

11232



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

"RADIOCIRUGIA EN ANGIOMAS CAVERNOSOS"

SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
ORGANISMO DESCENTRALIZADO



DIRECCION DE ENSEÑANZA

T E S I S
PARA OBTENER EL TITULO DE:
LA ESPECIALIDAD DE NEUROCIRUGIA
P R E S E N T A
DR. ANDRE JOEL CERVANTES MARTINEZ

TOTUR: DR. LUIS GARCIA MUÑOZ
COTUTOR: DR. FRANCISCO VELASCO CAMPOS



HOSPITAL GENERAL

MEXICO, D. F.

SEPTIEMBRE DEL 2004



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. José de Jesús Gutiérrez Cabrera
Jefe del Servicio de Neurocirugía Pediátrica
Profesor del Curso Universitario de Neurocirugía



Dr. Luis García Muñoz
Médico Adscrito del Servicio de Neurocirugía
Funcional, Estereotaxia y Radiocirugía
Tutor de Tesis



Dr. Francisco Velasco Campos
Jefe de la Unidad de Neurología y Neurocirugía
Cotutor de Tesis



“Yo nací bajo el signo del ‘arquero’ y espero con ansias poder disparar con óptima precisión dentro del cerebro”

“Un tonto con una herramienta, sigue siendo un tonto”

Lars Leksell

“Quisiera llegar a ver el día, en que las manos del cirujano dejen de ser lo más importante”

Harvey Cushing

DEDICATORIA

A Itzel, Andrea, Michel y Angeles

Mi razón de ser

A mis padres, Monchi y Petita

Ejemplos de amor y perseverancia

A mis segundos padres, Regina y Miguel

Por su apoyo incondicional

AGRADECIMIENTOS

A mis maestros y mentores...

Dr. Salvador Cuellar Martínez, Dr. Francisco Velasco Campos, Dr. Fiacro Jiménez Ponce, Dr. Marcelino Lorenzo Ruíz, Dr. José D. Carrillo y muy especialmente a los Drs. José de Jesús Gutiérrez Cabrera, Dr. José Antonio Hernández Silverio y Dr. Luis García Muñoz.

A mis pacientes... por ser fuente eterna del conocimiento

A Belice...

tierra que me vio nacer y que espera con ansias mi retorno

A México...

mi segunda patria, por hacerme quien soy

A la Secretaría de Educación Pública...

Por creer en mí proyecto, gracias

A Dios... por ser mi enigma

A todos aquellos... que me han brindado apoyo, confianza, amistad y sobre todo comprensión

...agradezco

INDICE

I.	Angiomas Cavernosos		
	A. Antecedentes	1
	B. Epidemiología	1
	C. Fisiopatología	2
	D. Cuadro Clínico	3
	E. Métodos diagnósticos	3
	F. Tratamiento	4
II.	Radiocirugía		
	A. Definición	5
	B. Indicaciones	9
	C. Modalidades de la Radiocirugía	10
	D. Radiobiología	11
	E. Complicaciones	12
III.	Pacientes y Métodos		
	A. Pacientes	14
	B. Materiales	14
	C. Procedimiento	15
IV.	Análisis	21
V.	Resultados	22
VI.	Discusión	28
VII.	Conclusiones	29
VIII.	Bibliografía	30

ANGIOMAS CAVERNOSOS

Antecedentes

En 1776 Plenck fue el primero en describir un angioma cavernoso, el cual el simplemente llamó "cavernoma"; mientras que Hughes Bennet en 1854 introdujo el término de "angioma".¹⁸ Virchow en 1863 diferenció esencialmente los tipos más comunes de malformaciones vasculares intracraneales. Otros intentos a finales de la década de 1920 por Landau, Cushing y Bailey se basaron en series quirúrgicas y autopsias.

La primera clasificación moderna de las malformaciones vasculares, fue dada por McCormick y Boulter en 1966.

Epidemiología

Aunque la historia natural de los angiomas cavernosos aún no se ha dilucidado en su totalidad, durante la década de los 90, varios investigadores aportaron datos muy importantes.^{1,2} Se estableció que la prevalencia en la población general está cercana al 0.5%⁴⁰, aunque se han reportado en otras series frecuencias que oscilan entre el 0.02% y el 0.9%.^{12, 19,21} La proporción entre hombres y mujeres es aproximadamente igual.^{1, 19,34}, aunque algunos estudios encontraron una mayor prevalencia para el sexo femenino.³⁵ Los cavernomas se presentan en los extremos de la vida, aunque la mayoría de los casos se presentan entre la segunda y la cuarta década de la vida.^{1, 20,21} Sus tamaños oscilan entre 0.1 a 9 cms.^{1, 10, 12, 17,19, 20} La localización supratentorial suele ser del 64 al 92%^{1,8,11,17,19,21,22,34,35,41}, aunque en promedio se encuentra cercana al 80% en esta localización. Hay reportes de localizaciones extra-axiales (durales, seno cavernoso, seno petroso, y tórula de Herófilo), a expensas de los nervios craneanos (II, III, VII, VIII, XII), espinales (intramedulares, extramedulares, intradurales y epidurales), intraorbitarios y en la región selar.^{14,27,29,32,33,34,36,37,38,44} Son pocos los autores que han encontrado una mayor prevalencia de cavernomas infratentoriales

que supratentoriales.^{16, 26, 39,42} Scott et al., en una pequeña serie de 19 cavernomas encontraron una discreta prevalencia supratentorial en población pediátrica.²⁰

Fisiopatología

En 1997, Comey et al., reportó dos casos de angiomas cavernosos asociados con angiomas venosos gigantes, los cuales fueron resecados en su totalidad, sin embargo en los estudios de tomografía computada (TC) y de resonancia magnética (RM) realizados postquirúrgicamente, mostraron un reforzamiento cercano al sitio original de la lesión, dando la impresión de que estas áreas representan una barrera hemato - encefálica incompetente o parcialmente funcional, por la presencia de una microcirculación repleta secundaria a una hipertensión venosa, la cual a su vez era causa de disfunción neurológica, ya que de acuerdo con este concepto, se facilita la diapédesis de los glóbulos rojos y la elaboración de un factor angiogénico, dando como consecuencia la nueva formación o aumento de tamaño de angiomas cavernosos preexistentes.^{17,24} La biopatología de las malformaciones vasculares se ha comprendido mejor con los trabajos de Sure y Laurans.^{9, 28} Sure⁹ demostró que los cavernomas tienen factores y receptores angiogénicos, VEGF (vascular endotelial growth factor) y Flk1 respectivamente, aunque no tan significativos como en las MAV's. Sure⁹ planteó además, la posibilidad de que este proceso neoplásico se realice en microambientes hipóxicos. Laurans²⁸ ha recalcado la existencia de marcadores moleculares específicos KRIT1 (Krev Interaction Trapped 1 Gene) que se relacionan con la neoformación y recurrencia de los angiomas cavernosos. También se ha informado de la presencia de factores de crecimiento con receptores específicos en la matriz intercavernosa y en la capa subendotelial.⁴⁷ Esto sugiere que la patogénesis de estas lesiones, incluye ensamblamiento y mantenimiento anormal de las estructuras vasculares, relacionados con fenotipos vasculares dismórficos específicos. Se sabe que los cavernomas en población mexicana, se relacionan con mutaciones en una proteína citoesquelética, la cual es fundamental para la conectividad celular

interendotelial y la maduración de la pared vascular. En las variantes esporádicas, aún no se ha dilucidado el mecanismo por el cual aparecen estas lesiones.^{34, 47}

Cuadro Clínico

Los cavernomas tienen un espectro clínico amplio, los cuales van desde asintomáticos hasta una hemorragia fatal. Los pacientes pueden presentar de manera aguda o crónica, déficit neurológico con periodos de remisión y exacerbación, con deterioro progresivo insidioso.³⁴ Las lesiones asintomáticas incluyen cefaleas leves con sintomatología poco específica, las cuales son independientes de la localización o del número de lesiones. No es posible predecir que pacientes permanecerán asintomáticos en tiempo, ni cuales progresarán. Tampoco se sabe que mecanismos se involucrarán y si existen factores locales o sistémicos que podrían estar asociados en una transformación sintomática.

