

***RADIOCIRUGÍA ESTEREOTÁCTICA:
INDICACIONES Y SITUACIÓN EN ESPAÑA***

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS)

Madrid, septiembre de 1997

**Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS)
Instituto de Salud Carlos III
Ministerio de Sanidad y Consumo**

Sinesio Delgado, 6 - Pabellón 3
28029 MADRID (SPAIN)

Tfno.: (34)-1-387 78 40

Fax: (34)-1-387 78 41

Dirección:

José L. Conde Olasagasti

Redacción:

*Jesús González Enríquez,
Juan Manuel Castellote Olivito*

Este informe tiene su origen en el trabajo original elaborado por los siguientes autores:

Miguel Ángel Pérez Espejo*; L. Dade Lunsford**;
Salvador Somaza**; Douglas S. Kondziolka**; Máximo
Poza y Poza*.

* Servicio Regional de Neurocirugía. Hospital
Universitario “Virgen de la Arrixaca” (Murcia, España).

** Specialized Neurosurgical Center. Presbyterian
University Hospital (Pittsburgh, Pennsylvania, EE.UU.).

Revisores Externos:

José Samblás García. Presidente de la Sociedad Española
de Radiocirugía. Unidad de Radiocirugía. Sanatorio San
Francisco de Asís de Madrid.

Gonzalo Bravo Zabalgaitia. Clínica Puerta de Hierro.
Madrid.

Agradecimiento:

A Virginia García Mantilla
por su colaboración en la
edición de este documento

Para citar este informe:

Ministerio de Sanidad y Consumo - Instituto de Salud Carlos III
Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS).
Cirugía Estereotáctica: Indicaciones y situación en España.
Madrid: AETS - Instituto de Salud Carlos III, septiembre de 1997.
Este texto puede ser reproducido siempre que se cite su
procedencia y no se vulnere su integridad.

Edita: AGENCIA DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
Instituto de Salud Carlos III - Ministerio de Sanidad y Consumo

N.I.P.O.: 354-97-003-4

I.S.B.N.: 84-920334-4-4

Depósito Legal: M-38865-1997

Imprime: Rumagraf, S.A. Avda. Pedro Díez, 25. 28019 Madrid

«Cirugía Estereotáctica: Indicaciones y situación en España». AETS. Septiembre 1997

ÍNDICE

	<u>Página</u>
PRESENTACIÓN	1
EXECUTIVE SUMMARY	3
INAHTA STRUCTURED SUMMARY	7
1. INTRODUCCIÓN	9
1.1. Concepto y fundamentos de radiocirugía estereotáctica	9
1.2. Técnicas de radiocirugía estereotáctica	11
1.2.1. <i>Procedimientos de radiocirugía estereotáctica</i>	11
1.2.2. <i>“Gamma Knife”</i>	12
1.2.3. <i>Aceleradores lineales</i>	12
1.3. Procedimientos para los que la radiocirugía supone una alternativa	13
2. INDICACIONES	15
2.1. Malformaciones arteriovenosas	15
2.2. Tumores cerebrales	15
2.2.1. <i>Neurinoma del acústico</i>	15
2.2.2. <i>Metástasis cerebrales</i>	16
2.2.3. <i>Meningioma</i>	16
2.2.4. <i>Tumores pituitarios</i>	17
2.2.5. <i>Gliomas malignos</i>	17
2.2.6. <i>Otros tumores</i>	18
2.3. Otras indicaciones	18
3. EFICACIA DE LA RADIOCIRUGÍA ESTEREOTÁCTICA	
RESULTADOS CLÍNICOS	19
3.1. Malformaciones arteriovenosas	19
3.2. Tumores cerebrales	20
3.2.1. <i>Meningioma</i>	20
3.2.2. <i>Neurinoma del acústico</i>	21
3.2.3. <i>Metástasis cerebrales</i>	22
3.2.4. <i>Glioma maligno</i>	24
3.2.5. <i>Otros tumores</i>	25
3.3. Otras indicaciones	26
4. SITUACIÓN EN ESPAÑA	33
4.1. Prevalencia de patologías susceptibles de radiocirugía estereotáctica	33
4.2. Unidades en funcionamiento y actividad de radiocirugía estereotáctica en España	33
4.3. Criterios de un centro de radiocirugía estereotáctica	35
4.4. Valoración de necesidades y perspectivas	36
5. CONCLUSIONES	39
6. BIBLIOGRAFÍA SELECCIONADA	41

PRESENTACIÓN

Este informe tiene por objetivo la actualización de las indicaciones y resultados de la Radiocirugía Estereotáctica, una tecnología emergente para el tratamiento de malformaciones arteriovenosas y tumores cerebrales. El origen de este informe es un trabajo original realizado por los doctores M. A. Pérez Espejo, L. D. Lunsford, S. Somaza, D. S. Kondziolka y M. Poza. Dicho informe revisa la literatura científica recuperada en MEDLINE y la aportada por la compañía “Elekta Instruments, Inc.” hasta 1995 sobre los resultados de la Radiocirugía Estereotáctica en las principales indicaciones. Asimismo, se aporta información suministrada por los debates, presentaciones y conclusiones del Tercer Congreso de la “Internacional Stereotactic Radiosurgery Society”, celebrado en Madrid del 25 al 28 de junio de 1997.

La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias ha revisado y actualizado dicho trabajo original, mediante búsqueda en MEDLINE durante el período 1996-1997, referida a las indicaciones y los resultados del uso de RC en metástasis cerebrales, una indicación en claro crecimiento. Se han revisado documentos e informes de instituciones y otras agencias de evaluación, muy especialmente los informes elaborados por ECRI, la Oficina Técnica d’Avaluació de Tecnologia Mèdica de Catalunya, el Ministerio de Sanidad y Consumo, la CCOHTA de Canadá, el Health Council of the Netherlands y el Australian Institute of Health and Welfare. Igualmente se presenta información del contexto español, facilitado por la Sociedad Española de Radiocirugía, sobre la actividad de las unidades en funcionamiento, los criterios para el desarrollo de dicha actividad en condiciones de excelencia y las previsiones para el desarrollo de esta prestación asistencial.

EXECUTIVE SUMMARY

Purpose: The aim of this report is to update the indications and results of Stereotactic Radiosurgery, an emergent technology for the treatment of arteriovenous malformations and brain tumors. The report describes the activity of the radiosurgery units in Spain, the current demand and that expected in the coming years, and presents the resources that will be necessary to develop in the near future to provide radiosurgery treatment.

Methods: The source of this report is an original work carried out by Dr. M. A. Pérez Espejo, Dr. L. D. Lunsford, Dr. S. Somaza, Dr. D. S. Kondziolka and Dr. M. Poza. It revises the scientific literature recovered in MEDLINE database and contributed by the company "Elekta Instruments" until 1995, on the results of Stereotactic Radiosurgery in the main indications. Likewise, it contains information obtained from debates, presentations and conclusions of the Third International Stereotactic Radiosurgery Society Conference held in Madrid from 25 to 28 June 1997.

The Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias has revised and updated the said original work, by searching the MEDLINE database (1996-1997), for a clearly growing indication with regard to the indications and results of radiosurgery use in brain metastases. Documents and reports from institutions and other evaluation agencies have been revised, especially reports made by ECRI, the Oficina Técnica d'Avaluació de Tecnologia Mèdica de Catalunya, the Spanish Ministry of Health and Consumer Affairs, the CCOHTA of Canada, the Health Council of the Netherlands and the Australian Institute of Health and Welfare. Likewise, information is provided by the Spanish Radiosurgery Society in relation to Spain, on the activity of the units in operation, criteria for the development of the mentioned activity in appropriate conditions, and the forecast for the development of this service.

Contents: Stereotactic radiosurgery is a method that applies a large controlled dose of focused radiation to a located volume, such that irradiation of the healthy tissues surrounding the area is minimized. It is used principally in the treatment of small brain lesions (specially arteriovenous malformations and tumors), whose surgical undertaking is difficult or excessively risky.

Fixing a stereotactic frame to the skull of the patient establishes a system of coordinates that may be reproduced for accurate location of the lesions and treatment. The key point of radiosurgery is the distribution of a large dose of radiation into many small components such that they all intersect in the part of brain tissue to be treated.

Radiation may be applied using different systems: Gamma Knife, modified Linear Accelerator or a beam of heavy charged particles from a cyclotron. The high cost of the synchrocyclotrons and the complexity of their management, limit the use of this technique to a few centres throughout the world.

The effectiveness of stereotactic radiosurgery treatment depends on the accurate monitoring of all the possible sources of error in the location of the lesion using imaging techniques, accurate fixing of the skull frame to the patient, proper planning, accurate identification of the isocentre of the lesion, and the radiation intensity applied. In order to minimize these errors, highly qualified staff is required, diagnosis equipment is needed, as well as location, treatment and compliance with the technical

recommendations established. A continuous quality control programme of each one of the procedures applied must also be elaborated.

The effectiveness of the two most used stereotactic radiosurgery systems (Gamma Knife and Linear Accelerator) in the treatment of arteriovenous malformations and tumors is similar, although insufficient information is available on several of the indications to compare the effectiveness of these two means of treatment.

In most the indications, the alternatives to radiosurgery are neurosurgical procedures that require a craniotomy (conventional surgery or microsurgery), and may also use stereotactic techniques. Neurosurgery, microsurgery and external conventional radiotherapy are still the main methods used in the treatment of brain lesions and are the main reference for result comparison of the radiosurgical techniques. Whether stereotactic equipment is used or not, surgical resection of a brain lesion is risky for the patient (anesthesia risks, general surgical complications and the possibility of damaging normal brain tissue or the neural components), and higher costs (longer hospitalization periods).

Evaluation of the results of radiosurgery are limited by several issues: poor quality of the evidence provided by the studies carried out (mainly description of a number of cases), incomplete description of all the patients treated, heterogeneity of the studies with regard to selection of cases, definition of therapy success or failure and duration of the latency period from the time of treatment to the measurement of the result.

From 1991 to June 1996, 1996 cases involving arteriovenous malformations (35%), acoustic neurinoma (22%), meningioma (19%), metastasis (12%) and other tumors and functional treatment (12%), were treated at 6 Radiosurgery Units in Spain. There are currently 11 operative radiosurgery units in Spain, and at least three in the process of being set up.

No reliable data is available on the incidence and prevalence of the set of clinical situations referred to as possible indications of stereotactic radiosurgery in Spain. In the period between 1994 - 1996, an increasing number of operations were performed (between 600 and 800 per year). Up to 20 cases of operations per million inhabitants may be reached in 1997.

Estimations made in other developed countries (the USA, Canada, the UK, Australia, the Netherlands), on the number of patients susceptible to treatment with stereotactic radiosurgery, obtained a range of values from 5 to 11 cases per million in arteriovenous malformations, and 7 to 12 cases per million in primary tumors. If we apply these values to the Spanish population, the range of cases susceptible to treatment per year, would be between 468 to 897. If we add other indications to these, in which there is greater uncertainty as regards the effectiveness of stereotactic radiosurgery (functional, brain metastases), the number of patients may increase significantly (700 to 2.300 patients annually).

Recommendations: Stereotactic radiosurgery is undergoing rapid development and is an emergent technology that is extending the fields of application and demands continuous assessment, specially as regards long term results. Protocols and standards of the stereotactic radiosurgery procedures and evaluation methods will advance the knowledge on the efficacy and effectiveness in the

different fields. The systematic recording of information for each patient and concerning the application and results of the stereotactic radiosurgery, will facilitate the evaluation process. Significant uncertainties remain in each one of the revised indications, especially in the case of metastases and functional treatment.

The increase in the number of treatment units, the advance in training and experience of multidisciplinary teams, and enhanced knowledge of the technique lead to the belief that there will be an increase in the procedures, at least similar to that observed over the last few years (8-16%). Nonetheless, given the experience acquired by centres in Spain, it is possible to provide treatment to 100-300 patients per unit and per year, under certain organization and resource availability conditions. Depending on this volume of activity, the current demand and that expected in the coming years, including the indication in which the benefit to patients treated with stereotactic radiosurgery is more evident, could be met in quality conditions by 10 units set up in Spain. It seems reasonable and foreseeable that with a sufficient reference population, regional neurosurgical services may offer this therapeutic service.

The increase in the number of radiosurgery units set up in excess of the expected demand, may lead to situations of high inefficiency, with high costs per treated patient and difficult maintenance of quality of care. The concentration of care in a few specialized centres reduces the cost of personal training and equipment, updates and maintains the highest quality levels and minimizes costs per treated patient.

INAHTA STRUCTURED SUMMARY

STEREOTACTIC RADIOSURGERY: INDICATIONS AND SITUATION IN SPAIN. (RADIOCIRUGÍA ESTEREOTÁCTICA: INDICACIONES Y SITUACIÓN EN ESPAÑA).

Author(s): González-Enrriquez J, Castellote JM, Conde-Olasagasti JL, Pérez-Espejo MA, Lunsford LD, Somaza S, Kondziolka DS, Poza M. **Agency:** AETS (Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias). **Contact:** González-Enrriquez J. **Technology:** Therapeutical. **MeSH keywords:** *Radiosurgery/all subheadings; *Cerebral Arteriovenous malformations/surgery, *Brain neoplasms/surgery, *Neuroma, Acoustic/surgery; *Brain neoplasms/secondary; Radiotherapy. **Date:** September 1997. **Language:** Spanish. **English abstract:** yes. **Executive summary:** yes (english). **References:** 162 refs. **Pages:** 50. ISBN: 84-920334-4-4.

Purpose of assessment: The aim of this report is to update the indications and results of Stereotactic Radiosurgery for the treatment of arteriovenous malformations and brain tumors. Secondary purposes are the description of the activity of the radiosurgery units in Spain and the assessment of resources that will be necessary to develop in the near future to provide radiosurgery treatment.

Methods:

Data sources: The source of this report is an original work carried out by Dr. M. A. Pérez Espejo, Dr. L. D. Lunsford, Dr. S. Somaza, Dr. D. S. Kondziolka and Dr. M. Poza. They made a qualitative literature review of papers recovered using MEDLINE database and others contributed by the company "Elekta Instruments" until 1995, on the results of Stereotactic Radiosurgery in the main indications. Likewise, it contains information obtained from debates, presentations and conclusions of the Third International Stereotactic Radiosurgery Society Conference held in Madrid from 25 to 28 June 1997. The Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) has revised and updated the said original work, by searching the MEDLINE database (1996-1997) with regard to the indications and results of radiosurgery in brain metastases. Documents and reports from institutions and other evaluation agencies have been revised, especially reports made by ECRI, the Oficina Técnica d'Avaluació de Tecnologia Mèdica de Catalunya, the Spanish Ministry of Health and Consumer Affairs, the CCOHTA of Canada, the Health Council of the Netherlands and the Australian Institute of Health and Welfare. Likewise, information is provided by the Spanish Radiosurgery Society in relation to Spain, on the activity of the units in operation, criteria for the development of the mentioned activity in appropriate conditions, and the forecast for the development of this service.

The report was reviewed by two external experts, who made relevant contributions.

Content of report / results:

The effectiveness of the two most used stereotactic radiosurgery systems (Gamma Knife and Linear Accelerator) in the treatment of intracranial arteriovenous malformations and tumors is similar, although insufficient information is available on several of the indications to compare the effectiveness

of these two means of treatment. Neurosurgery, microsurgery and external conventional radiotherapy are still the main methods used in the treatment of brain lesions and are the main reference for results comparison of the radiosurgical techniques.

