



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA
MANUEL VELASCO SUÁREZ.

**Respuesta clínica de hemangioblastomas
del sistema nervioso central asociados a
Von Hippel- Lindau tratados con
Radiocirugía**

TRABAJO

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN EL CURSO DE POSTGRADO
DE ALTA ESPECIALIDAD EN RADIONEUROCIRUGÍA

PRESENTA

Gabriel Alejandro Contreras Palafox

TUTOR DE TRABAJO

Dr. Sergio Moreno Jiménez



Ciudad de México, Agosto 2021



DRA. SONIA ILIANA MEJIA PEREZ
DIRECTORA DE ENSEÑANZA

(DR SERGIO MORENO JIMENEZ)

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE POSGRADO DE ALTA ESPECIALIDAD
(RADIONEUROCIRUGIA)

(DR SERGIO MORENO JIMENEZ)

TUTOR DE TRABAJO

SALUD



INSTITUTO NACIONAL DE
NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA
MANUEL VELÁSQUEZ SUÁREZ

Ciudad de México a 20 de mayo del 2021

INNN-DI-DIC/112-2021

ASUNTO: APROBACIÓN PROTOCOLO 30/21

DR. SERGIO MORENO JIMÉNEZ
INVESTIGADOR PRINCIPAL
P R E S E N T E

La presente es para informarle que su protocolo de investigación **No. 30/21** titulado: **"Resultados clínicos de hemangioblastomas del sistema nervioso central asociados a Von Hippel-Lindau tratados con radiocirugía"**, ha sido evaluado por el Comité de Investigación y dictaminado el día 19 de mayo del 2021 como:

Aprobado

No obstante, y en caso de que el protocolo de investigación involucre seres humanos, el desarrollo del protocolo queda sujeto a la aprobación por el Comité de Ética en Investigación, así como del Comité de Bioseguridad en caso de así requerirse.

Cabe recordar que, al realizar este protocolo de investigación, adquiere el compromiso ineludible de informar a los Comités y a la Dirección de Investigación semestralmente, los avances de su protocolo, eventos adversos, publicaciones y presentaciones en congresos que este genere, así como la terminación del mismo.

Esta aprobación, tiene vigencia hasta **agosto 2021** según manifiesta el cronograma del protocolo. En caso de requerir una prórroga, deberá enviar su solicitud al menos 30 días naturales antes de la fecha de término de vigencia para evitar la suspensión del protocolo.

ATENTAMENTE


DR. GREGORIO AMIN CERVANTES ARRIAGA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

c.c.p. Expediente

SERIE: 25.1



AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios, a mis padres, a mi familia por su apoyo incondicional; por ser y estar siempre.

Agradezco a mi hospital por ser la materia prima del conocimiento.

A mis profesores por el acompañamiento en el proceso de formación.

Agradezco a mis amigos por ser la familia en este año quienes fungieron como consejeros y apoyo en la adversidad que acontece actualmente.

Lista de abreviaturas

ARNm	Ácido Ribonucleico mensajero.
ASCO	Sociedad Americana de Oncología Clínica.
BAAF	Biopsia por aspiración de aguja fina
CTCAE	Criterios comunes de terminología para eventos adversos
EBRT	Radioterapia de haz externo
ECOG	Escala del Grupo Oncológico Cooperativo del Este
GY	Unidad del Sistema Internacional para medir la dosis de radiación ionizante absorbida por la materia.
HE	Hemangioblastomas esporádicos
IC	Intervalo de confianza
IMRT	Radioterapia de intensidad modulada
NCCN	Red Nacional Comprehensiva sobre Cáncer
NICE	Instituto Nacional para la Excelencia Clínica
OMS	Organización Mundial de la Salud
PCR	Reacción en cadena de polimerasa
PET	Tomografía por emisión de positrones
QT	Quimioterapia
RECIST	Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos
RMI	Resonancia magnética nuclear
RTOG	Grupo de oncología de radioterapia
TAC	Tomografía axial computarizada

CONTENIDO

I.	MARCO TEÓRICO.....	07
II.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	09
III.	HIPÓTESIS.....	10
IV.	OBJETIVOS.....	10
V.	JUSTIFICACIÓN.....	11
VI	DISEÑO DEL ESTUDIO.....	12
VI.1.	Diseño del estudio y temporalidad.....	12
VI.2.	Criterios de inclusión, exclusión y eliminación.....	12
VI.3.	Variables.....	13
VI.4.	Abordaje.....	15
VI.5.	Análisis estadístico.....	15
VII .	ASPECTOS ÉTICOS.....	17
VIII .	RESULTADOS.....	21
IX.	DISCUSIÓN.....	23
X	CONCLUSIONES.....	26
XI.	ANEXOS.....	27
XII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	32

I. MARCO TEÓRICO

Los hemangioblastomas son tumores vasculares, benignos de crecimiento lento que pueden aparecer de forma esporádica o asociados a la enfermedad de Von Hippel- Lindau.) El cual es un síndrome autosómico dominante hereditario presente en 1 de cada 36 000 individuos; La edad media de presentación son los 26 años de edad con un amplio espectro de tumores asociados a VHL que incluyen: hemangioblastomas cerebelosos, angiomas retinianos, carcinoma de células renales de células claras, feocromocitomas, tumores del saco endolinfático del oído medio, cistoadenomas serosos, tumores neuroendocrinos del páncreas y cistoadenomas papilares del epidídimo y ligamento ancho. (1)

