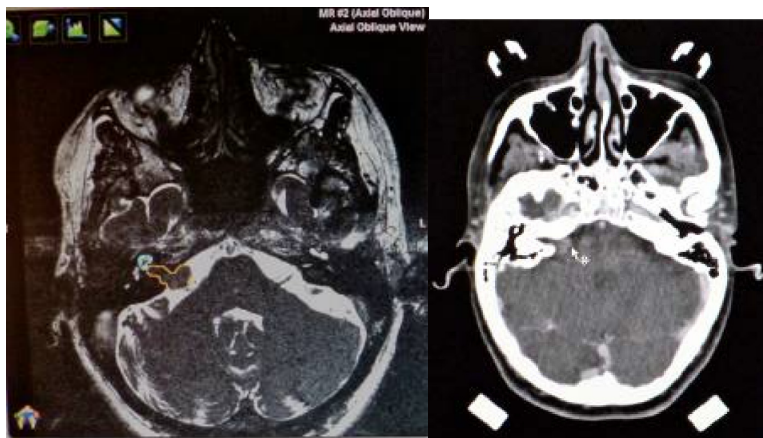


Figura 3.- Imagen de SV en RM secuencia T2 CISS (izquierda) y TC con contraste(derecha).

No existe consenso a la hora de clasificar los SV, entre las más utilizadas está la de Koos<sup>49</sup>:

Grado I : Tumor pequeño, intracanalicular.

Grado II: Tumor pequeño que protruye en el ángulo ponto-cerebeloso. Hasta 2 cm.

Grado III: Tumor que ocupa la cisterna ponto-cerebelosa, sin desplazar el tronco cerebral. Hasta 3 cm.

Grado IV: Tumor grande, con desplazamiento del tronco o de nervios craneales. Más de 3 cm.

Existen otras clasificaciones como la de Jackler en la Tabla 25, y la de Matties - Samii en la Tabla 26 del Anexo I.

### 1.13.- TRATAMIENTO DEL SV

#### 1.13.1.- Evidencia Científica. Generalidades

Los SV suponen un reto de tratamiento para los diferentes especialistas que pueden tratarlos como neurocirujanos, ORL, y oncólogos radioterapeutas<sup>50</sup>.

Los trabajos publicados, series retrospectivas u opiniones, tienen una evidencia insuficiente (grado III-IV), para recomendar una técnica frente a las demás como mejor alternativa terapéutica<sup>51</sup>. No obstante Pollock en 2006 realiza una comparación entre la resección quirúrgica y la RC, no encuentra diferencia en el control local entre ambas técnicas, existiendo mejores resultados en pacientes tratados con RC con respecto a la función del n. facial, preservación de la audición y calidad de vida. Por lo que obtiene una recomendación favorable (grado 2 de evidencia científica) para la RC en la mayoría de pacientes con SV <sup>52</sup>.

Está justificado un gran ensayo clínico estructurado que incluya pacientes con esta patología, con la excepción de pacientes con indicación quirúrgica, (como tumores mayores de 30 mm o con componente quístico asociado), para alcanzar la evidencia necesaria<sup>19,51,53</sup>. Thakur y col. publica que para dicho ensayo aleatorizado entre observación, MC o RC, sería necesario incluir al menos 900-1000 pacientes con un seguimiento mínimo de 10 años<sup>53</sup>.

Desde el punto de vista económico, la RC es un tratamiento que puede ser más económico que la MC, siempre y cuando la tasa de fracaso local sea inferior al 3 %<sup>54</sup>.

Ante el diagnóstico de un SV la decisión de tratamiento se debe tomar dentro de un equipo multidisciplinar con experiencia valorando:

1.- Características del tumor (tamaño, sintomatología que produce, localización y componente quístico asociado).

2.- Características del paciente (edad, función del oído contralateral, comorbilidad asociada, estado general, hallazgo casual, riesgo anestésico, etc.).

3.- Disponibilidad de:

- Servicio de Neurocirugía con experiencia y entrenado en la cirugía de tumores del ángulo ponto-cerebeloso específicamente en schwannomas.

- Servicio de Oncología Radioterápica y Radiofísica, dotado con la tecnología y experiencia necesaria.

4.- Factores predictivos, el problema estriba en la ausencia de factores pronósticos conocidos. Fucci y col., evidenció que en un tumor con un tamaño inicial mayor de 20 mm las posibilidades de crecer eran del 71 %, siendo un factor predictivo de crecimiento tumoral<sup>55</sup>, Battaglia comenta que tumores por debajo de 11 mm crecen más lentamente<sup>39</sup>. Malhotra en su serie de 202 pacientes, encuentra que la sensación de inestabilidad o desequilibrio como síntoma inicial o reagudización durante el seguimiento, puede indicar una mayor probabilidad de fallo del tratamiento conservador<sup>56</sup>.

6.- Elección del paciente, tras explicarle las distintas posibilidades de tratamiento.

### **1.13.2. Objetivos del tratamiento. Tipos**

Los objetivos de cualquier tratamiento del SV deben ser:

- Control tumoral a largo plazo.
- Preservación de la función neurológica de los nervios craneales.

- Mantenimiento de la calidad de vida, así como del puesto de trabajo<sup>57</sup>.
- Menor coste posible <sup>58</sup>.

Debemos advertir a nuestros pacientes que tienen tumores pequeños con clínica de vértigos y acúfenos, que dichos síntomas pueden no mejorar ni con la cirugía ni con la irradiación, independientemente de la evolución de su tumor<sup>59</sup>. Möller, justifica la ausencia de respuesta de los acúfenos, incluso a cirugía, ya que opina que el acúfeno es secundario a una reorganización neural a nivel de los centros auditivos superiores, sobre todo corticales debido a la actividad anómala del n. coclear afectado por el SV<sup>60</sup>. Fukuoka y col. publican que el 17 % de pacientes pueden desarrollar vértigos transitorios y hasta un 2 % pueden tener vértigos persistentes tras la RC. El 90 % de los pacientes con alteraciones en la función vestibular antes del tratamiento no presentan mejoran tras él <sup>61</sup>. Coombs reseña que pacientes con vértigos no mejoran con el tratamiento, <sup>62</sup> Murphy comenta que el 4 % de los pacientes tratados pueden presentar nuevos síntomas de disfunción vestibular, el 61 % que presentaban síntomas mejoraban y el 22 % progresaban tras una evaluación subjetiva a largo plazo tras la RC <sup>63</sup>.

Hay que distinguir que para la microcirugía (MC), el objetivo del tratamiento es la exéresis completa de la lesión. En cambio, para la radiación el objetivo es la detención del crecimiento tumoral o la estabilización de este, incluso con disminución parcial o completa del volumen lesional, sin necesidad de tener que realizar un tratamiento posterior <sup>59</sup>.

Las posibilidades de tratamiento son:

1. Observación o vigilancia.
2. Microcirugía,
3. Radiación ionizante, dentro de ella distinguimos:
  - Radiocirugía, administramos una dosis de radiación.
  - Radioterapia Estereotáctica Fraccionada (RTEF), administramos las dosis total en varias fracciones diarias.
- 4.- Cuarta vía, descrita por Abram y col. para tumores grandes, al efectuar la cirugía y objetivar intraoperatoriamente que la resección completa puede ser muy agresiva con complicaciones, recomienda realizar una combinación de cirugía parcial segura, evitando así el riesgo de complicaciones a nivel del n. facial, con RC posterior<sup>64</sup>.



### 1.13.3.- Observación

La observación o vigilancia es una opción terapéutica para aquellos pacientes, que no hay que tratar activamente en el momento del diagnóstico. La observación surge como la 3ª opción de tratamiento al coincidir varios autores en que aproximadamente entre un 50 % y un 68 % de los SV no crecen <sup>19,36,37,19,40,65,66,53</sup>. Theodosopoulos observa un incremento de la observación, pasando del 4 % en 1998 al 20 % en 2008 <sup>54</sup>.

No existe un criterio claro del tamaño tumoral a la hora de indicar la observación, así Stangerup y col. lo indican por debajo de 15 mm, <sup>19</sup>, Shouma y col por debajo de 25 mm <sup>36</sup>, Suryanarayanan y col. ponen la cifra a partir de 15 mm <sup>65</sup>, y Terry y Plotkin por debajo de 20 mm <sup>21</sup>.

Murphy y Suh, advierten que tumores de 14 mm de inicio, tumores intracanaliculares con un componente en el ángulo pontocerebeloso o que presenten alteraciones del equilibrio tienen más posibilidades de progresión y que requerirán tratamiento en un alto porcentaje de casos <sup>63</sup>.

La mayoría de tumores que van a crecer lo hacen durante los primeros 24 meses del seguimiento <sup>19</sup>. Del 17 % de los SV intrameatales que crecen, el 77 % lo hacen en los dos primeros años, y del 29 % de los SV intra-extrameatales que crecen, el 88 % también lo hacen en los dos primeros años. Para los dos grupos, no se objetiva crecimiento tras cinco años de seguimiento <sup>16</sup>.

El protocolo de observación implica un control por RM, audiometría y exploración física, en el 2º, 3º, 4º, 5º, 7º, 9º, y 14º año, si no crece el tumor, la observación termina <sup>16,67</sup>. Otros autores recomiendan RM anual los primeros 5 años, luego cada 2 años durante 4 años, seguido de cada 5 años durante 10 años más. Posteriormente, en función de la edad del paciente el seguimiento podría suspenderse <sup>19,58</sup>.

Entre las indicaciones más claras de la observación están:

- Paciente con edad > 65 años, con tumor < 10 mm., independiente del grado de audición <sup>68</sup>.
- Tumores oligo o asintomáticos, diagnosticados de manera casual, < 10 mm., intracanalicular o con audición útil, independiente de la edad <sup>69</sup>.
- Voluntad del paciente.

Los criterios para abandonar el protocolo de seguimiento y actuar activamente son:

- Velocidad de Crecimiento > 3 mm / año para los intra/extrameatales sin medir la parte intracanalicular, o bien si los tumores intracanaliculares se hacen extracanaliculares<sup>16,69</sup>. Nedzelski y col recomiendan tratar si el tumor crece  $\geq 2$  mm en un año<sup>70</sup>.
- Cuando el diámetro en el momento de la decisión de tratamiento, se haya incrementado un 30 % sobre el tamaño inicial, independientemente del tiempo transcurrido<sup>50</sup>.
- Empeoramiento de los síntomas (vértigo, ataxia, cefalea, alteraciones del facial, afectación de la calidad de vida). Si dicho empeoramiento va acompañado de un crecimiento claro tumoral, la indicación quirúrgica es la que primero debemos considerar<sup>37</sup>.
- Pérdida de audición > 20 db./año, con la finalidad de mantener una audición útil.

El mantenimiento de la audición durante el tratamiento conservador varia de un autor a otro, admitiéndose que oscila entre el 35 % de la serie de Regis<sup>71</sup>, el 74 % de Pennings<sup>72</sup>, el 57 % de la serie de Godefroy en la que la audición se preservó en 16 de los 28 pacientes (57 %) que conservaban la audición<sup>66</sup>, llegando al 87 % en el último trabajo de Stangerup<sup>16</sup>.

Regis y col. en 2010 compara su experiencia en el mantenimiento de la audición, con seguimiento vs RC, recomendando el tratamiento de RC con Gammaknife (GK) en aquellos pacientes con tumores intracanaliculares con audición útil mantenida<sup>71</sup>.

Por el contrario Pennings y col., en tumores intracanaliculares recomiendan el seguimiento como la postura más conservadora de la audición, ya que los datos de la observación son similares a los ofrecidos por la microcirugía y la RTEF, en aquellos pacientes con audición mantenida<sup>72</sup>.

#### **1.13.4.- Microcirugía (MC)**

La historia de la extirpación quirúrgica de los SV tiene más de un siglo, en la primera mitad del XX las figuras de H. Cushing y W. Dandy fueron los precursores de los abordajes y las técnicas específicas para intervenir este tumor. A estos esfuerzos iniciales siguieron los trabajos de Olivecrona, Pool, Atkinson, entre otros,

que mantuvieron vivo el interés en esta cirugía a pesar de que los resultados en cuanto a mortalidad y morbilidad eran desalentadores.

House en 1961, introdujo el microscopio quirúrgico y el uso de fresas de alta velocidad. Rand y Kurze en 1968, se acreditan entre los primeros neurocirujanos en utilizar el microscopio para la cirugía del ángulo pontocerebeloso. Finalmente, MG Yasargil en 1974, consolida el abordaje neuroquirúrgico al sistematizar la vía retrosigmoidea transmeatal, que ha continuado perfeccionándose en las últimas tres décadas con autores de referencia como M Samii, R Ojemann y O. Al-Mefty, entre otros<sup>37,73,74,75,76</sup>.

El control neurofisiológico intraoperatorio de los nervios craneales junto con el perfeccionamiento de las técnicas anestésicas, los fármacos y las imágenes diagnósticas, han conseguido que esta complicada cirugía tenga hoy como objetivos no solo la exéresis del tumor sino también salvar la función del nervio facial y, si es posible, conservar la audición.

Las indicaciones directas de microcirugía en el SV son:

- Tumores con diámetro extrameatal > 30 mm.
- Tumores con componente quístico asociado.
- Tumores con hidrocefalia acompañante.
- Tratamiento de rescate en tumores tratados inicialmente con RC.
- Decisión del paciente, tras una información suficiente.
- Tumores extracanaliculares gigantes > 40 mm con clínica de déficit neurológico progresivo, asociada o no a hidrocefalia, que requieren descompresión del troncoencéfalo, o bien tumores con hemorragia intratumoral, el tratamiento quirúrgico es el de elección<sup>73,75,77,68</sup>.

Existe el consenso de que ninguna vía operatoria es superior a otra siempre que se cumplan las indicaciones y técnicas precisas de cada una. Como pauta de orientación estas indicaciones son:

- Abordaje de fosa media (subtemporal), para tumores intracanaliculares que habitualmente ocupan el extremo lateral del CAI y podrían llegar a insinuarse en la cisterna. Permite conservar la audición.
- Abordaje translaberíntico, para pacientes sin audición útil, con tamaños hasta 25 mm. de crecimiento en la cisterna del ángulo pontocerebeloso.

- Abordaje retromastoideo, válido para tumores de cualquier tamaño, localización y condición auditiva.

Actualmente la exéresis total debería conseguirse en más del 95% de los pacientes, independientemente de la vía de abordaje, pero considerando siempre que se trate de un equipo muy entrenado, con una gran actividad y experiencia en los tumores de esta región<sup>78,50,69,77,73</sup>. Según la revisión realizada por Ansari y col. las posibilidades de dejar tumor residual en función de la vía de abordaje oscila entre el 2,6 % y el 6 %<sup>32</sup>.

En algunos enfermos se justifica realizar una resección subtotal: edad mayor de 70 años con grandes tumores en los que interesa la descompresión del tronco cerebral, si existen fuertes adherencias entre el tumor y el nervio facial o tronco cerebral, cirugía sobre el oído con audición útil, y cuando el paciente así lo decide. Técnicamente la exéresis subtotal significa que más del 90% del tumor se ha resecado y solo queda un fragmento de cápsula adherido al facial o tronco cerebral. Potencialmente este enfoque reduce el riesgo de lesión de los nervios craneales, el tiempo quirúrgico y disminuye la mortalidad<sup>37,73,79</sup>, sin aumentar el riesgo de recaída<sup>80</sup>. Este razonamiento está en sintonía con la 4ª vía de tratamiento descrita por Abram<sup>64</sup>.

La posibilidad de recidiva tras resección total es baja, para Samii y Matthies solo el 0,7% de sus pacientes con SV esporádicos presentaron recidiva, todos fueron operados por vía retromastoidea<sup>77</sup>. Sampath y col. refieren un 0.8 % de recidiva en una serie con 611 tumores, operados también por vía retromastoidea<sup>75</sup>. Ojeman tiene menos de 1% de recidiva para los enfermos con resección total<sup>73</sup>. Ansari la refiere entre el 1,1% y el 6 %<sup>32</sup>. Autores como Cerullo y col., nos dan a conocer unos índices algo mayores, como el 10 % a 10 años, Mazzoni y col. el 8,1 %, en pacientes con buena audición, estas son series de la primera mitad de los 90, y podrían ser resultados realistas en un entorno neuroquirúrgico de menos excelencia que los autores previos, o en el caso de intentar la preservación de la audición<sup>81</sup>.

La conservación del facial está vinculada a la experiencia del cirujano y al número de intervenciones que haya realizado, lo que significa que es necesaria una larga curva de aprendizaje, más de 50 casos para obtener un buen índice de resultados en la función del nervio facial y mantener la mayor actividad posible en

este campo<sup>82</sup>. La disfunción del n. facial, definida como un HB  $\geq$  3), variará en función de la vía de abordaje y el tamaño tumoral, oscilando entre el 0 y el 16,7 % en los tumores intracanaliculares, y el 30-42,5 % en los tumores > 30 mm<sup>32</sup>.

El compromiso de otros nervios craneales no es menos importante. La lesión permanente del nervio trigémino ocasiona anestesia corneal, con todos los riesgos que esto acarrea. Gran riesgo tiene la neuropatía de los nervios bajos (IX, X) porque producen alteraciones severas en el movimiento de las cuerdas vocales, con disfonía y dificultades para la deglución que pueden producir graves neumonías por aspiración<sup>74,76</sup>.

La complicación más frecuente de la cirugía es la fístula de LCR, con licuorrea nasal debido al paso del LCR a las celdas mastoideas abiertas durante la cirugía, en estos casos, si la fístula persiste puede ser necesario reintervenir para suprimir esta comunicación. Puede aparecer entre el 5 y el 10,3 %<sup>32</sup>. Asociada a la fístula o de forma independiente pueden aparecer meningitis química o bacteriana. Una complicación importante que requiere su rápida identificación y solución es la hemorragia postoperatoria en la cisterna del ángulo pontocerebeloso, el cerebelo o espacio subdural. Puede aparecer entre el 1,8 y 2,6 %<sup>32</sup>. La hemorragia intracraneal, puede aparecer en el postoperatorio inmediato, hasta el día 10 ó 14 tras la intervención. La arteria implicada suele ser la a. cerebelosa antero inferior<sup>79</sup>. Otras complicaciones quirúrgicas son la hidrocefalia, edema cerebeloso y hematoma subcutáneo abdominal por obtener injerto de grasa <sup>77,83</sup>.

La morbilidad actual en esta cirugía es baja, no debiendo ser superior del 3% al 10 % de los casos. La mortalidad actual es inferior al 2% en todas las grandes series recientes de los autores de referencia, incluso del 1%. Las causas de mortalidad más frecuentes son: hemorragia o infarto en tronco cerebral, trombosis de senos venosos craneales, IMA, embolismo pulmonar y neumonía por aspiración <sup>32,83</sup>.

Los resultados de preservación del n. facial, de Samii y Matthies en 1000 pacientes operados es del 73% de House Brackmann (HB) de 1 a 2, pero este resultado disminuye al aumentar el tamaño del tumor <sup>77</sup>. Sampath y col. al revisar la literatura encuentran que los mejores resultados de preservación funcional están alrededor del 80%<sup>75</sup>. Para Régis y Pellet la media de buena función facial es de 52% pero se eleva a 74% en los tumores pequeños y medianos<sup>50</sup>. Arts y col.

operando tumores pequeños por vía subtemporal obtuvieron un 96% de HB 1 ó 2, lo cual es de resaltar porque en los SV que se originan del nervio vestibular inferior, el facial se encuentra entre el cirujano y el tumor al practicar este abordaje<sup>69</sup>. En cualquier caso, el tamaño es un factor aparentemente decisivo según demuestran Yasargil con un 59% de buenos resultados en tumores grandes, Elsmore y Mendoza con el 13,5% para los mayores de 30 mm y González y col. con menos de 35% de recuperación funcional en sus casos de tumores grandes<sup>78,84</sup>.

### **1.13.5.- Tratamiento con radiaciones**

#### **1.13.5.1.- Introducción: Tipos.**

Tras décadas de mejoras tecnológicas, la RC se considera un tratamiento eficaz en el tratamiento del SV, a pesar de que el objetivo del tratamiento no es la extirpación de la masa tumoral, sino la detención del crecimiento tumoral<sup>85</sup>. El tratamiento con radiaciones del SV es un tratamiento multidisciplinar estando implicadas varias especialidades quirúrgicas y médicas como neurocirugía, ORL, oncología radioterápica, radiofísica, neurorradiología, enfermería y técnicos de radioterapia.

Desde su inicio, se ha objetivado un aumento de las indicaciones de RC frente a la MC, así en la serie de Pollock en 1993, el porcentaje de pacientes tratados con RC era del 13 %, posteriormente en 1997 del 37 % alcanzando el 58 % en 2.004 <sup>82</sup>. Para Chen y col. existe un incremento de la utilización de la radiación, al mismo tiempo que se objetiva un aumento de la media de edad de los pacientes tratados, pasando de 53 años a los 56,9 años, con una disminución del tamaño medio tumoral al diagnóstico de 17 mm a 14 mm <sup>86</sup>.

Con la publicación de los resultados de la RC, a 5 y 7 años, por parte del grupo de Pittsburg con la GK, la RC empieza a plantearse como una alternativa real a la cirugía. Inicialmente se ofrecía a pacientes con tumores menores de 30 mm con contraindicación quirúrgica por edad, estado general, morbilidad asociada, o bien a pacientes que no querían asumir el riesgo quirúrgico<sup>59</sup>. Desde entonces, la radiación ha demostrado su utilidad en el tratamiento de los SV, teniendo algunos autores experiencias a largo plazo con resultados comparables a las mejores series quirúrgicas. Todo ello hace que la RC sea un tratamiento alternativo muy atractivo por su eficacia, menor agresividad, y con una morbilidad potencial mucho menor<sup>50,58,59,87-90,91,92,93,94,63,95,96</sup>.

El tratamiento con radiaciones puede ser: con dosis única (RC), o con dosis fraccionada (RTEF), a un ritmo normofraccionado de 1,8 - 2 Gy/día 5 días a la semana hasta los 54-56 Gy, o bien hipofraccionada con más dosis por fracción y entre 3-5 ó 10 fracciones, a un ritmo de 7, 5 ó 3 Gy por fracción, hasta un total de 21- 25 ó 30 Gy<sup>92,93,94</sup>.

No hay estudios aleatorios que comparen estas dos técnicas, por lo que no se ha demostrado ventajas en cuanto al resultado de una técnica frente a la otra.<sup>63</sup>. Tampoco existen diferencias en cuanto a resultados, control local o complicaciones en función de la técnica que empleemos en el tratamiento con radiaciones (véase GK vs AL)<sup>97,98,64</sup>.

Los partidarios de la dosis única, mantienen que esta técnica de alta precisión, garantiza una alta dosis en el tumor con un alto gradiente de dosis, pudiendo preservar el tejido sano de la radiación, alcanzando una dosis suficiente en la lesión para controlar su crecimiento, sin excesivos efectos secundarios. Pero el objetivo debe ser mantener el control tumoral y no el de disminuir las complicaciones a expensas de disminuir dicho control local<sup>59,99,95</sup>.

Por el contrario, los defensores de la RTEF esgrimen argumentos radiobiológicos y de preservación de la audición, abogan que la dosis fraccionada mantiene un alto control tumoral, no influyendo la duración total del tratamiento en dicho control local, reduciendo las posibilidades de complicaciones del tejido sano al permitir al mismo, reparar el daño subletal radioinducido entre las fracciones<sup>3</sup>. Otros autores, están recomendando la utilización de la RTEF, para mejorar la preservación de la audición sobre todo en gente joven<sup>62,94,95,100,101</sup>, así como disminuir la tasa de complicaciones a nivel de los nervios facial y trigémino y del tronco cerebral<sup>91,102</sup>.

Thomas y col., justifican la mejor preservación de la audición de la RTEF por diferentes motivos, argumentan, que la dosis de tolerancia y la relación alfa-beta tanto de la cóclea como del núcleo coclear (localizado en el lado dorso-lateral del tronco encéfalo, cercano a la unión bulbo-pontina) es diferente, por lo que la toxicidad aguda y tardía varía según la dosis por fracción, la dosis total y la duración del tratamiento. Defienden la teoría de que el núcleo coclear es más sensible a dosis mayores por fracción; por otra parte opinan que el volumen blanco interno (ITV) no es factor pronóstico con la RTEF, ya que con esta técnica el

edema producido en el CAI es inferior al provocado con la RC, por lo que la compresión de las fibras nerviosas dentro del CAI también es mucho menor <sup>103</sup>.

#### **1.13.5.2.- Radiocirugía: Indicaciones, resultados y dosis.**

Las indicaciones de RC son:

- Lesión  $\leq$  30 mm de diámetro máximo, sugestiva de SV.
- Recidivas tras exéresis quirúrgica completa o parcial.
- Tumor presente en el único oído sano.
- Pacientes en los que tras haber indicado observación o vigilancia, se demuestre crecimiento.
- Pacientes con contraindicación anestésica y aquellos que no deseen correr los riesgos anestésicos (elección del paciente).

Se desaconseja realizar tratamiento con RC en:

- Pacientes con signos de hipertensión endocraneal o compresión del tronco cerebral. Estos pacientes necesitan una descompresión rápida tumoral y debe contemplarse la cirugía<sup>57</sup>.
- En tumores  $>$  30 mm o en tumores estadio IV de la clasificación de Koos, ya que dicho tamaño exige una disminución de la dosis administrada para minimizar los efectos secundarios, con la consecuente disminución de su eficacia, con menor control local<sup>50,59,88,45</sup>. En estos tumores la RTEF puede ser una alternativa clara a la RC.
- Tumores con más de 15 cc de volumen tumoral, la primera indicación es la MC, antes que RC, ya que la supervivencia libre de progresión es 95 % para tumores  $<$  15 cc y de 57 % para tumores  $>$  15 cc<sup>57</sup>. Para Hasegawa y col. el volumen tumoral para no indicar RC son 20 cc. Debiendo valorar la cirugía como primera opción, de no ser posible, podremos plantear tratamiento con la RTEF <sup>88</sup>.

En tumores con componente quístico intratumoral asociado, está en controversia la superioridad de la cirugía frente a la RC, no existiendo evidencia superior a grado 3-4<sup>53</sup> de la superioridad quirúrgica a la RC. Estos tumores, pueden tener un crecimiento rápido, con corta duración de la clínica. Presentan síntomas iniciales atípicos como disgeusia, vértigo, dolor facial, con incremento de la aparición de sintomatología del n. facial, implicando un peor resultado y un mayor



índice de complicaciones con la RC<sup>57,67,104</sup>. Aunque no representa una contraindicación absoluta para la RC, si que deberemos conocer, que la necesidad de un segundo tratamiento por recidiva es del 6,4 %, duplicando o triplicando la tasa de los SV no quísticos <sup>105</sup>.

Los principales de autores como Lunsford, Regis, Hasegawa, Friedman y Coombs, publican sus resultados con RC, con un control local que oscila entre el 91 y el 97 %, con una preservación de la audición entre el 38 y el 90 %, con una afectación del n. facial que oscila entre el 1 y 5 % actual y el 28 % que se obtenía en los primeros años con dosis mayores; la afectación del n. trigémino por los mismos motivos que con el n. facial, oscila entre 0,6 al 8 % <sup>106, 90,88, 98,107,93</sup>.

Los resultados obtenidos con RC están reflejados en la tabla 27 y 28 del ANEXO 1.

La dosis actualmente recomendada para tamaños tumorales inferiores a 20 mm es de 12 Gy<sup>89,108</sup>, otros autores recomiendan 12,5 Gy<sup>97,109</sup>. Si el tumor mide entre 20 y 25 mm se recomienda en función de la dosis en tronco cerebral, alcanzar una dosis entre 11,5 y 12 Gy; en tumores > 25 mm se recomienda realizar el tratamiento con cirugía o con RTEF, en vez de bajar la dosis entre 11 – 11,5 Gy<sup>99</sup>. No se recomiendan dosis por debajo de 12 Gy ya que se han asociado con un aumento de la recidiva tumoral. <sup>110</sup> Si el paciente mantiene la audición, se recomienda 12 – 12,5 Gy al margen,<sup>63</sup> si no la mantiene entonces 13 Gy <sup>98,111</sup>.

La dosis de tratamiento, debe cubrir al menos al 90 % del volumen tumoral, pautando a la isodosis del 90- 95 % en caso de acelerador lineal y del 50 % en caso de GK. El índice de conformidad (IC), definido como la relación entre el volumen que recibe la dosis prescrita al margen y el volumen tumoral), cuyo valor óptimo es 1, está entre 1 y 2, en todos los pacientes. El índice de homogeneidad (IH) es la relación existente entre la dosis máxima en el volumen blanco y la dosis prescrita, debe ser  $\leq$  de 2, en nuestros pacientes se encuentra entre 1,5 y 2.

El volumen de tratamiento (volumen que recibe la dosis prescrita al margen), debe ajustarse al máximo al volumen tumoral, ya que por cada cc que incrementamos el volumen tratado por encima del volumen tumoral aumentamos las posibilidades de neuropatía del VII en un 17 % y del V en un 28 %. Al igual que por cada 2,5 Gy que incrementamos la dosis por encima de 12,5 Gy aumentamos la posibilidad de neuropatía del n. facial en 8 veces y la del n. trigémino en 7 veces <sup>112</sup>.

Como órganos de riesgo, a parte de los ojos y vías oculares, (dosis máxima 5 Gy en cristalino y 8 Gy en vías ópticas) que no suelen dar problemas en la planificación, la dosis máxima del tronco cerebral debe ser inferior a 12 Gy, ya que dicha dosis a un volumen incluso de 0,1 cc puede provocar reacciones adversas tanto de la imagen como clínicas <sup>113</sup>. Hayhurst y col. recomiendan como dosis máxima al trigémino 9 Gy, y para el tronco encéfalo de 13 Gy <sup>114</sup>.

Aunque la dosis de tolerancia de la cóclea y de los conductos semicirculares no está consensuada, para disminuir la toxicidad sobre la audición, Murphy recomienda limitar la dosis al núcleo coclear ventral a < 9 Gy, intentar excluir el n. coclear, si es visible en la secuencia T2 de la RM, limitando la dosis del modiolus (zona central de la cóclea) y a la parte basal de la cóclea tan baja como sea posible, sugiriendo una dosis por debajo de 3,7 o 4,75 Gy<sup>63,115</sup>. El grupo de Pittsburg recomienda administrar una dosis < 4,2 Gy en el modiolus, sobre todo en el grupo de < 60 años con audición útil conservada. <sup>115</sup>. Para Lasak y col. la dosis a partir de la cual tienen peores resultados es > 4,7 Gy en cóclea<sup>116</sup>. En las recomendaciones de Bhandare y col. para la RC, se limita la dosis de prescripción a 12-14 Gy, para preservar la audición<sup>117</sup>. Los pacientes jóvenes con tumores intracanaliculares y audición conservada, son los candidatos ideales para conservar la audición <sup>115</sup>.

#### **1.13.5.3.- Radioterapia Esterotáctica Fraccionada: Indicaciones, resultados y dosis.**

La RTEF combina la precisión de la RC, sobre todo si se utiliza un sistema de imagen guiada, con la teórica ventaja radiobiológica de mejor preservación del tejido sano vecino, por lo que disminuye el número de complicaciones, manteniendo el excelente control local de la RC.

La RTEF está consiguiendo controles locales similares a la RC, con una menor incidencia de morbilidad asociada, manteniendo en un porcentaje mayor de pacientes la tasa de audición útil, cercano al 80 %, provocando menores alteraciones del facial y del trigémino <sup>92,94</sup> .

Las indicaciones en las que la RTEF puede ser mejor que la RC según Linskey <sup>99,100</sup> son:

- Raros casos de Schwannoma maligno resecaos parcialmente.
- Tumores mayores de 3,5 cm. de diámetro extracanalicular en los que no es posible utilizar la MC por edad o por razones médicas del paciente.

- Neurofibromatosis tipo 2, ya que tienen un índice proliferativo mayor, con una mayor tasa de crecimiento y una mayor relación alfa/beta<sup>99</sup>.

La RTEF puede utilizarse como tratamiento alternativo en pacientes seleccionados con tumores mayores de 20 – 30 mm en los que la cirugía no es posible, así como en aquellos pacientes en los que la preservación de la audición es un objetivo prioritario<sup>93,99</sup>.

Andrews en un estudio comparativo entre la RTEF y la RC encontró una preservación de la audición 2,5 veces mayor en la RTEF <sup>92</sup>. No obstante, Pollock advierte, que si bien puede haber una mejoría en los datos a corto plazo, a largo plazo los resultados son inferiores a los iniciales, disminuyendo al 59 % desde el 80 % inicial publicado en la serie del John Hopkins Hospital<sup>94</sup>, este porcentaje es similar al obtenido por las series de RC, por lo que el beneficio de la RTEF frente a la RC no queda tan claramente demostrado<sup>82, 106, 90</sup>.

La principal desventaja de la RTEF frente a la RC, es la duración del tratamiento, entre 5 - 6 semanas, ya que el fraccionamiento suele ser de 1,8 a 2 Gy/sesión y día, cinco días a la semana hasta un total de 45- 50 – 54 Gy. Existen autores que utilizan regímenes hipofraccionados de 5-6 sesiones de 5 - 7 Gy que pueden ser una buena alternativa a la RC <sup>91, 92 93, 94, 95,96</sup>.

Las limitaciones de la dosis de tratamiento al margen, no son tan estrictas como para la dosis única, siendo similares a las de RT convencional en caso de normofraccionamiento. Bhandare y col. recomiendan en caso de fraccionamiento convencional, limitar la dosis coclear a < 45 Gy. En caso de hipofraccionamiento recomiendan una dosis total de 21-30 Gy en fracciones de 3-7 Gy, administrados en 3-10 días<sup>117</sup>. Thomas y col., recomiendan para RTEF que el volumen de la isodosis del 90 % (V90 %) de la cóclea para los 45 Gy sea inferior al 73,3 % de la misma, a fin de evitar pérdidas de audición mayores de 10 dB<sup>103</sup>. Paek y col. recomiendan para preservar la audición, la utilización de la RTEF a dosis convencionales o hipofraccionados, inclinándose por dosis < a 2 Gy, así como reducir la dosis al núcleo coclear del troncoencéfalo a < de 10 Gy<sup>118</sup>.