From 1991 to June 1996, 1996 cases involving arteriovenous malformations (35%), acoustic neurinoma (22%), meningioma (19%), metastasis (12%) and other tumors and functional treatment (12%), were treated at 6 Radiosurgery Units in Spain. There are currently 11 operative radiosurgery units in Spain, and at least three in the process of being set up. In the period between 1994-1996, an increasing number of operations were performed (between 600 and 800 per year). Up to 20 cases of operations per million inhabitants may be reached in 1997. The range of cases susceptible to treatment per year would be between 468 to 897. If we add other indications to these, in which there is greater uncertainty as regards the effectiveness of stereotactic radiosurgery (functional, brain metastases), the number of patients may increase significantly (700 to 2.300 patients annually).

Recommendations:

Stereotactic radiosurgery is undergoing rapid development and is an emergent technology that is extending the fields of application and demands continuous assessment, specially as regards long term results. Protocols and standards of the stereotactic radiosurgery procedures and evaluation methods will advance the knowledge on the efficacy and effectiveness in the different fields. The systematic recording of information for each patient and concerning the application and results of the stereotactic radiosurgery, will facilitate the evaluation process. Significant uncertainties remain in each one of the revised indications, especially in the case of metastases and functional treatment.

Depending on the volume of activity achieved per unit, the current demand and that expected in the coming years, could be met in quality conditions by 10 units set up in Spain. It seems reasonable and foreseeable that with a sufficient reference population, regional neurosurgical services may offer this therapeutic service.

The increase in the number of radiosurgery units set up in excess of the expected demand, may lead to situations of high inefficiency, with high costs per treated patient and difficult maintenance of quality of care. The concentration of care in a few specialized centres reduces the cost of personal training and equipment, updates and maintains the highest quality levels and minimizes costs per treated patient.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Concepto y fundamentos de radiocirugía estereotáctica

La radiocirugía estereotáctica (RC) es un método para aplicar radiación en un volumen concreto y localizado espacialmente, de forma que se minimice la irradiación de los tejidos circundantes. Se utiliza principalmente en el tratamiento de lesiones intracraneales, ya que la rigidez del cráneo asegura que la localización de su contenido permanece estable. Sin embargo, recientemente, se han propuesto y realizado tratamientos con RC sobre lesiones del raquis y del resto del cuerpo, usando originales sistemas de inmovilización corporal que garanticen su precisión (Hamilton, 1997).

La radioterapia estereotáctica fraccionada (RTE) (Delannes, 1991; Loeffler, 1993), una modalidad de tratamiento reciente, comparte con la radiocirugía una gran exactitud en la localización y administración de la radiación en volúmenes determinados, pero utilizando una guía estereotáctica reposicionable, administra la radiación de forma fraccionada en múltiples sesiones. Al igual que en la radiocirugía, la radioterapia estereotáctica fraccionada utiliza la técnica de fuegos cruzados, administrando la radiación desde numerosas puertas de entrada, generalmente a lo largo de múltiples arcos de tratamiento no coplanares, pero que coinciden en uno o varios isocentros para administrar la radiación lo más ajustada posible al volumen a tratar.

La radiocirugía estereotáctica (RC) es una modalidad de tratamiento neuroquirúrgico descrita en 1951 por Lars Leksell, neurocirujano del Karolinska Sjukhuset de Estocolmo, quien, en un principio, utilizó rayos X y posteriormente protones de alta energía como fuente de radiación (Larson, 1963; Leksell, 1960). En el año 1968, el mismo Leksell diseñó un equipo específico para radiocirugía, al que llamó Gamma Knife, que utilizaba como fuente radiactiva pastillas de Cobalto 60. Aproximadamente en estas mismas fechas, en la Universidad de Harvard, en Boston, se estaba utilizando ya un sincrociclotrón para hacer radiocirugía con partículas pesadas (Kjellberg, 1961). En los años setenta, en la Universidad de Valencia, se empezó a hacer radiocirugía utilizando como fuente de irradiación un equipo de telecobaltoterapia (Barcia, 1982). Ya en los años ochenta, se comenzaron a desarrollar múltiples sistemas de radiocirugía que utilizaban como fuente de irradiación los fotones producidos en aceleradores lineales, con diversos sistemas estereotáticos y la mayoría de ellos con potentes sistemas de planificación dosimétrica computarizada. Desde entonces, multitud de centros hospitalarios en todo el mundo han adoptado este tipo de terapéutica y la ofrecen como alternativa cada vez más extendida para tratar un creciente número de lesiones intracraneales (Leksell, 1951; Arndt, 1979; Betti, 1984; Colombo, 1985; Fabrikant, 1984; Hartmann, 1985; Kjellberg, 1984; Podgorsak, 1988; Steiner, 1992).

Con todos los sistemas de radiocirugía, cualquiera que sea la fuente de irradiación, se sigue una metodología similar: la lesión a tratar se detecta mediante las técnicas de diagnóstico neurorradiológico comunes, es decir, la tomografía axial computarizada (TAC), la angiografía digital (AD) o la resonancia magnética (RM), realizados siempre bajo condiciones estereotáticas, con los adecuados marcos de localización. En el caso de la Resonancia Magnética, por las posibles distorsiones que pueden inducir a error en la localización, es hoy habitual utilizarla con sistemas computarizados de fusión de imágenes con las del TAC.

Una vez fijado el marco estereotático a la cabeza del paciente se procede a practicar la prueba neurorradiológica correspondiente [TAC, RM y/o Angiografía convencional —pues aunque ya se están

empleando diferentes algoritmos para soslayar la distorsión inherente a la AD, ésta es aún de cierta consideración— (Piovan, 1996)]. El marco estereotáctico está provisto de un sistema de localización radioopaco (marcas o “fiduciales”) que nos permite localizar los volúmenes y, mediante coordenadas cartesianas, los distintos puntos o “isocentros” en los que se centrará el tratamiento radioquirúrgico. Toda la información referente a la imagen y al marco de localización, suministrada digitalmente por la computadora del aparato empleado (TAC, RM), es transferida, mediante cinta magnética, disco óptico o preferiblemente mediante red local o circuito informático, al llamado “sistema de planificación” de radiocirugía.

En radiocirugía estereotáctica el marco de estereotaxia se fija a la cabeza del paciente, donde permanece hasta la finalización del procedimiento. Este marco ofrece una referencia precisa para la localización de anomalías. Se han usado diferentes marcos tales como el de Leksell (Leksell, 1949), el de Brown-Robert-Wells o sus modificaciones (CRW, 1989; Heilbrun, 1983) y otros (Colombo, 1984).

Dicho marco se halla fijo al cráneo de tal manera que permite el establecimiento de un sistema de coordenadas reproducible para localización y tratamiento. El punto clave de la radiocirugía es la administración de una dosis de radiación con múltiples pequeños haces, dirigidos desde diferentes puntos o arcos de tratamiento, para que todos éstos hagan intersección en la posición exacta del volumen cerebral que queremos tratar. Estos rayos pueden ser individuales, como en el método del GK, o continuos, como en el método del acelerador lineal. Las zonas de entrada y de salida de los rayos se encuentran diseminadas en un gran volumen de tejido, de tal manera que la dosis en cualquier localización fuera del volumen de tratamiento es pequeña. La radiación de tejido normal es a veces inevitable y puede originar efectos adversos. Delimitar con exactitud el volumen patológico y limitar al máximo el volumen de tejido normal que es irradiado son las consideraciones clave en la planificación del tratamiento radioquirúrgico.

Con la ayuda de un ordenador se desarrolla un plan de tratamiento de tal manera que asegure que una dosis de radiación adecuada se aplique al volumen conjunto de la anomalía, mientras que la radiación fuera del área tratada —especialmente en localizaciones muy sensibles a lesión por radiación— se encuentre minimizada.

Para la realización de un tratamiento el paciente es situado en la mesa de tratamiento, y el marco estereotáctico se fija firmemente, para mantener la cabeza inmóvil durante todo el procedimiento. Con los sistemas de acelerador lineal, la radiación se dirige alrededor de la cabeza desde una serie de arcos no coplanares descritos mediante la combinación de giros del propio acelerador (“gantry”) y de la mesa de tratamiento, haciendo todos ellos intersección en el centro del volumen que queremos radiar. Con el sistema de GK se introduce la cabeza del paciente, fijada con la guía, en un casco con múltiples orificios que convergen en el punto donde se desea administrar la radiación, penetrando ésta por los orificios desde las fuentes de cobalto que están situadas por fuera del casco. Con los sistemas de radiación con partículas radiactivas, se dirige la radiación desde una o varias puertas de entrada. Terminado el tratamiento, el paciente es liberado de la fijación y se le retira el marco estereotáctico. El paciente suele poderse ir a casa al día siguiente y reanudar su actividad normal de forma inmediata. Una estancia hospitalaria de una sola noche para observación es el procedimiento de rutina en la mayoría de las instituciones. El seguimiento periódico del paciente sometido a radiocirugía es algo esencial para conocer tanto la eficacia como los posibles efectos secundarios, ya que los efectos de la radiación se manifiestan a lo largo del tiempo, de forma lenta.

El objetivo de la RC es aniquilar las poblaciones celulares tumorales o producir cambios tisulares que, como en el caso de las malformaciones arteriovenosas cerebrales (MAV), conduzcan a la oclusión de los vasos anormales que las constituyen. A diferencia de la radioterapia fraccionada o convencional, la RC no tiene en cuenta los diferentes grados de radiosensibilidad ni los distintos estadios cíclicos que puedan exhibir las poblaciones celulares sanas o tumorales (Loeffler, 1993; Marks, 1991).

Hoy día, la RC se viene usando en proporción creciente, para tratar muy diversos tipos de lesiones intracraneales, y de ella se están beneficiando miles de pacientes, constituyendo así una modalidad terapéutica en continua y acelerada expansión. (Anders, 1994; Samblás, 1994).

1.2. Técnicas de radiocirugía estereotáctica

1.2.1. Procedimientos de radiocirugía estereotáctica

En RC se suelen usar dos tipos de radiación: partículas y fotones. Las primeras suelen ser iones de helio o protones que son generados en sincrociclotrones (Loeffler, 1993). Su efecto radiobiológico consiste en un intenso incremento de la densidad de ionización que tiene lugar al final del trayecto del haz de partículas, depositando así la mayor parte de su energía a una determinada profundidad dentro del tejido, con un rápido decaimiento de la radiación en la periferia de la lesión diana. Este fenómeno se denomina efecto “Bragg-peak” (Fabrikant, 1984; Kjellberg, 1984; Ixvy, 1989). El elevado coste de los sincrociclotrones y la complejidad de su manejo limita en la actualidad esta técnica a muy pocos centros en todo el mundo.

Los fotones que se emplean en RC se producen en aceleradores lineales (LINACS) dotados con el equipo de accesorios específicos para su utilización en RC, o en el cobalto 60 de las unidades gamma o de equipos de telecobaltoterapia (estando estos últimos hoy en desuso por su menor precisión).

Una ventaja de la RC ya referida es, como ya dijimos, que requiere una estancia hospitalaria mucho más breve que cuando se hace utilización de la neurocirugía convencional. El paciente llega al hospital el mismo día del procedimiento. El primer paso es la colocación del marco estereotáctico al paciente. La lesión para ser tratada se localiza por TAC y resonancia y/o angiografía. Una vez que se obtienen imágenes de la zona diana, el plan de tratamiento debe ser preparado mediante programas de ordenador especialmente diseñados. El tratamiento de radiocirugía por sí mismo suele durar entre 15 y 45 minutos (aunque en ciertos casos de múltiples metástasis intracraneales puede llegar a prolongarse varias horas). Tras el tratamiento el marco estereotáctico es retirado y el paciente puede ir a su domicilio tras una corta vigilancia, permaneciendo en el hospital por una sola noche.

En términos generales, la radiocirugía mediante GK fue desarrollada en los años sesenta-setenta a iniciativa de neurocirujanos, mientras que el uso de los aceleradores lineales en RC comenzó a desarrollarse en los años ochenta-noventa por equipos en los que se integran neurocirujanos, oncólogos radio-terapeutas, físicos e informáticos. Hoy es unánimemente admitido, y así se recomienda, que la radiocirugía sea realizada por un equipo multidisciplinar, en el que se incluyan neurocirujanos, radiofísicos y radioterapeutas como parte del equipo radioquirúrgico.

1.2.2. “Gamma Knife”

El “Gamma Knife” (GK) fue el primer sistema de radiocirugía comercialmente disponible. Las versiones actuales del GK contienen 201 fuentes de radiación de cobalto 60 englobadas en un recubrimiento de acero semiesférico. Cada conjunto está hecho de varias unidades de cobalto integradas en un cilindro. El recubrimiento, en forma de “cueva” semiesférica, tiene una puerta que se abre para admitir al paciente y una vía de acceso para reemplazar las fuentes. Existen dos modelos disponibles de GK con diferentes configuraciones de la fuente. Las fuentes de radiación se alinean de tal manera que sus rayos hagan intersección en un único punto, denominado isocentro. El marco estereotáctico se encuentra rígidamente fijo a la mesa de tratamiento, de tal manera que cuando dicha mesa avanza dentro del GK, la localización del punto diana dentro de la cabeza coincide con el isocentro del sistema. Una de las ventajas de tal sistema es la ausencia de partes móviles durante el tratamiento, lo cual contribuye a su reproducibilidad y precisión. Para hacer múltiples isocentros con colimadores diferentes, la operación de cambio de colimador precisa un sistema de grúa y comprobar que el casco queda en la posición adecuada.

El cobalto 60 es un radionucleido que emite radiaciones gamma, con una energía de 1,2 mv y una vida media de 5,26 años. Las fuentes de cobalto se van agotando con el paso del tiempo, de manera que para conservar la misma eficacia es necesario prolongar el tiempo de irradiación, hasta que llega a ser necesario cargar nuevas fuentes dentro del sistema.

Existe un sistema de planificación computarizada del tratamiento, que permite planificar volúmenes irregulares, fundamentalmente por sumación de volúmenes esféricos, aunque se usa menos, con la oclusión de algunos de los orificios del casco. El sistema de GK dispone habitualmente de cuatro tamaños de colimador.

1.2.3. *Aceleradores lineales*

Los aceleradores lineales son sistemas que permiten producir radiación por un sistema electromagnético en el que se aceleran electrones, que tras el adecuado proceso de frenado pueden emitir dos tipos de radiación: fotones y electrones. En RC se usan fotones, generalmente con una energía de 6 mv. La energía del haz de radiación producida por un procedimiento electromagnético es constante, sin que sufra reducciones con el paso del tiempo. En el acelerador no hay almacenado ningún tipo de producto radiactivo.

La radiación en el acelerador lineal es producida en un haz que, tras la adecuada colimación, toma el diámetro deseado. Habitualmente se emplean colimadores desde 5 mm hasta 35 y 40 mm de diámetro. El giro del “gantry” del acelerador, por el que sale la radiación, permite dirigir ésta desde infinitas puertas de entrada, cuando se utilizan múltiples arcos de giro no coplanares, para realizar el tratamiento. A lo largo de estos giros, según que el sistema de colimación terciario esté fijo sólo a la cabeza del acelerador, o bien a la cabeza y al isocentro, se consiguen diferentes exactitudes en el isocentro. En los sistemas que disponen de colimación fija al isocentro el error máximo es de 0,2 mm.

Para ser utilizados en radiocirugía, los aceleradores lineales precisan de una serie de accesorios, fundamentalmente en lo referente a colimación y al sistema de fijación de la cabeza del paciente en el isocentro.

