

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI  
HOSPITAL DE ONCOLOGIA  
SERVICIO DE RADIOTERAPIA

---

---

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA-POSGRADO



TÉSIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE RADIOONCÓLOGO

Respuesta y oclusión de malformaciones arteriovenosas cerebrales de  
pacientes tratados con SRS con la plataforma de Cyber Knife,  
experiencia del Hospital de Oncología CMN SIGLO XXI.

PRESENTA:

**Tesista:** Regina Pantoja López  
RESIDENTE DE RADIO-ONCOLOGIA

**ASESOR RESPONSABLE:** DR JESÚS ARMANDO FELIX LEYVA

---

---

CIUDAD DE MÉXICO, ENERO 2016



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.





**Dirección de Prestaciones Médicas**  
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud  
Coordinación de Investigación en Salud



"2015, Año del Generalísimo José María Morelos y Pavón".

**Dictamen de Autorizado**

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3602  
HOSPITAL DE ONCOLOGIA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, D.F. SUR

FECHA 04/12/2015

**DR. JESUS ARMANDO FELIX LEYVA**

**P R E S E N T E**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**Respuesta y oclusion de malformaciones arteriovenosas cerebrales de pacientes tratados con SRS con la plataforma de Cyber Knife, experiencia del Hospital de Oncologia CMN SIGLO XXI**

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2015-3602-28

ATENTAMENTE

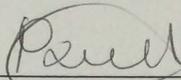
  
**DR.(A). PEDRO ESCUDERO DE LOS RÍOS**

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3602

**IMSS**

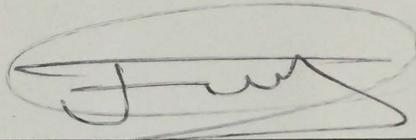
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

FIRMAS



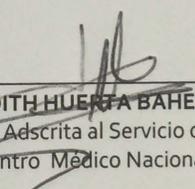
**REGINA PANTOJA LÓPEZ**

Médico Residente de Radio Oncología. Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI



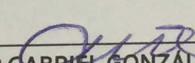
**DR. JESÚS ARMANDO FELIX LEYVA**

Medico Adscrito al Servicio de Radiocirugía Robótica del Hospital de Oncología de Centro Médico Nacional Siglo XXI



**DRA JUDITH HUEHCA BAHENA**

Profesora Titular del curso de Radiooncología/ Adscrita al Servicio de Radiocirugia Robótica del Hospital de Oncología de Centro Médico Nacional Siglo XX



**DR GABRIEL GONZÁLEZ ÁVILA**

Jefe de Educación e Investigación en Salud  
Hospital de Oncología CMN Siglo XXI



**IMSS**

**CENTRO MEDICO NACIONAL  
HOSPITAL DE ONCOLOGIA  
ENSEÑANZA E INVESTIGACION**

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
SUBDIRECCIÓN GENERAL MÉDICA  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

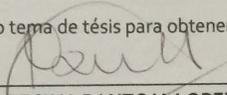
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO  
PROGRAMAS DE POSGRADO

TITULO:

**"Respuesta y oclusión de malformaciones arteriovenosas cerebrales de pacientes tratados con SRS con la plataforma de Cyber Knife, experiencia del Hospital de Oncología CMN SIGLO XXI"**

Que presenta como tema de tesis para obtener la Especialidad de Radio-Oncología.

TESISTA:

  
DRA. REGINA PANTOJA LOPEZ

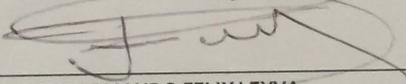
Matrícula 98374587

Médico Residente de Radio Oncología. Hospital de  
Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Tel: 5561569046

Correo electrónico: regina\_pantoja@yahoo.com.mx

ASESORES

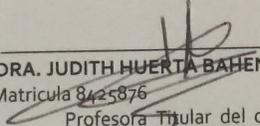
  
DR. JESUS ARMANDO FELIX LEYVA

Matricula 10549161

Medico Adscrito al Servicio de Radiocirugia Robótica del Hospital de  
Oncología de Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Tel (55) 5627 6900, EXT 22624

Correo electrónico: armandofelix@me.com

  
DRA. JUDITH HUERTA BAHENA

Matricula 8425876

Profesora Titular del curso de Radiooncología/ Adscrita al Servicio de  
Radiocirugia Robótica del Hospital de Oncología de Centro Médico  
Nacional Siglo XXI.

Tel (55) 5627 6900, EXT 22624

Correo electrónico: judithhuerta4@gmail.com

### **Dedicatoria y agradecimientos:**

Este trabajo de tesis va dedicado a mis Padres, Esposo e hijos, que han sido mi mayor apoyo en esta larga carrera, así mismo agradezco a mis maestros en especial al Dr. Jesus Armando Felix Leyva y a la Dra Judith Huerta Bahena por su valioso apoyo en la elaboración de este proyecto.

## INDICE

I.	ABREVIATURAS.....	9
II.	RESUMEN.....	10
III.	INTRODUCCION.....	12
IV.	MARCO TEORICO.....	15
V.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	21
VI.	JUSTIFICACIÓN.....	22
VII.	OBJETIVOS.....	23
	a. OBJETIVO PRIMARIO	
	b. OBJETIVO SECUNDARIO	
VIII.	MATERIALES Y MÉTODOS.....	24
IX.	DISEÑO Y UNIVERSO DEL ESTUDIO.....	24
X.	METODOLOGÍA.....	25
	a. POBLACIÓN DE ESTUDIO	
	i. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	
	ii. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	
	b. TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS (DESARROLLO GENERAL DEL ESTUDIO)	
XI.	RESULTADOS.....	30
XII.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	43
XIII.	DISCUSIÓN.....	44

XIV.	CONCLUSIONES.....	45
XV.	CRONOGRAMA.....	47
XVI.	HOJA DE RECOLECCION DE DATOS.....	48
XVII.	ANEXOS.....	48
XVIII.	BIBLIOGRAFIA.....	52

## ABREVIATURAS

MAV's: Malformacion arteriovenosa

CK: Cyber Knife

SRS:Radiocirugia estereotactica

RTEF: Radioterapia Externa Fraccionada

LINAC: Acelerador lineal

RMN: Resonancia Magnetica

## RESUMEN

Las MAV's constituyen una anomalía congénita vascular en el tejido cerebral, relativamente rara. Se componen de conexiones complejas entre vasos arteriales y venosos que yacen en un lecho capilar. Las arterias tienen una pared muscular muy delgada, en cambio las venas de drenaje se encuentran a menudo dilatadas y tortuosas debido a la alta velocidad del flujo sanguíneo a través de la fistula. De acuerdo a la literatura no se han asociado factores genéticos, demográficos o ambientales para su desarrollo. Se estima que entre 10 000 a 12 000 pacientes son diagnosticados cada año en los Estados Unidos. <sup>1</sup>

Afecta a ambos sexos por igual. A pesar de su origen congénito, la presentación clínica más comúnmente ocurre en adultos jóvenes de 20-40 años. La hemorragia cerebral o crisis convulsivas como eventos espontáneos puede ocurrir en niños o adultos mayores de 40 años. <sup>1</sup>

Los síntomas de presentación son variados como hemorragia cerebral, cefalea, crisis convulsivas o déficit neurológico progresivo. El riesgo global de hemorragia de una MAV en pacientes con diagnóstico conocido es de 2-4 % anual y después de haberse presentado ya un episodio de sangrado, existe un riesgo de 15-20% de resangrado después del primer año.<sup>2</sup> La mortalidad asociada es de 1% anual acumulable.<sup>2</sup> Además de mencionar los otros síntomas de presentación como cefalea en el 10-50% de los pacientes y las crisis convulsivas en el 25-50% de los pacientes.

El diagnóstico de las MAV's cerebrales se realiza por medio de estudios de imagen como son la RMN de encéfalo y la angiografía.

El tratamiento de las malformaciones arteriovenosas es multidisciplinario debido a su complejidad, dada por diversos factores.

El objetivo de los tratamientos es la obliteración de la malformación y por lo tanto mejorar la calidad de vida de los pacientes controlando los síntomas asociados a la localización de la MAVy el riesgo de resangrado.

La radiocirugía estereotáxica se considera una opción de tratamiento para pacientes con MAV's cerebrales irresecables, tomando en cuenta ciertos factores dependiente de la MAV como tal y otros del paciente.<sup>3</sup>

El presente estudio pretende evaluar la respuesta de las MAV's cerebrales al tratamiento con SRS o Hipofraccionamiento de los pacientes de la unidad de Radiocirugia del Hospital de Oncología de CMN Siglo XXI, ya que la evidencia que existe a nivel mundial es muy importante y se ha demostrado la efectividad de este tratamiento como unica modalidad o combinado obteniendo porcentajes de obliteracion de hasta 96% en algunas series.

## INTRODUCCIÓN

Las malformaciones arteriovenosas cerebrales son conexiones vasculares anómalas, se considera que su naturaleza es congénita, por errores en la morfogénesis vascular, originados por disfunción del proceso embrionario de maduración capilar; se caracterizan por presentar alteración de la angiogénesis y un remodelamiento vascular continuo.<sup>4</sup>

Tienen una baja incidencia y su pico de edad de presentación es de los 20-40 años.

Las MAVs tienden a localizarse en zonas de circulación limítrofe con aferencias provenientes de ramas distales de las arterias cerebrales o cerebelosas y se distribuyen por igual en los hemisferios derecho e izquierdo.

Aproximadamente 90% de las MAVs son supratentoriales, 10 % infratentoriales y en general 15 % son de localización profunda, es decir se localizan en ganglios basales, tálamo, tallo cerebral o intraventriculares.<sup>5-6</sup>

Existen diferentes clasificaciones, la mas conocida es la clasificación de Mc Cormick que consiste en una clasificacion histopatologica e incluye:<sup>7</sup>

- ✓ Malformaciones arteriovenosas propiamente dichas
- ✓ Mixtas.
- ✓ Angiomas cavernosos.
- ✓ Malformaciones venosas
- ✓ Telangiectasias capilares.
- ✓ Transicionales.

Las MAVS propiamente dichas constituyen la segunda variedad mas

común y mas conocida, estas afectan a vasos del espacio subaracnoideo que se extiende al parénquima encefálico o pueden aparecer en el interior del mismo y consisten en un grupo anómalo de vasos que se conforman en un nido, los vasos arteriales que lo forman drenan directamente a las vénulas o venas estando ausente el lecho capilar.

