

**UNIVERSIDADE DE LISBOA
FACULDADE DE MEDICINA**



Radiocirurgia para Tratamento de MAVs Encefálicas

Análise do *outcome*: resultados e complicações

Ana Raquel Ramos Coutinho Escolástico

Curso de Mestrado em Neurociências

Lisboa, Ano 2009-2011

**UNIVERSIDADE DE LISBOA
FACULDADE DE MEDICINA**



Radiocirurgia para Tratamento de MAVs Encefálicas

Análise do *outcome*: resultados e complicações

Ana Raquel Ramos Coutinho Escolástico

Orientador: Prof. Doutor António Gonçalves Ferreira, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

Todas as informações contidas neste trabalho são da exclusiva responsabilidade do candidato, não cabendo à Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa qualquer responsabilidade.

Curso de Mestrado em Neurociências

Lisboa, Ano 2009-2011

Esta dissertação foi aprovada pelo Conselho Científico da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, em reunião de 20 de Março de 2012.

Resumo Português:

OBJECTIVO: O objectivo deste trabalho centra-se no estudo do outcome de doentes com MAV's submetidos ao tratamento por radiocirurgia, de modo a perceber de que forma este é influenciado pelas diferentes variáveis do tratamento: a localização, índice e volume da MAV, a dose prescrita e o volume de tecido são que recebe doses superiores a 10-12Gy. Para além disso, é também objectivo deste trabalho compreender a relação destas variáveis com a ocorrência de complicações, quer temporárias como permanentes.

MATERIAL E MÉTODO: Estudo retrospectivo de 60 doentes, com idades compreendidas entre os 20 a 60 anos, irradiados a MAV's entre 2004 e 2009, através de uma fracção única de 12-20Gy, recorrendo a energia de 6MV. Os tratamentos foram efectuados no Centro Oncológico Dr^a Natália Chaves, Carnaxide, através de um Acelerador Linear 2300CD_ Trilogy® (Varian Medical Systems, Inc., Palo Alto, CA) com um colimador multilâminas HD120 incorporado. Todos os pacientes foram submetidos a uma Angio-TC, Angio-RM e a uma angiografia estereotáxica digital, no dia do tratamento.

Para análise do outcome, apenas foram incluídos no estudo, pacientes com um tempo mínimo de follow-up de 2 anos, os quais foi efectuada uma avaliação clínica e imagiológica através de Angio-TC/RM após 6, 12 e 24 meses.

RESULTADOS E CONCLUSÕES: A taxa de obliteração total da MAV foi de 54% (média:1.9anos); os restantes 46% revelaram uma redução significativa do nidus da MAV.A maioria dos pacientes não apresentaram complicações. As principais complicações estão relacionadas com a dose prescrita (≥ 18 Gy) e volume de tecido são (≥ 16 cc) que recebe dose ≥ 12 Gy, assim como com a localização da MAV: lobo occipital, cerebelo e corpo caloso, seguido do lobo temporal e tronco cerebral. A oclusão total da MAV parece ser dependente tanto do volume da lesão (≤ 5 cc) como do índice de Pollock-Flickinger (≤ 1.50).

PALAVRAS-CHAVE: Radiocirurgia, MAV, Complicações, outcome, follow-up.

Abstract:

PURPOSE: Radiosurgery has made a tremendous impact in the treatment of small and medium AVMs. We aim to review the outcome of patients with brain AVMs treated by stereotactic radiosurgery taking into account not also the localization and volume of the AVM but the prescribe dose and normal tissue receiving 10-12Gy. Furthermore to understand their strict relation with temporary and permanent neurological sequelae, as well with the treatment outcome.

METHODS: A retrospective review of 60 patients treated between 2004 and 2009 was performed. The patients age ranged from 20 to 60 years old, and were irradiated with a single dose fraction from 12-20Gy, using 6MV photon beam. The treatments were undertaken in Linear Accelerator 2300CD_Trigly® (Varian Medical Systems, Inc., Palo Alto, CA), with the HD120 Micromultileaf incorporated, at Centro Oncológico Dr^a Natália Chaves, Carnaxide. All patients were submitted to an Angio-TC, Angio-MRI and a stereotactic digital angiography, in the day of the treatment.

To assess the outcome, only patients with a minimum of 2 years (24-96 months) of follow-up were included. Clinical evaluation was made one month post radiosurgery and imaging follow-up with Angio-TC/MRI after 6, 12 and 24 months.

RESULTS AND CONCLUSIONS: The total obliteration rate after 2 years was 54% (mean time: 1.9 years); further 46% had a major reduction of the AVM nidus.

Most of the patients had no complications. The main temporary and permanent neurological sequelae were related to the prescribe dose ($\geq 18\text{Gy}$) and the amount ($\geq 16\text{cc}$) of normal tissue receiving $\geq 12\text{Gy}$, as well as the location of the irradiated brain: Occipital lobe, cerebellum and *corpo calosum*, followed by temporal lobe and brainstem.

The complete obliteration of the AVMs seems to be dependent of the volume of the lesion ($\leq 5\text{cc}$) as well as the Pollock-Flickinger score (≤ 1.50).

KEY WORDS: Radiosurgery, AVM, Complication, outcome, follow-up.

Agradecimentos

O presente trabalho não teria sido possível de realizar sem a cooperação de diferentes pessoas e instituições.

Gostaria em primeiro lugar de fazer um agradecimento especial ao Prof. Doutor António Gonçalves Ferreira pela sua disponibilidade, sabedoria e ensinamentos constantes em todo o processo de orientação científica desta dissertação. Foi um privilégio ter sido sua mestranda.

À Medical Consult, pelo seu apoio fundamental, sem o qual este Mestrado não teria sido possível de realizar.

A todos os colegas do gabinete da Física do Centro Oncológico Dr.^a Natália Chaves, em especial à Cecília Borges e ao Vítor Santos pela sua colaboração na recolha dos dados da amostra. Obrigado pela vossa preciosa disponibilidade, encorajamento e incentivo, sempre tão eficaz. A todos, o meu sincero agradecimento.

Ao Dr. Herculano Carvalho pelo seu constante apoio e cooperação, essencial na concretização deste trabalho. Mais uma vez, um muito obrigado pela sua motivação.

Ao Professor João Maroco, agradeço a sua disponibilidade para a orientação na análise estatística dos dados.

À minha família, em especial aos meus pais e irmão, pelo apoio incondicional e compreensão nos momentos de maior indisponibilidade minha, e por estarem sempre presentes.