Existen hoy en día múltiples sistemas de planificación computarizada para su utilización en aceleradores lineales. Estos sistemas tienen en cuenta la multiplicidad de factores que se pueden utilizar para irradiar volúmenes irregulares: la planificación se puede hacer no sólo por sumación de esferas de tratamiento, sino también con infinitas combinaciones de los arcos de giro, longitud del arco, dosis de cada arco, combinación de colimadores, etc. La planificación para el acelerador lineal es así muy versátil y fácil de adaptar a cualquier volumen. El proceso, si no se limita a tratar con esferas y se le quiere sacar el máximo partido, es complejo.

Últimamente se están desarrollando colimadores de forma variable “micro multileaf” (colimadores multilámina) que permiten lo que se llama conformación del tratamiento. Con estos colimadores se puede crear cualquier forma de haz, para adaptarse al perfil de la lesión desde cada una de las puertas de entrada. Esta variación del perfil del haz a lo largo de múltiples puertas de entrada permite hacer la radiocirugía conformada dinámica, en la que en cada punto de giro del “gantry” se administra la radiación con una forma ajustada y con una energía que puede ir variando. De esta forma, se consigue dar la dosis necesaria al volumen diana y la menor dosis posible a las estructuras vecinas.

Con el acelerador lineal se pueden utilizar guías estereotácticas reposicionables, que permiten, con una sola planificación, administrar la dosis necesaria en múltiples sesiones. Este procedimiento, cuando se usa en fraccionamiento corto (2-4 sesiones), puede llamarse **radiocirugía fraccionada**, y aún no hay mucha experiencia en las dosis y número de fracciones más apropiadas. Cuando se usa en fracciones múltiples como en los tratamientos de radioterapia convencional fraccionada, permiten aprovechar la efectividad y sobre todo la tolerancia de la radiación administrada en fracciones, con la exactitud en la localización que proporciona la guía estereotáctica y con la colimación bien cilíndrica o bien conformada. Existen ya algunos sistemas de posicionamiento estereotáctico sin guía que utilizan determinadas marcas que, localizadas por cámaras de infrarrojos, permiten repetir la misma posición del paciente, pero estos sistemas aún están en fase de ensayo.

1.3. Procedimientos para los que la radiocirugía supone una alternativa

La RC permite el tratamiento de determinadas malformaciones arteriovenosas cerebrales y de algunos tumores cerebrales. En algunos casos, la RC tiene un claro papel como complemento de la neurocirugía convencional, cuando aquélla no llega a ofrecer unas determinadas garantías. Tal es el caso de tumores o malformaciones arteriovenosas que no han podido ser extirpados en su totalidad o en los que la intervención convencional supone un alto riesgo de morbilidad o mortalidad por las características de la lesión o del paciente. En otros casos, la RC no es un complemento sino una alternativa a tener en cuenta frente a la neurocirugía convencional. Éstos son los casos en los que hay que sopesar adecuadamente las posibilidades de curación, posible mortalidad y morbilidad para sentar la indicación más adecuada a cada caso.

1) Neurocirugía. En la mayoría de las indicaciones, la radiocirugía constituye una alternativa a los procedimientos neuroquirúrgicos que requieren una craneotomía. En algunas ocasiones éstos pueden realizarse de forma estereotáctica. En este caso se coloca un marco estereotáctico, o unas marcas, de forma fija en la cabeza del paciente y se obtienen imágenes del cerebro de la misma manera que para la radiocirugía. Un sistema de guía se encuentra sujeto al marco estereotáctico para dirigir las herra-

mientas quirúrgicas a la lesión, o bien se utilizan marcas que, detectadas con un sistema de cámaras de infrarrojos, informan de la posición de los instrumentos en cada momento en la pantalla donde aparecen las imágenes del cerebro del paciente. La utilización de procedimientos estereotácticos permite reducir el impacto de la intervención quirúrgica sobre el cerebro normal circundante.

Se use o no equipamiento estereotáctico, la resección quirúrgica de una lesión en el cerebro tiene riesgos para el paciente: riesgos anestésicos, complicaciones quirúrgicas generales y la posibilidad, quizás mayor, de originar daño al tejido cerebral normal o a los nervios craneales. Por otra parte, la craneotomía, en sí misma, requiere también una estancia hospitalaria mucho más larga que cualquier procedimiento radioquirúrgico.

2) Braquiterapia. La radiocirugía puede, en muchos casos, constituir una alternativa a la braquiterapia. Ésta consiste en la implantación de fuentes radiactivas dentro del cerebro del paciente, con la finalidad de administrar una dosis de radiación a un volumen seleccionado. Su indicación queda usualmente limitada a ciertas neoplasias infiltrantes de naturaleza muy indiferenciada.

3) Irradiación cerebral. En metástasis cerebrales la terapia con radiación de todo el cerebro es una alternativa, o bien una medida complementaria, a la radiocirugía. Su acción afecta también al tejido sano, aunque en dosis tolerables gracias al fraccionamiento con que se administra. En los tumores que crecen de forma infiltrante (gliomas) la radioterapia convencional sigue teniendo un papel, y la radiocirugía puede ser un complemento en algunos casos para dar una mayor intensidad de dosis en las zonas de restos tumorales visibles con los medios de diagnóstico.

4) Embolización. La embolización consiste en la inyección de un polímero en el interior de los vasos sanguíneos para ocluir los vasos sanguíneos patológicos. Puede utilizarse por sí sola o en conjunción con la cirugía abierta y la radiocirugía, para el tratamiento de las malformaciones arteriovenosas. La radiocirugía puede sustituir a la embolización en unos casos y complementarla en otros.

2. INDICACIONES

2.1. Malformaciones arteriovenosas

Estas malformaciones surgen de defectos congénitos en la vascularización cerebral que conectan anormalmente arterias y venas. Las arterias nutricias de la malformación se expanden a medida que van llevando cada vez un flujo de sangre mayor. Las venas también aumentan de tamaño y se vuelven tortuosas. Su incidencia es similar en hombres y mujeres (Garretson, 1991).

Por la alteración en el riego sanguíneo de la malformación el paciente puede presentar cefalea, déficits neurológicos, cuadros de epilepsia o hemorragia cerebral. Sin embargo, en otras ocasiones, la malformación puede ser descubierta de forma casual. La valoración del riesgo anual de hemorragia es crucial a la hora de decidir el tratamiento de la malformación del paciente. Existe un consenso en que la tasa de hemorragias de una malformación que no ha sangrado es entre el 2 y el 3% por año (Garretson, 1991). Si el riesgo de hemorragia aumenta o no después del primer sangrado es algo todavía no conocido con absoluta certeza. Sin embargo, la frecuencia de hemorragias futuras es superior para aquellos pacientes con una historia previa de hemorragias que para aquellos que no las han tenido (Kjellberg, 1983; Fults, 1984) y, según algunos autores (Wilkins, 1985), el riesgo de hemorragia se eleva hasta un 30% en la década siguiente al momento del diagnóstico. No hay consenso absoluto respecto a qué malformaciones arteriovenosas han de ser tratadas con RC u otros procedimientos alternativos. Probablemente, la mejor elección entre embolización, cirugía y radiocirugía deba hacerse en función de la valoración de eficacia, morbilidad y mortalidad esperadas con cada una de las técnicas en cada caso particular.

2.2. Tumores cerebrales

Es difícil conocer cifras sobre el número total de casos tratados con radiocirugía en el mundo, ya que se calcula que son más de doscientos los hospitales donde se llevan a cabo tratamientos de RC. Se pueden conocer cifras de algunos grupos, como son la de usuarios de unidades gamma (recogidas por la Leksell Gamma Knife Society) o las cifras de España (recogidas por la Sociedad Española de Radiocirugía).

Los tumores han constituido el 78% del total de indicaciones de radiocirugía con GK en el período de 1994-95, y el 65% de los tratamientos realizados en España en el período 1991-junio 1996. En la estadística de GK, los tumores benignos representaron un 42% de dicho total y los malignos un 36%. Los neurinomas del acústico, meningiomas, tumores gliales y pituitarios y metástasis diversas constituyeron indicaciones que representaron, cada uno de ellas, más del 10% de las intervenciones. Ningún otro tipo de tumor excedió del 2% de las indicaciones efectuadas.

2.2.1. Neurinoma del acústico

En realidad, este tumor es un schwannoma vestibular, ya que surge de unas células específicas de dicho nervio. La mayoría de estos neurinomas son unilaterales. Un 22% de los tratamientos con RC en España (Sociedad Española de Radiocirugía) fueron para tratar neurinomas del acústico. Un 12% de procedimientos con GK se realizaron sobre neurinomas del acústico (Leksell Gamma Knife Society).

La resección microquirúrgica del mismo ha venido siendo hasta ahora el tratamiento de elección de estos tumores.

El neurinoma del acústico normalmente se manifiesta con una pérdida de audición sensorial unilateral lenta y progresiva, aunque en ocasiones la pérdida pueda ser repentina (Thomsen, 1993). Debido a la localización del tumor, el abordaje quirúrgico por vía translaberíntica implica la pérdida de la audición en el oído ipsilateral. La vía suboccipital o retrosigmoidea permite preservar la audición en algunos casos, sobre todo en tumores muy pequeños. Las secuelas neurológicas postoperatorias pueden llegar a ser bastante frecuentes (Thomsen, 1993): alteraciones cerebelosas, tales como pérdida de coordinación, lesiones del nervio facial y trastornos funcionales del nervio trigémino. Más infrecuentes son la cefalea persistente y el vértigo (Glasscock, 1992).

2.2.2. *Metástasis cerebrales*

El tratamiento de estos procesos habitualmente es paliativo dentro del entorno general de la enfermedad, aunque con RC se controlan localmente un alto porcentaje de las metástasis cerebrales. El cáncer sistémico suele ser incontrolable en la mayoría de los pacientes con metástasis cerebrales (Sawaya, 1994). Se ha considerado que, sin tratamiento, la supervivencia media tras la detección de la metástasis puede llegar a ser un mes. La medicación esteroidea puede prolongar esta supervivencia hasta los dos meses.

La resección quirúrgica de la lesión puede ser efectiva en algunos casos, pero en estudios no controlados se obtienen tasas de supervivencia de sólo el 20 o el 25% al cabo de un año (Zimm, 1981). Los tiempos de supervivencia dependen mucho del tipo de cáncer primario (Sawaya, 1994).

La radiación holocraneal es un medio habitual de tratamiento para las metástasis, pero la escisión quirúrgica, quimioterapia, braquiterapia y radiocirugía se utilizan en algunos de los casos. Ya que los factores que favorecen la utilización de radiocirugía u otro tratamiento dirigido en estos pacientes son los mismos factores que se asocian con una supervivencia prolongada (Florell, 1992; Simpson, 1993), la posibilidad de un sesgo en la selección de pacientes debe examinarse al realizar la evaluación de los resultados radioquirúrgicos.

Las metástasis son típicamente bien circunscritas más que infiltrativas y tienden a ser esféricas. Estas características las hacen candidatas ideales para el tratamiento radioquirúrgico. Existen más metástasis tratadas con radiocirugía mediante GK que cualquier otro tipo de tumor. Se ha considerado que las metástasis cerebrales constituyen hasta el 20% de todos los procedimientos de radiocirugía estereotáctica realizados (Leksell Gamma Knife Society).

En España, las metástasis suponen el 12% de los tratamientos de RC efectuados.

2.2.3. *Meningioma*

Los meningiomas constituyen del 15 al 20% de todos los tumores intracraneales primarios (Taylor, 1988; Mirimanoff, 1985). Habitualmente son tumores benignos de lento crecimiento. Sólo el 1 o 2% de

ellos son malignos. Estos tumores son más frecuentes en mujeres que en hombres. Algunos meningiomas son asintomáticos y tan sólo son detectados cuando se realiza algún procedimiento diagnóstico de imagen por otra indicación. Si el meningioma se hace muy voluminoso, la resección quirúrgica es el procedimiento de elección. Si el tumor no es extraído de forma completa puede recidivar. La tasa de aciertos en la escisión completa de un meningioma depende de su localización. De esta manera, la probabilidad de recurrencia del tumor depende de su ubicación.

La cirugía, como se ha indicado, es el tratamiento de elección para la mayoría de los pacientes con meningioma, consiguiendo una erradicación total del tumor. Sin embargo, algunos meningiomas se hallan localizados en áreas de difícil abordaje quirúrgico o engloban los senos cavernosos, lo que limita las posibilidades de escisión total. La comorbilidad y la edad avanzada de muchos de los pacientes hacen plantearse la indicación de radiocirugía como método de control del crecimiento del tumor o de reducción de su tamaño.

La radioterapia o radiocirugía se ha propuesto tanto como un método primario en el tratamiento de ciertos meningiomas como una terapéutica complementaria para aquellos casos en los que el tumor no puede ser totalmente resecado (Lunsford, 1994).

En España, los meningiomas constituyen el 19% de los tratamientos realizados mediante RC.

2.2.4. *Tumores pituitarios*

Los tumores benignos de la hipófisis constituyen el 11,4% de los procedimientos radioquirúrgicos con GK y del 10 al 15% de todos los tumores intracraneales. Los adenomas pituitarios pueden ser tratados en ocasiones con radiocirugía, pero como se encuentran frecuentemente muy próximos al quiasma óptico, el tratamiento puede originar ceguera (Bakay, 1992). En estos casos los tumores se tratan habitualmente por microcirugía o terapia endocrina. La cirugía o la radiocirugía suelen estar indicadas en aquellos pacientes que no pueden soportar el tratamiento medicamentoso. La radiocirugía y la radioterapia también han sido utilizadas tras la resección quirúrgica incompleta del tumor como tratamiento complementario (Valentino, 1991).

La radioterapia estereotáctica fraccionada (RTE) es una alternativa al tratamiento con radiocirugía, ya que utilizando las dosis y el fraccionamiento convencional combinado con la localización estereotáctica y la conformación del tratamiento se evitan los riesgos de afectación de la vía óptica, con la eficacia ya conocida y minimizando los efectos secundarios.

2.2.5. *Gliomas malignos*

Los tumores de células gliales son los tumores primarios malignos predominantemente tratados con GK y representan el 12% del total de indicaciones de RE. El glioblastoma multiforme y el astrocitoma anaplásico son dos formas frecuentes de gliomas. Los gliomas son tumores invasivos, cuyos márgenes no se encuentran bien delimitados (Alexander, 1993), por lo que el tratamiento con RC debe complementarse con un tratamiento con radioterapia más amplio que cubra toda la zona de infiltración

peritumoral. La supervivencia media en casos de glioblastoma multiforme se halla entre 9 y 10 meses; sólo el 5% de los pacientes sobreviven 5 años (Metha, 1994). Las metástasis son raras, de tal manera que se considera que el control del tumor original tiene un buen efecto en la supervivencia.

2.2.6. *Otros tumores*

Los craneofaringiomas son tumores localizados muy cerca del hipotálamo. La resección quirúrgica limitada seguida de radioterapia convencional se utiliza frecuentemente para tratar estos tumores. Tienen márgenes discretos, lo cual les hace excelentes candidatos para el control radioquirúrgico (Bakay, 1992). Sin embargo, se encuentran muy cerca de los nervios ópticos, del quiasma y del hipotálamo, de tal manera que la radiocirugía puede entrañar un riesgo de ceguera o de producir un síndrome talámico. La radioterapia estereotáctica fraccionada puede ser muy útil en estos casos (Friedman, 1995).