La MAV se conforma del nido, que se considera el epicentro de la misma, algunas MAVs presentan un nido único y aquellas que tienen mas de uno, su drenaje venoso puede ser superficial o profundo y puede envolver una única o múltiples venas en dependencia de la angioarquitectura.

Es importante mencionar que la mayoría de las MAVs permanecen asintomáticas, hasta la tercera década de la vida, algunos estudios señalan que a los 15 años de vida, el 80% de las MAVs se tornan sintomáticas.

A medida que pasa el tiempo, el tamaño y la complejidad de la MAV se incrementa debido a que las fuerzas hemodinámicas provocan dilatación de las arterias aferentes y en algunas ocasiones desarrollan aneurismas, además los vasos de drenaje con alto flujo y alta presión también se dilatan y engrosan. Así mismo puede haber formación de aneurismas en las MAVs, esto depende de los altos flujos y presiones en las formaciones vasculares.

Se mencionó la clasificación Histopatológica, pero existe otra clasificación mas utilizada que valora varios aspectos de la MAV y le otorga un grado, existen 5 grados. Esta clasificación es la de Spetzler Martin, es sencilla y muy reproducible pero se diseño para predecir el resultado del tratamiento microneuroquirurgico en las MAVs. <sup>8</sup>

Posteriormente Pollock en 1990 destaco que las complicaciones por radiocirugía son diferentes para las lesiones corticales que para las

profundas. Recalco que el diámetro mayor de una MAV no es reproducible cuando se calcula el volumen en  $\text{cm}^3$ . Esta clasificación de Pollock es útil para aquellos pacientes en quienes se realiza Radiocirugía.<sup>9, 10, 11</sup>

De forma general las MAVs permanecen asintomáticas hasta la segunda o tercera década de la vida, aproximadamente el 50% de las MAV debuta con sangrado confiriendo una mortalidad del 10 % con el primer episodio de sangrado. La probabilidad de sangrado es el 3 % anual acumulativo. Y la probabilidad de resangrado es muy alta en los dos primeros años y depende también de la edad del paciente y varía de 5.8 a 53%.<sup>12, 13</sup>

Otros de los síntomas de presentación son las crisis convulsivas, afectan aproximadamente a 30-40% de los casos. La aparición de crisis convulsivas entre la segunda y cuarta década de la vida son sugestivas de MAV.<sup>13</sup>

El 30 % de los pacientes pueden referir cefalea en algún momento de la enfermedad.

Menos del 10% de los pacientes presentan datos de focalización neurológica.<sup>14</sup>

El diagnóstico de una MAV se basa en la historia clínica, una minuciosa exploración neurológica y el apoyo de estudios de imagen como la Tomografía y resonancia magnética cerebral.<sup>15,16</sup>

La angiografía cerebral es el patrón de referencia para el diagnóstico de estas alteraciones.

De acuerdo a la literatura, en la actualidad se diagnostican 2.5 veces más MAV no rotas que antes<sup>17</sup>, de ahí radica la importancia de su diagnóstico y opciones terapéuticas.

## MARCO TEÓRICO

El tratamiento de las MAV cerebrales se debe otorgar de forma multidisciplinaria, ya que los pacientes pueden manifestar diferentes síntomas asociados a la enfermedad de base y es por lo tanto importante tratar no solo la MAV sino también los efectos clínicos que produce en el paciente.

Existen diferentes opciones terapéuticas, entre ellas: Micro neurocirugía, Terapia Endovascular y Radiocirugía, todas estas con un solo objetivo: eliminar la malformación por completo. Además del tratamiento para el alivio de los síntomas de presentación inicial.

El elegir una modalidad de tratamiento u otra dependerá del grado de la MAV de acuerdo a la escala de SM.

AVMs	
<b>Surgery</b> Grade I, II Selected grade III Acute bleeding-any grade if surgery is needed	<b>Embolization</b> Grades IV, V, VI AV fistulas Aneurysms Improve symptoms Decrease volume?
<b>Radiosurgery</b>	
<u>Single dose</u> Grade I and II, VI Selected grade III Unruptured with Low risk factor for bleeding	<u>Hypofractions</u> <u>Staged?</u> Grade IV, V

Existe la hipótesis de que una malformación arteriovenosa parcialmente tratada o residual tiene mayores probabilidades de

ruptura. A nivel molecular, está demostrado que el tratamiento incompleto de una malformación arteriovenosa cerebral produce angiogénesis por aumento local del factor de crecimiento endotelial.<sup>18,19</sup>

La micro neurocirugía es el patrón de referencia para el tratamiento de una malformación arteriovenosa cerebral, según lo han demostrado los resultados de múltiples series de lesiones supratentoriales<sup>20,21</sup> e infratentoriales;<sup>22</sup> sin embargo, la micro neurocirugía se asocia con hospitalizaciones más prolongadas y mayores complicaciones.

Las malformaciones grado I y II son indicaciones de micro neurocirugía: ya que son pequeñas, de drenaje superficial y por lo general se localizan en áreas no elocuentes.<sup>23-24</sup>

La angioembolización de una malformación arteriovenosa cerebral por terapia endovascular consiste en ocluir las arterias aferentes con la inyección de materiales embolizantes como el N-butilcianoacrilato,<sup>25</sup> Onyx<sup>26</sup> o incluso con la colocación de coils.

El tratamiento curativo con angioembolización es posible solamente en 9.7 a 40% de los pacientes.<sup>27-28</sup> Se ha reportado que el uso de embolización previo a la radiocirugía disminuye la tasa de obliteración<sup>29</sup>

La Radiación ionizante es la propagación de energía por medio de ondas electromagnéticas o partículas que al interactuar con la materia tiene la capacidad de ionizarla y ocasionar efectos químicos y biológicos secundarios.<sup>30</sup>

El rol de la radioterapia estereotactica ha sido establecido para el tratamiento de varias lesiones y enfermedades tanto benignas como

malignas desde los años 60 cuando Larsson y Leksell comenzaron sus trabajos clínicos con el Gamma Knife, este dispositivo fue desarrollado para entregar altas dosis de radiación con gran precisión a blancos pequeños en el cerebro.<sup>31</sup>

Algunas décadas después, el advenimiento de los aceleradores lineales permitió su uso como dispositivos para entregar altas dosis de radiación en una sola fracción, lo que hoy se conoce como Radiocirugía<sup>32</sup>

La radiocirugía (que consiste en una sola fracción de radiación) es una técnica de tratamiento no invasiva y existe evidencia importante de su utilidad en MAVs. También existe la modalidad de tratamiento con hipo fraccionamiento (mas de una sesión de radiación con dosis altas), que se considera segura y efectiva para el tratamiento de MAVs gigantes.<sup>33</sup> Se ha mencionado que el uso de embolización previo a la radiocirugía puede modificar de forma desfavorable la respuesta a la radiación.

Es importante conocer la Radiobiología de las MAVs y de alguna forma predecir la respuesta que estas tendrán al tratamiento. Se sabe que las malformaciones arteriovenosas son tejido de respuesta tardía por lo que se dice que tiene un alfa-beta bajo.<sup>34</sup>

La radiación induce cambios vasculares dentro del sistema nervioso central que incluyen fibrosis perivascular, necrosis fibrinoide de la pared vascular, degeneración hialina, edema, telangiectasias, trombosis y hemorragia, estos cambios ocurren principalmente en la intima de vasos de mediano y pequeño calibre.

La Radiocirugía estereotactica cerebral involucra el uso de una fracción única de radiación para crear un respuesta radiobiológica deseada en un punto específico cerebral, con el mínimo de efectos

secundarios en las estructuras y tejidos alrededor del sitio tratado.

En el caso de tratamiento con SRS para MAV's, este consiste en la aplicación de una dosis alta de radiación exclusivamente en el nido de la MAV con lo que se promueve una proliferación endotelial que progresivamente ocluirá la malformación.<sup>35</sup> SRS es la única forma de garantizar que no habrá mas riesgo de resangrado.

Las principales formas de administrar la radiocirugía en la actualidad son por medio de un Acelerador lineal (LINAC) ya sea Novalis, Tomoterapia o Cyber Knife, con la cual contamos en nuestra unidad.

Es importante mencionar que todos estos equipos otorgan radiocirugía aunque el equipo sea diferente, el efecto y objetivo de tratamiento es el mismo.

El sistema Cyber Knife ha sido introducido como una técnica novedosa de tratamiento que otorga radiocirugía, se han reportado porcentajes de obliteración de hasta 95% con rangos desde 32-95% dos años después del tratamiento.<sup>36</sup>

Si bien se sabe que la SRS beneficia a pacientes con MAV's pequeñas y localizadas en sitios no elocuentes, también se ha usado en pacientes con MAV's grandes y en sitios elocuentes. Es bien conocido también que los niños responden mas rápido en cuanto a obliteración de la MAV que los adultos, esto debido a factores desconocidos. Se ha mencionado también periodos mas cortos de obliteración.

La dosis que se menciona es útil para causar obliteración se encuentra entre los 15 a 25 Gy, las ventajas de la SRS con Cyber Knife respecto de otras plataformas es que se obtiene excelente homogeneidad de la dosis prescrita, mejor conformalidad y cobertura del blanco a tratar,<sup>37</sup> otras ventajas y no menos importantes son la comodidad del paciente y que no requiere de la colocación de marco estereotaxico

para recibir el tratamiento.

Una vez tratado el paciente se inicia el seguimiento para valorar el porcentaje de oclusión, dicho seguimiento es a través de estudios de imagen como RMN y Angioresonancia cada 6 meses durante los primeros 3 años.

Una vez que se identifican datos de obliteración, se solicita una angiografía con sustracción digital para comprobar dicho resultado.

Existen datos de pacientes con seguimiento de 24 meses, el porcentaje de obliteración en estos pacientes fue significativamente mayor cuando la MAV estaba incluida en su totalidad en la curva de isodosis del 75% y cuando el diámetro máximo de la lesión era menor a 12 mm, así también influyen otros factores que como ya se ha mencionado previamente se desconocen de forma específica.

