



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA
MANUEL VELASCO SUÁREZ



**RELACIÓN ENTRE EL VOLUMEN DE HEMOSIDERINA Y DESARROLLO DE
EDEMA CEREBRAL POSTRADIACIÓN EN ANGIOMAS CAVERNOSOS
TRATADOS CON RADIACIRUGÍA CON LINAC**

TESIS

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
ESPECIALISTA EN NEUROCIRUGÍA
PRESENTA
DR. JENNER QUILSON AGUILAR CASTILLO.**

**TUTOR
DR. SERGIO MORENO-JIMÉNEZ
JEFE DEL SERVICIO DE RADIONEUROCIRUGÍA
DEL INSITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA.**

MÉXICO DF

AGOSTO 2009



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.

TUTOR

DR. SERGIO MORENO-JIMÉNEZ

JEFE DE RADIONEUROCIROGÍA DEL

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIROGÍA

MANUEL VELASCO SUÁREZ

DR. SERGIO GÓMEZ-LLATA ANDRADE

JEFE DE LA SUBDIRECCIÓN DE NEUROCIROGÍA DEL

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIROGÍA

MANUEL VELASCO SUÁREZ

DR. RICARDO COLÍN P.

JEFE DE LA DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA DEL

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIROGÍA

MANUEL VELASCO SUÁREZ

ÍNDICE TEMÁTICO

I.	RESUMEN DE LA INVESTIGACIÓN	1
II.	ANTECEDENTES	2
	II.1 GENERALIDADES	2
	II.2 HISTORIA NATURAL	6
	II.3 DIAGNÓSTICO	6
	II.4 TRATAMIENTO	7
	II.4.1 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO	7
	II.4.2 TRATAMIENTO CON RADIOCIRUGÍA	9
	II.4.2.1 DIMINUCIÓN DEL VOLUMEN	9
	II.4.2.2 PREVENCIÓN DEL RESANGRADO	10
	II.4.2.3 REDUCCIÓN DE LA EPILEPSIA	11
	II.5 COMPLICACIONES	12
III.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	14
IV.	HIPÓTESIS	14
V.	OBJETIVOS	15
VI.	JUSTIFICACIÓN	15
VII.	METODOLOGÍA	16
VIII.	MATERIALES Y MÉTODOS	20
IX.	RESULTADO, ANALISIS Y DISCUSIÓN	22
X.	CONCLUSIÓN	26
XI.	GRÁFICOS	27
XII.	BIBLIOGRAFÍA	39

I. RESUMEN DE LA INVENSTIGACIÓN

Los angiomas cavernosos (AC) son una malformación vascular que puede presentarse en el paciente de forma incidental o manifestarse con epilepsia o hemorragia. Las opciones de tratamiento incluyen observación, resección microquirúrgica y radiocirugía. La radiocirugía ha demostrado buenos resultados en cuanto a la disminución del riesgo de resangrado así como para el control de crisis, sin embargo, la frecuencia de complicaciones, especialmente edema inducido por radiación, es muy alta en comparación con pacientes con otro tipo de malformaciones vasculares radiadas. Una hipótesis para este comportamiento radiobiológico de los AC es la interacción entre el hierro (hemosiderina que rodea a los AC de manera característica) y la radiación ionizante. En este estudio evaluamos la correlación entre la cantidad de hemosiderina en y alrededor de los AC en pacientes tratados con radiocirugía, mediante el uso de volumetría y asignación de un valor en la escala de grises por pixel (valores de intensidad baja hacia el negro corresponden a mayor cantidad de hemosiderina), con la frecuencia e intensidad del edema inducido por radiación. Resultados: Se analizaron 29 pacientes tratados con radiocirugía, de los cuales el 24% fueron femeninos y 76 % masculinos, las localizaciones fueron 35 % frontal, 29 % parietal, 11 % temporal, 10 % insular y 8 % en tallo cerebral. La formas clínicas de presentación fueron 41 % hemorragia y 34 % epilepsia. El 21 % de los pacientes presentaron edema cerebral postradiación, la cual estuvo relacionada con el volumen del cavernoma y el volumen de la hemosiderina dentro del cavernoma, así mismo el tono de grises se relacionó con la cantidad de hemosiderina y con el edema cerebral. La concordancia inter e intraobservador tuvo significancia estadística en la medición del volumen de H1 más no en la medición de H2. Conclusiones: el tono de grises y el volumen de hemosiderina están relacionados con el edema inducido por radiación.

II. ANTECEDENTES.

II.1 GENERALIDADES:

Las malformaciones vasculares cerebrales son anormalidades del desarrollo que afectan a los vasos que irrigan el cerebro, incluyen: malformaciones venosas, MAVs, angiomas cavernosos (AC) y telangiectasias (Russell DS, 1989). Los AC representan solamente el 8-15 % del total de malformaciones vasculares pero son responsables de un gran porcentaje de sintomatología en este grupo de malformaciones (Zabramski J, 1994)

Los cavernomas o AC son una de las cuatro malformaciones vasculares descritas originalmente por McCormick (McCormick WF, 1996). Están formados por una colección de espacios vasculares hamartomatosos delimitados con una pared delgada endotelial y carente de músculo liso (Houtteville JP, 1989) llenos de contenido sanguíneo en varios estados de trombosis y organización (Shenkar R, 2007). Típicamente no hay tejido cerebral entre los vasos malformados, y están rodeados de una zona de gliosis y un anillo de hemosiderina la cual puede ser de tamaño variable (Gomori JM, 1986; Shenkar R, 2007).

Estas lesiones parecen crecer por un proceso de proliferación de cavernas en el sitio de lesiones hemorrágicas repetitivas (disangiogénesis proliferativa hemorrágica) y exhiben una morfología vascular quebradiza carente de elementos de pared vascular madura (Robinson JR Jr, 1993; Rothbart D, 1996).

Aún con el advenimiento de la IRM estas lesiones son raras y se encuentran presentes entre el 0.39 % y 1 %, de la población general y son causa importante de hemorragias y epilepsia (Otten P, 1989; Robinson JR, 1991; Curling OD Jr, 1991).

La relación de presentación entre hombres /mujeres es alrededor de 1.1/1. El promedio de edad para la presentación es de 37.6 años (Curling OD Jr, 1991).

Estas malformaciones se presentan en dos formas: la esporádica o no hereditaria y la forma familiar, esta segunda representan el 53-54 % de los AC (Zabramski J, 1994; Rigamonti D, 1988) y son más frecuente en población hispanoamericana.

Más de la mitad de cavernomas familiares se manifiestan como lesiones múltiples heredadas por un patrón autosómico dominante por tres genes conocidos, el locus ccm1 en el brazo de cromosoma 7q, ccm2 en el 7p, y el ccm3 en el 3q. Mientras que las formas esporádicas son únicas pero no se diferencian histológicamente de la forma familiar. (Shenkar R, 2007)

Sin embargo otros reportes manifiestan que las lesiones múltiples se presentan entre el 18 y 20 % y las lesiones solitarias representan el 80 % de los AC (Porter PJ, 1997; Kondziolka D, 1995).

Estas lesiones se localizan en el 72-92 % de los casos a nivel Supratentorial y 8- 16% infratentorial (Zabramski J, 1994; Curling OD Jr, 1991), 12 % infratentorial y Supratentorial (Curling OD Jr, 1991). El 37% tienen una localización profunda, y el 63 % superficial (Porter PJ, 1997), el 48 % en los hemisferios cerebrales, el 35 % en el tallo de cerebral, 17 % en ganglios basales y tálamo

(Kondziolka D, 1995). La localización frontal corresponde al 37.2 %, temporal 23.2 %, parietal 20.9 %, occipital 4.7 %, cerebelar 11.7 %, pontina 2.3 %. El tamaño de los cavernomas varía entre 0.5 a 6 cm (Maiuri F, 2006).

Las manifestaciones clínicas de estas lesiones se encuentran relacionadas a la presencia de microhemorragias repetitivas, grandes hemorragias o a la expansión de las lesiones (Maraire JN, 1995; Robinson JR Jr, 32, 1993; Robinson JR Jr, 33, 1993).

Dentro de las manifestaciones clínicas se presentan en forma sintomática en el 61 % (Zabramski J, 1994). Mientras que las lesiones asintomáticas se presentan entre el 11.6 y 50 % según las distintas series (Zabramski J, 1994; Porter PJ, 1997; Kondziolka D, 1995; Maiuri F, 2006).

Dentro de las variadas presentaciones clínicas tenemos epilepsia entre 6 - 60.5 % (Kondziolka D, 825-831, 1995; Regis J, 2000; Casazza M, 1996; Maraire JN, 1995; Zabramski J, 1994; Curling OD Jr, 1991; Porter PJ, 1997; Kondziolka D, 820-824, 1995; Maiuri F, 2006). En cuanto a los hallazgos de hemorragias van del 41 % un sangrado, 7 % dos sangrados, y 2 % tres, (Kondziolka D, 820-824, 1995), déficit visual entre el 6 al 9.3% (Zabramski J, 1994; Maiuri F, 2006), cefalea 6 - 52% (Zabramski J, 1994; Curling OD Jr, 1991; Porter PJ, 1997; Kondziolka D, 820-823, 1995), déficit motor y sensitivo 18.6 - 61 % (Zabramski J, 1994; Porter PJ, 1997; Maiuri F, 2006).

El riesgo de hemorragia acumulado por año de esta lesión se han calculado entre el 0.6-2.6 % (Kondziolka D, 825-831, 1995; Regis J, 2000; Casazza M, 1996; Maraire JN, 1995; Porter PJ, 1997; Zabramski J, 1994).

Las hemorragias se presentan en forma sintomática y de localización profunda. Solo 37 % de los eventos recuperan su déficit. (Porter PJ, 1997). Estudios han revelado que el sangrado de las lesiones infratentoriales ocurren en el 11.8 % y 8.4 % en lesiones supratentoriales (Robinson JR, 1991). El riesgo de hemorragia se incrementa en aquellas lesiones que presentar sangrado previo 4.5 % anual (Kondziolka D, 820-824, 1995). Esta disparidad de datos se debe a las diversas definiciones de hemorragia y al número pequeño de casos.

El riesgo estimado de desarrollar epilepsia es de 1.51 % por persona por año en la población general, 1.34% por persona por año en personas con una lesión, y 2.48 % por persona por año en lesiones múltiples. El promedio de edad para desarrollo de primera crisis es de 42 +- 5.84 años, (lesiones simples 42 +- 3.78 años y de 24 +- 8.57 años en lesiones múltiples) (Curling OD Jr, 1991).

II.2 HISTORIA NATURAL.