En caso del sistema nervioso central, las localizaciones mas frecuentes son el cerebelo, el tallo o en la médula espinal, son raros a nivel supratentorial (2). La forma esporádica de esta patología se asocia a tumores solitarios y la presencia de múltiples tumores forma parte de uno de los criterios de sospecha para la enfermedad de VHL. (3)

Las manifestaciones clínicas asociadas a la presencia del tumor varían en función de su localización. En el caso de tumores localizados en el tronco cerebral, la hiperestesia es el síntoma más frecuente (55%), seguida de ataxia de la marcha (22%), disfagia y disartria (22%), hiperreflexia (22%), cefalea (11%) y disfunción de los pares craneales IX y X (4)

Específicamente, los hemangioblastomas pontobulbares y bulbares pueden presentarse con síntomas de hipertensión intracraneal como primera manifestación clínica, por obstrucción en la circulación de LCR e hidrocefalia; los hemangioblastomas de la unión bulbomedular presentan con frecuencia dolor cervical, malestar generalizado, hipo incoercible, discinesias o alteraciones de la sensibilidad.(5)

En estudios de resonancia magnética, la lesión es normalmente iso e hipointensa en las imágenes potenciadas en T1 e hiperintensa en las potenciadas en T2, que se realzan de forma homogénea tras la administración de gadolinio. El componente quístico es de carácter hiperintenso en las secuencias FLAIR; asimismo, con frecuencia pueden identificarse en secuencias T1 áreas con vacíos de flujo causadas por venas de drenaje con alto flujo (6).

Dada la naturaleza vascular de este tumor y el elevado flujo sanguíneo que recibe, la primera manifestación de la lesión puede ser su sangrado espontáneo, pre o intraoperatoriamente. El riesgo de sangrado espontáneo es muy bajo, 0,0024/persona/año, y es más profuso en lesiones con un componente sólido predominante y superior a 1,5 cm de diámetro. (7)

La cirugía es el estándar de manejo para estos pacientes donde la resección del nódulo es curativa; sin embargo ante casos de enfermedad múltiple como en VHL debe seleccionarse el número de lesiones a resecar puesto que aquellas menores a 1cm pueden ser difíciles de encontrar. El momento óptimo de la cirugía para los pacientes con hemangioblastoma es incierto. Los riesgos asociados con el tratamiento quirúrgico incluyen hemorragia intraoperatoria y complicaciones neurológicas posoperatorias.(7)

El consenso entre la mayoría de los neurocirujanos es seguir a estos pacientes mediante exploraciones por resonancia magnética de vigilancia del neuroeje. Si hay progresión de los síntomas neurológicos, evidencia de crecimiento de un tumor o quiste, déficit neurológico o hemorragia, se debe considerar la intervención quirúrgica.

En el caso de la radiocirugía esterotáctica se ha implementado para lesiones en ubicaciones inaccesibles, cuando la cirugía recurrente genere demasiada morbilidad o en lesiones múltiples.

La dosis implementada en el grueso de las series publicadas son 15Gys a la periferia; sin embargo, Kano et al (8) comenta que dosis mayores de 15 Gys se asocia a una mejor supervivencia libre de progresión $P=0.0021$.

Karabagli et al (9) en sus resultados de pacientes tratados con gammaknife muestra reducciones del volumen tumoral del 70%, con una tasa global de control del crecimiento tumoral del 100% y una tasa de regresión tumoral del 8.8% y sin mencionar complicaciones relacionadas con el GKS.

Por lo tanto, la SRS es una estrategia eficaz y segura durante el manejo multimodal de los hemangioblastomas como una opción segura, especialmente en hemangiomas múltiples asociados a VHL.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La enfermedad de VHL es una patología rara, manifestándose en el sistema nervioso central con la aparición de múltiples lesiones de localización diversa haciendo las re intervenciones quirúrgicas mórbidas; en casos de lesiones múltiples o inaccesibles siendo imposibles para abordar por el neurocirujano. Por esta razón, se han implementado el uso radiaciones ionizantes para estas lesiones como una alternativa segura y con buenos resultados.

Por lo tanto, se plantea reportar una serie de casos tratados en nuestra institución para sumar a la evidencia acerca de la implementación de la radiocirugía en esta patología benigna particular.

III. HIPÓTESIS

Hipótesis de trabajo

No aplica

Hipótesis estadística

I. Nula

No aplica

II. Alterna

No aplica

IV. OBJETIVOS

Objetivo principal

Describir los resultados clínicos de los pacientes con hemangioblastomas del sistema nervioso central asociados a VHL tratados con radiocirugía.

Objetivos secundarios/específicos (opcionales)

- Describir sitios de afección específica en sistema nervioso por la patología
- Especificar dosis de radiación para cada una de las lesiones
- Determinar el volúmen promedio de las lesiones tratadas con radiocirugía
- Determinar la respuesta radiológica mediante criterios de RECIST para cada una de las lesiones irradiadas.

V. JUSTIFICACIÓN

La Radiocirugía es una técnica de tratamiento no invasiva, altamente precisa y con gran exactitud espacial, que emplea dosis elevadas de radiación ionizante, altamente conformales, dirigidas a un blanco radiográficamente definido.