Existen algunos factores que han impactado de forma favorable o desfavorable en la respuesta al tratamiento, los más importantes son el volumen de la MAV y la localización de la misma.<sup>38</sup>

Algunas clasificaciones recientes tratan de tomar ventaja de otros factores como es la edad e incluirla como factor pronóstico de respuesta exitosa en pacientes tratados con radiocirugía.

Los trabajos iniciales con radiocirugía para MAV fueron limitados por su volumen, las unidades basadas en cobalto limitaban el tratamiento de lesiones con diámetro máximo de 3 cm, posteriormente esto fue desafiado y se comenzaron a tratar lesiones gigantes con radiocirugía con partículas pesadas (protones).<sup>39</sup>

Se han publicado resultados de series que han tratado MAV's pequeñas con un volumen promedio de 3.6 cc con porcentajes de obliteración de 80% a 2 años<sup>40</sup>

La localización de la MAV es importante y siempre debe tenerse en cuenta si se encuentra en área elocuente o no elocuente porque esto limitara el tamaño de la dosis a prescribir por riesgo de daño a estructuras adyacentes secundario a sangrado de la MAV o edema. Por ejemplo una MAV localizada en un área no elocuente bien puede tratarse con una dosis de 18 Gy, no así una localizada en área elocuente que solo recibiría 14 Gy.<sup>41</sup>

En cuanto a la dosis a utilizar, el desarrollo de una reacción de reparación de la microvasculatura del nido de la MAV dará como resultado final la obliteración de la MAV. Una dosis única es la mejor forma para alcanzar la obliteración completa de la MAV, la obliteración es directamente proporcional a la dosis prescrita<sup>42</sup> La dosis mas alta administrada de forma segura llevara a una tasa mas alta de obliteración en un periodo corto de tiempo, alcanzando la meta de tratamiento y disminución de los síntomas y hemorragia y por lo tanto un bajo riesgo de complicaciones. Este balance es el mayor desafío en el tratamiento con Radiocirugía.

Lesiones pequeñas (8.24 cc o 2.5 mm de diámetro), pueden ser tratadas de forma segura con 16 a 20 Gy para una obliteración de 90% a 3 años con complicaciones transitorias de 2%. Esto se alcanza con tratamientos altamente conformados y homogéneos. En el caso de MAV grandes y de localización vital, por ejemplo el tallo, la dosis de prescripción debe disminuirse o se puede considerar reirradiación a los 3 años después de la primera radiocirugía o considerar como otra opción el hipofraccionamiento ya que no se ha visto que aumente el riesgo de hemorragia durante el periodo de espera para la obliteración.<sup>43</sup>

Finalmente decir que el grado de obliteración de una MAV va de la mano con la dosis marginal, siendo 18 Gy estadísticamente significativo como predictor de obliteración completa del nido de la

MAV.

Cuando se usa hipo fraccionamiento para tratar MAV gigantes (mayores a 5 cm de diámetro) se ha visto que dosis de 30 Gy en 5 fracciones son efectivas y se espera ver una disminución de 50% en el volumen de la MAV por año.

Después de 3 años de forma general sea que el paciente haya recibido dosis única o hipo fraccionamiento, disminuye la respuesta al tratamiento al mínimo y puede considerarse re irradiar con dosis única o hipo fraccionamiento dependiendo del volumen de la lesión.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Gracias a los métodos de imagen realizados a los pacientes, se dice que ha aumentado 2.5 veces más el diagnóstico de malformaciones arteriovenosas cerebrales, lo que lleva a un reto terapéutico por la complejidad de estas lesiones. La Radiocirugía surge como un método de tratamiento no invasivo y novedoso con buenos resultados en la obliteración de las MAVs, en este centro de concentración se ofrece como opción terapéutica ya desde hace aproximadamente 3 años y surge la pregunta:

¿Cuál es la respuesta y obliteración de MAVs cerebrales en pacientes tratados con SRS o hipo fraccionamiento en la Unidad de Radiocirugía del Hospital de Oncología de Centro Medico Nacional Siglo XXI y que variables impactan para que se obtenga un resultado favorable?

## JUSTIFICACIÓN

Debido al aumento en la incidencia de este problema y a que la Radiocirugía se ha considerado una opción terapéutica alrededor del mundo, con resultados óptimos en pacientes con diagnóstico de MAVs, surge la inquietud de conocer la experiencia en nuestro Centro, y de forma específica conocer la respuesta a tratamiento que tienen los pacientes y definir las variables que impactan a ésta de forma positiva y finalmente en base a esto ponderar el uso de Radiocirugía con plataforma Cyber Knife en estos pacientes.

Importante mencionar que la plataforma Cyber Knife es un dispositivo que tiene integrado un acelerador lineal, difiere de otras plataformas en la capacidad de movimiento gracias al brazo robótico, pero finalmente es radiocirugía como con cualquier otra plataforma, llámese Gamma Knife, Novalis de Brainlab, Tomotherapy, etc.

## OBJETIVO PRIMARIO

Determinar la respuesta y de obliteración de MAVs por medio de **Resonancia Magnética**, en pacientes tratados con SRS en el Hospital de Oncología de Centro Medico Nacional Siglo XXI a 1, 2 y 3 años después de haber finalizado el tratamiento con SRS.

La **angiografía** solo se realizará para comprobar la obliteración total de la MAV en el caso de que por medio del estudio de IRM no haya evidencia de la misma.

## OBJETIVO SECUNDARIO

Evaluar variables que se han descrito impactan en la respuesta a tratamiento con SRS y radioterapia hipo fraccionada. En nuestros pacientes con malformaciones arteriovenosas cerebrales evaluaremos las siguientes:

- Volumen de la MAV
- Tratamiento previo recibido
- Dosis prescrita
- Edad del paciente (aunque son pocos niños, se ha visto que en ellos existe una mejor respuesta a menor tiempo)
- Patrón arquitectural compacto o difuso

## MATERIALES Y METODOS

Diseño de investigación

**Tipo de estudio:** transversal

**Por intervención:** descriptivo

**Por temporalidad:** Retrospectivo

Se realizó un análisis retrospectivo de un total de 69 pacientes con diagnóstico de MAV cerebral, tratados con Radioterapia en la Unidad de Cirugía Robótica de esta Unidad, del total de pacientes tratados hasta la fecha, se han podido evaluar 48, a uno, dos y tres años posteriores a tratamiento. Entre los pacientes tratados y evaluados se encuentran niños cuya edad oscila entre los 11 y 17 años, así como también adultos, que son la mayoría de los pacientes, con un total de 59, con rango de edad desde los 18 a 61 años.

## UNIVERSO DE ESTUDIO

Esta investigación se llevó a cabo con pacientes derechohabientes del IMSS en la Unidad de Radiocirugía del Hospital de Oncología CMN Siglo XXI con diagnóstico de MAVs cerebrales incluyendo aquellos que recibieron tratamiento previo como embolización o microcirugía, que fueron tratados con SRS o radioterapia hipofraccionada con la plataforma de Cyber Knife del periodo de septiembre de 2012 a junio de 2014.

## POBLACION DE ESTUDIO

Pacientes que cumplan con los siguientes

### CRITERIOS DE INCLUSION:

- Pacientes con diagnostico de MAV cerebral
- Cualquier edad
- Estado funcional KPS 70-100%

Los pacientes fueron sometidos a comité de evaluación que se encuentra formado por: Médico Radio oncólogo, Neurocirujano, y Medico Radiólogo intervencionista, el paciente se evalúa en base a diagnostico, clasificación de SM, tamaño de la MAV, tratamiento previo recibido principalmente.

### CRITERIOS DE EXCLUSION

- Cualquier otra condición medica que impacte negativamente en el estado funcional del paciente al momento del diagnostico.
- 

### DEFINICION DE VARIABLES

Nombre de la variable	Conceptual	operativa	tipo	Escala de medición
Edad	Tiempo de vida de una persona en años	Numero de años de vida que el paciente dice tener al momento de ser incluido en el estudio	Cuantitativa discreta	Numero de años
Tratamiento previo	Intervencion quirurgica previa a la radioterapia	Reseccion quirurgica de la MAV o embolizacion de la misma	Cualitativa	
Localizacion de la MAV	Area de la corteza cerebral en la que se localiza la malformacion	Area elocuente o no elocuente	Cualitativa	

Volumen de la MAV	Volumen tumoral en cc	Referido en el sistema de planeacion	Cuantitativa continua	Cantidad referida en cc
Dosis de prescripcion	Cantidad de radiacion administrada al volumen blanco	Acorde a hoja de tratamiento	Cuantitativa continua	Cantidad descrita en Gy
Dosis maxima	Dosis maxima que recibe el tumor acorde a lo proporcionado con el sistema de planeacion.	Acorde a hoja de tratamiento	Cuantitativa continua	En porcentaje o valor absoluto.razon de
Indice de conformalidad	Razon de volumen radiado y volumen blanco. Calidad de conformacion	Referido en el sistema de planeacion	Cuantitativa continua	Valor absoluto
Indice de homogeneidad	Razon entre la isodosis maxima del blanco terapeutico y la isodosis de referencia. Distribucion uniforme de la dosis.	Referido en el sistema de planeacion	Cuantitativa continua	Valor absoluto

## TECNICAS Y PROCEDIMIENTOS

### Desarrollo general del estudio

Se otorgó tratamiento con SRS o Hipofraccionamiento con plataforma Cyber Knife, con dosis desde 16 a 21 Gy en SRS y 25-35 Gy en 5 Fx en hipofraccionamiento a pacientes con MAVs cerebrales referidos de distintos servicios de Neurocirugía del IMSS que cumplieran con los criterios de inclusión previamente mencionados.

Previa selección de caso y exposición en sesión conjunta, los pacientes fueron valorados con RMN y Angiografía cerebral (en

el caso de contar con ella) pre-tratamiento y les fue realizada Tomografía de simulación para fusión de imágenes para definir volumen de tratamiento y poder realizar planeación del mismo.

Fueron sometidos a tratamiento con Radiocirugía o RT hipofraccionada con plataforma de Cyber Knife al nido de la MAV cerebral, con diferentes esquemas de dosis, como dosis única o fraccionada ya comentada previamente.

Posterior a finalizar tratamiento los pacientes han sido llevados a vigilancia por medio de RMN de encéfalo al año, dos y tres años (de forma ideal) después del tratamiento por medio de las cuales se determinó la presencia o no de obliteración, comparando con los estudios pre-tratamiento.