Es poco conocida la historia natural de los AC, y los mecanismos de la progresión clínica, existen estudios en cavernomas familiares que intentan descifrar los cambios dinámicos que se producen en estas lesiones, encontrándose un promedio de 7.1 – 6.8 +- 3.8 lesiones por paciente (Labauge P, 2001; Zabramski J, 1994) durante el seguimiento de los pacientes se identificaron cambios en los estudios de IRM en el 46 % (Labauge P, 2001), los mismos que consistieron en hemorragias en el 6.5 - 9.1 % de los pacientes y 1.1 - 1.3 % por lesión relacionada al tipo II de la escala de Zabramski, se presentaron nuevas lesiones en el 29 - 30.3 % de pacientes, cambios de intensidad de señal en el 0.4 - 10 % de las lesiones, cambios significativos de tamaño de la lesión en el 1.7 – 3.9 % de las lesiones (Labauge P, 2001; Zabramski J, 1994). Del 39 % que eran asintomáticos el 71 % terminaron siendo sintomáticos, de estos el 48% con epilepsia y el 33 % déficit neurológico. Durante el seguimiento Las lesión tipo I y II fueron sintomáticos en el 93 %, y solamente el 33 % de los pacientes con lesiones tipo III o IV (Zabramski J, 1994).

II.3 DIAGNÓSTICO.

La (IRM) es el mejor estudio para el diagnóstico de estas lesiones como se observó en un estudio comparativo entre la TAC, IRM y la angiografía, en donde la IRM fue superior a los otros estudios y de esta la secuencia T2 (27/27) puede detectar las lesiones mejor que la secuencia T1 (23/27) debido a que la IRM T2 tiene mayor susceptibilidad magnética al hierro (Rigamonti D, 1987).

La especificidad y sensibilidad de la IRM T1 y T2 es del 100 % para detectar lesiones clínicamente significantes (Rigamonti D, 1991) mientras que la secuencia de Eco gradiente puede revelar lesiones ocultas pequeñas como ocurre en los casos familiares. La IRM es útil para documentar exactamente lesiones hemorrágicas y expansión de las lesiones (Shenkar R, 2007).

II.4 TRATAMIENTO.

Las opciones de tratamiento de pacientes con AC incluyen: observación (Labauge P, 2001), resección microquirúrgica (Steinberg GK, 2000; Baumann CR, 2006) o radiocirugía (Kondziolka D, 1990; Steinberg GK, 1991; Kondziolka D, 1995; Huang YC, 2006).

II.4.1 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO.

El manejo quirúrgico está indicado en lesiones sintomáticas que se encuentran en áreas superficiales y de fácil acceso microquirúrgico con buenos resultados siendo considerado el tratamiento estándar (Shih YH, 2005).

En el caso de la epilepsia se ha reportado un control entre el 20- 80 % con cirugía (Regis J, 2000; Acciarri N, 1995; Klim MS, 2005)

Los pacientes con historia corta de epilepsia quedaron libres de crisis en el 95 % de los casos después de lesionectomía y de los pacientes con resistencia a las drogas presentaron

remisión parcial o presentaron mejoría después de lesionectomía solo en el 50 – 73 % (Cappabianca P, 1997; Cohen DS, 1995; Folkersma H, 2001).

Al realizar el seguimiento de los pacientes tratados quirúrgicamente el 82 % terminaron en Engel I, 9 % Engel II, 6 % en Engel III y 3 % en Engel IV. La concordancia en el pronóstico de la simple lesionectomía y la remoción del área gliótica no tiene significancia estadística. La cronicidad de la epilepsia también influye en el control de las crisis así, la mejoría se presentó llegando al grado I de la escala Engel en el 91 % de los casos < de 6 meses de epilepsia en contraparte al 66 % > de 6 meses. (D'Angelo V, 2006).

El uso de la lobectomía temporal anteromesial o la lobectomía temporal extensa en pacientes con epilepsia refractaria al tratamiento obtuvo un control en 7 de 8 pacientes quedando en Engel IA y un paciente quedo en Engel IB. (Paolini S, 2006).

Tomando en cuenta la localización temporal de los cavernomas responden en el 20-45 % con lesionectomía, mientras que los de localización extratemporal responden entre el 65 – 95 % con el mismo tratamiento (Awad I, 2006).

Los mecanismo por los cuales los AC producen epilepsia aun no son bien conocidos, sin embargo se ha relacionado con la presencia de aéreas epiletogénicas que incluyen isquemia, hipertensión venosa, gliosis, depósitos de sangre respuesta inflamatoria humoral y celular, así como parece haber relación a la inducción de cambios en el tejido cerebral a distancia que

aprenden a generar epilepsia de forma independiente. Como es el caso de las estructuras límbicas o la presencia de múltiples lesiones (Awad I, 2006).

Las complicaciones quirúrgicas están presentes en pacientes con AC en áreas poco accesibles y van desde 5 al 9 % y se presenta en localizaciones tales como el tallo cerebral, ganglios basales y tálamo (Porter RW, 1999; Steinberg GK, 2000) Amin Hanjani reportó 57.1% de complicaciones quirúrgicas en el tallo cerebral (Amin-Hanjani S, 1998).

II.4.2 TRATAMIENTO CON RADIOCIRUGÍA.

La radiocirugía ha sido considerada como una posible alternativa de modalidad de manejo para lesión con alto riesgo quirúrgico. (Kim DG, 2002)

II.4.2.1 Disminución del Volumen:

En cuanto al volumen de la lesión se ha observado un efecto satisfactorio con un reducción del 52 %, sin embargo esta reducción puede representar una reducción verdadera o meramente una reducción del componente hemorrágico. En otro estudio se encontró reducción del volumen en el 91.7 % de pacientes con un porcentaje de reducción con una media de 52.8% (Moreno S, 2008).

Sin embargo Karlson describió que usualmente los cambios en el tamaño no son importantes a pesar de la progresión clínica (Karlsson B, 1998).

II.4.2.2 Prevención del resangrado:

El tratamiento con radiocirugía ha demostrado protección contra nuevos eventos de hemorragia. Así Kondziolka reporto que del 32 % de resangrado sin incluir el primer sangrado y 52,5 % incluyendo el primer sangrado de riesgo anual de hemorragia el cual tuvo una disminución al 8.8 % por año en los dos primeros años y a 1.1 % por año de 2 – 6 años siguientes después del tratamiento con radiación (Kondziolka D, 825-831, 1995). Kim que había observado un resangrado en alrededor del 1.55% por año en pacientes con sangrado previo tuvo una reducción de la hemorragia comparada con el periodo pre radiocirugía estadísticamente significativa 0.6 % por paciente por año ($t= 1.296$, $P=0.04$) (Kim DG, 2002). Huang reportó reducción del 1.9 % al 0.74 % después de la radiación (Huang YC, 2006) Tsien con LINAC reportó una reducción del sangrado de 30 % a 3.2 % (Tsien C, 2001) , Pollock a su vez encontró una reducción del riesgo de sangrado del 24.8% por año después del primer episodio de sangrado al 8.8 % dentro de los dos primeros años y 2.9 % después de los dos años (Pollock B, 2000) y Liu encontró una reducción del resangrado anual dentro de los 2 primeros años después de GK del 10.3% al 3.3 % con una significancia estadística $p=0.0038$, de los pacientes que tuvieron al menos dos sangrados antes de GK el porcentaje de sangrado fue de 29.2% y disminuyo a 5 % después del tratamiento con una $p < 0.0001$. (Liu KD, 2005).

Sin embargo otros autores han reportado que la reducción de riesgo de sangrado no ha sido lo suficientemente alto como se esperaba y los déficit neurológicos no fueron infrecuentes (Karlsson B, 1998)(Pollock BE, 2000) encontrándose déficit neurológico en el 59 % de los casos y

déficit permanente en el 41 %, las localizaciones más afectadas fueron a nivel del tálamo y del tallo cerebral y en comparación con las MAVs hubo diferencia estadística en cuanto a complicaciones sin diferencia estadística del tamaño de la lesión, AC 59 % /MAV 10 % $P < 0.001$, y de complicación permanente 41 a 10 % $P = 0.02$. (Pollock BE, 2000) .

II.4.2.3 Reducción de epilepsia:

En el control de epilepsia Kondziolka observó que el 14 % de los pacientes quedaron libres de crisis manejados en forma conservadora (Kondziolka D, 825-831, 1995). Huang reportó un 61.5 % pacientes libre de crisis (Huang YC, 2006). Y Regis encontró que el 73 % de pacientes tuvieron buen control de crisis manteniéndose en la escala de Engel I, II así el 53 % estuvo en Engel I incluyendo en estos el 49 % Engel IA y Engel IB y un 26 % reducción en la frecuencia de crisis con radiocirugía (Regis J, 2000), así mismo Liu reportó que los pacientes con epilepsia el 53 % tuvieron buen pronóstico 39 % Engel I, 14 % Engel II, 29 % Engel III y 18 % Engel IV. En los pacientes con epilepsia esporádica < de 6 meses 91 % Engel I y II y 9 % Engel III y IV, de los crónicos > de 6 meses 24 % Engel I y II y 76 % Engel III y IV, la diferencia de Engel I y II en los dos grupos tuvo una $p = 0.001$. Los otros factores como edad, localización dosis máxima de radiación, promedio de dosis marginal no se relacionaron con el buen pronóstico de la epilepsia (Liu KD, 2005).

Sin embargo otros autores han reportado que no hay efecto en la prevención de la crisis (Seo Y, 1994). Según Liu el 13.1 % desarrollaron efectos adversos pero fueron sintomáticos solo el 2.5 % y lo único significativo para el desarrollo de complicaciones fue la dosis máxima usada con una $p = 0.005$. (Liu KD, 2005).

II.5 Complicaciones.

A pesar de existir buen resultado en el control de crisis, prevención de resangrado y disminución volumétrica de los AC su uso como tratamiento está discutido ya que algunos reportes muestran una alta frecuencia de complicaciones (13-27 %) (Hasegawa T, 2002; Kim DG, 2002; Kondziolka D, 825-831, 1995) con déficit temporales entre el 20- 59 % y permanente entre el 4- 41 % (Kondziolka D, 825-831, 1995, Regis J, 2000; Kida Y, 1995, Stea RA, 1994; Duma CM, 1993; Amin-Hanjani S, 1998), El más controversial resultado de complicaciones fue reportado por Karlsson et al en donde de los 22 pacientes estudiados 9 presentaron resangrado después de la radiación y 6 edema de los cuales 4 necesitaron craniectomía, en cuyo estudio se uso una dosis promedio de radiación de 33 Gy (Karlsson B, 1998), otros autores han reportado edema en diferentes porcentajes entre el 6.7 y 59 % (Kim DG, 2002; Hung YC, 2006; Kondziolka D, 825-831, 1995; Pollock BE, 2000).