En caso de los hemangioblastomas el tratamiento es quirúrgico siempre cuando sea una localización accesible, que genere síntomas y enfermedad asociada sobretodo en pacientes con VHL con presencia de múltiples lesiones.

La radiocirugía puede ser implementada mediante Gammaknife y acelerador lineal (LINAC) con resultados bastante favorables y limitada morbilidad; pero dada la rareza de la patología en series publicadas a nivel internacional no se cuenta con evidencia suficiente para emitir recomendaciones con niveles de evidencia fuertes, solo quedando como recomendaciones de expertos.

Por lo tanto, se plantea reportar una serie de casos tratados en nuestra institución para aportar con lo escaso reportado en la literatura y contribuir con la evidencia acerca de la implementación de la radiación ionizante en esta patología benigna particular.

VI. DISEÑO DEL ESTUDIO

Es una serie de casos anidada en una cohorte retrospectiva de pacientes con diagnóstico de hemangioblastomas del sistema nervioso central tratados con radiocirugía en el instituto nacional de neurología y neurocirugía Manuel Velasco Suárez.

Población de estudio

I. Población blanca:

Pacientes del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía

II. Población elegible:

Pacientes sometidos a Radiocirugía

III. Población de estudio

Paciente con enfermedad de VHL con enfermedad en sistema nervioso central tratados con radiocirugía.

IV. Método de muestreo

Por conveniencia.

V. Tamaño de muestra

No amerita, dada la rareza de la patología en cuestión.

VI. Número total de sujetos (por grupo o brazo)

21 pacientes.

VII. Tamaño de efecto

Respuesta clínica

Criterios de selección

I. Inclusión

Pacientes con diagnóstico de hemangioblastomas del sistema nervioso central asociados a VHL tratados con radiocirugía.

II. Exclusión

Pacientes con diagnóstico de hemangioblastomas tratados con otra modalidad de tratamiento de radiación.

III. Eliminación

Pacientes que no se cuente seguimiento con estudio de RMN.

Variables

Variable de desenlace (dependiente)				
Nombre	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Instrumento y unidad de medición
Respuesta clínica de acuerdo a RECIST	Cambios en el tamaño o número de lesiones tumorales con respecto a una medición inicial y posterior a recibir un tratamiento	Reporte escrito de tomografía computarizada con criterios RECIST 1.1	Cualitativa Nominal	Respuesta completa, respuesta parcial, enfermedad estable, progresión de la enfermedad.
Principales variables independientes, covariables y confusoras				
Nombre	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Instrumento y unidad de medición
Edad	Tiempo de vida de una persona en años.	Número de años de vida que el paciente tiene al momento de ser incluido en el estudio.	Cuantitativa Discreta	Número de años
Sexo	Condición orgánica	Género al que pertenece: Masculino o Femenino	Cualitativa dicotómica.	Hombre Mujer
Estado funcional	Evaluación de la capacidad funcional para realizar las actividades.	Evaluación de la capacidad funcional para realizar las actividades.	Cuantitativa nominal	KPS 0-100.
Localización tumoral	Región del sistema nervioso en el que se localiza el hemangioblastoma	Región anatómica de localización tumoral.	Cualitativa nominal	Cerebelo, hemisferios cerebrales etc.
Dosis de SRS	Cantidad de radiación administrada al volumen blanco de tratamiento	Dosis recibida de acuerdo al plan de tratamiento.	Cuantitativa discreta	Cantidad en Gys.
Volúmen tumoral	Cantidad de tumor expresado en milímetros cúbicos	Cantidad de tumor expresado en milímetros cúbicos	Cuantitativa continua	mm3.
Número de lesiones	Cantidad de lesiones confirmadas por imagen diagnósticas de hemangioblastomas.	Lesiones sospechosas de hemangioblastomas por resonancia magnética.	Cuantitativa discreto	1,2,3,4,5,6

PLAN ESTADÍSTICO

a) Descriptivo

Se calcularán medianas y rangos intercuartiles.

b) Analítico (inferencial)

No aplica por que no se realiza prueba de hipótesis.

c) Paquetería utilizada

Excel 2019 y SPSS-25.

METODOLOGÍA

Se revisarán base de datos de pacientes que hayan recibido tratamiento de radiocirugía de enero 2017 a diciembre 2020 que tengan el diagnóstico de Hemangioblastoma del sistema nervioso central y presencia de VHL. Se aplicó estadística descriptiva para calcular frecuencias, porcentajes y medidas de resumen de tendencia central y de dispersión. La estadística inferencial incluyó la aplicación del estadístico de Kolmogorov-Smirnov para estimar la forma de distribución de las variables numéricas a efecto de decidir el tipo de estadístico aplicable (paramétrico o no paramétrico).

a) Recursos humanos

#	Nombre	Funciones delegadas
1	Gabriel Alejandro Contreras Palafox	Elaboración de marco teórico, análisis de resultados y elaboración del texto para su publicación.

2	Sergio Moreno Jiménez	Asesor metodológico, análisis de resultados, difusión de resultados.
---	-----------------------	--

b) Recursos materiales

Computadora conectada a internet, impresora, programa estadístico SPSS.

c) Procedimiento de obtención consentimiento informado

No amerita

d) Intervención propuesta

Revisión de expediente clínico y de imagen (Radiología) y software de los planes de tratamiento.

e) Métodos e instrumentos de recolección de datos

Excel 2019 y SPSS-25.

f) Manejo y procesamiento de datos

Los datos serán recolectados y almacenados en programa de Excel 2019 posteriormente serán analizados en el programa de SPSS statistics -25.

g) Seguridad y reporte de eventos adversos

Es un estudio sin riesgo, dado que los pacientes ya fueron sometidos a radiocirugía.