Los melanomas oculares también han sido tratados con GK (Logani, 1993; Zehetmayer, 1997), pero el número de aquellos en los que los resultados han sido satisfactorios es demasiado pequeño para establecer comparaciones. Acontece lo mismo respecto al hemangioblastoma (Page, 1993), aunque recientemente se han publicado resultados alentadores en una serie de 30 tumores (Chang, 1997).

Otros tumores menos frecuentes han sido tratados con RC, tales como cordomas de base de cráneo, condromas, endimomas, subendimomas, etc.

2.3. **Otras indicaciones**

Las investigaciones precoces en radiocirugía se dirigieron a aplicaciones funcionales tales como el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, la epilepsia y el alivio del dolor intratable. Estas indicaciones constituyen en la actualidad una muy pequeña proporción de los procedimientos radioquirúrgicos. Se ha descrito que constituyen el 2% del total de los tratamientos realizados con GK en el período de 1968 a 1995 (ECRI, 1996). No existe una indicación funcional de GK en la que se hayan registrado más de 230 actuaciones durante este período (Elekta), si bien se han añadido pequeñas series comunicadas en el ámbito del último congreso de la ISRS (Ohye, Kondziolka, Duma, Lindquist y Barcia Salorio, 1997).

La radiocirugía está siendo empleada como tratamiento para la neuralgia del trigémino. Actualmente sólo se dispone de resultados muy preliminares acerca de esta indicación (Miller, 1995). No obstante, se viene realizando este procedimiento en diversos centros cuando han fracasado otras modalidades de tratamiento.

3. EFICACIA DE LA RADIOCIRUGÍA ESTEREOTÁCTICA RESULTADOS CLÍNICOS

3.1. Malformaciones arteriovenosas

La evaluación de los resultados de la radiocirugía se ve limitada por la heterogeneidad de los estudios respecto a la selección de casos incluidos, duración del período de latencia desde el tratamiento a la valoración del resultado y las distintas definiciones de éxito o fracaso utilizadas.

La elección del tratamiento más efectivo para una malformación arteriovenosa requiere la realización de una valoración equilibrada de los riesgos y beneficios de una terapia frente a los de las otras alternativas de tratamiento.

La microcirugía convencional conlleva los riesgos de la operación: morbilidad neuroquirúrgica general y riesgo de daño del tejido cerebral por la vía operatoria. Sin embargo, cuando es satisfactorio, la microcirugía reseca de forma completa la malformación y el riesgo futuro de hemorragia es nulo. Los riesgos de la cirugía de malformaciones arteriovenosas aumentan con el tamaño de la lesión y en malformaciones que tienen drenaje difuso o se encuentran en ciertas localizaciones elocuentes del cerebro —grados superiores en la escala de Spetzler-Martin— (Deruty, 1994). Algunos pacientes no son candidatos para cirugía debido a la presencia de comorbilidad. Otros pacientes rechazan la cirugía invasiva convencional eligiendo, por su parte, la radiocirugía. La cirugía no suele utilizarse en malformaciones de grado III o mayor, cuya morbilidad asociada puede ser superior al 16%. La embolización de la malformación se puede intentar para reducir el tamaño de la misma a unas dimensiones manejables, aunque tal procedimiento presenta una considerable proporción de complicaciones.

Por ello, en ciertos casos, la radiocirugía puede ser una alternativa de tratamiento. A veces, como consecuencia de fracasos en intervenciones quirúrgicas previas.

Se admite que después de RC se puede lograr la oclusión completa del 80% de las malformaciones arteriovenosas de hasta 25-30 mm de diámetro. El porcentaje de oclusiones completas logrado disminuye por debajo del 50% en lesiones de tamaños superiores, aunque en estas malformaciones grandes se suele producir una reducción de volumen significativa, que permite un segundo tratamiento con RC. Las complicaciones neurológicas permanentes varían entre un 3 y 5% para los sistemas de radiocirugía estudiados (tabla 1). La tasa media anualizada de hemorragia en estudios de dos años de seguimiento es superior al 3%. La mortalidad reseñada es de 0%.

La radiocirugía estereotáctica es de valor muy limitado en malformaciones arteriovenosas excesivamente grandes, aunque se han publicado resultados aceptables en MAV que superaban los 3 cm de diámetro máximo (Jin Lim, 1997). Por otra parte, a no ser que la forma de la malformación sea bastante favorable, no es posible dar una dosis de radiación efectiva a los márgenes de la lesión sin originar un cierto riesgo de daño neurológico. Si los niveles de la dosis se reducen para disminuir el riesgo, la efectividad también disminuirá. Hay evidencia de que la efectividad de la radiocirugía para las malformaciones disminuye a medida que el tamaño de la lesión aumenta. El porcentaje de lesiones obliteradas disminuye, mientras que la duración del período de latencia aumenta, a medida que el tamaño de las lesiones se incrementa.

Tres variables determinan de forma relevante el resultado de los tratamientos de las MAV:

- 1) Tamaño de la malformación.
- 2) Grado en la escala de Spetzler-Martin.
- 3) Edad del paciente.

El tamaño determina la probabilidad de éxito de la radiocirugía. El grado determina el riesgo de morbilidad o mortalidad asociado a cirugía. La edad afecta el riesgo de hemorragia después de la instauración de un tratamiento insatisfactorio o de la opción de una espera vigilante. Junto a esta gradación se han propuesto otras escalas específicamente adaptadas a las indicaciones radioquirúrgicas de las MAV (Pollock, 1997). Los resultados son tan dependientes de estas variables que no se puede adoptar una conclusión sobre la superioridad general de ninguna opción terapéutica, si bien ha de admitirse que, con las limitaciones apuntadas, la RE constituye un excelente recurso en las indicaciones correctas.

El árbol de decisión para el control de malformaciones arteriovenosas (Gentili, 1992) implica la realización de juicios clínicos que deben efectuarse para cada caso: radiocirugía, cirugía convencional, embolización o no intervención. El control de las diferencias en el espectro de pacientes tratados es esencial para la comparación efectiva de los métodos de tratamiento de estas malformaciones. Sin embargo, las comparaciones publicadas carecen de este control.

De esta manera, y aunque las series comunicadas pueden dar una impresión comparativa, quizás demasiado nítida, no es posible concluir sobre la efectividad diferencial de estos tratamientos (GK o LINAC). No han sido realizadas las debidas comparaciones clínicas entre los distintos métodos de radiocirugía empleados. Aunque existen series acumuladas de miles de pacientes (tratados, sobre todo, con GK), dadas las pequeñas diferencias observadas en esta valoración, el reducido número de estudios de evaluación clínica y el importante efecto de la selección de pacientes, no es posible establecer diferencias de efectividad entre el GK y el LINAC. Las tasas de obliteración de MAV, de aparición de hemorragias y de complicaciones neurológicas permanentes son similares con los dos métodos. La radiocirugía por emisión de partículas pesadas es menos efectiva, particularmente para las malformaciones de tamaño mediano y grande, y parece ser, además, que favorece la aparición de complicaciones si se la compara con los resultados obtenidos con el GK o con los LINACs.

3.2. Tumores cerebrales

3.2.1. Meningioma

El crecimiento tumoral se ha detenido en casi todos los pacientes con meningioma que han tenido tratamiento radioquirúrgico independientemente del método utilizado. Los tumores han disminuido de volumen en dos tercios de los pacientes que han sido seguidos durante 2 ó 3 años. Aunque estos resultados parecen prometedores, deberían ser examinados con el conocimiento de que los meningiomas son tumores de muy lento crecimiento. Se necesita hacer un seguimiento muy largo para determinar si el avance del tumor ha sido verdaderamente detenido o si se requiere un tratamiento repetido.

Las series de casos analizadas (tabla 2) incluyen de 15 a 82 pacientes. Gran parte de estos pacientes habían sido intervenidos quirúrgicamente con anterioridad. Se obtuvo una reducción del volumen tumoral en un 65-100% de los casos, dependiendo de las series y el tiempo de seguimiento. El porcentaje de recidiva observado es de 0 al 18%. La morbilidad ha sido del 0 al 29,4%, existiendo mortalidad sólo en la serie con esta alta morbilidad (tabla 2). En los pacientes en los que se logra una reducción del volumen tumoral se observa una rápida mejoría funcional neurológica.

Los meningiomas pueden recidivar incluso después de la total extracción quirúrgica. Las tasas de control tumoral son similares si se compara el estudio con GK y los realizados con radiocirugía mediante acelerador lineal. Sin embargo, no hay datos suficientes en los que basar las conclusiones acerca de la efectividad de los dos métodos, bien para comparar el uno con el otro o al compararlos con la cirugía convencional.

La RC se considera especialmente indicada en el control de recidivas tras la resección microquirúrgica, así como en aquellos casos en los que existe elevado riesgo quirúrgico de afectación de pares craneales.

La combinación de RC y radioterapia fraccionada puede ofrecer buenos resultados en ciertos casos de meningiomas malignos o invasivos inoperables.

La radioterapia estereotáctica fraccionada (RTE) es una buena alternativa para aquellos meningiomas cuyo tamaño excede el admisible para RC, o cuando el meningioma está en contacto con la vía óptica.

3.2.2. *Neurinoma del acústico*

Las complicaciones de la cirugía del neurinoma del acústico han sido medidas en un estudio de seguimiento hecho por la Acoustic Neuroma Association (Wiegand, 1989). Estos autores reconocen que existe un sesgo en los métodos de seguimiento. Aquellos pacientes que murieron como resultado del tratamiento no podían incluirse, mientras que la naturaleza del seguimiento originaba resultados y tasas de complicación muy elevadas. La cirugía convencional da lugar a una pérdida completa o parcial de la audición en el oído operado para, virtualmente, cualquier paciente. También origina una pérdida permanente o temporal de la función del nervio facial para la mayoría de los pacientes. La mitad de los pacientes todavía tenían problemas faciales, incluso después de la realización de intentos para su corrección quirúrgica. La comparación de tasas de complicación radioquirúrgica y cirugía convencional es extremadamente difícil. La gravedad de las complicaciones no se tiene en cuenta por los diferentes investigadores, y los métodos de registrar complicaciones no son homogéneos.

No hay evidencias suficientes para concluir que existan diferencias entre la efectividad del GK y la radiocirugía con acelerador lineal en el manejo de esta tumoración. Ambos métodos dan lugar a una regresión tumoral. Sin embargo, la frecuencia con la que ocurre esta regresión es difícil de determinar debido a la heterogeneidad de los estudios relevantes (tabla 3). Una comparación con resultados de cirugía convencional también se hace difícil por estas razones y debido a las diferencias en los perfiles de selección de pacientes entre estudios.

En los resultados precedentes de series (tabla 3) se observa control del tamaño o del crecimiento tumoral en el 85-100% de los casos y regresión tumoral en el 30-60 % en el primer año. Sin embargo, ha persistido el crecimiento en algunos pacientes. Se han observado complicaciones como son la hidrocefalia (3-4%) o la pérdida de función de pares craneales dependiendo del tamaño tumoral, dosis de radiación, técnicas de imagen y de planificación utilizadas y longitud del trayecto de pares craneales irradiado (tabla 3).

Las tasas registradas de preservación de la audición después de diferentes tratamientos para el neurinoma del acústico varían de forma amplia, en parte debido a variaciones en las definiciones de lo que es una audición útil y a las metodologías diferentes para calcular estas tasas. Algún grado de audición se logra preservar en el 70% de los pacientes tratados con GK —en la serie de 402 pacientes expuesta recientemente por el grupo de Pittsburgh, con un seguimiento de 10 años, se habla de más de un 40% de conservación de la función auditiva útil y menos de un 5% de afectación del facial o del trigémino— (Lunsford, 1997), mientras que la cirugía no logra porcentajes superiores al 10-15% de preservación auditiva y ocasiona una afectación media de pares craneales de casi el 20% (tabla 3).

Se ha realizado un análisis de decisión para el tratamiento con el GK del neurinoma del acústico (Hudgins, 1994), concluyéndose que la radiocirugía produce mejores resultados que la microcirugía convencional. Aunque la metodología de este autor parece clara, las tasas de éxito y de complicación que él usa en el análisis pueden estar sesgadas por la selección de pacientes. Las tasas de aciertos y complicaciones en ambas, radiocirugía y cirugía convencional, dependen de diferentes características de la población de pacientes. Este autor no indica si las tasas utilizadas para concluir probabilidades de resultados de estudios aleatorios o de estudios en los que la selección de los pacientes podían haber afectado los resultados. Las conclusiones acerca de la efectividad de la radiocirugía en el control del neurinoma del acústico o cualquier otro tumor han de ser valoradas con prudencia, ya que habría que esperar a seguimientos de 10 años o más para comprobar la evolución de estos tumores y estos estudios todavía no han sido realizados en este tipo de pacientes. Por otra parte, no se ha establecido que la radiocirugía evite la recurrencia del tumor más o menos que la cirugía convencional, aunque el largo seguimiento de series como la de Pittsburgh o de Valencia añaden una indudable atmósfera de confianza en este sentido.

3.2.3. *Metástasis cerebrales*

Sin ningún tipo de tratamiento el pronóstico es sombrío para aquellos pacientes con tumor metastásico cerebral; la supervivencia mediana es sólo de un mes. El deterioro clínico rápido y la corta esperanza de vida han sido atribuidos a la existencia de edema peritumoral incontrolado de origen vascular. El tratamiento con esteroides, por sí solo, prolonga la supervivencia durante unos dos meses.

Sólo se ha encontrado un ensayo prospectivo aleatorio en el cual se compara el tratamiento de radiocirugía con acelerador lineal más radioterapia con la radioterapia holocraneal (Patchell, 1990). En este trabajo se ha observado que existen unos resultados peores para aquellos pacientes que han recibido radioterapia holocraneal. Tanto la radiocirugía como la cirugía convencional ofrecen una mayor supervivencia que la radioterapia holocraneal aislada. Sin embargo, hasta la actualidad, no se ha realizado una comparación directa aleatoria de cirugía convencional y radiocirugía.

Debido a la especial incertidumbre en la utilización de los sistemas de RC en el tratamiento de las metástasis cerebrales, y al aumento en el uso observado en esta indicación, se ha realizado una búsqueda de la literatura publicada en el repertorio MEDLINE (enero 1995-marzo 1997). Igualmente, se han consultado informes publicados de Agencias de Evaluación, especialmente del informe elaborado por ECRI (ECRI, 1996).

Los estudios encontrados han sido series de casos (tabla 5), en los que se ha descrito la evolución de pacientes con metástasis cerebrales tratadas mediante radiocirugía. Dicha tabla describe los estudios clínicos realizados, siendo su interpretación limitada por el diseño de los estudios y por las diferencias en la valoración de resultados. De esta manera podemos observar que:

- No hay un criterio establecido para indicar este tipo de tratamiento, o para limitar su uso.
- No queda detallada la dosis marginal de radiación utilizada en parte de los estudios, aunque coinciden aquellos que la detallan en un rango entre 20-35 Gy (Brada, 1994; Simpson, 1995; Valentino, 1995; Kida, 1995; Bindal, 1996; Martens, 1996; Joseph, 1996). Inicialmente se usaron dosis más elevadas, del orden de 50 Gy, en dosis única. No existiendo parámetros previos de referencia, para comprobar una reducción de las metástasis se comenzó experimentando con dosis inferiores hasta los rangos actualmente utilizados (20-35 Gy). Existe un cierto consenso entre los autores al recomendar la radiocirugía sólo en aquellos casos de un diámetro inferior a 25 mm.
- El origen tumoral no queda descrito en algunas de las series (Caron, 1992; Brada, 1994; Simpson, 1995) ni así el rango de edad de los pacientes (mismas series más la de Alexander, 1995), algo relevante a la hora de valorar la supervivencia de los mismos.
- Aunque gran parte de los estudios detallan cómo se ha valorado el control tumoral (reducción, desaparición o estabilización en el tamaño tumoral), otros no lo especifican (Caron, 1992; Flickinger, 1994; Simpson, 1995; Joseph, 1996).
- Por otra parte, los cambios de tamaño tumoral tienen diferente repercusión funcional según su localización.
- No todos los estudios detallan la aplicación previa concomitante o posterior de radioterapia, ni los criterios empleados para su aplicación.
- En la mayoría de los estudios no se detalla la causa de muerte del paciente. En algunas series se describe como “muerte de causa neurológica” o “de causa sistémica”, sin detallar la participación del proceso tumoral o de la radiación en la misma.