Maire y col., fueron de los primeros autores que publicaron resultados utilizando RTEF en aquellos pacientes que por edad o por comorbilidad se consideraban no quirúrgicos, en pacientes con persistencia tras cirugía subtotal, de gran riesgo de recaída, y en tumores recidivados no quirúrgicos <sup>91</sup>.

Ladar y col., publican su serie utilizando RC y RTEF. Obtienen un control tumoral preliminar en ambos grupos del 100 %, a los 18 meses, aunque la audición se conserva mejor en el grupo de la RTEF (80 % vs 54 %) <sup>119</sup>.

Meijer y col., comparan RTEF hipofraccionada con cinco sesiones de 5 Gy frente a RC, con dosis única, de 12,5 Gy. <sup>95</sup>. Combs y col. publican sus datos con RTEF <sup>96</sup>. Andrews y col., publican sus resultados comparando tratamientos con RC realizada con GK frente a RTEF con AL, recomendando la RTEF en casos de audición conservada y en tumores grandes <sup>92</sup>.

Likhterov y col. publican los resultados de una revisión bibliográfica comparando la RC frente a la RTEF, concluyendo que la RTEF obtiene mejores resultados que la RC en términos de control tumoral y con menores tasas de complicaciones <sup>102</sup>.

Aunque Rasmusen y col., tras la publicación reciente de su experiencia con RTEF, concluye que la RTEF no sólo no mejora, sino que acelera la pérdida de audición por un factor 1,8. Por lo que la mejora de la RTEF frente a la RC en pacientes con audición conservada, sigue en entredicho <sup>120</sup>.

Los resultados de la RTEF en cuanto a control local oscilan entre el 94 y el 100 %, la preservación de la audición entre el 64 y el 86 %, la neuropatía del n. trigémino oscila entre el 0 y el 8 % y la neuropatía del n. facial, oscila entre el 0 y el 7 % <sup>91,95,96,119</sup>. Los resultados de RTEF se encuentran en la tabla 29 del Anexo 1

Hasta ahora no hay evidencia científica a favor de una técnica frente a otra, ni en el mantenimiento de la audición, ni en el menor índice de complicaciones <sup>120</sup>.

#### **1.13.5.4.- Fracaso local y complicaciones del tratamiento con radiaciones**

El fracaso local, es bajo, inferior al 5 %. Considerando que el fracaso local lleva a tomar medidas terapéuticas activas, existe la necesidad de identificar el patrón clínico y radiológico de crecimiento tumoral real, diferenciándolo de otros patrones de crecimiento transitorios, que no deben llevar implícita una actitud terapéutica asociada <sup>121</sup>.

Las primeras publicaciones abogaban por un control local definido en las pruebas de imagen. Así, Kondziolka y col., definen la progresión tumoral a cualquier incremento del diámetro tumoral de 1 mm. en dos dimensiones o de 2 mm. en una dirección <sup>59,89,108</sup>. Shirato y col., definen el control local tras RTEF,

como la ausencia de crecimiento tumoral mayor de 2 mm tras 2 años de recibir la misma, apuntando la posibilidad de definirlo como *la ausencia de necesidad de utilizar otra alternativa terapéutica* en aquellos pacientes con un seguimiento mínimo de 24 meses<sup>104</sup>.

Para intentar homogeneizar los resultados publicados se realizó una reunión internacional de Consenso de las sociedades de ORL, radiología y neurocirugía celebrada en Tokio en 2001, se definió el efecto de la radioterapia en tres grados:

- Grado 1, control local, aquel en el que el tumor disminuye más de 2 mm (usando la mayor dimensión en el ángulo pontocerebeloso) o una disminución mayor del 10 % del volumen tumoral.
- Grado 2, estabilidad tumoral, cuando no existen cambios en el tamaño tumoral  $\pm$  2 mm y del volumen  $\pm$  10 %.
- Grado 3 ó progresión tumoral, cuando el tumor crece más de 2 mm en su dimensión mayor o bien incrementa su volumen en más del 10 %<sup>122</sup>.

En ese sentido y dado las posibilidades de error en la medida tumoral, Stangerup y col., abogan por la determinación volumétrica tumoral, de esta manera el criterio de crecimiento es mucho más fácil, siendo un incremento mayor del 10 % del volumen<sup>16,122</sup>.

El grupo de Pittsburg, publica sus resultados en tumores grandes > 30 mm, siguiendo estos criterios: disminución del volumen  $\geq$  50 % del volumen inicial, disminución del volumen entre un 10 y un 50 %, tumor estable cuando no hay cambios  $\pm$  10 % del volumen inicial, definiendo el crecimiento al incremento del volumen por encima del 10 %<sup>123</sup>. Con un criterio similar Plotkin sugiere el método volumétrico, con una respuesta objetiva radiográfica definida como una reducción de al menos el 20 % con respecto al volumen basal pretratamiento y cambios volumétricos entre el  $\pm$  15 y el 20 % han sido utilizados para definir respuesta o progresión tumoral<sup>30</sup>.

Respetando el control local radiológico volumétrico, se está utilizando el llamado control local clínico, definido como la ausencia de necesidad de realizar más tratamientos, bien MC ó RC<sup>57,21</sup>. Para el grupo de Marsella, una razonable definición de fracaso, es un crecimiento continuo de la lesión durante más de 3 años después de la RC<sup>85,124</sup>.

Van de Langerberg y col., han publicado su serie con 37 pacientes tratados con RC o RTEF. Tras un análisis volumétrico, diferencian, el crecimiento significativo tumoral como incremento del volumen por encima del 19,7 %; el tumor estable como cualquier variación de tamaño entre  $\pm 19,6$  % del volumen inicial y la disminución tumoral cuando el tumor disminuye de tamaño  $> 19,7$  %. Define dos tipos de control tumoral, el llamado grupo de control radiológico que incluye los SV en los que no se objetiva crecimiento significativo ( $<19,7$  %), y el grupo de no tratamiento adicional como ausencia de intervención después del tratamiento con radiaciones<sup>121</sup>.

Entre las complicaciones, distinguimos:

**A) Agudas.** Que aparecen en el primer mes y no suelen tener excesiva repercusión, Suelen ocurrir en las primeras 24 horas tras la RC, en forma de cefaleas, nauseas y vómitos, cuadros de vértigo de nueva aparición o alteraciones del equilibrio. Además puede aparecer edema facial secundario a un hematoma subcutáneo provocado por los tornillos de la guía de estereotáxia, que aparece a la mañana siguiente, pudiendo durar alguna semana. Estas complicaciones suelen responder muy bien al tratamiento corticoideo.

**B) Crónicas,** son las que aparecen a partir del 3<sup>o</sup>-6<sup>o</sup> mes, suelen tener mayor repercusión clínica, distinguimos:

**1.- Neuropatía del n. facial.** Distinguimos dos formas clínicas de neuropatía, la parálisis del n. facial, atendiendo a la clasificación de HB que puede aparecer en un 4-5 % de las ocasiones, siendo permanente en  $<$  del 1 %. Otra forma de presentación de la neuropatía son los espasmos hemifaciales o mioclonias ocasionales, que puede aparecer hasta en un 8 % de los casos. Los factores de riesgo implicados, son edad  $> 60$  años, dosis  $> 13$  Gy y volumen tumoral  $>$  de 1,5 cc<sup>85</sup>. En caso de lesión del n. intermediario de Wrisberg (rama del n. facial) el paciente puede presentar alteraciones del gusto y disminución de la lacrimación ipsilateral a la lesión, pudiendo aparecer esta complicación hasta en un 14 % de las ocasiones, sin estar alterada la motilidad facial.

**2) Neuropatía del n. trigémino.** Debemos distinguir dos formas clínicas de presentación, como alteraciones en la sensibilidad facial con hipoestesia y/o

parestias en territorio trigeminal, o bien como dolor neurálgico ipsilateral, afectando sobre todo a la 2ª y 3ª ramas del nervio. Esta neuropatía puede presentarse en un 2,3 %, siendo de 1,63 % en caso de utilizar dosis por debajo de 13 Gy y del 3,15 % en caso de dosis > 13 Gy<sup>85</sup>.

Los factores de riesgo de ambas neuropatías son la dosis total, el tamaño tumoral, la dosis al tronco cerebral, el diámetro tumoral transversal y la planificación con TC sólo ó TC y RM cerebral, así como los tratamientos previos.<sup>97</sup> A raíz de la introducción de la RM en la planificación añadida a la TC, se describe una disminución de las complicaciones, pasando la neuropatía facial de un 28 a un 8 %, y la neuropatía del trigémino de un 34 a un 8 %<sup>97,109</sup>.

Inicialmente se utilizaron dosis altas entre 45 y 50 Gy, consiguiendo buenos controles locales, pero a costa de una elevada morbilidad. Posteriormente, ha habido una disminución progresiva de la dosis administrada de 18-20 Gy bajaron a 16-18 Gy, luego a 14-16 Gy hasta los 12-13 Gy actuales.<sup>58, 59,107, 98, 89,125</sup>. Esta disminución de la dosis junto a la mejora de la planificación del tratamiento con TC multicorte y RM con cortes cada 1-2 mm. han conseguido disminuir al mínimo las complicaciones.<sup>87,90</sup>.

Existe una clara relación entre la dosis administrada y las complicaciones, así cuando la dosis era de  $\geq 17,5$  Gy, la neuropatía del V y VII era del 29 %, al bajar a 12,5 Gy se reducía al 2 % y 5% respectivamente en la experiencia de la Universidad de Florida<sup>97,109</sup>.

A mayor tamaño tumoral la probabilidad de complicaciones tanto del n. facial como del n. trigémino es mayor. Así, tumores < 2 cm presentan un 4 % de complicaciones a nivel facial con una preservación de la audición del 48 %, para tumores entre 2 y 4 cm. la tasa de neuropatía es del 26 % con un 25 % de preservación de la audición, y para tumores > de 4 cm el 62 % presentan neuropatía y ninguno mantiene la audición<sup>97,109</sup>.

También en las complicaciones, tiene importancia la dosis máxima administrada al tronco cerebral. Así, una dosis máxima de 16 Gy es el factor más importante de neuropatía tardía. Lo que sugiere que el punto crítico, puede estar más localizado en el núcleo del facial o del trigémino en el tronco o en la zona de transición, que a lo largo de su recorrido. Motivo por el cual

hay que ajustar muy bien el gradiente de dosis en la dirección del tronco cerebral<sup>97,109</sup>.

Otros autores, opinan que es la longitud de los nervios trigémino y facial incluidos en el volumen irradiado >24 mm el factor pronóstico estadísticamente significativos de neuropatía tardía, pero con menor peso predictivo que la dosis máxima alcanzada a nivel del tronco cerebral<sup>59,109</sup>.

Los tratamientos previos quirúrgicos, pueden predisponer a las complicaciones, así pacientes con resección previa, tienen 5 veces más posibilidades de neuropatía, bien porque la intervención previa ha lesionado parcialmente el nervio o bien ha provocado una disminución de la irrigación que lo hacen más susceptible al daño por radiación<sup>109,102</sup>.

**3) Neuropatía del n. coclear.** Distinguimos entre la pérdida de audición aguda ocurrida en la primera semana, y la pérdida tardía. La aguda está relacionada con la acción neural directa de la radiación o edema a dicho nivel. En la tardía suele estar implicado un efecto vascular o coclear, con un lento deterioro auditivo<sup>85</sup>.

La preservación de la audición oscila según las series entre el 39 % y el 86 % a los 2 años del tratamiento<sup>58,59,97,98,45,91,95,96</sup><sup>85</sup>.

Las variables relacionadas con la pérdida de audición son: el tamaño tumoral, el nivel de audición previa (GR); la dosis administrada y la dosis en cóclea<sup>85</sup>. Otros factores que también se barajan son la edad joven al diagnóstico y la presencia de vértigo inicial. Existen varias teorías sobre la aparición de hipoacusia tras el tratamiento con Radioterapia. Bien por daño directo de la radiación sobre las células sensoriales basales ciliares de la cóclea, responsables de la audición de frecuencias altas, ya que estas son más radiosensibles que las apicales. La zona basal suele recibir una dosis > de 8,9 Gy y la apical 5,7 Gy. Otra teoría, implica la acción directa compresiva del tumor sobre las fibras nerviosas, causada por el aumento de la parte intracanalicular del SV secundaria al edema tras la radiación, produciendo un bloqueo de la audición seguido de una degeneración de las fibras nerviosas. También se atribuye la hipoacusia a alteraciones vasculares, bien por compresión o por trombosis de la arteria auditiva interna, conduciendo al daño isquémico de la cóclea<sup>126</sup>.



Se acepta que la mayoría de efectos secundarios a nivel neurológico (facial, trigémino y alteraciones en la audición, ocurren los primeros 24 meses después de la RC, con una media de 6 meses, otros autores lo alargan hasta los 36 meses <sup>115,59</sup>.

**4.- Otras neuropatías radioinducidas.** Son menos frecuentes que las anteriores, han sido descritas en el VI nervio craneal en un 0,03 %; y en el XII nervio craneal en un 0,08 %<sup>85</sup>.

**5.- Vértigo y acúfenos de nueva aparición.** Que pueden aparecer en un 1,5 %. Paradójicamente, puede ocurrir con mayor frecuencia si utilizamos dosis < 13 Gy que con dosis mayores. La explicación puede ser que si administramos dosis menores es porque el tumor es más grande y el nervio vestibular, posiblemente, ya este dañado previamente<sup>85</sup>.

**6.- Presencia de hidrocefalia y de quistes subaracnoideos tras el tratamiento.** La hidrocefalia tras tratamiento con radiación, aparece en un 3 - 6 %, sobre todo si hay un componente quístico asociado inicial<sup>108</sup>. Según Roche puede aparecer hasta en un 4 %, apareciendo habitualmente entre el 4º y el 18º mes tras el tratamiento, hasta un 75 % pueden necesitar derivación<sup>85</sup>. Supuestamente está relacionado con la aparición de una necrosis tumoral que produce un aumento de proteínas en el líquido cefalorraquídeo (LCR), como consecuencia se produce una degeneración estructural microscópica que bloquea el mecanismo para la reabsorción de LCR a nivel de las granulaciones aracnoideas de Pacchioni. Más raramente, la hidrocefalia puede ser secundaria a un efecto masa del tumor sobre la circulación del LCR <sup>85</sup>.

**7.- Dificultad en el tratamiento quirúrgico de rescate en caso de crecimiento tumoral tras la RC.** No coinciden todos los autores en este punto, unos como Kondziolka y Maire refieren que la dificultad técnica de la cirugía es la misma<sup>58,91</sup>, en cambio otros refieren mayores problemas quirúrgicos, incrementando el riesgo de complicaciones, sobre todo a nivel del n. facial <sup>82,127.128.129</sup>.

**8.- Posibilidad de transformación maligna del SV o aparición de un tumor radioinducido.** El uso de la radiación ionizante como tratamiento de

una enfermedad benigna incrementa el riesgo de tumores en el SNC. El riesgo de aparición de un tumor radioinducido tras RC, es menor que el de la RT convencional. Siendo estimado entre el 0,01 a 2 % en comparación con el 10 % asociado a la RT externa a 20 años. Puede deberse a que el volumen irradiado es menor <sup>85</sup>.

No obstante, la notificación de malignización tras la Radiocirugía es muy baja, oscila entre 1/ 4.000-20.000 pacientes tratados.

La probabilidad de tener un tumor radioinducido es menor que la mortalidad inmediata a la resección quirúrgica (1 por 100 de mortalidad perioperatoria)<sup>130</sup> y menor que la de presentar un segundo tumor en otra parte del organismo<sup>58</sup>. Este riesgo aunque bajo, debe valorarse en pacientes con edad pediátrica<sup>130</sup>.

**9) Complicaciones vasculares** Como la trombosis y la hemorragia cerebral, rara vez se describen. La hemorragia puede ser secundaria a la rotura de un aneurisma de nueva formación. También, se ha descrito un caso de hemorragia subaracnoidea secundaria a un aneurisma de la arteria cerebelosa anteroinferior tras 5 años de una RC<sup>85</sup>.

#### **1.13.5.5.-Seguimiento tras tratamiento con radiaciones: Evolución de la imagen del SV.**

Una vez realizado el tratamiento, hay que controlar la evolución del paciente con revisiones periódicas, mediante anamnesis, exploración clínica, audiometría y RM cerebral cada 6- 9 meses los dos primeros años, anual el 3º, 4º y 5º año, a partir de entonces bianual. La imagen de RM en T1 con contraste nos reproduce más fielmente los cambios tras el tratamiento <sup>19</sup>. A partir de los 10 años, la posibilidad de crecimiento o de complicaciones es baja, por lo que adaptaremos el seguimiento de una manera individual. La audiometría debería realizarse cada 6 o 12 meses en los pacientes con audición útil en los 3 primeros años, luego según la clínica se realizará con la cadencia de la RM Cerebral<sup>19,59,115,131</sup>. Esta necesidad de seguimiento, ha sido utilizado como un argumento en contra de la RC, a favor de la MC <sup>115,131</sup>.

La imagen del SV tratado con RC puede evolucionar de tres formas:

- 1) Permanecer estable, sin sufrir cambios,
- 2) Disminuir de tamaño, más raramente, desaparecer.

3) Aumentar de tamaño.

La evolución típica consiste en una pérdida gradual de la captación de contraste intratumoral central inicial, todo ello compatible con una necrosis intratumoral, que suele iniciarse centralmente, donde la dosis de radiación es mayor, extendiéndose después a la periferia. Se apunta a una disminución de la vascularización del SV que pudiera justificar dicha necrosis. Posteriormente se puede objetivar una progresiva disminución del tamaño debido al aumento de la fibrosis intratumoral y cicatrización<sup>132,52</sup>. En la serie de Chung y col. lo describen en el 69,5 % de los pacientes<sup>133</sup>.

En algunos tumores, a los 6-9 meses tras el tratamiento, podemos objetivar, un discreto aumento de tamaño, denominado crecimiento paradójico o pseudoprogresión, que se explicaría por una alteración de la barrera hematoencefálica con paso del gadolinio dentro del tejido fibrótico tumoral, con posterioridad, entre 6 - 12 meses, el tamaño vuelve al inicial o bien disminuye. Este incremento del diámetro no debe ser confundido o interpretado como un crecimiento tumoral que nos lleve a realizar intervención alguna sobre el mismo<sup>85,132, 52,134,135</sup>.

Pollock en 2006<sup>52</sup> publica que hasta un 16 % de SV tratados con RC, pueden presentar un aumento del tamaño tumoral inicial, este aumento o expansión se produce como media a los 9 meses del tratamiento, pudiendo incrementar hasta un 75 % del tamaño inicial. Describe tres tipos de evolución de esta expansión inicial:

1. Tipo I cuando el tumor crece y posteriormente disminuye de tamaño, habitualmente por debajo del tamaño inicial, se presenta en un 57 %.
2. Tipo II cuando el tumor crece de tamaño y permanece aumentado de tamaño pero sin objetivar un crecimiento posterior, ocurre en el 29 %.
3. Tipo III, si el tumor crece de manera progresiva precisando un tratamiento de rescate. Aparece en un 14 % de los tumores que crecen.

Kim y col. publican que estos crecimientos o expansiones transitorias del SV tras la RC parecen estar relacionados con el deterioro auditivo posterior en SV intracanaliculares tratados con RC<sup>136</sup>.

### **1.13.6.- Tratamiento sistémico del SV relacionado con la NF2.**

No existe ningún tratamiento sistémico aprobado para el SV <sup>21 31</sup>. Aunque esta publicado el resultado de una pequeña serie de pacientes con estabilización del crecimiento tumoral y de la hipoacusia utilizando quimioterapia clásica con ciclofosfamida, doxorubicina y dacarbazina<sup>21,31</sup>.

Un mayor conocimiento de la biología molecular del SV, ha permitido relacionar la interacción de Merlin con receptores tirosin-kinasa (TK); la implicación del VEGF y su receptores en los SV esporádicos y los relacionados con la NF2. Hay estudios realizados en ratones, que demuestran que los agentes anti-VEGF como el bevacizumab y vandetanib pueden incrementar la apoptosis, reduciendo la tasa de crecimiento e incrementando la supervivencia de los ratones con schwannomas intracraneales. Plotkin y col. han publicado sus trabajos con escaso nº de pacientes, utilizando bien erlotinib, un inhibidor TK HER-1/EGFR y otro con el bevacizumab, un inhibidor del factor de crecimiento endotelial; obteniendo resultados prometedores, sobre todo con el bevacizumab. Concluyen, que el bevacizumab puede inducir no sólo una disminución radiológica tumoral, sino también una mejoría de la audición, evitando así la cirugía durante periodos de tiempo largo o posponiendo la misma. Recomendando el inicio de ensayos con más pacientes incluyendo estadios iniciales, para clarificar el papel del bevacizumab en el tratamiento del SV <sup>21,30</sup>.

Altuna y col. en 2010 publican un estudio retrospectivo de la expresión del receptor del factor de crecimiento plaquetario (PDGFR) y del C-KIT en SV para determinar el uso potencial del imatinib (Gleevec ®). Concluyen que esta expresión tumoral puede indicar que el imatinib puede tener un papel relevante en el tratamiento del SV <sup>26</sup>.

La RC ofrece una alternativa válida para pacientes con SV relacionados con la NF-2. Los resultados son peores a los obtenidos con los SV esporádicos; no obstante la tasa de control local se sitúa entre el 85 % y el 98 %, con una posibilidad de lesión del n. facial entre el 7 y el 19 %, una probabilidad de afectación del n. trigémino del 6 %, manteniendo la audición útil en el 43 %<sup>137</sup>.

En caso de tumores bilaterales, susceptibles de tratamiento con radiaciones, es aconsejable tratarlos separadamente. El intervalo debe ser superior

a 36 meses, tiempo suficiente para comprobar la ausencia de efectos secundarios sobre los nervios craneales, sobre todo del n. facial<sup>138</sup>.

#### **1.14.- TRATAMIENTOS DE LA RECAÍDA**

El tratamiento de rescate aceptado de una recaída después del tratamiento quirúrgico, puede ser la reintervención, la RC o la RTEF. Depende del tamaño de la misma y del estado general del paciente.

El tratamiento de la recaída tras RC o RTEF, es como primera opción la cirugía, existiendo un mayor riesgo de complicaciones sobre todo a nivel del facial<sup>59,82,91</sup>. Aunque hay publicaciones con buenos resultados de reirradiación con RC, que concluyen que puede utilizarse con buenos resultados y bajo riesgo de toxicidad<sup>139,140</sup>.

En caso de recaída al tratamiento con radiación, tras desestimarse el tratamiento quirúrgico, somos más partidarios de la RTEF que de la RC, para no aumentar la toxicidad.

#### **1.15.- MÉTODOS DE MEDIDA DEL TAMAÑO Y VOLUMEN DEL SV**

Existen dos métodos de medida del SV:

1) Medida aritmética de la lesión, en sus tres dimensiones a partir de cortes de RM axial y coronal, midiendo los valores de los diámetros mayores de cada dimensión. Con estas medidas, autores como González Darder y col. determinan el volumen del SV, aplicando la fórmula  $(a \times b \times c/2)$ <sup>78</sup>, otros como Linskey y col. aplican la fórmula  $a \times b \times c \times \pi/6$ <sup>141</sup>.

2) Medida volumétrica del SV, con la ayuda de programas informáticos, bien utilizados en la planificación del tratamiento como el de iPlan RT imagen (BrainLAB Oncology Solutions, Feldkirchen, Germany)<sup>142,143</sup> o bien el de Leksell Gamma Plan (Elekta, Sweden)<sup>144</sup>. Dichos programas tras el contorneo bien manual o automático de la lesión en cada corte de la RM, calculan su volumen con la suma de las áreas de cada corte con su intervalo entre cortes.

### **1.16.- JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO**

Con la incorporación de la RC a los tratamientos del SV, los especialistas implicados debemos conocer los resultados propios obtenidos con cada técnica, control local, aparición de complicaciones y mantenimiento de la audición. De esta manera podremos seleccionar de entre las diferentes posibilidades de tratamiento, la que mejor se adapta a las características de los paciente, en función del tamaño y/o volumen tumoral, edad, grado de audición, riesgo anestésico, etc.

La RC realizada en un AL, es una técnica especial de radioterapia que requiere una inversión tecnológica alta. Inicialmente el sistema de colimación del haz de los aceleradores era mediante colimadores cilíndricos de 13 cm de grosor con un orificio central de un tamaño fijo, que dejaba pasar un haz de radiación cilíndrico colimado que es el campo de irradiación. Habitualmente se trabajaba con un juego de colimadores de diferentes tamaños de campo que oscilaba desde 5-7 mm hasta 30-40 mm. En función del tamaño y forma tumoral, había que hacer combinaciones de colimadores de diferentes diámetros en un isocentro, junto con otro colimador adyacente del diámetro suficiente para cubrir la lesión. Dichos cilindros se acoplaban al cabezal del AL mediante un adaptador. Se precisaba de la colimación primaria del gantry, ajustando un tamaño de campo de 5 x 5 cm y el propio colimador cónico colimaba el resto del haz.

En los inicios de la década del 2000, la aparición de los microcolimadores multiláminas adaptables al cabezal ,con la integración al software del acelerador, con modernos programas de cálculo de la dosis y programas de fusión automática de imágenes de TC, RM y PET, representó un gran avance tecnológico que cambió los tratamientos de RC realizados en el AL, aumentado su precisión, mejorando la conformación del volumen de irradiación a nuestro volumen tumoral, disminuyendo la dosis en el tejido sano y disminuyendo los posibles errores de posicionamiento.

Todo ello provocó que la mayoría de servicios de Oncología RT, incorporaran esta tecnología, sin una evidencia científica de mejora de los resultados de control local, o de disminución de complicaciones, que justificara ese cambio.

En 1996 en la Fundación IVO se iniciaron los tratamientos de RC con los colimadores cónicos, posteriormente en 2005 se realizó un cambio a la nueva tecnología que incorporaba un microcolimador multiláminas.

Con el fin de objetivar nuestros resultados y poder justificar esta mejora tecnológica, pretendemos realizar un estudio retrospectivo de comparación de grupos, que incluye todos los pacientes tratados de manera consecutiva, valorando el control local y las complicaciones del tratamiento de los SV con radiaciones, en función de la tecnología utilizada en cada paciente.

### **1.17.- HIPÓTESIS DE TRABAJO**

La nueva tecnología de la RC con el Acelerador lineal de electrones que incluye planificador Brainscan/ IPlan, marco de esterotáxia y micromultiláminas BrainLAB ® Oncology Solutions, Feldkirchen, Germany. en el tratamiento de los SV obtiene los mismos resultados de control local y de mantenimiento de la audición que la técnica anterior con colimadores cónicos, planificador 3DLine y marco Barcia-Salorio/Leksell; disminuyendo los efectos secundarios, tanto a nivel de los nervios craneales V y VII, así como de la aparición de hidrocefalia y quistes de LCR.

### **1.18.- OBJETIVOS**

#### **1.18.1.- Objetivos primarios**

- Evaluar los resultados de control local de todos los pacientes tratados en el IVO.
- Valorar la aparición de complicaciones agudas y crónicas.
- Valorar la evolución de la audición, en aquellos pacientes con audición útil al diagnóstico.
- Comparar los resultados obtenidos, en función de la tecnología utilizada en su tratamiento.

#### **1.18.2.- Objetivos secundarios**

- Realizar un análisis de los factores pronóstico de control local y complicaciones.
- Comparar los resultados obtenidos con las diferentes series de RC, RTEF y resultados quirúrgicos publicados.
- Realizar un modelo matemático para obtener una fórmula del volumen tumoral, a partir de las dimensiones del tumor en los cortes axial y coronal.





## 2.- METODOLOGÍA

### 2.1.- FUENTE DE PACIENTES

La población de este estudio retrospectivo se obtuvo, de la base de datos de una serie consecutiva de 194 pacientes diagnosticados de SV que han sido tratados con radiaciones o bien se ha decidido tratar mediante seguimiento, con RM cerebral y audiometría junto con exploración clínica. Atendidos todos ellos en los servicios de Oncología Radioterápica (ORT), Neurocirugía y Otorrinolaringología (ORL) de la Fundación IVO desde febrero de 1997 hasta mayo de 2012.

Se decidió tratamiento con radiaciones a 144 pacientes (74%) y plantear seguimiento inicial a 50 pacientes (26 %), de dicho grupo se objetivó, bien crecimiento del tumor o un aumento de la sintomatología en 21 casos (42%), indicando entonces el tratamiento con radiación. Los 29 pacientes restantes (58 %) presentan una estabilidad tanto del tumor como de su audiometría, siguiendo controles de RM y audiometría, sin recibir tratamiento directo.

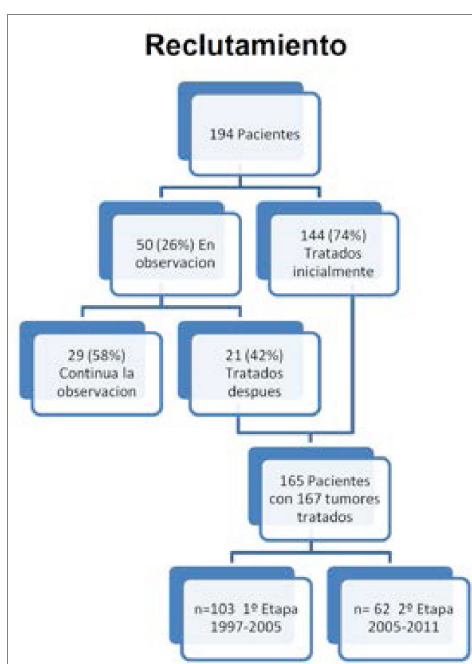


Figura 4.- Reclutamiento de los pacientes de la serie.

Al grupo de 144 pacientes tratados desde el inicio, añadimos los 21 tratados después de la indicación tras la observación, sumando un total de 165 pacientes tratados, como 2 de ellos presentan tumores bilaterales, obtenemos un total de 167 tumores tratados con radiaciones.

A mediados de 2005 la implantación de Brainlab, en el Centro supone un cambio importante en la tecnología utilizada, distinguiendo las dos etapas principales del estudio. De este modo la 1ª etapa antes de Brainlab incluye 103 pacientes y la 2ª etapa después de Brainlab, 62 pacientes.

Se solicitó la autorización al Comité de Ética del Hospital, para realizar este estudio, obteniendo la misma en octubre de 2011. (documento 1 del Anexo 2)

Todos los pacientes firmaban el consentimiento informado específico para RC, (documento 2 del Anexo 2), tras explicar las posibilidades de tratamiento, así como los posibles efectos secundarios.

Se ha elaborado una Hoja de recogida de datos, (documento 3 del anexo 2) que recoge las diferentes variables de cada paciente. Dichos datos se han obtenido de la historia clínica y de las hojas de planificación del tratamiento con radiaciones guardadas en la misma. Los tamaños tumorales antes del 2003 se han conseguido de los informes radiológicos de la Hª clínica. A partir de 2003 se han comprobado por el autor y/o el neurorradiólogo los diferentes tamaños tumorales con el programa informático del hospital de manejo de las pruebas de imagen (PACS).

## **2.2.- CRITERIOS DE SELECCIÓN DE PACIENTES**

Entre el año 1.997- 2.000, la indicación de tratamiento con RC se tomaba con criterio del neurocirujano u ORL que remitía el caso clínico para la realización de la RC. A partir de 2000 se discuten los casos clínicos en el Comité de tumores de Neuroncología del centro, formado por el ORL, Neurocirujano, Oncólogo Radioterápico, y Neurorradiólogo de centro. El tratamiento con radiaciones se toman en base a estos criterios de inclusión:

- Pacientes en seguimiento por un SV intracanalicular que hayan experimentado un crecimiento mayor de 2 mm o bien se hagan extracanaliculares.

- Pacientes mayores de 70 años diagnosticados de SV, considerados no quirúrgicos por el S. de Neurocirugía y/ ORL de procedencia, remitidos para RC.

- Aquellos pacientes de cualquier edad, con el diagnóstico radiológico de SV obtenido por RM, remitidos para RC, bien por criterio del especialista o bien por elección del paciente.

- Pacientes remitidos tras exéresis quirúrgica de su tumor con un diagnóstico anatomopatológico de SV. Estos pacientes son remitidos bien por

recidivas tras la cirugía total o por resto macroscópico en el caso de cirugía subtotal.

Se excluyen aquellos pacientes enviados con el diagnóstico de presunción de lesión ocupante de espacio en el ángulo pontocerebeloso, que por las características radiológicas y de RM fueron interpretadas por el Comité de tumores como sugestivas de meningiomas u otros tumores no schwannomas.

### **2.3.- VARIABLES**

Las variables analizadas se clasifican en tres grupos:

- Basales, recogidas en el momento de la inclusión del paciente. Incluyen las variables independientes explicativas como: sexo, edad, tamaño tumoral inicial, síntomas iniciales, imagen previa, etc. Así como las variables dependientes relacionadas con el tumor inicial.
- Post-RC, recogen las variables dependientes como las complicaciones agudas y crónicas, las cuales se manifiestan en el primer año después de la intervención.
- Revisión anual, se recogen variables como la evolución de las dimensiones del tumor en las diferentes RM anuales efectuadas, así como el resultado de la audiometría y los datos de la exploración clínica.

#### **2.3.1.- Variables dependientes relacionadas con el tumor y su evolución: Procedimiento de obtención del volumen tumoral.**

Son variables basales, postintervención y de revisión anual. El control local, (CL), se ha definido según criterios radiológicos basados en el tamaño y/o volumen tumoral de la reunión de consenso de Tokio, es decir crecimiento tumoral mayor de 2 mm o bien incrementos del volumen > del 10 %<sup>122</sup> y criterios clínicos definidos como la ausencia de necesidad de realizar otros tratamientos<sup>57, 145, 21, 121</sup>.