VII. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente estudio se fundamenta en la experiencia mundial, previamente publicada. Para el presente, se contemplan los aspectos éticos de acuerdo a los lineamientos de la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial Helsinki, Finlandia, junio 1964 y enmendada por la 29ª Asamblea Médica Mundial Tokio, Japón, octubre de 1975.

Acata lo establecido en el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, considerándose una investigación sin riesgo, de acuerdo al artículo 17 en su apartado I.

El protocolo será sometido al Comité de Investigación en Salud para su revisión y aprobación. Se protegerá la privacidad de los datos y la confidencialidad de los sujetos incluidos en este estudio.

El estudio no implica ninguna maniobra experimental y se hará de manera retrospectiva sobre la información de los pacientes que se obtenga de sus registros en el expediente clínico y radiológico. Toda la información se manejará en forma anonimizada y será resguardada en computadoras de uso personal del investigador principal y alumno tesista.

El impacto social del presente estudio es generar una retroalimentación a esta unidad médica involucrando a las diferentes disciplinas que participan en el tratamiento de forma integral de esta patología; así mismo permitir reportar nuestros resultados informando las particularidades de la patología en nuestra población. Recalcando que este estudio no aporta beneficio a los pacientes incluidos en el estudio dado el diseño del mismo, pero sí los pacientes que serán tratados al conocer los resultados de este estudio permitiendo tener objetivamente posibles desenlaces y así poder limitar las complicaciones.

CONSIDERACIONES FINANCIERAS

a) Estudio patrocinado

El estudio no es patrocinado

b) Recursos económicos con los que se cuenta:

Contamos con el equipo de computo y programas estadísticos que se requieren para el estudio.

c) Recursos económicos por solicitar:

Ninguno.

d) Análisis de costo por paciente:

No implica costo para el paciente.

CRONOGRAMA

Duración estimada:

Seis meses

Fecha de inicio tentativa:

Marzo 2021

Fecha de término tentativa:

Agosto 2021

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

En acuerdo con el Artículo 63 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y al numeral 7.4.5 de la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, declaro bajo protesta de decir la verdad que durante el tiempo en que me encuentre desarrollando las funciones asignadas en el protocolo de Investigación intitulado **“Resultados clínicos de Hemangioblastomas del sistema nervioso central asociados a Von Hippel – Lindau tratados con radiocirugía”** me comprometo en todo momento a actuar bajo los más estrictos principios de ética médica y profesional, para lo cual me apegaré a lo siguiente:

- En el desarrollo de mis funciones tendré acceso a información perteneciente a temas científicos y académicos, así como datos personales de los participantes, por lo que mantendré estricta confidencialidad de la información y datos generados en el proyecto de investigación.
- Cumpliré con las funciones exclusivamente en el cargo que me encuentre.
- En todo momento me conduciré con total imparcialidad y objetividad en la emisión de juicios sobre los resultados obtenidos del protocolo de investigación.
- No tengo situación de conflicto de interés real, potencial o aparente, incluyendo interés financiero, personal o familiar; así como tampoco otro tipo de relación con algún tercero que pudiera tener un interés comercial en el desarrollo, ejecución, resultados y difusión del protocolo de investigación.
- Hago constar que me conduciré por los principios generales de legalidad, honradez, lealtad, eficiencia, imparcialidad, independencia, integridad, confidencialidad y competencia técnica.
- Me comprometo que al advertir alguna situación de conflicto de interés real, potencial o aparente lo comunicaré al presidente o secretario del Comité de Ética en Investigación, presidente del Comité de Investigación y al titular de la Dirección de Investigación.
- Declaro que no estoy sujeto a ninguna influencia directa por algún fabricante, comerciante o persona moral mercantil de los procesos, productos, métodos,

instalaciones, servicios y actividades a realizar en el desarrollo del protocolo de investigación.

Por el presente acepto y estoy de acuerdo con las condiciones contenidas en este documento, a sabiendas de las responsabilidades legales en las que pudiera ocurrir por un mal manejo y desempeño en la honestidad y profesionalismo en el desarrollo de mi trabajo.

Nombre y Firma de cada investigador:

Gabriel Alejandro Contreras Palafox

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'Gabriel A. Contreras Palafox', written over a circular stamp.

Dr. Sergio Moreno Jiménez

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'Sergio Moreno Jiménez', written over a circular stamp.

VIII. RESULTADOS

Se identificaron 21 pacientes y de estos se excluyeron 2 pacientes, uno por no contar con resonancia magnética de control post tratamiento de radiocirugía e inconvenientes de traslado durante la pandemia y el otro paciente por ser derechohabiente de otra institución de salud.