Los datos numéricos se reportaran en resultados finales, así mismo las dosis empleadas o fraccionamientos para cada paciente.

La evaluación de las Resonancias Magnéticas se llevo a cabo con ayuda de Medico Radiólogo especializado en el área de Resonancia.

## **SECCION ADMINISTRATIVA Y REGULADORA**

La recopilación de información clínica del expediente del paciente fue responsabilidad de los investigadores.

La documentación del estudio y conservación de registros fue responsabilidad de los investigadores.

## **COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACION**

El presente estudio fue realizado bajo la evaluación del Comité local de Investigación de Centro Medico Nacional Siglo XXI, Hospital de Oncología.

## **CONFIDENCIALIDAD**

De acuerdo a los principios de bioética vigentes, se mantendrá la confidencialidad de la identidad de los pacientes en el presente estudio. La información pertinente podrá ser compartida, pero siempre se salvaguardara la identidad de los pacientes.

## **CUMPLIMIENTO DE LA LEY, AUDITORIA Y EXCLUSION**

Los investigadores declaran que se apegaran a las Normas de la Buena Practica Clínica de acuerdo a la Conferencia Internacional de Armonización y a los Principios éticos de acuerdo al Tratado de Helsinki y el reglamento del buen uso de la información derivada de los pacientes.

## **FACTIBILIDAD DEL ESTUDIO**

El presente estudio fue factible debido a que el seguimiento posterior a todo tratamiento de MAV's cerebrales es mediante imágenes de Resonancia Magnética valoradas por Médicos Radiólogos.

## **RECURSOS HUMANOS**

Para este estudio se conto con: Medico especialista en Radiooncología, físicos médicos, técnicos en radioterapia, enfermería y médicos radiólogos.

## **FINANCIEROS**

Se ocuparon los recursos asignados para el servicio de estos pacientes como estudios de imagen y papelería proporcionados por el instituto mexicano del seguro social.

## **FISICOS**

Se utilizo el equipo de radiocirugía Cyber Knife de la unidad, mobiliario de consulta del Instituto, material e instrumental necesario proporcionados por el Instituto.

## RESULTADOS

Se analizó un número total de 69 pacientes en un periodo de octubre de 2012 a noviembre de 2015, de los cuales solo 49 pacientes (71%) fueron evaluables debido a que cumplían con los criterios de inclusión y tenían al menos una RMN de control post tratamiento. La media de seguimiento para los pacientes que se evaluaron fue de 13.42 meses, para los pacientes que tuvieron disminución de volumen de la MAV es decir respuesta a tratamiento tienen una media de seguimiento de 19 meses vs los que se encuentran en estatismo con media de seguimiento de 9.8 meses. Los 20 pacientes restantes se excluyeron de los resultados finales debido a que no cuentan con estudio de imagen de control o que se perdieron durante el seguimiento.

De los 49 pacientes evaluables, 8 (16.6%) son menores de 18 años, 5 mujeres y 3 hombres y 41 (83.3%) son mayores de 18 años, 19 mujeres y 22 hombres.

De estos, 23 pacientes (46%) tenían una MAV grado III de SM, que fue el mas común presentado del total de 69 pacientes y de los 48 evaluables. La mayoría de las MAV fueron de localización supratentorial 36 (73.4%), el resto fueron de localización infratentorial y otras localizaciones.

La hemorragia se había presentado en 17 pacientes (34.6%) y el resto, 32 pacientes (65.4%) no habían sangrado.

De los que fueron tratados previamente con otra modalidad de tratamiento, 2 (4.08%) pacientes se habían sometido a microcirugía, 5 (10.2%) habían sido embolizados y 42 (85.7%) no habían recibido ningún tratamiento. Cabe mencionar que los que tuvieron aneurisma asociado fueron sometidos a embolización del mismo, o algunos requirieron de colocación de Válvula de derivación

ventriculoperitoneal.

De la modalidad de tratamiento con Radioterapia recibida, 45 pacientes (91.8%) recibieron SRS y el resto 4 (8.2%) se trato con modalidad fraccionada. Entre estos, 2 se trataron por etapas, que consistió en dos etapas, en las cuales la MAV se dividió en dos y se trato como dos volúmenes diferentes con la misma dosis y con un intervalo de tiempo de 3 meses o mas entre una etapa y otra.

Características	Numero (%)
<b>Total de pacientes</b>	<b>69</b>
<b>Sexo</b>	
Hombres	33 (48%)
Mujeres	36 (52%)
<b>Edad</b>	
Niños menores de 18	10 (14.4%) 11 - 17 años
Adultos	59 (85%) 18-61 años
Promedio de Edad	31 años
<b>Grado SM MAV</b>	
I	6 (8.6%)
II	12 (17.3%)
III	35 (50.7%)
IV	13 (18.8%)
V	3 (4.3%)
<b>Volumen MAV</b>	
Mínimo	0.186 cc
Máximo	54.3 cc
Vol promedio	7.5 cc
<b>Localización de MAV</b>	
Frontal	13 (18%)
Parietal	16 (23%)
Temporal	19 (27%)
Occipital	10 (14.4%)
Talámica	2 (2.7%)
Ganglios de la base	3 (4.1%)
Cerebelosa	6 (8.3%)
Tallo cerebral	3 (4.1%)
<b>Sintoma inicial</b>	
Cefalea	46 (66%)
CC	13 (18.8%)
Mareo/vertigo	4 (5.7%)
Deficit neurologico	5 (7.2%)
Alteraciones mentales	2 (2.8%)
Sindrome cerebeloso	2 (2.8%)
Diplopía	1 (1.4%)

<b>Estudios previos</b>	
Angiografía	15 (21.7%)
Resonancia	69 (100%)
<b>Hemorragia previa</b>	
Si	20 (28%)
No	49 (72%)
<b>Aneurisma asociado</b>	
Si	7 (10.1%)
No	62 (89.9%)
<b>Tratamiento previo</b>	
Si	9 (13%)
No	60 (87%)
Microcirugía	3 (4.3%)
Embolización de MAV	6 (8.6%)
Embolización de aneurisma	7 (10.1%)
<b>Modalidad de Tratamiento con Radioterapia</b>	
SRS/ Stage	62/2 (92.7%)
SFRT	5 (7.2%)
<b>Dosis prescrita</b>	
16 Gy	2 (2.8%)
18 Gy	4 (5.7%)
20 Gy	55 (79.7%)
21 Gy	4 (5.7%)
25 Gy	1 (1.4%)
30 Gy	2 (2.8%)
35 Gy	1 (1.4%)
Dosis máxima al nido	19.05-40.6 Gy
IC Índice de conformalidad	1.15-2.43
IC promedio	1.59
<b>Respuesta a tratamiento con Radioterapia</b>	
Si	33 (67.3%)
Estatismo	16 (32.6%)
Perdieron seguimiento*	8
Iniciaron seguimiento**	12

Tabla 1. Características de la población total de pacientes

\*perdieron seguimiento por no contar con derechohabencia o desconocían que tenían que acudir a control (2)

\*\* sin RMN de control debido a que fueron tratados a mediados y finales de 2015.

De los 49 pacientes evaluados, tenemos la siguientes características.

Característica	Numero
Total de pacientes	49
Hombres	25 (51%)
Mujeres	24 (49%)
Edad	
Niños	8 (16%)
Adultos	41 (84%)
Localizacion de MAV	
Supratentorial	36 (73.4%)
Infratentorial	6 (12.2%)
Otra	7 (14.2%)
Grado de MAV	
I	5 (10%)
II	9 (18%)
III	23 (46%)
IV	10 (20.4%)
V	2 (4.08%)
Hemorragia previa	
Si	17 (36.4%)
No	32 (65.4%)
Tratamiento previo	
Microcirugia	2 (4.08%)
Embolizacion	5 (10.2%)
Ninguno	42 (85.7%)
Volumen de MAV	0.225-54.3 cc
Volumen promedio	7.29 cc
Modalidad de Radioterapia	
SRS	45 (91.8%)
SFRT	4 (8.2%)
Dosis prescrita	
16 Gy	2 (4.08%)
18 Gy	3 (6.1%)
20 Gy	41 (83.6)
25 Gy	1 (2.04%)
30 Gy	1 (2.04%)
35 Gy	1 (2.04%)
Dosis maxima	19.05-40.6 Gy
Indice de conformalidad	1.15-2
IC promedio	1.5
Respuesta	
Disminucion de volumen	33 (67.35%)
Estatismo	16 (32.65%)
Media de seguimiento	13.42 meses (1-28 meses)

Tabla 2. Características demográficas de los 49 pacientes evaluables

El análisis final incluyó a los 49 pacientes evaluables, de los cuales 33 se considero que tuvieron respuesta a tratamiento cuando en el estudio de Resonancia Magnética de control se reportaron cambios en el tamaño de la malformación, fuera expresado en porcentaje de disminución de la misma o en tamaño en cm. Se consideró como sin respuesta a tratamiento a los pacientes que no tuvieron ningún cambio en el estudio de RMN de control, es decir que se mantuvo estática la MAV, estos fueron 16 pacientes.

De los 20 pacientes restantes, 8 se han perdido en el seguimiento y 12 fueron tratados a partir de mediados a finales de 2015 y por lo tanto aun no tienen la primer RMN de control.

A continuación se describirá a los pacientes que si presentaron disminución del tamaño de la MAV y que por lo tanto se consideraron con respuesta a tratamiento.

En total fueron 33 pacientes de los cuales 4 eran niños y 29 adultos, de estos 16 fueron mujeres y 17 hombres, el grado mas común de MAV, fue grado III de SM en 16 pacientes.

A continuación se describe por medio de una tabla a esta población de pacientes, además de que se describen los factores que de acuerdo a la literatura impactan en la respuesta al tratamiento.

