

Utilidad de la tractografía por DTI para el tratamiento de tumores cerebrales supratentoriales y malformaciones arteriovenosas por radiocirugía

Utility of DTI tractography in radiosurgery of supratentorial tumors and arteriovenous malformations

Carlos Bennett Colomer¹, Pablo Urtubia Pérez²

¹Neurocirujano, Servicio de Neurocirugía, Hospital Carlos Van Buren. Valparaíso, Chile.

²Residente de Neurocirugía, Servicio de Neurocirugía, Hospital Carlos Van Buren. Valparaíso, Chile.

Resumen

Introducción: El tratamiento radio quirúrgico de lesiones supratentoriales conlleva el riesgo de generar déficits neurológicos secundarios al daño de tractos críticos. El uso de tractografía por DTI permite identificar estos tractos y limitar la dosis que reciben. La utilidad de esto no ha sido bien definida en la literatura. **Método:** Revisión sistemática narrativa de la literatura sobre integración de tractografía en planificación de tratamiento radio quirúrgico de MAVS y tumores supratentoriales, en términos de identificación de constraints (relacionando complicaciones con dosimetría dentro de determinados tractos), modificaciones de planificación inducidas por tractografía, y comparación de resultados clínicos con y sin tractografía. **Resultados:** Se identificaron 12 estudios, la mayor parte series retrospectivos. Se sugiere que distintos tractos presentan complicaciones a diferentes dosis: para el tracto piramidal, las complicaciones parecen aparecer sobre los 20 Gy (mayor riesgo a nivel de la cápsula interna), al igual que para la rama frontal del fascículo arcuato. La rama temporal de éste parece tener una mayor sensibilidad (complicaciones sobre 8 Gy). La vía óptica posterior tiene una sensibilidad similar al nervio óptico y quiasma, con potenciales lesiones apareciendo sobre los 8 Gy. Hay consenso en diferentes estudios de que la integración de la tractografía en la planificación permite disminuir significativamente la dosis recibida por los tractos estudiados sin comprometer la cobertura y dosis en target, y un trabajo muestra mejor resultado clínico al incluir tractografía de la vía motora y fascículo arcuato en la planificación.

Palabras clave: Radiocirugía, tractografía, fascículo piramidal, fascículo arcuato, vía óptica, DTI.

Abstract

Introduction: Radiosurgery of supratentorial lesions carries a risk of neurological deficits secondary to damage of critical white matter tracts. DTI tractography allows identification of these tracts, to limit the radiation dose they receive. The efficacy of this technique has not been well defined in the literature. **Methods:** A systematic, narrative review of the literature was performed. We studied possible constraints for different tracts (in studies correlating dosimetry within tracts and clinical complications), planning modifications induced by integration of DTI tractography and comparison of clinical results, with and without integration of tractography. **Results:** 12 studies were identified, mostly retrospective series. Major findings were that different tracts seem to have different constraints: in the pyramidal tract, complications appear over 20 Gy of DMAX (with higher risk in internal capsule). The frontal branch of the arcuate fasciculus (FA) seems to have similar constraints. Temporal branch of FA seems to have a lower threshold (with complications appearing over 8 Gy). The posterior optic pathway seems to have similar constraints values than the optic nerve and chiasma (complications begin to appear over 8

Correspondencia a:

Pablo Urtubia Pérez
San Ignacio #725, Valparaíso
pablo.urtubia@postgrado.uv.cl

Gy). The consensus over several studies is that DTI tractography allows to limit radiation dose over studied tracts without compromising tumor or AVM control. Studies including DTI tractography prospectively show almost no complications, and one comparative study shows fewer complications when DTI tractography is used.

Key words: Radiosurgery, tractography, DTI, optic pathway, pyramidal tract, arcuate fasciculus.

Introducción

El tratamiento ablativo de lesiones cerebrales, ya sea tumores benignos, malignos, malformaciones arteriovenosas y otros, con cirugía o radiocirugía requiere un estudio previo acucioso y preciso debido al riesgo existente de dañar estructuras neurales críticas. En neurocirugía funcional oncológica está bien fundamentada la utilización de diferentes técnicas de mapeo cerebral, tanto preoperatorio como operatoria, que permiten identificar áreas corticales o subcorticales críticas, y por tanto preservarlas^{1,2}. Ha sido demostrado que la variabilidad funcional individual impide el basarse solo en criterios anatómicos al momento de definir áreas neurológicamente críticas, tanto corticales como subcorticales³. A nivel cortical, esto es particularmente cierto en pacientes con patología cerebral capaz de inducir neuroplasticidad, como pueden ser los gliomas cerebrales. Esto ha llevado al establecimiento de una serie de pruebas funcionales que permiten realizar un mapeo cerebral preoperatorio o intraoperatorio - es decir, adscribir función neurológica a una representación espacial de la corteza cerebral y sus conexiones, con objetivo de identificar áreas críticas y protegerlas. Estas técnicas se resumen en la Tabla 1.

En el tratamiento de lesiones cerebrales tumorales o MAVS, al utilizar dosis ablativas capaces de provocar lesiones neuronales, muchos de los conceptos de mapeo cerebral quirúrgico son extrapolables. Al no disponer de la posibilidad de realizar mapeo intraoperatorio, las técnicas no invasivas preoperatorias cobran mayor importancia: especialmente la resonancia funcional magnética funcional (fMRI), que identifica potencialmente zonas elocuentes corticales, y la tractografía por tensor de difusión (DTI), que permite identificar tractos específicos conectando dos áreas de interés corticales⁴.