Se analizaron 19 pacientes, 13 mujeres y 6 hombres, la edad promedio fue de 37.2 años y con un número total de lesiones tumorales de 43, de las cuales 85.7 % se encontraron de localización cerebelosa exclusiva, 9.5% localización retiniana – cerebelosa y el 4.8% en otra localización anatómica; Respecto al tamaño tumoral promedio fue de 2.68cm³. (Tabla 1, 2, 3, 4y 5)

El 88.1 % recibió tratamiento de radiocirugía, el 9.5% radiocirugía esterotáctica fraccionada y el 2.4% radioterapia externa convencional. La mediana de dosis de radiocirugía utilizada fue de 18 Gy para pacientes con enfermedad de von hippel Lindau y 16 Gys para aquellos quienes no tenían la mutación. La dosis de radioterapia esterotáctica fraccionada fue de 25Gy en 5 fracciones y la dosis de radioterapia externa convencional 56Gy en 28 fracciones. (Tabla 6)

La respuesta clínica completa se observó en el 11.4%, la respuesta clínica parcial fue del 13.6%, enfermedad estable 68.2% y progresión de la enfermedad en el 6.8% de las lesiones irradiadas. (Tabla 7).

En el análisis de las curvas de supervivencia libre de progresión se observó un mejor control de los volúmenes tumorales irradiados de pacientes sin la enfermedad de Von Hippel Lindau con una diferencia de 6 meses con mejor control y respuesta al tratamiento de radiocirugía 30 meses vs 36 meses). Así mismo estos resultados impactaron en el género siendo mayor la supervivencia libre de progresión en masculinos con una diferencia absoluta de 7 meses (34 meses en mujeres y 41 meses en hombres). (Tabla 8 y 9)

Algo importante a considerar es el número de cirugías previas realizadas a nuestra población de estudio, las cuales fue una media de 2 antes de considerar un tratamiento de radiación con un máximo de 7 intervenciones quirúrgicas en un paciente. (Tabla 10).

En el 15.7% de los pacientes se diagnosticó cáncer renal de células claras en etapa clínica I por T1bN0M0 por AJCC8 ⁽¹⁶⁾ siendo candidatos nefrectomía parcial/radical sin tratamiento adyuvante permaneciendo en vigilancia radical encontrando se actualmente sin enfermedad. El 5.2% de los pacientes se diagnóstico Feocromocitoma el cual fue tratado con adrenalectomía bilateral y tratamiento médico complementario.

IX. DISCUSIÓN

Los hemangioblastomas son tumores quísticos altamente vasculares del sistema nervioso central de predominio en fosa posterior, aunque pueden ocurrir en cualquier localización del cerebro.

El hemangioblastoma es una manifestación de la enfermedad de Von Hippel Lindau, un síndrome de neoplasia autosómica dominante que los predispone a lesiones viscerales incluyendo el carcinoma renal, pancreático, tumores neuroendocrinos y feocromocitomas e inclusive producción de eritropoyetina ectópica.

El tratamiento primario y de elección es el quirúrgico en pacientes con lesiones sintomáticas y accesibles. La embolización preoperatoria puede considerarse en lesiones voluminosas. El porcentaje de recurrencia reportada por Conway et al fue del 20% para resecciones subtotales lo que justifica otorgar un tratamiento de radiación adyuvante. (10).

La radioterapia externa fraccionada se ha implementado para resecciones subtotales, tumores recurrentes o irresecable con supervivencia libre de progresión del 76%, 52% y 42% para 5, 10 y 15 años respectivamente por Smalley et al. (11)

La radiocirugía (SRS) se ha implementado bajo las mismas indicaciones de la radioterapia externa fraccionada, sin embargo, dada la naturaleza de la enfermedad no se cuentan con estudios prospectivos. Niemela y col (12) reportó una respuesta parcial en la reducción del volumen de los tumores irradiados del 54% a los 30 meses. Wang y col (13) trataron 93 hemangioblastomas con gammaknife reportando una supervivencia libre de progresión a 5 años del 71%. Sayer y col (14) trató 14 pacientes con 26 hemangioblastomas con Gammaknife donde documentó que la progresión tumoral fue mayor en tumores asociados a Von Hippel Lindau con un riesgo de 7.9 veces mas probabilidades de progresión, así mismo en mujeres y aquellos con mayor volúmen tumoral.

Este proyecto representa el primer reporte de hemangioblastomas tratados con radiocirugía en población mexicana; En nuestros resultados la media de presentación fue 37.2 (± 11) años siendo en su mayoría mujeres 68.4 % que de acuerdo a la literatura en series asiáticas la media de presentación es 30 años siendo predominante en hombres.

La enfermedad Von Hippel Lindau (VHL), es ocasionado por la inactividad de la línea germinal del gen supresor tumoral Von Hippel Lindau (VHL) localizado en el cromosoma 3p25-26 para presentar hemangioblastomas en el SNC o retinianos, carcinoma renal, cáncer de páncreas, tumores neuroendocrinos o feocromocitomas; en la presente serie el 57.9 % tenían diagnóstico VHL, esta población se caracterizo por presentar mayor numero de lesiones en SNC mediana de 2.9 en localización cerebelosa , cerebelosa-retiniana con volumen tumoral de mediano de 1.71 cm³; en los HE la media en volumen tumoral de 4.65 cm³ en localización cerebelosa exclusiva; nuestros hallazgos van de acuerdo a los reportado en otras series donde los pacientes con VHL tienen múltiples hemangioblastomas de menor tamaño, sin embargo nuestra serie reporta volúmenes mucho mayores⁽¹³⁾.