No obstante para distinguir el control local del fracaso local y el crecimiento paradójico o pseudoprogresión, se han utilizado los siguientes criterios:

- Control local radiológico, es todo aquel tumor que permanezca estable, disminuya o desaparezca, o bien que crezca y luego disminuya. Se excluyen los que crecen y permanecen estables tras ese crecimiento inicial y los que crecen y hay que operar.
- Control local clínico, es todo SV, que tras el tratamiento no haya que operar o reirradiar.

- Fracaso local, todo SV que tras tratamiento, haya que operar o bien aquel tumor que sigue creciendo después de 3 años de realizar el tratamiento.

Las complicaciones agudas (durante el primer mes) y las crónicas (a partir de los 6 meses de la RC), se han recogido a partir de las historias clínicas.

Para definir las complicaciones a nivel de la función motora del nervio facial se ha utilizado la clasificación de HB ( $\geq 3$ ) por ser la más utilizada en la bibliografía <sup>44</sup>.

<b>GRADO</b>	<b>SÍNTOMAS DE AFECTACIÓN DEL N. FACIAL</b>
<b>Grado I</b>	Función normal
<b>Grado II</b>	Disfunción leve, ligera o leve debilidad de la musculatura, apreciable con la exploración meticolosa, discinesia leve.
<b>Grado III</b>	Disfunción moderada, clara diferencia entre ambos lados, sin ser desfigurante, cierre palpebral con esfuerzo. Leve o moderado movimiento de la frente.
<b>Grado IV</b>	Disfunción moderadamente severa, con debilidad y/o asimetría desfigurante. En reposo simetría y tono normal. Ausencia de movimiento frontal. Imposibilidad de cerrar el ojo completamente.
<b>Grado V</b>	Disfunción severa, muy ligera actividad motora, en reposo asimetría, ausencia de movimiento de la frente, cierre incompleto palpebral.
<b>Grado VI</b>	Parálisis total, ningún movimiento facial.

Tabla 2.- Función del nervio facial, según la Escala House-Brackmann <sup>44</sup>

En las complicaciones del n. trigémino se ha usado la clasificación de Karpinos <sup>45</sup>,

<b>GRADO ALTERACIÓN</b>	<b>TRIGÉMINO</b>
<b>1</b>	Sensación normal.
<b>2</b>	Disminución de la sensación
<b>3</b>	Abolición de la sensación.

Tabla 3.- Función del n. trigémino, clasificación de Karpinos <sup>45</sup>

Se ha valorado la evolución de la audición (en aquellos que la mantienen) comparando en cada paciente su audiometría inicial con su audiometría de seguimiento, según la clasificación de GR <sup>46</sup>.

<b>GRADO</b>	<b>DESCRIPCIÓN DE LA AUDICIÓN</b>	<b>MEDIA TONOS PUROS</b>	<b>DISCRIMINACIÓN DEL HABLA</b>
<b>1</b>	Buena o excelente	0-30	70-100
<b>2</b>	Audición Útil	31-50	50-69
<b>3</b>	No útil	51-90	5-49
<b>4</b>	Pobre	91-100	1-4
<b>5</b>	Ninguna	No realizable	0

Tabla 4.- Clasificación de Gardner-Robertson(GR) de la Función Auditiva<sup>46</sup>

<b>CLASE</b>	<b>MEDIA DE TONOS PUROS PTA (DB HL)</b>	<b>DISCRIMINACIÓN DE PALABRAS WRS (%)</b>
<b>A</b>	< ó igual 30	> ó igual 70
<b>B</b>	> 30 mayor o igual 50	Mayor ó igual 50
<b>C</b>	> 50	Mayor ó igual 50
<b>D</b>	Cualquier nivel	< 50

Tabla 5.- Función del N. auditivo de la Academia Americana de Otorlaringología AAO-HNS<sup>47</sup>

La aparición de hidrocefalia y quistes aracnoideos, se ha obtenido a partir de las RM de seguimiento efectuadas.

La supervivencia libre de recaída se define como el tiempo de seguimiento máximo o hasta el fallecimiento sin que aparezca ningún crecimiento tumoral mayor de 2 mm. El seguimiento y el intervalo libre de enfermedad se considera siempre desde la fecha de la RC.

Para determinar el tamaño tumoral inicial , así como sus oscilaciones en función del tiempo transcurrido, hemos medido el diámetro mayor tumoral en la RM, (en la secuencia T1 con gadolinio), con los diámetros mayores en el CAI y APC, considerando el tumor entero (no sólo la porción extracanalicular), midiendo en dirección latero-lateral o axial (LL), anteroposterior (AP) en los cortes axiales y cráneocaudal (CC) en los cortes coronales.

Se ha estudiado el control local desde dos perspectivas distintas. Por un lado se ha objetivado el crecimiento en función de las medidas de las tres

dimensiones citadas. Por otro lado se ha realizado un análisis volumétrico de la evolución del tamaño de cada tumor a lo largo de los años.

***Procedimiento de obtención del modelo matemático para obtener el volumen tumoral:***

El volumen exacto de cada tumor, se ha obtenido el día del tratamiento, realizando el contorneo manual del volumen tumoral en 2 D de todos los cortes de la RM y/o TC de planificación, utilizando el programa del planificador del tratamiento radioquirúrgico (en la 1ª etapa 3DLine, y Brainscan/IPlan en la 2ª etapa). Se suman todas las áreas de cada corte, y teniendo en cuenta la distancia entre cortes, el programa calcula automáticamente el volumen tumoral. A su vez se registran sus dimensiones LL AP, y CC de cada tumor. En las sucesivas revisiones anuales se obtendrán únicamente las dimensiones LL, AP y CC del tumor, en los cortes axial y coronal de la RM en su secuencia T1 con Gd.

Con el conjunto de las primeras medidas y el volumen exacto del tumor se ha construido una ecuación empírica que servirá para, partiendo de las dimensiones LL, AP y CC obtener una aproximación lo más verdadera posible del volumen real del tumor, pudiendo determinar las oscilaciones del tamaño tumoral a lo largo del seguimiento. Para ello hemos utilizado los gráficos de Bland-Altman<sup>146</sup> de comparación de medidas. Una vez elegida la ecuación que mejor describa el volumen del tumor, la aplicaremos a las medidas recogidas en los sucesivos años de seguimiento para poder estudiar la evolución del volumen tumoral.

El método de comparación de mediciones de Bland-Altman es un procedimiento gráfico para evaluar la concordancia entre 2 sistemas de medidas. Consiste en representar gráficamente las diferencias entre 2 mediciones frente a la media. Es una herramienta muy útil para comparar un volumen tumoral respecto del volumen asumido como verdadero o real. Se representa como un gráfico de dispersión donde cada punto es un tumor. Situando en el eje X el promedio de ambas medidas ( $V_{empírico} + V_{real}/2$ ), y en el eje Y la diferencia ( $V_{empírico} - V_{real}$ ) de volúmenes obtenidos.

En la bibliografía, suelen utilizarse modelos de volumen cilíndrico o esférico para obtener una aproximación al volumen real del tumor<sup>78,141</sup>. Proponemos la

utilización de un modelo mixto que tenga en cuenta la parte intracanalicular y extracanalicular del tumor.

### Modelo Mixto. Cilindro+Esfera.

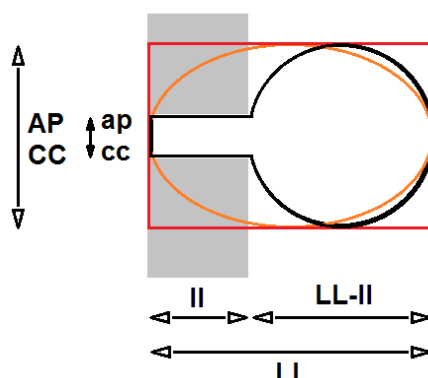


Figura 5.- Dimensiones del modelo mixto cilindro + esfera.

En la figura 6 podemos ver, como una vez fijadas las dimensiones LL, AP y CC, en las imágenes de la RM axial y coronal, los volúmenes obtenidos con los tres modelos son claramente distintos. Concretamente se cumple, siempre la siguiente desigualdad:  $V_{cilindro} > V_{esfera} > V_{mixto}$ . Es decir, un modelo mixto con componente intracanalicular cilíndrica y componente extracanalicular esférica siempre se parecerá más a un schwannoma vestibular que una esfera o un cilindro, en cualquier etapa de crecimiento del mismo. En este modelo mixto tendremos que definir componentes intra y extra canaliculares partiendo de las dimensiones clásicas (LL, AP y CC). Sus homologas intracaniculares serán (II, ap y cc). Conociendo que las medidas obtenidas en TC del CAI son para la dimensión latero lateral entre 9,5 y 22 mm (media 14,9+/-2,9 mm). El diámetro oscila entre 1,5 y 6,5 mm, en función del grado de aireación de la mastoides. A nivel del poro acústico el espesor del mismo es de 5 mm (rango entre 3,5 y 7 mm),<sup>147</sup> acotaremos como estándares de la porción intracanalicular del SV estas medidas:  $II \leq 10\text{mm}$ ,  $ap \leq 6\text{mm}$  y  $cc \leq 6\text{mm}$ . Por otro lado las extracaniculares serán iguales a las clásicas en AP y CC, pero diferirán en la componente LL viéndose disminuida esta por su parte intracanalicular LL - II.

A continuación se indican las ecuaciones que describen los tres tipos de volúmenes. Nótese que el modelo mixto cuenta con dos ecuaciones dependiendo de si el tumor es intracanalicular o no.

$$\begin{aligned}
 V_{Cilindro} &= h \cdot \pi r^2 = h \cdot \pi \cdot r' \cdot r'' = LL \cdot \pi \cdot \frac{AP}{2} \cdot \frac{CC}{2} = && \frac{\pi}{4} LL(AP \cdot CC) \\
 V_{Esfera} &= \frac{4}{3} \pi r^3 = \frac{4}{3} \pi \cdot r' \cdot r'' \cdot r''' = \frac{4\pi}{3} \cdot \frac{LL}{2} \cdot \frac{AP}{2} \cdot \frac{CC}{2} = && \frac{\pi}{6} LL(AP \cdot CC) \\
 V_{Mixto} &= \begin{cases} \text{Intracanalicular} \rightarrow && \frac{\pi}{4} LL(AP \cdot CC) \\ \text{Extracanalicular} \rightarrow && \frac{\pi}{4} \cdot ll \cdot (ap \cdot cc) + \frac{\pi}{6} \cdot (LL - ll) \cdot (AP \cdot CC) \\ ll \leq 10 \text{ mm}, & ap \leq 6 \text{ mm}, & cc \leq 6 \text{ mm} \end{cases}
 \end{aligned}$$

### 2.3.2.- Variables independientes explicativas: Grupos de pacientes por tecnología utilizada.

Como son: la técnica utilizada, tecnología empleada en el tratamiento, secuencia de los tratamientos previos, dosis administrada, medidas en los tres ejes, volumen tumoral y el aspecto radiológico previo. También se ha estudiado la edad, sexo, y los síntomas iniciales. Todas estas variables se han determinado a partir de la historia clínica.

De los 165 pacientes tratados en función de la tecnología utilizada en su tratamiento distinguimos dos grupos de pacientes o etapas:

**A) Primera etapa:** Agrupa a 103 tratados desde Febrero de 1997 hasta Abril de 2005. Este grupo de pacientes se trataron utilizando inicialmente la guía estereotáxica del Profesor Barcia Salorio® (1997 a 2001) y posteriormente la guía de Leksell®. Como planificador se usó el de 3D Line / PLATO de Nucletron® con fusión de imágenes de TC y RM desde 2001, que inicialmente era manual. Para el sistema de colimación del haz se utilizaron los colimadores cónicos de diferentes diámetros de tamaño de campo circular, de la marca 3D Line - Nucletron. (de 30, 20, 15, 10 y 7 mm), el colimador tiene 15 cm de tungsteno de grosor. El AL fue el Saturno 42 F de CGR-General Electric®, con fotones de 6 MV. En estos pacientes hay un seguimiento mínimo es de 7 años.



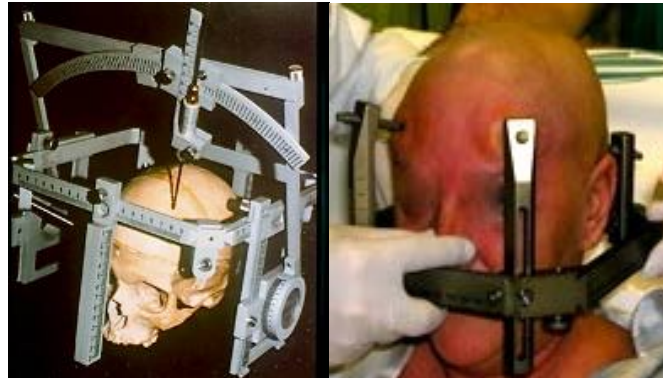


Figura 6.- Guía de estereotáxia Barcia-Salorio (izqda) y Leksell (der)utilizadas en el IVO.

**B) Segunda etapa:**

El número de pacientes de este grupo es de 63 pacientes con 64 tumores, incluye los pacientes tratados a partir de Mayo de 2005 hasta la actualidad. En dicha fecha, el IVO renueva la tecnología de la Radiocirugía, sustituyendo la tecnología anterior por la tecnología Brainlab con el marco de esterotaxia propio, el planificador Brainscan 2.5, (el programa se ha actualizado en julio de 2011 denominándose actualmente I-PLAN de la casa Brainlab), que incorpora la fusión automática de imágenes de TC con RM y PET, el sistema de colimación del haz es mediante un microcolimador multiláminas de la misma marca (descrito en la página 11). El Acelerador de fotones de 6 MV en un principio fue el acelerador lineal de Siemens modelo PRIMUS y desde 2007 un AL Oncord de Siemens.



Figura 7.- Marco de estereotáxia Brainlab utilizado en el IVO, en la 2ª etapa.

#### 2.4.- PROCEDIMIENTO DEL TRATAMIENTO DE RC

Tras la primera visita médica, con la anamnesis, exploración y valoración de las pruebas remitidas, el caso es valorado por el comité de tumores, se discute el caso y se decide la opción terapéutica. Tras la decisión de RC, se le explica al paciente el procedimiento de RC, tanto sus ventajas como los posibles efectos secundarios, debiendo firmar el consentimiento informado antes de continuar con el procedimiento. Se precisan imágenes recientes del tumor en formato Dicom, si estas no existen, se realiza una RM cerebral de fusión (secuencias en T2 CISS a nivel del ángulo pontocerebeloso y la secuencia T1 con Gd, en todo el cerebro con reconstrucción axial, sagital y coronal, los cortes se realizan cada 1,5 mm). Se solicita hemograma y bioquímica con coagulación previa.

El paciente ingresa a cargo del servicio de Oncología RT el día anterior o bien a primera hora de la mañana en ayunas. A las 7,30 horas se canaliza una vía endovenosa (ev), si es necesario se le da un comprimido de lorazepan de 0,25 mgr (v.o.), se le aplica crema anestésica (Emla®) en la región frontal, y se le administra un gramo de paracetamol ev. Iniciándose entonces el proceso de RC propiamente dicho.

El proceso radioquirúrgico consta de las siguientes etapas de tratamiento:

**a) Colocación del marco estereotáctico.** Actualmente se coloca el de la marca Brainlab, por el Neurocirujano (NC) y/o Oncólogo Radioterapeuta (ORT), y el personal de enfermería. Se determina la localización de la zona de inserción de los tornillos del marco a nivel frontal medial y a nivel occipital, teniendo siempre en cuenta que la totalidad del cráneo quede incluida por encima de la base del marco, se anestesia la zona con una mezcla de lidocaína y bupivacaina, aproximadamente 5 cc en cada punto de inserción. Se monitoriza la frecuencia cardiaca, TA y saturación sanguínea debido a la posibilidad de reacción vagal.

**b) Localización del blanco.** Al marco en posición correcta se le acopla el sistema de localización con fiduciales, que nos permitirá la localización estereotáctica propiamente dicha, para realizar la TC con la secuencia preestablecida para RC, es decir cortes de un espesor de 1 mm, cada 1,5 mm (aproximadamente 100 – 110 cortes), en función del tamaño craneal. Para lesiones intracanaliculares realizamos la TC sin contraste; si hay componente extracanalicular, y siempre que el paciente no sea alérgico, inyectamos 80 cc de contraste yodado ev. En las imágenes de la TC,

se objetiva la lesión y se reconoce en todos los cortes las 6 fiduciales. Esta etapa es realizada por el DUE de la TC de planificación, en presencia del NC y ORT.

**c) Utilización de imágenes multimodales.** El programa del tomógrafo de planificación envía automáticamente las imágenes obtenidas al planificador, actualmente el IPlan RT Dose de Brainlab, identificando el paciente por su nombre y nº de historia clínica. Una vez creado el paciente en el programa, se le añaden las imágenes de la RM antes citada, realizando la fusión de las imágenes de la TC y RM.

**d) Establecimiento de los volúmenes de irradiación: volumen de tratamiento (PTV) y órganos de riesgo (OR) .** El ORT y/o NC comprueban la exactitud de la fusión automática. Se utilizan las imágenes de TC fusionadas de manera automática con la RM cerebral, secuencia T1 con Gd para el contorneo del tumor. Y las imágenes de TC con la secuencia T2 CISS para los órganos riesgo como el trigémino, tumor extracanalicular y cóclea. La cóclea, se objetiva también, con muy buena definición, con la ventana ósea de la TC. Se realiza el contorneo tanto de la lesión como de los órganos de riesgo: la cóclea, n. trigémino homolateral, troncoencéfalo, nervios ópticos, quiasma, ojos y cristalinos, en cada corte. Con estas imágenes, el programa de planificación, calcula el volumen exacto tanto del tumor como de los órganos de riesgo.

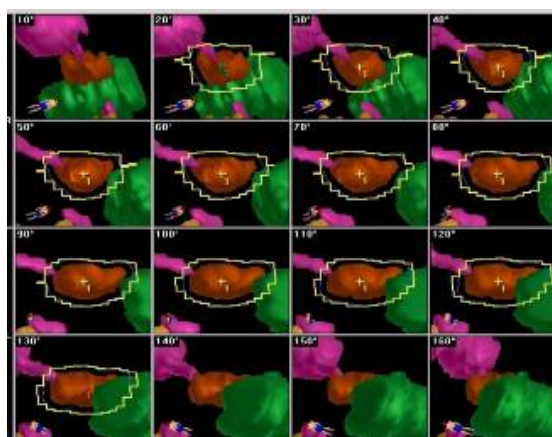


Figura 8.- Definición de PTV y OAR.

**e) Diseño del plan de tratamiento.** El radiofísico (RF), conociendo la dosis que se desea administrar al margen de la lesión, así como las dosis en los diferentes órganos de riesgo (OR), planifica el tratamiento con la técnica de arcoterapia dinámica conformada con el micromultiláminas de la casa Brainlab®. Ayudado por el programa de cálculo y de planificación Brainlab®, determina la disposición de los arcos de tratamiento. Se ha preferido utilizar la arcoterapia dinámica conformada a los campos fijos u otras técnicas, basándonos en la experiencia del personal en su manejo, seguridad de los cálculos y destreza del equipo en la realización de la técnica.

**g) Valoración de cubrimiento del volumen de tratamiento.** Conjuntamente el RF, ORT y NC valoran las dosis que recibe el tumor y los OR. Se acepta como una buena planificación, aquella en la que al menos un 95 % del volumen tumoral reciba la dosis prescrita al margen. La dosis es de 12 Gy en personas con audición preservada, pudiéndose alcanzar los 12,5 Gy en aquellos pacientes con hipoacusia grave o cofosis. En aras a disminuir la dosis en la cóclea se admite que la parte intracanalicular externa, próxima a la cóclea pueda recibir 11,5 Gy, siempre y cuando se mantenga el principio del 95 % antes citado. La dosis que recibe el trigémino, se recomienda esté por debajo de 9 Gy. Para la cóclea existen unas recomendaciones en pacientes con audición conservada bastante restrictivas, no siempre cumplidas, con una dosis en modiolus (parte central coclear de < 4,7 Gy).

**h) Colocación del paciente en la unidad de tratamiento.** Actualmente los tratamientos se realizan en el AL Oncord II de Siemens, por el operador del acelerador en presencia del ORT y/o RF. Antes de cada tratamiento se realizan las medidas oportunas para cumplir con el control de calidad establecido por el servicio de RF y Radioprotección del IVO. Se coloca el paciente en la mesa de tratamiento y se fija el marco de estereotáxia al soporte, especialmente diseñado por Brainlab®, para la mesa del AL, *couch mount*. Se acopla el sistema de comprobación del isocentro al marco, con la ayuda de las luces láser del sistema de posicionamiento del AL. Asimismo se comprueba que la forma del campo inicial de cada arco coincide con la sombra de la hoja de planificación personalizada para cada paciente.

**i) Administración del tratamiento.** Se inicia la irradiación con técnica de arcoterapia dinámica conformada. El número de arcos utilizados en cada paciente

oscila entre 5 ó 6 en función de la forma y volumen tumoral. El paciente en todo momento está controlado por 2 cámaras de TV en circuito cerrado así como por megafonía interna. Una vez administrada la dosis prevista, se retira el marco de estereotáxia en la misma unidad. Tras comprobar la correcta hemostasia de los puntos de sujeción del marco, el paciente pasa a sala con analgesia pautada y una dosis de 8 mgr de dexametasona. A las 2-3 horas de finalización de procedimiento, si el paciente mantiene constantes y no refiere complicaciones, se le puede dar el alta.

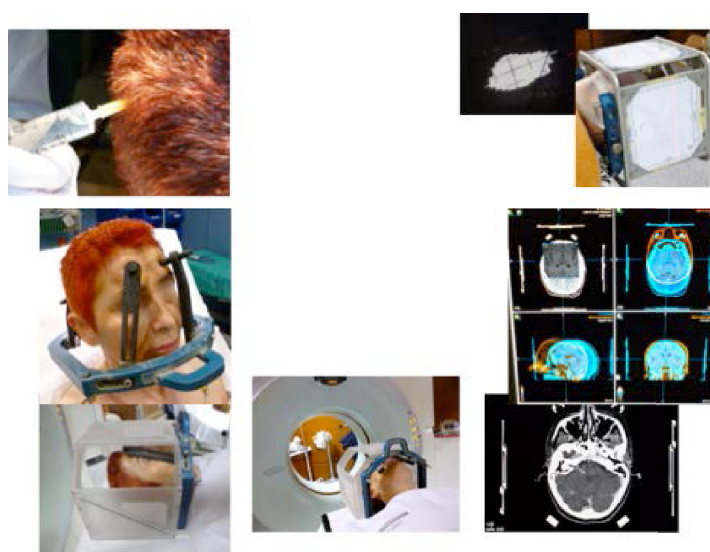


Figura 9.- Secuencia del procedimiento de RC.(Colocación del marco, obtención de imagen TC, sistema de localización Brainlab).

#### 2.4.1.- Diferencias del procedimiento de RC en las dos etapas

Las diferencias entre las dos etapas quedan reflejadas en la tabla 6

	1ª ETAPA MAYO 1997- ABRIL 2005	2ª ETAPA MAYO 2005- 2012
Marco Estereotáxia	Barcia Salorio/Leksell	Brainlab
Acelerador	Saturno 42 GE-Varian	Oncor Siemens
Colimación del haz	Colimadores cónicos	Microcolimador Multiláminas Brainlab
Planificador	3 D Line	Brainscan 5.3/ IPLAN Brainlab
Fusión RM/TC	Desde 2001	Automática de TC y RM
Técnica de irradiación	Arcoterapia dinámica	Arcoterapia dinámica conformada.
Nº tumores tratados	103	64

Tabla 6.- Diferencias del procedimiento de RC entre las dos etapas



Figura 10.- Colimadores cónicos de 3D Line® utilizados en el tratamiento de RC en el IVO.

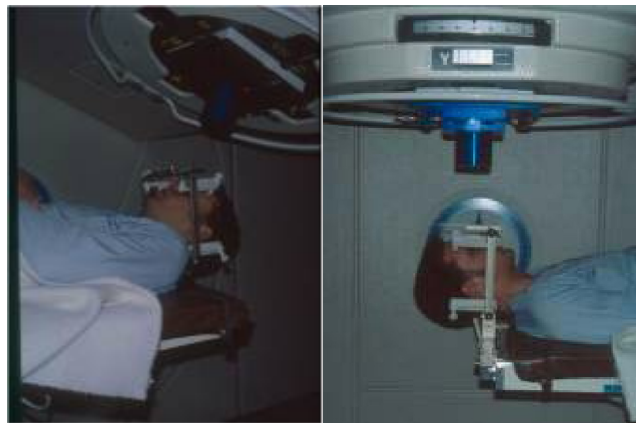


Figura 11.- Colimadores cónicos 3D Line instalados en el AL Saturno 42 del IVO durante un tratamiento de RC de la 1ª etapa.



Figura 12.- Microcolimador multiláminas marca Brainlab®(izda) acoplado al A. Lineal Oncor de Siemens (der) durante un tratamiento de RC de la 2ª fase.

## 2.5.- PROCEDIMIENTO DE RT ESTEREOTÁXICA FRACCIONADA

Este procedimiento sólo lo hemos realizado en la segunda etapa de los tratamientos. La parte clínica, diagnóstica, el consentimiento informado y establecimiento de la indicación es similar a la RC. Decidimos realizar la RTEF cuando la lesión mide más de 25 mm en su eje mayor, habitualmente en el Comité de tumores. Las etapas del procedimiento, que se realiza completamente de manera ambulatoria, son:

**a) Realización de la máscara reposicionable.** Se cita directamente al paciente para realizar la TC de planificación con contraste, (habitualmente son tumores con componente extracanalicular) siendo válidas las recomendaciones de control de alergia y de analítica completa. Al optar por esta técnica, el marco estereotáctico fijo, empleado como sistema de fijación en la RC, es sustituido por una máscara reposicionable de termoplástico, especial para RTEF (marca Brainlab® o Lorca Marín®) (Fig.13)dicha máscara previamente calentada con agua a 57 grados, se amolda a la cabeza del paciente, al enfriarse se solidifica con una mínima retracción; adaptándose a la anatomía de cada paciente, fijando el cráneo de manera firme y eficaz, por debajo de 3 mm de desplazamiento.

**b) Localización del blanco.** Al dispositivo de inmovilización, le acoplamos el mismo sistema de localización empleado en la RC realizándose la TC de planificación con las mismas características que con la RC. El paciente se va a su domicilio con una fecha de inicio de tratamiento, habitualmente entre 2-3 días



Figura 13.- Marco reposicionable para RTEF y sistema de localización de la marca Brainlab.

**c) Utilización de imágenes multimodales,** fusión de imágenes, establecimiento de los volúmenes de irradiación, diseño del plan y valoración de cubrimiento del

volumen de tratamiento es similar a la RC, excepto la dosis administrada, trabajamos con dosis diaria bien hipofraccionada, 10 sesiones de 3 Gy, o bien normalizada con fracciones 1,8 Gy hasta 50 ò 54 Gy (en función del volumen tumoral). La dosis en órganos de riesgo son entonces mayores permitiéndose alcanzar una dosis máxima en cóclea de 45 Gy, en vías ópticas < 45 Gy, dosis en cóclea contralateral la menor posible.

**d) La colocación del paciente y la administración de tratamiento** es similar, se realiza por parte del operador las medidas del control de calidad, se coloca la máscara reposicionable, acoplado el sistema de posicionamiento, se comprueba el isocentro, verificamos que la forma del campo inicial coincide con el impreso en la hoja de posicionamiento del arco, realizándose imagen portal a 0º y 90º, comprobamos que coincide con la imagen portal planificada por el sistema de planificación, si coinciden, iniciamos el tratamiento. Todo ello en presencia del ORT. El paciente recibe su dosis diaria hasta la dosis total prevista, utilizándose la máscara reposicionable como sistema de fijación e inmovilización, durante todos los días que hemos establecido que dure el tratamiento.

	<b>RADIOCIRUGÍA</b>	<b>RT ESTEREOTÁXICA</b>
<b>Indicación de tamaño</b>	Tumores hasta 25 mm	T. ≥ 25 mm (desde 2005)
<b>Marco de Estereotáxia</b>	Fijo, invasivo con 4 tornillos	Reposicionable no invasivo
<b>Margen de error de posicionamiento</b>	± 0,5 mm	± 2 - 3 mm
<b>Planificador</b>	Brainscan 3.0/Iplan Brainlab	Brainscan 3.0/Iplan Brainlab
<b>Dosis al margen del PTV (Volumen irradiado)</b>	12- 13 Gy	Fracciones desde 1,8-2-3-5 Gy hasta 54 Gy-50 Gy-30 Gy
<b>Tamaño del PTV</b>	PTV= Tumor sin márgenes	PTV= Tumor + margen 2-3 mm
<b>Duración del tratamiento</b>	Media mañana	2-5-6 semanas
<b>Necesidad de ingreso</b>	La mañana y tarde ó 1 ½ día	No. Ambulatorio

Tabla 7 .- Diferencias entre la RC y la RTEF empleadas en el IVO



### **3.- RESULTADOS Y DESARROLLO ARGUMENTAL**

#### **3.1.- LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

Es un trabajo retrospectivo que incluye todos los pacientes tratados de manera consecutiva en el IVO desde 1997 hasta mayo de 2012, con el diagnóstico de SV.

Con la técnica inicial se trataron 103 pacientes, a partir de mayo de 2005 se actualizó la tecnología existente en el IVO habiendo tratado hasta mayo de 2012, 64 pacientes, por lo que la serie no está equilibrada. Por motivos lógicos el seguimiento también es distinto, siendo mayor en la 1ª etapa, 111,6 meses vs 28,8 meses. Siendo inevitable una pérdida de la potencia estadística, a pesar de usar modelos de supervivencia para intentar solventar esta diferencia.

#### **3.2. RECLUTAMIENTO Y SEGUIMIENTO**

La media global de seguimiento de la serie es de 6,7 años (80 meses), siendo mayor para la 1ª etapa con 9,3 años (111 meses) frente a los 2,4 años (28,8 meses) de la 2ª etapa. El tiempo de seguimiento alcanza un valor máximo de 14,6 años y mínimo de 7 meses, con una media de 6,5 años.

Entre la población de la 1ª etapa (103), 2 pacientes fallecieron por complicaciones derivadas del SV antes del quinto año y 1 no completó el seguimiento por ser dado de alta al objetivar una respuesta completa del tumor (en la TC). Por otro lado se registraron 5 pacientes perdidos en el seguimiento, todos ellos con tumor controlado (estable o más pequeño) en la última revisión. Dos de ellos recibieron el alta, uno por respuesta completa en la RM, y otro por la edad y dificultades para la revisión. Otras dos paciente que presentaban un cuadro psicoorgánico y un cuadro demencial, no han podido localizarse. Otra paciente dejó de acudir a las revisiones. Según el Instituto nacional de estadística (INE), no han sido exitus, a fecha del cierre del estudio.

Entre los pacientes de la 2ª etapa (50), sólo hay una paciente perdida, una residente extranjera que al año de la RTEF se fue a su país con el tumor controlado, sin poderla localizar. La pérdida de población a lo largo de los 5 años no se debe a bajas de pacientes sino a falta de tiempo de seguimiento, para el registro. Existe una gran parte de la población de la 2ª etapa con un seguimiento inferior a los 5

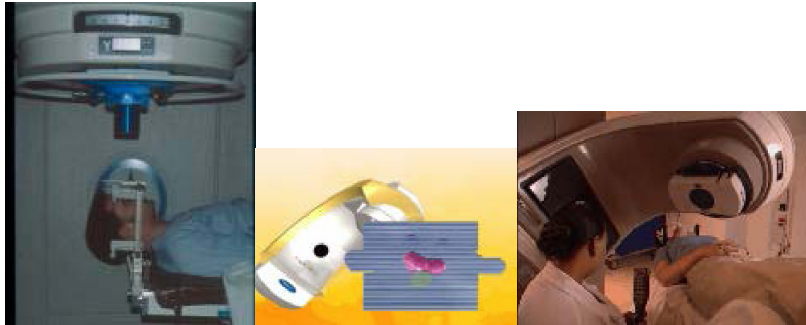


Figura 14.- Dispositivos de radiación con AL Saturno 42 (izda), Novalis de Brainlab (centro) y Varian (der).

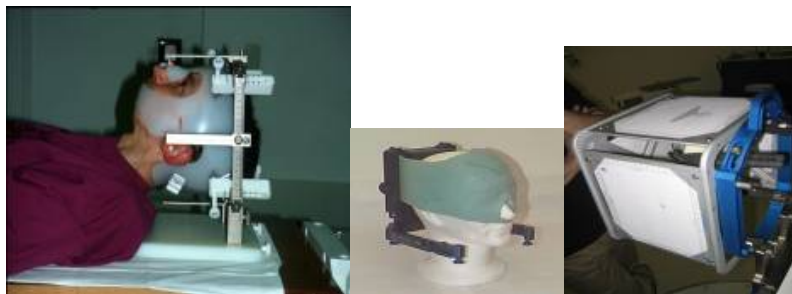


Figura 15 .- Dispositivos de localización e inmovilización Barcia Salorio (Izda) y Brainlab (centro y der.).

Se ha cambiado el marco estereotáctico varias veces (marco Barcia-Salorio, Leksell y Brainlab) estableciéndose un estado de referencia inicial para la inserción del marco y para la localización del blanco que nos ha permitido conocer la exactitud de la localización. Para ello se ha utilizado un maniquí antropomórfico (un cráneo que se utiliza como guía radioquirúrgica y maniquí tipo Randon para la localización, Figura 16). Se han insertado diferentes blancos problema, radiopacos para su fácil localización en las imágenes.