PX	Edad	Sexo	Sangrado previo	Tx previo	SM	SRS/SFRT	Dosis prescrita	Dosis maxima/cobertura	Vol tratado	IC	Respuesta Disminucion volumen
1	11	M	si	no	III	srs	20 Gy	27.3 Gy/99%	2.18cc	1.75	90%
2	16	F	si	No	II	Srs	20 Gy	22 Gy/99%	1.036 cc	1.83	100%
3	12	F	Si	No	III	Srs	20 Gy	24 Gy/99%	6.27 cc	1.68	37.5%
4	17	M	No	No	II	Srs	20 Gy	25 Gy/98%	2.46 cc	1.33	5.8%
5	61	M	No	No	III	Srs	20 Gy	21.6 Gy/99%	5.8 cc	1.50	56%
6	34	M	Si	Si	II	Srs	20 Gy	22 Gy/99%	3.34 cc	1.43	33%
7	27	F	No	Si	II	Srs	20 Gy	24 Gy/99%	1.4 cc	1.84	75%
8	20	F	No	No	I	Srs	20 Gy	21,5 Gy/99%	0.53 cc	1.43	21%
9	38	M	Si	No	IV	Srs	20 Gy	22 Gy/98%	0.225 cc	1.80	80%
10	36	F	No	No	V	Srs	20Gy	21 Gy/99%	5 cc	1.86	42%
11	21	M	No	No	III	Srs	20 Gy	21.7 Gy/97%	1.138 cc	1.52	69%
12	24	F	Si	No	III	Srs	20 Gy	21.9 Gy/99%	9.1 cc	1.35	34 %
13	42	F	No	No	I	Srs	20 Gy	23.5 Gy/99%	8.5 cc	1.43	26%
14	52	M	Si	Si	II	Srs	20 Gy	22.4 Gy/99%	1.5 cc	1.86	37.5 %
15	54	F	No	No	III	Srs	20 Gy	24 Gy/99%	4 cc	1.42	37%
16	30	F	No	No	IV	Srs	20 Gy	22.9 Gy/100	4.5 cc	1.34	68%
17	41	M	No	No	IV	Srs	18 Gy*	19.4 Gy/99%	54.3 cc	1.50	53.8%
18	35	F	Si	No	III	Srs	20 GY	22.7 Gy/99%	1.5 cc	1.88	20%
19	33	M	Si**	No	V	Srs	20 Gy	22.7 Gy/99/	3.48 cc	1.51	30%
20	26	M	No	No	IV	Srs	20 Gy	22.9 Gy/99%	4.5 cc	1.78	40%
21	34	M	Si	Si	III	Srs	20 Gy	26.3 Gy/98%	3.3 cc	1.38	23%
22	27	M	Si	No	III	SFRT	25/5 Fx	33.7 Gy/99%	2.5 cc	1.83	52%
23	45	F	Si	Si	III	srs	20 Gy	23.5 Gy/98%	4.5 cc	1.31	57.6%
24	49	M	No	No	II	Srs	20 Gy	23.5 Gy/98%	.83 cc	1.79	8%
25	35	F	No	No	III	Srs	20 Gy	25.9 Gy/98%	14 cc	1.27	50%
26	21	M	No	No	III	Srs	20 Gy	21.9 Gy/99%	12.7 cc	1.61	12.5%
27	21	M	No	No	IV	Srs	20 Gy	26.6 Gy/98%	12 cc	1.31	25%
28	28	F	No	No	IV	Srs	20 Gy	25.3 Gy/98%	5.3 cc	1.62	23%
29	42	M	Si	No	III	Srs	20 Gy	22.7 Gy/99%	1.5 cc	2.00	26%
30	28	M	No	No	II	Srs	20 Gy	25 Gy/98%	4.04 cc	1.34	15%
31	42	F	No	No	III	Srs	20 GY	25 Gy/98%	9.7 cc	1.40	10%
32	24	F	No	No	III	Srs	20 Gy	28.5 Gy/99%	4.4 cc	1.48	21%
33	34	F	No	No	III	Srs	20 Gy	22.7 Gy/98%	5.25 cc	1.67	50%

Tabla 3. Descripción de pacientes que presentaron respuesta a tratamiento u obliteración.

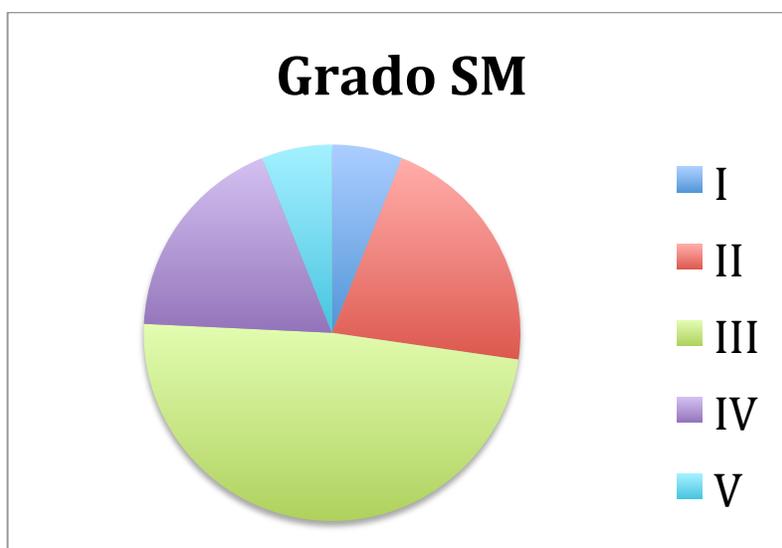
\*tratada en dos etapas, la MAV se dividió en dos, cada una recibió dosis de 18 GY, intervalo de tiempo entre cada etapa fue de 3 meses.

\*\*sangró previo a tratamiento y resangró 7 meses después de la SRS.

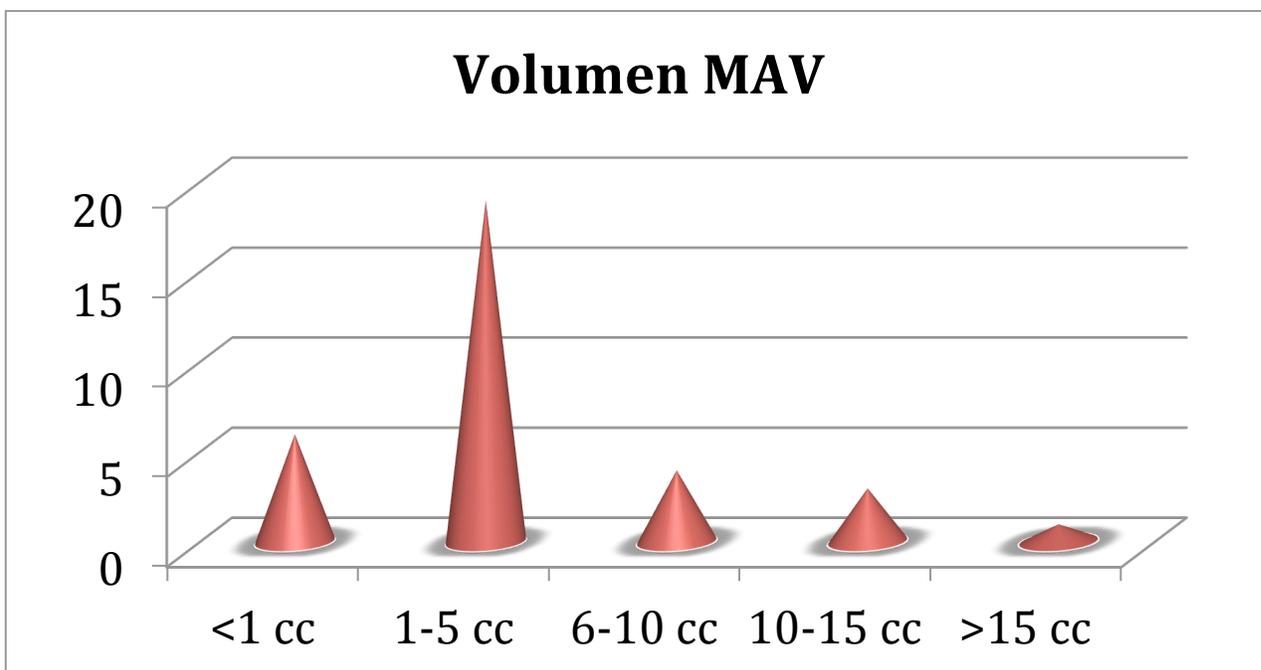
IC índice de conformalidad que representa la exactitud y precisión del tratamiento, lo ideal es que sea menor a 2.

De acuerdo a lo descrito en la tabla se pudo observar que hubo pacientes que tuvieron disminución de la MAV en más del 50 % a 1, 2 o 3 años de acuerdo a lo reportado por el médico Radiólogo haciendo comparativas entre las resonancias de control contra la RMN pre tratamiento.

La respuesta a tratamiento de acuerdo a este análisis se vio influenciada principalmente por la edad del paciente, el volumen de la MAV y la dosis recibida.



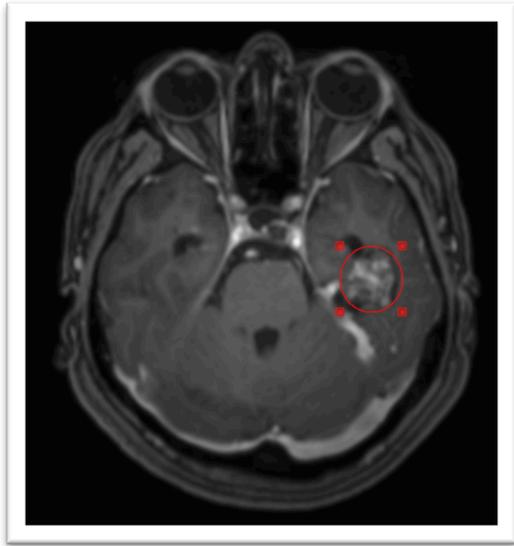
Grafica 1. Distribución de grados de SM en los 33 pacientes con respuesta a tratamiento.



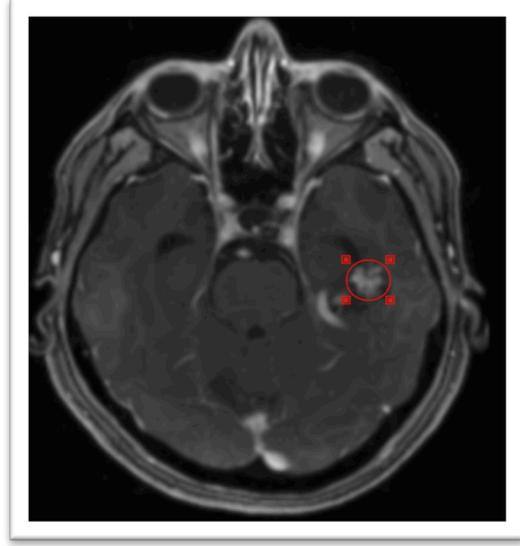
Grafica 2. Volúmenes de las MAV de los 33 pacientes con respuesta a tratamiento.