La presentación del edema parecen estar relacionados con la dosis de radiación así se ha sugerido el tratamiento con una dosis máxima de 15 Gy con GK ya que nuevos déficit pueden aparecer con un incremento de la morbilidad con dosis superiores a 16 GY (Kim MS, 2005, Liscak R, 2005). También se ha observado que la tasa de complicaciones es mayor en los pacientes con AC que en los pacientes con malformaciones arteriovenosas (MAVs) que han sido tratados con radiocirugía, siendo las complicaciones mayores, aún después de haber sido ajustados por dosis, volumen y localización (19 vs 4 %) (Barker F, 1998).

Huang no reporto déficit o incremento de las crisis convulsivas (Huang YC, 2006). La alta dosis marginal de radiación puede incrementar la posibilidad de déficit neurológico permanente como se presenta en la serie de Weil donde se uso dosis de 23 a 50 Gy, con Gamma knife (Weil S, 1990).

Los factores que inducen las alteraciones por radiación fueron la dosis usada y posiblemente la modalidad usada (Kim DG, 2002).

Otra de las hipótesis que ha sido propuesta como posible causa de la complicaciones en los pacientes con AC tratados con radiocirugía es la interacción entre la hemosiderina y la radiación ionizante, por medio de la formación de radicales libres muy tóxicos (Perks GJ, 2002). Bajo condiciones de pH reducido (hipoxia, inflamación, y un medio lisosomal), el hierro es liberado de la hemosiderina y el compuesto actúa como un donador efectivo de Fe, mientras que en condiciones fisiológicas esto no parece ocurrir (Ozaki M, 1998).

La imagen del AC en resonancia magnética es muy característica por lo que no es necesaria la confirmación histopatológica. La apariencia típica es una señal mixta en el centro rodeada de una señal baja en las secuencias ponderadas en T1 y T2. La baja señal se origina por el depósito de ferritina y hemosiderina en el tejido cerebral normal circundante debido a la fuga sanguínea (microhemorragias) del AC (Rigamonti D, 1987; Clatterbuck RE, 2000).

No hay estudios que intenten hacer una correlación entre la cantidad de hemosiderina y la incidencia de complicaciones en pacientes con AC tratados con radiocirugía.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los pacientes con AC tratados con radiocirugía han presentado una mayor incidencia de complicaciones (edema inducido por radiocirugía) en comparación con otros pacientes con malformaciones vasculares intracraneales diferentes. Una hipótesis para explicar este comportamiento radiobiológico de los AC es la interacción entre el hierro y la radiación ionizante.

Es necesario encontrar un factor predictivo del resultado de la radiocirugía para poder ofrecer este tratamiento a aquellos pacientes con bajo riesgo de presentar edema inducido por radiación, y que se puedan beneficiar de la reducción del riesgo de resangrado y control de crisis. Una opción es intentar correlacionar la cantidad de hemosiderina con la frecuencia de edema postradiación.

V. OBJETIVOS:

Principal:

- Correlacionar la cantidad de hemosiderina alrededor y en los AC con la incidencia de edema inducido por radiación.

Secundario:

- Medir el volumen de hemosiderina en y alrededor del AC.
- Medir la media del valor en la escala de tono de grises de los pixeles dentro del volumen del cavernoma en IRM.
- Analizar la concordancia intraobservador del método de volumetría.
- Analizar la concordancia interobservador del método de volumetría.

Estudiar otras variables como posibles factores predictivos de edema por radiación (volumen del AC, volumen de hemosiderina dentro del PTV, volumen de tejido sano que recibe 12 Gy o menos, dosis de prescripción)

IV. HIPÓTESIS.

Ha: A menor tono de gris (más hemosiderina) mayor frecuencia de edema inducido por radiación.

Ha: A menor tono de gris (más hemosiderina) mayor volumen de edema inducido por radiación.

VI. JUSTIFICACIÓN.

Los AC son malformaciones vasculares que pueden presentarse con hemorragia o epilepsia principalmente. Son, en algunas ocasiones, de difícil acceso quirúrgico. La radiocirugía ha demostrado buenos resultados en cuanto a disminución del riesgo de sangrado y control de crisis, sin embargo las complicaciones son frecuentes. Por este motivo, la tendencia general ha sido utilizar la radiocirugía solamente en casos muy escogido, y de acuerdo a la experiencia del radiocirujano. No hay hasta el momento algún parámetro objetivo y útil para predecir el desarrollo de edema por radiación en pacientes con AC. Si logramos establecer una correlación entre la cantidad de hemosiderina y la incidencia de edema por radiación, podremos escoger a los pacientes con bajas probabilidades de complicaciones para ofrecerles el tratamiento.

VII. METODOLOGÍA

Diseño:

- Estudio transversal analítico.

Población y Muestra:

- Pacientes del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía con diagnóstico de AC que hayan sido tratados en la unidad de Radioneurocirugía con radiocirugía del 2002 al 2008.

Criterios de selección:

➤ **Criterios de Inclusión:**

- Pacientes con diagnóstico de AC tratados con radiocirugía.
- Con seguimiento de al menos 12 meses después del tratamiento de radiocirugía.
- Con estudios de IRM de seguimiento a los 6 y 12 meses.

➤ **Criterios de Exclusión:**

- Ninguno.

➤ **Criterios de Eliminación:**

- Expedientes incompletos.

VARIABLES. Variable	Definición Operacional	Escala de Medición
Edad	Años cumplidos al momento del tratamiento con radiocirugía	Numérica discreta
Género	Sexo del paciente	Nominal dicotómica
Localización	Localización del AC dentro del sistema nervioso central	Nominal (lobar, profundo)
Volumen AC	Volumen del AC utilizado como PTV (Planning Target Volume)	Numérica continua (cc)
Volumen HI	Volumen de Hemosiderina dentro del Volumen AC	Numérica continua (cc)
Volumen HII	Volumen total de Hemosiderina	Numérica continua (cc)
Volumen 12	Volumen del tejido normal que recibe 12 Gy	Numérica continua (cc)
Dosis P	Dosis de prescripción (curva de isodosis del (80-90%) de la dosis al isocentro	Numérica discreta
Dosis MaxAC	Dosis máxima al AC	Numérica continua
Dosis MaxHI	Dosis máxima al Volumen HI	Numérica discreta
Dosis MinHI	Dosis mínima al Volumen HI	Numérica discreta
Dosis MaxHII	Dosis máxima al Volumen HII	Numérica discreta
Dosis MinHII	Dosis mínima al Volumen HII	Numérica discreta
Cociente Max/Min HI	División entre la Dosis MaxHI y la Dosis MinHI	Numérica Continua
Cociente Max/Min HII	División entre la Dosis MaxHII y la Dosis MinHII	Numérica continua
Porcentaje HI	$(\text{Cociente Max/MinHI}) - 1 \times 100$	Numérica discreta
Porcentaje HII	$(\text{Cociente Max/MinHII}) - 1 \times 100$	Numérica discreta
Diferencia HI	Dosis MaxHI - Dosis MinHI	Numérica discreta
Diferencia HII	Dosis MaxHII - Dosis MinHII	Numérica discreta
IC-1	Índice de conformidad = Vol que recibe Dosis P / Vol AC	Numérica continua
IC-2	$\text{CGIc} = 100 - [100 \times (\text{Reff } 50$	Numérica continua

	% Rx – ReffRx) . 0.3 cm)	
IH	Índice de Homogeneidad = Dosis MaxAC/Dosis P	Numérica continua
Técnica	Técnica utilizada para el tratamiento de radiocirugía	Nominal (arcos circulares, campos conformados, arcos dinámicos, arcos conformados estáticos, intensidad modulada)
No. Campos/Arcos	Número de campos o arcos utilizados para el tratamiento de radiocirugía	Numérica discreta
Presentación Clínica	Forma de presentación clínica en el paciente	Nominal (Epilepsia, hemorragia, cefalea, incidental)
Num Crisis Pre	Número de crisis antes del tratamiento al mes	Numérica discreta
Num Crisis Post	Número de crisis después del tratamiento al mes	Numérica discreta
Resangrado	Presencia de un nuevo evento de hemorragia con repercusión clínica	Nominal dicotómica (Si/No)
Edema 6	Volumen de edema inducido por radiación a los 6 meses después del tratamiento medido en IRM	Numérica continua
Edema 12	Volumen de edema inducido por radiación a los 12 meses después del tratamiento medido en IRM	Numérica continua

VIII. MATERIALES Y MÉTODOS.

Volúmetría de la Hemosiderina

Se revisaron los planes de tratamiento de los pacientes con AC que fueron tratados en la unidad de Radioneurocirugía con el sistema de planeación de tratamientos BrainScan 5.31. Se delinearon las zonas hipointensas en secuencia ponderada en T2 que se encuentran dentro del volumen delineado originalmente como AC (para definir Vol HI). Se delinearon todas las zonas hipointensas en secuencia ponderada en T2 que se encuentran tanto dentro como alrededor del AC (para definir Vol HII).

La medición se realizó por dos evaluadores independientes (Neurocirujanos con experiencia en Radiocirugía). Después de un periodo de 3 semanas (y en orden diferente en relación de los casos, se repitió la medición anterior por ambos evaluadores (para analizar la concordancia inter – e intraobservador). Todas las delineaciones se hicieron en cortes axiales.

Medida de tono de Grises:

Se analizaron las imágenes de IRM en secuencia ponderada en T2 en cortes axiales en formato *jpg* con el programa Image-J en el cual se delineó el AC en todos los cortes en que aparezca. El programa permitió medir la media de los valores en escala de grises de los píxeles dentro de la región de interés (que va desde 0 “Completamente negro” hasta 255 “Completamente blanco”). Mientras menor sea la media en la escala de grises, mayor será la hipointensidad, con lo que se infirió mayor cantidad de hemosiderina.

Cuantificación del edema inducido por radiación:

Se utilizó el índice de Edema (IE) reportado con anterioridad y definido con las siguientes fórmulas (Kyung-Jin L, 2007):

Fórmula para calcular Volumen: (tanto del Edema como del AC)

$$\text{Vol} = \frac{4}{3} \pi (abc)$$

Donde a, b y c, son los diámetros máximos en sentido latero-medial, antero-posterior y dorso-ventral.