Se describen supervivencias en pacientes concretos a los que se ha aplicado RC de 6-15 meses (Caron, 1992; Flickinger, 1994; Bindal, 1996; Kida, 1995; Adler, 1992; Valentino, 1995). Sin embargo, la interpretación de esta posible asociación ha de tener en cuenta los criterios usados en la inclusión/exclusión de pacientes para ser sometidos a RC. Otro factor a tener en cuenta es desde cuándo se valora la

supervivencia, si desde el momento del diagnóstico o desde el comienzo del tratamiento, referencias variables según estudios.

La utilización de RC parece aumentar la supervivencia de los pacientes, aunque el estado previo de los pacientes es algo decisivo. Se observa una reducción o estabilización en el tamaño tumoral en parte de los casos. Sin embargo, este tratamiento debería seguir siendo considerado como paliativo.

Los estudios revisados apoyan la posibilidad de lograr un control local de las metástasis en una gran parte de los pacientes. Dicho control se valora como una reducción o no progresión en el tamaño tumoral (su desaparición sería, lógicamente, el máximo grado de aquél). Es por ello que se puede plantear la posibilidad de que la RC reemplace a la cirugía en ciertas ocasiones, teniendo en cuenta que la cirugía es imposible de utilizar cuando el número de metástasis es elevado, también para ciertas localizaciones, y, por otra parte, que la radiocirugía no tiene la morbilidad y mortalidad elevadas que pueda tener la cirugía.

Los efectos adversos observados son: edema postirradiación, hemorragia intratumoral o trombosis venosa profunda. En la mayoría de los estudios no se describe la presencia o ausencia de complicaciones.

Ya que la radiocirugía es un tratamiento no invasivo, en sentido quirúrgico convencional, puede ser una alternativa en aquellos pacientes que no son candidatos quirúrgicos por causa de enfermedad sistémica primaria, o por tener una mala situación médica. La radiocirugía puede ser más efectiva que la radioterapia holocraneal en el control tumoral local, pudiendo, por tanto, ser una herramienta útil en el manejo de las metástasis.

En conclusión, la utilización de radiocirugía en el tratamiento de metástasis cerebrales está en aumento. El uso de radioterapia añadida es una práctica habitual. La utilización de RC parece aumentar la supervivencia de los pacientes, aunque el estado previo de los mismos es determinante. Se observa una reducción o estabilización en el tamaño tumoral en parte de los casos, e incluso una completa desaparición en buen número de ellos. Sin embargo, por la propia naturaleza de su indicación, este tratamiento debería considerarse como paliativo. Su utilización puede venir dada por la difícil accesibilidad quirúrgica de las metástasis, por el elevado número de las mismas o por el riesgo vital operatorio.

No es posible comparar la efectividad de los diferentes sistemas radioquirúrgicos o comparar la radiocirugía con la cirugía convencional, ya que los datos actualmente disponibles son insuficientes.

3.2.4. *Glioma maligno*

La naturaleza infiltrante de estos tumores hace que no constituyan la indicación más apropiada para las técnicas de radiocirugía. El control tumoral por radiocirugía es mucho menor en el glioma que en los tumores cerebrales no malignos. Ya que la radiocirugía no destruye de forma completa los gliomas, se han recomendado otros medios de tratamiento para los tumores gliales.

Sin embargo, muchas recidivas de gliomas tienen lugar en el mismo emplazamiento del tumor originario y son sensibles a la radioterapia fraccionada. Es posible que algunos pacientes puedan beneficiarse de un control local mediante el tratamiento con radiocirugía. Existen series de casos reducidas de glioblastoma multiforme, en las que se obtienen supervivencias mediante RC más radioterapia fraccionada similares a las obtenidas mediante cirugía más radioterapia o radioterapia (Metha, 1993).

Un ensayo clínico encontró una menor mortalidad reducida en glioblastoma multiforme tras radiocirugía y radioterapia que en ensayos previos utilizando radioterapia por sí sola. Sin embargo, este efecto puede haber sido causado por un sesgo en la selección de los pacientes y no debería considerarse como prueba de que la radiocirugía es una indicación efectiva en los gliomas (Sarkaria, 1995).

Por otro lado, la radioterapia estereotáctica fraccionada se ha aplicado a pacientes con glioma de bajo grado y de alto grado con resultados escasos (Gademan, 1993; Brada, 1994)

3.2.5. *Otros tumores*

Las opciones terapéuticas de los tumores hipofisarios incluyen la supresión farmacológica, la cirugía convencional por distintas vías de abordaje (sobre todo transesfenoidal), la radioterapia convencional fraccionada, la radioterapia estereotáctica fraccionada y la RC. La efectividad del tratamiento con cirugía convencional varía entre el 25 y el 89%. La cirugía logra una reducción inmediata del tamaño tumoral y la descompresión de las vías ópticas, así como la corrección transitoria de disfunción hormonal, pero presenta una alta tasa de recidivas, próxima al 50% en ciertos casos (Backlund, 1994).

Desde 1970 se vienen tratando adenomas hipofisarios con RC, sobre todo microadenomas productores de ACTH y prolactinomas, y se han comunicado buenos resultados en casos de enfermedad de Cushing e incluso de síndrome de Nelson tratados con partículas pesadas (Hirschfeld, 1992).

En el caso de tumores hipofisarios se han descrito series de hasta 52 pacientes tratados con RC (tabla 4), aunque con resultados muy dispares, y tumoraciones de diversa catalogación. Como criterios de éxito terapéutico se consideran la reducción del tamaño del tumor y/o los niveles hormonales, o bien la normalización de estos últimos acompañada de una paralización o control del crecimiento tumoral. La RC es un nuevo recurso para tratar tumores residuales que fueron primariamente operados, especialmente aquellos que invadían el seno cavernoso. La principal limitación del tratamiento radioquirúrgico, además del tamaño tumoral, es la distancia a la que éste se encuentre respecto del quiasma óptico, que no debe ser menor de 3 mm. El aparato óptico no debe recibir una radiación superior a los 800 cGy.

Algunos autores recomiendan la microcirugía como primera elección en el tratamiento de los craneofaringiomas, excepto los de tamaño mayor de 10 cm³ y quísticos. En estos casos se recomienda la braquiterapia, si bien la radiocirugía constituye una alternativa para los tumores pequeños o con menos del 50% de componente quístico (Backlund, 1994).

Se necesitan estudios adicionales y mayor tiempo de seguimiento para poder evaluar adecuadamente la efectividad de la RC en estas indicaciones. Hay muy poca evidencia en que basar las comparaciones entre métodos de radiocirugía en el tratamiento de estos tumores.

Para aquellos tumores que no son los ya mencionados, la evidencia clínica en el uso de radiocirugía es muy débil. Las series descritas son breves.

3.3. **Otras indicaciones**

Aunque la neurocirugía funcional fue la intención original para estos sistemas, esta aplicación ha sido ampliamente superada por la utilización de la radiocirugía en el tratamiento de tumores y malformaciones arteriovenosas. No se han realizado muchos procedimientos con aplicaciones funcionales en todo el mundo, por lo que la evaluación de la efectividad de la radiocirugía para estas indicaciones funcionales parece prematura. Esta técnica ha sido utilizada en la enfermedad de Parkinson (Lindquist, 1991), la epilepsia (Barcia-Salorio, 1993) y el dolor intratable (Leksell, 1971; Lindquist, 1991). Existen, por tanto, muy pocos datos disponibles sobre la efectividad de la radiocirugía en el tratamiento de los trastornos funcionales del cerebro. No obstante, como ya dijimos al principio, este campo, que está siendo objeto de algunas comunicaciones y presentaciones en congresos y symposia (Ohye et al., 1997), viene siendo cultivado con gran interés.

TABLA 1
TRATAMIENTO DE LAS MALFORMACIONES ARTERIOVENOSAS

	N.º Casos	% Oclusión	Hemorragia tras tratamiento (%)	% Morbilidad	% Mortalidad
Gamma Knife					
Sutcliffe	160	76	4	4	0
Kondziolka	112	71	5	3	0
Steiner	503	80	2	3	0
LINAC					
Betti	40	68	8	3	0
Colombo	99	80	13	5	0
Friedman	41	80	3	3	0
Loeffler	11	80	—	—	0
Merienne	38	34	4	—	0
Olivier	27	41	—	—	0
Sturm	17	29	—	—	0
Microcirugía					
Albert	124	—	—	—	12
Davis	69	—	—	9	2
Drake	140	—	—	11	11
Guidetti	98	97	—	6	6
Heros	153	90	—	8	1
Lussenhop	90	97	—	11	2
Morgan	112	—	—	18	4
Normes	63	92	—	3	2
Parkinson	90	—	—	20	4
Pelletieri	119	94	—	8	13
Pertuiset	162	—	—	—	11
Stein	180	97	—	15	0
Steinmeier	48	—	—	10	0
Sundt	267	98	—	—	5
Suzuki	147	—	—	3	3
Yeh	54	100	—	15	0
Wilson	65	—	—	28	6
Yasargil	414	94	—	13	2

TABLA 2
TRATAMIENTO DE LOS MENINGIOMAS

	N.º casos	% Reducción o control	% Crecimiento	% Morbilidad	% Mortalidad
Gamma Knife					
Duma	34	100	0	4	0
Kondziolka	50	96	4	6	0
Kahn	23	65	4	0	0
Steiner	82	89	11	2	0
LINAC					
Colombo	15	100	0	0	0
Engenhardt	17	77	18	29	6
Valentino	72	94	6	4	0
Microcirugía					
Al Mefi	24	96	—	4	8
Djindjian	30	100	—	—	23
Hakuba	8	75	10	13	0
Jaaskelainen	657	100	19	—	—
Jan	161	76	10	30	14
Konovalov	138	85	—	—	12
Mirimanoff	373	64	32	—	7
Pertuiset	353	—	4	—	7
Pompili	49	65	10	33	4
Sarnii	36	75	—	17	0
Yasargil	20	35	25	30	10

TABLA 3
TRATAMIENTO DE LOS SCHWANNOMAS DEL ÁNGULO PONTOCEREBELOSO

	N.º casos	Reducción o control	% Reducción o control	Crecimiento	% Morbilidad pares craneales	% Morbilidad en audición	% Hidrocefalia	% Otras morbilidades	% Mortalidad
Gamma Knife									
Kondziolka	136	121	89	4	41	66	3	0	0
Norén	193	181	94	12	9	78	2	0	0
Steiner	57	49	86	8	2	—	4	0	0
LINAC									
No se han publicado datos comparables a los de las series anteriores.									
Microcirugía									
Ebersold	256	249	97	7	7	81	1	28	1
Lownie	12	12	100	—	18	—	—	8	8
Glasscock	161	—	—	1	1	76	—	19	0
Hardy	100	97	97	—	—	—	—	—	3
Tos	300	—	—	—	34	—	—	11	2
House (*)	216	215	100	—	17	98	—	12	0
Morrison	240	240	100	—	42	—	—	—	2
Ojemann	186	—	—	—	—	67	—	5	1

(*) Publicó en 1987 una serie de 116 pacientes mayores de 65 años con exéresis total en 106 (91%); 19 y 43% presentaron complicaciones intra y postoperatorias, respectivamente.

TABLA 4
TRATAMIENTO DE LOS TUMORES HIPOFISARIOS

	N.º casos	% Éxitos						% Complicaciones	% Hipopituitarismo	% Recidivas	% Mortalidad
		No Funcionante	Prolactinoma	S. Cushing	S. Nelson	Acromegalia					
Gamma Knife											
Backlund	16	—	66	50	66	75	—	—	0	0	
Ráhn (*)	8	—	—	100	—	—	—	0	0	0	
Ráhn	51	—	—	82	—	—	—	55	0	0	
Steiner	36	89	33	66	—	71	—	—	5	0	
Stephanian	16	—	—	50	—	75	11	0	0	0	
Thorén	21	—	—	—	—	48	—	15	0	0	
LINAC											
Valentino	52	—	67	—	—	—	0	0	—	—	
Microcirugía											
Fahlbusch	222	—	—	—	—	71	—	—	7	—	
Auburg	90	—	44	—	—	—	—	—	—	—	
Faria	100	—	61	—	—	—	—	—	—	—	
Gasser	92	54	60	89	—	57	—	—	37	—	
Hardy	912	—	74	—	—	79	2	—	—	0,4	
Landolt	169	—	—	—	—	70	—	—	2	—	
Laws	2.600	—	69	86	43	77	4	—	15	0,3	
Nabarro	162	—	57	25	—	69	6	14	—	0,6	
Post	30	—	70	—	—	—	—	—	—	—	
Scamoni	96	—	49	—	—	—	—	—	4	—	
Teasdale	56	—	—	—	—	46	—	—	—	—	
Wilson	1.813	—	64	75	21	79	2	—	6	0,3	

(*) En estos 8 pacientes se planificó la RE usando resonancia magnética, mientras que en los correspondientes a la otra serie se usaron imágenes de neumocisternografía.

TABLA 5
TRATAMIENTO DE LAS METÁSTASIS INTRACRANEALES

	Pacientes	Metástasis cerebrales	Tumor primario	Radioterapia	Tiempo de supervivencia (mediana)
LINAC					
Valentino	139	139	pulmón- 61 melanoma- 8 tracto urinario- 10 gastrointestinal- 11 desconocido- 16	postoperatoria: 20	54 semanas 74 si se precedía de Cirugía
Bindal	radiocirugía 31 cirugía 62	no detallado	radiocir. / cirugía pulmón- 8/16 melanoma- 7/14 riñón- 5/10 gastrointestinal- 3/6 mama- 5/10 otro- 1/2 desconocido- 2/4	previa: 16 perioperatoria: 6 * radiocirugía si recurrencia * cirugía: 2	radiocirugía: 7,5 meses cirugía: 16,4 meses
Brada	28	33	no detallado	previa: 21	15 meses
Martens	9	9	mama- 3 pulmón 2 desconocido- 2 melanoma-1 renal- 1	previa: 1	no detallado
Joseph	120	189	adenocarcinoma- 54 melanoma- 25 cél. renales- 7 otro- 14	previa: 54 postoperatoria: 38 concurrente: 8	14 semanas
Simpson	46	—	—	—	—
Alexander	248	421	pulmón 118 melanoma 40 renal 19 mama 36	—	—
Valentino	86	86	pulmón 38 melanoma 5 renal 6 mama 19 gastrointest. 7	no concurrente	—
Engenhart	69	102	pulmón 24 melanoma 14 renal 14 gastrointest. 6	concurrente 10	—
Adler	33	52	pulmón 17 melanoma 4 renal 3	previa: 15 concurrente: 12	—
Caron	9	11	—	—	—
Gamma Knife					
Kida	20	55	pulmón-11 melanoma- 1 gastrointestinal-5 mama- 1 ovario- 1 hígado- 1	previa: 8 postoperatoria: 2	6,4 meses en 10: muerte: 5 tumoral, 3 metástasis, 1 hemorragia cerebral, 1 infarto cardíaco. 8,3 meses en otros 10: (fin del estudio; 4 con recurrencias tumorales)
Kihlström	160	235	pulmón 47 melanoma 15 renal 12 mama 9 gastrointest.9		
Flickinger	116	116	pulmón 41 melanoma 28 renal 14 mama 13	preoperatoria: 45	—
Emisión partículas					
Braden	28	33	previa: 21		no deterioro neurológico

«Cirugía Estereotáctica: Indicaciones y situación en España». AETS. Septiembre 1997

4. SITUACIÓN EN ESPAÑA

4.1. Prevalencia de patologías susceptibles de radiocirugía estereotáctica

No se dispone de datos fiables sobre la incidencia y prevalencia del conjunto de situaciones clínicas referidas como posibles indicaciones de RC en nuestro país.