Veintiuno de los pacientes que respondieron a tratamiento tuvieron una disminución del tamaño de la MAV menor al 50% con grados variables de SM del I al V.

A continuación se muestran imágenes de RMN seriadas de pacientes con respuesta a tratamiento.

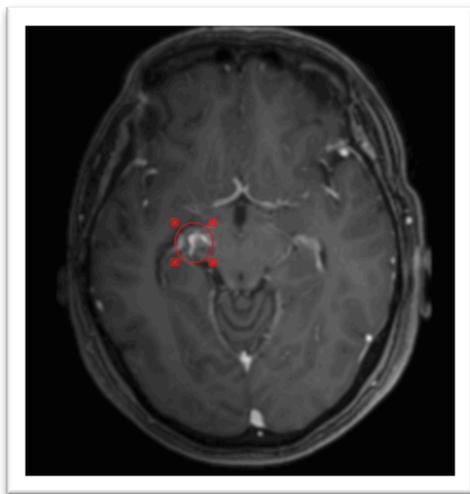


Imágen 1

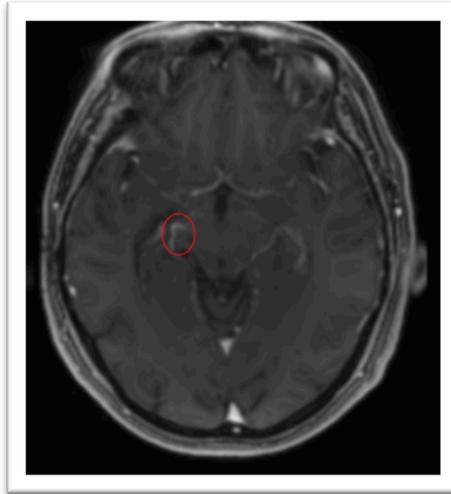


Imágen 2

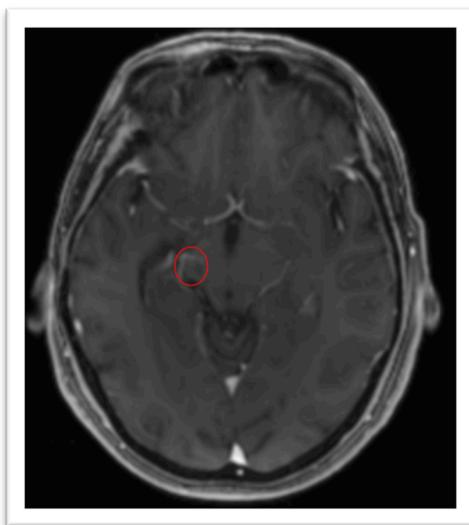
Imágenes 1 y 2 de RMN pre y post tratamiento respectivamente de paciente F de 45 años con MAV temporal izquierda SM III. La imagen 2 es a un año post Radiocirugía, con disminución de volumen de mas del 50%.



Imágen 3



Imágen 4



Imágen 5

Imágenes 3, 4 y 5. RMN de paciente masculino de 38 años con MAV perimesencefálica derecha SM IV. La imagen 3 corresponde a RMN pretratamiento, imágenes 4 y 5 a uno y dos años post radiocirugía con disminución de volumen de más del 80%.

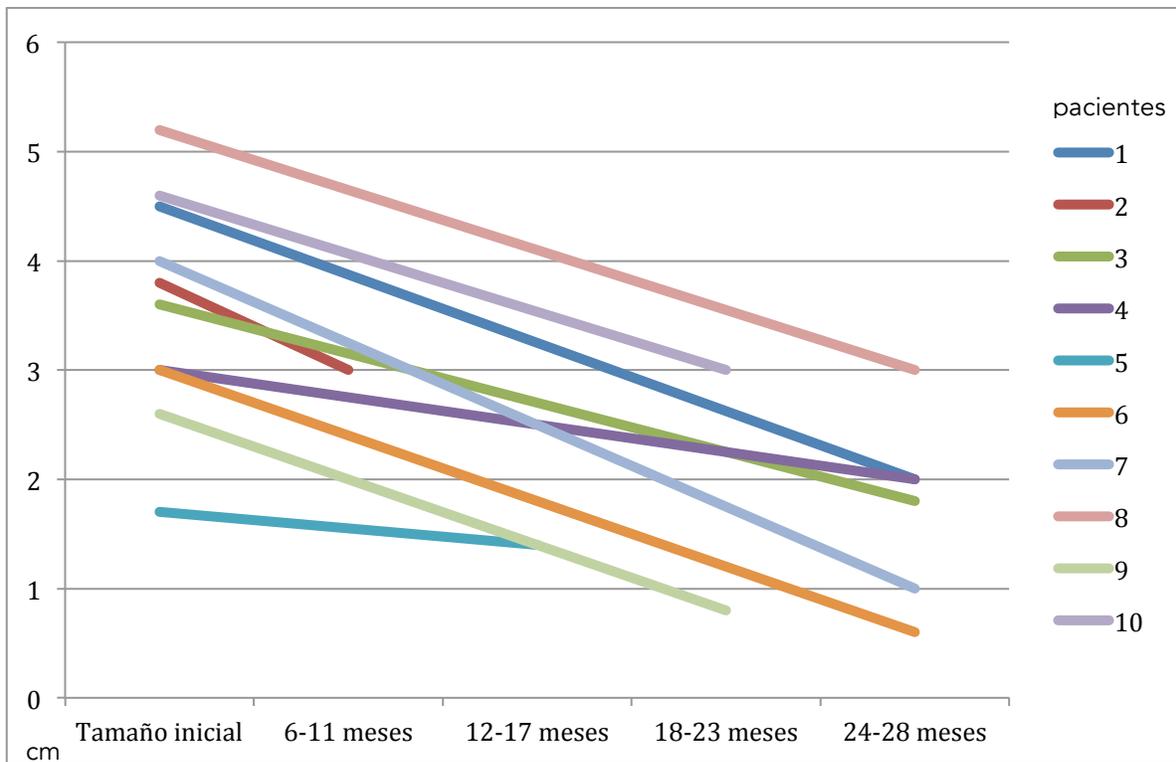


Grafico 1.