Ao Miguel, meu marido, que em todos os momentos esteve ao meu lado, agradeço com um carinho muito especial a presença, a partilha, a compreensão e incentivo fundamentais no desenvolvimento deste projecto.

Índice de Figuras:

Ilustração 1 - Referencial externo fixado ao crânio do paciente	1
Ilustração 2 - Gamma Knife.....	2
Ilustração 3 - Acelerador Linear com cones vs MLC.....	4
Ilustração 4 - CyberKnife.....	5
Ilustração 5 - Efeito da dose única nos tecidos.....	6
Ilustração 6 - Planeamento de REF	7
Ilustração 7 - Composição da MAV.....	11
Ilustração 8 - Posicionamento do doente na mesa de tratamento.....	39
Ilustração 9 – Imagem de RM reveladora do sucesso do tratamento.....	44
Ilustração 10 - Comprovação da oclusão da MAV por Angiografia.....	44

Índice de Tabelas:

Tabela 1 -	Classificação de Malformações Artério-Venosas de acordo com Spetzler-Martin (1986)	16
Tabela 2 -	Classificação de Malformações Artério-Venosas de acordo com Pollock-Flickinger (2002)	17
Tabela 3 -	Distribuição dos doentes em número absoluto (N) e relativo (%) de acordo com a história clínica inicial	34
Tabela 4 -	Distribuição dos doentes (N=60), no que respeita à sintomatologia inicial a nível neurológico, aquando do tratamento de Radiocirurgia	34
Tabela 5 -	Distribuição dos doentes em número absoluto (N) e relativo (%), de acordo com a localização da MAV (N=60)	35
Tabela 6 -	Distribuição do número de doentes em frequência absoluta e relativa, relativamente à classificação de Spetzler-Martin (1986)	35
Tabela 7 -	Análise descritiva dos parâmetros dosimétricos dos planeamentos dos doentes tratados por radiocirurgia.....	40
Tabela 8 -	Classificação dos diferentes níveis de outcome terapêutico após a Radiocirurgia (Pollock et al., 2003)	41
Tabela 9 -	Classificação dos níveis dos níveis de regressão imagiológica da MAV após o tratamento de Radiocirurgia.....	42
Tabela 10 -	Distribuição dos doentes (n=60) quanto aos resultados da radiocirurgia, ao nível do <i>outcome</i> terapêutico obtido.....	45
Tabela 11 -	Distribuição dos doentes (n=60) quanto aos resultados da radiocirurgia, ao nível da regressão imagiológica obtida.....	45
Tabela 12 -	Descrição das alterações observadas na amostra em estudo, ao nível do histórico neurológico inicial.....	48

Tabela 13-	Distribuição e caracterização do tipo de complicações transitórias ou permanentes presentes na amostra (N=59).....	49
Tabela 14 -	Descrição do tempo (dias) para aparecimento de complicações na amostra em estudo.....	51
Tabela 15 -	Resultados da análise discriminante, para as variáveis quantitativas, no que respeita à sua significância (<i>p value</i>) para a ocorrência de complicações, na amostra em estudo.....	52
Tabela 16-	Resultados do Teste de Fisher, para as variáveis qualitativas, quanto à sua significância estatística (<i>pvalue</i>) para o desenvolvimento de complicações.....	53
Tabela 17-	Resultados da análise discriminante, para as variáveis quantitativas, no que respeita à sua significância (<i>p value</i>) para a obliteração completa da MAV, na amostra em estudo.....	54
Tabela 18 -	Resultados do Teste de Fisher, para as variáveis qualitativas, quanto à sua significância estatística (<i>pvalue</i>) para a obliteração completa da MAV.....	55
Tabela 19 -	Tabela discriminativa da relação existente entre Dose Prescrita vs Presença de Complicações.....	57
Tabela 20 -	Distribuição da presença de complicações, em função dos diferentes volumes de tecido são que recebe dose $\geq 10\text{Gy}$	59
Tabela 21 -	Distribuição da presença de complicações, em função dos diferentes volumes de tecido são que recebe dose $\geq 12\text{Gy}$	61
Tabela 22 -	Coeficiente de correlação de Pearson de acordo com a ocorrência ou não de obliteração completa da MAV.....	64

Tabela 23 - Distribuição dos doentes, em número absoluto (n) e relativo (%), quanto à localização da MAV de acordo com a ocorrência, ou não, de complicações.....65

Índice de Gráficos:

Gráfico 1-	Pollock-Flickinger AVM <i>Obliteration Score</i> para os doentes em estudo (n=60).....	36
Gráfico 2 -	Gráfico representativo da evolução da sintomatologia inicial dos doentes, após o tratamento de radiocirurgia.....	47
Gráfico 3 -	Distribuição da morbilidade decorrente do tratamento, na amostra em estudo.....	49
Gráfico 4 -	Caracterização da morbilidade transitória e distribuição na amostra em estudo.....	50
Gráfico 5 -	Caracterização da morbilidade permanente e distribuição na amostra em estudo.....	50
Gráfico 6 -	Gráfico demonstrativo da relação existente entre a dose prescrita e a presença de complicações.....	56
Gráfico 7 -	Gráfico demonstrativo da relação existente entre a dose prescrita e a obliteração completa/incompleta da MAV.....	58
Gráfico 8 -	Gráfico demonstrativo da relação existe entre o Volume da MAV e o sucesso terapêutico (Obliteração completa vs Incompleta).....	63
Gráfico 9 -	Volume da MAV vs Dose prescrita, considerando a ocorrência de obliteração completa da MAV.....	64
Gráfico 10 -	Gráfico representativo da frequência relativa das diferentes complicações presentes, em função da localização tratada.....	67
Gráfico 11 -	Gráfico representativo do tempo (dias) para o desenvolvimento de complicações, em função da localização irradiada.....	68

Gráfico 12 - Gráfico demonstrativo da relação existente o Score da MAV (Pollock-Flickinger AVM Score) e a frequência relativa (%) de casos que apresentaram uma obliteração completa da MAV.....69