Métodos diagnósticos

A pesar de la introducción de la TC en 1972 por Hounsfield, continúa siendo difícil distinguirlos de otras patologías como hematomas subdurales crónicos, hematomas parenquimatosos, metástasis cerebrales e incluso gliomas de bajo grado.^{34, 40}

Con el advenimiento de la RM en la segunda mitad de los años 70 y durante la década de los 80, se empezó a comprender la historia natural de los angiomas cavernosos. En un principio, se pensó que los cavernomas presentaban una apariencia patognomónica, los cuales consistían en una señal heterogénea tanto en las secuencias T1 como en T2, con un anillo perilesional de baja intensidad y poca o nada captación del medio de contraste. Sin embargo, se ha observado que los cavernomas pueden ser confundidos con malformaciones arterio-venosas trombosadas, macroadenomas hipofisarios, esclerosis múltiple, infecciones, infartos, schwannomas atípicos, grasa epidural, plexos venosos epidurales hipertróficos, fibrosis, linfomas,

sarcoidosis y otras neoplasias.^{7, 10, 12,33} En la actualidad la secuencia T2, se considera característica pero no patognomónica en los angiomas cavernosos.³⁴

La panangiografía cerebral, no detecta la presencia de los cavernomas, ya que la velocidad del flujo es demasiado lenta, además de la citoarquitectura propia de la lesión, razón por la cual se les ha denominado "malformaciones arteriovenosas angiográficamente ocultas".

Tratamiento

Conservador

Algunos autores contemplan el manejo expectante, como un "tratamiento" para aquellos pacientes asintomáticos o cuyos síntomas son mínimos o inespecíficos.^{21, 22,34}

Los criterios universales para el manejo conservador incluyen²²

- 1) Lesión asintomática.
- 2) Epilepsia secundaria a la presencia de un cavernoma, sin antecedentes de sangrado.
- 3) Localización cortical en áreas elocuentes y en estructuras de la línea media.
- 4) Pacientes con alto riesgo quirúrgico, ya sea por edad o por enfermedad concomitante grave.
- 5) Pacientes con cavernomas múltiples sin antecedentes de sangrado.

Terapia Endovascular

La terapia endovascular no juega papel alguno en el tratamiento primario de los angiomas cavernosos, aunque esta modalidad de tratamiento se debe emplear cuando haya lesiones vasculares asociadas, como las MAV's y aneurismas.

Quirúrgico

El tratamiento quirúrgico debe considerarse en las siguientes situaciones^{1, 2, 6, 8, 12,34:}

- 1) Hemorragia masiva con o sin focalización neurológica.
- 2) Epilepsia de difícil control.

- 3) Múltiples episodios sintomáticos.
- 4) Accesibilidad quirúrgica. Aún en áreas elocuentes, siempre y cuando se encuentre "superficial", "subpial" o exofítica.
- 5) Déficit neurológico progresivo por sangrados repetitivos.

Los avances en la técnica quirúrgica, la evaluación preoperatoria imagenológica han disminuido significativamente la morbi-mortalidad. Es condición necesaria para evitar el resangrado, realizar la extirpación total de la neoplasia, ya que de lo contrario se continua con el mismo riesgo de resangrado preoperatorio.^{31, 43, 45} A pesar de los avances tecnológicos el abordaje quirúrgico de estas lesiones, este no se encuentra exento de complicaciones neurológicas.^{13, 30}

RADIOCIRUGIA

Definición

La radiocirugía (RC) es una modalidad terapéutica reciente, que permite la aplicación precisa de altas dosis de energía en volúmenes cerebrales predeterminados, (como tumores, malformaciones arteriovenosas o estructuras neurales sanas con fines terapéuticos funcionales), manteniéndola baja en los tejidos periféricos que lo rodean.

Este tratamiento requiere para su precisión, el uso de técnicas neuroquirúrgicas como la estereotáxica, la cual permite guiar la radiación de manera precisa con factores de error en el orden submilimétrico. La conjunción de ambos tratamientos acuñó el término "Radiocirugía". Esta fue creada en 1951 por el neurocirujano sueco Lars Leksell, con el fin de tratar principalmente dolor y epilepsia, sin embargo en la actualidad dichas aplicaciones son las de menor uso. Leksell, posteriormente creó una unidad dedicada para dicho tratamiento empleando para ello cobalto (CO^{60}), como fuente emisora de rayos gamma, denominándola Unidad Gamma Knife (UGK) fig. 1, la cual se introdujo para su uso médico en 1968. Sin embargo fue hasta el año de 1972,

cuando Steiner logró demostrar la efectividad de la RC. Los trabajos posteriores de Lundsford y Kondziolka, refinaron la técnica de la UGK.⁴⁰

El LINAC (fig. 2 y 3) emplea como fuente de energía, rayos X de alta energía, mientras la UGK CO^{60} , en ambos equipos las partículas utilizadas son fotones.

Dado que la RC era una terapia de altos costos, en 1990 Oswaldo Betti realizó adaptaciones a un acelerador lineal (LINAC) convencional de 6 MeV, logrando con ello reducir los costos de manera significativa, manteniendo los mismos estándares de calidad del tratamiento, con el mismo efecto radiobiológico y precisión. Colombo y Derechinsky, fueron los primeros en reportar experiencia con LINAC y en Florida, EUA, Friedman refinó dicha técnica.

Tanto la UGK como el LINAC, guían los haces de radiación hacia el sitio y/o volumen de interés. El diámetro de salida se ajusta de acuerdo al tamaño de la lesión, empleando para ello bloques de tungsteno cilíndricos con diámetros conocidos, denominados colimadores. El sitio donde confluyen los haces, se denomina isocentro. Los colimadores fijos crean haces de radiación de manera circular, pero al realizar rotación, con ángulos diferentes, estos se hacen esféricos. En términos generales y de acuerdo a la técnica de Heidelberg en Alemania, 6 haces (con ángulos de 30 ° entre si) conforman un campo. Fig.4

Una neoplasia esférica requerirá por lo general un isocentro, mientras una con un eje longitudinal mayor que el transversal necesitará de dos o tres.

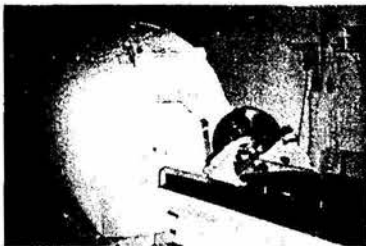


Fig. 1 Unidad Gamma Knife.

Modelo D.

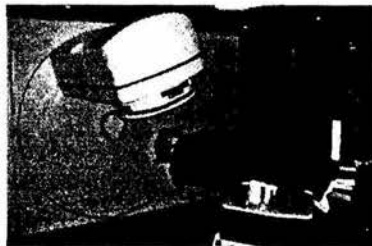


Fig. 2 Acelerador Lineal.

Modelo Saturno. General Electric.