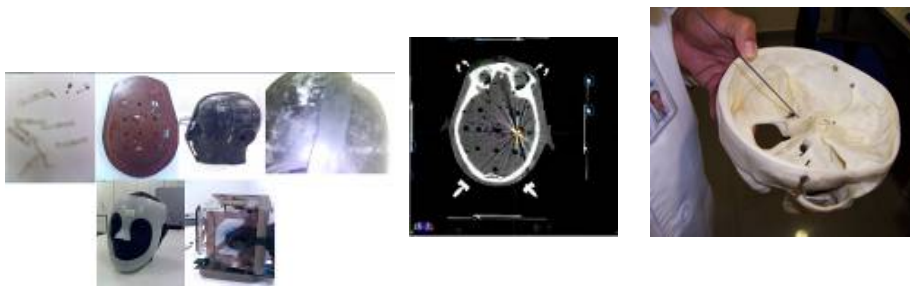
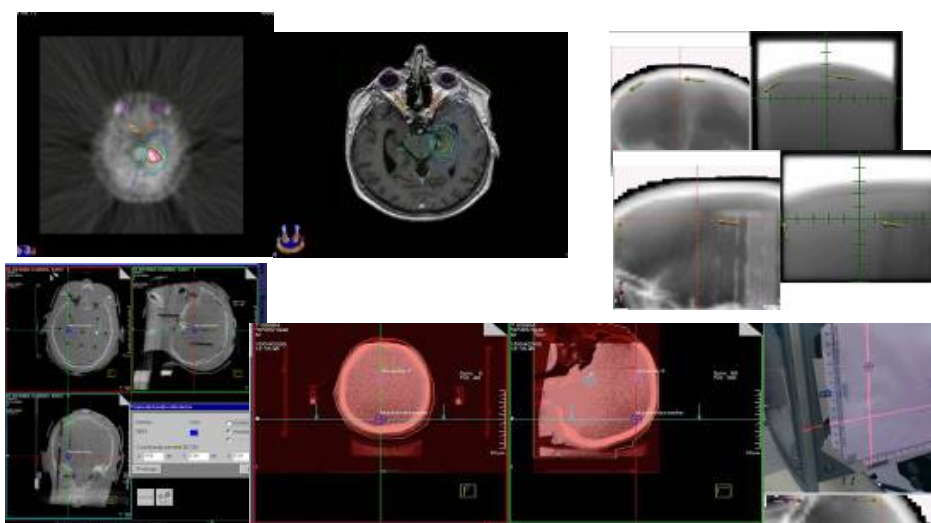


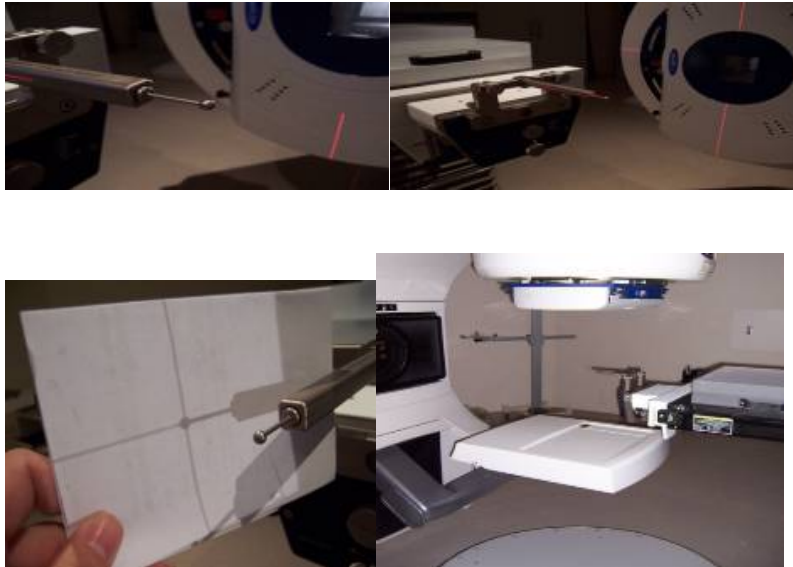
Figura 16.-Maniqués con target problema.

Se ha comprobado que el error global en la localización y posicionamiento del paciente es inferior a 1 mm. Si se utilizan diferentes modalidades de imagen se ha verificado la precisión de cada una de ellas.



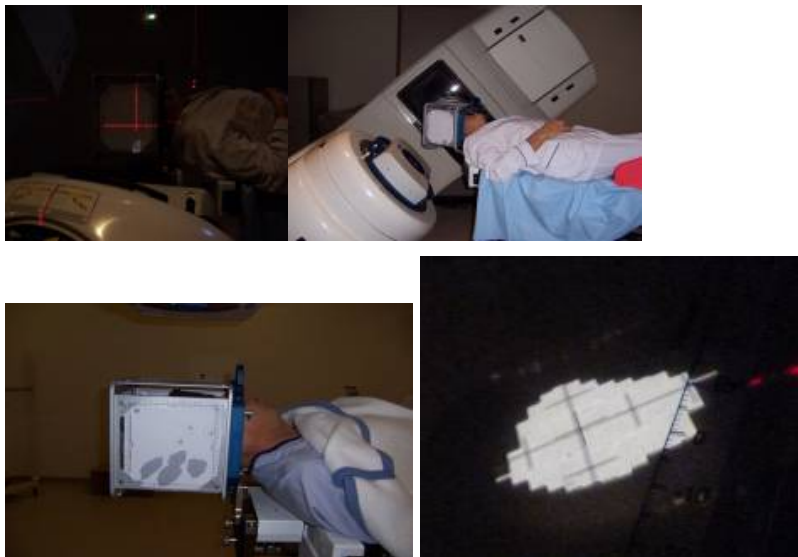
**Figura 17.-** Diferentes modalidades de imagen para localización del tumor PET (arriba izda), RM Arriba centro) e imágenes de portal visión (arriba-der), portal visión (abajo izquierda y centro), sistema de localización Brainlab (abajo-der)

Antes de iniciar el tratamiento se verifica el isocentro del acelerador lineal mediante el test de Winston-Lutz que nos permite garantizar el correcto posicionamiento del accesorio de radiocirugía en la unidad del tratamiento. Históricamente, en una primera etapa, colimadores cónicos y, más recientemente, con el micromultiláminas M3© de Brainlab©. Resultando siempre mejor que 1 mm, Figura 18.



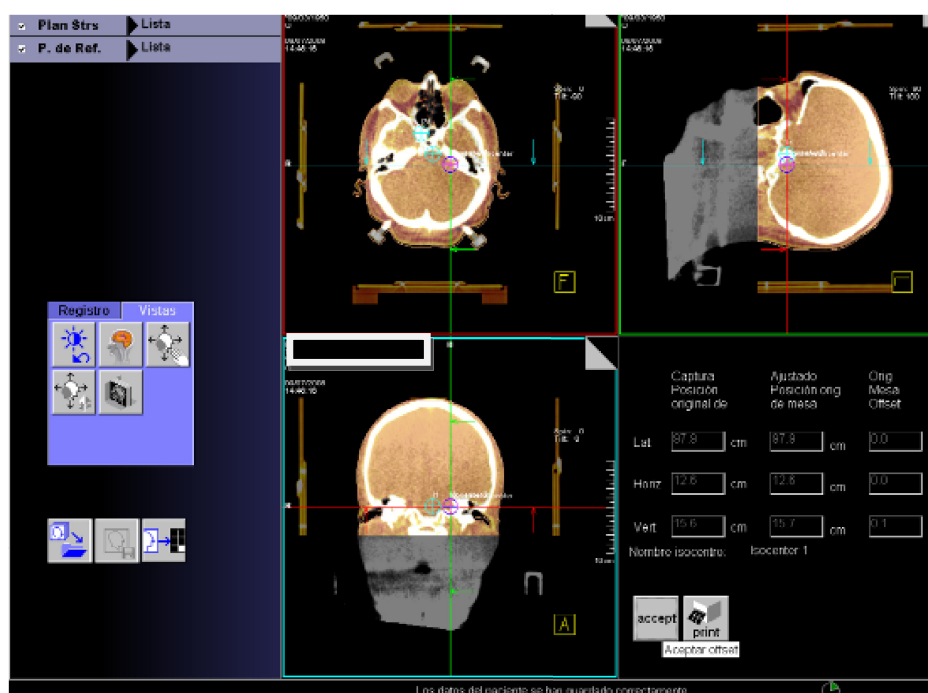
**Figura 18.-Test de comprobación del isocentro de Winston Lutz.**

Asimismo, la colocación del paciente en la unidad de tratamiento se realiza con ayuda de los láseres instalados en la sala de tratamiento. Para ello, se sigue las marcas impresas en papel con la forma del campo de irradiación en las tres caras del marco estereotáctico, de tal manera que esta nueva operación se realice con precisión también inferior a 1 mm. (Fig.19)



**Figura 19.-Colocación del paciente en el AL, mediante luces láseres del AL (arriba izda, der- abajo izda), comprobación del campo de radiación (abajo-der).**

En el proceso de colocación se ha utilizado la nueva tecnología de radioterapia guiada por la imagen, IGRT, basada en megavoltaje, que permite la realización de una tomografía 3D del paciente instantes antes del inicio del tratamiento en la misma sala de tratamiento, MVCB. En esta imagen somos capaces de ubicar el isocentro real de tratamiento, del acelerador lineal, en la anatomía del paciente comprobando si coincide con el planificado. Figura 20



**Figura 20.-Verificación del isocentro de tratamiento respecto al de planificación en una tomografía de megavoltaje (Cone beam MV) instantes previos del inicio del tratamiento.**

Desde el punto de vista de la dosimetría clínica se ha verificado el cálculo obtenido con el sistema de planificación. Se ha verificado que la dosis absorbida en un maniquí esférico, sólido y con material equivalente agua, coincide con la planificada, para dosis radioquirúrgica de 20 Gy en sesión única. Obteniéndose una coincidencia mejor del 2%. Se ha estudiado en diferentes planos. Para ello se ha utilizado como dosímetro 2D la película radiocrómica EBT y software propio, Figura 21.

**PARÁMETROS DEL ANÁLISIS**

**Imagen película**

Archivo: W:\Radiofisica\Fisica\Pacientes IMRT\RCS0001\dosis2.cgy  
Resolución de escaneo: 127 ppp (0.2000 mm/pixel)  
Imagen de fondo: W:\Radiofisica\Fisica\Pacientes IMRT\RCS0001\fondo2-1-1-1-1.tif  
Imagen irradiada: W:\Radiofisica\Fisica\Pacientes IMRT\RCS0001\lectura2-1-1-1-1.tif  
Curva de calibración: C:\Documents and Settings\jgimeno\Mis documentos\MATLAB\calibracion2011-04-13-DO.cal  
Factor: 0.9400

**Matriz planificador**

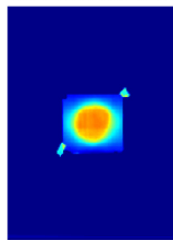
Archivo: W:\Radiofisica\Fisica\Pacientes IMRT\RCS0001\BOLA RADIOCROMICA.txt  
Resolución: 1 mm

**Criterio comparación**

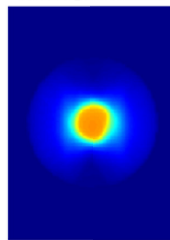
Dosis: 5 %  
Distancia: 2 mm  
Modo de comparación: Global  
Fondo excluido: 5 %

**IMÁGENES**

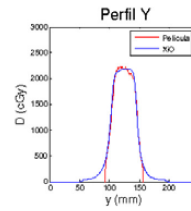
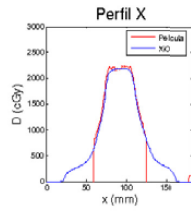
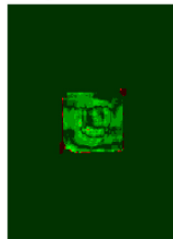
Película radiocrómica



Matriz planificador



Comparación Gamma



**RESULTADOS**

Máximo planificación = 2.1867e+003 cGy  
Máximo película = Inf cGy  
Nº total puntos = 4968  
Evaluados = 4216 (84.8631 %)  
Pasan = 3982 (94.4497 %)  
Gamma medio = 0.5773  
Gamma máximo = 12.7904

Figura 21.- Verificación dosimétrica del sistema de planificación, mediante película radiocrómica (arriba), con estudio de perfiles (abajo).

## 2.8.- ANALISIS ESTADÍSTICO

La información procedente de las hojas de recogida de datos (Documento 3 del Anexo 2), se incluye en un fichero excell con un único registro por paciente en el que se identifican distintos tipos de variables según la información contenida y el momento de la recogida de los datos. Las variables registradas en la fecha de inclusión son las de identificación del paciente, las variables clínicas basales, el volumen inicial y el tratamiento realizado. Posteriormente se incluyen las referidas al seguimiento, tales como las complicaciones agudas y crónicas, la evolución del tamaño tumoral y el estado final del paciente. No existen registros con valores vacíos, a excepción de los campos de seguimiento posterior al del paciente.

Inicialmente se comparan las poblaciones de ambas etapas mediante un análisis descriptivo de las variables basales referidas a la fecha de inclusión. Mediante medias, proporciones, intervalos de confianza del 95%, y el p-valor. Usando como prueba de significación para la identificación de diferencias significativas entre ambas poblaciones, el p-valor  $\leq 0,05$ .

Posteriormente, se realiza un descriptivo equivalente para las complicaciones agudas y crónicas. En el estudio del control local se realiza un doble análisis: Por un lado se realiza una comparación entre ambas poblaciones del crecimiento al final del seguimiento mediante proporciones, intervalos de confianza y p-valor y por otro lado se estudia la evolución del volumen a lo largo de los años de evolución. Para ello se utiliza, una ecuación para calcular el volumen tumoral obtenida empíricamente mediante gráficos de Bland-Altman.

Finalmente, se realizan análisis de supervivencia/probabilidad, para estudiar cada una de las variables resultado, como la evolución libre de progresión o control local, complicaciones crónicas y exitus por SV. La estimación de la función de supervivencia se ha realizado mediante el método de Kaplan-Meier. Para el análisis de aquellos factores que potencialmente podrían modificar la supervivencia se ha empleado la regresión de Cox. Se consideró un valor de  $p < 0,05$  como diferencia estadísticamente significativa. Para la creación de la base de datos y el análisis estadístico se utilizó el paquete estadístico STATA 12.0.

Para los distintos análisis de supervivencia, se han realizado estudios multivariantes mediante el modelo de riesgos proporcionales de Cox. Este método, selecciona aquellos factores de riesgo que más contribuyen a predecir el tiempo de

vida teniendo en cuenta la influencia de otros factores *inputs*, bien, para estimar el efecto de una intervención ajustando por las condiciones de los pacientes y del entorno en el que se aplica la intervención. Se utiliza, porque la variable tiempo es muy asimétrica, haciendo que el análisis basado en medias no sea adecuado.

Se define como tiempo de seguimiento, como el lapso de tiempo transcurrido entre el tratamiento y el cierre del estudio, en mayo de 2012. Como consecuencia de este análisis, se obtienen las funciones de supervivencia representadas mediante curvas que proporcionan la probabilidad de que un paciente sobreviva un determinado tiempo, o pase un determinado tiempo sin empeorar cualquiera de sus dimensiones resultado de interés (complicaciones, control local, ...).

Existen tres tipos de inferencia principales en estudios de supervivencia. La estimación por intervalo (actuarial), la estimación instantánea (Kaplan-Meier) y la comparación ajustada: modelo de riesgos proporcionales (regresión de Cox). Se utiliza la regresión de Cox, pero antes indican las diferencias:

1. **Estimación por intervalo (actuarial):** Calcula en un intervalo de tiempo la proporción de casos que lo superan respecto al total de casos que lo inician. Estaríamos hablando de tiempo discreto, por ejemplo en anualidades.
2. **Estimación instantánea de Kaplan-Meier:** Actualiza la función de supervivencia en cada momento en que aparece un evento. Estaríamos hablando de tiempo continuo, con detalle diario de la evolución.

Para los dos métodos anteriores la prueba de Gehan otorgaría una mayor ponderación a los tiempos iniciales, que tienen más observaciones. Pero ni esta prueba ni estas dos estimaciones van a ser utilizadas para demostrar diferencias en el riesgo asociado a las variables asociadas al paciente. Para ello utilizaremos el método multivariante de Cox, el cual tendrá en cuenta las distintas covariables y sus efectos.

3. **La comparación ajustada: modelo de riesgos proporcionales (regresión de Cox).** El modelo semiparamétrico de Cox no exige ninguna forma para la función de riesgo (puede ser creciente (exitus) o decreciente (complicaciones y control local), pero en cambio proporciona un parámetro



---

que es la razón entre las funciones de riesgo (*hazard rate ratio*, HRR) de los grupos de comparación.

Los resultados del modelo Cox toman como referencia un posible valor de cada *input* (sexo - hombre, edad - 00-49, etapa 1ª, imagen - T. intracanalicular, dosis -  $\leq 13$ Gy, volumen -  $< 0,4$ cc etc.) para los cuales se tomara el *Hazard Ratio* de referencia HR = 1. Estos valores definen el paciente de referencia, respecto al cual se compararan el resto de pacientes. Para obtener el riesgo individual de cualquier otro individuo se seleccionan las aportaciones individuales de cada variable al riesgo definitivo de cada individuo, multiplicando los HR de cada variable. Como ejemplo tengamos en cuenta el Cox obtenido para el desarrollo de cualquier tipo de complicación. E imaginemos a una mujer de 60-69 años tratada en la 2ª etapa con tumor inicial extracanalicular sometida a una dosis de  $\leq 13$ Gy y con tamaño tumoral  $< 8,5$ cc.

$$\text{HR} = 0,91 \times 2,73 \times 2,00 \times 0,84 \times 1 \times 2,05 = 8,56$$

Esta mujer tendría un riesgo 8,56 veces superior al del individuo referencia recordemos hombre - 00-49 años - T. Intracanalicular – dosis  $\leq 13$  Gy - tamaño  $< 0,4$  cc .



### **3.- RESULTADOS Y DESARROLLO ARGUMENTAL**

#### **3.1.- LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

Es un trabajo retrospectivo que incluye todos los pacientes tratados de manera consecutiva en el IVO desde 1997 hasta mayo de 2012, con el diagnóstico de SV.

Con la técnica inicial se trataron 103 pacientes, a partir de mayo de 2005 se actualizó la tecnología existente en el IVO habiendo tratado hasta mayo de 2012, 64 pacientes, por lo que la serie no está equilibrada. Por motivos lógicos el seguimiento también es distinto, siendo mayor en la 1ª etapa, 111,6 meses vs 28,8 meses. Siendo inevitable una pérdida de la potencia estadística, a pesar de usar modelos de supervivencia para intentar solventar esta diferencia.

#### **3.2. RECLUTAMIENTO Y SEGUIMIENTO**

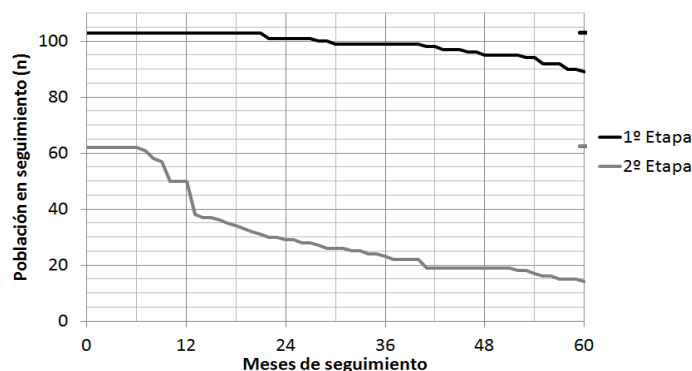
La media global de seguimiento de la serie es de 6,7 años (80 meses), siendo mayor para la 1ª etapa con 9,3 años (111 meses) frente a los 2,4 años (28,8 meses) de la 2ª etapa. El tiempo de seguimiento alcanza un valor máximo de 14,6 años y mínimo de 7 meses, con una media de 6,5 años.

Entre la población de la 1ª etapa (103), 2 pacientes fallecieron por complicaciones derivadas del SV antes del quinto año y 1 no completó el seguimiento por ser dado de alta al objetivar una respuesta completa del tumor (en la TC). Por otro lado se registraron 5 pacientes perdidos en el seguimiento, todos ellos con tumor controlado (estable o más pequeño) en la última revisión. Dos de ellos recibieron el alta, uno por respuesta completa en la RM, y otro por la edad y dificultades para la revisión. Otras dos paciente que presentaban un cuadro psicoorgánico y un cuadro demencial, no han podido localizarse. Otra paciente dejó de acudir a las revisiones. Según el Instituto nacional de estadística (INE), no han sido exitus, a fecha del cierre del estudio.

Entre los pacientes de la 2ª etapa (50), sólo hay una paciente perdida, una residente extranjera que al año de la RTEF se fue a su país con el tumor controlado, sin poderla localizar. La pérdida de población a lo largo de los 5 años no se debe a bajas de pacientes sino a falta de tiempo de seguimiento, para el registro. Existe una gran parte de la población de la 2ª etapa con un seguimiento inferior a los 5

años, sin impacto en el estudio de las complicaciones postoperatorias, pero con impacto en el estudio de control local o la supervivencia a 5 años.

**Población (n), seguimiento a 5 años**

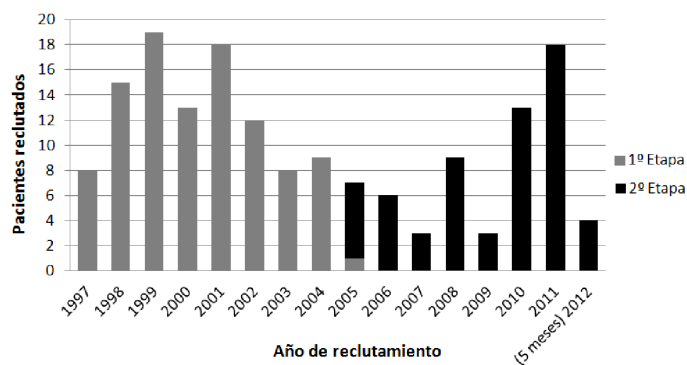


**Figura 22.-Población de la serie en función de la etapa de tratamiento.**

Los posibles sesgos provocados por la falta de seguimiento en la segunda etapa se solucionan gracias al uso de modelos de supervivencia, gracias a los cuales no se introducen sesgos, aunque es inevitable una considerable pérdida de la potencia estadística al reducirse el n de 50 casos en el primer año hasta los 14 pacientes en el quinto.

En cuanto al reclutamiento, vemos en la figura 23, que hasta 2002 fueron tratados por SV una media de 15 pacientes año en el IVO. De 2003 a 2006 se produce una reducción acusada del envío de pacientes debido a la actividad radioquirúrgica de otros hospitales en la ciudad. A partir de 2007 se objetiva un ascenso coincidiendo con la comunicación de resultados en los diferentes foros, principalmente en ORL.

**Reclutamiento**



**Figura 23.-Reclutamiento de pacientes a lo largo de los años del estudio.**

### 3.3.- CARACTERÍSTICAS BASALES

Son los referidos a los pacientes, el tumor y los síntomas clínicos iniciales.

De los 194 pacientes, en 50 (26 %) se decidió como primera actitud terapéutica seguimiento con audiometría y RM. Esta cifra está algo por encima del 20 % publicado por Theodosopoulos y col. en 2011<sup>54</sup>. De estos 50 pacientes, 29 (58 %) continúan con dicho seguimiento al no haber objetivado crecimiento del SV, ni empeoramiento de la audición. Esta cifra está dentro de los porcentajes publicados que oscilan entre el 50 y el 68 %<sup>19,36,40,65,66,67</sup>

La media de edad de la serie es de 58,4 años, entre el rango de los 52 años de Andrews y col. y Hasegawa y col. y los 63 años de Koop y col.<sup>16,59,88,92,150</sup>. Hemos objetivado una disminución de la media de edad al diagnóstico, siendo de 60 años en la primera etapa y de 55,7 años en la segunda, al contrario que Stangerup y col. que publican un aumento de 49 a 58 años y de 53 a 56,9 años en la serie de Chen y col.<sup>16 86</sup>.

Es más frecuente en la mujer, con un 56 %, al igual que Chung y col. 58 %<sup>133</sup> Hasegawa y col. 66 %<sup>88</sup>, 57 % para Del Rio y col.<sup>43</sup>, alcanzando incluso una relación 1,5/2: 1 para Lantos y col.<sup>33</sup>.

En cuanto a la lateralidad global del tumor, el 47 % están en el lado derecho, siendo el 50 % en la 1ª etapa y del 42 % en la 2ª.

En variables referentes al estado inicial del tumor como son el tipo de imagen tumoral; el tumor intra/extracanalicular aparece en el 82 % de la serie global (83 % vs 79 %), frente al intracanalicular que lo hace en el 18 % (17 % vs 21 %)

Según la clasificación de KOOS los tumores se distribuyen de la siguiente manera:

- Grado I, tumor pequeño, intracanalicular, aparece en el global de la serie en un 17%, siendo en la 1ª etapa del 15 % frente el 21% en la 2ª.
- Grado II, tumor pequeño que protruye en el ángulo ponto-cerebeloso: del 51 % para toda la serie, 48% en la 1ª etapa frente al 55 % de la 2ª etapa.
- Grado III, tumor que ocupa la cisterna ponto-cerebelosa, sin desplazar el tronco cerebral, hasta 3 cm: 21 % en toda la serie, 21%, vs 19% en la 2ª etapa.

- Grado IV tumor grande, con desplazamiento del tronco o de nervios craneales, más de 3 cm, en el 12 %, 16%, en la 1ª etapa frente al 5% de la 2ª etapa.

Por tamaño tumoral, el porcentaje mayor de pacientes 51 % se encuentra en el estadio II, frente al 54 % de Regis<sup>128</sup>. La media del volumen tumoral es de 2,76 cc, frente a 0,732 cc (rango entre 0,20 – 14,4 cc) de la serie de Regis y col., Hasegawa y col. de 6,3 cc<sup>88</sup>, 1,24 cc de Koop y col.<sup>150</sup> y 4,1 cc en la de Chung y col.<sup>133</sup>.

Entre la 1ª y la 2ª etapa se observa una disminución de la mediana de tamaño tumoral pasando de 1 cc a 0,98 cc. Existiendo tumores más grandes tipo III y IV en la 1ª serie frente a la 2ª (37 % vs 24 %). Coincidiendo con lo que describen Stangerup, Theodosopoulos y Chen<sup>16,54,86</sup>.

En la distribución por volúmenes, los tumores < 0,5 cc representan el 30 %, similar a la serie de Chung y col., frente al 32 % de la de Taipei. Los tumores grandes > 8,5 cc, son el 13 % frente al 15,4 % de Chung<sup>133</sup>.

La audición registrada al inicio del tratamiento, presenta diferencias significativas con un p-valor de 0,007, siendo mejor en la 2ª etapa. (audición útil 14 % ,vs 17 %; audición pobre 59 % vs 65% en la 2ª y cofosis 26% vs 8%).

En cuanto a los síntomas, observamos que su duración previa al diagnóstico es de 34 meses de media en ambas etapas. El síntoma más frecuente en el diagnóstico, es la hipoacusia neurosensorial, con un 95 %, similar al 89 % de Del Rio y col.<sup>43</sup>. El 19 % de los pacientes mantienen una audición útil grado 1-2 de GR, al igual que el 17,5 % de Regis, 19 % de Stucken, 26 % de Hasegawa, y 10% en Del Rio<sup>42,43,88</sup>. No existe una relación entre el tamaño tumoral y la hipoacusia, los tumores intracanaliculares que mantienen la audición útil, son el 16,8 %, similar a los datos proporcionados por Del Rio<sup>43</sup> y Gonzalez Darder<sup>78</sup>.

Las alteraciones del equilibrio o vértigos son el segundo síntoma inicial con un 58 %. En la revisión de Stucken y col. oscilan entre el 18 y el 58 %. El tercer síntoma más frecuente son los acúfenos con un 54 %, coincidiendo con el 53 y el 70 % de Stucken<sup>42</sup>.

La sordera súbita en nuestra serie aparece en 8 pacientes (4,7 %), frente al 26 % en la revisión de Stucken y col.<sup>42</sup>. La hipoacusia relacionada con la percepción del teléfono aparece en 3 pacientes (1,7 %).

<b>SÍNTOMAS</b>	<b>DIFERENTES AUTORES</b> <sup>42 85 43 88 33</sup> <sub>150 41</sub>	<b>SERIE ACTUAL</b>
<b>Hipoacusia</b>	85 %	95 %
<b>Audición 1-2 GR inicial</b>	10-26 %	19 %
<b>Sordera súbita</b>	1-2 %	4,7 %
<b>Acúfenos</b>	53 – 70 %	54 %
<b>Alterar. Equilibrio</b>	18-58 %	58 %
<b>Oír mal Teléfono</b>	1 -2 %	2 %
<b>SV-NF2</b>	5 -7 %	3,6 %

Tabla 8.- Presentación clínica del SV con respecto a la bibliografía

Los tumores relacionados con la NF2 en nuestra serie, representan el 3,6 % (6 tumores en 4 pacientes), similar al 3,5 % de Kopp y col.<sup>150</sup>, por debajo del 5 % de Regis y Lantos <sup>33,128</sup>, y del 7% de Hoa y col.<sup>41</sup>.

Estos datos se encuentran en la Tabla 30 del Anexo I.

### **3.4.- CARACTERÍSTICAS DE LA RADIOCIRUGÍA**

#### **3.4.1.- Secuencia realizada**

De los 167 tumores tratados, la gran mayoría 151 (90,5 %), se han tratado con RC, los 16 pacientes restantes ( 9,5 %) con RTEF. En la 1ª etapa todos han sido tratados con RC 103 (100%), y en la 2ª etapa, se trataron con RC a 48 (74%) y con RTEF a 16 ( 9,7 %). Esta última técnica se utiliza desde 2008 para tumores  $\geq$  de 25 mm. Se han tratado con:

- Radiación exclusiva a 145 tumores, de ellos 133 pacientes (87 %) con RC y 12 (7,1 %) con RTEF.
- Combinaciones de cirugía y radiación en 22 tumores (14 %).

#### **3.4.2.- Datos técnicos de la RC**

La dosis empleada ha ido disminuyendo progresivamente para reducir los efectos secundarios. La mediana de dosis empleada ha sido de 12 Gy para toda la serie, siendo de 13 Gy en la 1ª etapa y de 12 Gy en la 2ª.

<b>DOSIS</b>	<b>TOTAL</b>	<b>1ª ETAPA</b>	<b>2ª ETAPA</b>
<b>7 Gy</b>	3	3	0
<b>8 Gy</b>	2	2	0
<b>9 Gy</b>	2	2	0
<b>10 Gy</b>	10	10	0
<b>11 Gy</b>	9	8	1
<b>12 Gy</b>	53	23	30
<b>13 Gy</b>	36	23	13
<b>14 Gy</b>	24	21	3
<b>15 Gy</b>	10	10	0
<b>17 Gy</b>	1	1	0
<b>TOTAL</b>	150	103	47

Tabla 9.- Dosis al margen utilizada en RC

La distribución de dosis al margen de la tabla 9, objetiva una mayor dispersión en la primera etapa, con un máximo de 17 Gy y un mínimo de 7 Gy; (media 12,5 Gy, mediana de 13 Gy), En la 2ª etapa, las dosis es más homogénea oscilando entre 12 y 14 Gy (media de 12,3 Gy, mediana de 12 Gy)

Hay 33 pacientes (32 %) en la 1ª etapa, tratados con dosis superiores a 13 Gy; mientras que en la segunda, sólo hay 3 (6 %) tratados con 14 Gy. Asimismo en la 1ª etapa, hay 25 pacientes (24 %) tratados con dosis inferiores a 12 Gy, (justificados por ser tumores grandes tratados con dosis menores) y en la 2ª etapa sólo hay un paciente tratado con 11 Gy al margen por motivo similar. Todo ello hace que no se reflejen diferencias en el estudio de la media y la mediana de dosis.

Los pacientes tratados con 12-13 Gy pasan del 46 % en la 1ª etapa al 91,4 % en la 2ª, por lo que se objetiva una tendencia a utilizar esta dosis en nuestra serie. Fiel reflejo de la evolución de la dosis, que apreciamos en la bibliografía 151,152,105,132,153,59,97,107,87,90,133,109.

Los 16 pacientes tratados con RTEF, han recibido diferentes dosis con esquemas distintos adaptados en función de la edad, cirugía previa, distancia de su domicilio, y volumen tumoral. El fraccionamiento más utilizado ha sido 1,8 Gy /fracción hasta los 54 Gy en 8 pacientes con tumores > de 5 cc o pacientes



intervenidos; seguido de 3 Gy hasta los 30 Gy en 5 pacientes y de 2 Gy hasta 50 Gy en 3 pacientes. En el análisis de las dosis empleadas en RTEF, vemos una variabilidad, espejo de la existente en la bibliografía, no existiendo consenso, ni en la dosis total ni en el tamaño de la fracción<sup>96,118,91,119,95,101,3,94</sup>.

<b>ISODOSIS</b>	<b>GLOBAL</b>	<b>1ª ETAPA</b>	<b>2ª ETAPA</b>
<b>40-49 %</b>	3	3	0
<b>50-59 %</b>	4	4	0
<b>60-69 %</b>	12	12	0
<b>70-79 %</b>	32	31	1
<b>80-89 %</b>	91	46	45
<b>90-94 %</b>	25	8	17
<b>Nº Pacientes</b>	167	103	64

Tabla 10.- Isodosis de tratamiento utilizada en función de la etapa.

El análisis de la isodosis de tratamiento, refleja la evolución habida en el servicio desde su inicio con el Prof. Barcia Salorio, más próximo a las ideas de GK, es decir del 50 %. Evolucionando al concepto de AL de cubrir el tumor con una isodosis por encima del 85 %, aún así en la 1ª etapa, tratamos un 17 % de pacientes con isodosis por debajo del 70 %, un 30 % con isodosis entre el 70 y el 79 %, el resto un 53 % entre el 80 y el 94 %. En la 2ª etapa, el 100 % de pacientes, se ha tratado con una isodosis entre el 80 y el 94 %.

En la primera etapa, realizamos la técnica con colimadores cónicos, en 70 pacientes de los 103 (68 %) se utilizó un isocentro único, en los 33 restantes (32 %) se utilizaron 2 isocentros. El colimador único más utilizado ha sido el de 15 mm en 29 tumores (26 %); seguido del de 30 mm en 7 tumores (5 %). La combinación de colimadores más utilizada ha sido la de 15 y 7 mm con 21 pacientes (19 %), seguida de la de 30/20 en 9 pacientes (7%) y la de 20/15 mm en 4 tumores (2 %). El resto han sido combinaciones de los 5 colimadores hasta los 103 tumores tratados con esta técnica. La isodosis de tratamiento ha oscilado entre 40 y 94 %.