La tractografía es una técnica de resonancia magnética

avanzada, que utiliza la capacidad de la secuencia de difusión para detectar el movimiento browniano de moléculas de agua en el cerebro (normalmente confinadas dentro de axones). En esta técnica se analizan la forma tridimensional de la difusión utilizando tanto la difusividad (eigenvalues) como la dirección (eigenvectors): esto permite obtener principalmente dos valores cuantitativos: anisotropía fraccional (FA) y difusividad media (MD)⁵. La anisotropía fraccional representa el grado de direccionalidad de la difusión de agua, lo que en un cerebro estructuralmente normal representa vías intactas mielinizadas. La colección de coeficientes de difusión se puede reconstruir con diferentes algoritmos de tractografía para producir unidades de direccionalidad, que se asumen como correspondientes a la orientación microestructural de los axones dentro de un voxel: esto se conoce como el cálculo de un tensor de difusión, que corresponde a un único valor de dirección promediado para cada voxel estudiado^{5,6}. Es una limitación de la tractografía por tensor de difusión (DTI), que corresponde a la más utilizada clínicamente, el hecho de no poder detectar el cruce de axones a una resolución subvoxel, lo que puede llevar a falsas continuidades, o a limitar la detección de tractos cerca de sus terminaciones corticales⁶. Pese a esto, la tractografía por DTI ha demostrado una resolución adecuada para detectar los tractos principales del cerebro en condiciones anatómicas normales, y es ampliamente utilizada en contexto clínico en cirugía tumoral, especialmente de gliomas.

Por otra parte, la radiocirugía ha demostrado ser un tratamiento seguro en la mayor parte de los tumores cerebrales bajo cierto volumen, sin embargo, no está exenta de complicaciones ocasionales, las que ocurren con mayor frecuencia cuando las lesiones a tratar se hayan en la cercanía de áreas elocuentes (áreas críticas de corteza, o tractos de importancia). A modo de ejemplo, se ha descrito 3% de déficits induci-

Tabla 1. Técnicas de mapeo cerebral

Técnicas de mapeo cerebral	
Preoperatorias	
-	RNM funcional (motora/lenguaje/funciones cognitivas superiores)
-	Magnetoencefalografía
-	Tractografía por tensor de difusión (DTI)
Operatorias	
-	Mapeo cortical y subcortical intraoperatorio por estimulación eléctrica directa
-	Mapeo por grilla de electrodos subdurales y monitoreo electrofisiológico
-	Mapeo quirúrgico por electrodos profundos

dos por radiación en malformaciones arteriovenosas ubicadas en relación con la corteza motora⁷. Se han descrito asimismo déficits de 12% a 19% cuando las lesiones se encuentran en tálamo, ganglios basales o tronco cerebral^{8,9,10}.

Si bien estas lesiones son particularmente críticas (dada la proximidad en un pequeño espacio anatómico de una serie de estructuras neurales críticas), al conocer la distribución anatómica y complejidad de los fascículos asociativos y proyectivos a nivel del cerebro supratentorial, se hace evidente que la mayor parte de los tumores de esta localización estarán en la proximidad de algún tracto.

Varios estudios han comparado el efecto de complicaciones neurológicas, principalmente radionecrosis, con el volumen de parénquima cerebral que recibe dosis por sobre 10-12 Gy. Basado en estos estudios, las recomendaciones QUANTEC sugieren que la toxicidad aumenta rápidamente cuando el volumen cerebral expuesto a más de 12 Gy supera los 5-10 cm³¹¹. Las complicaciones descritas principalmente se asocian a radionecrosis, y al edema y efecto de masa concordante. Esto asume al parénquima cerebral como una estructura uniforme, sin considerar áreas corticales o tractos específicos. Sin embargo, la sustancia blanca que compone los tractos es más vulnerable que la sustancia gris cuando es evaluada clínicamente, radiológicamente o incluso patológicamente^{12,13,14}. Con fraccionamiento convencional, dosis sobre 30 Gy desencadenan cambios significativos en la MRI en sustancia blanca que no se detectan con menos de 50 Gy en sustancia gris^{12,13}. Los constraints descritos en QUANTEC se elaboraron principalmente en base a datos de radioterapia en campos grandes y con fraccionamiento convencional, y la evidencia de constraints para radiocirugía es más limitada. La mayor evidencia probablemente proviene de la vía óptica a nivel de nervio óptico y quiasma (desconociéndose si los tractos ópticos posteriores al quiasma tienen la misma sensibilidad), y de los constraints a la sustancia blanca medular.

Por experiencia en radiocirugía funcional se conoce que dosis ablativas (mayores a 140 Gy) producen necrosis de tractos dentro de 2 a 4 meses (ej.: capsulotomía anterior para el tratamiento del trastorno obsesivo-compulsivo). Adicionalmente, distintos tractos parecen tener susceptibilidad clínica diferente, como se explorará más adelante. Todo genera una serie de cuestionamientos en torno a que rol pudiera tener la identificación de estos tractos específicos mediante tractografía por DTI en el tratamiento de lesiones supratentoriales con radiocirugía.

La literatura entrega un número de tractos supratentoriales en los cuales estudios lesionales (iatrógenicos o no) han inducido déficits neurológicos específicos. Esto ha sido complementado con estudios funcionales para obtener información específica sobre la naturaleza, localización y función de ciertos tractos. A continuación, se detallan los tractos más relevantes, con su función descrita¹⁵ (Tabla 2).

La radiocirugía tiene aún un rol secundario en el tratamiento de gliomas, en comparación a otros tumores cerebrales, al ser estos tumores infiltrativos que no se beneficiarían en la misma proporción que otros tumores del alto gradiente conformado por técnicas radioquirúrgicas¹⁶. Sin embargo, existe un cuerpo creciente de literatura incorporando un rol de la radiocirugía en el manejo de gliomas de bajo y alto grado, especialmente en la recidiva de glioblastomas.

Ha sido demostrado que los gliomas, especialmente de bajo grado, son lesiones infiltrativas que muchas veces presentan áreas funcionales incorporadas dentro de la lesión tumoral (lesión con hiperintensidad FLAIR T2 en RM), tanto en cuanto a zonas corticales (detectables con fMRI) como a tractos de sustancia blanca.