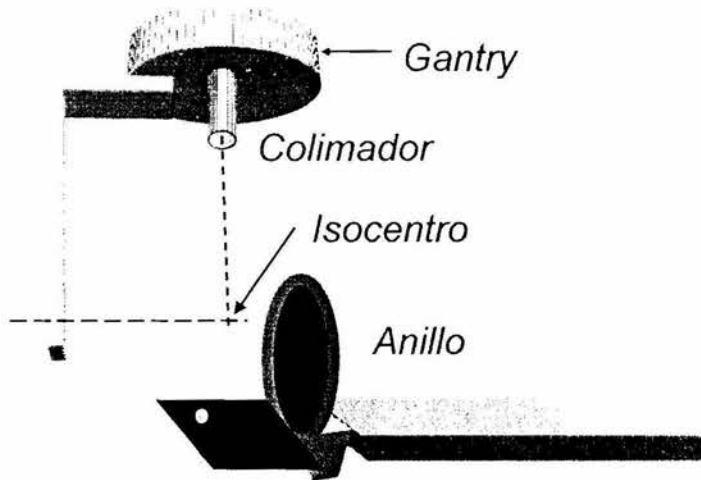


Fig. 3 Acelerador Lineal.

Las lesiones a tratar no siempre tienen formas esféricas, por lo tanto para "cubrirlas", es necesario emplear múltiples colimadores con diferentes isocentros y ángulos. Sin embargo, a pesar de estas modificaciones técnicas, la cobertura de la lesión continúa siendo imperfecta, ya que la distribución de la dosis empleando fotones, desde el punto de vista físico, no es homogénea, ya que existe un aumento de la dosis en los sitios donde las líneas de cada isocentro se tocan (puntos calientes) y una reducción donde no hay contacto (puntos fríos). Esta imperfección física, impide tratar volúmenes mayores de 15 cm^3 o con diámetros mayores a los 4 cm, ya que se requieren múltiples isocentros y a mayor número de isocentros, mayor riesgo de lesión de tejidos sanos por radiación (radionecrosis).

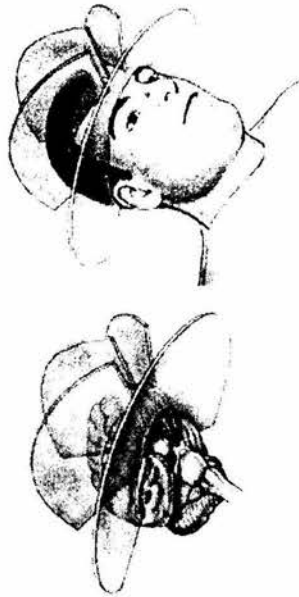


Fig. 4 Arcos de radicación, formados con el LINAC.

Para guiar la radiación y obtener precisión submilimétrica, es necesaria la colocación cefálica de un marco estereotáxico, si se aplica dosis única o de la creación de una máscara, si la dosis requiere fraccionamiento.

La RC inicialmente se indicó como complemento terapéutico en la patología neoplásica cerebral, ya fuera residual posquirúrgica, en la de recidiva o en la inaccesible quirúrgicamente. En la actualidad, compite con la neurocirugía incluso como primera opción terapéutica, con las ventajas de ser una técnica de mínima invasividad, con baja morbilidad y cero mortalidad.

La radiocirugía con colimación fija permaneció sin cambios hasta mediados de la década de los 90's. El desarrollo de los LINAC's "inteligentes", ha logrado hoy en día optimizar las dosis, irradiar las lesiones de acuerdo a su morfología, aumentar los volúmenes a tratar y reducir de manera significativa el riesgo de radionecrosis.

Se han empleado también otras partículas subatómicas en estos tratamientos. Investigadores como Kjellberg, Fabrikant y Levy, realizaron RC empleando protones (partículas pesadas) por medio del ciclotrón y del sincrociclotrón, obteniendo mejores resultados radiobiológicos, ya que la distribución de la dosis desde el punto de vista físico es completamente homogénea.⁴⁰ El problema de los protones radica en los altos costos tanto de adquisición y mantenimiento del equipo.

INDICACIONES

La patología susceptible de tratamiento hoy en día incluye malformaciones arteriovenosas cerebrales, neoplasias benignas como meningiomas, adenomas de hipófisis y neurinomas entre las principales, así como enfermedad maligna primaria (gliomas) y metastásica cerebral.

La RC cumple los objetivos terapéuticos al igual que la neurocirugía, es decir:

- En las MAV's obliteración completa.
- En neoplasias benignas: 1) control del crecimiento tumoral, 2) disminución del volumen tumoral con mejor respuesta a tratamientos complementarios y 3) remisión total.
- En la patología maligna, solo es aceptable otorgarla en pacientes con índices funcionales (en la escala de Karnofsky) mayores a los 70 puntos, ofreciendo con ello una alternativa paliativa con mejores índices de calidad - cantidad de sobrevida y con menores secuelas, comparadas con la neurocirugía tradicional. La RC en estos casos no se aplica como una "última" opción, ni como una terapia de "rescate".

MODALIDADES DE LA RADIOCIRUGÍA

Radiocirugía (Dosis única)

Aplicación precisa (estereotáctica) de una alta dosis de radiación ionizante en una sola sesión, reduciéndola a niveles por debajo del tolerable en los tejidos sanos próximos al sitio tratado. Para este tipo de tratamiento, se requiere de la colocación de un anillo o marco estereotáxico. Por su imperfección morfológica y distribución de la dosis, los volúmenes o dimensiones a tratar están limitados y el riesgo de presentar daño por radiación (radionecrosis), aumenta de manera exponencial y proporcional al volumen.

Radiocirugía fraccionada

También llamada radioterapia estereotáctica (RTE), consiste al igual que la RC en la aplicación estereotáctica de una alta dosis de radiación, con la diferencia de que la dosis se fracciona, permitiendo con ello tratar mayores volúmenes con menor riesgo de radionecrosis. En este tratamiento, la precisión se logra empleando un sistema de localización reposicionable, el cual se usa el número de veces que se requiera. Este sistema consiste en máscaras o en impresión dental.

Radiocirugía conformacional

Consiste en la aplicación de altas dosis de energía ionizante, ya sea única o fraccionada, ajustándose a la forma de la lesión a tratar. Esto requiere del uso de un colimador dinámico (micromultihojas), el cual permite lograr dosis más homogéneas. Los colimadores o conos de la RC tradicional generan formas esféricas, las cuales tratan de adaptarse a la lesión, creando formas imperfectas con dosis heterogéneas. En esta modalidad "perfecta" desde el punto de vista físico, consiste en "moldear los haces de radiación" de acuerdo al volumen problema.

Intensidad modulada

La distribución de la dosis de manera tradicional es imperfecta, ya que las dosis de entrada y salida de la radiación no son simétricas. Este problema se observa tanto en los LINAC's como en la UGK. Afortunadamente la técnica de conformación dinámica y la nueva generación de LINAC's, permiten regular los valores de irradiación de entrada y salida para lograr una distribución homogénea en el volumen a tratar.

Radiobiología

La RC a través de empleo de rayos X de alta energía y CO^{60} , producen fotones por el proceso denominado "bremsstrahlung". En el caso de los LINAC's, los electrones son acelerados con campos magnéticos de alta energía (6 - 10 MeV), ocasionando colisiones que generan desplazamientos orbitales de los electrones, produciendo inestabilidad eléctrica del átomo y liberación de un electrón y de un fotón. Este fotón es colimado y dirigido hacia el blanco. Los fotones depositan su energía mediante el efecto Compton, en el cual el fotón interactúa con los electrones del tejido, seguido por un fenómeno local de dispersión del electrón (fenómeno de ionización) y que interactúa miles de veces con electrones cercanos (reacción en cadena).⁴⁸ Blancos pequeños son ideales, debido a la rápida caída de la dosis (2- 3 mm), mientras que en volúmenes más grandes, dicha caída aumenta aumentando con ello la interacción con tejidos sanos.