Conteúdo

Resumo Português:	iv
Abstract:	v
Agradecimentos	vi
Índice de Figuras:	vii
Índice de Tabelas:	viii
Índice de Gráficos:	xi
1.Fundamentação Teórica	1
1.1. Radiocirurgia... Um pouco de História.....	1
1.1.1 Gamma Knife	2
1.1.2 Acelerador Linear	3
1.1.3 CyberKnife	4
1.2. Fundamentos Radiobiológicos	5
1.3. Critérios de Especificidade e Controlo de Qualidade do tratamento	8
1.4. Indicações Clínicas para Radiocirurgia	10
1.5. Malformações Artério-Venosas (MAV's).....	11
1.5.1. História Natural	11
1.5.2. Apresentação Clínica	14
1.5.3. Classificação e Diagnóstico.....	15
1.5.4. Opções Terapêuticas	18
a) Cirurgia	18
b) Embolização	19
c) Radiocirurgia	20
1.6. Radiocirurgia no tratamento de MAVs intracranianas.....	22
1.6.1 Etapas do tratamento de Radiocirurgia	22
d) Aquisição/ Fusão de Imagem e delimitação	22
e) Prescrição de Dose e Planeamento	23
f) Controlo de Qualidade e Tratamento.....	24
1.6.2. Resultados do tratamento de Radiocirurgia	25
g) Resposta das MAV's à Radiocirurgia	25
h) Sucesso e complicações desta técnica.....	26

2. Objectivos e Motivações	30
2.1 Objectivos primários e secundários	30
3. Materiais e Métodos.....	32
3.1 Desenho do Estudo	32
3.2. Caracterização inicial da Amostra – Casuística	33
3.2.1 Critérios de Inclusão e Exclusão.....	36
3.3. Metodologia.....	37
3.3.1. Percurso do Doente	37
3.3.2. Recolha de dados do planeamento pós- Radiocirurgia	39
3.3.3. Recolha de dados do follow-up e do <i>Outcome</i> do Tratamento	40
3.3.4. Metodologia Estatística	42
4. Resultados	44
4.1. Descrição e Análise do Outcome e regressão Imagiológica	44
4.2. Evolução do quadro neurológico inicial da amostra.....	46
4.3. Descrição e Análise de Complicações	48
5. Discussão de Resultados	52
5.1. Análise das variáveis do planeamento.....	52
5.1.1. Importância das variáveis no desenvolvimento de complicações	52
5.1.2 Importância das variáveis no sucesso terapêutico	54
5.2. Avaliação das Variáveis Significativas	56
5.2.1. Dose Prescrita	56
5.2.2. Volume de Tecido são que recebe doses $\geq 10-12\text{Gy}$	59
5.2.3. Volume da MAV	62
5.2.4. Localização da MAV	65
5.2.5. Índice de Pollock-Flickinger	69
5. Conclusões.....	71
6. Bibliografia	73

1.Fundamentação Teórica

1.1. Radiocirurgia... Um pouco de História

A Radiocirurgia Estereotáxica (RCE), é uma modalidade terapêutica não invasiva que tem como objectivo o tratamento de lesões profundas, geralmente intracranianas até 3cm de diâmetro, por meio de radiação ionizante de fonte externa - Radioterapia. Os volumes a tratar são alvos bem localizados e de limites bem definidos, sendo estes envolvidos com precisão estereotáxica numa única e elevada dose de radiação focal, preservando o tecido cerebral normal e as demais estruturas adjacentes (Salles *et al.*, 1993).

Assim, uma característica fundamental desta técnica, e que a distingue da Radioterapia Externa (RTE) convencional é a capacidade de induzir um efeito radiobiológico em alvos intracranianos localizados estereotaxicamente, através da obtenção de um elevado gradiente de dose para além dos limites da lesão, isto é, uma poupança máxima dos tecidos são vizinhos.

Este método surgiu como uma derivação da técnica de Estereotaxia (do Grego: “*estereo*” – espaço a três dimensões, 3D; “*taxia*” – localização), frequentemente utilizada em Neurocirurgia^{23,49}. O método permite atingir um ponto exacto no interior do crânio, por meio de cálculo das coordenadas cartesianas (X, Y, Z) ou angulares deste ponto, relacionando-o com um referencial externo fixados ao crânio – quadro estereotáxico (Penna, 1996)⁴⁸ - ilustração1.



Ilustração 1 - Referencial externo fixado ao crânio do paciente

O termo "Radiocirurgia" foi criado e amplamente desenvolvido por Lars Leksell, do Instituto Karolinska, na Suécia, em 1951, para descrever o procedimento no qual a radiação ionizante é usada para destruir volumes circunscritos de lesão em uma única sessão (Engelhard, 1997; Mehta, 1995; Rocher *et al.*, 1995; Steiner, 1988) ^{18,42,56,64} como se fosse uma cirurgia, embora com efeito retardado. No início, Leksell e colaboradores utilizaram aparelhos de emissão de raio-X convencional, para efectuar um tratamento com um amplo número de feixes estáticos, convergentes num foco comum. (Leksell, 1951; Lunsford, 1992)^{33,38}. No entanto, devido à elevada dose de entrada e ao baixo poder de penetração produzidos pelos raio-X de ortovoltagem, ficou evidente que seriam necessários feixes de energias mais altas de forma a evitar que lesões secundárias se desenvolvessem.

1.1.1 Gamma Knife

Na década de 60, Leksell e Larsson desenvolveram o aparelho denominado *Gamma Knife*, um aparelho composto por 179 fontes de cobalto-60 através do qual seriam aplicados múltiplos feixes de radiação *Gamma* colimados a um ponto focal comum (Leksell, 1968) ³² - ilustração 2. Estas fontes estariam distribuídas na superfície interna de uma semi-esfera, possibilitando que diminutos feixes de radiação fossem dirigidos para o volume alvo com elevada precisão espacial e excelente reprodutibilidade física.



Ilustração 2 - Gamma Knife

Como resultado seria obtido um volume de alta dose sobre o alvo - determinado pela intersecção dos vários feixes - com doses relativamente inócuas nos tecidos normais ao longo da passagem dos respectivos feixes.

Inicialmente esta técnica foi utilizada para tratamento de doentes com dor, psicopatia ou outras doenças do movimento (Parkinson, entre outros).

Este sistema viria a sofrer múltiplas modificações ao longo dos anos. O segundo protótipo, já com 201 fontes foi pela primeira vez instalado no Instituto Karolinska, em 1974, com algumas modificações que permitiram tratar outras lesões, além dos procedimentos inicialmente previstos, para neurocirurgia funcional.

Assim, a radiação é proporcionada pelas 201 fontes de Co^{60} , sendo secundariamente colimada por cones com formação circular de diâmetros distintos e dispostos de modo a gerar feixes de radiação dirigidos a um isocentro¹. Colimadores com dimensões diferentes e bloqueadores dos colimadores secundários possibilitam modificar a distribuição da isodose e proteger estruturas funcionalmente importantes.