Fórmula para calcular el índice de edema:

$$\text{IE} = (\text{Vol}_{\text{Edema}} + \text{Vol}_{\text{AC}}) / \text{Vol}_{\text{AC}} \quad (1 = \text{no hay edema})$$

Donde $\text{Vol}_{\text{Edema}}$ es el volumen de edema, Vol_{AC} es el volumen del AC.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Se escogieron las pruebas de acuerdo al tipo de variable y su comportamiento.

Existen variables que se encuentran en análisis, los resultados son preliminares.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

No aplica.

CONSIDERACIONES FINANCIERAS

No aplica

IX. RESULTADOS Y ANÁLISIS:

Se encontraron 70 pacientes con diagnóstico de AC tratado con radiocirugía con el Acelerador lineal (Novalis) entre 2002 y 2008. Sin embargo se analizaron los estudio 29 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, el resto fueron eliminados del estudio por no contar con los estudios de IRM y seguimiento según el protocolo.

De los 29 pacientes que se incluyeron en el estudio el 24 % (7 pacientes), fueron del sexo femenino y el 76 % (22 pacientes) fueron del sexo masculino.

La localización de las lesiones fueron el 35 % frontal, 29 % parietal, 11 % temporal, 10 % insular, 8 % en el tallo cerebral, 7 % otras localizaciones.

La presentación más frecuente encontrada fue la hemorragia en el 41 % y 34 % epilepsia, 24 % otras manifestaciones. El promedio de edad de presentación fue de 41 años, con un volumen de 1.8 cm con rango de 0.27 a 7.9.

El volumen de H1 fue de 0.5 cm con un rango que va desde 0.07 a 3 cm, el volumen de H2 fue de 1 cm con rango de 0.05 a 5.4.

Las dosis usadas en promedio fueron de 16 Gy con rangos que van de 8 a 20 Gy.

De los 29 pacientes estudiados 6 presentaron edema cerebral que corresponde al 21 % del total de pacientes, el mismo que fue disminuyendo progresivamente en el seguimiento hasta presentar edema cerebral solamente 2 pacientes a los 30 meses postradiaicón.

En el análisis se encontró una relación directa entre el volumen del cavernoma, el volumen total de hemosiderina con el desarrollo del edema cerebral, así mismo en la medición del tono de grises se observó que ha menor tono de grises mayor edema cerebral y se corresponde con la cantidad de hemosiderina.

En el análisis de regresión lineal se encontró que hubo una concordancia significativa en la medición del volumen de hemosiderina tanto intra como interobservador en H1, sin embargo esta concordancia no se dio en forma significativa al medir el volumen H2 tanto intra como interobservador.

Discusión:

En nuestro estudio de los 29 pacientes que se incluyeron en el estudio el 24 % (7 pacientes), fueron del sexo femenino y el 76 % (22 pacientes) fueron del sexo masculino., lo que difiere de la literatura donde la proporción hombre, mujer es 1.1/1 (Curling OD Jr, 1991).

La localización de las lesiones fueron el 35 % frontal, 29 % parietal, 11 % temporal, 10 % insular, 8 % en el tallo cerebral, 7 % otras localizaciones, los resultados concuerdan con la literatura donde la mayor proporción son de localización Supratentorial en el 72 al 92 % y en menor proporción infratentorial 8 al 16 %(Zabramski J, 1994; Curling OD Jr, 1991),

La presentación más frecuente encontrada fue la hemorragia en el 41 % y 34 % epilepsia, 24 % otras manifestaciones. En la literatura se encuentra que la sintomatología más frecuentes es la epilepsia entre el 6 y 60.5 % (Kondziolka D, 825-831, 1995; Regis J, 2000; Casazza M, 1996; Maraire JN, 1995; Zabramski J, 1994; Curling OD Jr, 1991; Porter PJ, 1997; Kondziolka D, 820-824, 1995; Maiuri F, 2006).

El volumen de H1 fue de 0.5 cm con un rango que va desde 0.07 a 3 cm, el volumen de H2 fue de 1 cm con rango de 0.05 a 5.4.

Las dosis usadas en promedio fueron de 16 Gy con rangos que van de 8 a 20 Gy, es la dosis recomendada en la literatura para evitar las probables complicaciones (Kim MS, 2005, Liscak R, 2005) Y el 21 % de los pacientes presentaron edema cerebral que se correlaciona con el 19 % encontrado en la literatura (Barker F, 1998).

X. CONCLUSIONES:

- La hemosiderina dentro del cavernoma como medida volumétrica está relacionada con el edema cerebral inducido por radiocirugía con una excelente concordancia inter e intraobservador.

- El promedio de tono de grises dentro del AC está relacionado con el edema inducido por radiación en los pacientes con AC tratados con radiocirugía.

- El tratamiento con radiocirugía de los AC puede producir un razonable porcentaje de morbilidad, la misma que puede ser reducida usando una dosis marginal baja de radiación.

- Para el apropiado uso de esta modalidad de tratamiento se debe tener una cuidadosa selección del paciente a tratar.

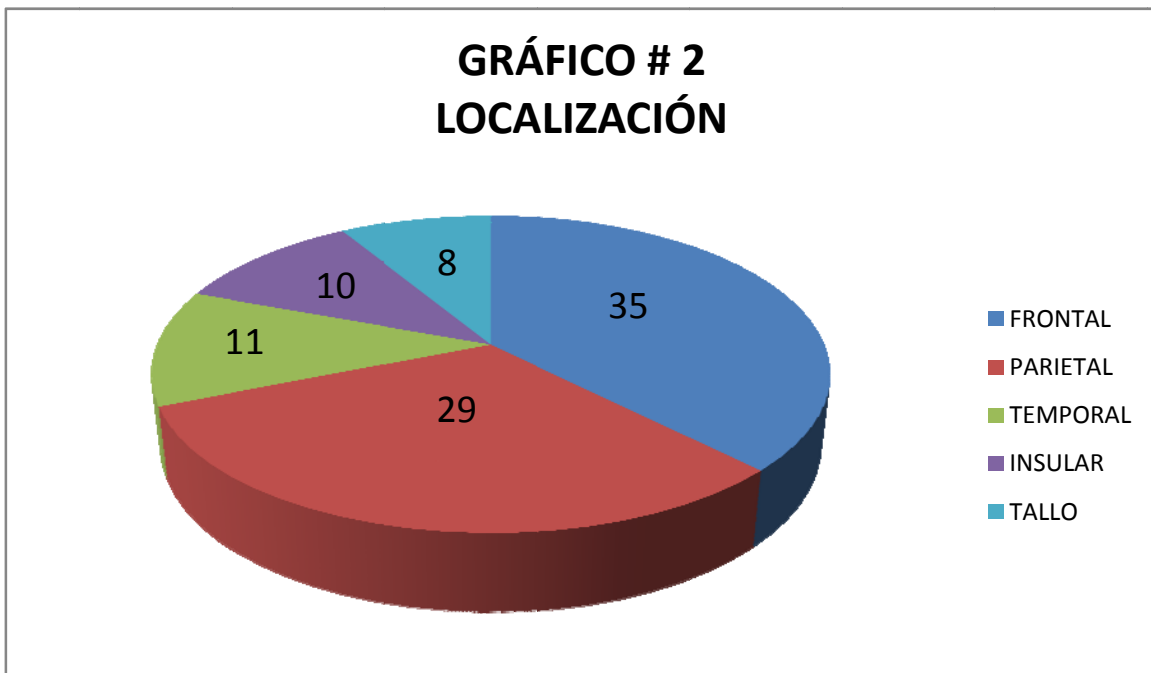
XI. GRÁFICOS DE RESULTADOS.

VARIABLE	MIN	MAX	PROMEDIO	DS
EDAD AÑOS	8	74	41	16
VOLUMEN AC	0.27	7.9	1.8	1.6
VOL H1	0.07	3.0	0.5	0.5
VOL H2	0.05	5.4	1.0	1.1
DOSIS Gy	8	20	16	3
GSM	47.8	163.8	89.5	29.4

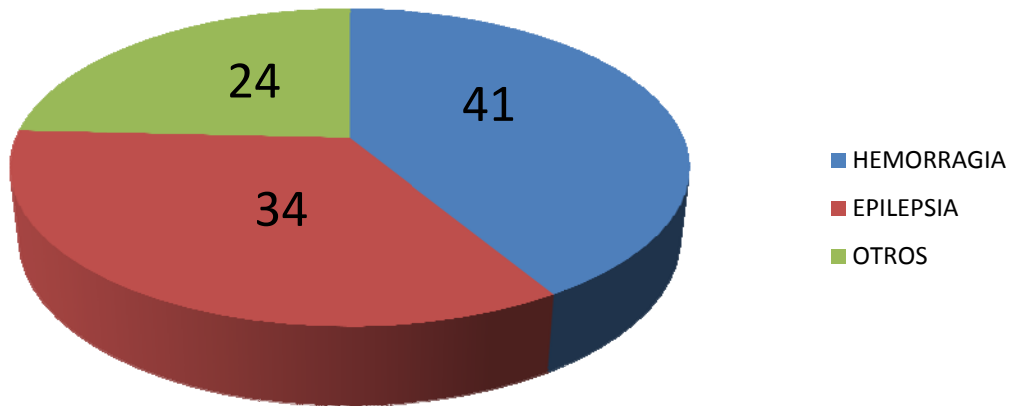
CUADRO # 1

GRÁFICOS DE RESULTADOS.