Es importante la comprensión de la física de la radiación, para conocer la respuesta biológica. El componente lineal cuadrático o índice α/β se refiere a la respuesta tisular expuesta a la radiación, el factor alfa o lineal, es la consecuencia de la ruptura de un cromosoma expuesto a una partícula cargada. El componente beta o cuadrático, representa la muerte celular que resulta de la exposición a las diferentes partículas cargadas. El índice α/β se clasifica en 4 categorías los cuales se basan en la

presencia de tejido sano dentro del objetivo, así como de la capacidad del tejido patológico a responder de manera temprana o tardía a la radiación:

Categoría 1. Corresponde a tejidos patológicos de respuesta tardía dentro de tejido normal, ejemplo de esto serían las MAV's. La relación alfa/beta (2) es baja, ya que el efecto radiobiológico es igual para el tejido anormal como el sano, por lo tanto son de respuesta tardía.

Categoría 2. Tanto el tejido patológico como el sano responden tardíamente, siendo ejemplo de este mismo, neoplasias benignas como los meningiomas. El efecto radiobiológico es mayor dentro del tejido anormal.

Categoría 3. Contiene tejido patológico que responde tempranamente, circundado por tejido normal que responde tardíamente. Los astrocitomas de bajo grado, son ejemplo de esta categoría donde la relación alfa/beta es de 10 en el tejido patológico y 2 en el tejido sano. El efecto radiobiológico es mayor en el tejido sano que en el anormal, motivo por el cual se aconseja RC solo en casos específicos.

Categoría 4. Incluye tejido que responde tempranamente, circundado por tejido de respuesta tardía. Células en esta categoría experimentan un gran efecto dentro del tejido patológico, pero con menor efecto en los tejidos sanos perilesionales, ejemplos de esta categoría incluyen metástasis cerebrales, astrocitoma anaplásico y glioblastoma multiforme.

La RC a diferencia de la radioterapia convencional, no depende de una radiosensibilidad diferencial entre la lesión y los tejidos circunvecinos para su eficacia.

Complicaciones

En general las complicaciones de la RC pueden dividirse en tres categorías:

- 1) Agudo (< 1 mes): Manifestadas por cefalea, náuseas, crisis convulsivas, déficit neurológico, alopecia, hiperemia y eventos cerebrovasculares (isquemia)

- 2) Tardío (1 mes-3 años): Daño temporal o permanente al encéfalo o nervios craneanos (que pueden requerir esteroides o de cirugía citoreductiva).
- 3) Crónico (10-30 años): Desarrollo de neoplasias malignas secundarias e inducidas por la irradiación, de acuerdo a los criterios de Hanan.

Se ha establecido la utilidad de la RC como tratamiento primario de MAV's pequeñas en áreas elocuentes y quirúrgicamente inaccesibles.^{3,4}

Los angiomas venosos, no responden a este procedimiento.⁵

La importancia estriba en que los angiomas cavernosos y las MAV's comparten características de patogénesis relacionadas con la presencia de factores de crecimiento y receptores en su cito-arquitectura.^{9,47}

El tratamiento de los cavernomas con RC es aún controversial. Los trabajos de Steinberg y Karlsson sugieren que los pacientes tratados con RC, presentan complicaciones 7 veces mayores que los pacientes con MAV's.^{25,39}

A pesar de esto, algunos investigadores en Pittsburg y en la Clínica Mayo, han impulsado el tratamiento de los angiomas cavernosos con RC, al ser considerados inoperables, aportando información que parece indicar, que aunque durante los primeros dos años post-radiocirugía, no hay reducción en el riesgo de resangrado, puede haber una reducción en la tasa de sangrado posteriormente.^{23, 40} Kondziolka et al., reportó reducción significativa en la tasas de resangrado y consideró que los mecanismos de obliteración del cavernoma, pueden ser similares a los observados en las MAV's, mediante proliferación fibroblástica endotelial, hialinización, engrosamiento de las paredes vasculares y eventual cierre de la luz vascular.²³

La RC no está exenta de complicaciones, ya que se han reportado casos, aunque aislados, de formación secundaria de neoplasias malignas. Kaido et al., reportaron un paciente que desarrolló un glioblastoma multiforme, 6 años después de ser tratado de una MAV con la UGK.¹⁵

PACIENTES Y MÉTODOS

Pacientes

La clínica de RC del Hospital General de México. O.D. trató 132 pacientes, de los cuales, 14 casos correspondieron a angiomas cavernosos.

En dos pacientes se trataron 2 lesiones de manera simultánea y una paciente requirió una segunda RC. El total de Cavernomas tratados fueron 17.

Se revisaron los expedientes de todos los pacientes tratados por la Clínica de RC, del Servicio de Neurocirugía y Neurología, en el periodo comprendido del 2000 al 2004. Los datos recopilados incluyeron edad, sexo, número de hemorragias pre y post-radiocirugía, síntomas y signos neurológicos pre y post-radiocirugía, localización y estudios diagnósticos.

Los estudios diagnósticos utilizados consistieron en TC, RM y en algunos casos se contó con panangiografía cerebral. Las características de los angiomas en los estudios de RM, mostraron la imagen clásica de señal mixta con un anillo perilesional de hemosiderina en T2.

Ninguno de los pacientes tratados tuvieron cirugía previa y el diagnóstico se estableció por imagen y comportamiento clínico. Todos los pacientes tuvieron al menos un sangrado previo al tratamiento con RC. Ninguno ha requerido cirugía, después del tratamiento.

Los seguimientos de los pacientes se realizaron en la consulta externa cada 3 meses, realizándose al menos TC cada 3 meses y RM cada 6 meses.

Materiales

- Marco estereotáxico con sistema de localización.
- TC, RM, Panangiografía.
- Sistema de transferencia de imágenes entre TC, IRM y estación de trabajo.

- Computadora con sistema de planeación de radiocirugía y transferencia de imágenes.
- Acelerador lineal modificado para radiocirugía con energía de 6 MeV.

Procedimiento

Como parte de la buena relación médico-paciente se procede a realizar una explicación amplia y detallada de los riesgos y beneficios del procedimiento, culminando el acto con la firma del consentimiento informado por el paciente y su familiar responsable. Debido a que la radiocirugía es considerada un procedimiento electivo hay 4 elementos que deberán incluirse en el consentimiento informado:

- 1) Una comprensión clara del diagnóstico y el tratamiento propuesto.
- 2) Una comprensión acerca de las posibilidades de efectos colaterales y los riesgos del tratamiento propuesto.
- 3) Una comprensión de los posibles beneficios y la tasa de éxito para el tratamiento propuesto.
- 4) Una comprensión del manejo a base de alternativas y sus consecuencias, incluyendo la posibilidad de no ofrecer tratamiento.

El día del procedimiento se le permite al paciente tomar sus medicamentos con poco agua (analgésicos, anticonvulsivantes etc.).

El tratamiento con dosis única requiere de 6 pasos, los cuales se describen a continuación:

1. Colocación del sistema referencial estereotáxico (marco o anillo estereotáxico).
2. Obtención de la información estereotáxica.
3. Planeación.
4. Preparación del LINAC.

5. Verificación del blanco.
6. Irradiación.

Colocación del sistema referencial estereotáxico

Previo a la colocación del anillo estereotáxico, se realizó asepsia y antisepsia de las regiones frontal y occipital e infiltración anestésica. Se administró sedación en la mayoría de los casos y solo anestesia general para los pacientes pediátricos.