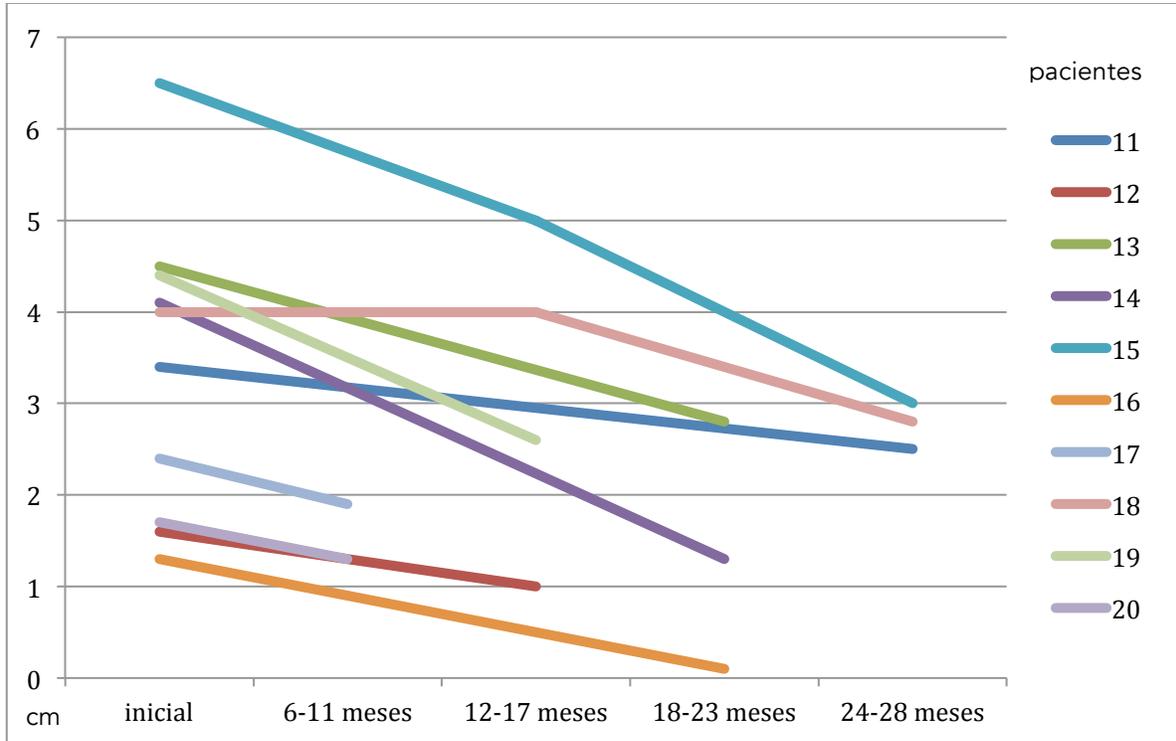


Grafico 2

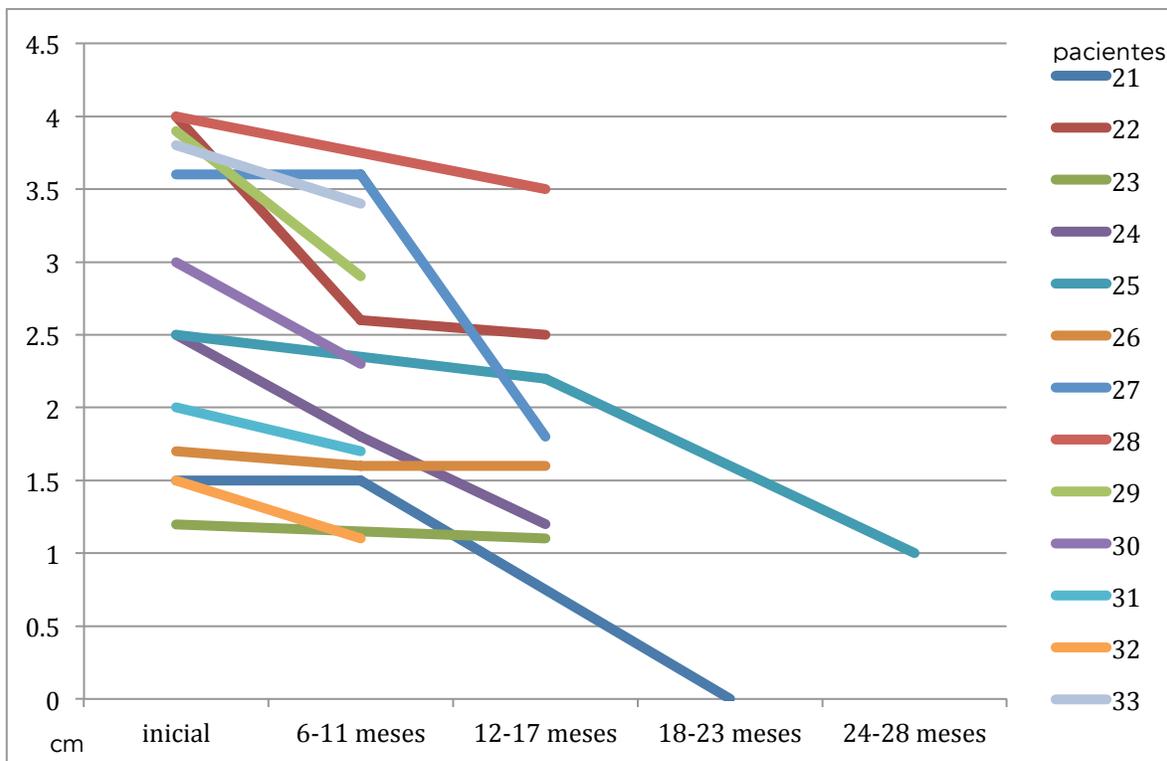


Grafico 3.

Gráficos 1, 2 y 3 que muestran la disminución progresiva de tamaño de la MAV en función del tiempo en los 33 pacientes que han presentado respuesta.

Característica	Total de pacientes	de Disminución de volumen	Estatismo	P
n	49	33	16	
Edad promedio	49 (11-61)	32	29.75	NS
Sexo				
F	24	16	8	
M	25	17	8	
Sangrado pre tratamiento				
Si	17	13	4	NS
no	32	20	12	
Tx previo				
Embolización	5	3	2	NS
Microcirugía	2	2	0	NS
SRS / SFRT	45/4	32/1	13/3	
Volumen pre tratamiento				
<0.5 cc	2	1	1	.015
0.5-4 cc	19	15	4	.015
4-13 cc	22	15	7	
>13 cc	6	2	4	
dosis	49	(30)20 Gy (2) 18 Gy (1) 25 Gy	(11)20 Gy (2) 16 Gy (1) 30 Gy (1) 18 Gy (1) 35 Gy	.0001
IC				.9

TABLA 4. Análisis comparativo entre los dos grupos pacientes con respuesta y estatismo.  
NS NO SIGNIFICATIVO

Morbilidad aguda y tardía	No. Pacientes
Cefalea	2 Grado I
Alopecia	57
Aumento de síntomas*	2
Gliosis	3
Encefalomalacia	3
Radionecrosis**	1
En espera de 1er control	12

Tabla 5. Morbilidad aguda y tardía.

\* aumento de cefalea y Crisis convulsivas.

\*\*radionecrosis en la zona de la MAV

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó análisis estadístico con Software SPSS versión 16 de los 49 pacientes que contaban con RMN de control post tratamiento, de los cuales 33 tuvieron respuesta a tratamiento lo que representa el 47% del total de pacientea tratados hasta la fecha y 16 se mantuvieron en estatismo.

Las pruebas que se utilizaron para el análisis de los datos fueron las de Chi cuadrada y T de student, se evaluaron las variables que de acuerdo a la literatura impactan en la obliteración de una MAV como son edad del paciente, volumen, dosis prescrita e índice de conformalidad.

Estas variables mencionadas se evaluaron en el grupo de pacientes que tuvieron respuesta (33) y los que se mantuvieron en estatismo (16) y se vio cual tuvo impacto y significancia estadística.

Con la prueba de Chi cuadrada las variables que se mostraron tuvieron impacto en la respuesta fueron el volumen con una  $p$  de 0.015 y la dosis de 20 Gy con una  $p$  de 0.0001, con esta prueba el IC no impacto en la respuesta con una  $p$  de .949.

Concluyendo que a menor volumen de la MAV mayor respuesta a tratamiento y a mayor dosis prescrita mayor respuesta a tratamiento.

Con la prueba de T de Student se observó que solo la dosis tuvo significancia estadística en la respuesta a tratamiento, con una  $p$  de .0001, el volumen y el índice de conformalidad no tuvieron significancia estadística con esta prueba.

Finalmente se evaluaron la hemorragia previa y tratamiento previo con embolización como predictores de respuesta con las pruebas de Spearman y Person pero no mostraron significancia estadística.

Daniel Q. Sun et al encontraron a la hemorragia previa como un factor predictivo de mejor respuesta y a la embolización previa como un factor con impacto negativo en la respuesta a tratamiento. En nuestro estudio no se vio impacto.

## DISCUSIÓN

Las malformaciones arteriovenosas cerebrales son una entidad benigna cuyo tratamiento con Radiocirugia en la actualidad está tomando un papel muy importante.

En el grupo de pacientes tratados y evaluados en nuestro centro se encontro que 1 de los 33 que presentaron repuesta, tuvo una oclusion del 100% demostrada por RMN, un paciente tuvo oclusion del 90% de la MAV.

De los 33 pacientes que tuvieron respuesta 12 tuvieron una oclusión mayor al 50% con rango de 50-100% y 21 pacientes con oclusión menor al 50% con rango de 8-42%.

Los factores que de acuerdo al análisis estadístico se vio que impactaron en la respuesta a tratamiento fueron el volumen pequeño de la MAV ( $p=0.015$ ) y la dosis de 20 Gy ( $p=0.001$ ) con un IC de 95%, mientras que la edad (menores de 18 y mayores de 18), el índice de conformalidad (menor a 1.5 o mayor a 1.5), la hemorragia previa y la embolización previa no tuvieron impacto, además de mencionar que la media de seguimiento en los 33 pacientes que ya se ha observado respuesta, es de 13 meses.

De los pacientes que permanecieron en estatus de latencia vale la pena comentar que tenían de 1 a dos controles de RMN desde los 4 meses a 1 año post tratamiento con una media de seguimiento de 9.8 meses y que por lo tanto en estos pacientes habría que esperar respuesta porque aun están en periodo de latencia.

Aunque no fue un objetivo del estudio, la morbilidad es un dato importante a considerar ya que nos habla de la seguridad del tratamiento que estamos ofreciendo y poner en una balanza respuesta vs morbilidad secundaria. Los resultados se muestran en la **tabla 5**.

## CONCLUSIÓN

En nuestro centro es cada vez mayor el número de pacientes con esta patología y de acuerdo a los resultados de este estudio podemos decir que el tratamiento con Radiocirugía obtuvo tasas de respuesta promedio del 40% en nuestros pacientes con los controles de RMN que se tienen hasta la fecha a uno y dos años post tratamiento y una

media de 13 meses en los que hasta el momento se han evaluado, por lo que podemos concluir también que nos resta esperar para seguir viendo resultados, es decir mayores tasas de respuesta y obliteración.

Las variables que fueron predictivas positivas de respuesta fueron el volumen pequeño de la MAV y la dosis de 20 Gy.

Hemos implementado una hoja de recolección de datos para todos los pacientes con diagnóstico de MAV cerebral que acuden por primera vez a valoración y así tener compilada toda la información que es de gran valor para la evaluación y seguimiento de los pacientes durante su proceso de tratamiento.

Este estudio es de gran valor para nuestra Institución, ya que nos brinda mucha información acerca del proceso de evaluación que estamos realizando con nuestros pacientes con esta patología benigna de MAV cerebral y con esto brindar lo mejor a nuestros pacientes con el objetivo de eliminar la MAV, disminuir su riesgo de hemorragia y finalmente con esto mejorar su calidad de vida.

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	Noviembre 2015	Diciembre 2015	Diciembre 2015	Diciembre 2015	Diciembre 2015
Evaluación de comité local de Investigación					
Análisis de expedientes					
Evaluación de RMN					
Resultados					
Elaboracion de informe final					

## HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Nº. DE PX EVALUADO					
NSS					
EDAD					
SEXO	M	F			
SPÉTZLER MARTIN					
TRATAMIENTO PREVIO RECIBIDO	MICROCIRUGIA	EMBOLIZACION			
TX CON RT	SI	NO	DOSIS TOTAL GY	FRACCIONAMIENTO	EN STAGE
ESTADO ACTUAL DEL PX	ENFERMEDAD ESTABLE	RESPUESTA A TX CON RMN	FECHA ULTIMA CONSULTA		

## ANEXOS

### CLASIFICACION DE SPETZLER MARTIN

<b>Tabla 4</b> Clasificación de las malformaciones arteriovenosas cerebrales de acuerdo con Spetzler y Martin y la subclasificación de las grado III de Lawton							
Spetzler y Martin	Tamaño			Drenaje venoso profundo		Elocuencia funcional	
	0-3 cm 1 pto	3-6 cm 2 ptos	> 6 cm 3 ptos	Sí 1 pto	No 0 ptos	Sí 1 pto	No 0 ptos
Grado I (tipos)	1			1		1	
Grado II (tipos)	1 1	2		1		1	
Grado III (tipos)	1	2 2	3	1 1		1 1	
Grado IV (tipos)			3 3	1		1	
Grado V (tipos)			3	1		1	

LAWTON  
S1V1E1  
S2V1E0  
S2V0E1  
S3V0E0

## ESTADO FUNCIONAL NEUROLOGICO

EF	DEFINICION
0	SIN SINTOMAS NEUROLOGICOS ASOCIADOS
1	SINTOMAS NEUROLOGICOS MENORES, REALIZA SUS TAREAS COTIDIANAS
2	SINTOMAS NEUROLOGICOS MODERADOS, REQUIERE DE ASISTENCIA
3	SINTOMAS NEUROLOGICOS MODERADOS, REQUIERE DE ASISTENCIA, NO PUEDE REALIZAR TODAS SUS TAREAS
4	SINTOMAS NEUROLOGICOS SEVEROS, REQUIERE DE ASISTENCIA TOTAL

## ESTADO FUNCIONAL DEL PACIENTE (KPS)

100	NORMAL, CAPAZ DE REALIZAR SUS ACTIVIDADES
90	CAPAZ DE LLEVAR UNA VIDA NORMAL, SIGNOS O SINTOMAS MENORES DE ENFERMEDAD
80	ACTIVIDAD NORMAL CON ESFUERZO, ALGUNOS SINTOMAS DE ENFERMEDAD
70	SE CUIDA A SI MISMO, PERO NO ESCAPAZ DE LLEVAR UNA VIDA NORMAL
60	REQUIERE DE ASISTENCIA OCASIONAL, PERO ES CAPAZ DE TENER CUIDADOS PERSONALES
50	REQUIERE DE ASISTENCIA CONSIDERABLE Y CUIDADO MEDICO FRECUENTE
40	NO ES CAPAZ DE REALIZAR POR SI SOLO ACTIVIDADES, REQUIERE DE ASISTENCIA ESPECIAL
30	DISCAPACIDAD SEVERA
20	MUY ENFERMO, REQUIERE DE HOSPITALIZACION
10	MORIBUNDO
0	MUERTE

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
 UNIDAD DE RADIOCIRUGIA ROBOTICA CYBERKNIFE  
 CAPTURA DE DATOS DE PACIENTES CON MAV CEREBRALES.