Jellison et al.¹⁷, sistematizaron el posible compromiso infiltrativo o desplazamiento de tractos por patología tumoral en cuatro categorías, ilustrados en la Figura 1.

La posibilidad real de la existencia de tractos funcionales dentro del tumor, hace necesario conocer con exactitud los constraints de estos para evitar complicaciones en radiocirugía de gliomas. Por otra parte, no existen medios en resonancia exclusivamente anatómica (sin DTI) para diferenciar tractos desplazados de tractos infiltrados por el tumor, lo que ciertamente puede influir en la planificación y dosimetría radioquirúrgica.

El presente trabajo tiene como objetivo determinar si la identificación de tractos supratentoriales por tractografía por tensor de difusión posee una utilidad clínica en el tratamiento radioquirúrgico de tumores cerebrales supratentoriales o malformaciones arteriovenosas. Para esto se plantearán las siguientes preguntas clínicas:

- ¿Existen constraints definidos para los distintos tractos de sustancia blanca supratentoriales?
- ¿Modifica significativamente la tractografía por tensor de difusión la planificación radioquirúrgica en pacientes portadores de tumores cerebrales supratentoriales o malformaciones arteriovenosas?
- El incorporar la tractografía por DTI en la planificación. ¿Disminuye la aparición de complicaciones por daño a los tractos de sustancia blanca?

Método

Se revisó la base PUBMED con fecha 01/05/2021, bajo los términos de búsqueda “radiosurgery” y “tractography”. Se buscaron artículos en inglés y español. Se utilizaron los siguientes criterios de inclusión:

- Pacientes portadores de tumores supratentoriales (gliomas o metástasis), sometidos a tratamiento radioquirúrgico (Gammaknife, Cyberknife o LINAC), definido como administración de radioterapia altamente conformacional en menos de 3 fracciones, o radioterapia estereotáxica hipofraccionada (< 5 fracciones).
- Estudiados con tractografía por tensor de difusión de alguno de los siguientes tractos: tracto piramidal, vía óptica, fascículo arcuato, fascículo longitudinal superior, Fascículo fronto occipital inferior, Tracto frontal Aslant.
- Se aceptaron los siguientes tipos de estudios:
 - Estudios observacionales, prospectivos o retrospectivos, que estudian asociación de complicaciones en base a dosimetría en tractos identificados por DTI.
 - Estudios comparativos longitudinales en una misma cohorte, que comparen planificación radioquirúrgica en los mismos pacientes, con y sin DTI.
 - Estudios comparativos de cohortes, retrospectivos o prospectivos, que comparen resultados clínicos o dosimétricos en pacientes con y sin incorporación de tractografía por DTI.

Tabla 2. Fascículos supratentoriales relevantes

Fascículo	Áreas que conecta	Función
Piramidal	Nace del giro precentra, desciende a la médula	Función motora
Complejo fascículo arcuato/ fascículo longitudinal superior	SFL I: lóbulo parietal superior con áreas motoras suplementarias del giro frontal superior	Lenguaje. Funciones asociadas a atención, memoria, emoción, función visuo-espacial
	SFL II: lóbulo parietal inferior con corteza prefrontal dorsolateral	
	SFL III: lóbulo parietal inferior con giro frontal inferior	
	FA: opérculo temporal y opérculo frontal	
Fascículo longitudinal inferior	Lóbulo occipital/lóbulo temporal	Reconocimiento de objetos/Propasognosia
Cíngulo	Porciones mesiales de lóbulos temporal, frontal y parietal	Rol en sistema límbico, conexión entre corteza cingulada anterior y posterior
Fascículo fronto-occipital inferior	Lóbulo frontal y occipital	Procesamiento semántico
Fascículo uncinado	Polo temporal, uncus, giro parahipocámpico y amígdala con corteza orbitofrontal lateral	Procesamiento semántico, memoria episódica, procesamiento emocional
Tracto frontal aslant	Giro frontal superior y giro frontal inferior, predominante en hemisferio izquierdo	Iniciación del habla y fluencia verbal
Vía óptica	Retina / núcleos geniculados talámicos / corteza visual primaria	Visión

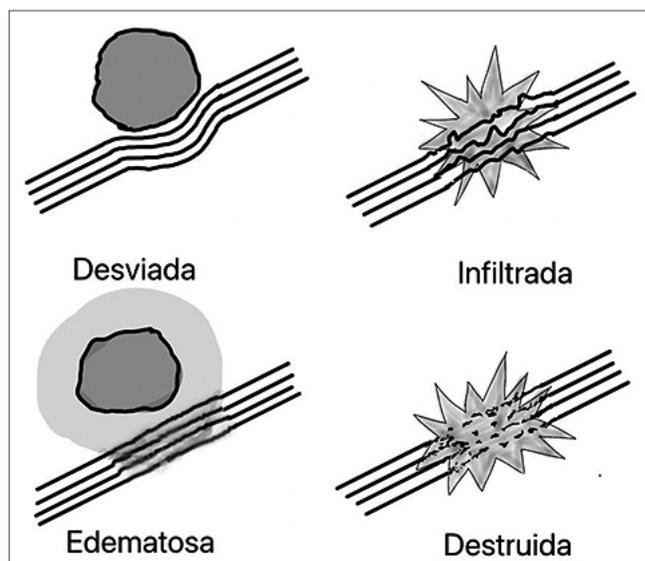


Figura 1. Tipos de compromiso axonal de acuerdo con tractografía.

En el caso de estudios que incorporaron múltiples tractos, si la información dosimétrica (en forma de dosis máxima recibida por el OAR) estaba disponible para cada tracto, se individualizaron los pacientes para realizar un análisis conjunto de cada tracto por separado, en términos de curva dosis/complicación, para intentar definir posibles constraints específicos.