Se colocó un anillo con aleación de titanio (Fischer. Leibinger. Alemania) al diploe, mediante 4 tornillos. Fig. 5.

Obtención de la información estereotáxica

Se colocó un sistema coordinado de localización sobre el anillo estereotáxico, previo a la realización de los estudios de neuroimagen.

En todos los casos se realizó tomografía craneal computada (TC), la cual fue tomada como referencia para la planeación, ya que se considera el estudio de imagen más preciso estereotáxicamente. La TC se hizo en un tomógrafo helicoidal en fase contrastada, realizando cortes cada 2 mm con un espesor de 2 mm, desde la base hasta la convexidad del cráneo. Fig. 6.

En los casos donde la TC no fue adecuada para determinar los límites de la lesión a tratar, se realizó entonces resonancia magnética (RM), la cual se llevó a cabo antes de colocar el anillo estereotáxico, aplicando previamente marcas visibles para ambos estudios. Las imágenes obtenidas tanto de la TC como de la RM, fueron transferidas en formato DICOM a un disco optomagnético, para posteriormente ser descargadas a una estación de trabajo (fig. 7) con el programa de cálculo para radiocirugía: Stereo Treatment Plan (STP versión 3.0 Fischer. Leibinger. Alemania). Posteriormente ambos estudios fueron correlacionados, permitiendo de esta manera trabajar con la RM conservando la precisión de la TC.



Fig. 5 Marco estereotáxico.



Fig. 6 Marco con sistema de localización en tomografía.

Planeación

Todos los pacientes contaron previo al tratamiento con TC y RM. Los estudios de TC y de RM en formato DICOM, fueron transferidos a la computadora mediante disco optomagnético. La información de la TC se transformó a formato estereotáxico, mediante la localización del sistema coordinado (CT loc. Fischer. Leibinger. Alemania). La RM se integró al espacio referenciado de la TC mediante la correlación de marcas existentes entre ambos estudios, manteniendo factores de error de precisión entre 0.5 – 0.9 mm.

Posteriormente por parte de neurocirugía, se delimitaron los contornos de las estructuras cefálicas, neurales normales y neurales patológicas, con el fin de determinar volúmenes y dimensiones y generar imágenes tridimensionales.

En la mayoría de los casos se empleó un isocentro con 5 a 6 arcos, los cuales fueron ajustados de acuerdo a la elocuencia de las estructuras neurales periféricas. Las dosis

se ajustaron también, de acuerdo a las tolerancias de los tejidos sanos circundantes, con rangos que fueron entre los 13 y 20 Gy con línea isodósica al 80 %.

La tomografía contrastada de alta definición obtenida en los tomógrafos helicoidales de última generación, nos permitieron observar la mayoría de los angiomas cavernosos, incluso los localizados próximos a la base del cráneo, en el tallo cerebral y en la región sellar. Por esta razón, solo empleamos la RM, cuando la TC fue inadecuada para visualizar los sitios a tratar.

En la planeación participaron los servicios de Neurocirugía, Radiooncología y Física Médica. Una vez realizada, se imprimió el protocolo de tratamiento.



Fig. 7 Estación de trabajo.
Computadora con procesador Alpha.



Fig. 8 Simulación de la dosis en el blanco planeado. Se muestra además, las trayectorias de los haces y arcos.

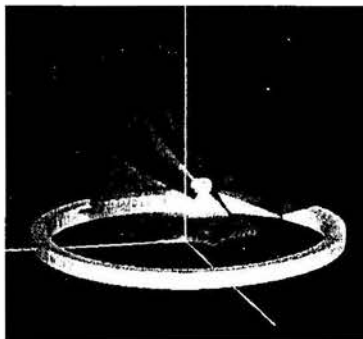


Fig. 9 Simulación tridimensional del blanco.

Preparación del LINAC

Este se llevó a cabo por el Departamento de Física Médica. Previo al tratamiento se verificó la precisión mediante el uso de placas de Rayos X con disparo en "estrella" para el gantry y la mesa. Los programas semanales, mensuales, semestrales y anuales, garantizaron la dosimetría. Una vez notificados por el Departamento de Física Médica, el paciente fue trasladado a la Unidad de Radioterapia en el Servicio de Oncología.



Fig. 9. Placa alineada para verificar precisión del gantry.



Fig. 10. Placa con disparo en estrella.

Verificación del blanco

Una vez colocada la lesión en el isocentro del gantry del LINAC (fig. 11 y 12), se procedió a tomar 2 proyecciones radiológicas del cráneo (antero-posterior y lateral) con campo abierto de 10 X 10 cm y con colimador de 2 mm, en doble exposición para determinar de manera visible el isocentro. Las placas fueron transferidas a la computadora mediante digitalización por medio de un escáner (Angioloc. Fischer. Leibinger. Alemania) Fig. 13. Se determinó con precisión la posición del isocentro en base al plano cartesiano. Se dio como margen de error, un máximo de desplazamiento de 1.0 mm.



Fig. 11 Colocación de la lesión en el centro del gantry, con ayuda de la jaula estereotáxica.

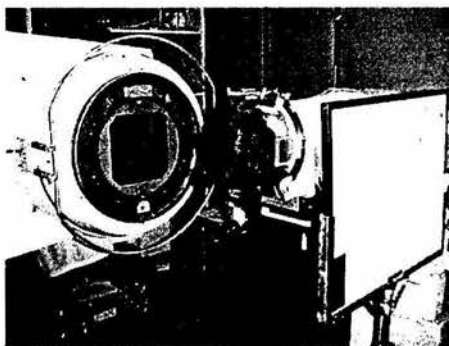


Fig. 12 Toma de placas de RX para confirmar la posición del blanco.

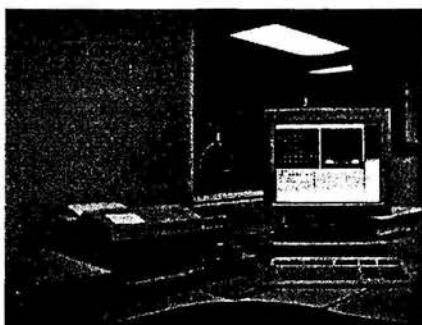


Fig. 13 Transferencia de las placas de RX a la estación de trabajo, y digitalización de imágenes, para confirmar la posición del blanco.

Irradiación

Confirmada la posición de la lesión a tratar con factor de desplazamiento menor a 1 mm, se autorizó por los tres servicios, iniciar el tratamiento. Fig. 14

Al término de este, el paciente fue conducido a su habitación donde se le retiró el marco estereotáxico, las heridas fueron cubiertas con antibiótico en gel y apósitos, se administró medicación analgésica, protectores de mucosa gástrica y los medicamentos que tomará previamente al procedimiento.

El paciente reanudo inmediatamente la vía oral y fue vigilado durante 12 horas, siendo egresado a su domicilio. Tres casos no pernoctaron y solicitaron su alta domiciliaria inmediata, la cual se concedió con la observación de comunicar inmediatamente cualquier eventualidad.



Fig. 14 Administración de la dosis.

ANALISIS

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo longitudinal, empleando para el análisis estadístico, la T de Student para muestras pareadas, el test de McNemar y la prueba de Wilcoxon.

Los estudios demostraron que existe una diferencia significativa entre los angiomas cavernosos tratados y no tratados con RC. La prueba de la T de Student y McNemar, mostraron una $P < 0.0001$, mientras que la prueba de Wilcoxon mostró una $P < 0.001$. Lo cual apoya la idea de que los angiomas cavernosos tratados con RC, reducen de manera significativa el riesgo de sangrado, comparado con los no tratados y dejados a evolucionar de acuerdo a la historia natural de la enfermedad.