En la segunda etapa en la que utilizamos el microcolimador multiláminas de Brainlab, (mMLC) sólo hay un isocentro y la técnica empleada ha sido de

arcoterapia dinámica conformada. La isodosis elegida de tratamiento oscila entre 88 y 90 %. La dosis en la cóclea en aquellos pacientes con audición útil, no ha sido limitante de dosis, procurando que fuera la menor posible, manteniendo la dosis en el tumor más próximo a la misma, en el fondo del CAI, de al menos 11,5 Gy. La dosis en cóclea en estos pacientes, no ha bajado de 7 Gy, oscilando entre 7 y 13 Gy.

En la Tabla 31 del Anexo I se encuentran las características tecnológicas de las diferentes etapas de la RC.

### 3.5.- MODELO MATEMÁTICO DE LA FÓRMULA DEL VOLUMEN TUMORAL

Con las tres fórmulas antes citadas, se obtienen tres modelos volumétricos matemáticos, los cuales se comparan mediante el método de Bland-Altman respecto del volumen tumoral real, determinado con el planificador de RC. Como podemos ver en los gráficos, la nube de puntos presenta una pendiente grande en el modelo cilíndrico, algo menor en el modelo esférico y casi plana en el modelo mixto.

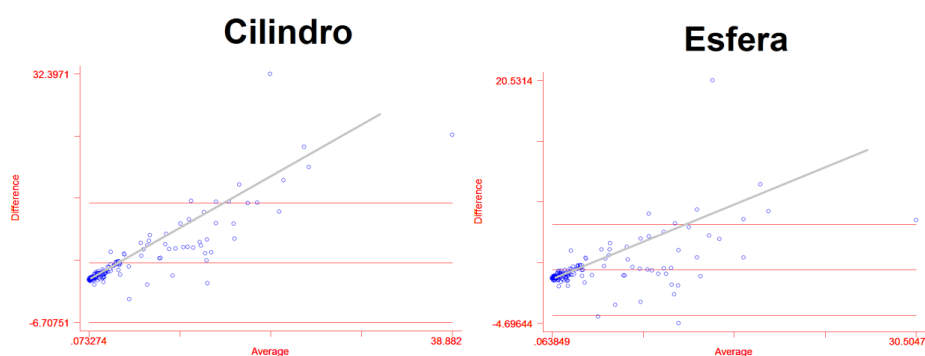


Figura 24.- Bland-Altman para el modelo cilindro y esfera.

## Mixto

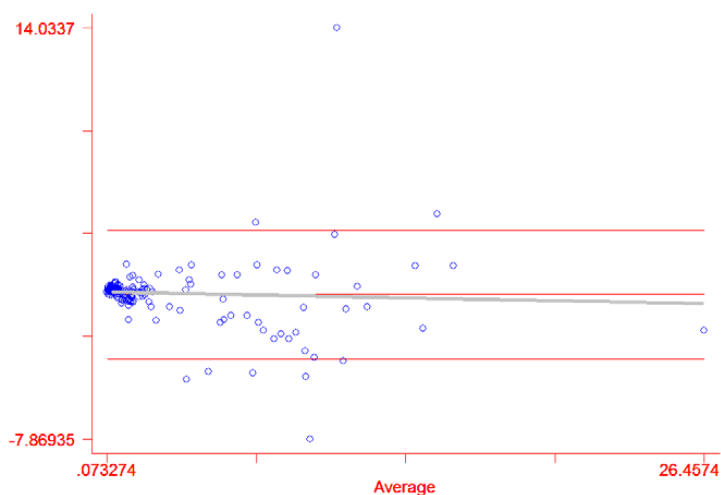


Figura 25.-Bland-Altman para el modelo mixto 1.

Las pendientes no nulas indican sesgos acumulativos y crecientes con la escala del tumor. Así pues los modelos cilíndrico y esférico suelen dar valores mayores a los reales y además esta diferencia crece linealmente con la escala del tumor. Por el contrario el modelo mixto representa una varianza sin sesgo dependiente de la escala.

En la tabla siguiente se muestran algunos métodos estadísticos comparativos de los tres modelos. Como podemos observar el modelo mixto ofrece errores medios menores y centrados en cero. Además el test de Pitman de diferencia de varianzas ofrece el valor más próximo a cero.

BLAND-ALTMAN, RESULTADOS	CILINDRO # REAL	ESFERA # REAL	MIXTO # REAL
Rango diferencias (eje Y)	-6,71 - 12,05	-3,85 - 5,6	-3,59 - 3,25
Diferencia media (eje Y)	2,67 ( 1,96 - 3,38 )	0,88 ( 0,52 - 1,23 )	-0,17 ( -0,43 - 0,09 )
Rango medias (eje X)	0,07 - 38,88	0,06 - 30,50	0,07 - 26,46
Pitman's Test de diferencias en varianza	0,88	0,58	-0,09

Tabla 11.- Resultados del estudio Bland Altman de las diferentes ecuaciones teóricas

Por todo ello elegimos el método mixto para calcular el volumen de los tumores y poder comparar su evolución a lo largo de los años de seguimiento.

$$V_{\text{Mixto}} = \begin{cases} \text{Intracanalicular} \rightarrow & \frac{\pi}{4} LL(AP \cdot CC) \\ \text{Extracanalicular} \rightarrow & \frac{\pi}{4} \cdot ll \cdot (ap \cdot cc) + \frac{\pi}{6} \cdot (LL - ll) \cdot (AP \cdot CC) \\ ll \leq 10 \text{ mm}, & ap \leq 6 \text{ mm}, \quad cc \leq 6 \text{ mm} \end{cases}$$

Se ha realizado una hoja de cálculo de Excel, con la que podemos obtener de una manera fácil y rápida el volumen del SV intra y extracanalicular, que está en la figura 32 del Anexo I.

### 3.6.- CONTROL LOCAL

Si utilizamos el criterio clínico de CL, como la ausencia de realización de otros tratamientos, se han tratado quirúrgicamente 5 pacientes con tumores en progresión. Por lo que el CL clínico global a 5 años es del 97 %, bajando al 95 % a los 10 y 15 años. En la 1ª etapa a 5 años es del 96 %, subiendo al 100 % en la 2ª, sin alcanzar una diferencia significativamente estadística. A 10 y 15 años en la 1ª etapa el control local es del 95 %, no pudiendo dar datos de la 2ª etapa por falta de seguimiento. El control local clínico es mejor en tumores intracanaliculares y cuando la dosis es > a 13 Gy, sin alcanzar la diferencia estadística necesaria.

Si utilizamos el criterio de control local radiológico, de los 167 tumores tratados, hemos objetivado 11 crecimientos del SV (6,5 % de la serie), 9 en la 1ª etapa y 2 en la 2ª etapa; por lo que el CL global radiológico a 5 años es del 93 %, (94 % vs 93 %), a 10 y 15 años baja al 90 % (determinado sólo para la 1ª etapa, por falta de seguimiento en la 2ª). Estos resultados se encuentran entre el 85,4 % de Langerberg y el 93 % de Chung.<sup>121,133,154,155,105.</sup>

Por lo que el clínica y radiológicamente el control local a 5,10 y 15 años, definido por ambos criterios, es similar a los proporcionados por la bibliografía 57,96,118,91,119,95,101,133,88,121.

	<b>SERIE GLOBAL A 5 AÑOS</b>	<b>1ª ETAPA</b>	<b>2ª ETAPA</b>
<b>Control local radiológico</b> <i>(estables y disminuidos)</i>	93 %	94 % (90% a 10 años)	93 % (a 5 años)
<b>Control local clínico</b> <i>(ausencia de otros tratamientos)</i>	97 %	96 % (95 % a 10 años)	100 % (a 5 años)

Tabla 12.- Control local radiológico y clínico

El fracaso local clínico es del 3 %, oscilando en la bibliografía entre el 1,4 % de la serie de Pittsburg y Chung y col., y del 9 % de Hasegawa y col.<sup>108,133,88,57,128.</sup>

De los 11 tumores que cumplen criterios de fracaso local radiológico, es decir aumentados de tamaño, hay 5 fracasos locales ó persistencias tumorales clínicas y 6 pacientes que permanecen en seguimiento, sin tener ningún nuevo síntoma o aumento de la sintomatología.

De los 5 fracasos locales, todos ellas con hidrocefalia asociada, en 4 se realizó primero una derivación ventrículo peritoneal (DVP), en tres se asociaba quiste de LCR. Una paciente con criterio de progresión se realizó una segunda RC con intención de rescate a los 18 meses de la primera RC; dicho rescate fracasó, siendo necesario un tratamiento quirúrgico de rescate, pasados 40 meses de la 2ª RC. De los 5 pacientes, en dos se pudo realizar una exéresis quirúrgica tumoral de rescate. Actualmente están libres de tumor. Los otros 3 pacientes recibieron tratamiento de derivación y punciones repetidas de los quistes siendo exitus por complicaciones quirúrgicas secundarias.

Las 5 progresiones tumorales tras RC de nuestra serie, ocurren en los dos primeros años. Los diferentes autores las sitúan dentro de los tres primeros años<sup>59,88,109.</sup> aunque están descritas de una manera esporádica a los 3, 4 y 18 años tras el tratamiento<sup>91,93,88.</sup>

Se han tratado 22 pacientes con tumores grandes, definidos bien como  $\geq 30$  mm en cualquier dimensión,<sup>123,105,57,156,157</sup> o bien como  $>$  de 8 cc<sup>78.</sup> Obtenemos un control local en 20/22 (90,9 %); por etapas, el CL es del 86,6 % en la 1ª, con una media de seguimiento de 9,3 años y del 100 % en la 2ª etapa, con una media de

seguimiento de 2,4 años. En 15/22 (68,2 %) se objetiva estabilización tumoral, en 5/22 (22,7 %) el tumor disminuye y crece con fracaso local en 2/22 (9 %).

Resultados semejantes obtiene el grupo de Pittsburg, del 87 % en 65 pacientes tratados con RC, con una dosis de 12 Gy al margen, con una dosis mínima tumoral de más de 10 Gy.<sup>123</sup> El grupo de Meijer de Ámsterdam trataron 29 pacientes con tumores > 3 cm, tratados bien con RTEF, 5 fracciones de 5 Gy o bien con RC con una dosis de 12,5 Gy, prescritas al 80 %; obtienen un control local del 82 %<sup>156</sup>.

El tratamiento ha sido: 14 con RC exclusiva, 4 con combinaciones de cirugía (3 con RC y una con RTEF) y 4 con RTEF exclusiva. Todos los pacientes con RC han sido tratados en la 1 etapa, y con RTEF en la 2ª etapa.

El nivel de audición útil al diagnóstico es algo mayor (24 %) que en el global de la serie (19,4 %).

Previo al tratamiento 13 (59 %) pacientes presentaban afectación de nervios craneales o hidrocefalia, 5 pacientes (23 %) presentaban afectación del n. facial, (1 con afectación del n. trigémino e hidrocefalia, 2 con afectación trigeminal asociada, y otro con hidrocefalia asociada); 5 (23 %) presentaban afectación trigeminal (2 con hidrocefalia asociada y 3 exclusiva); 3 (13,6 %) presentaban hidrocefalia exclusiva. Dicha afectación previa al tratamiento en tumores grandes es recogida también por diferentes autores así, Yang y col. refieren una afectación del n. facial, del n. trigémino e hidrocefalia del 23 %, 40 y 8 % respectivamente<sup>123</sup>, Meijer y col. del 28 %, 41 % y 7 %<sup>158</sup>.

El nivel de complicaciones ha sido inferior al resto de la serie, sólo hemos recogido un paciente con una afectación trigeminal transitoria a los 6 meses de la RC (4,5 %), sin ninguna afectación del facial ni hidrocefalia posterior al tratamiento, frente a un 2 % de afectación facial, un 6 % de afectación del n. trigémino y un 5 % de hidrocefalia de la serie de Yang y col.<sup>123</sup> así como un 29 % de afectación del n. facial y un 13 % de afectación del n. trigémino de la serie de Amsterdam<sup>156</sup>. Las complicaciones y/o recidiva aparecieron con una media de 16 meses.

Existen 5 exitus, (todos ellos de la primera etapa) 2 pacientes con recidiva, una por complicaciones de la RC, (formación de quiste de LCR) y dos exitus más por causa no tumoral con el tumor estable. Los pacientes recidivados, presentaban

un volumen de 8,25 cc y 8,75 cc, habiendo administrado una dosis de 11 Gy y 12 Gy respectivamente. El paciente fallecido por complicaciones de la RC, presentaba un tumor de 9,3 cc, habiendo recibido una dosis de 10 Gy a la isodosis del 83%.

Siete pacientes de los 22 (31 %) se trataron en la segunda etapa, todos con RTEF precisamente por su volumen tumoral, actualmente están con el tumor estable y sin complicaciones. La dosis dada en la 1ª etapa, ha sido muy variable, ( 2 pacientes con 7 Gy, 2 con 9 Gy, 3 con 10 Gy, 3 de 11 Gy, 3 de 12 Gy, 1 de 13 Gy y otra con 14 Gy). En la 2ª etapa tratada con RTEF la dosis ha sido mucho más homogénea oscilando entre 30 Gy en 10 sesiones o 50-54 Gy a un fraccionamiento de 1,8-2 Gy/sesión y día.

El control local en los casos de SV relacionados con la NF2, 6 tumores tratados en 4 pacientes, es del 100 %. Un paciente fue exitus por una neoplasia de colon diagnosticada tras el tratamiento de su segundo SV, controlado hasta dicha fecha con un seguimiento de 87 meses. Los otros 5 tumores están controlados a los 120, 84, 44, 10 y 7 meses, (seguimiento medio de 49 meses). Un paciente había sido intervenido de un lado con complicaciones del facial, tratando el lado contralateral con RC, dos pacientes se trataron los dos SV con radiaciones, uno con RC los dos lados, con una diferencia de 4 años entre los mismos; el otro recibió RC en un lado (cofótico) y RTEF en el contralateral 3 años después. El último paciente ha recibido RTEF del lado con peor audición, estando en fase de seguimiento en la actualidad, si observamos crecimiento del tumor contralateral entonces valoraremos cirugía o bien RTEF, una vez pasados al menos 36 meses del primer tratamiento<sup>138</sup>.

El control local en los SV relacionados con la NF2, no suele ser tan bueno como en los esporádicos,<sup>105,159,41</sup> necesitando tratamiento adicional el 21 % de los pacientes tratados con RC con una dosis marginal de 13,4 Gy. Controlando el 79 % a los 8 años. Siendo el volumen tumoral > de 10 cc, el factor pronóstico más desfavorable de control local. El mantenimiento de la audición también es menor, bajando al 38 % de los pacientes con audición útil<sup>159</sup>. En la serie de Link y col. a los 3 años de seguimiento medio, el 83 % de casos, el tumor está igual o ha disminuido, habiendo objetivado crecimiento en el 17 % restante, con un mantenimiento de la audición del 46 %. Recomendando la microcirugía con implante auditivo en tronco cerebral, para tumores > de 25 mm <sup>105</sup>.

Hoa y Slattery III, no son muy partidarios de la RC en SV/NF2, argumentando tanto un peor control local como un peor mantenimiento de la audición, con un riesgo potencial de inducir tumores con crecimiento más rápido, en pacientes con un gen supresor inactivo. Comentan que cerca del 50 % de la degeneración tumoral maligna de los SV descritos en la literatura son en pacientes con NF2 <sup>41</sup>.

En los resultados preliminares de la serie de Meijer y col. de 204 pacientes, 25 son SV/NF2, tratados con RC (10-12 Gy) o RTEF (20-25 Gy en 5 fracciones) a la isodosis del 80 %, tienen un control local del 100 % de los pacientes seguidos más de un año, no han presentado complicaciones del facial ni del trigémino, aunque la audición se ha mantenido sólo en el 40 % <sup>137</sup>.

### **3.7.- COMPLICACIONES AGUDAS**

Las complicaciones agudas (incluyen las aparecidas durante los primeros 30 días de la RC) han aparecido en 15 pacientes de los 167 (9 %). No se demuestran diferencias significativas (p-valor = 0,174) entre ambas etapas. Aunque si es destacable el aumento de la utilización de corticoides en la 2ª etapa. Dado que las complicaciones agudas se manifiestan en el primer mes de evolución post-intervención no existe sesgo por diferencia de seguimientos, siendo la comparación directa de proporciones completamente válida. Estas han sido:

- 10 pacientes presentaron cuadro de empeoramiento de la inestabilidad, con o sin cefalea discreta que mejora con tratamiento corticoideo descendente de 7-10 días de duración.
- Un paciente presentó edema facial – palpebral secundario a hematoma subcutáneo por los tornillos del marco de estereotáxia, que desapareció en 10-15 días.
- Un paciente presentó episodio de empeoramiento de la hipoacusia, con sordera súbita que mejoró en 24 horas tras tratamiento corticoideo.
- Dos pacientes presentaron episodio de dolor trigeminal que desapareció con tratamiento corticoideo.
- Un paciente presentó una infección de uno de los puntos de fijación del marco estereotáctico, que mejoró con tratamiento antibiótico tópico.

Por etapas, hay 7 pacientes en la 1ª etapa y 8 en la segunda, lo que hace un porcentaje respectivo de 6,7 % y 12,6 % respectivamente.



<b>COMPLICACIONES AGUDAS</b>	<b>GLOBAL</b>	<b>1ª ETAPA</b>	<b>2ª ETAPA</b>	<b>P- VALUE</b>
<b>Edema facial</b>	1	1	0	0,174
<b>Necesidad de corticoides.</b>	10 (5,4%)	4	6	
<b>Dolor trigeminal</b>	2	1	1	
<b>Sordera brusca</b>	1	1	0	
<b>Infección punto inserción</b>	1	0	1	
<b>Total</b>	15/167 (9 %)	7/103 (6,7 %)	8/64 (12,6 %)	

Tabla 13.- Complicaciones agudas

En la serie de Werner Wasik y col. los efectos secundarios agudos, ocurren en un tercio de los pacientes tratados con RC, siendo de importancia media o moderada, al igual que en la serie de Battista<sup>160, 57</sup>. Las más importantes han sido la sordera brusca y el dolor trigeminal, ambos han respondido bien al tratamiento corticoideo. La sordera brusca se ha relacionado con una hemorragia intracocular a las 24 horas del tratamiento RC<sup>57</sup>.

No hay conclusiones claras para recomendar la utilización de corticoides de manera profiláctica; nosotros administramos una dosis de 8 mgr de dexametasona al concluir el tratamiento y en función de los síntomas, una dosis matinal de 4 mgr, durante 2 ó 3 días más<sup>160, 118, 161</sup>.

### 3.8.- COMPLICACIONES CRONICAS

Son las que aparecen a partir de los 6 meses del tratamiento, suelen ser las más graves. Las neuropatías aparecen en 17 pacientes, lo que representa el 11 % de la serie a 5 años (10 % vs 11%), alcanzando el 15 % a 10 años (en la 1ª etapa). Por lo que, la supervivencia libre de complicaciones crónicas de la serie a 5 años es del 89 %, llegando al 85 % a 10 y 15 años.

Aparecen con mayor frecuencia en la década de los 60-69 años (con una p de 0,09), con un predominio en la 2ª etapa, 2:1, algo mayor si la dosis al margen es

> de 13 Gy, también aumentan con el tamaño tumoral pero sin alcanzar la significación,(p de 0,15).

La hidrocefalia se presenta en el 5 % de la serie global a 5 años (94 % en la 1ª etapa vs 0 % en la 2ª), a 10 años se mantiene al 5 %, en la 1ª etapa.

Los quistes aparecen en el 6 % de la serie global a 5 años (7 % vs 3 %), a 10 años se mantiene en el 7 %, en la 1ª etapa

Pormenorizando las complicaciones observamos:

**a) Neuropatía del n. facial**, globalmente a 5 años es del 5 % (4% en la 1ª etapa y 8 % en la 2ª, no siendo significativa la diferencia), a 5 y 10 años es del 8 % (sólo en la 1ª etapa). No hay significación estadística pero son más frecuentes en:

- los hombres, en una relación 2:1.
- en la 2ª etapa, con una relación 2,3:1.
- si la dosis es mayor de 13 Gy, en una proporción 2,2:1.
- no objetivamos relación con el tamaño tumoral.

La neuropatía facial puede presentarse bien como una afectación motora del nervio facial, tipificadas por la clasificación de House-Brackman, o bien como la aparición de hemiespasmos o mioquimias faciales. Globalmente hemos tenido 9 pacientes (5 % antes citado del total de la serie), con síntomas compatibles con afectación facial. De ellas 3 se han presentado sincrónicamente con neuropatía trigeminal.

Según la *forma de presentación* los pacientes han presentado clínica de :

- Parálisis facial, en 4 todas ellas grado HB  $\leq$  III, (disfunción moderada) dos se han recuperado ad integrum con tratamiento médico; y una ha pasado a grado HB I-II, la otra paciente se intervino por ausencia de control local, desarrollando una parálisis grado VI de HB. Todas se han presentado en los primeros 20 meses (Han ocurrido a los 5,6, 8 y 16 meses desde la RC). En ningún caso hemos tenido afectación mayor del n. facial grado IV. Han sido más frecuentes en la 2ª etapa con una proporción 3,4:1 (con una p cercana a la significación 0,18), en relación con dosis > 13 Gy, 4,6:1,( con una p de 0,12),

- Como mioquimias o hemiespasmos faciales, en 5, todas ellas evolucionan a la resolución clínica o bien se alargan los periodos de crisis. Temporalmente, se han distribuido en dos picos uno en el primer año (8 y 9 meses) y otro tardío a partir del 5º año (60, 120 y 120 meses). Aparecen más frecuentemente en los

hombres 3,2:1 (con una p de 0,07), en la 2ª etapa 2,3 :1; algo más frecuentes en tumores intracanaliculares, con una proporción de 3:1.

Según la *duración*, diferenciamos:

- Permanentes, hemos tenido dos, uno de ellas disminuyó la severidad de grado HB de III a I; la otra paciente el SV siguió creciendo debiéndose rescatar con cirugía que produjo una parálisis facial grado VI. Las dos en la 1ª etapa.

- Transitorias, se han presentado siete, recuperándose con tratamiento médico (corticoides y vitaminas de forma empírica).

En resumen la tasa de neuropatía del n. facial (tanto la parálisis como los hemiespasmos) a 5 años es del 5 %, siendo a 10 y 15 años del 7%. Estos datos están dentro del rango entre el 4,5 del grupo de Marsella y el 8 % del Timmer y col. 85, 108,3,162.

La parálisis facial permanente ocurre en el 1,2 %, en línea de los descritos por Roche y Battista entre el 1 – 1,5 %<sup>85,57</sup>. Los hemiespasmos faciales, se presentan en el 3 %, Battista los describe entre el 2 y el 4 % y Sticken en el 8 %<sup>57,42</sup>.

**b) Neuropatía del nervio trigémino**, globalmente hemos tenido a 5 años, 11 pacientes (8%), 9 % en la 1ª etapa y un 6 % en la 2ª. A 10 y 15 años se mantiene el 8 %. De los 11, en tres se asociaba con afectación del n. facial, antes citada.

Al contrario que las complicaciones del n. facial, son más frecuentes en:

- las mujeres con una relación de 2,69:1 (en el límite de la significación, p de 0,08).
- sin grandes diferencias entre ambas etapas.
- claramente en relación con la dosis > 13 Gy con una p de 0,05, relación 3:1.

Puede presentarse con clínica sensitiva de alteraciones de la sensibilidad facial en forma de hipoestesia, disestesias o parestesias, o bien con clínica de dolor neurítico de distribución trigeminal, principalmente 2 y 3ª rama del trigémino.

Según la *forma de presentación* los pacientes han presentado clínica de:

- Neuralgias, más frecuentes en la 2ª etapa (2,5:1), algo mayor si la dosis es > 13 Gy (1,5:1). La hemos observado en 3 pacientes, a los 5, 23 y 36 meses. En los 3 pacientes la respuesta inicial al tratamiento fue muy buena, pudiendo suspenderse el tratamiento médico.

- Clínica mixta, con hipoestesia, disestesias y neuralgia trigeminal en 2 pacientes, apareció a los 18 meses y 42 meses.

- Alteraciones transitorias de la sensibilidad facial de menos de 3 meses de evolución. Claramente en relación con dosis > a 13 Gy (p significativa de 0,02) en 6 pacientes, que responden al tratamiento corticoideo y vitamínico. Se presenta a los 6, 7, 8, 16, 20 y 27 meses).

Según la *duración*, diferenciamos:

- Permanentes en 4, una neuralgia que requirió tratamiento médico de por vida y 3 con hipoestusias que se mantienen, sin alterar mucho la calidad de vida, 3 ocurren en la 1ª etapa y una en la 2ª.

- Transitorias en 8, con buena respuesta al tratamiento habitual.

La tasa de neuropatía del n. trigémino es del 8 % a 5, 10 y 15 años, apareciendo la disfunción permanente en el 2,3 % de la serie. En la bibliografía se describe entre el 2,9 y el 29 %, al igual que con la neuropatía facial las cifras altas están relacionadas con las dosis altas, objetivándose una bajada de complicaciones al disminuir la dosis de radiación. La tasa actual oscila entre el 4 % del grupo de Marsella <sup>85</sup> y del 5 % del grupo de Pittsburg <sup>108</sup>. La afectación permanente la describe Roche y col en el 2,3 % <sup>85</sup>.

	<b>GLOBAL ( 5 AÑOS)</b>	<b>1ª ETAPA</b>	<b>2ª ETAPA</b>
<b>VII</b>	5 %	4 % (A los 10 años 8 %)	8 %
<b>VII Transitorio</b>	7/167	4/103	3/64
<b>VII permanente</b>	2/167 (1,2 %)	2/103	0/64
<b>V</b>	8 %	9 % (A los 10 años 8 %)	6 %
<b>V Transitorio</b>	7/167	6/103	1/64
<b>V permanente</b>	4/167 (2,4 %)	3/103	1/64

Tabla 14.- Complicaciones crónicas del facial y del trigémino

**c) Afectación del n. coclear**, tanto en la entrevista basal como en las consultas de seguimiento se realizan audiometrías, ordenando la calidad acústica según la clasificación de Gardner Roberston (GR).

La audición inicial es baja independiente del tamaño inicial del SV. Tan sólo el 19,4 % de la serie, 32 de 167 tumores presentaba audición útil al diagnóstico (GR grado 1-2). La hipoacusia GR III y IV se presenta en un 61% de los pacientes.

Por último el grado V ocurre en el 19% de los pacientes, cófóticos, sin audición alguna al diagnóstico.

Tal y como se observa del análisis basal existen diferencias significativas (p-valor = 0,007) en la calidad auditiva de los pacientes en ambas etapas. Los pacientes de la 2ª etapa presentan mejores niveles auditivos que los de la 1ª etapa.

GRADO DE AUDICIÓN	N	TOTAL	1ª ETAPA	2ª ETAPA		P-VALUE
<b>Grado I,</b> ( 0 - 30 db) audición buena o excelente	5	0,03 ( 0,00 - 0,06 )	0,02 (-0,01 - 0,05)	0,05 (-0,01 - 0,10)		0,014
<b>Grado II,</b> (31 - 50 db) audición útil hipoacusia moderada	27	0,16 ( 0,11 - 0,22 )	0,13 ( 0,06 - 0,19 )	0,23 ( 0,12 - 0,33 )		
<b>Grado III,</b> (51 - 90 db) Audición no útil, hipoacusia severa	84	0,51 ( 0,43 - 0,59 )	0,47 ( 0,37 - 0,56 )	0,58 ( 0,46 - 0,71 )		
<b>Grado IV,</b> (91 - máx) audición pobre	17	0,10 ( 0,06 - 0,15 )	0,13 ( 0,06 - 0,19 )	0,06 ( 0,00 - 0,13 )		
<b>Grado V,</b> cofosis	32	0,19 ( 0,13 - 0,25 )	0,26 ( 0,18 - 0,35 )	0,08 ( 0,01 - 0,15 )		

Tabla 15 .- Grado de audición previo al tratamiento con radiaciones

Globalmente el 68,7 % de los mismos (22/32) mantienen la audición tras la RC. Por etapas, 9 de 15 pacientes (60 %) de la primera etapa mantienen la audición, frente a 13 de 17 (76,4 %) de la segunda etapa.

Los tumores intracanaliculares en la RM representan el 16,8 % (28/167), de la serie, a pesar de su tamaño sólo 5 tenían audición útil al diagnóstico (17,8 %), tras la RC mantienen la misma 3 de 5 (60 %).

En cuanto a la preservación de la audición tras la RC, se consigue en el 68,7 % del global de la serie, siendo del 60% en la 1ª etapa y de 76,4 % en la 2ª etapa. En la serie de Chung y col. los pacientes que mantenían la audición útil eran el 10,2 %<sup>133</sup>, y la de Hasegawa y col. el 26 %<sup>88</sup>. Battista refiere que preservan la misma entre un 33 al 79 % de pacientes<sup>57</sup>.

GRADO DE AUDICIÓN	N	TOTAL	1º ETAPA	2º ETAPA		P-VALUE
<b>Grado I,</b> ( 0 - 30 db) audición buena	5	0	0	0		-
<b>Grado II,</b> (31 - 50 db) hipoacusia moderada	27	0,37 ( 0,18 - 0,56 )	0,46 ( 0,16 - 0,76 )	0,28 ( 0,03 - 0,54 )		0,345
<b>Grado III,</b> (51 - 90 db) hipoacusia severa	84	0,27 ( 0,18 - 0,37 )	0,42 ( 0,27 - 0,56 )	0,08 ( -0,01 - 0,17 )		0,001
<b>Grado IV,</b> (91 - máx) hipoacusia pobre	17	0,12 ( -0,04 - 0,28 )	0,15 ( -0,07 - 0,37 )	0		0,404

Tabla 16.- Pérdida de la audición por etapas

La comparación directa de la pérdida de audición entre etapas muestra que no hay pérdida de la audición en los 5 pacientes con grado I de audición. Existiendo empeoramientos mayores en la 1ª etapa. Llegando a ser significativamente estadísticos para el grado inicial III, hipoacusia severa.

Hemos objetivado que la hipointensidad de la señal coclear en la RM previa, provocado por un aumento del contenido en proteínas del líquido endolinfático, resulta ser factor predictivo de ausencia de recuperación de la audición tras el tratamiento con radiaciones <sup>163</sup>.

**d) Otras neuropatías,** no hemos detectado ningún pacientes con clínica de otra neuropatía del VI ó XII asociada.

**e) Quistes e hidrocefalia:** En cuanto a la aparición de quistes e hidrocefalia tras el tratamiento, aparecen en 10 pacientes de toda la serie. Globalmente a los 5 , 10 y 15 años, aparece hidrocefalia en el 5 % de la serie global, siendo del 6% en la 1ª etapa y 0 % en la segunda, con una  $p = 0,04$ . Los quistes aparecen en un 6 % de toda la serie a los 5,10 y 15 años (7 % en la 1ª etapa y un 3 % en la 2ª). La media de meses de aparición es 21,6 meses. En 4 de ellos se asocia también recidiva tumoral. Los exitus de estos 10 pacientes han sido 4.

La hidrocefalia es discretamente más frecuente en el hombre 1:0,8, en cambio los quistes son algo más en mujeres, 1,34:1, sin ser significativo. Ambos aumentan con la edad y con el tamaño tumoral, son más frecuentes en la 1ª etapa y en tumores extracanaliculares, no hay una clara relación con la dosis utilizada, los quistes tienen relación con el tamaño tumoral; pero en todo no hay significación estadística.

Se han combinado las siguientes complicaciones:

- Hidrocefalia con/sin derivación + quiste + recidiva en 3 pacientes, 2 fueron exitus tras intervenciones secundarias a las mismas, y el otro paciente que no se pudo intervenir por mal estado general asociado, fue exitus.
- Hidrocefalia con derivación + recidiva en 1 paciente, rescatada tras cirugía sin preservación del facial, estando viva, libre de enfermedad.
- Hidrocefalia con derivación + Quiste con punción, en 1 paciente, que fue exitus tras las intervenciones quirúrgicas.
- Hidrocefalia sin derivación en 1 paciente, con tumor estable.
- Quiste sin necesidad de punción en 4 pacientes, de ellos en 2 se asocia complicación del trigémino; el tumor permanece estable en los 4.

Por etapas, vemos que 9 de las 10 (90 %), ocurren en la 1ª etapa y sólo 1 en la 2ª.

	GLOBAL	1ª ETAPA	2ª ETAPA
<b>Hidrocefalia+ Quiste+Recidiva</b>	3	3	0
<b>Hidrocefalia+ Recidiva</b>	1	1	0
<b>Hidrocefalia+ Quiste</b>	1	1	0
<b>Quiste no precisan punción</b>	4	3	1
<b>Hidrocefalia sin derivación</b>	1	1	0
	10/167 <b>(5,9 %)</b>	9/103 <b>(8,7 %)</b>	1/64 <b>(1,5 %)</b>

Tabla 17.- Complicaciones tipo quiste e hidrocefalia de la RC

La tasa de hidrocefalia global es del 5 % a 5,10 y 15 años, siendo del 0 % para la 2ª etapa, Liktherov y Battista la describen entre el 0 y el 7,5 %<sup>102 57</sup>.