La búsqueda arrojó 42 estudios. De estos, se descartaron

11 que correspondían a estudios sobre patología funcional, y 21 estudios que mencionaban tractografía y radiocirugía, pero sin cumplir el requisito de incorporar descripción de pacientes tratados por las patologías descritas. La revisión cruzada de referencias identificó dos estudios adicionales (Maruyama 2005 y Scranton 2019) que no habían aparecido en la búsqueda inicial. Se contó por lo tanto, con 12 estudios para la revisión, los que se resumen en la Tabla 3.

Resultados

Tracto piramidal: 4 artículos cumplieron con los criterios establecidos: Maruyama 2005, Maruyama 2007, Gavin 2016 y Scranton 2019. El Gráfico 1 muestra un scatter plot de los 33 pacientes de las 3 casuísticas combinadas.

En base a los datos de sus estudios de 2005 y 2009, que aportan la mayor parte de la casuística, Maruyama concluye que la dosis máxima a la que el tracto piramidal presenta un 5% de posibilidad de complicaciones es 23 Gy, por lo que sugiere que el constraint debiera ser de 20 Gy (mantener el tracto piramidal fuera de línea de isodosis de 20 Gy). Análisis de subgrupos arroja una cierta mayor sensibilidad del tracto a nivel de la cápsula interna que en la corona radiada, probablemente debido a la mayor concentración de fibras en esta área, por lo que, se sugiere la posibilidad de aplicar criterios más estrictos en esta área.

El scatter plot de los 33 pacientes combinados de los cuatro estudios que contienen datos de dosimetría y complicaciones atribuibles a daño del tracto piramidal parece confirmar estos resultados, sin describirse toxicidad bajo los

Tabla 3. Resumen de estudios sobre integración de tractografía en radiocirugía de lesiones tumorales o MAVs supratentoriales

Autor, año	n° pacientes	Patología tratada	Tractos evaluados	Metodología	Hallazgos
Maruyama, 2005 ¹⁸ (Gamma Knife)	7	MAVs	Tracto piramidal	Análisis de mavs ya tratadas, integrando la tractografía retrospectivamente para correlacionar complicaciones con dosimetría	El análisis por regresión demostró que el deterioro (permanente o transitorio) se asoció tanto al volumen del tracto que recibió más de 25 Gy como a la dosis máxima
Maruyama, 2007 ¹⁹ (Gamma Knife)	10	MAVs	Vía óptica	Análisis de mavs ya tratadas, integrando la tractografía retrospectivamente para correlacionar complicaciones con dosimetría	La radiación óptica recibió > 9 Gy en 3 pacientes: uno presentó defecto de campo. los autores sugieren mantener la dosis máxima < 8 Gy
Maruyama 2008 ²⁰ (Gamma Knife)	24	MAVs	Tracto piramidal	Análisis de MAVs ya tratadas, integrando la tractografía retrospectivamente para correlacionar complicaciones con dosimetría	La dosis máxima al TP con un riesgo de < 5% de presentar complicaciones fue de 23 Gy. el riesgo de complicaciones motoras fue significativamente mayor en la cápsula interna que en la corona radiata para los volúmenes que recibieron 20 y 25 Gt (p = 0,03)
Maruyama 2009 ²¹ (Gamma Knife)	12	MAVs	Fascículo arcuato	Análisis de MAVs ya tratadas, integrando la tractografía retrospectivamente para correlacionar complicaciones con dosimetría	De los 12 pacientes evaluados, 2 presentaron afasia: uno que recibió 30 Gy a la porción frontal del fa (presentó afasia de conducción) y otro que recibió 9,6 Gy a la porción temporal No hubo disfunción de lenguaje en 4 pacientes que recibieron dosis máximas de 10 a 16,8 Gy en la porción frontal del FA, ni en 3 pacientes que recibieron dosis máximas entre 3,6 y 5,2 Gy en la porción temporal Los autores sugieren mantener un constraint de 10 Gy sobre la porción frontal, y sugieren que la porción temporal puede ser más sensible
Pantelis, 2010 ²² (Cyber Knife)	4	MAV astrocitoma metástasis hemanjioma	Tracto piramidal, vía óptica	Comparación de planes con y sin tractografía	Los planes se modificaron considerablemente. Las estructuras críticas pueden recibir dosis elevadas si no se incluye la tractografía
Koga 2012 ²³ (Gamma Knife)	71	MAVs	Tracto piramidal (45) Radiación óptica (22) Fascículo arcuato (13)	Comparación de pacientes con y sin DTI	55% de los pacientes requirieron cambio de plan para optimizar dosis a tractos. Hubo dos pacientes con disfasia entre el grupo en que no se integró tractografía
Conti 2013 ²⁴ (Cyber Knife)	10 ptes con DTI	MAVs, metástasis meningiomas	No especificado	Comparación de planes con y sin DTI	El grupo con integración de tractografía presentó 17% en promedio de reducción en dosis a tractos
Gavin 2016 ²⁵ (Gamma Knife)	20	MAVs	Tracto piramidal		1 paciente recibió 12 Gy en 1 dosis al tracto piramidal sin complicaciones. Se confirman los constraints previamente publicados
Koga 2011 ²⁶ (Gamma Knife)	28(sin DTI) 24 (con DTI)	MAVs	Tracto piramidal	Comparación de ptes con y sin tractografía en ma vs en área elocuente motora	Hubo 5 complicaciones en el grupo sin DTI (17,9%) y solo una en el grupo con DTI (4,2%), lo que fue significativo (p = 0,021)
Lu 2017 ²⁷ (Cyber Knife)	16	Metástasis MAV meningioma	Tracto piramidal	Comparación de planes con y sin DTI (en el mismo grupo de pacientes)	Hubo diferencias significativas con los dos tipos de planificaciones: las dosis máximas a los oar definidos alcanzo en promedio 16,86% de reducción al ser optimizada
Kawasaki 2017 ²⁸ (Gamma Knife)	23	Metástasis (20) MAVs (3)	Tracto piramidal	Comparación de planes con y sin tractografía	En la planificación con tractografía la dmax al tracto piramidal se redujo significativamente, y el tiempo de irradiación se prolongó en 3,5 min. No hubo diferencias en la cobertura del 95% del volumen de la lesión
Scranton 2019 ⁴ (Linac)	1	Metástasis	Tracto piramidal	Se presenta un caso clínico de metástasis talámica en estrecha relación a tracto piramidal. Se trata con integración de tractografía y se realiza tractografía dentro del TP	el TP recibe dosis máxima de 12,98 Gy (en 0,008 cc), con 0,064 recibiendo 8 Gy. Paciente no presenta complicaciones, los autores concuerdan con constraints previamente descritos