RESULTADOS

De 130 procedimientos de RC realizados a la fecha en el Hospital General de México, 17 casos correspondieron a angiomas cavernosos. Tabla 1.

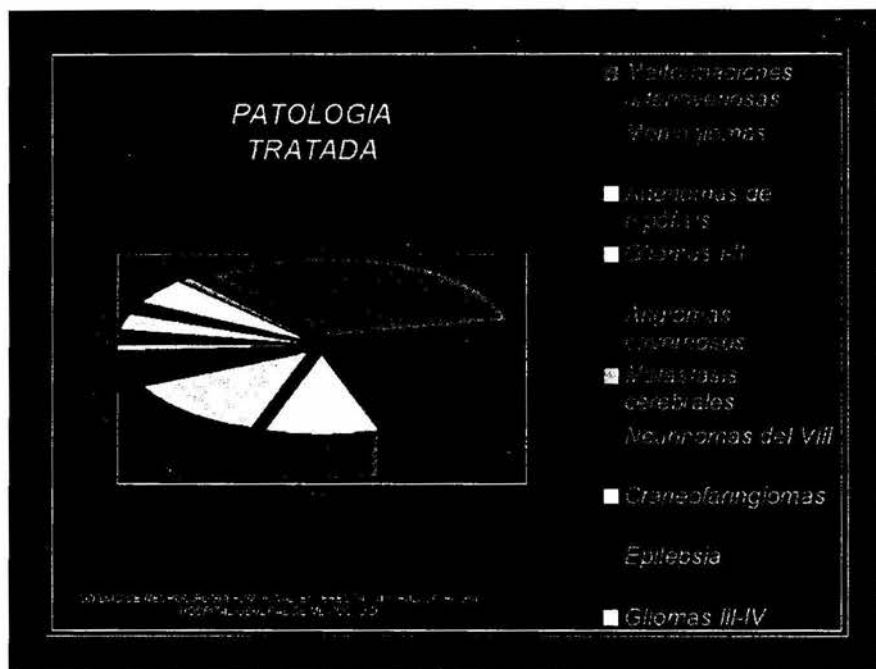


Tabla 1

Se atendieron 14 pacientes, de los cuales dos tuvieron dos cavernomas cada uno.

Un paciente requirió de una segunda RC (en la misma lesión).

La edad media y la mediana del grupo de pacientes fue de 33 y 30 años respectivamente. El rango de edad incluyó desde los 18 años hasta los 54.

6 pacientes fueron hombres.

La edad media y mediana de los hombres fue de 28 y 27 años, mientras que en las mujeres fue de 36 y 42 años respectivamente.

Se dio RC a 5 lesiones supratentoriales y a 12 infratentoriales. Ver tabla 2. Un paciente presentó además del cavernoma, una anomalía vascular asociada del tipo angioma venoso.

La lesión más pequeña fue encontrada en una mujer y la lesión más voluminosa en un hombre. Los volúmenes oscilaron entre 0.20 y 4.69 cm³.

La dosis empleada máxima fue de 23 Gy al 100 %, la cual se ajustó con una línea isodósica de superficie al 80 %, empleando un solo isocentro.

6 pacientes no mostraron déficit neurológico previo a la aplicación de la RC, los restantes presentaron trastornos motores manifestados por hemiparesia.

	<i>Edad</i>	<i>Sexo</i>	<i>Localización</i>	<i>Vol. cm</i>	<i>Tamaño</i>	<i>Dosis Gy - 80 %</i>	<i>Isoc.</i>
1	27	M	Protuberancial	0.7	10 X 10 X 10	16	1
2	54	F	Talámica I.	1	10 X 15 X 10	16	1
3	44	F	Protuberancial	1.6	18 X 12 X 14	16	1
4	33	M	Mesencefálico	0.43	10 X 11 X 10	13	1
5	33	M	Protuberancial	4.69	22 X 26 X 16	16	1
6	18	F	Protuberancial	0.20	4 X 7 X 8	14	1
7	23	M	Temporal D.	2.94	10 X 10 X 14	16	1
8	47	F	Protuberancial	3.43	19 X 19 X 16	16	1
9	25	F	Protuberancial	1.32	16 X 13 X 12	16	1
10	45	F	Cerebeloso I.	0.66	6 X 9 X 12	16	1
11	38	F	Protuberancial	1.32	13 X 16 X 12	16	1
12	38	F	Cerebeloso D.	1	10 X 10 X 12	16	1
13	24	M	Protuberancial	1.9	13 X 15 X 18	16	1
14	27	F	Frontal I.	1.3	13 X 13 X 13	16	1

Tabla 2

Post RC

Un paciente presentó edema cerebral difuso a los 3 meses posteriores a la RC, que ameritó del uso de esteroides por 3 meses, los restantes no presentaron complicaciones.

Un caso presentó 2 resangrados antes de la RC, dejando como secuela una cuadriparesia 4/5, la cual se recuperó íntegramente dejando como secuela disestesias en las 4 extremidades.

Una paciente presentó dos resangrados posteriores a la RC, dejando como secuela vértigo, el primero a los 9 y el segundo a los 15 meses post RC.

El caso 13, inició con una cuadriparesia espástica y disartria antes de la RC, la cual mejoró con rehabilitación. A los 4 meses posteriores a la RC, presentó un segundo sangrado, dejando como secuelas alteraciones sensitivas en los miembros inferiores.

El seguimiento de los pacientes fue de 4 a 48 meses con una media de 20 meses.

Hasta el último seguimiento en la serie (agosto del 2004), 4 lesiones desaparecieron por completo, 5 tuvieron una reducción importante en su volumen y tamaño, el resto se mantuvo sin cambios.

Riesgo de Sangrado

El riesgo de hemorragias sintomáticas en los 14 pacientes, se estableció en 1.21 previo a la RC y de 0.21 posterior a esta.

Tasa de Hemorragia Previo a la RC

Previo al procedimiento, el número de pacientes - años bajo observación, fue de 0.42 por paciente (calculado desde la fecha de la primera hemorragia en cada paciente).

17 hemorragias ocurrieron en estos pacientes (media 1.21 hemorragias por paciente).

13 pacientes presentaron un sangrado previo a la RC, sólo uno presentó 2 sangrados antes del procedimiento. El intervalo promedio de observación antes de la RC fue de 0.42 (rango 0 - 1.5 años). La ocurrencia de 17 hemorragias en los 5.92 años de observación, dio una tasa de hemorragia anual de 20.51%.

Otra manera de hacer el cálculo de la tasa de hemorragia, fue utilizar el primer sangrado como indicador y marcar este momento como tiempo cero, para el periodo de observación previo a la RC.

Tasa de Hemorragia Posterior a RC

Este periodo comprendió desde la aplicación de la RC hasta el último seguimiento por la consulta externa, (ya que ninguno de nuestros pacientes se ha intervenido quirúrgicamente o ha muerto). El periodo de seguimiento fue de 0.33 a 4.17 años (media de 1.83 años). El tiempo más corto de seguimiento fue en un paciente quién a 4 meses después de la RC, presentó un resangrado dejando como secuela disestesias en ambos miembros inferiores.

Después de la irradiación, se han observado un total de 3 hemorragias en 25.67 pacientes – años

Los pacientes se dividieron en 2 grupos, de acuerdo al tiempo de resangrado. El primer grupo incluyó los casos que presentaron resangrado entre 0 y 2 años y el otro entre 2 y 4 años. En el primer grupo observamos, una hemorragia en 0.72 pacientes-años de observación, mientras que en el segundo, 3.32 pacientes-años.