En un estudio multicéntrico de Norteamérica y Japón se trataron 335 hemangioblastomas asociados a VHL y 182 hemangioblastomas esporádicos con un volumen tumoral medio de 0.2cm³ en aquellos asociados a VHL y 0.7cm³ en hemangiomas esporádicos. La dosis marginal fue 18Gys para aquellos asociados a VHL y 15 Gys en los esporádicos. El 38% de los pacientes con VHL desarrolló nuevos tumores y el 14% de los hemangioblastomas esporádicos recurrieron en el sitio previamente irradiados a 5 años. La supervivencia libre de progresión (SLP) de los tumores tratados a 3, 5 y 10 años fue 92%, 89% y 79% respectivamente. ⁽¹⁵⁾

En nuestra serie la mediana del volumen tumoral fue 2.6 cm³ (0.1-22.9 cm³) tabla 6 con un promedio 2.6 lesiones por paciente, mientras que en series Asiáticas y Norteamericanas las lesiones son de menor tamaño reportando tamaño tumoral 0.2cm³; Al ser una población con enfermedad voluminosa los pacientes acaban en

resecciones parciales o irresecable impactando en el control local por lo que esto ofrece la oportunidad de tener experiencia en el manejo a mediante radiación en una patología de baja incidencia; nuestros casos recibieron dosis promedio en hemangioblastomas esporádicos 15 Gy y en los hemangioblastomas asociados a VHL 18 Gy, con una mediana de seguimiento de 24 meses en los que no se reportaron efectos agudos ni crónicos relacionados a la radiación. La mediana libre de progresión en mujeres fue de 34 meses mientras que en el genero masculino de 41 meses; en la serie de Cohen-Inbar et al ⁽¹⁵⁾ SLP reportada a 3 y 5 años 92% y 89%. En nuestro estudio el 11.4% de los pacientes alcanzaron respuesta completa, el 13.6 % espuesta parcial, el 68.2% enfermedad estable y el 6.8% a pesar del manejo presentaron progresión de la enfermedad; ninguna serie reporta la respuesta de la enfermedad después de recibir tratamiento de radiación en caso de tener enfermedad medible por imagen.

Hasta el momento las serie que describen el manejo de hemangioblastomas no desarrollan la asociación de los pacientes con VHL y la presencia de otras neoplasias por lo que no tenemos datos para comparar; en la estudio con población Koreana que evaluó carcinoma renal en 24 pacientes con VHL y se comparó con pacientes con carcinoma renal esporádico multifocal, se documenta que la principal causa de muerte en pacientes con VHL esta relacionado a carcinoma renal metastasicos ⁽¹⁷⁾ razón por la que consideramos crucial realizar enfoque multidisciplinario y continuar con seguimiento por genética así como implementar estudios de tamizaje al tratarse de una patología autosómica dominante.

Los factores asociados reportados por Cohen-Inbar et al ⁽¹⁵⁾ con impacto en la mejora de la SLP incluyeron hemangioblastomas asociados a VHL, tumor sólido, un menor volumen tumoral y una dosis marginal más alta lo que contrapone a los hallazgos de nuestro análisis donde los factores asociados a una peor supervivencia libre de progresión fueron tener VHL, ser mujer y volúmen tumoral mayor.

X. CONCLUSIONES

El tratamiento de radiocirugía es un tratamiento adyuvante y radical para hemangioblastomas del sistema nervioso central, siendo una opción segura con baja incidencia de eventos agudos relacionados a la radiación con un impacto en el estatismo de la enfermedad y supervivencia libre de progresión.

XI. ANEXOS

Tabla 1

Estadísticos descriptivos					
	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. Desviación
Edad	19	21	57	37.26	11.075
GENCAT	19	1	2	1.68	.478
VHLCAT	19	0	1	.58	.507
OFTCAT	19	0	2	.42	.769
SNCCAT	42	1	4	2.00	.541
Vol. Tumoral	44	.100	22.900	2.68007	4.764502
ModalidaddeTTO	42	1	3	1.14	.417
SRS	42	1	2	1.24	.431
NCX	42	1	7	2.19	1.087
SLP	44	16	62	38.02	13.283
N válido (por lista)	17				

Tabla 2

CATEGORÍA DE GÉNERO					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Hombre	6	13.6	31.6	31.6
	Mujer	13	29.5	68.4	100.0
	Total	19	43.2	100.0	
Perdidos	Sistema	25	56.8		
Total		44	100.0		

Tabla 3

PERFIL MUTACIONAL					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Sin mutación	8	18.2	42.1	42.1
	VHL	11	25.0	57.9	100.0
	Total	19	43.2	100.0	
Perdidos	Sistema	25	56.8		
Total		44	100.0		

Tabla 4

LOCALIZACIÓN ANATÓMICA CEREBRAL

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Retiniano	4	9.1	9.5	9.5
	cerebelo	36	81.8	85.7	95.2
	otra localización	2	4.5	4.8	100.0
	Total	42	95.5	100.0	
Perdidos	Sistema	2	4.5		
Total		44	100.0		