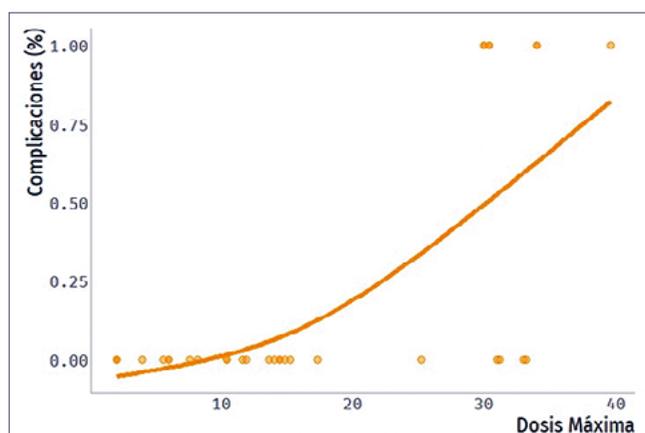


Gráfico 1. Asociación de dosis y complicaciones en tracto piramidal.

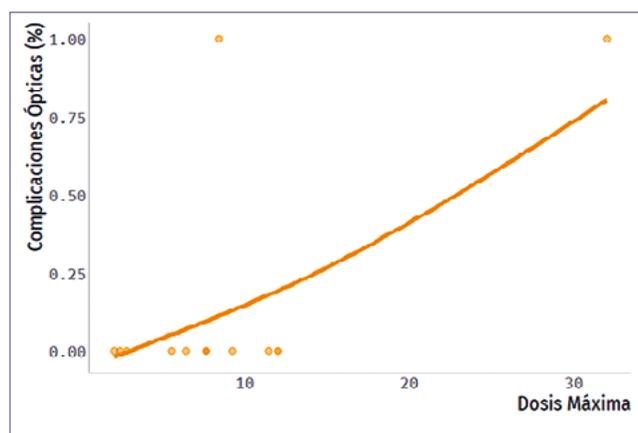


Gráfico 2. Asociación de dosis y complicaciones en vía óptica.

20 Gy de dosis máxima.

Vía óptica: 3 artículos contienen datos sobre daño de la radiación óptica: Maruyama 2007 evaluó 10 pacientes tratados con MAVs mediante Gamma Knife con tractografía de la vía óptica, en los que solo uno presentó una cuadrantopsia posterior a tratamiento (la dosis máxima en la radiación óptica en este caso fue de 32 Gy). En su estudio consideró que dosis mayores a 8 Gy sobre la radiación óptica se asociaban a una probabilidad de complicación mayor al 5%, pero dentro de este cálculo se atribuyeron a daño subcortical complicaciones como cefalea tipo migraña, que no son directamente atribuibles a un daño a sustancia blanca. Pantelis (2010), realiza tractografía de la radiación óptica en 1 paciente portador de MAV. El plan corregido post tractografía lleva a una disminución dosimétrica en la radiación óptica, pasando de recibir 20 Gy a 12 Gy como dosis máxima. Este paciente no presentó déficits.

Gavin (2016), presenta en su casuística 4 casos de MAVs con tractografía de la vía óptica. Tres casos tuvieron una dosis máxima de 6,4 Gy, 11, 4 Gy y 5,5 Gy en la radiación óptica, sin presentar complicaciones neurológicas campimétricas durante su seguimiento. Un caso de MAV en esta serie con dosis máxima al loop de Meyer (parte de la vía óptica) de 16,6 Gy debutó con una cuadrantopsia izquierda superior (concordante con lesión de esta estructura) que se mantuvo post tratamiento, por lo que, se excluye del análisis. Los pacientes combinados de los estudios de Maruyama 2007, Pantelis 2010 y Cormac 2016 se ilustran en el Gráfico 2, totalizando 14 pacientes.

El paciente que presentó complicaciones a la menor dosis corresponde a 8,4 Gy (Maruyama 2007), lo que parecería implicar que las dosis capaces de inducir complicaciones en la radiación óptica son similares a las del tracto óptico y quiasma (y significativamente menores a las del tracto piramidal). Cabe destacar que la complicación presentada en esta dosis correspondió a alucinaciones visuales, lo que no puede ser claramente atribuido a un daño axonal. La conclusión de los autores, sin embargo, es que la vía óptica retroquiasmática presenta probable constraints menores que el tracto piramidal.

Fascículo arcuato: Maruyama (2009), estudio en forma retrospectiva 12 pacientes tratados por MAVs con Gamma

Knife en que se integró posteriormente tractografía del fascículo arcuato y se evaluó su dosimetría, para relacionarla con complicaciones. Cabe destacar que se seleccionaron preferentemente pacientes con afasia post tratamiento, por lo que, el estudio conlleva un posible sesgo de selección. Dos de los 12 pacientes presentaron déficits no presentes previamente, uno con tratamiento en el segmento frontal del fascículo arcuato y otro en su segmento temporal. Recibieron respectivamente 30 y 9,6 Gy de dosis máxima.

Esto llevo a plantear a los autores de este estudio que el fascículo arcuato es más sensible a la radiación en su segmento temporal. No existen suficientes casos reportados en la literatura para poder realizar un análisis combinatorio significativo.