1.1.2 Acelerador Linear

A partir de 1974³¹ iniciou-se a utilização dos Aceleradores Lineares (LINAC), na Radiocirurgia, aproveitando fontes de radiação viáveis para esta técnica, como é o caso dos feixes de raio-X de alta energia. Estes feixes são colimados e dirigidos a alvos pré-determinados e localizados estereotaxicamente.

Deste momento em diante ocorreram rápidas alterações no estado de arte da Radiocirurgia aumentando-se progressivamente o grau de eficácia, precisão e segurança na execução desta modalidade terapêutica^{22,26,51,67}.

Nos anos 80 foram apresentadas várias técnicas com aceleradores modificados.

Em 1984 (Betti e Derechinsky, 1984)⁵ surgiu uma técnica baseada na utilização de colimadores circulares de diâmetros variados, acoplados a um Acelerador Linear, sendo o tratamento efectuado mediante o recurso a múltiplos arcos não-coplanares, convergentes. Estes permitiam a conformação do volume irradiado através da optimização dos tamanhos de colimadores, da ponderação e da extensão dos arcos de tratamento, do ângulo de

¹ Ponto de convergência dos feixes de radiação, situado habitualmente a 100cm do foco.

rotação da mesa e principalmente pela colocação de múltiplos isocentros distribuídos pelo volume alvo.

Mais recentemente (Shiu, Kooy, Ewton *et al.*, 1997)⁵⁹, o desenvolvimento do colimador multi-lâminas (MLC) veio proporcionar, através da técnica de Arco conformacional dinâmico, a capacidade de conformar melhor os feixes de radiação à irregularidade do alvo a tratar, de forma a excluir estruturas vizinhas sãs. Esta técnica permitiu também a redução a um único isocentro (na maioria dos tratamentos), o que proporciona uma dose mais homogênea no volume alvo. Além das vantagens anteriormente citadas, a capacidade de movimento dinâmico das lâminas e de conformação contínua ao volume alvo ao longo da irradiação, veio melhorar ainda mais a distribuição de dose em alvos irregulares, no que diz respeito quer à conformidade quer à homogeneidade do efeito – ilustração 3.

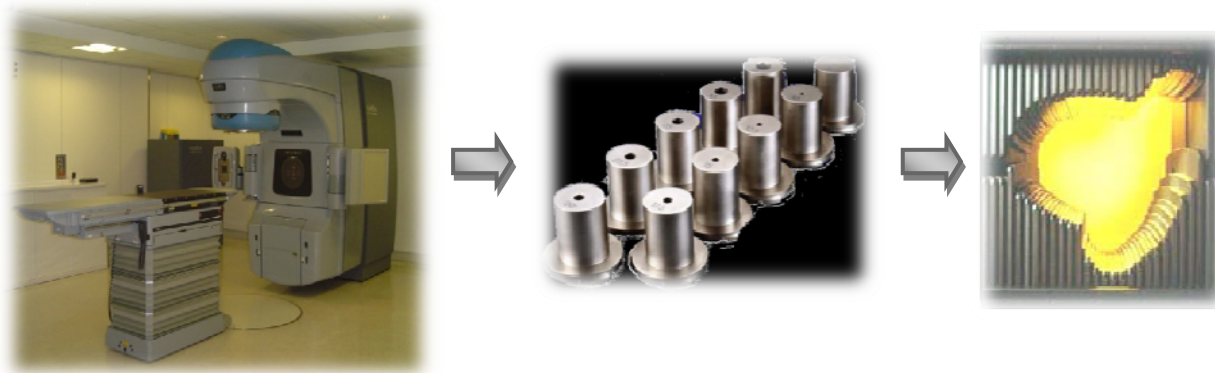


Ilustração 3 - Acelerador Linear com cones vs MLC

1.1.3 CyberKnife

Outro sistema apresentado nos anos 90 tem uma proposta radicalmente diferente à da radiocirurgia com acelerador linear isocêntrico. Trata-se assim de um equipamento que tem como fonte de radiação um LINAC monoenergético (6MV) montado num braço robótico conhecido como CyberKnife (*Cyberknife; Accuray, Sunnyvale, CA*), que utiliza uma localização do alvo guiada por imagem em tempo real, em vez da localização convencional de estereotaxia baseada no quadro estereotático (Adler e Cox, 1995)¹. Este sistema

permite desta forma o tratamento de lesões ou atingir alvos que se movem, com vários ângulos de penetração da radiação – ilustração 4.



Ilustração 4 - CyberKnife

Os avanços recentes observados nos métodos de imagem e nos sistemas de planeamento do tratamento facilitaram a identificação das lesões e melhoraram a determinação da dose, enquanto os melhoramentos nas técnicas de mecânica contribuíram para melhorar a precisão do procedimento.

Deste modo, a Radiocirurgia rapidamente se difundiu como modalidade de tratamento e continua a ser amplamente utilizada para tratar uma variedade de lesões intracranianas, incluindo malformações artério-venosas, neurinomas, meningiomas, metástases e alguns tumores cerebrais primitivos (Spiegelmann *et al.*, 1993; Steiner, 1988)⁶³⁻⁶⁴.

A evolução da técnica tornou indispensável a participação conjunta de uma equipa multidisciplinar composta por neurocirurgião, radioterapeuta, neurorradiologista, técnico de Radioterapia, físico e de toda uma estrutura paramédica de enfermeiros e outros técnicos especializados (Penna, 1996)⁴⁸.

1.2. Fundamentos Radiobiológicos

Uma característica fundamental desta técnica e que a distingue da radioterapia externa (RTE) convencional é a obtenção de um elevado gradiente de dose além dos limites

da lesão, isto é, uma poupança máxima de irradiação dos tecidos normais vizinhos adjacentes às lesões, devido à utilização de múltiplos feixes centrados no alvo.

No entanto, a Radiocirurgia difere ainda em outros aspectos relativamente à RTE convencional. Os tecidos normais e tumorais apresentam diferentes sensibilidades às radiações, tendo em geral o tecido normal maior capacidade de reparar a lesão do ADN, particularmente a baixas doses de radiação como acontece na RT convencional, fraccionada³⁵ - ilustração 5.