Complicación crónica	N total (N 1ºE /N 2ºE)	Tipo	Total	1º Etapa	2º Etapa		P-value
Afectación del Facial	154 (95 /59)	Transitorio	0,05 ( 0,01 - 0,08 )	0,04 ( 0,00 - 0,08 )	0,05 ( -0,01 - 0,11 )		0,800
		Permanente	0,01 ( -0,01 - 0,03 )	0,02 ( -0,01 - 0,05 )	0		0,260
Afectación del Trigémino	148 (88 /60)	Transitorio	0,05 ( 0,01 - 0,08 )	0,07 ( 0,01 - 0,12 )	0,02 ( -0,02 - 0,05 )		0,147
		Permanente	0,02 ( 0,00 - 0,04 )	0,02 ( -0,01 - 0,05 )	0,02 ( -0,02 - 0,05 )		0,797
Quiste	165 (103/62)	Permanente	0,05 ( 0,02 - 0,08 )	0,07 ( 0,02 - 0,12 )	0,02 ( -0,02 - 0,05 )		0,153
Hidrocefalia	147 (88 /59)	Permanente	0,04 ( 0,01 - 0,07 )	0,07 ( 0,01 - 0,12 )	0		0,041

Tabla 18.- Resumen de las complicaciones crónicas por etapas

De los resultados anteriores, se observa una tendencia hacia la reducción de las complicaciones crónicas en los pacientes de la 2ª etapa. Aunque no se dispone de suficiente poder para evidenciar diferencias significativamente estadísticas, con excepción de la hidrocefalia. La cual se manifiesta en el 7% (1% - 12%) de los

pacientes de la 1ª etapa respecto a un 0% de los pacientes en la 2ª etapa, diferencia significativamente estadística con un  $p= 0,041$ . También es relevante indicar el caso de los quistes, en la 1ª etapa se produjeron 7 casos de 103 pacientes, 4 de ellos sin punción y 3 desencadenando exitus tras cirugía. En la 2ª etapa 1 caso de 64 pacientes.

**f) Mayor complejidad en caso de necesidad de la cirugía de rescate**, en los tres pacientes que se han intervenido por recaídas con intención de rescate, los neurocirujanos (han sido tres diferentes) han reconocido una mayor dificultad con un incremento de la complejidad quirúrgica, siendo imposible realizar una preservación ni anatómica ni funcional del n. facial. Por lo que coinciden con autores como Regis<sup>128</sup>, y Pollock<sup>82</sup> que refieren peor reseccabilidad. Para disminuir la toxicidad sobre el n. facial, Roche y col. recomiendan dejar una pequeña capsula tumoral alrededor del nervio, en caso de excesiva adherencia tumoral, para preservar la función del mismo <sup>85</sup>.

**g) Malignización**, no hemos detectado ninguna. En los tres pacientes operados, el estudio histológico ha sido de SV típico.

**h) Tumores radioinducidos**. Aunque está descrito una relación entre la radiación del SV con la aparición de tumores radioinducidos <sup>164</sup>, no hemos objetivado ningún tumor cerebral radioinducido, o que podamos relacionar con la radiación.

Tan sólo los meningiomas y los schwannomas del trigémino descritos en dos pacientes con NF2, que están en relación con la NF-2.

Para Hoa y Slattery III, este riesgo de malignización es mayor en los pacientes tratados por SV relacionados con la NF2, ya que consideran que la radiación puede inducir o acelerar tumores en pacientes con un gen supresor tumoral inactivado, comentan que cerca del 50 % de casos publicados de degeneración maligna ocurren en el contexto de NF2<sup>41</sup>. Hussein, coincide con Hoa, ya que de 26 casos publicados de tumores radioinducidos, 13 ocurrían en pacientes con NF2<sup>165</sup> Markou y col. argumentan que no se ha demostrado una clara relación entre la radiación y el desarrollo de tumores malignos, aunque se ha implicado a la radiación como inductora de transformaciones genéticas, roturas del DNA y alteraciones en los mecanismos de reparación como los factores responsables de las anormalidades cromosómicas y mutaciones genéticas que pueden representar el inicio de la carcinogénesis; mutaciones del gen p53 son



observadas en muchos tumores secundarios. Recomendando el control de por vida de los pacientes irradiados para detectar estos tumores radioinducidos<sup>166</sup>. Para Roche y col. la incidencia estimada de la aparición de un tumor radioinducido oscila entre 0 y 3 por 200.000 pacientes, influyendo la edad a la hora del tratamiento y la susceptibilidad individual<sup>85</sup>. Balasubramanian y col. recomiendan tener en cuenta esta posibilidad previa a la decisión terapéutica sobre todo en gente joven, valorando la relación riesgo/ beneficio de cada técnica e implicar al paciente en la decisión terapéutica<sup>167</sup>. Para Bari y col. el riesgo es bajo y no debería ser motivo para no indicar la RC en los pacientes con SV <sup>168</sup>. También tras RTEF está descrito un caso de transformación maligna en un paciente joven tras 19 años del tratamiento <sup>91</sup>.

**i) Complicaciones vasculares**, referidas en dos pacientes, en un paciente con 76 años al diagnóstico hemos observado la presencia de una hemorragia en la capsula interna homolateral, el paciente también presentaba persistencia tumoral con progresión, hidrocefalia con quiste aracnoideos, encefalopatía hipóxica generalizada, siendo exitus. En una segunda paciente, se describe un infarto lacunar en la capsula interna contralateral al lado tratado, difícilmente relacionada con el tratamiento RC, dentro de un cuadro clínico de complicaciones, con quiste, hidrocefalia y persistencia con crecimiento de la lesión, que finalizó en exitus.

**j) Necesidad de un seguimiento de por vida**, tanto para detectar la recaída como para conocer las posibles complicaciones, recomendamos realizar el seguimiento con exploración clínica para descartar neuropatías clínicas, RM y audiometría (siempre y cuando no sea cófónico)<sup>138</sup>.

En los pacientes con SV intervenidos con resección completa objetivada en una RM cerebral tras la intervención, no necesitan un seguimiento tan estrecho como cuando se tratan con radiaciones. Por ello, aunque el coste de la MC es mayor, sobre todo por los gastos de hospitalización, los gastos del seguimiento son mayores para la RC, disminuyendo en parte, la diferencia coste beneficio entre ambos tratamientos<sup>169</sup>.

### 3.9.- EVOLUCION RADIOLOGICA

Tras el tratamiento con radiaciones, se producen cambios importantes en la imagen del SV en la RM, que reflejan el efecto de la radiación sobre el tejido tumoral. Estos cambios incluyen alteraciones de la captación central de contraste,

así como cambios en el tamaño tumoral, evolucionando bien a la estabilización, disminución o bien al crecimiento tumoral. La imagen radiológica de los SV ha evolucionado de la siguiente manera:

- En 78 pacientes (47,3 %), disminuyen de tamaño.
- En 63 pacientes (38 %), el tumor permanece estable.
- En 24 pacientes (14,5 %), el tumor aumenta de tamaño, sin implicar necesariamente una progresión tumoral. Este crecimiento del SV o “pseudoprogresión” puede evolucionar, según la clasificación de Pollock<sup>52</sup> a:

1. Pollock tipo I, una disminución posterior con sucesivas reducciones de tamaño, hasta cifras por debajo de las iniciales, en 13/ 24 (54,1 %)
2. Pollock tipo II, mantenerse y continuar mayor del tamaño inicial, sin crecer más (se considera tumor controlado desde el punto de vista clínico), en 6/24 (25 %). Esta evolución es más frecuente en la 2ª etapa, con una p muy próxima a la significación, de 0,06, siendo 4,35 veces más frecuente en esta etapa con respecto a la 1ª. Es ligeramente más frecuente en el hombre, en la década de los 60 a 69, sobre todo en tumores extracanaliculares, sin una significación estadística. Existe una relación con el volumen mayor de 1,3 cc, con una p de 0,06.
3. Pollock tipo III, continuar creciendo haciendo necesaria la intervención. En 5/24 (20,8 %) Esta evolución es ligeramente más frecuente en la mujer, exclusivamente en la 1ª etapa, en tumores extracanaliculares, con dosis mayores de 13 Gy, todo ello sin significación estadística.

<b>GRADO DE POLLOCK</b>	<b>GLOBAL</b>	<b>1ª ETAPA</b>	<b>2ª ETAPA</b>
<b>Tipo I Crecen y disminuyen</b>	14/24 (54,1 %)	8/103 (7,7 %)	6/64 (9,3 %)
<b>Tipo II Crecen y estabilizan</b>	6/24 (25 %)	4/103 (3,8 %)	2/64 (3,1 %)
<b>Tipo III Crecen y se operan</b>	5/24 (20,8 %)	5/103 (4,8 %)	0/64 (0 %)
<b>GLOBAL DE LA SERIE:</b>	24/167 <b>(14,5 %)</b>	17/103 (16,5 %)	8/64 (12,5 %)

Tabla 19.- Evolución radiológica de los tumores que crecen de tamaño en la RM, según la clasificación de Pollock

Si excluimos los Pollock I de los tumores que crecen, ya que posteriormente disminuyen, el nº de pacientes en los que realmente crece es en 11/165 (7 %), que es la cifra de ausencia de control radiológico, citada anteriormente.

En nuestra serie los tumores que disminuyen son el 47,3 % permanecen estables el 38,2 % y crecen en el 14,5 %. En la bibliografía el promedio de tumores que disminuye oscila entre el 35 y 50 %, llegando al 65 % en la serie con medición volumétrica de Van de Landenberg, permaneciendo estable el 22 - 40 % y creciendo entre el 4 y el 10 %<sup>92,62,135,158,134,88,133,121</sup>.

En cuanto a la evolución de los tumores que crecen de tamaño, siguiendo los patrones descritos por Pollock<sup>52</sup>, las cifras son similares, 57 % para el tipo I, siendo del 54 % en nuestra serie, 29 % para el tipo II frente al 25 % y del 14 % del tipo III frente al 20 % nuestro. Es importante conocer las posibles evoluciones de la imagen del SV tras el tratamiento y no confundir un pseudocrecimiento o una evolución Pollock I-II con una recaída tumoral que llevaría a realizar una intervención quirúrgica innecesaria.

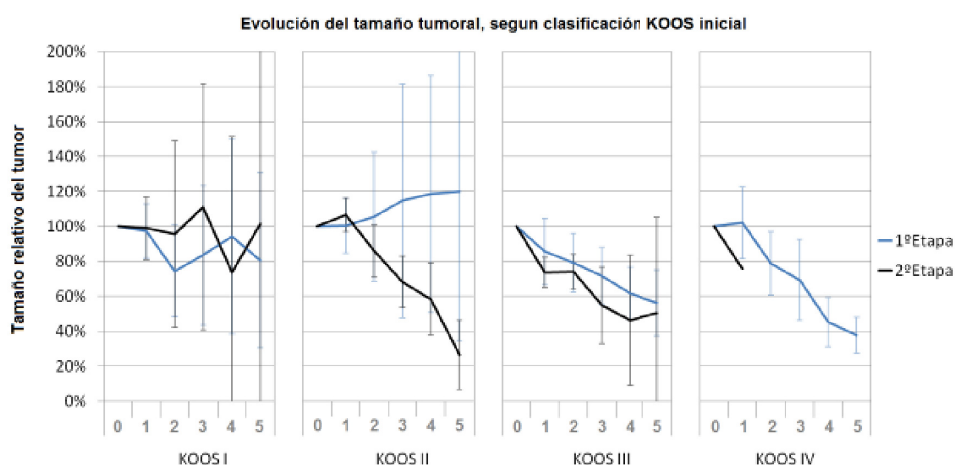
### **3.10. VARIACIONES DEL VOLUMEN TUMORAL TRAS EL TRATAMIENTO**

Para conocer la evolución de los SV tras el tratamiento, hemos empleado la fórmula mixta de cilindro más esfera, obtenida con el modelo matemático. Utilizando las dimensiones obtenidas tanto en la RM inicial como en las de seguimiento.

Se han agrupado los pacientes de dos formas, una, según la clasificación de Koos, y otra en función del volumen tumoral, distribuyendo los pacientes en grupos de volúmenes en cuartiles (< 0,4 cc, 0,4 -< 1,29 cc, >1,3 - < 8,5 cc y > 8,5 cc). Cada tumor se clasifica en uno de estos grupos y se obtiene su volumen a lo largo de los años de seguimiento ( $V_i$ ). Definiendo  $V_i$  con  $i = (1,2,3,4,5,...)$  siendo  $V_0$  el volumen inicial. Posteriormente se expresa la evolución de cada tumor en términos relativos respecto de su volumen inicial  $V_0$ ;  $V$  relativo  $i$ ,  $V_{ri} = (V_i / V_0)$ . Este volumen relativo  $V_{ri}$  normaliza la escala haciendo que todos los volúmenes iniciales  $V_{r0}$  sean igual a 1. De esta forma los valores sucesivos se expresan como ratios respecto al inicial. Pudiendo obtener medias de la evolución de estos ratios en cada grupo de tumores.

Se han obtenido gráficos que muestran la evolución del tamaño tumoral para los 4 grupos de la clasificación de KOOS (Fig.27), así como en función de los 4 diferentes volúmenes tumorales iniciales descritos (Fig. 28).

Como podemos observar los grado I de KOOS, intracanaliculares, tiene tendencias planas en cualquiera de las 2 etapas, es decir se detiene la evolución pero el tamaño permanece constante. (Fig. 26)



**Figura 26.-Evolución del tamaño tumoral, según la clasificación de KooS inicial.**

En los tumores de grado II de KOOS, (incluyen el 51 % del total), se observan claras diferencias entre ambas etapas. Concretamente corresponden a la totalidad de tumores incluidos en las categorías de tamaño < 0,4 cc y < 1,3 cc descartando los intracanaliculares puros (KOOS I). Como se puede ver, los KOOS II en la 1ª etapa tienden a crecer levemente pero con un intervalo de confianza muy ancho, esto se debe a que están siendo influenciados por dos tendencias muy distintas observables entre los tumores de la 1ª etapa de tamaños < 0,4 cc y < 1,3 cc. Por otro lado en la 2ª etapa caen hasta por debajo de un 50% del tamaño inicial a los 5 años de evolución.(Fig. 27)

Si ahora observamos el gráfico por volúmenes, el grupo de < 0,4 cc presenta diferencias claramente significativas entre la 1ª y la 2ª etapa. Este caso engloba los tumores intracanaliculares con un componente pequeño extracanalicular. Podemos concluir que en la 1ª etapa los tumores de pequeño tamaño

extracanaliculares tendían a seguir creciendo mientras que en la 2ª etapa se consigue detenerlos.

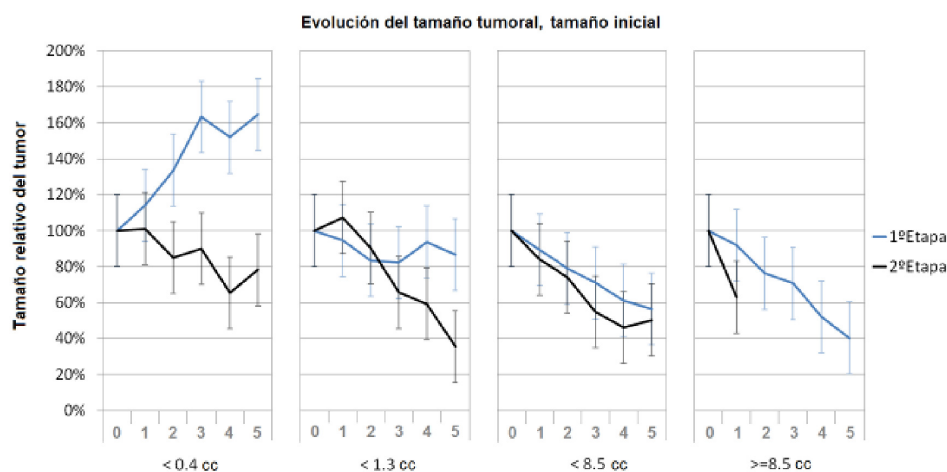


Figura 27.- Evolución del tamaño tumoral en función del volumen inicial.

Por último en los tumores de mayor tamaño KOOS III, KOOS IV, < 8,5cc y  $\geq$  8,5 cc ambas técnicas consiguen reducir el volumen tumoral, consiguiendo siempre la 2ª etapa mejores resultados aunque estos no lleguen a ser significativamente estadísticos (sus intervalos de confianza siguen solapados).

### 3.11.- SEGUNDOS TUMORES EXTRACEREBRALES

No está descrita la asociación de la utilización de la radiación ionizante en el SV con tumores malignos extracerebrales, siempre se relaciona con la aparición de tumores cerebrales probablemente radioinducidos<sup>168,167</sup>.

Hemos observado que 13 pacientes (7,8 %) han presentado un cáncer a lo largo de la evolución de su SV. Hemos tenido:

- 3 tumores sincrónicos (coincidentes al diagnóstico de SV en 3-6 meses) que han sido de adenocarcinoma (ADC) de colon, sarcoma de páncreas y en una paciente coincidió con la aparición de un melanoma maligno facial y un carcinoma papilar de tiroides.

- 10 tumores metacrónicos (más de 6 meses antes o después del diagnóstico de SV), cinco de ellos han sido con anterioridad al diagnóstico de SV (4 carcinomas de mama, y una con un ADC de endometrio), otros cinco ha sido con posterioridad al SV (4 ADC de colon, y un carcinoma transicional vesical

Si la tasa de cáncer es de 3.500 nuevos casos por millón de habitantes; para 167 pacientes, tendríamos que esperar entre 6- 8 casos de cáncer en los pacientes de la serie<sup>170</sup>.

Desconocemos si se trata de una coincidencia, aunque no debemos olvidar que la aparición de los SV se asocian a una alteración del gen supresor tumoral (GST) el gen NF2, y que la mayoría de enfermedades vinculadas con la inactivación de GST, conducen al desarrollo de tumores malignos, pudiendo tener en ese punto el eje de conexión<sup>171</sup>.

### **3.12.- ESTUDIO COMPARATIVO CON LA MICROCIRUGÍA**

Ha quedado claro a lo largo de la exposición, que existen tumores con una indicación quirúrgica prioritaria, cuales son, SV con compromiso neurológico o con hidrocefalia, en los que la cirugía controla la lesión y los síntomas provocados por el tumor<sup>32,77,79,172</sup>. No obstante, las radiaciones suponen una alternativa tanto en los tumores de bajo como de alto volumen sin problemas neurológicos importantes.

Las mejores series quirúrgicas aportan un mejor control local por debajo del 1 %<sup>75,77</sup> pero no todas tienen este bajo índice de recaídas, existen otras que asciende hasta el 6 o el 10 %<sup>172,33</sup>.

En lo que respecta a la conservación anatómica del n. facial (grado I-II HB), es también muy alta para los autores de referencia, así Samii y col. refieren conservaciones anatómicas del 93 % para tumores pequeños y del 87 % para tumores de 30 m<sup>77,78</sup>. No siempre estas conservaciones anatómicas van unidas a la conservación funcional, que suele estar en el 59 % para todos los tumores de la serie de Samii<sup>77</sup>.

La gran ventaja de la radiación es la ausencia de mortalidad postoperatoria y de complicaciones postquirúrgicas como pérdida de LCR, cefalea postquirúrgica, meningitis, hemorragia cerebral. Siendo el riesgo potencial de neuropatía del n facial, menor que con la microcirugía. La estancia hospitalaria también es menor con RC.

En la tabla 20 observamos las diferencias entre los resultados quirúrgicos, de RC y la serie actual.

	<b>MICROCIRUGÍA</b> 32,45,77,79,172	<b>SERIE ACTUAL</b>	<b>RC</b> 89,91,99,94,107
<b>Mortalidad</b>	0,4- 1,3 %	0 %	0 %
<b>Disfunción facial</b>	T < 15 mm: 3 - 11,5 % T 15-30 mm: 6-17,5 % T > 30 mm: 30 - 42,5 %	5 -8 % a 10 y 15 años  Permanente: 1,1 % (HB ≤ 2)	1,1 - 4 %
<b>Disfunción trigémino</b>	0,9 %	9 % (1ª etapa) 6 % /2ª etapa) 8% 10 y 15 años	Entre 2 - 8 %
<b>Pérdida de LCR</b>	5,3 % - 10,3 %	0	0
<b>Cefalea postquirúrgica</b>	0 - 17 %	0	0
<b>Tumor residual</b>	2,6 - 6 %	-	-
<b>Recrecimiento tumoral</b>	1,1 % - 6,2 % Hasta el 10 %	3 % a 5 años  5 % a 10-15 años	3-13 %
<b>Perdida de la audición</b>	<b>Tumor Intracanalicular:</b> 40- 44 % <b>En T &gt;15-30 mm:</b> 71 %- 82,7 %	24,5 % (2ª etapa)  40 % (1ª etapa)	10- 62 %
<b>Meningitis</b>	0,14 %- 9,90 %	0	0
<b>Hemorragia intracerebral</b>	0,8 - 2%	0	0
<b>Estancia hospitalaria</b>	2 - 16 días	1-2 días	0-1 días

Tabla 20.- Comparación entre la microcirugía y los resultados del estudio

### 3.13.- CURVAS DE SUPERVIVENCIA/ PROBABILIDAD

#### 3.13.1.- Curvas de supervivencia/probabilidad de control local

La supervivencia con tumor controlado (ausencia de otro tratamiento) global de la serie, a 5,10 y 15 años es del 97, 95 y 95 % respectivamente. Para la 1ª etapa es del 96, 95 y 95 % siendo mejor en la 2ª etapa, del 100 % a 5 años (no hay seguimiento para poder hablar a 10 y 15 años), pero dicha diferencia no es estadísticamente significativa.

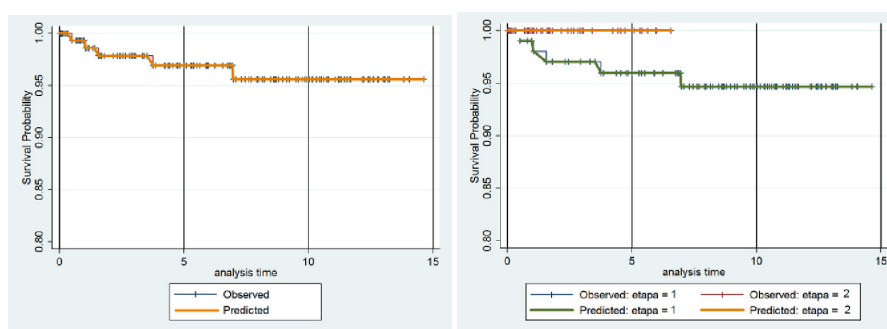


Figura 28.- Curva de supervivencia de control local global y por etapas, a 5, 10 y 15 años.

	POLLOCK2&3 11/165		POLLOCK2 6/165		POLLOCK3 5/165	
	HR	P-value	HR	P-value	HR	P-value
Sexo Hombre	1	-	1	-	1	-
Sexo Mujer	1,12	0,79	0,88	0,84	1,17	0,81
Edad 00-49	1	-	1	-	1	-
Edad 50-59	2,44	0,31	1,31	0,79	>>1	-
Edad 60-69	7,21	0,01	4,35	0,08	>>1	-
Edad 70-99	1,01	0,98	<<1	-	>>1	-
Etapa 1ª	1	-	1	-	1	-
Etapa 2ª	1,31	0,67	4,35	0,06	<<1	-
T. Intracanalicular	1	-	1	-	1	-
T. Extracanalicular	0,45	0,16	0,13	0,01	>>1	-
Dosis marg. <=13Gy	1	-	1	-	1	-
Dosis marg. >13Gy	1,28	0,61	0,81	0,76	1,72	0,52
Vol. <0,4cc	1	-	1	-	1	-
Vol. <1,3cc	1,66	0,41	4,59	0,06	0,61	0,63
Vol. <8,5cc	1,69	0,46	2,74	0,36	1,23	0,83
Vol. >=8,5cc	2,51	0,34	<<1	-	2,71	0,42

Tabla 21.- Regresión Cox control local, ( Pollock-3).

Se han realizado regresiones de Cox con el objetivo de predecir los distintos tipos de crecimiento tras el tratamiento tipo Pollock. Para los casos Pollock 3, Pollock 2 y Pollock 2 y 3 combinados. Sobre las variables predictivas: sexo, edad, etapa de tratamiento e imagen intra/extracanalicular, dosis al margen, y volumen



inicial. Recogiendo como resultados los riesgos relativos (HR) y el p-value como indicador de significación estadística.

Aunque no existen diferencias significativas entre ambas etapas. Se observa un menor riesgo de Pollock 3, (considerado como pérdida del control local) en la 2ª etapa, siendo por otro lado mayor el riesgo a Pollock 2.

### 3.13.2.- Curvas de supervivencia/probabilidad de complicaciones

La curva de supervivencia global libre de complicaciones a 5 años es del 89 %, bajando al 85 % a 10 y 15 años. En la 1ª etapa es del 90 %, cayendo al 85 % a 10 y 15 años. En la 2ª sólo podemos hablar a 5 años con el 85 % de supervivencia libre de complicaciones.

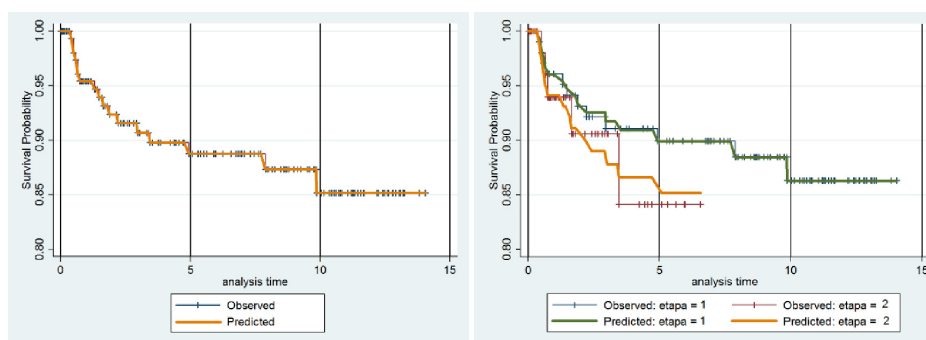


Figura 29.- Curvas complicaciones global y por etapas.

Se han realizado regresiones de Cox con el objetivo de predecir los distintos tipos de complicaciones crónicas. Distinguiendo los casos de complicación en el n. facial, en el n. trigémino y cualquier tipo de complicación. Sobre las variables predictivas: sexo, edad, imagen intra/extracanalicular, dosis al margen y volumen inicial.

Aunque no se han detectado diferencias significativas entre ambas etapas. Se evidencia un mayor riesgo a desarrollar complicaciones en el n. trigémino en mujeres con un mayor riesgo a desarrollar complicaciones en el n. facial en hombres. Del mismo modo, aunque sin diferencias completamente significativas, se evidencian mayores riesgos a desarrollar complicaciones con dosis al margen superiores a 13 Gy.

	Complicaciones 17/165	
	HR	P-value
Sexo Hombre	1	-
Sexo Mujer	0,91	0,78
Edad 00-49	1	-
Edad 50-59	1,96	0,29
Edad 60-69	2,73	0,09
Edad 70-99	2,44	0,14
Etapa 1 <sup>º</sup>	1	-
Etapa 2 <sup>º</sup>	2,00	0,12
T. Intracanalicular	1	-
T. Extracanalicular	0,84	0,72
Dosis marg. <=13Gy	1	-
Dosis marg. >13Gy	1,66	0,23
Vol. <0,4cc	1	-
Vol. <1,3cc	1,22	0,68
Vol. <8,5cc	2,05	0,15
Vol. >=8,5cc	-	1

Tabla 22.- Regresión Cox para complicaciones crónicas

Al detallar las complicaciones del n. facial y del n. trigémino. Objetivamos que de 17 afectaciones, 5 implicaron al n. facial y 9 al n. trigémino, existiendo 3 pacientes con doble afectación. Como podemos observar en las curvas la supervivencia a 5 años para el facial es de 96% en la 1<sup>º</sup> etapa y de 92% en la 2<sup>º</sup> etapa. La supervivencia del n. trigémino a 5 años es de un 91% en el caso de la 1<sup>º</sup> etapa y de un 94% en la segunda. No detectando diferencias significativas en la regresión de Cox para ambas etapas.

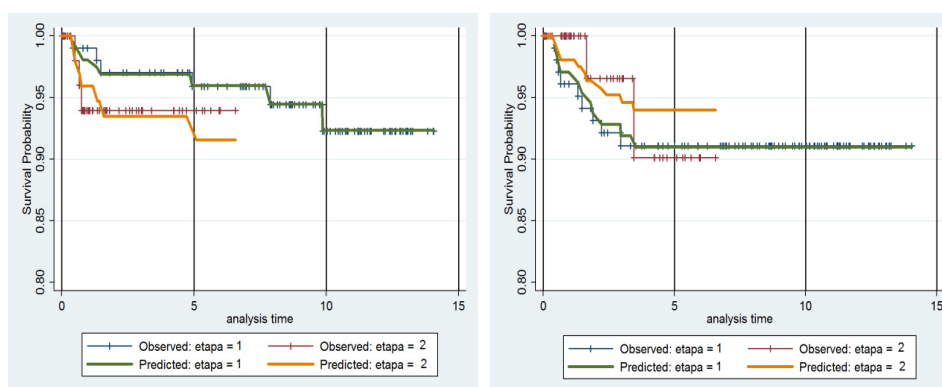


Figura 30.- Curvas de complicaciones del facial (izquierdo.) y trigémino (derecho).

	Comp. Facial 9/165		Comp. Trigem. 11/165	
	HR	P-value	HR	P-value
Sexo Hombre	1	-	1	-
Sexo Mujer	0,45	0,11	2,69	0,08
Edad 00-49	1	-	1	-
Edad 50-59	0,73	0,67	0,77	0,73
Edad 60-69	1,42	0,58	1,43	0,59
Edad 70-99	0,41	0,32	1,76	0,36
Etapa 1ª	1	-	1	-
Etapa 2ª	2,34	0,18	1,24	0,72
T. Intracanalicular	1	-	1	-
T. Extracanalicular	0,57	0,33	-	1
Dosis marg.<=13Gy	1	-	1	-
Dosis marg. >13Gy	2,2	0,17	2,97	0,05
Vol. <0,4cc	1	-	1	-
Vol. <1,3cc	1,03	0,95	1,03	0,95
Vol. <8,5cc	0,39	0,29	0,39	0,29
Vol. >=8,5cc	-	1	-	1

Tabla 23.- Regresión Cox del n. facial y del n. trigémino

Sin demostrar diferencias significativas, la regresión de Cox nos indica algunas tendencias en la afectación del n. facial: mayor riesgo en hombres, tratados en la 2ª etapa, con tumores intracanaliculares y con dosis mayores de 13 Gy.

En el caso del n. trigémino, las tendencias asociadas a un mayor riesgo son: sexo femenino, dosis al margen mayores de 13 Gy con un p-value de 0,05, indicando significación.

### 3.13.3.- Curvas de supervivencia/probabilidad de exitus por tumor

En cuanto a la supervivencia libre de exitus por tumor de toda la serie a 5, 10 y 15 años de la serie es del 98 % a 5 años, y del 95 % a 10 y 15 años. La supervivencia libre de exitus por tumor de la 1ª etapa es del 97 % a 5 años, bajando al 95 % a 10 y 15 años. En la 2ª etapa, es del 100 % a 5 años, no existiendo mayor seguimiento para dar resultados a 10 y 15 años.

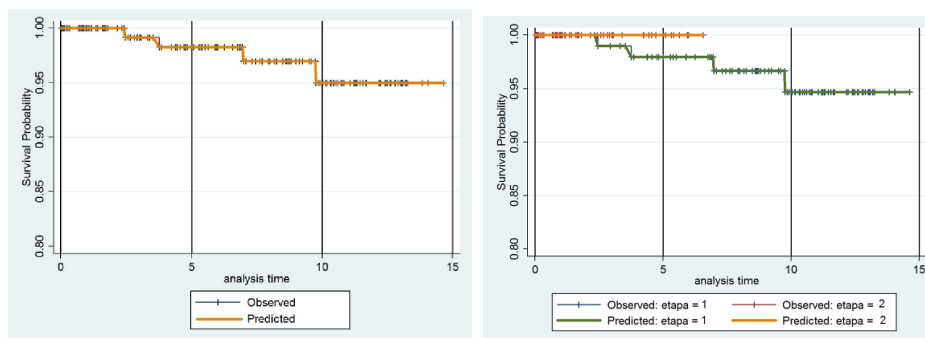


Figura 31.- Curvas de exitus por causa tumoral, global y por etapas.

Se han realizado regresiones de Cox con el objetivo de predecir el exitus por SV, sobre las variables predictivas: sexo, edad, imagen intra/extracanalicular, dosis al margen y volumen inicial.

	Exitus 4/165	
	HR	P-value
Sexo Hombre	1	-
Sexo Mujer	1,02	0,97
Edad 00-49	1	-
Edad 50-59	<<1	-
Edad 60-69	>>1	-
Edad 70-99	>>1	-
Etapa 1ª	1	-
Etapa 2ª	<<1	-
T. Intracanalicular	1	-
T. Extracanalicular	>>1	-
Dosis marg.<=13Gy	1	-
Dosis marg. >13Gy	<<1	-
Vol. <0,4cc	1	-
Vol. <1,3cc	<<1	-
Vol. <8,5cc	>>1	-
Vol. >=8,5cc	>>1	-

Tabla 24.- Regresión Cox exitus por SV.

No se pueden obtener resultados concluyentes estadísticamente debido a la muy baja incidencia 4/165. A pesar de la baja significación estadística por falta de poder, los riesgos relativos indican mayores riesgos para los pacientes de mayor edad, de la 1ª etapa, con tumores extracanaliculares, con dosis menores de 13 Gy y para los tumores de mayores de 8,5cc, que tienen 4,5 veces más de probabilidad de exitus que los tumores < 8,5 cc, en el análisis multivariantes de Cox.

#### 4.- CONCLUSIONES

1.- El protocolo de tratamiento del SV con radiaciones obtiene un control local clínico del 97 % a 5 años y del 95 % a 10 y 15 años. La supervivencia libre de complicaciones es del 89 % a 5 años y del 85 % a 10 y 15 años. La preservación de la audición útil es del 68,7 %, con un seguimiento medio de 6,7 años.

La afectación permanente del n. facial sucede en el 1,2 % de los casos. La probabilidad de afectación del n. facial del 5 % a 5 años y del 8 % a 10 y 15 años.

La afectación permanente del n. trigémino es del 2,4 %. La probabilidad de afectación del mismo a 5, 10 y 15 años es del 8 %.