Otros fascículos: No se encontró en la literatura descripción de dosimetrías o complicaciones asociadas a fascículo longitudinal superior, fascículo longitudinal inferior, fascículo fronto occipital inferior o tracto frontal Aslant.

Comparación de planificación con y sin integración de tractografía por DTI: 4 estudios compararon la planificación con y sin integración de tractografía por DTI, evaluando cambios significativos en dosimetría de los tractos designados como órganos de riesgo. Se evalúa también si estos cambios pueden lograrse sin disminuir la dosis necesaria para control lesional. Los estudios utilizaron metodologías diferentes, comparando en ocasiones porcentaje de reducción de dosis máxima sobre OAR, porcentajes de cobertura de target, índices de conformidad o tiempo de tratamiento, por lo que la heterogeneidad de los estudios no permite un análisis combinado.

Pantelis (2010), evaluó 4 pacientes en forma prospectiva, realizando planificación sin tractografía inicialmente, y luego con tractografía integrada de tracto piramidal y en un caso de vía óptica. En todos los casos en la planificación sin tractografía, los tractos definidos como OAR recibían más del 50% de dosis total como dosis máxima. En tres de los pacientes se logró disminuir significativamente la dosis sin afectar las dosis de control tumoral. En un caso de glioma, la dosis máxima en tracto piramidal disminuyó de 21 Gy a 19 Gy, lo que consideró de riesgo elevado por lo que decidió dar la dosis biológica equivalente en 3 fracciones.

Conti (2013), evaluó 10 pacientes portadores de mal-

formaciones arteriovenosas tratadas con CyberKnife. Se alcanzó 17% de reducción en la dosis a los tractos definidos como OAR sin comprometer las dosis indicadas para control tumoral. Las dosis a OAR se redujeron entre 2 y 5 Gy (media 3,5 Gy) con una dosis media periférica al target de 20 Gy.

Lu (2017), analizó retrospectivamente 16 pacientes tratados con lesiones supratentoriales con Cyberknife (2 meningioma, 8 metástasis y 6 MAVs). Cinco pacientes fueron tratados con 1 fracción y 11 pacientes en 3 fracciones. Se realizaron dos planes para cada paciente (con y sin la inclusión de los tractos delimitados como OAR); se utilizó como primera prioridad para la planificación la obtención de dosis de cobertura en target. En las planificaciones en que se incluyó la tractografía, la dosis máxima disminuyó en 16,8%, y la dosis media disminuyó en 22,71%. No hubo diferencias significativas en el Índice de Conformidad (calculado como el ratio entre el volumen de la isodosis de prescripción sobre el volumen del target cubierto por la isodosis de prescripción). Hubo diferencias significativas en el índice de homogeneidad (ratio entre la dosis máxima y la isodosis de prescripción), siendo de 1,23 en promedio en la planificación sin tractografía, y de 1,33 en la planificación con tractografía ($p = 0,009$).

Kawasaki (2017), estudió prospectivamente 23 pacientes con lesiones supratentoriales adyacentes al tracto piramidal, estudiados con tractografía y tratados con gamma knife. La dosis máxima al tracto piramidal se redujo de 11,9 a 10,5 Gy en los planes con tractografía integrada, *versus* los planes sin esta integración ($p < 0,05$). No hubo diferencias significativas en la dosis media. El tiempo de irradiación se prolongó en promedio 3,5 min en los tratamientos con tractografía integrada.

En todos los estudios los autores concluyen que la tractografía modificó significativamente el plan sin alterar los parámetros de control del target.

Comparación de resultados clínicos con y sin integración de tractografía por DTI: Solo una casuística compara directamente resultados clínicos entre pacientes planificados con y sin integración de tractografía. Esta está presentada en dos estudios (2011 y 2012).

Koda (2012), comparó dos cohortes históricas en forma retrospectiva: pacientes portadores de MAVs supratentoriales tratados con radiocirugía antes del año 2004 (sin integración de tractografía por DTI) y tratados posterior al año 2004 (con integración de tractografía para tracto piramidal). En los pacientes con tractografía por DTI se utilizó un constraint de 20 Gy de dosis máxima para el tracto piramidal definido como OAR. Ambos grupos presentaban similares características, sin diferencias en compromiso de ganglios basales, presentación con hemorragia o edad. Las complicaciones motoras fueron significativamente menores en el grupo en que se utilizó tractografía (17,9% vs 4,2%, $p = 0,021$). No hubo diferencias entre ambos grupos en el grado de obliteración logrado.

En un primer reporte de esta misma casuística (Koda, 2011), los autores mencionan también los resultados con la integración de la tractografía del fascículo arcuato. Mencionan dos casos de disfasia transitoria atribuida a daño/edema del fascículo arcuato, ambos casos dentro del grupo que no incorporaba este tracto en la planificación. No se describen casos de disfasia en el grupo con integración de la tractografía del fascículo arcuato.

Se puede hacer una comparación indirecta en la casuística de Maruyama, que presenta una casuística en que inicialmente integra la tractografía en forma retrospectiva, post tratamiento y en donde se observan complicaciones (3/7 pacientes con complicaciones motoras en su primera casuística, 2005) *versus* una ausencia de complicaciones en el componente con integración prospectiva de su segunda casuística (2008).

Ambos autores concuerdan en que la integración prospectiva de la tractografía en la planificación previene complicaciones clínicas.

Discusión

La literatura actual al respecto, si bien aún escasa, parece apoyar el hecho de que la tractografía puede jugar un rol importante en el tratamiento radioquirúrgico de lesiones supratentoriales. Los estudios dosimétricos con evaluación de complicaciones en relación a las dosis recibidas por los tractos definidos como OAR presentan aún muy pocos casos como para poder definir constraints con seguridad, pero el hecho de que existan casos documentados de lesiones radiológicas y clínicas asociadas a dosis altas dentro de los tractos, debiera ser causa suficiente para justificar el empleo de tractografía en forma habitual.