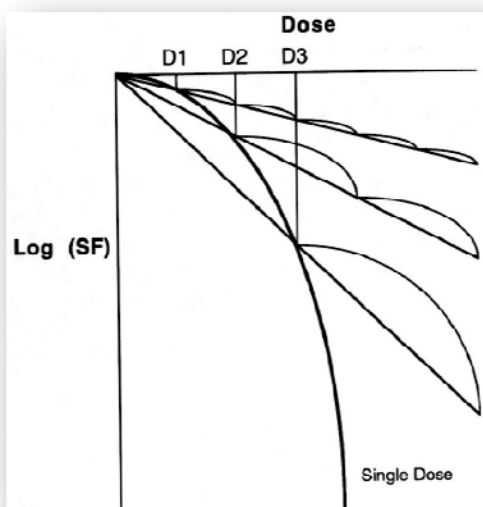


Ilustração 5 - Efeito da dose única nos tecidos

Ao contrário desta, a Radiocirurgia não explora a selectividade radiobiológica obtida pelo fraccionamento, ou seja, a radiosensibilidade mais elevada e a menor capacidade de reparação dos tumores relativamente ao tecido normal. O seu efeito biológico é fundamentalmente dependente de uma destruição selectiva, mas irreparável das lesões, através de feixes de alta dose de radiação

estritamente focados, condicionando assim um abrupto decaimento de dose para fora do alvo, evitando lesar o tecido normal circundante. No que respeita aos seus efeitos estes não são imediatos, o mesmo se passa com as complicações que se poderão vir a manifestar somente após meses ou anos.

O modelo linear quadrático explica por meio de uma fórmula matemática a curva de sobrevivência das células irradiadas. Neste modelo consideram-se as constantes alfa e beta (α/β) do tecido. O evento α representa a proporção de células mortas pela acção directa da radiação e corresponde ao segmento linear da curva, enquanto o efeito β constitui a morte celular decorrente da acumulação de lesões sub-letais, correspondendo ao componente quadrático da curva. O momento em que o volume da morte celular por efeito α se equipara

à morte celular por efeito β , tem o seu valor correspondente expresso em Gray (Gy), que constitui a fracção α/β para determinado agrupamento celular. (Fowler, 1989) ²¹



Ilustração 6 - Planeamento de REF

radiação sobre essas estruturas ou para tratar grandes volumes tumorais (Brandt *et al.*, 1993; Duma *et al.*, 1993; Mirimanoff *et al.*, 1985) – ilustração 6.

O motivo biológico para o fraccionamento consiste no facto de que a reparação dos danos causados pela radiação nos tecidos normais de resposta tardia, é maior do que para a maioria dos tumores. Além disso, a reoxigenação das células malignas hipóxicas entre as fracções, torna-as mais radiosensíveis.

O modelo linear quadrático da fórmula do isoefeito permite a comparação entre a técnica de radioterapia fraccionada e a radiocirurgia. O ganho terapêutico para a fracção única de radiocirurgia está no coeficiente α/β da fórmula, que prediz o efeito biológico da Radiocirurgia, sendo que o seu valor reduzido traduz um maior efeito do tratamento.

$$BED = nd \left(1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right)$$

Onde: BED = efeito radiobiológico da dose
nd = dose fraccionada total
d = dose de radiocirurgia
[Fonte: Fowler, 1989]

As Malformações Artério-Venosas (MAVs) e os tecidos encefálicos normais são considerados tecidos de resposta tardia, e por isso com elevada sensibilidade à dose por fracção. Os valores α/β oscilam entre os 2 - 3.5.

Assim, tanto as MAVs como os tecidos são adjacentes sofrem de modo similar os efeitos do tratamento por radiocirurgia. Por isso, ao aplicar, por exemplo, uma fracção única de 20Gy, obtém-se um efeito biológico muito maior nesta patologia do que o observado nos tecidos com alto índice de proliferação celular, como é o caso de outras patologias tratadas (p.ex. tumores benignos ou malignos). O efeito equivalente pode chegar aos 110Gy para os vasos.

Deste modo, com a Radiocirurgia podem ser tratadas, quer lesões malignas habitualmente radioresistentes à radioterapia convencional, quer lesões benignas.

1.3. Critérios de Especificidade e Controlo de Qualidade do tratamento

A International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) recomenda que a incerteza total de um tratamento de radioterapia não deve ultrapassar os $\pm 5\%$, ou seja, cada etapa do processo de administração de dose ao paciente deve ter uma incerteza inferior a esse valor.²⁵

Deste modo, é objectivo do programa de controlo de qualidade que o desempenho de todos os equipamentos, dispositivos e/ou processos não afastem o seu valor de referência, do respectivo limite de tolerância. Para além disso este programa permite ainda, ao constatar qualquer irregularidade no processo de tratamento, reduzir o seu impacto ao nível da sua interferência no sucesso do mesmo.

Os testes e medidas que compõem o programa de controlo de qualidade devem ser específicos para cada tipo de unidade de tratamento (LINAC, unidade de Co^{60} , simulador, equipamento de braquiterapia, etc.), devendo a frequência com que os testes são realizados

reflectir a probabilidade de alteração desse mesmo parâmetro e o impacto gerado em caso da sua ocorrência.

A técnica de Radiocirurgia é caracterizada pelo método particular com que se pretende atingir a administração de dose prescrita ao volume alvo com uma queda nítida de dose para fora do mesmo. Assim, devido à exigência dosimétrica e geométrica desta técnica especial de Radioterapia, torna-se imperativa a implementação de medidas adicionais de controlo e garantia de qualidade do equipamento. Estas devem incluir testes para o sistema de localização e imobilização esterotáxico, testes dosimétricos e do sistema de planeamento bem como testes respeitantes à administração do tratamento.

Esta técnica que se baseia em combinações específicas de rotação da gantry do LINAC e da mesa de tratamento, ao mesmo tempo que efectua uma conformação dinâmica do campo de irradiação necessita da implementação destas medidas para assegurar o funcionamento seguro e confiável dos seus componentes mecânicos assim como a avaliação da sua precisão posicional.

Por exemplo é importante verificar se a gantry, colimador e mesa estão efectivamente em rotação isocêntrica ou se existe algum desvio que deverá ser rectificado no tratamento ou até mesmo se o sistema de lasers está devidamente alinhado com o isocentro. Para além de prevenir colisões entre a gantry e a mesa, os suportes e o paciente.

Os níveis de tolerância estabelecidos durante os testes de aceitação e comissionamento do equipamento indicam quando uma mudança é inaceitável, e com isso conduz à adopção de correcções rápidas a fim de garantir que o tratamento dos pacientes se dê de acordo com sua planificação. São os níveis de tolerância que vão assegurar uma alta qualidade e precisão nos tratamentos de radioterapia, e que no caso da Radiocirurgia apresentam valores de tolerância inferiores a 1mm, demonstrando o elevado nível de sensibilidade e especificidade do tratamento. No caso de haver desvios excessivos em relação aos níveis obtidos, a utilização do equipamento deve ser restrita àqueles tipos de tratamentos nos quais a influência destes desvios seja mínima.