Tabla 5

VOLÚMEN TUMORAL

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	.100	14	31.8	31.8	31.8
	.200	4	9.1	9.1	40.9
	.246	1	2.3	2.3	43.2
	.263	1	2.3	2.3	45.5
	.300	1	2.3	2.3	47.7
	.304	1	2.3	2.3	50.0
	.480	1	2.3	2.3	52.3
	.800	1	2.3	2.3	54.5
	1.000	2	4.5	4.5	59.1
	1.200	1	2.3	2.3	61.4
	1.500	3	6.8	6.8	68.2
	1.700	1	2.3	2.3	70.5
	2.100	1	2.3	2.3	72.7
	2.770	1	2.3	2.3	75.0
	3.400	1	2.3	2.3	77.3
	3.490	1	2.3	2.3	79.5
	3.500	1	2.3	2.3	81.8
	4.500	1	2.3	2.3	84.1
	5.600	1	2.3	2.3	86.4
	6.370	1	2.3	2.3	88.6
	10.600	1	2.3	2.3	90.9
	12.200	1	2.3	2.3	93.2
	12.700	1	2.3	2.3	95.5
	13.800	1	2.3	2.3	97.7
	22.900	1	2.3	2.3	100.0
	Total	44	100.0	100.0	

Tabla 6

TIPO DE TRATAMIENTO

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	SRS	37	84.1	88.1	88.1
	FSRT	4	9.1	9.5	97.6
	EBRT	1	2.3	2.4	100.0
	Total	42	95.5	100.0	
Perdidos	Sistema	2	4.5		
Total		44	100.0		

Tabla 7

RESPUESTA RADIOLÓGICA POR RECIST

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Respuesta completa	5	11.4	11.4	11.4
	Respuesta parcial	6	13.6	13.6	25.0
	Enfermedad estable	30	68.2	68.2	93.2
	Progresión de la enfermedad	3	6.8	6.8	100.0
	Total	44	100.0	100.0	

Tabla 8

Medias y medianas para el tiempo de supervivencia

VHLCAT	Estimación	Desv. Error	Media ^a		Estimación	Desv. Error	Mediana	
			Intervalo de confianza de 95 %				Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Sin mutación	40.750	4.003	32.903	48.597	36.000	3.300	29.532	42.468
VHL	34.182	4.242	25.867	42.497	30.000	5.505	19.211	40.789
Global	36.947	2.999	31.068	42.826	36.000	1.435	33.188	38.812

a. La estimación está limitada al tiempo de supervivencia más largo, si está censurado.

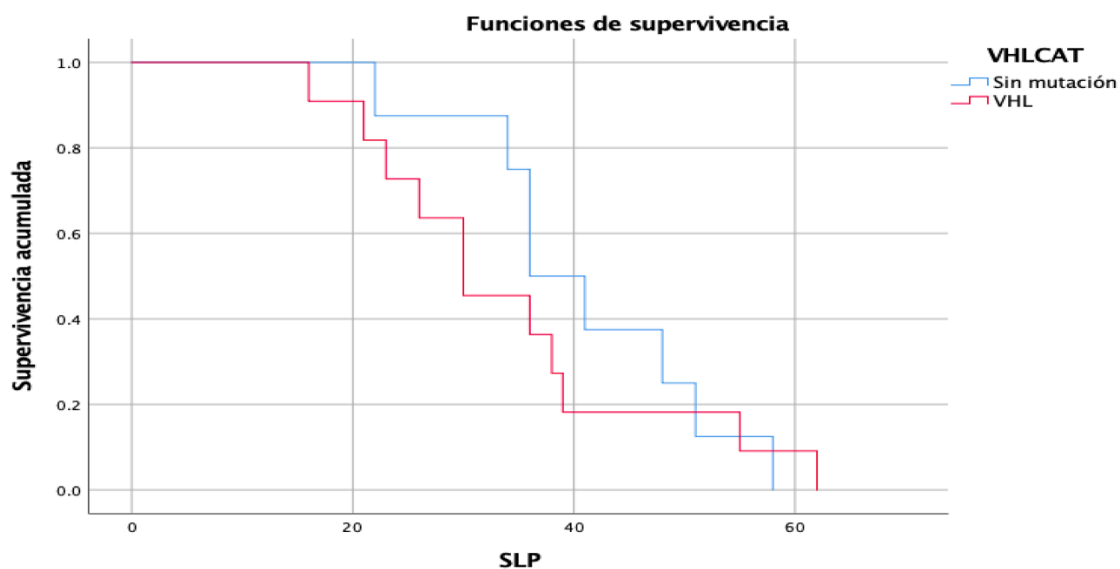


Tabla 9

Medias y medianas para el tiempo de supervivencia

GENCAT	Estimación	Desv. Error	Media ^a		Estimación	Desv. Error	Mediana	
			Intervalo de confianza de 95 %				Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Hombre	45.167	4.512	36.323	54.011	41.000	5.511	30.198	51.802
Mujer	33.154	3.466	26.361	39.947	34.000	3.595	26.954	41.046
Global	36.947	2.999	31.068	42.826	36.000	1.435	33.188	38.812

a. La estimación está limitada al tiempo de supervivencia más largo, si está censurado.