CUADRO # 1



**GRÁFICO # 3
PRESENTACIÓN CLÍNICA**



**GRÁFICO # 4
EDEMA CEREBRAL POSTRADIACIÓN**

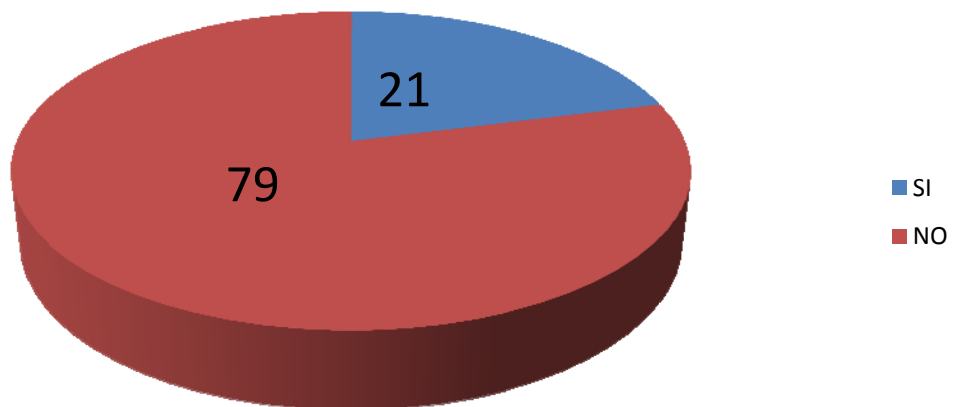
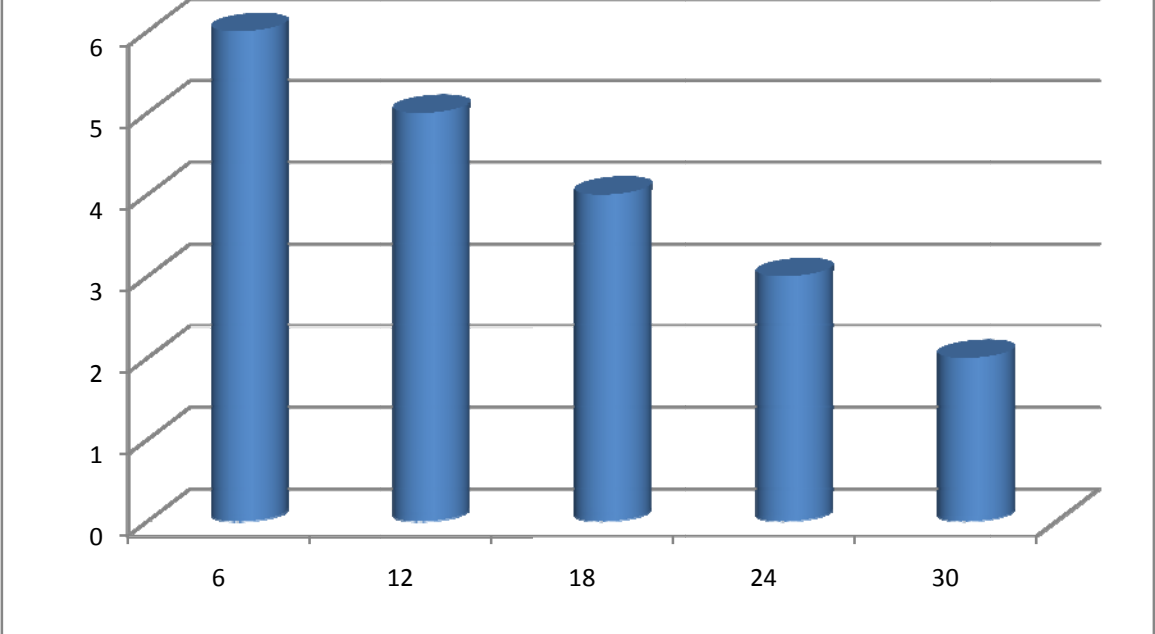


GRÁFICO # 5 PACIENTES CON EDEMA CEREBRAL



PACIENTES

MESES

GRÁFICO # 6

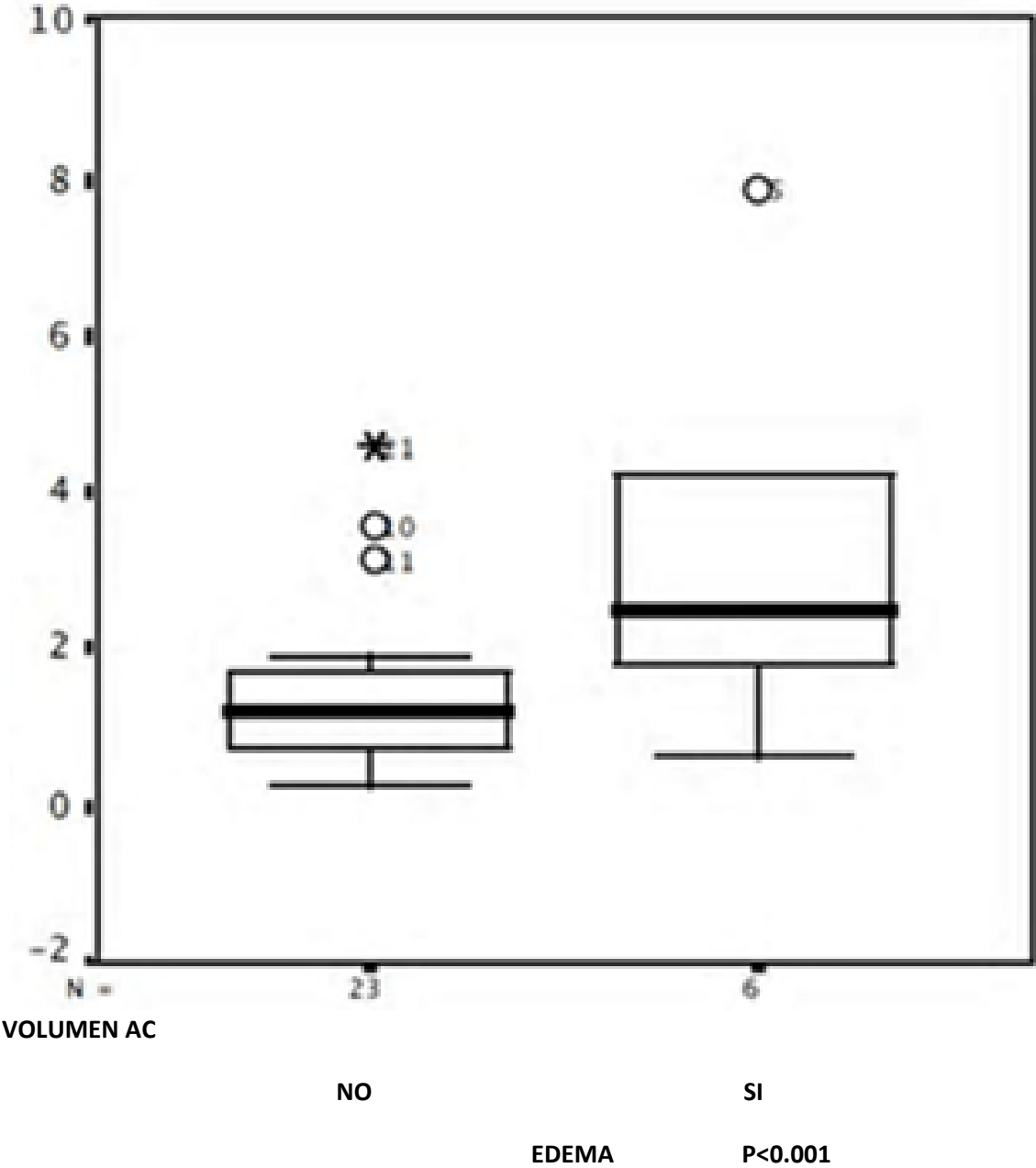
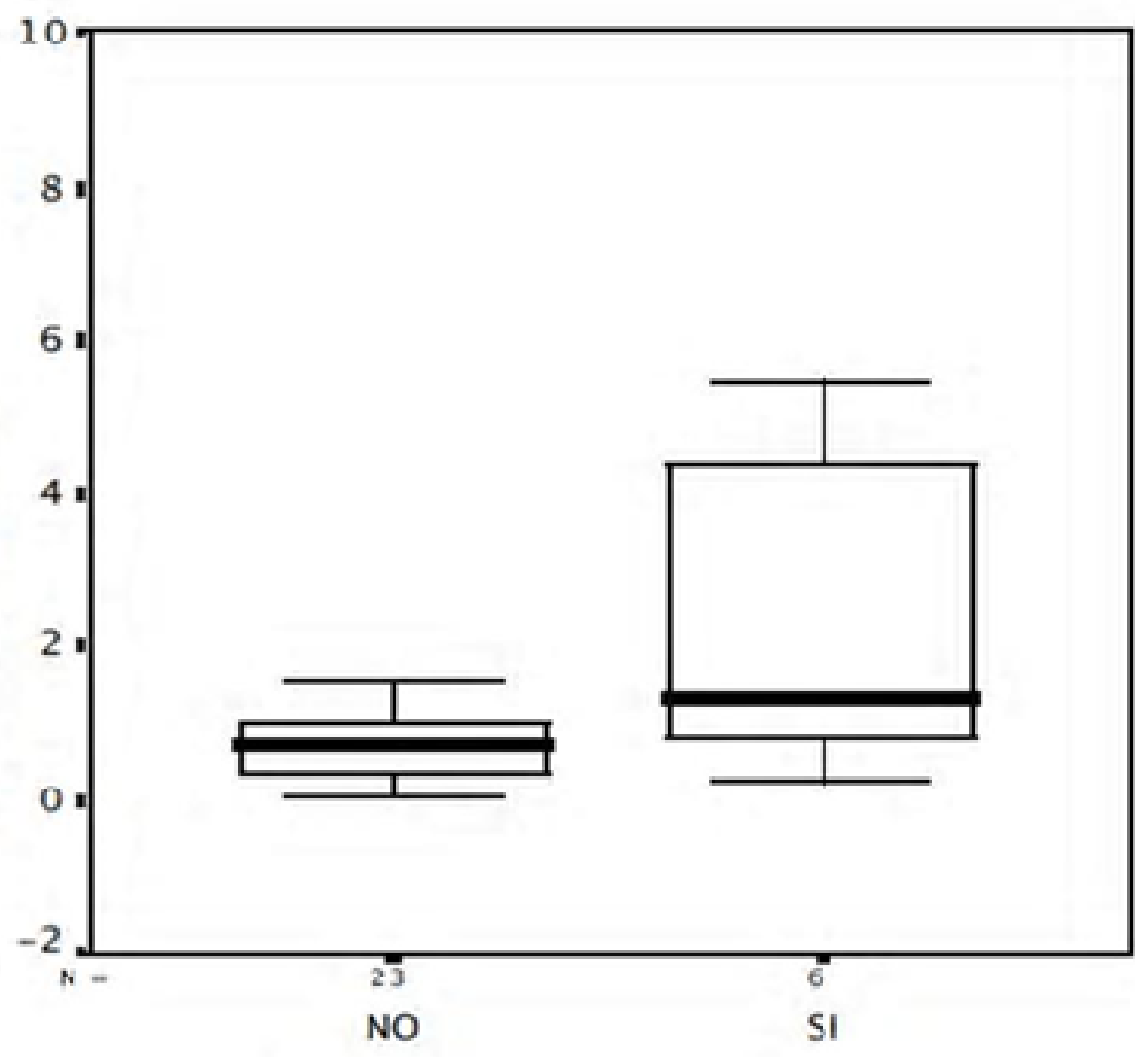