1.4. Indicações Clínicas para Radiocirurgia

Actualmente a radiocirurgia é reconhecida como técnica efectiva, complementar ou primária, no tratamento de tumores e/ou lesões intracranianas de difícil acesso cirúrgico, ou consideradas de alta morbidade cirúrgica. A presença de resíduos tumorais e/ou recidivas em exames neurorradiológicos de controlo, para além de pacientes em condições clínicas que impeçam a cirurgia convencional, constituem as indicações principais para a Radiocirurgia^{14,48}.

A Radiocirurgia está indicada como tratamento primário ou complementar de lesões benignas não-invasivas, radiologicamente bem delimitadas, sobretudo na base do crânio ou no interior do parênquima cerebral como, por exemplo, meningiomas, neurinomas do acústico, adenomas de hipófise, e Malformações Artério-Venosas (MAV's)³⁹. É importante ressaltar que o tamanho da lesão deve ser pequeno ou médio, não devendo exceder na maior medida linear os 3cm ou em volumetria os 15cm³, sendo que as estruturas vizinhas também interferem no julgamento da melhor indicação terapêutica, como é o caso das vias ópticas, devido à sensibilidade dessa região à radiação.

Nas lesões vasculares, apesar da principal indicação serem as MAV's com *nidus* até 3cm de diâmetro, fístulas durais também podem ser tratadas quando a cirurgia e embolização não são possíveis ou apresentam risco aumentado. Alguns cavernomas profundos (tálamo, tronco cerebral) com episódios recorrentes de hemorragia e sem possibilidade cirúrgica parecem beneficiar da protecção contra novas hemorragias.

A radiocirurgia pode ser empregue ainda como tratamento complementar em casos de tumores residuais pequenos e de localização de alto risco para cirurgia, ou como reforço ("*boost*") após radioterapia convencional, em tumores malignos cerebrais, como por exemplo em gliomas, astrocitomas de baixo grau, ependimomas, cordomas, entre outros. As metástases únicas ou múltiplas também têm indicação consoante o "*Karnofsky Performance*

Status” do paciente (≥ 70), podendo ser utilizada após radioterapia prévia holocraneana ou como tratamento único.

1.5. Malformações Artério-Venosas (MAV's)

1.5.1. História Natural

As Malformações Artério-Venosas (MAV's), fazem parte de um grupo heterogêneo de anomalias vasculares do cérebro ligadas ao desenvolvimento.

Estima-se que a sua incidência na população geral seja de 0.14%, isto é, 140 casos por 100.000 pessoas.⁶¹ Estas são responsáveis por 2% dos acidentes vasculares encefálicos e por 38% das hemorragias encefálicas, em doentes com idades entre os 15 e 45 anos (Toffol *et al.*1987)⁶⁶. São ainda responsáveis por um número variável de casos de epilepsia e de défices neurológicos por isquémia cerebral.

Estas lesões são compostas basicamente por uma porção central (“nidus”), artérias de nutrição e veias de drenagem – ilustração 7.

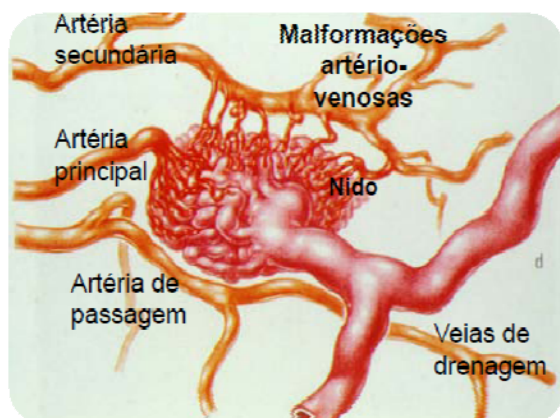


Ilustração 7 - Composição da MAV

O *nidus* é constituído por uma rede de canais vasculares displásicos em que o sangue arterial flui directamente entre artérias e veias sem perfundir leitos capilares normais³. Pela ausência de um leito arterial de alta resistência, este nicho é exposto a uma pressão de perfusão muito superior, relativamente ao sistema capilar normal. É presumivelmente a

fonte de hemorragia nas MAV's. O tecido neural dentro ou adjacente ao *nidus* é quase sempre anormal, com áreas de gliose e algumas vezes com depósitos de hemossiderina (mesmo sem evidência clínica prévia de sangramento).

O *nidus* da MAV pode primariamente envolver os vasos da leptomeninge e estender-se para as fissuras e sulcos. Pode também envolver territórios vasculares profundos, córtex cerebral, tronco cerebral, cerebelo e outros plexos coróides (Drake, 1979; Jinkins, 1988).^{17,28}

As artérias de nutrição podem ser ramos dos sistemas arteriais superficial e/ou profundo. Essas artérias são frequentemente dilatadas e com hiperplasia muscular da íntima devido ao "stress" hemodinâmico. Algumas drenam directamente no *nidus* da MAV enquanto outras enviam ramos para o *nidus* e terminam irrigando tecido cerebral normal. É de notar que o tecido adjacente à MAV pode estar persistentemente em hipoxia relativa, pois a MAV pode sequestrar sangue, roubando-o, provocando posteriormente angiogénese compensatória.⁶¹

No que respeita às veias de drenagem das MAV's, estas são geralmente de grande calibre, dilatadas, tortuosas e espessadas. Frequentemente apresentam áreas de estenose e ocasionalmente dilatações varicosas. Podem ser observadas também, anastomoses ("shunts") directas entre as artérias de nutrição e veias de drenagem. Fisiopatologicamente, esta comunicação directa expõe o sistema venoso a pressões anormalmente altas, do qual resulta um sistema de vasos nutritivos alargados, o *nidus* da MAV e estruturas venosas de drenagem muito ectasiadas.

Diversas teorias tentam explicar a sua génese, quase todas atribuindo uma natureza congénita à lesão. Acredita-se que uma falência do desenvolvimento normal do plexo vascular cerebral embrionário pode promover a coalescência de capilares em estruturas vasculares maiores. Quando ocorre este bloqueio do desenvolvimento podem assim instalar-se comunicações artério-venosas sem a interposição do leito capilar normal dando origem às MAV's.⁴⁷

No entanto, o papel dos factores de angiogénese ainda não foi estabelecido assim como as verdadeiras causas que promovem o desvio do desenvolvimento vascular normal no embrião, ou mesmo a transformação vascular patológica após o nascimento permanecem desconhecidas.