Paciente : \_\_\_\_\_ Sexo : \_\_\_\_\_  
 Edad : \_\_\_\_\_  
 NSS : \_\_\_\_\_ Telefono : \_\_\_\_\_  
 Cel : \_\_\_\_\_  
 Lugar \_\_\_\_\_ de  
 Residencia : \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 Nombre de los padres en caso de ser  
 menor : \_\_\_\_\_

Características de la MAV	
Localización (especificar hemisferio izq o derecho, lóbulo)	
Tamaño en volumen :	
Área elocuente o no	Grado Spetzler-Martin
Nido: Compacto	Difuso
Aneurisma asociado	
<b>Sintomas iniciales</b>	
Cefalea	
Crisis convulsiva	
Deficit Neurologico (especificar)	
Otros	

Estudios diagnósticos	Fecha de estudio	Hallazgos
TC de cráneo		
RMN		

Angiografía
Tratamientos Recibidos (especificar fecha de tratamiento)
Microcirugía :
Embolización de mav o aneurisma:
Radiocirugía :

### Tratamiento SRS/SFRT

Fecha	Modalidad	Vol nido en cc	Dosis prescrita	Dosis maxima	IC/IH	V12	Vena de drenaje (dosis)

### Seguimiento

RMN	Tiempo*	Respuesta	Radionecrosis, encefalomalacia, gliosis, datos de resangrado	Morbilidad aguda
1				
2				
3				
4				
5				
6				

\*en tiempo especificar meses post tratamiento.

## BIBLIOGRAFIA

1. Stereotactic Radiosurgery for Patients with Intracranial Arteriovenous Malformations (AVM) Radiosurgery Practice Guideline Report #2-03. 2009
2. Ondra SL, Troupp H, George ED, Schwab K: The natural history of symptomatic arteriovenous malformations of the brain: a 24-year follow-up assessment. *J Neurosurg* 73:387-391, 1990
3. Tarke RM, Komotar RJ, Hwang BY, Fischer LE, Otten ML, Merkow MB, et al: A comprehensive review of radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations: outcomes, predictive factors, and grading scales. *Stereotact Funct Neurosurg* 86:191-199, 2008
4. Malformaciones arteriovenosas cerebrales: evolución natural e indicaciones de tratamiento. *Medicina Universitaria* 2009;11(42):44-54
5. Krayenbühl H, Yasargil MG. Cerebral angiography. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Thieme Medical Publishers Inc., 1979;pp:264-72.
6. Osborn AG. Diagnostic cerebral angiography. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999;pp:405-33.
7. Marin-Padilla M: Embryology. In: Yasargil MG, editor. *Micro-neurosurgery*. New York: Thieme-Stratton, 1987;pp:23-47.
8. Spetzler RF, Martin NA. A proposed grading system for arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 1986;65:476-83.
9. Pollock BE, Flickinger JC. A proposed radiosurgery-based grading system for arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 2002;96:79-85.
10. Amar AP, Teitelbaum GP, Larsen DW. A novel technique and new grading scale for the embolization of cerebral vascular malformations. *Neurosurgery* 2006;59:S3-158-S3-162.
11. Sheikh B, Nakahara I, El-Naggar A, Nagata, Kikuchi H. A proposed grading system for intracranial arteriovenous malformations applicable to endovascular procedures. *Interventional Neuroradiol* 2000;1:121-6.
12. Mohr JP, Stein BM, Pile-Spellman J. Arteriovenous malformation. In: Barnett JM, Mohr JP, Stein BM, Yatsu FM, editors. *Stroke. Pathophysiology, diagnosis, and management*, 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 1998;pp:725-50.

13. Choi JH, Mohr JP. Brain arteriovenous malformations in adults. *Lancet Neurol* 2005;4:299-308.
14. Garretson HD. Intracranial arteriovenous malformations. In: Wilkins RH, Rengachary SS, editors. *Neurosurgery*. Vol. 2. New York: McGraw-Hill, 1996;pp:2433-42.
15. Kraysenbühl H, Yaşargil MG. *Cerebral angiography*. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Thieme Medical Publishers Inc., 1979;pp:264-72.
16. Osborn AG. *Diagnostic cerebral angiography*. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999;pp:405-33.
17. Stapf C, Mohr JP, Choi JH, Hartmann A, Mast H. Invasive treatment of unruptured brain arteriovenous malformations is experimental therapy. *Curr Opin Neurol* 2006;19:63-68.
18. Garretson HD. Intracranial arteriovenous malformations. In: Wilkins RH, Rengachary SS, editors. *Neurosurgery*. Vol. 2. New York: McGraw-Hill, 1996;pp:2433-42.
19. Friedlander RM. Arteriovenous malformations of the brain. *N Engl J Med* 2007;356:2704-12.
20. Heros RC, Korosue K, Diebold PM. Surgical excision of cerebral arteriovenous malformations: Late results. *Neurosurgery* 1990;26:570-8.
21. Pik JHT, Morgan MK. Microsurgery for small arteriovenous malformations of the brain: results in 110 consecutive patients. *Neurosurgery* 2000;47:571-7.
22. O'Shaughnessy BA, Getch CC, Bendok BR, Batjer HH. Microsurgical resection of infratentorial arteriovenous malformations. *Neurosurg Focus* 2005;19:E5.
23. Spetzler RF, Martin NA. A proposed grading system for arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 1986;65:476-83.
24. Spetzler, Robert F. The prospective application of a grading system for arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 1994;34:2-7.
25. Wikholm G. Occlusion of cerebral arteriovenous malformations with N-butyl-cyano-acrylate is permanent. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995;16:479-82.
26. The n-BCA Trial Investigators. N-butyl cyanoacrylate embolisation of cerebral arteriovenous malformations: results of a prospective, randomized, multi-centre trial. *Am J Neuroradiol* 2002;23:748-55.

27. DeMeritt JS, Pile-Spellman J, Moohan N, Lu DC, et al. Out- come analysis of preoperative embolization with n-butylcy- anoacrylate in cerebral arteriovenous malformations. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995;16:1801-7.
28. Jafar JJ, David AJ, Berenstein A, Choi IS, Kupersmith MJ. The effect of embolization with n-butylcyanoacrylate prior to surgical resection of cerebral arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 1993;78:60-9.
29. A.A.F De Salles, Shaped Beam Radiosurgery, Cap 2, pag 78-79
30. Murat Beyzadeoglu, Basic Radiation Oncology, Cap 1, pag 4.
31. A.A.F De Salles, Shaped Beam Radiosurgery, Cap 1, pag 11.
32. A.A.F De Salles, Shaped Beam Radiosurgery, Cap 1, pag 12.
33. Valavanis A, Christoforidis G. Endovascular management of cerebral arteriovenous malformations. *Neurointerventionist* 1999;1:34-40.
34. Cohen-Gadol AA, Pollock BE. Radiosurgery for arteriovenous malformations in children. *J Neurosurg Pediatr* 2006;104:388-91
35. *Neurosurgery* 64:a102–a109, 2009 Obliteration dynamics in cerebral arteriovenous malformations after cyberknife radiosurgery: quantification with sequential nidus volumetry and 3-tesla 3-dimensional time-of-flight magnetic resonance angiography
36. Collins SP, Coppa ND, Zhang Y, Collins BT, McRae DA, Jean WC: CyberKnife radiosurgery in the treatment of complex skull base tumors: Analysis of treat- ment planning parameters. *Radiat Oncol* 1:46, 2006.
37. Saunders, W.M., Winston, K.R., Siddon, R.L., et al.: Radiosurgery for arteriovenous malformations of the brain using a standard linear accelerator; rationale and Technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15: 441-447.
38. A.A.F De Salles, Shaped Beam Radiosurgery, Cap 2, pag 80
39. A.A.F De Salles, Shaped Beam Radiosurgery, Cap 2, pag 80
40. Karlsson B, Lindquist C, Steiner L (1996) Effect of Gamma Knife surgery on the risk of rupture prior to AVM obliteration. *Minim Invasive Neurosurg* 39(1):21–27
41. A.A.F De Salles, Shaped Beam Radiosurgery, Cap 2, pag 81
42. De Salles AAF, Solberg T, Mischel P, Massoud TF, Plasencia A, Goetsch S, De Souza E, Vinuela F (1996) Arteriovenous malformation animal model for radiosurgery: the rete mira- bile. *AJNR Am J Neuroradiol* 17:1451–1458
43. Xiao F, Gorgulho AA, Lin CS, Chen CH, Agazaryan N, Viñuela F, Selch MT, De Salles AA (2010) Treatment of giant cerebral arteriovenous malformation: hypofractionated stereotactic radiation as the first stage.

Neurosurgery 67(5): 1253–1259 .

44. Larson, D.A., Bova, F., Eisert, D., et al.: Consensus statement on stereotactic radiosurgery quality improvement. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 28: 527-530.