Uno de los elementos que nos permite aproximarnos al volumen de pacientes susceptibles de tratamiento con RC sería la propia evolución de la demanda existente en estos momentos en las distintas unidades operativas instaladas en España. En el período 1994-1996 se realizó un número creciente de intervenciones (entre 600 y 800 al año). En el año 1997 se puede llegar a más de 20 casos intervenidos por millón de habitantes.

Estimaciones de pacientes realizadas en otros países desarrollados (EUA, Canadá, RU, Australia, Países Bajos) y recogidas en informes de otras agencias de evaluación, en las que se incluyen aproximadamente un 30% de las MAV y los tumores primarios (neurinoma del acústico, meningioma, craneofaringioma, tumores pituitarios y otros) susceptibles de tratamiento con RC, obtienen un rango de valores de 5 a 11 casos por millón en MAV y de 7 a 12 casos por millón en tumores primarios (Hailey, 1990; Australian Health Technology Advisory Committee, 1991; Health Council of the Netherlands, 1994; CCOHTA, 1993; Pons, 1993).

Si aplicamos estos valores a la población española, el rango de casos susceptibles de tratamiento al año sería de 468 a 897.

Si a estas indicaciones le añadimos otras en las que existe una mayor incertidumbre sobre la efectividad de la RC (metástasis cerebrales, funcionales) el volumen de pacientes puede incrementarse de manera muy importante. La aplicación de las estimaciones realizadas en otros países daría para España cifras entre 700 y 2.300 pacientes anuales.

4.2. Unidades en funcionamiento y actividad de radiocirugía estereotáctica en España

La Sociedad Española de Radiocirugía ha recogido recientemente información de todos los centros de radiocirugía del territorio nacional, mediante un cuestionario estructurado remitido a los centros a mediados de 1996 (Sociedad Española de Radiocirugía, 1996). En dicho cuestionario se recogen variables de identificación, inicio de actividad terapéutica, número de tratamientos por indicaciones, recursos humanos y tipo de equipamiento de radiación, localización y planificación de cada centro.

Se ha consultado a las siguientes unidades:

- 1) Unidad de Radiocirugía San Francisco de Asís. Madrid.
- 2) Clínica de Puerta de Hierro. Madrid.
- 3) Unidad de Radiocirugía Gamma Ruber. Madrid.
- 4) Instituto de Radiocirugía de Barcelona.
- 5) Institut Català d'Oncologia (Bellvitge). Barcelona.
- 6) Instituto Oncológico de Guipuzkoa. San Sebastián.

Estas unidades se han ido implantando sucesivamente desde 1991 a 1995. Otras unidades han sido recientemente creadas o está prevista el inicio de su actividad durante 1997, por lo que no se incluyen en este análisis. En este momento existen 11 unidades de RC operativas en España, y al menos otras tres en fase de montaje.

UNIDADES EN FUNCIONAMIENTO Y ACTIVIDAD DE RADIOCIRUGÍA ESTEREOTÁCTICA EN ESPAÑA

Unidades	Fecha inicio	Equipo de Irradiación	Casos tratados (Ag. 91/Jun. 96)
San Francisco de Asís. Madrid	Agosto-91	Acelerador Lineal	990
Clínica Puerta de Hierro. Madrid	Enero-92	Acelerador Lineal	158
Radiocirugía Gamma. Madrid	Agosto-93	Gamma Knife	579
Instituto de Radiocirugía. Barcelona	1994	Acelerador Lineal	132
Institut Catalá d'Oncologia. Barcelona	Mayo-94	Acelerador Lineal	63
Instituto Oncológico de Guipuzcoa	Febrero-95	Acelerador Lineal	74

Período	Casos tratados
1994	596
1995	690
1996 (enero-junio)	374
TOTAL	1.660

Todas las unidades analizadas utilizan LINAC excepto la Unidad de RC Gamma Ruber de Madrid.

El número de tratamientos se ha ido incrementando sucesivamente en los tres últimos años.

Los 1.996 casos tratados acumulados corresponden a malformaciones arteriovenosas (35%), neu-rinoma del acústico (22%), meningioma (19%), metástasis (12%), otros tumores y funcional (12%).

El 50% de los tratamientos se han realizado en la Unidad de RC San Francisco de Asís de Madrid, el 30% en la Unidad de RE Gamma Ruber de Madrid y el resto en otros centros. Esta variación en el volumen de actividad se asocia a factores logísticos, de organización, dedicación de los recursos en exclusiva a RC y disponibilidad de recursos de diagnóstico y planificación en un tiempo limitado y preciso para cada paciente. La adecuada organización y disponibilidad de estos recursos pretende maximizar la eficiencia en su uso y disminuir el tiempo necesario para la administración del tratamiento.

El tratamiento en estas unidades cuenta con equipos multidisciplinares de 10 a 15 profesionales altamente especializados (neurocirujanos, radioterapeutas, neurorradiólogos, físicos, ATS/técnicos y otros).

Unidades	Neurocirujanos	Radioterapeutas	Físicos	Neuro-radiólogos	ATS/Técnicos	Otros	Total
San Francisco de Asís. Madrid	4	4	2	2	2	1	15
Clínica Puerta de Hierro. Madrid	2	2	3	3	4	—	14
Radiocirugía Gamma. Madrid	3	3	2	3	2	2	15
Instituto de Radiocirugía. Barcelona	2	2	2	1	2	1	10
Institut Català d'Oncologia. Barcelona	3	3	3	1	3	—	13
Instituto Oncológico de Guipuzcoa	2	2	2	2	1	2	11

Patologías tratadas	
Malformaciones arteriovenosas	691
Neurinomas	445
Meningiomas	377
Metástasis	239
Otros tumores y funcional	244
TOTAL	1.996

4.3. Criterios de un centro de radiocirugía estereotáctica

La prestación del servicio de RC exige disponer de un equipo multidisciplinario adecuadamente formado y de una unidad hospitalaria con los recursos y equipamiento necesarios para asegurar la calidad asistencial, que básicamente son (MSC, 1995):

- 1) Equipo de localización (sistema estereotáctico): guía y localizadores estereotácticos (TAC, Angiografía y RM).
- 2) Sistemas de diagnóstico. Localización y determinación del volumen diana (TAC, Angiografía, RM).
- 3) Sistemas de tratamiento de imágenes y planificación dosimétrica.
- 4) Sistemas de obtención y medición dosimétrica de haces finos de fotones y de comprobación de exactitud.
- 5) Equipo de irradiación (unidad gamma o LINAC).

Debe existir la posibilidad de constituir un equipo multidisciplinario formado por profesionales altamente especializados, entre los que se incluyen: neurorradiólogos, neurocirujanos, físicos, radioterapeutas, informáticos y ATS.

Dichos profesionales han de tener adquiridas unas habilidades específicas ya que la técnica ha de ser aplicada en un tiempo limitado, pues el paciente ha de estar con el marco estereotáctico puesto durante el mismo. Dichas habilidades se adquieren a través de un entrenamiento en las diferentes partes de la realización de la técnica, por lo que hay que tener un conocimiento de:

- Los fundamentos de la radiocirugía.
- Los efectos de una dosis única.
- Las indicaciones.
- Los efectos secundarios y cómo evitarlos.
- La metodología, en lo concerniente a sus diferentes partes: indicaciones, localización, planificación, tratamiento y seguimiento.
- Las múltiples estrategias de planificación para elegir las más adecuadas.

La garantía de calidad en la aplicación de estos procedimientos exige el establecimiento de sistemas de evaluación continuada y el seguimiento completo de los pacientes sometidos a RC.

Otro criterio para la creación de una unidad de RC es la expectativa razonable de tratamiento de un mínimo de 50 pacientes al año, para mantener el nivel de habilidad y experiencia necesaria para alcanzar buenos resultados.

4.4. Valoración de necesidades y perspectivas

Como se ha indicado anteriormente, las estimaciones sobre el volumen de pacientes que podrían beneficiarse de la aplicación de RC en España son muy imprecisas (desde menos de 1.000 a más de 2.000 al año). La RC es un procedimiento en rápido desarrollo, constituye una tecnología emergente que va ampliando las áreas de aplicación y que exige una evaluación continua, especialmente de los resultados a largo plazo. La protocolización y estandarización de los procedimientos de RC (Larson DA, 1994) y de los métodos de evaluación permitirán avanzar en el conocimiento sobre la eficacia y efectividad en las distintas áreas. El registro sistemático de la información de cada uno de los pacientes y de la aplicación y resultados de la RC facilitará el proceso de evaluación. En cada una de las indicaciones revisadas permanecen importantes incertidumbres, especialmente en el caso de las metástasis y tratamientos funcionales.

El incremento en el número de unidades que facilitan el acceso al tratamiento, el aumento en la formación y experiencia de los equipos multidisciplinarios y la mejora en el conocimiento de la técnica hace pensar en un incremento de los procedimientos, al menos similar al observado en los últimos años (8-16% anual). Sin embargo, por la experiencia acumulada por los centros instalados en España, es posible proporcionar tratamiento en determinadas condiciones de organización y disponibilidad de recursos a un volumen de pacientes entre 200 y 300 al año, por centro. Dependiendo del volumen de actividad alcanzado por las unidades de RC, la demanda actual y la esperada en los próximos años, con las

indicaciones en las que más evidente es el beneficio obtenido por los pacientes tratados con RC, podría ser satisfecha en condiciones de calidad por unas 10 unidades. Parece razonable y previsible que los servicios de neurocirugía de ámbito regional con una población de referencia de tamaño suficiente puedan ofrecer esta prestación terapéutica.

El incremento en el número de unidades instaladas por encima de la demanda esperada puede conducir a situaciones de elevada ineficiencia, con altos costes por paciente tratado y difícil mantenimiento de calidad asistencial. La concentración de la atención en pocos centros de excelencia permite amortizar los costes de formación y de los equipos instalados, actualizando y manteniendo los más altos niveles de calidad posibles y minimizar los costes por paciente tratado.

La ampliación en el uso de la radiocirugía en el tratamiento de trastornos funcionales cerebrales (algunos tipos de dolor intratable, epilepsia, enfermedad de Parkinson, algunos trastornos mentales) para el que no existe suficiente información sobre su efectividad en la actualidad, o su uso en otras localizaciones extracerebrales, ahora extremadamente infrecuente, puede modificar sustancialmente el uso futuro de esta técnica.

5. CONCLUSIONES

La radiocirugía estereotáctica es un método que permite aplicar una dosis elevada de radiación en un volumen concreto y localizado espacialmente de forma que se minimice la irradiación de los tejidos sanos circundantes. Se utiliza principalmente en el tratamiento de lesiones intracraneales de pequeño volumen (principalmente MAV y tumores) cuyo abordaje quirúrgico resulta muy difícil o supone un riesgo excesivo para el paciente.

La fijación de un marco estereotáctico al cráneo del paciente permite el establecimiento de un sistema de coordenadas reproducible para la localización precisa de las lesiones y el tratamiento. El punto clave de la radiocirugía es la división de una gran dosis de radiación en muchos pequeños componentes para que todos éstos hagan intersección en el lugar del volumen cerebral que queremos tratar.

La radiación puede ser aplicada mediante distintos sistemas: GK, LINAC modificado o bomba de partículas producidas en un ciclotrón. El elevado coste de los sincrociclotrones y la complejidad de su manejo limitan esta última técnica a muy pocos centros en todo el mundo.

La efectividad de los tratamientos de RC dependerá del control preciso de todas las fuentes posibles de error en la localización de la lesión con las técnicas de imagen, la fijación precisa del marco craneal al paciente, la planificación apropiada, la exacta identificación del isocentro de la lesión y la intensidad de la radiación proporcionada. Para minimizar estos errores se precisa personal altamente especializado y con experiencia, el equipamiento de diagnóstico, localización y tratamiento necesarios y adoptar las recomendaciones técnicas establecidas y un programa continuo de control de calidad de cada uno de los procedimientos utilizados.

La eficacia de los dos sistemas más empleados de RC (GK y LINAC) en el tratamiento de MAV y tumores es similar, si bien en varias de las indicaciones no existe aún suficiente información para poder evaluar la distinta efectividad de estas modalidades de tratamiento.

En la mayoría de las indicaciones, la alternativa a la radiocirugía son los procedimientos neuroquirúrgicos que requieren una craneotomía (cirugía convencional o microcirugía) y que pueden utilizar también técnicas estereotácticas. La neurocirugía, microcirugía y la radioterapia externa convencional continúan siendo las principales modalidades de tratamiento para las lesiones intracraneales y constituyen la referencia principal de comparación de resultados de las técnicas radioquirúrgicas. Se use o no equipamiento estereotáctico, la resección quirúrgica de una lesión intracerebral tiene riesgos para el paciente (riesgos de la anestesia, complicaciones quirúrgicas generales y la posibilidad de originar daño a tejido cerebral normal o a los nervios craneales) y costes más elevados (fundamentalmente estancia hospitalaria mucho más larga).

La evaluación de los resultados de la radiocirugía se ve limitada por la baja calidad de la evidencia proporcionada por el tipo de estudios realizados (mayoritariamente descripción de series de casos), la incompleta descripción de las características de los pacientes y lesiones tratadas, la heterogeneidad de los estudios respecto a la selección de casos incluidos y la duración del período de latencia desde el tratamiento a la medición del resultado y la distinta definición de resultado y valoración del éxito o fracaso terapéutico utilizada.

Desde 1991 a junio de 1996 se han tratado, en seis Unidades de Radiocirugía, 1.996 casos que corresponden a malformaciones arteriovenosas (35%), neurinoma del acústico (22%), meningioma (19%), metástasis (12%), otros tumores y tratamientos funcionales (12%). En este momento existen en España 11 unidades operativas de radiocirugía y al menos tres en fase de montaje.

No se dispone de datos fiables sobre la incidencia y prevalencia del conjunto de situaciones clínicas referidas como posibles indicaciones de RC en España. En el período 1994 -1996 se realizaron un número creciente de intervenciones (entre 600 y 800 al año). En el año 1997 se puede llegar a más de 20 casos intervenidos por millón de habitantes.