2.- Con el seguimiento actual y, en términos estadísticos, no podemos hablar de una superioridad de la técnica actual de radiación con micromultiláminas frente a la técnica con colimadores cónicos. Sin embargo, existe una tendencia manifiesta, hacia una mejora de los resultados en los pacientes de la 2ª etapa en los siguientes parámetros: control local, menor número de hidrocefalias, mejor mantenimiento de la audición, menor número de complicaciones del n. trigémino y mejor supervivencia libre de exitus por tumor.

3.- Hemos objetivado que las complicaciones con parálisis del n. facial ocurren en los primeros 20 meses, trascurrido ese tiempo la probabilidad de aparición es muy baja. Las complicaciones en forma de mioquimias o hemiespasmos faciales se presentan durante el primer año, teniendo una presentación tardía, a partir del 5º año. La neuropatía del n. facial de cualquier tipo es más frecuente en hombres y las del n. trigémino en mujeres. En ambas hay una tendencia a la significación estadística en ser más frecuentes cuando: la dosis es > 13 Gy, cuanto mayor es el volumen tumoral y en el intervalo de edad entre 60 y 69 años.

4.- Se ha obtenido un buen control local en los tumores grandes mayores de 30 mm en su diámetro y/o de 8 cc de volumen, siendo del 91 % con RC a los 5, 10 y 15 años, y del 100 % con RTEF con un seguimiento medio de 2,4 años.

En los 6 SV relacionados con NF-2, tenemos un control local del 100 %, con un seguimiento medio de 64 meses.

5.- Con una media de seguimiento de 6,5 años y un seguimiento máximo de 14,5 años, no hemos observado ningún tumor cerebral radioinducido. En cambio,

hemos encontrado un mayor número del esperado de pacientes con tumores malignos extracerebrales, principalmente digestivos y de mama.

6.- En la comparación con las series quirúrgicas vemos, que tanto la mortalidad, la neuropatía del n. facial, la pérdida de LCR, la cefalea, la pérdida de audición, la meningitis, la hemorragia cerebral, y la estancia hospitalaria es mas favorable para la RC. En cambio la neuropatía del n. trigémino y el coste del seguimiento con RM en caso de exéresis completa, son más favorables a la microcirugía. El control local del SV tras cirugía depende de cada autor, oscilando entre el 98,9 % y el 94,8 %. En nuestra serie es del 97 % a 5 años y del 95 % a 10 y 15 años.

7.- Se ha obtenido una fórmula matemática para determinar el volumen tumoral a partir de las tres dimensiones obtenidas por RM cerebral, con los cortes axial y coronal. A diferencia de las aproximaciones cilíndricas o esféricas, se trata de una ecuación con ambos componentes que nos proporciona un volumen más fidedigno que las anteriores.

#### 4.1.- SUGERENCIAS Y FUTUROS DESARROLLOS

Es de esperar, que en los próximos años, con el aumento de los casos tratados y del seguimiento en los pacientes de la 2º etapa se podrán determinar las características o diferencias estadísticamente significativas, entre ambas técnicas.

El futuro del tratamiento de SV, pasa por tratar y seguir estos tumores en centros con unidades multidisciplinarias, con la suficiente experiencia tanto quirúrgica como radioterápica, así como en la realización de tratamiento conservador mediante seguimiento. Hay que individualizar el tratamiento de cada SV, en función de las características del tumor y de las características de cada paciente.

En los próximos años se conocerá el papel de las nuevas dianas moleculares como el bevacizumab y el erlotinib en el tratamiento tanto de los SV relacionados con la NF2 como en los SV esporádicos. Tal vez el tratamiento futuro pase por realizar un tratamiento combinado, bien neoadyuvante o concomitante con la radiación. Este tratamiento combinado podría tener más sentido en tumores relacionados con la NF-2, tumores grandes mayores de 30 mm de diámetro o de 8 cc de volumen, donde los resultados tanto quirúrgicos como de la radiación, no son tan buenos.

El volumen tumoral se convertirá en los próximos años, en un factor trascendente en la decisión de tratamiento y seguimiento de tal manera que se hablará de volúmenes y no de tamaños. En este sentido y hasta que los programas informáticos de imágenes de RM se normalicen, la fórmula volumétrica totalmente novedosa planteada en este trabajo, puede ser una herramienta muy útil para obtener con una buena fiabilidad el volumen tumoral.

Este trabajo aporta un estudio comparativo entre dos diferentes técnicas de RC, que no ha sido realizado hasta ahora. A pesar de conocer que los grupos no eran homogéneos, se ha llevado adelante por el interés personal y profesional en comparar estas técnicas, tratando de objetivar una evidencia científica que justificara la inversión realizada.





## 5.- BIBLIOGRAFÍA

1. Leksell L. The stereotaxic method and radiosurgery of the brain. *Acta Chir Scand* 1951;102(4):316-9.
2. Barnett GH, Linskey ME, Adler JR, y col. Stereotactic radiosurgery--an organized neurosurgery-sanctioned definition. *J Neurosurg* 2007;106(1):1-5.
3. Sweeney P, Yajnik S, Hartsell W, Bovis G, Venkatesan J. Stereotactic radiotherapy for vestibular schwannoma. *Otolaryngol Clin North Am* 2009;42(4):655-63.
4. Heller C, Yu CP, Apuzzo M. Techniques of stereotactic radiosurgery. En: Chin L, Regine W, eds. *Principles and practice of stereotactic radiosurgery*. New York: Springer; 2008:25-32.
5. Lunsford D. Foreword. En: Regis J, Roche P, eds. *Modern management of acoustic neuroma* Basel: Karger; 2008.
6. Lunsford D, Alexander IE, Loeffler JS. General introduction: History of Radiosurgery. En: Alexander IE, Loeffler JS, Lunsford D, eds. *Stereotactic Radiosurgery*. New York: McGraw Hill Inc; 2000:1-3.
7. Kim S, Palta J. The physics of Stereotactic Radiosurgery. En: Chin L, Regine W, eds. *Principles and Practice of stereotactic radiosurgery*. New York: Springer; 2008:33-50.
8. Barcia-Salorio JL, Broseta J, Hernandez G, Roldan P, Bordes V. A new approach for direct CT localization in stereotaxis. *Appl Neurophysiol* 1982;45(4-5):383-6.
9. Phillips M. Sterotactic radiosurgery: Introduction to physical principles. En: Phillips M, ed. *Physical aspects of stereotactic radiosurgery*. New York-London: Plenum Medical Book Company; 1993:1-44.
10. Harsh GR, Thornton AF, Chapman PH, y col. Proton beam stereotactic radiosurgery of vestibular schwannomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54(1):35-44.
11. Bush DA, McAllister CJ, Loreda LN, y col. Fractionated proton beam radiotherapy for acoustic neuroma. *Neurosurgery* 2002;50(2):270-3; discussion 3-5.
12. Fowler JF. The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. *Br J Radiol* 1989;62(740):679-94.
13. Niranjana A, Flickinger JC. Radiobiology, principle and technique of radiosurgery. En: Regis J, Roche P, eds. *Modern Management of acoustic neuroma*. Basel: Karger; 2008:32-42.
14. Brenner D. Radiobiological principles underlying stereotactic radiation therapy. En: Chin L, WF R, eds. *Principles and practice of stereotactic radiosurgery*. New York: Springer; 2008:51-60.
15. Kondziolka D, Nirajan A, Lunsford D, Flickinger JC. Radiobiology of radiosurgery. En: En Szeirt GT KD, LevivierM, Lunsford LD, ed. *Radiosurgical and pathological Fundamentals*. Basel: Karger; 2007:16-27.
16. Stangerup SE, Caye-Thomasen P. Epidemiology and natural history of vestibular schwannomas. *Otolaryngol Clin North Am* 2012;45(2):257-68.
17. Khrais T, Romano G, Sanna M. Nerve origin of vestibular schwannoma: a prospective study. *J Laryngol Otol* 2008;122(2):128-31.

18. Piccirillo E, Wiet MR, Flanagan S, y col. Cystic vestibular schwannoma: classification, management, and facial nerve outcomes. *Otol Neurotol* 2009;30(6):826-34.
19. Caye-Thomasen P, Hansen S, Dethloff T, Stangerup SE, Thomsen J. Sublocalization and volumetric growth pattern of intracanalicular vestibular schwannomas. *Laryngoscope* 2006;116(7):1131-5.
20. Stangerup SE, Tos M, Thomsen J, Caye-Thomasen P. True incidence of vestibular schwannoma? *Neurosurgery* 2010;67(5):1335-40; discussion 40.
21. Terry AR, Plotkin SR. Chemotherapy: present and future. *Otolaryngol Clin North Am* 2012;45(2):471-86.
22. Lassaletta L, Gavilan J. An update on the treatment of vestibular schwannoma. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2009;60(2):131-40.
23. Lin D, Hegarty JL, Fischbein NJ, Jackler RK. The prevalence of "incidental" acoustic neuroma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;131(3):241-4.
24. Welling DB, Glasscock ME, 3rd, Woods CI, Jackson CG. Acoustic neuroma: a cost-effective approach. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1990;103(3):364-70.
25. Roche H, Bouvier C, Figarella-Branger D. Genesis and biology of vestibular schwannomas. En: Regis J, Roche P, eds. *Modern Management of acoustic neuroma*. Basel: Karger; 2008.
26. Altuna X, Lopez JP, Yu MA, y col. Potential role of imatinib mesylate (Gleevec, STI-571) in the treatment of vestibular schwannoma. *Otol Neurotol* 2011;32(1):163-70.
27. Lee JD, Kwon TJ, Kim UK, Lee WS. Genetic and epigenetic alterations of the NF2 gene in sporadic vestibular schwannomas. *PLoS One* 2012;7(1):e30418.
28. Lassaletta L, Del Rio L, Torres-Martin M, y col. Cyclin D1 expression and facial function outcome after vestibular schwannoma surgery. *Otol Neurotol* 2011;32(1):136-40.
29. Moller MN, Werther K, Nalla A, y col. Angiogenesis in vestibular schwannomas: expression of extracellular matrix factors MMP-2, MMP-9, and TIMP-1. *Laryngoscope* 2010;120(4):657-62.
30. Plotkin SR, Stemmer-Rachamimov AO, Barker FG, 2nd, y col. Hearing improvement after bevacizumab in patients with neurofibromatosis type 2. *N Engl J Med* 2009;361(4):358-67.
31. Plotkin SR, Halpin C, McKenna MJ, y col. Erlotinib for progressive vestibular schwannoma in neurofibromatosis 2 patients. *Otol Neurotol* 2010;31(7):1135-43.
32. Ansari SF, Terry C, Cohen-Gadol AA. Surgery for vestibular schwannomas: a systematic review of complications by approach. *Neurosurg Focus* 2012;33(3):E14.
33. Lantos P, Louis D, Rosenblum M, Kleihues P. Tumours of the nervous system. En: Graham D, Lantos P, eds. *Greenfield's Neuropathology*. London New York New Delhi: Arnold; 2002:897-901.
34. Arias M, Horcajadas B, Ros B. Otros tumores del SNC: Aspectos clínico-patológicos y tratamiento. En: Arraez M, Herruzo I, Acha T, eds. *Tumores del sistema nervioso central en el adulto y en la infancia*. Madrid: Nova Sidomia; 2003:433-51.
35. Gomez-Brouchet A, Delisle MB, Cognard C, y col. Vestibular schwannomas: correlations between magnetic resonance imaging and histopathologic appearance. *Otol Neurotol* 2001;22(1):79-86.

36. Smouha EE, Yoo M, Mohr K, Davis RP. Conservative management of acoustic neuroma: a meta-analysis and proposed treatment algorithm. *Laryngoscope* 2005;115(3):450-4.
37. Rosenberg SI. Natural history of acoustic neuromas. *Laryngoscope* 2000;110(4):497-508.
38. Shin YJ, Fraysse B, Cognard C, y col. Effectiveness of conservative management of acoustic neuromas. *Am J Otol* 2000;21(6):857-62.
39. Battaglia A, Mastrodimos B, Cueva R. Comparison of growth patterns of acoustic neuromas with and without radiosurgery. *Otol Neurotol* 2006;27(5):705-12.
40. Al Sanosi A, Fagan PA, Biggs ND. Conservative management of acoustic neuroma. *Skull Base* 2006;16(2):95-100.
41. Hoa M, Slattery WH, 3rd. Neurofibromatosis 2. *Otolaryngol Clin North Am* 2012;45(2):315-32.
42. Stucken EZ, Brown K, Selesnick SH. Clinical and diagnostic evaluation of acoustic neuromas. *Otolaryngol Clin North Am* 2012;45(2):269-84.
43. del Rio L, Lassaletta L, Alfonso C, Sarria MJ, Gavilan J. [Clinical tumoral size dissociation in acoustic neuroma: reality or measure distortion?]. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2006;57(8):345-9.
44. House JW, Brackmann DE. Facial nerve grading system. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1985;93(2):146-7.
45. Karpinos M, Teh BS, Zeck O, y col. Treatment of acoustic neuroma: stereotactic radiosurgery vs. microsurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54(5):1410-21.
46. Gardner G, Robertson JH. Hearing preservation in unilateral acoustic neuroma surgery. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1988;97(1):55-66.
47. Committee on Hearing and Equilibrium guidelines for the evaluation of hearing preservation in acoustic neuroma (vestibular schwannoma). American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery Foundation, INC. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;113(3):179-80.
48. Sanna M, Khrais T, Russo A, Piccirillo E, Augurio A. Hearing preservation surgery in vestibular schwannoma: the hidden truth. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2004;113(2):156-63.
49. Koos WT, Day JD, Matula C, Levy DI. Neurotopographic considerations in the microsurgical treatment of small acoustic neurinomas. *J Neurosurg* 1998;88(3):506-12.
50. Regis J, Pellet W, Delsanti C, y col. Functional outcome after gamma knife surgery or microsurgery for vestibular schwannomas. *J Neurosurg* 2002;97(5):1091-100.
51. Nikolopoulos TP, O'Donoghue GM. Acoustic neuroma management: an evidence-based medicine approach. *Otol Neurotol* 2002;23(4):534-41.
52. Pollock BE. Management of vestibular schwannomas that enlarge after stereotactic radiosurgery: treatment recommendations based on a 15 year experience. *Neurosurgery* 2006;58(2):241-8; discussion -8.
53. Thakur JD, Banerjee AD, Khan IS, y col. An update on unilateral sporadic small vestibular schwannoma. *Neurosurg Focus* 2012;33(3):E1.
54. Theodosopoulos PV, Pensak ML. Contemporary management of acoustic neuromas. *Laryngoscope* 2011;121(6):1133-7.
55. Fucci MJ, Buchman CA, Brackmann DE, Berliner KI. Acoustic tumor growth: implications for treatment choices. *Am J Otol* 1999;20(4):495-9.

56. Malhotra PS, Sharma P, Fishman MA, y col. Clinical, radiographic, and audiometric predictors in conservative management of vestibular schwannoma. *Otol Neurotol* 2009;30(4):507-14.
57. Battista RA. Gamma knife radiosurgery for vestibular schwannoma. *Otolaryngol Clin North Am* 2009;42(4):635-54.
58. Kondziolka D, Lunsford LD, Flickinger JC. Comparison of management options for patients with acoustic neuromas. *Neurosurg Focus* 2003;14(5):e1.
59. Kondziolka D, Lunsford LD, McLaughlin MR, Flickinger JC. Long-term outcomes after radiosurgery for acoustic neuromas. *N Engl J Med* 1998;339(20):1426-33.
60. Moller AR. Pathophysiology of tinnitus. *Otolaryngol Clin North Am* 2003;36(2):249-66.
61. Fukuoka S, Takanashi M, Hojyo A, y col. Gamma knife radiosurgery for vestibular schwannomas. *Prog Neurol Surg* 2009;2245-62.
62. Combs SE, Welzel T, Schulz-Ertner D, Huber PE, Debus J. Differences in clinical results after LINAC-based single-dose radiosurgery versus fractionated stereotactic radiotherapy for patients with vestibular schwannomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(1):193-200.
63. Murphy ES, Suh JH. Radiotherapy for vestibular schwannomas: a critical review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79(4):985-97.
64. Abram S, Rosenblatt P, Holcomb M. Stereotactic radiation techniques in the treatment of Acoustic schwannomas. *Neurosurg Clin N Am* 2008;19367-77.
65. Suryanarayanan R, Ramsden RT, Saeed SR, y col. Vestibular schwannoma: role of conservative management. *J Laryngol Otol* 2010;124(3):251-7.
66. Godefroy WP, Kaptein AA, Vogel JJ, van der Mey AG. Conservative treatment of vestibular schwannoma: a follow-up study on clinical and quality-of-life outcome. *Otol Neurotol* 2009;30(7):968-74.
67. Stangerup. The natural history of vestibular schwannoma. *Otol Neurotol* 2006;27547-52.
68. Portier F, Lot G, Herman P, y col. [Hearing preservation in vestibular schwannoma surgery: indications, techniques and results in the literature since 1990]. *Neurochirurgie* 2000;46(4):358-68; discussion 68-9.
69. Arts HA, Telian SA, El-Kashlan H, Thompson BG. Hearing preservation and facial nerve outcomes in vestibular schwannoma surgery: results using the middle cranial fossa approach. *Otol Neurotol* 2006;27(2):234-41.
70. Nedzelski JM, Schessel DA, Pfeleiderer A, Kassel EE, Rowed DW. Conservative management of acoustic neuromas. 1992. *Neurosurg Clin N Am* 2008;19(2):207-16.
71. Regis J, Carron R, Park MC, y col. Wait-and-see strategy compared with proactive Gamma Knife surgery in patients with intracanalicular vestibular schwannomas. *J Neurosurg* 2010;113 Suppl105-11.
72. Pennings RJ, Morris DP, Clarke L, y col. Natural history of hearing deterioration in intracanalicular vestibular schwannoma. *Neurosurgery* 2011;68(1):68-77.
73. Ojemann R, Martaza R. Suboccipital transmeatal approach to vestibular schwannoma. En: Schmideck j, Sweet L, eds. *Operative Neurosurgical techniques: Saunders Elsevier*; 2006:920-31.
74. Jackler RK. Acoustic Neuroma (vestibular schwannoma). En: Jackler RK, Brackmann DE, eds. *Neurootology*. St Louis: Mosby; 2003:729-85.

75. Sampath P, Holliday MJ, Brem H, Niparko JK, Long DM. Facial nerve injury in acoustic neuroma (vestibular schwannoma) surgery: etiology and prevention. *J Neurosurg* 1997;87(1):60-6.
76. Machinis TG, Fountas KN, Dimopoulos V, Robinson JS. History of acoustic neurinoma surgery. *Neurosurg Focus* 2005;18(4):e9.
77. Samii 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(1):11-21.
78. Gonzalez-Darder JM, Pseudo-Martinez JV, Feliu-Tatay R, Borrás-Moreno JM. [Neurosurgical treatment of acoustic neuromas without indication for radiosurgery]. *Neurocirugia (Astur)* 2004;15(5):439-46.
79. Heman-Ackah SE, Golfinos JG, Roland JT, Jr. Management of surgical complications and failures in acoustic neuroma surgery. *Otolaryngol Clin North Am* 2012;45(2):455-70.
80. Sughrue ME, Kaur R, Rutkowski MJ, y col. Extent of resection and the long-term durability of vestibular schwannoma surgery. *J Neurosurg* 2011;114(5):1218-23.
81. Pollock BE, Foote RL, Stafford SL. Stereotactic radiosurgery: the preferred management for patients with nonvestibular schwannomas? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52(4):1002-7.
82. Pollock BE, Driscoll CL, Foote RL, y col. Patient outcomes after vestibular schwannoma management: a prospective comparison of microsurgical resection and stereotactic radiosurgery. *Neurosurgery* 2006;59(1):77-85; discussion 77-85.
83. Sanna M, Taibah A, Russo A, Falcioni M, Agarwal M. Perioperative complications in acoustic neuroma (vestibular schwannoma) surgery. *Otol Neurotol* 2004;25(3):379-86.
84. Elsmore AJ, Mendoza ND. The operative learning curve for vestibular schwannoma excision via the retrosigmoid approach. *Br J Neurosurg* 2002;16(5):448-55.
85. Roche PH, Noudel R, Regis J. Management of radiation/radiosurgical complications and failures. *Otolaryngol Clin North Am* 2012;45(2):367-74.
86. Chen DA. Acoustic neuroma in a private neurotology practice: trends in demographics and practice patterns. *Laryngoscope* 2007;117(11):2003-12.
87. Flickinger JC, Kondziolka D, Niranjan A, Lunsford LD. Results of acoustic neuroma radiosurgery: an analysis of 5 years' experience using current methods. *J Neurosurg* 2001;94(1):1-6.
88. Hasegawa T, Kida Y, Kobayashi T, y col. Long-term outcomes in patients with vestibular schwannomas treated using gamma knife surgery: 10-year follow up. *J Neurosurg* 2005;102(1):10-6.
89. Flickinger JC, Kondziolka D, Niranjan A, y col. Acoustic neuroma radiosurgery with marginal tumor doses of 12 to 13 Gy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60(1):225-30.
90. Regis J, Delsanti C, Roche PH, Thomassin JM, Pellet W. [Functional outcomes of radiosurgical treatment of vestibular schwannomas: 1000 successive cases and review of the literature]. *Neurochirurgie* 2004;50(2-3 Pt 2):301-11.
91. Maire JP, Huchet A, Milbeo Y, y col. Twenty years' experience in the treatment of acoustic neuromas with fractionated radiotherapy: a review of 45 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66(1):170-8.

92. Andrews DW, Suarez O, Goldman HW, y col. Stereotactic radiosurgery and fractionated stereotactic radiotherapy for the treatment of acoustic schwannomas: comparative observations of 125 patients treated at one institution. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50(5):1265-78.
93. Combs SE, Thilmann C, Debus J, Schulz-Ertner D. Long-term outcome of stereotactic radiosurgery (SRS) in patients with acoustic neuromas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64(5):1341-7.
94. Williams JA. Fractionated stereotactic radiotherapy for acoustic neuromas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54(2):500-4.
95. Meijer OW, Vandertop WP, Baayen JC, Slotman BJ. Single-fraction vs. fractionated linac-based stereotactic radiosurgery for vestibular schwannoma: a single-institution study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56(5):1390-6.
96. Combs SE, Volk S, Schulz-Ertner D, y col. Management of acoustic neuromas with fractionated stereotactic radiotherapy (FSRT): long-term results in 106 patients treated in a single institution. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63(1):75-81.
97. Friedman WA, Foote KD. Linear accelerator-based radiosurgery for vestibular schwannoma. *Neurosurg Focus* 2003;14(5):e2.
98. Friedman WA. Linear accelerator radiosurgery for vestibular schwannomas. *Prog Neurol Surg* 2008;21228-37.
99. Linskey ME. Stereotactic radiosurgery versus stereotactic radiotherapy for patients with vestibular schwannoma: a Leksell Gamma Knife Society 2000 debate. *J Neurosurg* 2000;93 Suppl 390-5.
100. Fuss M, Debus J, Lohr F, y col. Conventionally fractionated stereotactic radiotherapy (FSRT) for acoustic neuromas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48(5):1381-7.
101. Andrews DW, Werner-Wasik M, Den RB, y col. Toward dose optimization for fractionated stereotactic radiotherapy for acoustic neuromas: comparison of two dose cohorts. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74(2):419-26.
102. Likhterov I, Allbright R, Selesnick S. LINAC Radiosurgery and radiotherapy treatment of acoustic neuromas. *Neurosurg Clin N Am* 2008;19345-65.
103. Thomas C, Di Maio S, Ma R, y col. Hearing preservation following fractionated stereotactic radiotherapy for vestibular schwannomas: prognostic implications of cochlear dose. *J Neurosurg* 2007;107(5):917-26.
104. Shirato H, Sakamoto T, Sawamura Y, y col. Comparison between observation policy and fractionated stereotactic radiotherapy (SRT) as an initial management for vestibular schwannoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44(3):545-50.
105. Link MJ, Driscoll CL, Foote RL, Pollock BE. Radiation therapy and radiosurgery for vestibular schwannomas: indications, techniques, and results. *Otolaryngol Clin North Am* 2012;45(2):353-66, viii-ix.
106. Lunsford LD, Niranjan A, Flickinger JC, Maitz A, Kondziolka D. Radiosurgery of vestibular schwannomas: summary of experience in 829 cases. *J Neurosurg* 2005;102 Suppl195-9.
107. Friedman RA, Kesser B, Brackmann DE, y col. Long-term hearing preservation after middle fossa removal of vestibular schwannoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129(6):660-5.
108. Chopra R, Kondziolka D, Niranjan A, Lunsford LD, Flickinger JC. Long-term follow-up of acoustic schwannoma radiosurgery with marginal tumor doses of 12 to 13 Gy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68(3):845-51.

109. Foote KD, Friedman WA, Buatti JM, y col. Analysis of risk factors associated with radiosurgery for vestibular schwannoma. *J Neurosurg* 2001;95(3):440-9.
110. Foote R, Coffey R, Swanson J. Stereotactic radiosurgery using the gamma knife for acoustic neuromas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32(4):1153-60.
111. Timmer FC, Hanssens PE, van Haren AE, y col. Follow-up after gamma knife radiosurgery for vestibular schwannomas: volumetric and axial control rates. *Laryngoscope* 2011;121(7):1359-66.
112. Beegle RD, Friedman WA, Bova FJ. Effect of treatment plan quality on outcomes after radiosurgery for vestibular schwannoma. *J Neurosurg* 2007;107(5):913-6.
113. Sharma MS, Kondziolka D, Khan A, y col. Radiation tolerance limits of the brainstem. *Neurosurgery* 2008;63(4):728-32; discussion 32-3.
114. Hayhurst C, Monsalves E, Bernstein M, y col. Predicting nonauditory adverse radiation effects following radiosurgery for vestibular schwannoma: a volume and dosimetric analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(5):2041-6.
115. Kano H, Kondziolka D, Khan A, Flickinger JC, Lunsford LD. Predictors of hearing preservation after stereotactic radiosurgery for acoustic neuroma. *J Neurosurg* 2009;111(4):863-73.
116. Lasak JM, Klish D, Kryzer TC, y col. Gamma knife radiosurgery for vestibular schwannoma: early hearing outcomes and evaluation of the cochlear dose. *Otol Neurotol* 2008;29(8):1179-86.
117. Bhandare N, Jackson A, Eisbruch A, y col. Radiation therapy and hearing loss. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(3 Suppl):S50-7.
118. Paek SH, Chung HT, Jeong SS, y col. Hearing preservation after gamma knife stereotactic radiosurgery of vestibular schwannoma. *Cancer* 2005;104(3):580-90.
119. Ladar C, Grosu AL, Fauser C. Stereotactic fractionated radiotherapy and LINAC- radiosurgery in the treatment of vestibular schwannoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;60S313-4.
120. Rasmussen R, Claesson M, Stangerup SE, y col. Fractionated Stereotactic Radiotherapy of Vestibular Schwannomas Accelerates Hearing Loss. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012.
121. van de Langenberg R, Dohmen AJ, de Bondt BJ, y col. Volume Changes After Stereotactic LINAC Radiotherapy in Vestibular Schwannoma: Control Rate and Growth Patterns. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84(2):343-9.
122. Kanzaki J, Tos M, Sanna M, y col. New and modified reporting systems from the consensus meeting on systems for reporting results in vestibular schwannoma. *Otol Neurotol* 2003;24(4):642-8; discussion 8-9.
123. Yang HC, Kano H, Awan NR, y col. Gamma Knife radiosurgery for larger-volume vestibular schwannomas. Clinical article. *J Neurosurg* 2011;114(3):801-7.
124. Delsanti C, Roche PH, Thomassin JM, Regis J. Morphological changes of vestibular schwannomas after radiosurgical treatment: pitfalls and diagnosis of failure. *Prog Neurol Surg* 2008;2193-7.
125. Rutten I, Baumert BG, Seidel L, y col. Long-term follow-up reveals low toxicity of radiosurgery for vestibular schwannoma. *Radiother Oncol* 2007;82(1):83-9.
126. Thomas C, Di Maio S, Ma R. Hearing preservation following fractionated stereotactic radiotherapy for vestibular schwannomas: prognostic implications of dose. *J Neurosurg* 2007;107917-26.

127. Meyer TA, Canty PA, Wilkinson EP, y col. Small acoustic neuromas: surgical outcomes versus observation or radiation. *Otol Neurotol* 2006;27(3):380-92.
128. Regis J, Roche P, Delsanti C. Modern management of vestibular schwannomas. En: Szeifert G, Kondziolka D, Levivier M, Lunsford D, eds. *Radiosurgery and Pathological fundamentals*. Basel: Karger; 2007:129-41.
129. Roche PH, Khalil M, Thomassin JM, Delsanti C, Regis J. Surgical removal of vestibular schwannoma after failed gamma knife radiosurgery. *Prog Neurol Surg* 2008;21152-7.
130. Muracciole X, Regis J. Radiosurgery and carcinogenesis risk. *Prog Neurol Surg* 2008;21207-13.
131. Slattery WH, 3rd. Microsurgery after radiosurgery or radiotherapy for vestibular schwannomas. *Otolaryngol Clin North Am* 2009;42(4):707-15.
132. Prasad D, Steiner M, Steiner L. Gamma surgery for vestibular schwannoma. *J Neurosurg* 2000;92(5):745-59.
133. Chung WY, Liu KD, Shiao CY, y col. Gamma knife surgery for vestibular schwannoma: 10-year experience of 195 cases. *J Neurosurg* 2005;102 Suppl87-96.
134. Hayhurst C, Zadeh G. Tumor pseudoprogression following radiosurgery for vestibular schwannoma. *Neuro Oncol* 2012;14(1):87-92.
135. Rahmathulla G, Barnett GH. Vestibular schwannoma of oscillating size: A case report and review of literature. *Surg Neurol Int* 2011;2187.
136. Kim YH, Kim DG, Ho Han J, y col. Hearing Outcomes After Stereotactic Radiosurgery for Unilateral Intracanalicular Vestibular Schwannomas: Implication of Transient Volume Expansion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012.
137. Meijer OW, Vandertop WP, Lagerwaard F, Slotman BJ. Linear accelerator-based stereotactic radiosurgery for bilateral vestibular schwannomas in patients with neurofibromatosis type 2. *Neurosurgery* 2008;62(5):A37-42.
138. Arribas L, Menéndez A, Chust L. Schwannoma Vestibular. En: Arribas L, Badal M, Clavo Varas B, y col., eds. *Tumores del Sistema Nervioso Central*. Madrid: Medical Practice Group; 2009:309-36.
139. Dewan S, Noren G. Retreatment of vestibular schwannomas with Gamma Knife surgery. *J Neurosurg* 2008;109 Suppl144-8.
140. Yomo S, Arkha Y, Delsanti C, y col. Repeat gamma knife surgery for regrowth of vestibular schwannomas. *Neurosurgery* 2009;64(1):48-54; discussion -5.
141. Linskey ME, Lunsford LD, Flickinger JC. Neuroimaging of acoustic nerve sheath tumors after stereotaxic radiosurgery. *AJNR Am J Neuroradiol* 1991;12(6):1165-75.
142. van de Langenberg R, de Bondt BJ, Nelemans PJ, Baumert BG, Stokroos RJ. Follow-up assessment of vestibular schwannomas: volume quantification versus two-dimensional measurements. *Neuroradiology* 2009;51(8):517-24.
143. van de Langenberg R, Dohmen AJ, de Bondt BJ, y col. Volume Changes After Stereotactic LINAC Radiotherapy in Vestibular Schwannoma: Control Rate and Growth Patterns. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012.
144. Roche PH, Robitail S, Regis J. Two- and three dimensional measures of vestibular schwannomas and posterior fossa--implications for the treatment. *Acta Neurochir (Wien)* 2007;149(3):267-73; discussion 73.
145. Shirato H, Sakamoto T, Takeichi N, y col. Fractionated stereotactic radiotherapy for vestibular schwannoma (VS): comparison between cystic-type and solid-type VS. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48(5):1395-401.



146. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986;1(8476):307-10.
147. Lescanne E, Fraçois P, Velut S. Cerebellopontine cistern: Microanatomy applied to vestibular schwannomas. En: Regis J, Roche P, eds. *Modern management of acoustic neuromas*. Basel: Karger; 2008:43-53.
148. Dieterich S, Cavedon C, Chuang CF, y col. Report of AAPM TG 135: quality assurance for robotic radiosurgery. *Med Phys* 2011;38(6):2914-36.
149. Karlsson B, Kalend A, Martinez R. Frame stability and anatomical QA in radiosurgery. *Acta Neurochir (Wien)* 2011;153(11):2265-70.
150. Kopp C, Fauser C, Muller A, y col. Stereotactic fractionated radiotherapy and LINAC radiosurgery in the treatment of vestibular schwannoma-report about both stereotactic methods from a single institution. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80(5):1485-91.
151. Noren G, Arndt J, Hindmarsh T. Stereotactic radiosurgery in cases of acoustic nerinoma: futher experiences. *Neurosurgery* 1983;13(12-22).
152. Flickinger J, Kondziolka D, Niranjana A. Results of acoustic neuroma radosurgery: an analysis of 5 years, experience using current methods. *J Neurosurg* 2001;94:1-6.
153. Barcia-Salorio JL, Hernandez G, Ciudad J. Stereotactic radiosurgery in acoustic neurinoma. *Acta Neurochir Suppl* 1984;33:373-6.
154. Friedman WA, Bradshaw P, Myers A, Bova FJ. Linear accelerator radiosurgery for vestibular schwannomas. *J Neurosurg* 2006;105(5):657-61.
155. Myrseth E, Moller P, Pedersen PH, Lund-Johansen M. Vestibular schwannoma: surgery or gamma knife radiosurgery? A prospective, nonrandomized study. *Neurosurgery* 2009;64(4):654-61; discussion 61-3.
156. Mandl E, Meijer O, Slotman B, Vandertop WP, Peerdeman S. Stereotactic radiation therapy for large vestibular schwannomas. *Radiotherapy and Oncology* 2010;95:94-8.
157. Park C, Jung HW, Kim J, y col. Therapeutic strategy for large vestibular schwannomas. *Journal of Neuro-Oncology* 2006;77:167-71.
158. Meijer OW, Weijmans EJ, Knol DL, y col. Tumor-volume changes after radiosurgery for vestibular schwannoma: implications for follow-up MR imaging protocol. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29(5):906-10.
159. Rowe J, Radatz M, Walton L, Rodgers J, Kemeny A. Clinical experience with gamma knife stereotactic radiosurgery in the management of vestibular schwannomas secondary to type 2 neurofibromatosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:1288-93.
160. Werner-Wasik M, Rudoler S, Preston PE, y col. Immediate side effects of stereotactic radiotherapy and radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43(2):299-304.
161. Massager N, Nissim O, Delbrouck C, y col. Role of intracanalicular volumetric and dosimetric parameters on hearing preservation after vestibular schwannoma radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64(5):1331-40.
162. Timmer FC, van Haren AE, Mulder JJ, y col. Quality of life after gamma knife radiosurgery treatment in patients with a vestibular schwannoma: the patient's perspective. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2010;267(6):867-73.
163. Arana E, Arribas L. Predictive MR Imaging feaures in Vestibular Schwannoma Radiosurgery. *Neuroradiology* 2012;54 (Suppl)S1-S194.