Si bien la mayor parte de la literatura se basa en tratamiento de lesiones con Gamma Knife, la existencia de 3 estudios con Cyber Knife y 1 estudio con LINAC con resultados concordantes con el resto hace pensar que la utilidad de la integración de tractografía es transversal a todos los equipos.

El tracto más estudiado corresponde al piramidal, en donde el estudio más relevante corresponde a Maruyama (2009), en donde se sugiere que sobre un límite de 23 Gy de DMAX sobre el tracto comienzan a aparecer complicaciones motoras; si bien las cantidad de casos estudiados impide establecer constraints claros, la recomendación del autor de limitar a 20 Gy en dosis única la dosis máxima sobre el tracto piramidal parece razonable. El tracto piramidal presenta además la particularidad de presentar una concentración espacial en ciertas áreas (las fibras axonales ocupan un espacio más pequeño y denso en la cápsula interna que en la corona radiata), y esto probablemente sea a causa del daño en menor dosis encontrado por Maruyama en su primer reporte (2005).

Es posible que estas diferencias espaciales expliquen mejor las diferencias con otros tractos (más que diferencias biológicas). La vía óptica posee asimismo ciertos puntos de mayor concentración de fibras. El nervio óptico, quiasma y tracto óptico tienen una mayor densidad espacial de fibras que la radiación óptica. El tamaño relativo de un tracto puede ser evaluado mediante tractografía, y debiera por tanto ser tomado en cuenta a la hora de la planificación.

Cabe destacar que el tracto óptico, fascículo arcuato y tracto piramidal son los únicos tractos estudiados en la literatura radioquirúrgica hasta el momento. La concepción de la neuroanatomía funcional del lenguaje ha evolucionado fuertemente en las últimas décadas, atribuyéndose actualmente un rol fundamental a ciertos fascículos previamente ignorados. En un estudio de 2009, considerado en esta revisión, los au-

tores atribuyen un deterioro en la capacidad de nominación de un paciente luego de radiocirugía de una lesión temporal a una lesión de la parte temporal del fascículo arcuato. En un comentario sobre este trabajo, Fernández-Miranda²⁹ argumenta que este daño puede haber sido en realidad provocado sobre el fascículo fronto occipital (IFOF), el cual no fue segmentado por tractografía. El IFOF tiene un rol bien descrito en la vía ventral de la comprensión semántica, y está en estrecha relación con la zona tratada, por lo que este argumento se ve plausible.

Por otra parte, fascículos como el tracto frontal Aslant (que une el área motora suplementaria con el área de Broca) también tienen un rol demostrado en la producción y fluencia del lenguaje, y no han sido estudiados hasta ahora en radiocirugía. La mejor comprensión de la neuroanatomía funcional del lenguaje llevará probablemente a futuro a incorporar nuevos tractos rutinariamente en la planificación radioquirúrgica de lesiones supratentoriales.

Desde un punto de vista práctico, el consenso de la literatura pareciera ser que la incorporación de la tractografía es factible, modificando sustantivamente los planes, logrando disminuir las dosis de radiación sobre tractos relevantes sin comprometer la cobertura y control de la lesión a tratar. El estudio de Koga (2012), es particularmente importante en el sentido en que traduce un directo beneficio clínico en términos de evitar complicaciones cuando se incorpora la tractografía en la planificación. Dado que es un método no invasivo y sin complicaciones asociadas, la evidencia actual (si bien escasa) lleva a pensar que existiría un beneficio en su incorporación.