Pensa-se actualmente que factores biológicos moleculares são importantes no posterior desenvolvimento destas malformações, incluindo o factor de crescimento vascular endotelial (VEGF) e o factor de crescimento fibroblástico básico (bFGF).

No entanto, o problema da etiopatogenia complica-se mais ainda com o já bem descrito fenómeno de crescimento das MAV's associado ou não a hemorragias de repetição.

Diversos estudos têm sido feitos para avaliar a história natural das MAV's que continua ainda controversa⁴⁷, principalmente ao nível do risco de hemorragia das MAV's. Em média uma MAV fechada tem um potencial de hemorragia de 2 a 4% ao ano. No caso das MAVs abertas esse risco é ligeiramente superior no primeiro ano após a hemorragia (6% de hipótese de sangrar), tornando-se em seguida com risco idêntico às MAVs fechadas. O risco de rehemorragia torna-se ainda maior em se tratando de MAV's com múltiplas hemorragias prévias.

No que diz respeito à mortalidade anual de pacientes com MAV's, esta ronda o valor de 1%, sendo o risco de óbito após cada hemorragia de 10 a 15%. O prognóstico pode ser ainda pior em crianças que apresentam maior probabilidade de hemorragia (5%/ano) e conseqüentemente um aumento de mortalidade (2%/ano).

Bem documentada está a propensão ao aumento de tamanho das MAVs (com cirurgia parcial ou sem cirurgia prévia) ao longo do tempo, principalmente em crianças e adultos jovens. Esses achados favorecem o tratamento precoce das MAVs logo após o seu diagnóstico. Alguns relatos mostram, também, diminuição do tamanho de algumas MAVs (principalmente em indivíduos idosos) e até mesmo o desaparecimento espontâneo de pequenas MAVs (provavelmente por trombose). No entanto, em geral, a maioria das MAVs permanece com o mesmo tamanho ou cresce e torna-se mais complexa e agressiva com o tempo.

Já que só uma parte das MAVs chega a receber atenção médica por diferentes sintomas, e uma boa fracção pode não ser diagnosticada durante a vida do indivíduo, a verdadeira história natural das MAVs do encéfalo pode não ser totalmente conhecida.

1.5.2. Apresentação Clínica

A evolução da rede vascular desenvolve-se e modifica-se com o passar do tempo, podendo resultar em trombose, roubo de sangue, compressão tecidual, hipertensão venosa, estenose, defeitos na parede vascular, desenvolvimento de circulação colateral, ou até mesmo originar efeitos agudos como a ruptura da MAV.

As consequências destas modificações anatómicas e fisiológicas do compartimento circulatório encefálico influenciam a apresentação clínica e o prognóstico dos doentes, de modo que, lesões similares podem apresentar-se diferentemente, e em diferentes idades, do que resultam várias interpretações das razões da história natural da doença e da adopção de condutas terapêuticas, por vezes díspares.⁴

A maioria das MAVs manifesta-se clinicamente no adulto jovem dos 20 aos 50 anos, mas também em crianças e idosos. De uma forma global 50% das MAVs apresentam-se com hemorragia intracraniana, 25% com crises epiléticas e 25% com outras manifestações clínicas (principalmente défice neurológico progressivo e/ou cefaleias), estando estas manifestações intimamente relacionadas com a sua localização⁸. Isto é, as MAVs localizadas nos núcleos da base, corpo caloso, tronco encefálico ou cerebelo abrem habitualmente o quadro clínico com hemorragia na quase totalidade dos casos, enquanto as MAVs localizadas por exemplo na porção mesial do lobo temporal manifestam-se inicialmente, na grande maioria dos casos, com crises epiléticas.

A hemorragia causada por uma MAV é geralmente intraparenquimatosa. É de forma comum menos catastrófica (mortalidade de 10 a 15%) do que a hemorragia hipertensiva (mortalidade até 70%) ou a ruptura de aneurisma (mortalidade de 50%). Alguns factores de risco estão descritos na literatura, como associados a um maior risco de hemorragia, entre eles destacam-se: aneurismas associados à MAV, dimensão reduzida da MAV (risco aumentado em MAV's ≤ 3.5 cm), presença de estenose venosa e gravidez.

As crises epilépticas são a segunda forma mais comum de apresentação das MAVs. A idade média do início das crises ronda os 25 anos, sendo que o tipo de crise está correlacionado com a localização da MAV (p.ex: crises parciais simples motoras em MAVs localizadas no córtex motor). Estas estão presentes em alguma época da vida do paciente em quase 70% dos indivíduos.

A cefaleia crónica é um sintoma frequente em indivíduos com MAV, principalmente com grandes MAVs com suprimento parcial meníngeo por ramos da carótida externa, ou localizadas no lobo occipital e supridas pela artéria cerebral posterior.

Os défices neurológicos progressivos, na ausência de hemorragia podem ser o quadro de apresentação em 4 a 12% dos pacientes com MAV. Acredita-se que esses sintomas, que ocorrem principalmente associados a grandes MAVs, sejam secundários à isquémia crónica do tecido cerebral adjacente à MAV por fenómeno de “roubo”vascular.

1.5.3. Classificação e Diagnóstico

A necessidade de um sistema objectivo e padronizado que pudesse prever as dificuldades técnicas e riscos associados ao tratamento de MAVs individualmente, levou ao desenvolvimento de vários sistemas de classificação.

O esquema mais usado é a “Escala de Spetzler-Martin”⁶², validado prospectivamente por inúmeros centros de excelência, em tratamento de MAV’s ^{27,44,50}. Esse sistema leva em consideração o tamanho do nidus, a localização da MAV e o modelo de drenagem venosa, classificando as MAVs em graus (Grau I- V). Esse sistema de classificação ajuda a prever a probabilidade de dificuldade e de risco cirúrgico, isto é, o risco de défice neurológico pós-operatório e as dificuldades técnicas com a cirurgia, auxiliando na escolha da melhor opção terapêutica. A soma dos resultados: dimensão, eloquência e padrão de drenagem venosa, indica o grau da MAV de acordo com a classificação de Spetzler-Martin, tal como surge descrito na tabela 1.

Considera-se grau 1 se a pontuação for 1, grau 2 se a pontuação for 2, grau 3 se a pontuação é igual a 3 e grau 4 se a soma dos pontos perfizer 4.