GRÁFICO # 7

TOTAL DE HEMOSIDERINA



EDEMA

P<0.05

GRÁFICO # 8

HEMOSIDERINA DENTRO DEL AC

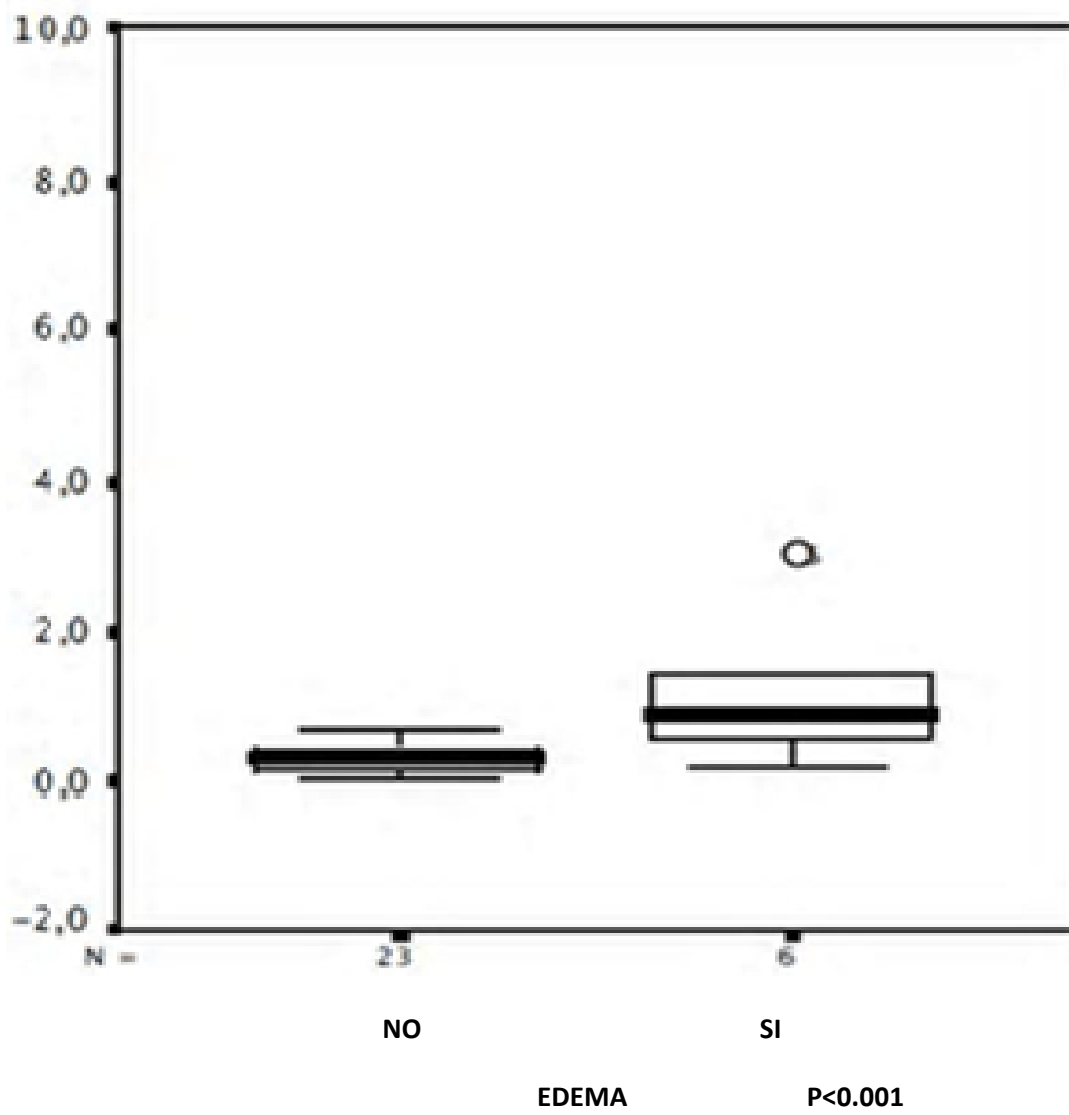


GRÁFICO # 9

ESCALA DE GRISES

BLANCO

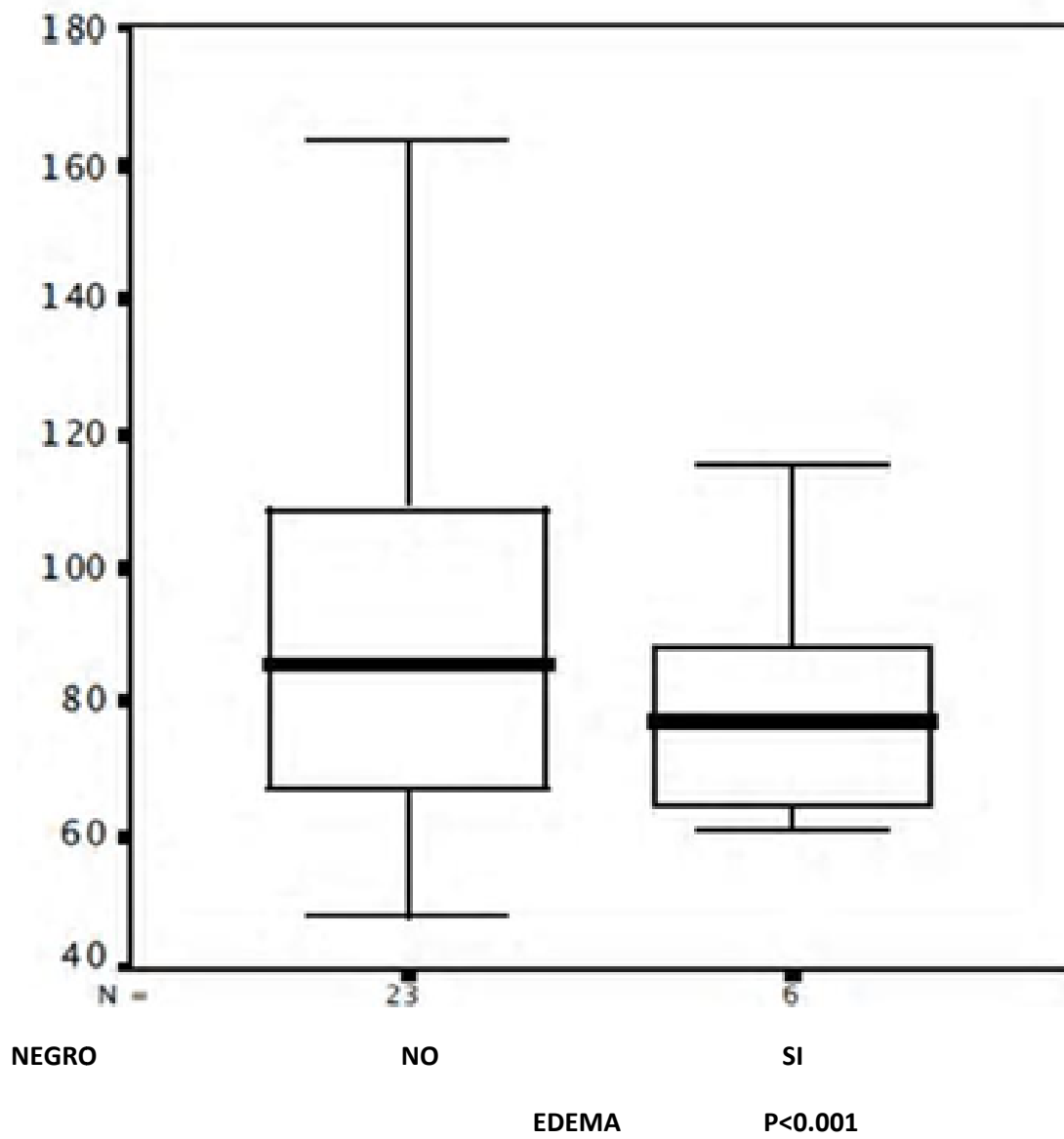
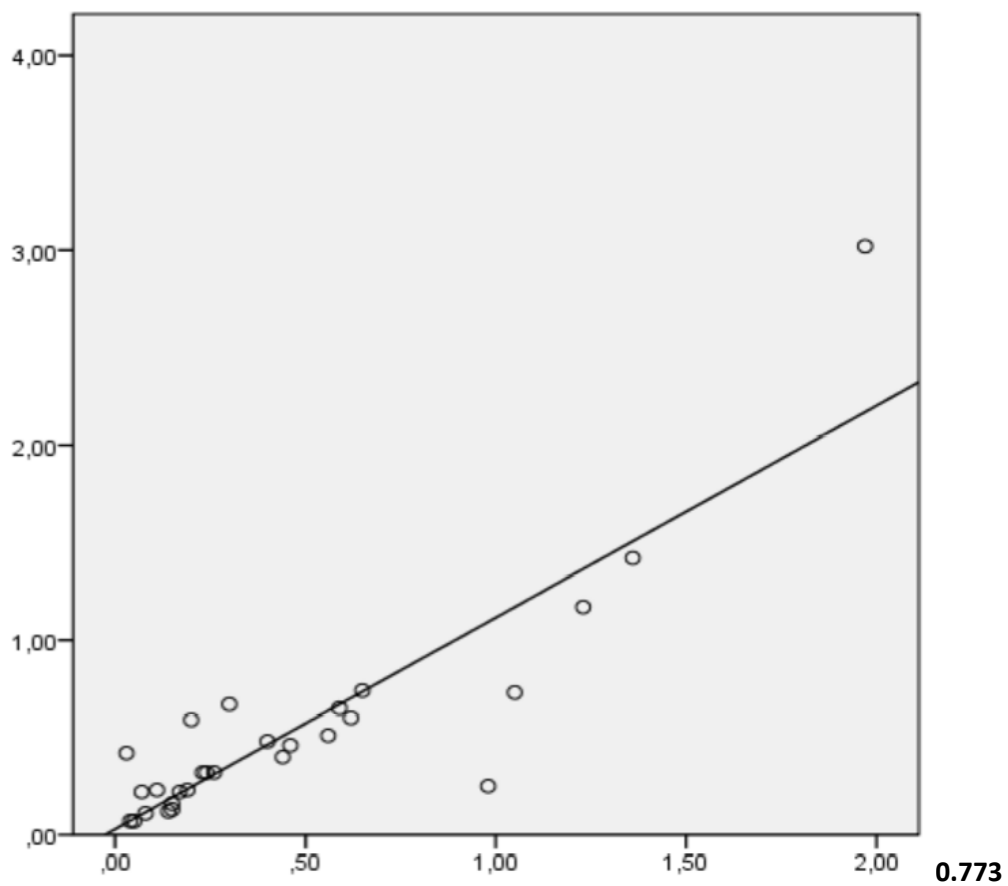