Morbilidad de la RC

Solo un paciente requirió esteroides para manejo del edema cerebral. Este caso correspondió al caso no. 8. No encontramos complicaciones en el resto del grupo de estudio. 2 pacientes desarrollaron nuevo déficit neurológico por resangrado, los cuales comparativamente con el primer cuadro, fueron de menor intensidad. Los estudios de RM, mostraron mínimo sangrado, sin ocasionar hipertensión intracraneal ni desplazamiento de las estructuras de la línea media.

Ningún paciente ha fallecido, ni han sido intervenidos quirúrgicamente.

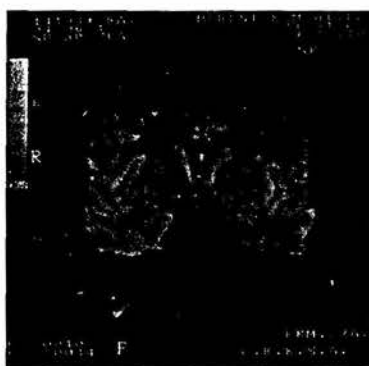
Cambios Imagenológicos

Las TC's y RM's seriadas realizadas cada 3 y 6 meses respectivamente, mostraron en un caso aumento en la señal de la fase T2, el cual requirió del uso de esteroides. 4 pacientes redujeron el tamaño de sus lesiones. 4 pacientes eliminaron por completo la lesión.

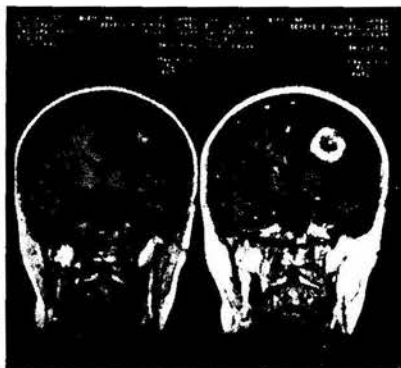
Un paciente con una malformación asociada, mostró la eliminación del cavernoma, más no del angioma venoso. En los pacientes, con seguimientos menores a 6 meses no se observaron cambios.

Comportamiento de los Angiomas Cavernosos con RC

La figuras no 15 - 21. muestra un angioma cavernoso previo al tratamiento localizado en la región frontal izquierda. En la secuencia se observa, la presencia de edema perilesional intenso. A los 9 meses se observa una trombosis venosa intracavernosa, con aumento de volumen y edema perilesional. A los 2 años 9 meses, se observa el colapso final de la lesión.



Abril 01, 2002



Octubre 30, 2002



Noviembre 8, 2002



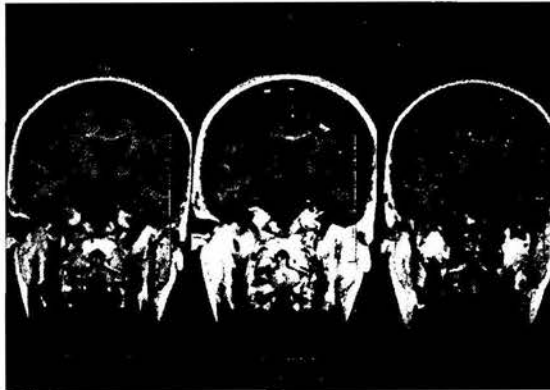
Enero 16, 2003



Abril 09, 2003



Diciembre, 01 2003



Enero 14, 2004

DISCUSIÓN

Ninguno de nuestros 6 pacientes seguidos por 2 o más años presentaron algún sangrado. Solo dos pacientes sostuvieron sangrados dentro de los primeros 2 años posteriores a RC. Aunque el seguimiento promedio es aún corto las expectativas son promisorias. Estamos de acuerdo en que el periodo de latencia para protección de un resangrado sea de 2 años. Nuestra tasa de hemorragia disminuyó significativamente, de 20.51 a 0.839%. Aunque nuestro grupo de estudio es pequeño y el seguimiento aún corto, la tendencia es parecida a la reportada por Kondziolka et al.²³ Se desconoce si el tiempo total en el intervalo de latencia (el tiempo requerido para máximo efecto terapéutico), sea paralelo al de las MAV's, de ser así sería un tiempo aproximado de 3.5 años.

Actualmente no hay un estudio neurodiagnóstico aceptado que confirme el resultado de cura en estas neoplasias, aunque nosotros sentimos que la RM seriada, según nuestra experiencia, podría ser dicho estudio.

Es probable que los cavernomas tengan la misma respuesta vascular de obliteración como las MAV's tratadas con RC. Si así fuera, los cavernomas deberían entonces cerrarse entre 2 y 3 años. Nuestros resultados aunque preliminares, son estadísticamente significativos ($p < 0.0001$). Esto sugiere que la historia natural de los

cavernomas no tratados, tendería a mantener una alta tasa de hemorragia, en ausencia de otros factores.

CONCLUSIONES

- Los angiomas cavernosos, son neoplasias vasculares que se manifiestan principalmente por sangrado o epilepsia. La tendencia al resangrado es la complicación más frecuente.
- El daño neurológico ocasionado por los resangrados repetitivos, justifica una actitud terapéutica agresiva.
- Dado que la historia natural de la enfermedad es el sangrado repetitivo, se considera que las lesiones que se localizan en las estructuras de la línea media, hayan sangrado o no, se consideran quirúrgicas si se encuentran superficiales.
- En caso de optar por la resección quirúrgica, la remoción de la neoplasia debe ser "completa", ya que una resección incompleta mantiene el mismo riesgo de continuar con resangrados y deterioro neurológico progresivo.
- La RC demuestra efectividad en el control de los sangrados subsecuentes. En la mayoría de los casos, se presentó reducción de los volúmenes y dimensiones, incluso se llegó a la eliminación, tal como se mostró en un caso.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Del Curling O. Jr, Kelly DL, Elster AD, et al: An analysis of the natural history of cavernous angiomas. *J Neurosurg* 75:702-708, 1991
- 2) Zimmerman RS, Spetzler RF, Lee KS, et al: Cavernous malformations of the brain stem. *J Neurosurg* 75:32-39, 1991
- 3) Pollock BE, Gorman DA, Brown PD: Radiosurgery for arteriovenous malformations of the basal ganglia, thalamus, and brainstem. *J Neurosurg* 100:210-214, 2004
- 4) De Tribolet N: Editorial. Radiosurgery of deep arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 100:205-207, 2004
- 5) Lindquist C, Guo W-Y, Karlsson B, et al: Radiosurgery for venous angiomas. *J Neurosurg* 78:531-536, 1993
- 6) Mathiesen T, Edner G, Kihlström L: Deep and brainstem cavernomas: a consecutive 8-years series. *J Neurosurg* 99:31-37, 2003
- 7) Sasaki O, Tanaka R, Koike T, et al: Excision of cavernous angioma with preservation of coexisting venous angioma. *J Neurosurg* 75:461-464, 1991
- 8) Samii M, Eghbal R, Carvalho GA, et al: Surgical management of brainstem cavernomas. *J Neurosurg* 95:825-832, 2001
- 9) Sure U, Butz N, Schlegel J, et al: Endothelial proliferation, neoangiogenesis, and potential de novo generation of cerebrovascular malformations. *J Neurosurg* 94:972-977, 2001
- 10) Cobbs CS, Wilson CB: Intrasellar cavernous hemangioma. *J Neurosurg* 94:520-522, 2001.
- 11) Clatterbuck RE, Moriarity JL, Elmaci I, et al: Dynamic nature of cavernous malformations: a prospective magnetic resonance imaging study with volumetric analysis. *J Neurosurg* 93:981-986, 2000