Referencias

- Conti Nibali M, Rossi M, Sciortino T, Riva M, Gay LG, Pessina F, et al. Preoperative surgical planning of glioma: limitations and reliability of fMRI and DTI tractography. *J Neurosurg Sci.* 2019 Apr;63(2):127-134. doi: <https://doi.org/10.23736/s0390-5616.18.04597-6>. Epub 2018 Oct 2. PMID: 30290696.
- Duffau H. Mapping the connectome in awake surgery for gliomas: an update. *J Neurosurg Sci.* 2017 Dec;61(6):612-630. doi: <https://doi.org/10.23736/s0390-5616.17.04017-6>. Epub 2017 Mar 6. PMID: 28263047.
- Sanai N, Mirzadeh Z, Berger MS. Functional outcome after language mapping for glioma resection. *N Engl J Med.* 2008 Jan 3;358(1):18-27. doi: <https://doi.org/10.1056/nejmoa067819>. PMID: 18172171.
- Scranton RA, Hsiao KY, Sadrameli SS, et al. Combinatorial Anatomic and Functional Neural Tract Mapping for Stereotactic Radiosurgery Planning. *Cureus.* 2019;11(11):e6161. Published 2019 Nov 14. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.6161>.
- Henderson F, Abdullah KG, Verma R, et al. Tractography and the connectome in neurosurgical treatment of gliomas: the premise, the progress, and the potential. *Neurosurg Focus.* 2020;48(2):E6. doi: <https://doi.org/10.3171/2019.11.focus19785>.
- Azad TD, Duffau H. Limitations of functional neuroimaging for patient selection and surgical planning in glioma surgery. *Neurosurg Focus.* 2020 Feb 1;48(2):E12. doi: <https://doi.org/10.3171/2019.11.focus19769>. PMID: 32006948.
- Hadjipanayis CG, Levy EI, Niranjan A, et al. Stereotactic radiosurgery for motor cortex region arteriovenous malformations. *Neurosurgery.* 2001 Jan;48(1):70-6; discussion 76-7. doi: <https://doi.org/10.1097/00006123-200101000-00013>. PMID: 11152363.
- Andrade-Souza YM, Zadeh G, Scora D, et al. Radiosurgery for basal ganglia, internal capsule, and thalamus arteriovenous malformation: clinical outcome. *Neurosurgery* 2005;56:56-64. Doi: <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000145797.35968.ed>
- Sasaki T, Kurita H, Saito I, et al. Arteriovenous malformations in the basal ganglia and thalamus: Management and results in 101 cases. *J Neurosurg* 1998;88:285-292. Doi: <https://doi.org/10.3171/jns.1998.88.2.0285>.
- Pollock BE, Gorman DA, Brown PD. Radiosurgery for arteriovenous malformations of the basal ganglia, thalamus, and brainstem. *J Neurosurg* 2004;100:210-214. Doi: <https://doi.org/10.3171/jns.2004.100.2.0210>
- Kirkpatrick JP, Marks LB, Mayo CS, et al. Estimating normal tissue toxicity in radiosurgery of the CNS: application and limitations of QUANTEC. *J Radiosurg SBRT.* 2011;1(2):95-107. PMID: 29296303; PMCID: PMC5675466.
- Steen R.G., Koury B.S.M., Granja C.I. Effect of ionizing radiation on the human brain: white matter and gray matter T1 in pediatric brain tumor patients treated with conformal radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;49(1):79-91. Doi: [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(00\)01351-1](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(00)01351-1).
- Adamus-Gorka M., Brahme A., Mavroidis P, et al. Variation in radiation sensitivity and repair kinetics in different parts of the spinal cord. *Acta Oncol.* 2008;47(5):928-936. Doi: <https://doi.org/10.1080/02841860701864668>.
- Haris M., Kumar S., Raj M.K., et al. Serial diffusion tensor imaging to characterize radiation-induced changes in normal-appearing white matter following radiotherapy in patients with adult low-grade gliomas. *Radiat Med.* 2008;26(3):140-150. Doi: <https://doi.org/10.1007/s11604-007-0209-4>.
- Catani M, Thiebaut de Schotten M. A diffusion tensor imaging tractography atlas for virtual in vivo dissections. *Cortex.* 2008 Sep;44(8):1105-32. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2008.05.004>. Epub 2008 May 23. PMID: 18619589.
- Deora H, Tripathi M, Tewari MK, et al. Role of gamma knife radiosurgery in the management of intracranial gliomas. *Neurol India.* 2020 Mar-Apr;68(2):290-298. doi: <https://doi.org/10.4103/0028-3886.284356>. PMID: 32415008.
- Jellison BJ, Field AS, Medow J, et al. Diffusion tensor imaging of cerebral white matter: a pictorial review of physics, fiber tract anatomy, and tumor imaging patterns. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2004 Mar;25(3):356-69. PMID: 15037456; PMCID: PMC8158568.
- Maruyama K, Kamada K, Shin M, et al. Integration of three-dimensional corticospinal tractography into treatment planning for gamma knife surgery. *J Neurosurg.* 2005 Apr;102(4):673-7. doi: <https://doi.org/10.3171/jns.2005.102.4.0673>. PMID: 15871510.
- Maruyama K, Kamada K, Shin M, et al. Optic radiation tractography integrated into simulated treatment planning for Gamma Knife surgery. *J Neurosurg.* 2007 Oct;107(4):721-6. doi: <https://doi.org/10.3171/JNS-07/10/0721>. PMID: 17937214.
- Maruyama K, Kamada K, Ota T, et al. Tolerance of pyramidal tract to gamma knife radiosurgery based on diffusion-tensor tractography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008 Apr 1;70(5):1330-5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.08.010>. Epub 2007 Nov 1. PMID: 17935904.
- Maruyama K, Koga T, Kamada K, et al. Arcuate fasciculus tracto-

- graphy integrated into Gamma Knife surgery. *J Neurosurg.* 2009 Sep;111(3):520-6. doi: <https://doi.org/10.3171/2008.4.17521>. PMID: 19025357.
22. Pantelis E, Papadakis N, Verigos K, et al. Integration of functional MRI and white matter tractography in stereotactic radiosurgery clinical practice. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010 Sep 1;78(1):257-67. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.10.064>. Epub 2010 Apr 24. PMID: 20421146.
 23. Koga T, Maruyama K, Kamada K, et al. Outcomes of diffusion tensor tractography-integrated stereotactic radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Feb 1;82(2):799-802. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.11.046>. Epub 2011 Jan 27. PMID: 21277103.
 24. Conti A, Pontoriero A, Ricciardi GK, et al. Integration of functional neuroimaging in CyberKnife radiosurgery: feasibility and dosimetric results. *Neurosurg Focus.* 2013 Apr;34(4):E5. doi: <https://doi.org/10.3171/2013.2.focus12414>. PMID: 23544411.
 25. Gavin CG, Ian Sabin H. Stereotactic diffusion tensor imaging tractography for Gamma Knife radiosurgery. *J Neurosurg.* 2016 Dec;125(Suppl 1):139-146. doi: <https://doi.org/10.3171/2016.8.gks161032>. PMID: 27903187.
 26. Koga T, Shin M, Maruyama K, et al. Integration of corticospinal tractography reduces motor complications after radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 May 1;83(1):129-33. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.05.036>. Epub 2011 Oct 17. PMID: 22014949.
 27. Sun L, Qu B, Wang J, et al. Integration of Functional MRI and White Matter Tractography in CyberKnife Radiosurgery. *Technol Cancer Res Treat.* 2017 Dec;16(6):850-856. doi: <https://doi.org/10.1177/1533034617705283>. PMID: 28425348; PMCID: PMC5762040.
 28. Kawasaki K, Matsumoto M, Kase M, et al. Quantification of the radiation dose to the pyramidal tract using tractography in treatment planning for stereotactic radiosurgery. *Radiol Phys Technol.* 2017 Dec;10(4):507-514. doi: <https://doi.org/10.1007/s12194-017-0411-8>. Epub 2017 Aug 7. PMID: 28785993.
 29. Fernández-Miranda JC, Pathak S, Schneider W. High-definition fiber tractography and language. *J Neurosurg.* 2010 Jul;113(1):156-7; author reply 157-8. doi: <https://doi.org/10.3171/2009.10.jns091460>. PMID: 20450278.