GRÁFICO # 10

VARIABLE INTEROBSERVADOR H1



VOLUMEN H1

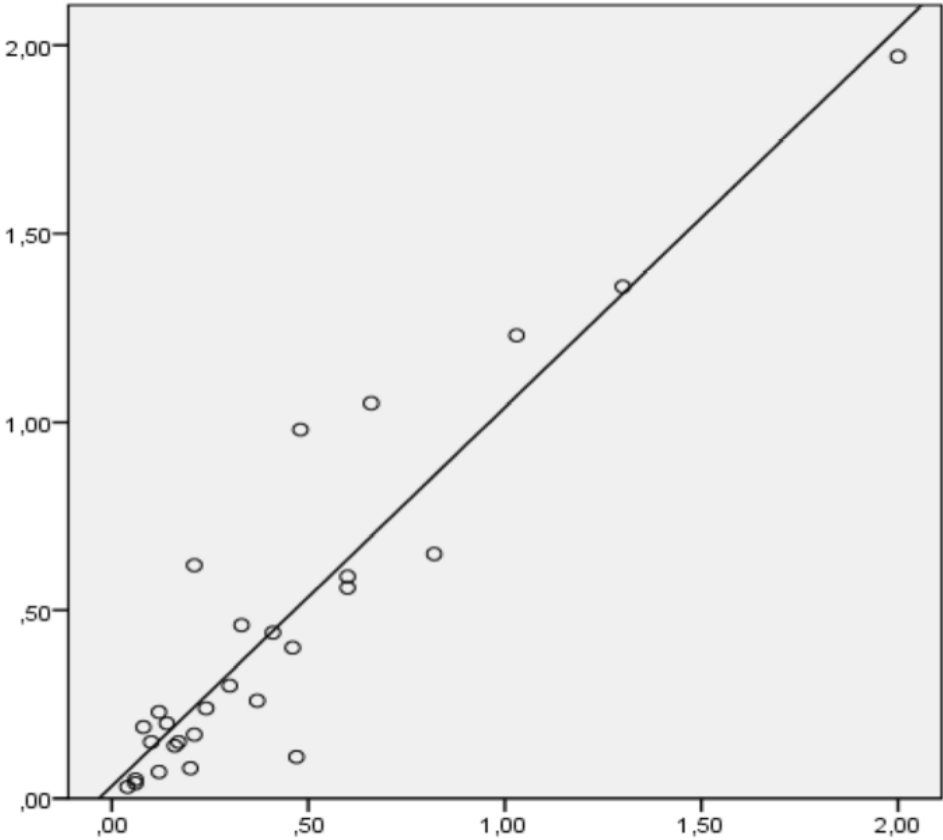
OBSERVADOR 1

VOLUMEN H1 OBSERVADOR 2

R=0.8 (P<0.001)

GRÁFICO # 11

VARIABLE INTRA OBSERVADOR H1



VOLUMEN H1

VOLUMEN H1 OBSERVADOR 1 2DA MEDICIÓN

OBSERVADOR 1

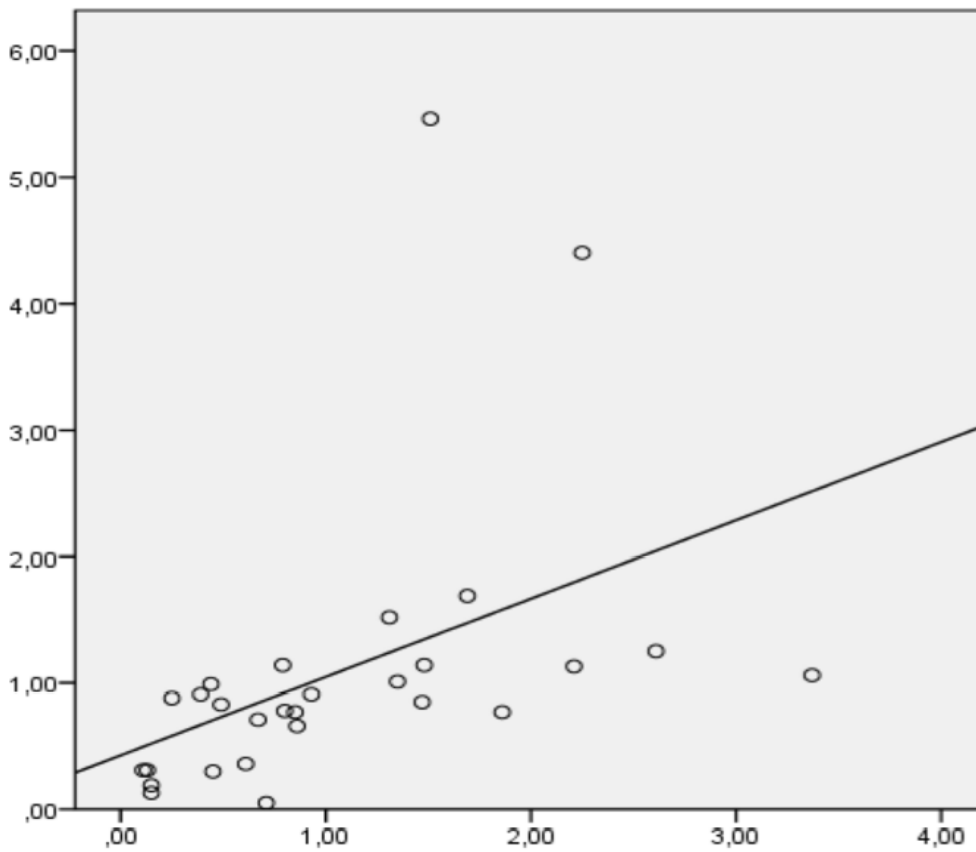
R= 0.9 (P<0.001)

GRÁFICO # 12

VARIABLE INTEROBSERVADOR H2

VOLUMEN H2

OBSERVADOR 1



VOLUMEN H2 OBSERVADOR 2

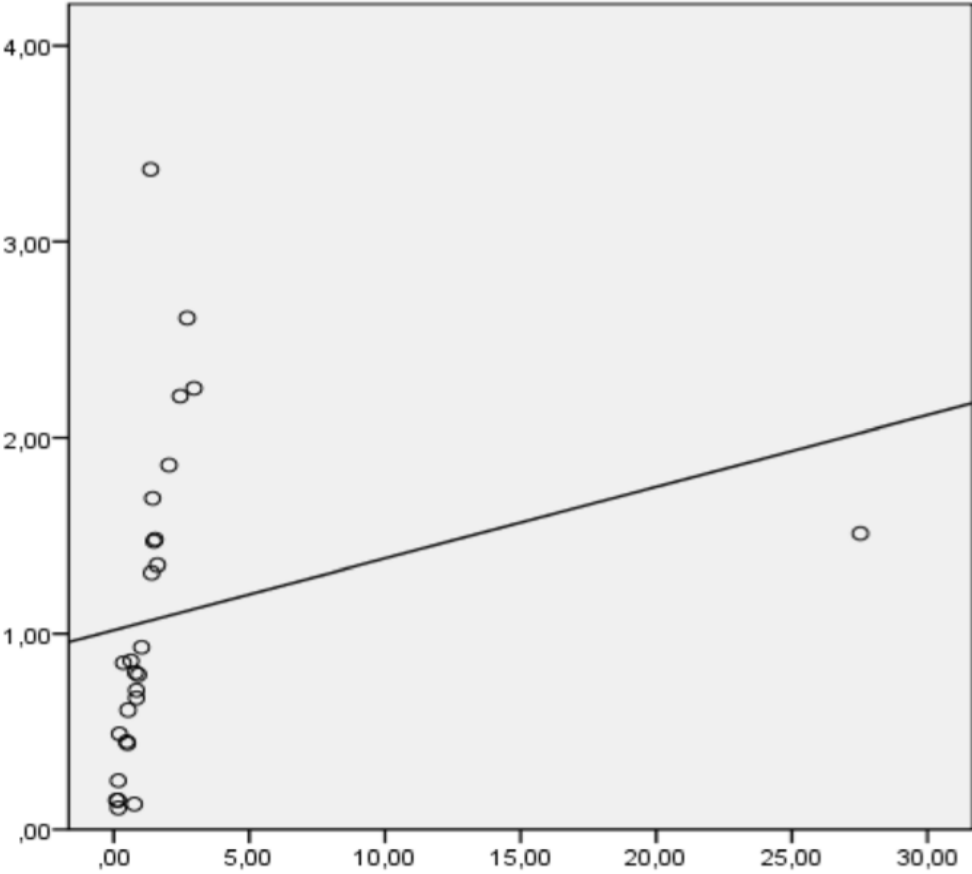
R=0.2 (P<0.001)

GRÁFICO # 13

VARIABLE INTRAOBSEVADOR H2

VOLUMEN H2

OBSERVADOR 1



VOLUMEN H2 OBSERVADOR 1 2DA MEDIDA

R=0.1 (P<0.001)

XII. REFERENCIAS

1. Russell DS: Pathology of tumours of the nervous system, ed 5 Baltimore: Williams and Wilkins, 1989.
2. Zabramski J, Wascher T, Spetzler R, Johnson B, Rigamonti D, Brown G: The natural history of familial cavernous malformations: results of an ongoing study. J neurosurg 80: 422-432, 1994.
3. McCormick WF: The pathology of vascular ("arteriovenous") malformations. Neurosurg 24: 807-816, 1966.
4. Houtteville JP (ed): Les cavernomas intra-cranians (Table Ronde). Neurochirurgie 35: 73-131, 1989.
5. Shenkar R, Shi C, Check IJ, Lipton HL, Awad IA: Concepts and Hypotheses: Inflammatory Hypothesis in the Pathogenesis of Cerebral Cavernous malformations. Neurosurgery 61: 693-703, 2007.
6. Gomori JM, Grossman RI, Goldberg HI, et al: Occult cerebral vascular malformations: high-field MR imaging. Radiology 158: 707-713, 1986.
7. Robinson JR Jr, Awad IA, Magdinec M, Parandi L: Factors predisposing to clinical disability in patients with cavernous malformations of the brain. Neurosurgery 32: 730-736, 1993.
8. Rothbart D, Awad IA, Lee J, Kim J, Harbaugh R, Criscuolo GR: Expression of angiogenic factors and structural proteins in central nervous system vascular malformations. Neurosurgery 38: 915-925, 1996.