- 12) Porter R, Detwiler MS, Spetzler RF, et al: Cavernous malformations of the brainstem: experience with 100 patients. *J Neurosurg* 90:50-58, 1999
- 13) Samadani U, Umemura A, Jaggi JL, et al: Thalamic deep brain stimulation for disabling tremor after excision of a midbrain cavernous angioma. *J Neurosurg* 98:888-890,2003
- 14) Meyer FB, Lombardi D, Scheithauer B, et al: Extra-axial cavernous hemangiomas involving the dural sinuses. *J Neurosurg* 73:187-192,1990
- 15) Kaido T, Hoshida T, Uranishi R, et al: Radiosurgery-induced brain tumor. *J Neurosurg* 95:710-713,2001
- 16) Tung H, Giannotta SL, Chandrasoma PT, et al: Recurrent intraparenchymal hemorrhages from angiographically occult vascular malformations. *J Neurosurg* 73:174-180,1990
- 17) Little JR, Awad IA, Jones SC, et al: Vascular pressures and cortical blood flow in cavernous angioma of the brain. *J Neurosurg* 73:555-559,1990
- 18) Fernández R, López G, Estupiñan B, et al: Malformaciones arteriovenosas cerebrales. *Rev Mex Neuroci* 4(1): 39-46,2003
- 19) Robinson JR, Awad IA, Little JR: Natural history of the cavernous angioma. *J Neurosurg* 75:709-714,1991
- 20) Scott RM, Barnes P, Kupsky W, et al: Cavernous angiomas of the central nervous system in children. *J Neurosurg* 76:38-46,1992
- 21) Zambranski JM, Wascher TM, Spetzler RF, et al: The natural history of familial cavernous malformations: results of an ongoing study. *J Neurosurg* 80:422-432,1994
- 22) Kondziolka D, Lunsford LD, Kestle JRW: The natural history of cerebral cavernous malformations. *J Neurosurg* 83:820-824,1995
- 23) Kondziolka D, Lunsford LD, Flickinger JC, et al: Reduction of hemorrhage risk after stereotactic radiosurgery for cavernous malformations. *J Neurosurg* 83:825-831,1995

- 24) Comey CH, Konziolka D, Yonas H: Regional parenchymal enhancement with mixed cavernous / venous malformations of the brain. *J Neurosurg* 86:154-158,1997
- 25) Karlsson B, Kihlström L, Lindquist C, et al: Radiosurgery for cavernous malformations. *J Neurosurg* 88:293-297,1998
- 26) Pollock BE, Garces YI, Stafford SL, et al: Stereotactic radiosurgery for cavernous malformations. *J Neurosurg* 93:987-991,2000
- 27) Nakamura N, Shin M, Tago M, et al: Gamma knife radiosurgery for cavernous hemangiomas in the cavernous sinus. *J Neurosurg (Suppl 5)* 97:477-480,2002
- 28) Laurans MSH, DiLuna ML, Shin D, et al: Mutational analysis of 206 families with cavernous malformations. *J Neurosurg* 99:38-43,2003
- 29) Ogilvy CS, Louis DN, Ojemann RG: Intramedullary cavernous angiomas of the Spinal Cord: Clinical presents, pathological features, and Surgical Management. *Clinical study. Neurosurgery* 31(2): 219-230,1992
- 30) Ogilvy CS, Moayeri N, Golden JA: Appearance of a Cavernous Hemangioma in the Cerebral Cortex after a Biopsy of a Deeper Lesion. *Case Report. Neurosurgery* 33(2):307-309,1993
- 31) Esposito V, Oppido PA, Delfini R, et al: A Simple Method for Stereotactic Microsurgical Excision of Small, Deep-seated Cavernous Angiomas. *Technique and Application. Neurosurgery* 34(3): 515-519, 1994
- 32) Lunardi P, Acqui M, Ferrante L, et al: The Role of Intraoperative Ultrasound Imaging in the Surgical Removal of Intramedullary Cavernous Angiomas. *Technique and Application. Neurosurgery* 34(3): 520-523, 1994
- 33) Harrington JF, Khan A, Grunnet M: Spinal Epidural Cavernous Angioma Presenting as a Lumbar Radiculopathy with Analysis of Magnetic Resonance Imaging Characteristics : *Case Report. Neurosurgery* 36(3): 581-584,1995
- 34) Maraire JN, Awad IA: Intracranial Cavernous Malformations: Lesion Behaviour and Management Strategies. *Topic Review. Neurosurgery* 37(4): 591-605, 1995

- 35) Pozzati E, Acciarri N, Tognetti F, et al : Growth, Subsequent Bleeding, and De Novo Appearance of Cerebral Cavernous Angiomas. Clinical Study. *Neurosurgery* 38(4): 662-670, 1996
- 36) Vishteh AG, Sankhla S, Anson JA, et al: Surgical Resection of Intramedullary Spinal Cord Cavernous Malformations: Delayed Complications, Long-term Outcomes, and Association with Cryptic Venous Malformations. Clinical Study. *Neurosurgery* 41(5): 1094-1101, 1997
- 37) Amin-Hanjani S, Ogilvy CS, Ojemann RG, et al: Risks of Surgical Management for Cavernous Malformations of the Nervous System. Clinical Study. *Neurosurgery* 42(6): 1220-1228, 1998
- 38) Cristante L, Herrman HD: Radical excision of Intramedullary Cavernous Angiomas. Clinical Study. *Neurosurgery* 43(3): 424-431, 1998
- 39) Steinberg GK, Chang SD, Gewirtz RJ, et al: Microsurgical Resection of Brainstem, Thalamic, and Basal Ganglia Angiographically Occult Vascular Malformations. *Neurosurgery* 46(2): 260-271, 2000
- 40) Heros RC, Morcos JJ: Cerebrovascular Surgery: Past, Present, and Future. *Neurosurgery* 47(5): 1007-1033, 2000
- 41) Kupersmith MJ, Kalish H, Epstein F, et al : Natural History of Brainstem Cavernous Malformations *Neurosurgery* 48(1): 47-54
- 42) Hasegawa T, McInerney J, Kondziolka D, et al : Long-term Results after Stereotactic Radiosurgery for Patients with Cavernous Malformations. *Neurosurgery* 50(6): 1190-1198, 2002
- 43) Kashimura H, Inoue T, Ogasawara K, et al: Preoperative Evaluation of Neural Tracts by Use of Three-Dimensional Anisotropy Contrast Imaging in a Patient with Brainstem Cavernous Angioma: Technical Case Report. *Neurosurgery* 52(5): 1226-1230, 2003

- 44) Deshmukh VR, Albuquerque FC, Zabramski JM, et al: Surgical Management of Cavernous Malformations Involving the Cranial Nerves. *Neurosurgery* 53(2): 352-357,2003
- 45) Tirakotai W, Sure U, Benes L, et al : Image-Guided Transsylvian, Transinsular Approach for Insular Cavernous Angiomas. *Neurosurgery* 53(6): 1299-1305, 2003
- 46) Narayan P, Barrow DL : Intramedullary Spinal Cavernous Malformation following Spinal Irradiation. *J Neurosurg (Spine 1)* 98:68-72, 2003
- 47) Gault J, Sarin H, Awadallah NA, et al : Pathobiology of Human Cerebrovascular Malformations: Basic Mechanisms and Clinical Relevance. *Neurosurgery* 55(1): 1-17,2004
- 48) Lee N, Isaacson SR, Schiff PB et al : Historical Perspective and Basic Principles of Radiation Physics and Biology, in Isabelle M Germano (ed): *Linac and Gamma Knife Radiosurgery*. New Hampshire, AANS,2000.