Estimaciones del volumen de pacientes susceptibles de tratamiento con RC realizadas en otros países desarrollados (EUA, Canadá, RU, Australia, Países Bajos) obtienen un rango de valores de 5 a 11 casos por millón en MAV y de 7 a 12 casos por millón en tumores primarios. Si aplicamos estos valores a la población española, el rango de casos susceptibles de tratamiento al año sería de 468 a 897. Si a estas indicaciones le añadimos otras en las que existe una mayor incertidumbre sobre la efectividad de la RC (metástasis cerebrales, funcionales), el volumen de pacientes puede incrementarse de manera muy importante (700 a 2.300 pacientes anuales).

La RC es un procedimiento en rápido desarrollo, constituye una tecnología emergente que va ampliando las áreas de aplicación y que exige una evaluación continua, especialmente de los resultados a largo plazo. La protocolización y estandarización de los procedimientos de RC y de los métodos de evaluación permitirán avanzar en el conocimiento sobre la eficacia y efectividad en las distintas áreas. El registro sistemático de la información de cada uno de los pacientes y de la aplicación y resultados de la RC facilitará el proceso de evaluación. En cada una de las indicaciones revisadas permanecen importantes incertidumbres, especialmente en el caso de las metástasis y tratamientos funcionales.

El incremento en el número de unidades que facilitan el acceso al tratamiento, el aumento en la formación y experiencia de los equipos multidisciplinarios y la mejora en el conocimiento de la técnica hacen pensar en un incremento de los procedimientos, al menos similar al observado en los últimos años (8-16%). Sin embargo, por la experiencia acumulada por los centros instalados en España, es posible proporcionar tratamiento en determinadas condiciones de organización y disponibilidad de recursos a un volumen de pacientes entre 100 y 300 al año por centro. Dependiendo de este volumen de actividad, la demanda actual y la esperada en los próximos años, incluyendo las indicaciones en las que más evidente es el beneficio obtenido por los pacientes tratados con RC, podría ser satisfecha en condiciones de calidad por unas 10 unidades instaladas en el Estado español. Parece razonable y previsible que los servicios de neurocirugía de ámbito regional con una población de referencia de tamaño suficiente puedan ofrecer esta prestación terapéutica.

El incremento en el número de unidades instaladas por encima de la demanda esperada puede conducir a situaciones de elevada ineficiencia, con altos costes por paciente tratado y difícil mantenimiento de calidad asistencial. La concentración de la atención en pocos centros de excelencia permite amortizar los costes de formación y de los equipos instalados, actualizando y manteniendo los más altos niveles de calidad posibles, y logra minimizar los costes por paciente tratado.

6. BIBLIOGRAFÍA SELECCIONADA

1. Adler Jr, Cox A, Kaplan Y. Stereotactic Radiosurgical treatment of brain metastases. *J Neurosurg* 1992; 76: 444-449.
2. Albert P. Personal experience in the treatment of 178 cases of arteriovenous malformations of the brain. *Acta Neurochir* 1982; 61: 207-226.
3. Al-Mefty O. Clinoidal Meningiomas. *J Neurosurg* 1990; 73: 840-849.
4. Alexander E 3rd. Glioblastoma revisited. Do clinical observations match basic science theory? Radiosurgery. Clinical observations. *J Neurooncol* 1993; 17 (2): 167-173.
5. Alexander E 3rd. Stereotactic radiosurgery for the definitive, noninvasive treatment of brain metastases. *J Natl Cancer Inst* 1995; 4; 87, 34-40.
6. Anders G. High-Tech Health. *Wall Street J* 1994; 75, 132: 1-A4.
7. Arndt J, Backlund EO, Larsson B, et al. Stereotactic irradiation of intracranial structures: physical and biological considerations. En: Szikla G (editor). *Stereotactic cerebral irradiation. INSERM symposium n.º 12*. Amsterdam: Elsevier; 1979. p. 81-92.
8. Auburg P. Endocrine outcome after Transsphenoidal adenomectomy for prolactinomas: prolactin levels and tumor size as predicting factors. *Surg Neurol* 1980; 14: 141-143.
10. Australian Health Technology Advisory Committee. Stereotactic Radiosurgery in Australia: proposals for nationally funded centers. Canberra. Australian Institute of Health. 1991.
11. Backlund EO. Treatment of craneofaryngiomas: the multimodality approach. *Pediatr Neurosurg* 1994; (Suppl. 1): 82-89.
12. Backlund EO, Ganz J. Pituitary adenomas: Gamma Knife treatment. En: Alexander E, Loeffler J (editors) *Stereotactic Radiosurgery* 1993; New York: McGraw-Hill. p. 167-173.
13. Bakay RA. Stereotactic radiosurgery in the treatment of brain tumors. *Clin Neurosurg* 1992; 39: 292-313.
14. Barcia-Salorio JL, Barcia JA, Roldán P, et al. Radiosurgery of epilepsy. *Acta Neurochir Suppl* (Wien) 1993; 58: 195-197.
15. Betti O, Derechinsky VE. Hyperselective encephalic irradiation with linear accelerator. *Acta Neurochir Suppl* 1984; 33: 385-390.
16. Betti O, Munari C, Rosler R. Stereotactic radiosurgery with the linear accelerator: treatment of arteriovenous malformations. *Neurosurgery*. 1989; 24: 311-321.
17. Bindal AK. Surgery versus radiosurgery in the treatment of brain metastases. *J Neurosurg* 1996; 84: 748-754.
18. Brada M, Laing R. Radiosurgery/stereotactic external beam radiotherapy for malignant brain tumors. The Royal Marsden Hospital experience. *Recent Cancer Res* 1994; 135: 91-104.

19. CCOHTA. Canadian Coordination Office for Health Technology Assessment. Stereotactic Radiosurgery: improved technologies for treatment of brain lesions. Ontario. 1993.
20. Caron JI, Souhami L, Podgorsak EB. Dynamic stereotactic radiosurgery in the palliative treatment of cerebral metastatic tumors. *J Neurooncol* 1992; 12: 173-179.
21. Chang SD, Adler JR. Treatment of hemangioblastomas in Von Hippel-Lindau disease with LINAC radiosurgery. *Proc. III ISRS*. 1997: 74.
22. Colombo F, Benedetti A, Pozza F, et al. External stereotactic irradiation by linear accelerator. *Neurosurgery* 1985; 16: 154-159.
23. Colombo F, Pozza F, Chiarego G, et al. Linear accelerator radiosurgery of cerebral arteriovenous malformations: an update. *Neurosurgery* 1994; 34: 14-21.
24. Colombo F, Zanardo A. Clinical application of an original stereotactic apparatus. *Acta Neurochir. Suppl.* 1984; 33: 569-573.
25. CRW stereotactic system. A new target-centered arc. Burlington. MA. Radionics. 1989.
26. Davis C, Symon L. The management of cerebral arteriovenous malformations. *Acta Neurochir* 1985; 74: 4-11.
27. Delannes M, Daly NJ, Bonnett J, et al. Fractional radiotherapy of small inoperable lesions of the brain using a non invasive stereotactic frame. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21: 749-755.
28. Deruty R. Prognostic value of the Spetzler grading system in a series of cerebral AVM's treated by a combined management. *Acta Neurochir (Wien)* 1994; 131 (3,4): 169-175.
29. Djindjian M, Caron JP, Athayde AA, et al. Intracranial meningiomas in the elderly. A retrospective study of 30 surgical cases. *Acta Neurochir* 1988; 90: 121-123.
30. Drake CG. Cerebral arteriovenous malformations: considerations for and experience with surgical management in 166 cases. *Clin Neurosurg* 1979; 26: 145-208.
31. Duma CM, Lunsford LD, Kondziolka DS, et al. Stereotactic radiosurgery of cavernous sinus meningiomas as an addition or alternative to microsurgery. *Neurosurgery* 1993; 32: 699-704.
32. Ebersold MJ, Harner SG, Beatty CW, et al. Current results of retrosigmoid approach to acoustic neurinoma. *J Neurosurg* 1992; 76: 901-909.
33. Ebersold MJ, Quast LM, Laws E Jr. et al. Long-term results in transsphenoidal removal of non functioning pituitary adenomas. *J Neurosurg* 1986; 64: 713-709.
34. ECRI. Health Technology Assessment Report. Stereotactic radiosurgery for intracranial tumors and arteriovenous malformations. 1996.
35. Elekta Radiosurgery Inc., compilers, Leksell Gamma Knife bibliography (promotional material). Atlanta, GA. 1995.
36. Engenhart R, Kimming BN, Hover KH, et al. Long term follow-up for brain metastases treated by percutaneous stereotactic single high-dose irradiation. *Cancer* 1993; 71: 1353-1361.

37. Engenhardt R, Kimming BN, Hover KH, et al. Stereotactic single high-dose radiation therapy of benign intracranial meningiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19: 1021-1026.
38. Epstein ME, Lindquist C. Cost accounting the Gamma Knife. *Stereotact. Funct Neurosurg* 1993; (Suppl. 1), 6: 6-10.
39. Fabrikant JI, Lyman JT, Hosobuchi Y. Stereotactic heavy-ion Bragg-peak radiosurgery for intracranial vascular disorders: method for treatment of deep arteriovenous malformations. *Brit J Radio* 1984; 57: 479-490.
40. Fahlbusch R, Honegger J, Buchfelder M. Surgical management of acromegaly. *Endocrin Metabol Clin North Amer* 1992; 21: 669-692.
41. Faria MA, Tindall GT. Transsphenoidal microsurgery for prolactin-secreting pituitary adenomas: results in 100 women with amenorrhea-galactorrhea syndrome. *J Neurosurg* 1982; 56: 33-43.
42. Flickinger JC, Lunsford LD, Kondziolka DS, et al. A multi-institutional experience with stereotactic radiosurgery for solitary brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 28: 797-802.
43. Florell R, MacDonald DR, Irish W, et al. Selection bias, survival and brachithrapy for gliomas. *J Neurosurg* 1992; 76 (2): 179-183.
44. Friedman WA. Linear accelerator radiosurgery. *Clin Neurosurg* 1992; 38: 445-471.
45. Friedman WA, Bova FJ. Linear accelerator radiosurgery for arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 1992; 77: 832-841.
46. Fufts D, Kelly DL Jr. Natural history of arteriovenous malformations of the brain: a clinical study. *Neurosurgery* 1984; 15 (5): 658-662.
47. Gademan G. Fractionated stereotactically guided radiotherapy of the head and neck tumors: a report on clinical use of a new system in 195 cases. *Radiother Oncol* 1993; 29 (2): 205-213.
48. Garretson HD, et al. Cerebral arteriovenous malformations. En: Grosman RG (editor) *Principles of neurosurgery*. New York: Raven Press, 1991: p. 55-64.
49. Gasser RW, Spöndlin H, Finkenstedt G, et al. Trans-septo sphenoidal operation for pituitary adenoma in 92 patients: results and follow-up endocrine studies. *Wien Klin Woch* 1993; 105: 204-207.
50. Gentili F, et al. A multidisciplinary approach to the treatment of brain vascular malformations. *Adv Tech Stand Neurosurg* 1992; 19: 179-207.
51. Glasscock ME 3rd, Hart MJ, Vrabec JT: Management of bilateral acoustic neurinoma. *Otolaryng Clin North Amer* 1992; 25 (2): 449-469.
52. Glasscock ME 3rd, Hays JW, Minor LB, et al. Preservation of hearing for acoustic neuromas. *J Neurosurg* 1993; 78: 864-870.
53. Guidetti B, Delitalia A. Intracranial arteriovenous malformations. Conservative and surgical treatment. *J Neurosurg* 1980; 53: 149-152.

54. Hailey D, Conway L, Dankin W. Options for stereotactic radiosurgery. Canberra. Australian Institute of Health and Welfare. 1990.
55. Hakuba A, Nishimura S, Jan BJ. A combined retroauricular and preauricular transpetrosal-transtentorial approach to clivus meningiomas. *Surg Neurol* 1988; 30: 108-116.
56. Hamilton AJ, Gossett L, Fosmire H, et al. Spine stereotactic radiosurgery. A viable treatment strategy for spinal neoplasms failing standard fractionated radiotherapy. *Proc. III ISRS*. 1997: 55.
57. Hardy J. Transsphenoidal microsurgery of prolactinomas. En: *Secretory tumors of the pituitary gland*. Black P (editor). New York: Raven Press; 1984. p. 73-81.
58. Hardy J, Macfarlane R, Baguley D, et al. Surgery for acoustic neurinoma. An analysis of 100 translabyrinthine operations. *J Neurosurg* 1989; 71: 799-804.
59. Hartmann GH, Schlegel W, Sturm V, et al. Cerebral radiation surgery using moving field irradiation at a linear accelerator facility. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11: 1185-1192.
60. Health Council of The Netherlands. Committee on stereotactic radiotherapy. The Gamma Knife and other techniques. The Hague: Health Council of The Netherlands, 1994.
61. Heilbrun MP, Roberts TS, Wells TH, et al. *Instruction manual for the BRW Brown-Robert-Wells CT stereotactic system*. Burlington MA: Radionics Inc., 1983.
62. Heros R, Korouse K, Diebold PM. Surgical excision of cerebral arteriovenous malformations: late results. *Neurosurgery* 1990; 26: 570-507.
63. Hirschfeld AD. Stereotactic Radiosurgery. Part I: Types of radiation; Part II: Clinical results. *Contemp Neurosurg* 1992; (19), 20: 1-5.
64. House WF, Hitselberger WE. The neuro-otologist's view of the surgical management of acoustic neuromas. *Clin Neurosurg* 1985; 32: 214-222.
65. House WF, Nissen RL, Hitselberger WE. Acoustic tumor management in senior citizens. *Laryngoscope* 1987; 97: 129-130.
66. Hudgins WR. Patients attitude about outcome and the role of Gamma Knife radiosurgery in the treatment of vestibular schwannomas. *Neurosurgery* 1994; 34 (3): 459-463. Discussion: 463-465.
67. Ixvy RP, Fabrikant JI, Frankel KA, et al. Stereotactic heavy-charged particle Bragg-peak radiosurgery for the treatment of intracranial arteriovenous malformations in childhood and adolescence. *Neurosurgery* 1989; 24: 841-852.
68. Jaaskelainen J. Seemingly complete removal of benign intracranial meningioma: late recurrence rate and factors predicting recurrence in 657 patients. A multivariate analysis. *Surg Neurol* 1986; 26: 461-469.
69. Jan M, Bazeze V, Saudeau D, Autret A, Bertrand P, Gouaze A. et al. Outcome of intracranial meningioma in adults. Retrospective study of a medicosurgical series of 161 meningiomas. *Neurochirurgie* 1986; 32: 129-134.
70. Jin Lim Y, Lindquist C, Karlsson B, et al. Angiographic results and prognostic factors of Gamma Knife radiosurgery for large volume AVMs. *Proc. III ISRS*. 1997: 31.