9. Otten P, Pizzolato GP, Rilliet B, Berney J: 131 cases of cavernous angioma (cavernomas) of the CNS, discovered by retrospective analysis of 24,535 autopsies in [French].
Neurochirurgie 35: 82-83, 128-131, 1989.
10. Robinson JR, Awad IA, Little JR: Natural history of the cavernous angioma. J Neurosurg 75: 709-714, 1991.
11. Curling OD Jr, Kelly D Jr, Eldster A, Craven T: An analysis of the natural history of cavernous angiomas. J Neurosurg 75: 702-708, 1991.
12. Rigamonti D, Hadley MN, Drayer BP, et al: cerebral cavernous malformations: Incidence and familial occurrence. N England J Med 319: 343-347, 1988.
13. Porter PJ, Willinsky R, Harper W, Wallace C: Cerebral cavernous malformations: natural history and prognosis after clinical deterioration with or without hemorrhage. J Neurosurg 87:190-197, 1997.
14. Kondziolka D, Lunsford LD, Kestle JR: The natural history of cerebral cavernous malformations. J Neurosurg 83: 820-824, 1995.
15. Mariuri F, Capabianca P, Gangemi M, De Caro M, Esposito F, Pettinato G, Divitiis O, Mignogna Ch, Strazzullo V, Divitiis E: Clinical progression and familial occurrence of cerebral cavernous angiomas: the role of angiogenic and growth factors. Neurosurg Focus 21 (1): E3, 2006.
16. Maraire JN, Awad IA: Intracranial cavernous malformations: Lesion behavior and management strategies. Neurosurgery 37: 591-605, 1995.
17. Robinson JR Jr, Awad IA, Masaryk TJ, Estes ML: Pathological heterogeneity of angiographically occult vascular malformations of the brain. Neurosurgery 33: 547-555, 1993

18. Kondziolka D, Lunsford LD, et al: Reduction of hemorrhage risk after stereotactic radiosurgery for cavernous malformations. *J Neurosurg* 83(5):825-831, 1995.
19. Regis J, Bartolomei F, Yoshihisa K, Kobayashi T, Vladyka V, Liscak R, Foster D, Kemeny A, Schröttner O, Pendl G: Radiosurgery for epilepsy associated with cavernous malformations: Retrospective study in 49 patients. *Neurosurgery* 47 (5):1091-1097, 2000.
20. Casazza M, Broggi G, et al: Supratentorial cavernous angiomas and epileptic seizures: preoperative course and postoperative outcome. *Neurosurgery* 39 (1): 26 – 32, 1996.
21. Labauge P, Brunereau L, Laberge S, Houtteville JP: Prospective follow-up of 33 asymptomatic patients with familial cerebral cavernous malformations. *Neurology* 27: 1825-1828, 2001.
22. Rigamonti D, Drayer B, Johnson PC, Hadley MN, Zabramski J, Spetzler R: The MRI appearance of cavernous malformations (angiomas). *J Neurosurg* 67: 518-524, 1987.
23. Rigamonti D, Johnson PC, Spetzler RF, Hadley MN, Drayer BP: Cavernous malformations and capillary telangiectasia: A spectrum within a single pathological entity. *Neurosurgery* 28: 60-64, 1991.
24. Steinberg GK, Chang S, Gerwitz RJ, Lopez J: Microsurgical Resection of Brainstem, Thalamic, and Basal Ganglia Angiographically Occult Vascular Malformations (Clinical Studies). *Neurosurgery* 46: 260-270, 2000.
25. Baumann CR, Schuknecht B, Lo Russo G, Cossu M, Citterio A, Andermann F, Siegel AM, Seizure Outcome after Resection of Cavernous Malformations is Better When Surrounding Hemosiderin-stained Brain Also Is Removed. *Epilepsia* 47: 563-666, 2006.
26. Kondziolka D, Lunsford D, Coffey RJ, Bissonette DJ, Flinkinger JC: Stereotactic radiosurgery of angiographically occult vascular malformations: indications and preliminary experience. *Neurosurgery* 27: 892-900, 1990.

27. Steinberg GK, Levy RP, Fabrikant JI, Frankel KA, Philips MH, Marks MP: Stereotactic helium ion Bragg peak radiosurgery for angiographically occult intracranial vascular malformations. *Stereotact Funct Neurosurg* 57: 64-71, 1991.
28. Huang YC, Tseng CK, Chang CN, Wei KC, Liao CC, Hsu PW: LINAC radiosurgery for intracranial cavernous malformations: 10 years experience. *Clin Neurol Neurosurg* 108: 750-756, 2006.
29. Acciarri N, Giulioni M, et al Surgical management of cerebral cavernous angiomas causing epilepsy. *J Neurosurg Sci* 39 (1):13-20, 1995.
30. Klim MS, Pyo SY, et al Gamma Knife surgery for intracranial cavernous hemangioma. *J Neurosurg* 102 (suppl):102-6, 2005.
31. Shih YH, Pan DH. Management of Supratentorial cavernous malformations: craniotomy versus gamma Knife radiosurgery. *Clin Neurol Neurosurg* 107(2): 108-112, 2005.
32. Cappabianca P, Alfieri A, Maiuri F, Mariniello G, Cirillo S, de Divitis E: Supratentorial cavernous malformations and epilepsy: seizure outcome after lesionectomy on series of 35 patients. *Clin Neurol Neurosurg* 99: 179-183, 1997.
33. Cohen DS, Zubay GP, Goodman RR: Seizure outcome after lesionectomy for cavernous malformations. *J Neurosurg* 83: 237-242, 1995.
34. Folkersma H, Mooij JJ: Follow-up of 13 patients with surgical treatment of cerebral cavernous malformations : effect on epilepsy and patient disability. *Clin Neurol Neurosurg* 103: 67-71, 2001.
35. Paolini S, Morace R, Di Gennaro G, Picardi A, Grammaldo L, Meldolesi G, Quarato P, Raco A, Esposito V: Drug resistant temporal lobe epilepsy due to cavernous malformations. *Neurosurg Focus* 21 (1):E8, 2006.

36. Awad I, Jabbour P: Cerebral cavernous malformations and epilepsy. *Neurosurg Focus* 21 (1): E7, 2006.
37. D'Angelo V, De Bonis C, Amoroso R, Cali A, D'Agruma L, Guarnieri V, Muscarella L, Zelante L, Bisceglia M, Scarabino T, Catapano D: Supratentorial cerebral cavernous malformations: clinical, surgical, and genetic involvement. *Neurosurg Focus* 21 (1):E9, 2006.
38. Porter RW, Detwiler PW, et al: Cavernous malformations of the brainstem: experience with 100 patients. *J Neurosurg* 90 (1): 50-58, 1999.
39. Kim DG, Choe WJ, Paek SH, Chung HT, Kim IH, Han DH: Radiosurgery of intracranial cavernous malformations. *Acta Neurochir (Wien)* 144: 869-878, 2002.
40. Seo Y, Fukuoka S, Takanashi M, Nakagawara J, Suematsu, Nakamura J, Nagashima K: Gamma Knife radiosurgery for angiographically occult vascular malformations. *Stereotact Funct Neurosurg* 64 [suppl] 1: 98-109, 1994.
41. Karlsson B, Kihlstrom L, Lindquist C, Ericson K, Steiner L: Radiosurgery for cavernous malformations. *J Neurosurg* 88: 293-297, 1998.
42. Moreno S, Moreno I, Gutierrez G, Lárraga J, Suárez J, González C, Zorro O, García O, Hernández M, Ballesteros P, Celis M: Cavernomas tratados con radiocirugía con acelerador lineal en el INNN: resultados preliminares de la respuesta volumétrica. *Arch Neurocién (Mex)* Vol 13, No 1: 8-12, 2008.
43. Pollock BE, Garces YI, Stafford SL, Foote RL, Schomberg PJ, Link MJ: Stereotactic radiosurgery for cavernous malformations. *J Neurosurg* 93: 9987-9991, 2000.
44. Tsien C, Souhami L, et al: Stereotactic radiosurgery in the management of angiographically occult vascular malformations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 50 (1): 133-138, 2001.

45. Liu KD, Chung W, Wu H, Shiao Ch, Wang L, Guo W, Pan D: Gamma Knife surgery for cavernous hemangiomas: an analysis of 125 patients. *J Neurosurg (Suppl)* 102: 81-86, 2005.
46. Kim MS, Pyo SY, et al: Gamma Knife surgery for intracranial cavernous hemangiomas. *J Neurosurg* 102 (Suppl): 102-106, 2005.
47. Barker FG, Amin-Hanjani S, Butler WE, Lyons S, Ogilvy CS, Loeffler JS, Chapman PH: Complication Rates after Radiosurgery for Cavernous Malformations. *Neurosurgery* 43: 670, 1998.
48. Liscak R, Vladyka V, et al. Gamma Knife surgery of brain cavernous hemangiomas. *J Neurosurg* 102 (suppl)207-13, 2005.
49. Kida Y, Kobayashi T, et al: Treatment of symptomatic AOVMS with radiosurgery, *Acta Neurochir Suppl* 63: 68-72, 1995.
50. Stea RA, Schicker L, et al: Stereotactic linear radiosurgery for cavernous angiomas. *Stereotact Funct Neurosurg* 63 (1-4): 255-264, 1994.
51. Duma CM, Lundsford D, Kondziolka D, Bissonette DJ, Somaza S, Flickinger JC: Radiosurgery for vascular malformations of the brain stem. *Acta Neurochir* 58: 92-97, 1993.
52. Amin-Hanjani S, Ogilvy CS, Candida GJ, Lyons S, Chapman PH: Stereotactic radiosurgery for cavernous malformations: Kjellberg's experience with proton beam therapy in 98 cases at the Harvard cyclotron. *Neurosurgery* 42: 1229-1236, 1998.
53. Weil S, Tew JM Jr, Steiner L: Comparison of the radiosurgery and microsurgery for treatment of cavernous malformations of the brain stem. *J Neurosurg* 72: 336 A, 1990.
54. Perks GJ, Plowman PN: Stereotactic radiosurgery XIV: the role of haemosiderin "ring" in the development of adverse reactions following radiosurgery for intracranial cavernous malformations: a sustainable hypothesis. *Br J Neurosurg* 16: 385-391, 2002.

55. Osaki M, Kawabata T, Awai M: Iron release from haemosiderin and production of iron catalysed hydroxyl radicals in vitro. *Biochem J* 250: 589-595, 1988.
56. Clatterbuck RE, Mariarity JL, Elmaci I, Lee RR, Breiter SN, Rigamonti D: Dynamic nature of cavernous malformations: a prospective magnetic resonance imaging study with volumetric analysis. *J Neurosurg* 93: 981-986, 2000.
57. Kyung-Jin L, Won-II J, Hyung-Kyun R, Hae-Kwan P, Jung-Ki C, Yong-Kil H, Chun-Keun P: Peritumoral brain edema in meningiomas: correlations between magnetic resonance imaging, angiography, and pathology. *Sur Neurol* 69: 350-355, 2008.