164. Rowe J, Grainger A, Walton L, y col. Risk of malignancy after gamma knife stereotactic radiosurgery. *Neurosurgery* 2007;60(1):60-5; discussion 5-6.
165. Tanbouzi Hussein S, Piccirillo E, Taibah A, y col. Malignancy in vestibular schwannoma after stereotactic radiotherapy: a case report and review of the literature. *Laryngoscope* 2011;121(5):923-8.
166. Markou K, Eimer S, Perret C, y col. Unique case of malignant transformation of a vestibular schwannoma after fractionated radiotherapy. *Am J Otolaryngol* 2012;33(1):168-73.
167. Balasubramaniam A, Shannon P, Hodaie M, y col. Glioblastoma multiforme after stereotactic radiotherapy for acoustic neuroma: case report and review of the literature. *Neuro Oncol* 2007;9(4):447-53.
168. Bari ME, Forster DM, Kemeny AA, y col. Malignancy in a vestibular schwannoma. Report of a case with central neurofibromatosis, treated by both stereotactic radiosurgery and surgical excision, with a review of the literature. *Br J Neurosurg* 2002;16(3):284-9.
169. Banerjee R, Moriarty JP, Foote RL, Pollock BE. Comparison of the surgical and follow-up costs associated with microsurgical resection and stereotactic radiosurgery for vestibular schwannoma. *J Neurosurg* 2008;108(6):1220-4.
170. Herruzo I, Romero J, Palacios A, y col. The white book of radiation oncology in Spain. *Clin Transl Oncol* 2011;13(6):385-95.
171. Oncogenes, Tumor Suppressor Genes, and Cancer. <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/002550-pdf.pdf>, 2011. (Acceso 23 octubre 2012).
172. Cerullo LJ, Grutsch JF, Heiferman K, Osterdock R. The preservation of hearing and facial nerve function in a consecutive series of unilateral vestibular nerve schwannoma surgical patients (acoustic neuroma). *Surg Neurol* 1993;39(6):485-93.
173. Matthies C, Samii M. Acoustic Neuroma (Vestibular Schwannoma). En: M.S. Berger MP, ed. *Textbook of Neuro-Oncology*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005:321-9.
174. Leksell L. A note on the treatment of acoustic tumours. *Acta Chir Scand* 1971;137(8):763-5.
175. Noren G, Greitz D, Hirsch A, Lax I. Gamma knife surgery in acoustic tumours. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1993;58104-7.

## **ANEXOS**



## 6.-ANEXO I

<b>INTRACANALICULAR</b>	Tumor confinado al CAI
<b>Estadio I (pequeño)</b>	< 10 mm.
<b>Estadio II (medio)</b>	11-25 mm.
<b>Estadio III (grande)</b>	25-40 mm.
<b>Estadio IV (Gigante)</b>	> 40 mm.

Tabla 25.- Estadios de Jackler del Schwannoma Vestibular<sup>74</sup>

<b>T1</b>	Intrameatal puro
<b>T2</b>	Parcialmente extrameatal
<b>T3</b>	Intrameatal-extrameatal, con afectación de las cisternas pontocerebelosas.
<b>T4</b>	Tumor que produce compresión del Troncoencéfalo.

Tabla 26.-Clasificación de Matthies y Samii de los SV<sup>171</sup>.

	NUMERO DE PACIENTES	VOLUMEN MEDIO	DOSIS	CONTROL LOCAL	PRESERVACION AUDICIÓN	APECTACIÓN FACIAL	APECTACIÓN TRIGÉMINO
<b>Lunsford 2005<sup>106</sup></b>	209	2,5 cc	13 Gy	97 %	50-77 % 90 % IC	< 1 %	>3 %
<b>Regis 2004<sup>90</sup></b>	1.000	1,27 cc	14 Gy Koos I-II 12 Gy KIII-IV	97 %	En IC 77,8 %  En Koos II 47 %	1,3 %	0,6 %
<b>Hasegawa 2005<sup>88</sup></b>	80	6,33 cc	14 Gy	87 % 93 % en T < 1 cc	38 %	8 %	NE
<b>Friedman 2008<sup>98</sup></b>	450	NE	16 Gy (<1994) 12,5 Gy (>1994)	98 %	NE	29 % (< 1994) 2% (>1994)	29 % (< 1994) 2% (>1994)
<b>Coombs 2006<sup>93</sup></b>	26 Frameless	NE	13 Gy	91-94%	55 %	5 %	8 %
<b>Serie actual 2012</b>	167	2,76 cc	12 Gy	97 %	68,7 %	4 - 8 % 1,1 % permanentes	6-9 % 2,3 % permanentes

Tabla 27.- Estudios y resultados de RC en el SV.

AUTOR	DISMINUCIÓN DE TAMAÑO	TAMAÑO ESTABLE	AUMENTO DE TAMAÑO	CONTROL LOCAL
Leksell <sup>174</sup>	49 %	42 %	9 %	91 %
Noren <sup>175</sup>	55 %	33 %	12 %	88 %
Kondziolka <sup>58, 59</sup>	62 %	33 %	6 %	95,1 %
Meijer <sup>95</sup>	-	100 %	-	100 %
<b>SERIE ACTUAL IVO</b>	47,3 %	38,2 %	14 %	97 %
Hasegawa <sup>88</sup>	48 %	19,7 %	12 %	87 %(>10cc) 93 % (<10cc)
Harsh(Protons) <sup>10</sup>	54 %	40 %	6 %	94 %
Maire <sup>91</sup>	67 %	52 %	10 %	87 %

Tabla 28.-Resultados de control local radiológico con RC.

AUTOR	TÉCNICA	CONTROL LOCAL	NEUROPATÍA FACIAL	NEUROPATÍA TRIGÉMINO	PRESERV. AUDICIÓN
Meijer <sup>95</sup>	RC 12 Gy	100 %	7 %	8 %	75 %
Meijer <sup>95</sup>	RTEF/ 5x5 Gy	94 %	3 %	2 %	64 %
Combs <sup>96</sup>	RTEF/57 Gy	94,5 %	2,3 %	3,4 %	86 %
Maire <sup>91</sup>	RTF 2-3D/50 Gy	94 %	0	0	75 %
Ladar <sup>11</sup>	RC/ 12 Gy	100 % 18 meses	NE	NE	54 %
Ladar <sup>9</sup>	RTEF/ 54 Gy	100 % 18 meses	NE	NE	80 %

Tabla 29.- Resultados y Complicaciones de la RT Estereotáxica Fraccionada.

Variable	Medida	Total (n=165)	1ª Etapa (n=103)	2ª Etapa (n=62)	Interv. Confi.	P-Value
SEGUIMIENTO	años	6,7 ( 6,2 - 7,2 )	9,3 ( 8,8 - 9,7 )	2,4 ( 2,1 - 2,7 )		0
SEXO	Mujeres	0,56 ( 0,49 - 0,64 )	0,61 ( 0,52 - 0,71 )	0,48 ( 0,36 - 0,61 )		0,109
LADO	Derecho	0,47 ( 0,39 - 0,54 )	0,50 ( 0,40 - 0,59 )	0,42 ( 0,29 - 0,54 )		0,345
EDAD	mean	58,4 ( 56,3 - 60,4 )	60,0 ( 57,4 - 62,7 )	55,7 ( 52,5 - 58,8 )		0,114
	median	60,0 ( 56,0 - 63,0 )	63,0 ( 58,0 - 67,0 )	56,5 ( 52,0 - 60,0 )		
	00 - 49	0,26 ( 0,19 - 0,33 )	0,23 ( 0,15 - 0,32 )	0,31 ( 0,19 - 0,42 )		
	50 - 59	0,24 ( 0,17 - 0,30 )	0,19 ( 0,12 - 0,27 )	0,31 ( 0,19 - 0,42 )		
	60 - 69	0,24 ( 0,18 - 0,31 )	0,26 ( 0,18 - 0,35 )	0,21 ( 0,11 - 0,31 )		
70 - 99	0,26 ( 0,19 - 0,33 )	0,31 ( 0,22 - 0,40 )	0,18 ( 0,08 - 0,27 )			
IMAGEN	Int	0,18 ( 0,12 - 0,24 )	0,17 ( 0,09 - 0,24 )	0,21 ( 0,11 - 0,31 )		0,472
	Ext	0,82 ( 0,76 - 0,88 )	0,83 ( 0,76 - 0,91 )	0,79 ( 0,69 - 0,89 )		
KOOS	I	0,17 ( 0,11 - 0,23 )	0,15 ( 0,08 - 0,21 )	0,21 ( 0,11 - 0,31 )		0,22
	II	0,51 ( 0,43 - 0,59 )	0,48 ( 0,39 - 0,58 )	0,55 ( 0,42 - 0,67 )		
	III	0,21 ( 0,14 - 0,27 )	0,21 ( 0,13 - 0,29 )	0,19 ( 0,09 - 0,29 )		
	IV	0,12 ( 0,07 - 0,16 )	0,16 ( 0,08 - 0,23 )	0,05 ( -0,01 - 0,10 )		
VOL cc	mean	2,76 ( 2,13 - 3,39 )	3,14 ( 2,26 - 4,02 )	2,12 ( 1,31 - 2,93 )		0,207
	median	0,98 ( 0,65 - 1,26 )	1,00 ( 0,50 - 1,68 )	0,98 ( 0,42 - 1,26 )		
	< 0,4	0,30 ( 0,23 - 0,37 )	0,28 ( 0,19 - 0,37 )	0,34 ( 0,22 - 0,46 )		
	< 1,3	0,29 ( 0,22 - 0,36 )	0,25 ( 0,17 - 0,34 )	0,35 ( 0,23 - 0,48 )		
	< 8,5	0,28 ( 0,21 - 0,35 )	0,33 ( 0,24 - 0,42 )	0,19 ( 0,09 - 0,29 )		
>=8,5	0,13 ( 0,08 - 0,18 )	0,14 ( 0,07 - 0,20 )	0,11 ( 0,03 - 0,19 )			
DOSIS	mean Gy	12,4 ( 12,2 - 12,6 )	12,5 ( 12,1 - 12,8 )	12,3 ( 12,1 - 12,4 )		0,327
	median Gy	12,0 ( 12,0 - 12,5 )	13,0 ( 12,0 - 13,0 )	12,0 ( 12,0 - 12,0 )		
AUDICION	Útil (0-50db)	0,19 ( 0,13 - 0,25 )	0,14 ( 0,08 - 0,21 )	0,27 ( 0,16 - 0,39 )		0,007
	Pobre (51-max.)	0,61 ( 0,54 - 0,69 )	0,59 ( 0,50 - 0,69 )	0,65 ( 0,52 - 0,77 )		
	Cofosis	0,19 ( 0,13 - 0,25 )	0,26 ( 0,18 - 0,35 )	0,08 ( 0,01 - 0,15 )		
CLÍNICAS	Síntomas durac.	34 ( 28 - 40 )	34 ( 27 - 40 )	34 ( 22 - 46 )		0,75
	Acufenos	0,54 ( 0,46 - 0,62 )	0,51 ( 0,42 - 0,61 )	0,58 ( 0,46 - 0,71 )		0,409
	Alteraciones Equil.	0,58 ( 0,51 - 0,66 )	0,65 ( 0,56 - 0,74 )	0,47 ( 0,34 - 0,59 )		0,021
	Hipoacusia	0,95 ( 0,92 - 0,98 )	0,96 ( 0,92 - 1,00 )	0,94 ( 0,87 - 1,00 )		0,457
	Sordera subita	0,05 ( 0,02 - 0,08 )	0,03 ( 0,00 - 0,06 )	0,08 ( 0,01 - 0,15 )		0,136
	Telefono	0,02 ( 0,00 - 0,04 )	0,00 ( 0,00 - 0,00 )	0,05 ( 0,00 - 0,10 )		0,024
	Neurofibromatosis	0,04 ( 0,01 - 0,07 )	0,03 ( 0,00 - 0,06 )	0,05 ( -0,01 - 0,10 )		0,522
	Afect. Facial	0,07 ( 0,03 - 0,11 )	0,08 ( 0,03 - 0,13 )	0,05 ( -0,01 - 0,10 )		0,465
	Afect. Trigemino	0,10 ( 0,06 - 0,15 )	0,15 ( 0,08 - 0,21 )	0,03 ( -0,01 - 0,08 )		0,020
	Hidrocefalia	0,11 ( 0,06 - 0,16 )	0,15 ( 0,08 - 0,21 )	0,05 ( -0,01 - 0,10 )		0,052

Estado Basal, comparación de las etapas 1ª (gris) y 2ª (negro).

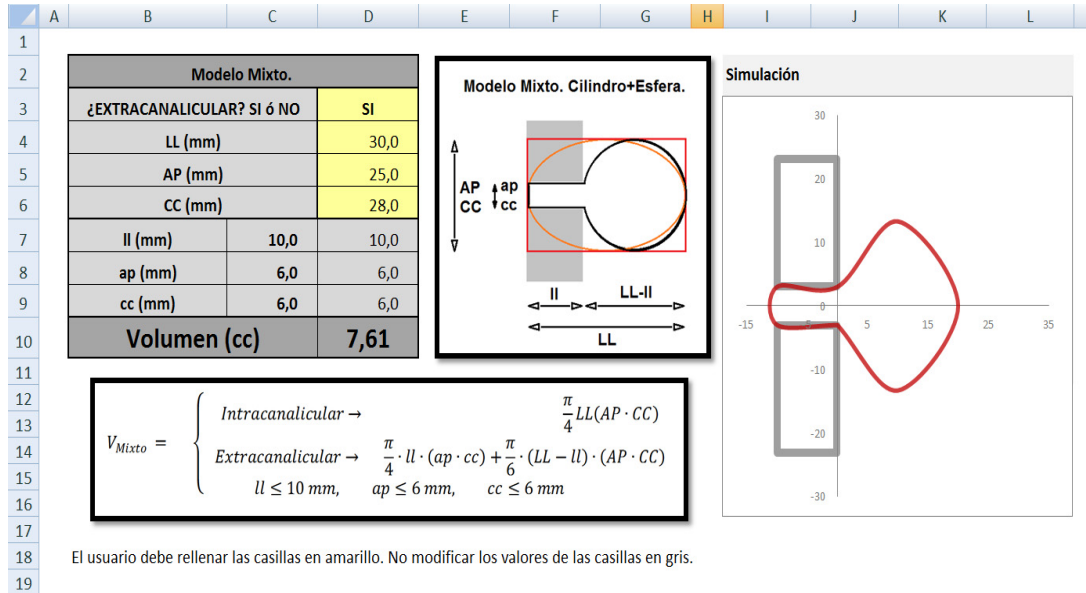
Tabla 30.-Características basales de los pacientes en función de la etapa de tratamiento.



Fases del procedimiento	Etapas	Ventajas	Limitaciones
<b>Curva de aprendizaje</b>	<b>1ª Etapa</b>	Tuvimos el apoyo inicial del Prof. Barcia con una gran experiencia en RC	Tanto el RF como el ORT y los operadores debieron aprender una técnica especial, con mucha dedicación de tiempo, para su instauración. Con unos requerimientos anatómicos, dosimétricos muy precisos. A la hora de las complicaciones contábamos con el apoyo del S. de Neurocirugía del HCU de Valencia.
	<b>2ª etapa</b>	El equipo humano (ORT,RF,NC y Operadores) ya teníamos la curva de aprendizaje realizada, adaptándonos a la nueva tecnología sin grandes esfuerzos a ningún nivel. Curva muy rápida.	La integración inicial de Siemens y Brainlab no era completa en su inicio, lo que conllevaba problemas de conectabilidad, subsanados por RF con una gran dedicación de tiempo. Actualmente la integración es completa.
<b>a) Inserción marco</b>	<b>Barcia_Salorio Leksell</b>	Compatibles con RM. El marco de Leksell con experiencia contrastada muchos años, utilizada en todas las GKnife	Rigidez de movimientos de las torres, menor adaptabilidad a todos los cráneos Necesidad de realizar la RM el mismo día de la RC
	<b>Brainlab</b>	Posibilidad de movimiento lateral y oblicuo de las torres delanteras, mejor adaptabilidad al paciente Flexibilidad horaria de la RM Difusión en los servicios con A.Lineal	No es compatible con RM.
<b>b) Realización de la TC de planificación</b>	<b>Ambas etapas</b>	No diferencias entre una técnica y otra	
<b>c) Fusión de imágenes</b>	<b>3DLine</b>	Utilizada a partir de 1998	Manual, en su inicio no tan precisa, con peor resolución, mejorada con sucesivas versiones
	<b>IPlan</b>	F. automática, de gran precisión,	Versión de Brainscan, imágenes de TC con "pixel "grande, con peor calidad de imagen de la TC, subsanada por la imagen de RM
<b>d) Establecimiento de volúmenes</b>	<b>3DLine</b>	Para su tiempo (1990-2000), aplicación innovadora, mejorada en sucesivas etapas	
	<b>IPlan</b>	Buena herramienta de delimitación de volúmenes, mejorada en la última versión	

<b>e) Plan de tratamiento</b>	<b>3DLine</b>		Mayor requerimiento por parte del RF y demás especialistas, por la necesidad de tiempo y visión 3D, necesidad de “pesar” los arcos, cambios de colimadores en función de la angulación del arco , forma del tumor, etc. Comprobación de dosis de salida manual
	<b>IPlan</b>	Tiene herramientas de cálculo que facilitan la planificación al RF, con delimitación de la salida del haz. Actualmente HDV rápidos, muy útiles para valorar la planificación	
<b>f) Cubrimiento de volumen</b>	<b>3DLine</b>		Por la propia técnica de cilindros es más laborioso adaptar la isodosis de irradiación al volumen tumoral
	<b>Brainlab</b>	Gracias a las láminas de 2,9 mm las posibilidades de adaptar la isodosis al volumen son mayores. La arcoterapia dinámica conformada favorece también dicha conformación	En lesiones con componente intracanalicular próximo al fondo del CAI, es difícil no dar una dosis significativa a la cóclea.
<b>g) Colocación del paciente</b>	<b>Saturno 42 3DLine</b>	Sistema de anclaje a la mesa de 3DLine, que permitía ajustar el isocentro con gran precisión.	Mesa con una precisión de $\pm 1$ mm, que precisaba de un control exhaustivo.
	<b>Siemens Brainlab</b>	Mesa del Oncor de mayor precisión con un margen de error de $\pm 0,2$ mm, muy estable. Sistema de posicionamiento del isocentro así como comprobación de los inicios de los arcos de gran ayuda para evitar desviaciones.	El sistema de posicionamiento, siendo de gran ayuda requiere una dedicación de tiempo, ya que debe hacerse manual en su inicio, debiendo pasar un 2º control para disminuir los errores de posicionamiento.

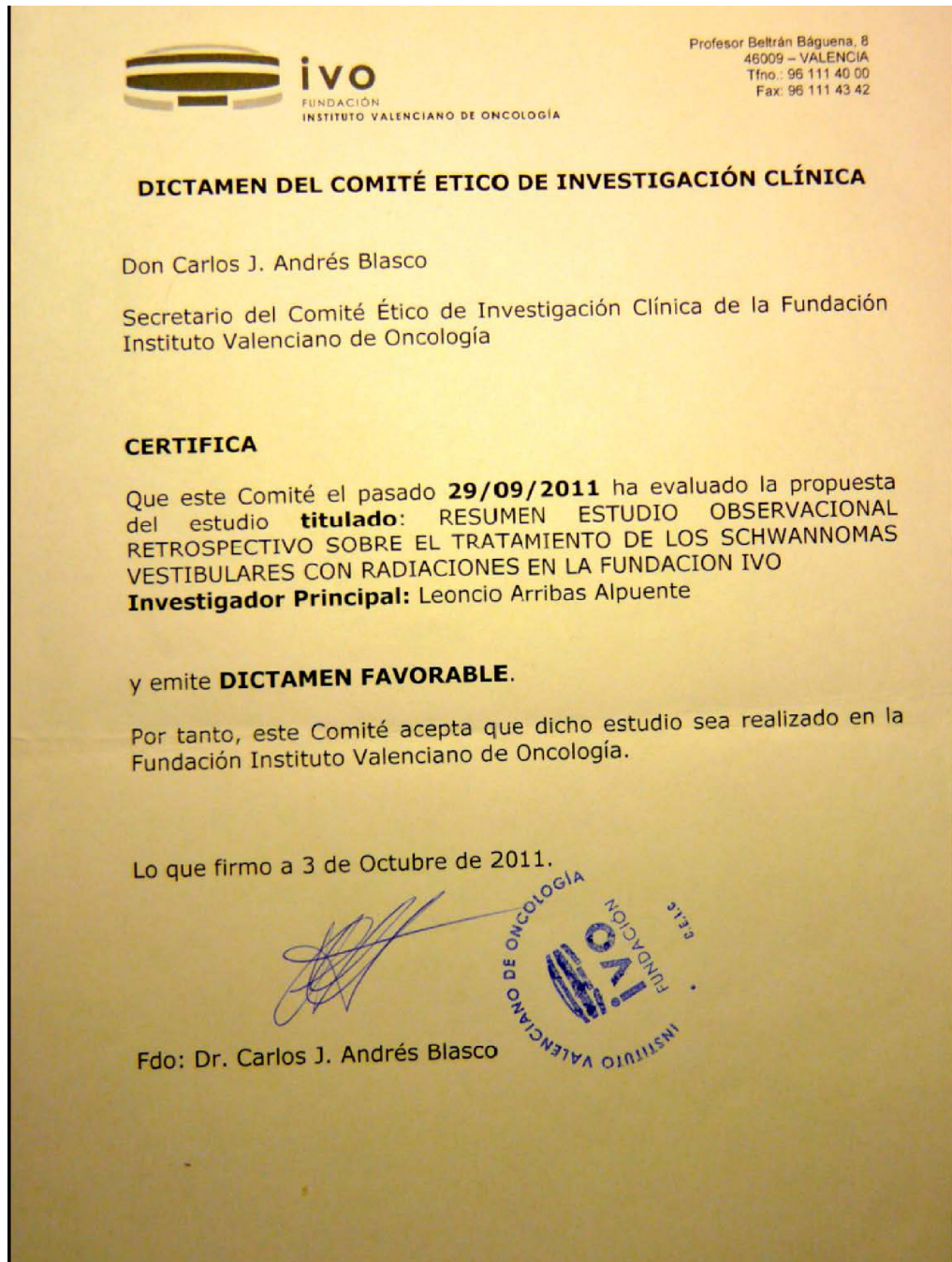
Tabla 31.- Características tecnológicas de las diferentes etapas de la RC.



**Figura 32.-Hoja de Excel para cálculo del volumen del SV, utilizando la fórmula matemática validada en el trabajo.**



7.- ANEXO II



Documento 1.- Aprobación del estudio por parte del Comité de Ética.

**CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA RECIBIR TRATAMIENTO CON  
RADIOCIRUGIA**

D/D<sup>a</sup> \_\_\_\_\_ como paciente (o representante del paciente D/D<sup>a</sup> \_\_\_\_\_), de \_\_\_\_\_ años de edad, con domicilio en \_\_\_\_\_, DNI n<sup>o</sup> \_\_\_\_\_, manifiesto que he sido informado/a por el

Dr./a. \_\_\_\_\_ interlocutor principal para radioterapia con el equipo asistencial (art. 10.7 L.G.S.), de los siguientes aspectos:

**PROCEDIMIENTO:**

El tratamiento de Radiocirugía, consiste en administrar una sesión única de radiación a un volumen cerebral previamente determinado y delimitado con un margen de +/- 2 mm, en cual engloba la lesión diagnosticada en su cerebro. Con dicha dosis pretendemos detener el crecimiento e incluso disminuir el tamaño de la misma, según el tipo de patología que presente.

Para realizarla precisamos de:

1. Sistema de estereotaxia, con el cual conseguimos dos propósitos:
  - uno localizar la lesión del cerebro en el espacio, determinando sus coordenadas estereotáticas, y
  - por otro lado inmovilizarlo, mientras dure el tratamiento, habitualmente entre 45 - 60 minutos.Dicho sistema consta de un marco y un sistema de localización, el marco se fija a su cabeza, tras anestesiar con anestesia local la zona de la punción, con 4 tornillos especiales. También se le administra la analgesia que precise.
2. Programa de planificación de Radiocirugía, es un programa informático que nos permite realizar el cálculo tanto de los campos o arcos de tratamiento como visualizar las isodosis de tratamiento así como los histogramas dosis volumen, que nos facilitan evaluar el riesgo de complicaciones y disminuirlas al máximo.
3. Acelerador Lineal, que nos genera los fotones de alta energía (6 MV), necesarios para administrar la dosis de radiación prescrita.
4. Resonancia Magnética cerebral para poder fusionar las imágenes de esta técnica con las de la TAC de planificación con contraste con el marco de estereotaxia puesto en su cabeza, y poder delimitar con mayor precisión la lesión, y de esta manera realizar mejor el tratamiento.

Dicho tratamiento se me debe realizar al diagnosticarme de \_\_\_\_\_

Los médicos que me atienden consideran que es conveniente recibir dicho tratamiento de Radiocirugía como tratamiento de mi enfermedad, ya que los beneficios que se pueden obtener del mismo, son mayores que los posibles efectos secundarios.

El tratamiento de RC consta de implantación del marco de estereotaxia, TAC y/o Resonancia Magnética cerebral con contraste (Arteriografía, en caso de

Malformación Arterio-venosa) planificación dosimétrica, y administración de la radiación en una sesión única. Realizándose todo el proceso habitualmente en unas 4 – 5 horas.

**ALTERNATIVAS:**

Al mismo tiempo que la Radiocirugía se me ha informado de las otras posibles alternativas de tratamiento, estimándose que, tomando en consideración mis circunstancias, resulta previsible, en principio, el mayor beneficio que me produciría recibir la Radiocirugía.

También he sido informado de las posibles consecuencias de no realizar el tratamiento que se me propone.

**RIESGOS:**

En el caso de estar embarazada o tenga dudas razonables de que pueda estarlo es imprescindible que nos lo comunique, para hacerle la prueba diagnóstica oportuna ya que el tratamiento de radiocirugía puede suponer un riesgo para el feto o embrión.

Todo tratamiento radioterápico, como el que a mí se me propone, puede llevar implícito una serie de efectos secundarios que aunque habitualmente son leves y transitorios, en algunas ocasiones pueden ser potencialmente graves, incluso con un mínimo porcentaje de mortalidad.

**Los efectos secundarios más frecuentes derivados del tratamiento de Radiocirugía son:**

1.- Síntomas generales, como cansancio, malestar, náuseas y vómitos,  
2.- Cerebro: aunque se toman todas las medidas posibles para que no se produzcan, pueden producirse lesiones en el cerebro que estarán en función de la localización de la zona irradiada dentro del cerebro, las más importantes son:

- Lesiones de las vías ópticas y/o alteración de la función hipofisaria en caso de tumores hipofisarios o del seno cavernoso.
- Hipoacusia con sordera definitiva, alteraciones del equilibrio y lesiones del nervio trigémino y facial en los neurinomas del n. Estatoacústico y meningiomas del ángulo pontocerebelosos.
- Vómitos y alteraciones del equilibrio en caso de tumores de fosa posterior.
- Edema cerebral secundario en lesiones del cerebro que obliguen a tratamientos con corticoides de larga duración.

3.- Tejidos blandos: Puede producirse hinchazón de los tejidos de alrededor de los ojos, dentro de las primeras 24 horas,

4.- Complicaciones tardías: Dado que la dosis es alta, existe un riesgo de producir una necrosis del tejido cerebral de alrededor de la lesión tratada (radionecrosis). Dicho riesgo es bajo con las dosis habitualmente empleadas. Dicha radionecrosis puede requerir para solucionarse de una intervención quirúrgica.

Aunque no están descritos casos tras la Radiocirugía, y a pesar de que la dosis de radiación al resto del cerebro es mínima, dicha radiación puede inducir la aparición a largo plazo (más de 9 años) de un tumor maligno dentro de la zona irradiada.

En el proceso de planificación de la Radiocirugía es necesario realizar una TAC y/o RM y/o una arteriografía de planificación con contraste, dicha exploración puede conllevar unos riesgos derivados de la introducción de contraste a nivel local, e incluso de reacciones adversas al mismo que pueden llegar incluso a la muerte en caso de shock anafiláctico grave (en muy pocas ocasiones), evidentemente se toman las medidas adecuadas para que dichos efectos secundarios sean los mínimos.

Antes de firmar este consentimiento, si desea que le facilitemos más información o tiene cualquier duda, no tenga reparos en preguntarnos, le atenderemos con mucho gusto.
--

DECLARO que todas mis dudas y preguntas han sido convenientemente aclaradas y que he comprendido toda la información que se me ha proporcionado sobre el tratamiento, para qué sirve, cómo se administra y los riesgos que tiene. Además, en mi caso particular, se me han comentado las posibles alternativas del tratamiento.

Por ello, cumplidos que han sido los extremos anteriores, doy, libremente, mi consentimiento para recibir la radiocirugía.

En cualquier momento que lo desee puedo pedir que se suspenda dicho tratamiento, sin que esto suponga la menor disminución en cuidados de otro tipo que pudiera precisar.

Se me proporcionará una copia de este documento si lo solicito.

Observaciones del paciente \_\_\_\_\_

En Valencia \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ 2.0\_\_.

Firma del paciente:(familiar o representante, en caso de incapacidad)

Firma de un testigo D.N.I.:

Firma del médico:

Fdo: \_\_\_\_\_

Fdo: \_\_\_\_\_

Fdo: \_\_\_\_\_

#### REVOCACION DEL TRATAMIENTO DE RADIOCIRUGIA

D./D<sup>a</sup> \_\_\_\_\_ como paciente (o representante del paciente D./D<sup>a</sup> \_\_\_\_\_), de \_\_\_\_\_ años de edad, con domicilio en \_\_\_\_\_ D.N.I. nº \_\_\_\_\_.

Revoco el consentimiento prestado en fecha \_\_\_\_\_ y no deseo proseguir el tratamiento de Radiocirugía, que doy con esta fecha por finalizado.

En Valencia \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ 2.000

Firma del paciente:  
(familiar o representante, en caso de incapacidad)

Firma de un testigo  
D.N.I.:

Firma del médico:

*Documento 2.- Hoja de Consentimiento informado.*





**SV60:  
SVULTREV**

- \* Efectos agudos de la RC : **0.- No 1.- Sordera súbita. 2. Afectación facial. 3 Afect Trigémimo. 4.- Nauseas y vómitos. 5. Necesidad corticoides.**
- COMPLICACIONES crónicas:
- \* Facial: **0.No.1.Transitorio< 3 meses. 2.Transitorio 3 – 6 meses. 3. Definitivo.**
- \* Trigémimo: **0.No.1.Transitorio< 3 meses. 2.Transitorio 3 – 6 meses. 3. Definitivo**
- \* Acústico: **0. Mantiene audición 1. Perdida de audición.**
- \* Hidrocefalia: **0. No 1. Sí, no necesita derivación 2. Sí, describir tratamiento efectuado.**
- \* Quiste: **0. No. 1.Sí, pero no necesita punción. 3. Necesita punción.**
- \* Otras (**describir**):
- \* Exitus por complicaciones (**describir**):
- Audiometría de Seguimiento: **Grado:**
  - Meses audición útil tras RC: **meses.**
- RM Seguimiento: **1. mantiene tamaño 2. disminuye 3.- Respuesta completa. 4.- Crece**
- Pollock(si crece): **0. No crece. 1.- Pollock I (crece y luego disminuye) 2.- Pollock II, crece y se mantiene mayor que al inicio sin crecer más. 3.- Pollock III, crece y crece, recaída franca.**
- Fecha Crecimiento (FecCrec): **dia/mes/2000**
- \* Aparición de otras lesiones radiológicas: **0. No 1. describir**
- \* Rescate: **0.- No. 1. RC 2. Cirugía. 3. Pendiente.**
- Resultado: **1. Extirpación completa 2.- Extirpación parcial. 3.- Continua creciendo.**
- \* FECHA ULTIMA REVISION: / / \* ILE meses desde la RC a FUR: **meses**
- \* Evolución síntomas: **1.- Mejora algo. 2.- Mejora mucho. 3.- Empeora.**
- Preservación audición: **0.- No, 1.- Sí.** - Complicación: **0.- No. 1.- Facial. 2.- Trigémimo 3. Transitoria Facial.4.- Transitoria Trigémimo**
- \* Estado: **1. Vivo sin complicaciones con tumor estable. 2. Idem con disminución tumoral. 3. Idem en progresión. 4. Vivo con complicaciones con tumor estable. 5. Idem en progresión. 6. Vivo con complicaciones quirúrgicas pero NO de la RC. 7. Exitus causa no tumoral con tumor estable.8. Idem en progresión. 9. Exitus por neurinoma. 10. Exitus por complicaciones secundarias al tratamiento (reintervención etc). 11. Otras (especificar):**
- \* Audiometría FUR: **1. Mejora 2. Estable, se mantiene con la previa 3. Empeora.**