71. Joseph J, Adler JR, Cox RS, et al. Linear accelerator-based stereotactic radiosurgery for brain metastases; the influence of number of lesions on survival. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1085-1092.
72. Kida Y, Kobayashi T, Tanaka T. Radiosurgery of metastatic brain tumors with Gamma Knife. *Acta Neurochir* 1995; (Suppl.) 63: 89-94.
73. Kihlström L, Karlsson B, Lindquist C. Gamma Knife surgery for cerebral metastases. Implications for survival based on 16 years experience. *Stereotac Funct Neurosurg* 1993; (Suppl. 1): 45-50.
74. Kjellberg RN, Davis KR, Lyons S, et al. Bragg-peak proton beam therapy for arteriovenous malformations of the brain. *Clin Neurosurg* 1984; 31: 258-290.
75. Kondziolka DS, Lunsford LD, Coffey RJ, et al. Stereotactic radiosurgery of meningiomas. *J Neurosurg* 1991; 74: 552-559.
76. Kondziolka DS, Lunsford LD, Flickinger JC. Gamma Knife stereotactic radiosurgery for cerebral vascular malformations. En: Alexander E, Loefflaer J, Lunsford LD (editors). *Stereotactic Radiosurgery*. New York: McGraw-Hill; 1993. p. 136-146.
77. Kondziolka,DS, Lunsford LD, Linskey M. et al. Skull base radiosurgery. En: *Stereotactic Radiosurgery*. New York: McGraw-Hill; 1993. p. 175-188.
78. Konovalov AN, Fedorov SN, Faller TO, et al. Experience in the treatment of parasellar meningiomas. *Acta Neurochir Suppls* 1979; 28: 371-372.
79. Landolt E, Illig R, Zapf J. Surgical treatment of acromegaly. En: Lamberts S (editor): *Sandostatin in acromegaly*. Berlin: Springer; 1988. p. 23.
80. Lang E, Slater J. Metastatic brain tumors: results of surgical and non surgical treatment. *Surg Clin North Amer* 1964; 44: 865-872.
81. Larson DA, Bova FJ, Eisert D. Consensus statement on stereotactic radiosurgery quality improvement. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 28 (2): 527-530.
82. Larsson B, Leksell L, Rexed B. The use of high energy protons for external surgery in man. *Acta Chir Scand* 1963; 125: 1-7.
83. Laws E. Surgical management of pituitary tumors. En: Mazzaferri E, Samaan N, (editors). *Endocrine tumors*. Boston: Blackwell; 1993. p. 215-22.
84. Leksell L. A stereotactic apparatus for intracerebral surgery. *Acta Chir Scand* 1949; 99: 231.
85. Leksell L. Stereotactic radiosurgery in trigeminal neuralgia. *Acta Chir Scand* 1971; 137: 311-314.
86. Leksell L. The stereotactic method and radiosurgery of the brain. *Acta Chir Scand* 1951; 108: 316-319.
87. Leksell Gamma Knife Society. Atlanta, GA. Leksell Gamma Knife: worldwide indications treated, 1968-June 1995: 34,022. (promotional material). Atlanta. GA. The Society. p. 4.

88. Leksell L, Larsson B., Abderson B, et al. Lesions of the depth of the brain produced by high energy protons. *Acta Radiol* 1960; 54: 251-264.
89. Leksell L, Lindquist C, Adler JR, et al. A new fixation device for the Leksell stereotactic system. *J Neurosurg* 1987; 66: 626-629.
90. Lindquist C, Kihlström L, Helistrand E. Functional neurosurgery: a future for the Gamma Knife? *Stereotact Funct Neurosurg* 1991; 57(1-2): 72-81.
91. Loeffler J, Alexander E 3rd, Lunsford LD. *Stereotactic Radiosurgery*. New York: McGraw-Hill; 1993.
92. Loeffler J, Alexander E 3rd., Kooy HM. et al. Stereotactic radiotherapy: rationale, techniques and early results. En: De Salles AF y Goetsch S (editors). *Stereotactic Surgery and Radiosurgery*. Madison. Wisconsin: Medical Physics Publ.; 1993. p. 307-319.
93. Logani S, Helenowski TK, Thakrar H, et al. Gamma Knife radiosurgery in the treatment of ocular melanoma. *Stereotact Funct Neurosurg* 1993; 161 (Suppl. 1): 38-44.
94. Lownie SP, Drake CG. Radical intracapsular removal of acoustic neurinomas. Long-term follow-up review of 11 patients. *J Neurosurg* 1991; 74: 422-425.
95. Luessenhop AJ, Rosa L. Cerebral arteriovenous malformations. Indications for and results of surgery and the role of intravascular techniques. *J Neurosurg* 1984; 60: 14-22.
96. Lunsford LD. *Stereotactic Radiosurgery*. New York: McGraw-Hill; 1993.
97. Lunsford LD. Stereotactic radiosurgery: at the threshold or at the crossroads? *Neurosurgery* 1993; 32: 799-804.
98. Lunsford LD. Contemporary management of meningiomas. Radiation therapy as an adjuvant and radiosurgery as an alternative to surgical removal? (editorial). *J Neurosurg* 1994; 80 (2): 187-190.
99. Lunsford LD, Kondziolka DS, Flickinger JC, et al. Acoustic neurinoma management: evolution and revolution. *Proc. III ISRS*. 1997: 65.
100. Luxton G, Petrovich Z, Jozsef G, et al. Stereotactic radiosurgery: principles and comparison of treatment methods. *Neurosurgery* 1993; 32: 241-249.
101. Marks JE. Ionizing radiations. En: Salzman M (editor). *Neurobiology of brain tumors*. Baltimore: Williams and Wilkins; 1991. p. 299-213.
102. Martens F, Verbeke L. Stereotactic radiosurgery of cerebral metastases: preliminary results. *Acta Clin Belg* 1993; 48, 4: 228-233.
103. Merienne L, Laurent A, Meder JF, et al. Stereotactic irradiation of 46 cerebral angiomas. Analysis of the angiographic results two and a half years after treatment. *Neurochirurgie* 1991; 37: 185-195.
104. Metha MP, Masciopinto J, Rozental J, et al. Stereotactic radiosurgery for glioblastoma multiforme: report of a prospective study evaluating prognostic factors and analyzing long-term survival advantage. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 15, 30 (3): 541-549.

105. Metha MP. Radiosurgery for malignant gliomas. *Procc. I ISRS*. Stockholm. 1993.
106. Metha MP, Rozental JM, Levin AB, et al. Defining the role of radiosurgery in the management of brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 24: 619-625.
107. Ministerio de Sanidad y Consumo. *Informe sobre radiocirugía*. En: Del Río A, Guerra L. (editores). Guías de práctica clínica e informes de evaluación. Madrid: MSC. 1995.
108. Mirimanoff RO, Dosoretz DE, Linggood RM, et al. Meningioma: analysis of recurrence and progression following neurosurgical resection. *J Neurosurg* 1985; 62: 18-24.
109. Morgan MK, Johnston IH, Halinan JM, et al. Complications of surgery for arteriovenous malformations of the brain. *J Neurosur* 1993; 78: 176-182.
110. Morrison AW, King TT. Space-occupying lesions of the internal auditory meatus and the cerebellopontine angle. *Adv Otorhinolaryngol* 1984; 34: 121-142.
111. Nabarro JD. Pituitary surgery for endocrine disorders. *Clin Endocrinol* 1980; 13: 285-298.
112. Nehls DG, Spetzler RF, Shetter AG, et al. Applications of new technology in the treatment of cerebellopontine angle tumors. *Clin Neurosurg* 1985; 32: 223-272.
113. Norén G, Greitz D, Hirsch A, et al. Gamma Knife surgery in acoustic tumors. *Acta Neurochir Suppl* 1993; 58: 104-107.
114. Nornes H, Lundar T, Wikeby P. Cerebral arteriovenous malformations: results of microsurgical management. *Acta Neurochir* 1979; 50: 243-257.
115. Ohye C, Kondziolka DS, Duma C, Lindquist C, Barcia-Salorio JL. Functional radiosurgery (mesa redonda). *III ISRS*. 1997: 79.
116. Ojemann RG. Acoustic neurinomas. (cit. en: Lunsford LD. Gamma Knife surgery, microsurgery and LINAC radiosurgery. A review of published results. July 15, 1994. A-26-37).
117. Page KA, Wayson K, Steinberg GK, et al. Stereotactic radiosurgical ablation: an alternative for recurrent and multifocal hemangioblastomas. A report of four cases. *Surgical Neurol* 1993; 40 (5): 424-428.
118. Parkinson D, Bachers G. Arteriovenous malformations. Summary of 100 consecutive supratentorial cases. *J Neurosurg* 1980; 53: 285-299.
119. Patchell R, Tibbs PA. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 1990; 22: 494-500.
120. Pelletieri L, Carlsson CA, Grevsten S, et al. Surgical versus conservative treatment of intracranial arteriovenous malformations: a study in surgical-decision making. *Acta Neurochir Suppl*. 1979; 29: 1-86.
121. Pertuiset B, Ancri D, Clergue F. Preoperative evaluation of hemodynamic factors in cerebral arteriovenous malformations for selection of a radical surgery tactic with special reference to vascular autoregulation disorders. *Neurol Res* 1982; 4: 209-233.

122. Pertuiset B, Farah S, Claves L, et al. Operability of intracranial meningiomas. Personal series of 353 cases. *Acta Neurochir* 1985; 76: 2-11.
123. Piovan E, Dal Sasso M, Urbani GP, et al. Digital subtraction angiography for AVM in stereotactic radiosurgery. *Stereotact Funct Neurosurg* 1996; 66 (Suppl.): 57-62.
124. Podgorsak EG, Olivier A, Pla M, et al. Dynamic stereotactic radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 14: 115-126.
125. Pollock BE, Flickinger JC, Lunsford LD, et al. The Pittsburgh arteriovenous malformation radiosurgery (PAR) grading scale. *Proc. III ISRS*. 1997: 33.
126. Pompili A, Derome PJ, Visot A, et al. Hyperostosing meningiomas of the sphenoid ridge; clinical features, surgical therapy and long-term observations: review of 49 cases. *Surg Neurol* 1982; 17: 411-416.
127. Pons JMV. *La radiocirugía estereotáctica*. Barcelona: Oficina Técnica d'Avaluació de Tecnologia Mèdica. 1993.
128. Post KD, Biller BJ, Adelman LS, et al. Selective transsphenoidal adenectomy in women with galactorrhea-amenorrhea. *JAMA* 1979; 242: 158-162.
129. Rähn T, Thorén M, Werner S. Stereotactic surgery in pituitary adenomas. En: *Pituitary adenomas: new trends in basic and clinical research*. New York: Excerpta Medica. 1991. p. 303-312.
130. Salcman M. Metastatic brain tumors. *Contemp Neurosurg* 1990; 26: 1-5.
131. Samblás J. Radiocirugía Estereotáctica. *Medicine* 1994; 6 (54): 2403-2415.
132. Samii M, Tatagiba M. Experience with 36 surgical cases of petroclival meningiomas. *Acta Neurochir* 1992; 118: 27-32.
133. Sarkaria J, Metha MP, Loeffler JS, et al. Radiosurgery in the initial management of malignant gliomas: survival comparison with the Radiotherapy Oncology Study Group (RTOG) recursive partitioning analysis. RTOG. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32 (4): 1931-941.
134. Sawaya R, Ligon BL, Bindal RK. Management of metastatic brain tumors (review). *Ann Surg Oncol* 1994; 1 (2): 169-178.
135. Scamoni C, Balzarini C, Crivelli G, et al. Treatment and long-term follow-up results of prolactin-secreting pituitary adenomas. *J Neurosurg Sci* 1991; 35: 9-16.
136. Simpson JR, et al. Stereotactic external beam irradiation using a linear accelerator: the Washington University experience. 1995, 92, 188-192.
137. Sociedad Española de Radiocirugía. Resultados del estudio sobre actividad de Radiocirugía en España. Años 1991-1996. Madrid: SERC; 1996.
138. Stein BM. Arteriovenous malformations of the medial cerebral hemisphere and the limbic system. *J Neurosurg* 1984; 60: 23-31.

139. Steiner L, Lindquist C, Steiner M. Radiosurgery. *Adv Techn Stand Neurosurgery* 1992; 19: 26-28.
140. Steiner L, Prasad D, Lindquist C, et al. Radiosurgery in vascular malformations and tumors. En: Schmidek W, Sweet W (editors). *Operative Neurosurgery*. New York: Saunders, 1994.
141. Steinmeier R, Schramm J, Muller HG, et al. Evaluation of prognostic factors in cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 1989; 24: 193-200.
142. Stephanian E, Lunsford LD, Coffey RJ, et al. Gamma Knife surgery for sellar and suprasellar tumors. *Neurosurg Clin North Amer* 1992; 3: 207-218.
143. Sturm V, Kimming B, Engenhardt R, et al. Radiosurgical treatment of cerebral metastases. Method, indications and results. *Stereotac Funct Neurosurg* 1991; 57: 7-10.
144. Sutcliffe JC, Forster DM, Walton L, et al. Untoward clinical effects after stereotactic radiosurgery for intracranial arteriovenous malformations. *Brit J Neurosurg* 1992; 6: 177-185.
145. Suzuki J, Onuma T. Intracranial aneurysms associated with arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 1979; 50: 742-746.
146. Teasdale GM, Hay ID, Beastall GH, et al. Cryosurgery or microsurgery in the management of acromegaly. *JAMA* 1982; 247: 1289-1291.
147. Thomsen J, Tos M. Management of acoustic neurinomas. *Ann Otolaryngol Chir Cervicof* 1993; 10 (4): 179-191.
148. Thorén M, Rähn T, Guo WY, et al. Stereotactic radiosurgery with the Cobalt-60 Gamma Unit in the treatment of growth hormone-producing pituitary tumors. *Neurosurgery* 1991; 29: 663-668.
149. Tos M, Thomsen J, Harmsen A. Results of translabyrinthine removal of 300 acoustic neuromas related to tumor size. *Acta Oto-Laryngol. Suppl.* 1988; 452: 38-51.
150. Valentino V. A tale of two aspects of radiosurgery: congress and philosophism. *Crit Rev Neurosurg* 1993; 16: 421-430.
151. Valentino V. Postoperative radiosurgery of pituitary adenomas. *J Neurosurg Sci* 1991; 35: 207-211.
152. Valentino V, Mirri MA, Schinaia G, Dalle Ore G. Linear accelerator and Greitz-Bergström's head fixation system in radiosurgery of single cerebral metastases. A report of 86 cases. *Acta Neurochir* 1993; 121: 140-145.
153. Wiegand DA, Fickel V. Acoustic neuroma. The patients's perspective: subjective assessment of symptoms, diagnosis, therapy and outcome in 541 patients. *Laryngoscope*. 1989; 99: 179-187.
154. Wilkins RH. Natural history of intracranial arteriovenous malformations. A review. *Neurosurgery* 1985; 16: 421-430.
155. Wilson CB. Role of surgery in the management of pituitary tumors. *Neurosurg Clin North Amer* 1990; 1: 139-159.

156. Wilson CB, Hoi Sang U, Domínguez J. Microsurgical treatment of intracranial vascular malformations. *J Neurosurg* 1979; 51: 446-454.
157. Winston KR, Lutz W. Linear accelerator as a neurosurgical tool for stereotactic neurosurgery. *Neurosurgery* 1988; 22: 454-464.
158. Yasargil M. Cerebral arteriovenous malformations. Summary of operative results. En: *Microneurosurgery*. New York: Thieme; 1988. p. 369-393.
159. Yasargil M, Mortara R, Curcic M. Meningiomas of basal posterior cranial fossa. *Adv Techn Stand Neurosurg*. Wien/New York: Springer. 1980. p. 3-115.
160. Yeh HS, Tew JJr, Gartner M. Seizure control after surgery on cerebral arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 1993; 78: 12-18.
161. Zehetmayer M, Menapace R, Kitz K, et al. Stereotactic radiosurgery and radiotherapy for uveal melanomas. *Proc. III ISRS*. 1997: 57.
162. Zimm S, Wampler GL, Stablein D, et al. Intracerebral metastases in solid tumor-patients: natural history and results of treatment. *Cancer* 1981; 48 (2): 384-394.