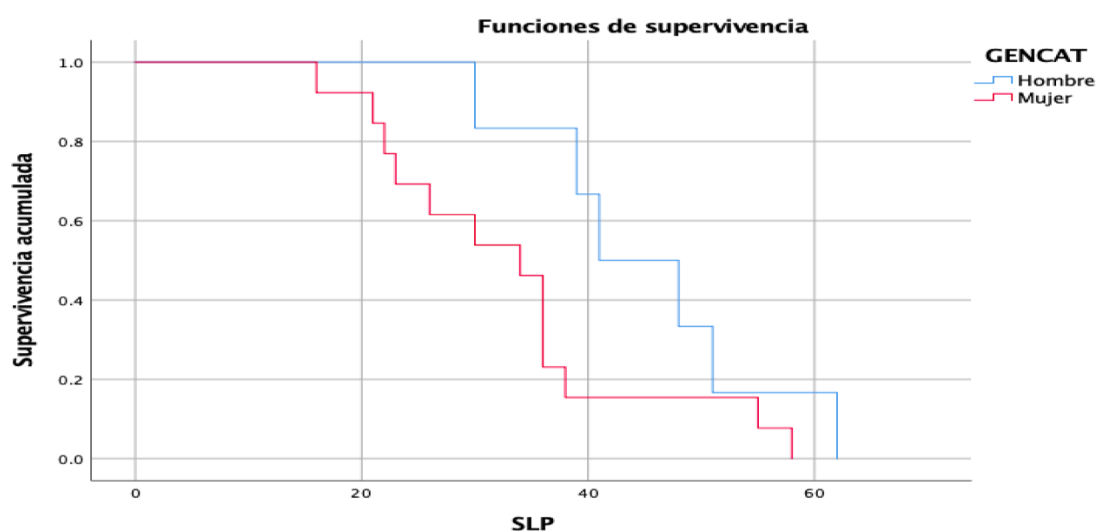


Tabla 10

NO DE NEUROCIRUGÍAS

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	1	10	22.7	23.8	23.8
	2	19	43.2	45.2	69.0
	3	11	25.0	26.2	95.2
	4	1	2.3	2.4	97.6
	7	1	2.3	2.4	100.0
	Total	42	95.5	100.0	
Perdidos	Sistema	2	4.5		
Total		44	100.0		

XII. REFERENCIAS

1. Lonse RR, Glenn GM, Walther M, et al. Von hippel-Lindau disease. Lancet 2003; 361:2509.
2. Ammerman JM, Lonser RR, Dambrosia J, Butman JA, Oldfield EH: Long-term natural history of hemangioblastomas in patients with von Hippel-Lindau disease: Implications for treatment. J Neurosurg 105:248–255, 2006.
3. Melmon KL, Rosen SW, Lindau´s Disease. Review of the literature and study of a large kindren. Am J Med 1964; 36: 595-617.
4. Butman J, Linehan W, Lonser R. Neurologic manifestations of von Hippel-Lindau disease. JAMA 2008; 300:1334-42.
5. Wang C, Zhang J, Liu A, Sun B. Surgical management of medullary hemangioblastoma. Surg. Neurol 2001; 56:218-26.
6. Osborn AG. Von Hippel – Lindau. In Osborn AG, ed. Diagnostic imaging: brain. 4ed Washington: AMIRSYS; 2004. P86-9.
7. Gläsker S, Van Velthoven v. risk of hemorrhage in hemangioblastomas of the central nervous system. Neurosurgery 2005; 57:71-6.
8. Kano H, Niranjana A. Et al. The role of stereotactic Radiosurgery for intracranial hemangioblastomas. Neurosurgery. Volume 63, number 3, September 2008.

9. Karabali H., Genc A. et al. Outcomes of gamma knife treatment for solid intracranial hemangioblastomas. *Journal of clinical Neuroscience* 17 (2010) 706-710.
10. Conway JE, Chou D, Clatterbuck RE, Brem H, Long DM, Rigamonti D: Hemangioblastomas of the central nervous system in von Hippel-Lindau syndrome and sporadic disease. *Neurosurgery* 2001;48:55
11. Smalley SR, Schomberg PJ, Earle JD, Laws ER Jr, Scheithauer BW, O'Fallon JR: Radiotherapeutic considerations in the treatment of hemangioblastomas of the central nervous system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 18:1165–1171.
12. Niemela M, Lim YJ, Soderman M, Jaaskelainen J, Lindquist C: Gamma Knife radiosurgery in 11 hemangioblastomas. *J Neurosurg* 1996;85:591–596.
13. Wang EM, Pan L, Wang BJ, Zhang N, Zhou LF, Dong YF, et al: The long-term results of Gamma Knife radiosurgery for hemangioblastomas of the brain. *J Neurosurg* 2005;102(suppl):225–229.
14. Sayer FT, Nguyen J, Starke RM, Yen CP, Sheehan JP: Gamma Knife radiosurgery for intracranial hemangioblastomas – outcome at 3 years. *World Neurosurg* 2011; 75:99–105.
15. Cohen-Inbar O, Lee CC, Mousavi SH, Kano H, Mathieu D, Meola A, et al: Stereotactic radiosurgery for intracranial hemangiopericytomas: a multicenter study. *J Neurosurg* 2017; 126:744–754.
16. Umang Swami, Roberto H. Nussenzveig, Benjamin Haaland, Neeraj Agarwal *Ann Transl Med.* 2019 Mar; 7 (Supl. 1): S18. doi: 10.21037 / atm.2019.01.50

17. Kim WT, Ham WS, Ju Ht, Lee JS, LEE JS. Clinical characteristics of renal cell carcinoma in Korean patients with von Hippel-Lindau disease compared to sporadic bilateral or multifocal renal cell carcinoma. J Korean Med Sci 2009;24: 1145