Tabela 1 – Classificação de Malformações Artério-Venosas de acordo com Spetzler-Martin (1986)

Características	Pontos	
Tamanho do Nidus *	Pequeno (<3cm)	1
	Médio (3-6cm)	2
	Grande (>6cm)	3
Eloquência Cerebral **	Eloquente	1
	Não Eloquente	1
Padrão Drenagem Venosa ***	Apenas Superficial	0
	Profunda	1

* Medida do maior diâmetro do nidus, na angiografia

** Áreas de eloquência: sensoriomotoras, da linguagem, visuais, do tálamo, hipotálamo, cápsula interna, encéfalo, pedúnculos cerebelosos e núcleos profundos cerebelosos

*** A lesão é considerada superficial, apenas se todo o sistema de drenagem for efectuado pelo sistema de drenagem cortical. A drenagem é considerada profunda se a MAV apresentar apenas 1 veia de drenagem profunda, isto é, através das veias cerebral interna, basal ou cerebelosa pré-central

Tendo como ponto de partida este modelo, e devido ao facto de considerar que as escalas até então utilizadas para predizer os *outcomes* terapêuticos após a ressecção cirúrgica de MAVs se traduziam em ferramentas incertas naquilo que é o prenúncio dos resultados da radiocirurgia, Pollock e Flickinger (2002)⁵² propuseram o desenvolvimento de uma nova escala dedicada à antevisão de *outcomes* terapêuticos, em doentes submetidos a radiocirurgia - descrito na tabela 2. Para esta escala era tido como “*excellent outcome*” o facto de existir uma obliteração completa da MAV sem adição de nenhum défice neurológico.

Assim, o *score* para o novo sistema de classificação é baseado na seguinte equação:

$$\text{AVM score} = (0.1) (\text{Volume MAV}_{\text{cm}^3}) + (0.02) (\text{idade paciente}_{\text{anos}}) + (0.3) (\text{localização da MAV})$$

Tabela 2 - Classificação de Malformações Artério-Venosas de acordo com Pollock e Flickinger (2002)

Características	Coefficiente
Volume da MAV (cm³)	0.1
Idade do paciente (anos)	0.02
Localização da MAV *	0.3
Frontal ou Temporal = 0	
Parietal, Occipital, Intraventricular, Corpo Caloso ou Cerebelo = 1	
Gânglios da Base, Tálamo ou Tronco Cerebral = 2	

* Quando a MAV envolve intersecção de múltiplas áreas, utilizam-se valores fraccionados de acordo com o número de locais: (0.5 para 2 localizações; 0.33 para três localizações)

Pollock et al. (2002 e 2008), demonstraram que as probabilidades de obter um *outcome* excelente em pacientes com *scores* ≤ 1.0 , 1.01-1.5, 1.51-2.0 e >2.0 seriam de 89%, 70%, 64% e 46%, respectivamente, após uma ou mais intervenção radiocirúrgica.

Com a aceitação desta nova escala que demonstrou uma correlação forte com o *outcome* após sessão de radiocirurgia de dose única, é possível, na actualidade, predizer de uma forma mais precisa qual o *outcome* terapêutico que advém deste tratamento e assim conferir o apoio na melhor decisão clínica entre a opção cirúrgica ou radiocirúrgica para cada paciente com MAV, individualmente.

Actualmente a quase totalidade dos pacientes com sintomas atribuíveis a MAVs (hemorragias, crises epilépticas, défices neurológicos) são investigados com Tomografia Computorizada (TC) com contraste e/ou Ressonância Magnética (RMN).

A Angiografia permanece, no entanto, como o método de diagnóstico e caracterização definitivo nas MAVs. Preferencialmente com técnicas de subtracção digital, magnificação e múltiplas aquisições devem ser utilizadas no estudo angiográfico.

A angio-RMN e a angio-TC, embora menos invasivos e com boa resolução de imagem, não fornecem, ainda hoje, os detalhes sequenciais dos sistemas arterial e venoso tão importantes para a identificação das artérias nutridoras, veias de drenagem e "shunts" artério-venosos, detalhes esse obtidos com a angiografia digital convencional. No entanto correspondem a importantes exames complementares de diagnóstico.

1.5.4. Opções Terapêuticas

A abordagem terapêutica das MAVs conheceu nas últimas décadas profundas alterações que advieram do rápido progresso tanto nas técnicas de microcirurgia, como de terapia endovascular (embolização) e radiocirurgia estereotáxica.

Estes métodos podem ser aplicados de forma isolada ou conjuntamente, sendo que entre os factores que devem ser considerados na decisão para o tratamento destacam-se os que dizem respeito ao paciente (idade, condições clínicas e riscos da terapia) como à lesão a tratar (história natural da MAV e expectativas quanto aos resultados esperados).

Na decisão terapêutica avaliar-se-á o risco de cada modalidade terapêutica, mais ou menos invasiva perante o risco estimado a curto/longo prazo de uma MAV não tratada.

a) Cirurgia

Ainda hoje constitui a melhor opção de tratamento das MAVs, e pode determinar uma cura imediata e permanente após recessão completa da mesma, por craneotomia. No entanto, nem sempre é exequível devido à localização (de difícil acesso cirúrgico), dimensão da MAV e/ou às condições do doente (condições clínicas gerais ou presença de défices neurológicos).

A excisão microcirúrgica completa de uma MAV pode ser alcançada na maioria dos pacientes com mínima morbidade e mortalidade associados (até 2.9 e 2.4% respectivamente), e está recomendada para lesões de grau 1, 2 e 3, por vezes grau 4, mas

não para lesões de grau 5.No entanto, algumas vezes há necessidade da drenagem de forma emergente de um hematoma associado a MAV.

Nesses casos, não se deve tentar ressecar uma grande MAV sem um estudo angiográfico pormenorizado da lesão.

Dado o baixo risco de rehemorragia, a cirurgia definitiva de excisão da MAV é feita preferencialmente algumas semanas após o primeiro sangramento, após estabilização clínica do paciente, melhora do edema cerebral, reabsorção parcial e liquefacção do coágulo.

As principais complicações operatórias são: hemorragia intraoperatória; lesão por retracção do tecido cerebral; isquémia/enfarte cerebral por oclusão de vasos que suprem o tecido normal; hemorragia e edema pós- operatórios.

O risco de hemorragia por *perfusion-breakthrough*, isto é, a hemorragia causada por mudanças hemodinâmicas súbitas, que resultam da remoção de um largo shunt e subsequente aumento de fluxo em vasos até aí subperfundidos, deve ser considerado, principalmente em MAVs grandes.^{9,11,16,60}

b) Embolização

A embolização curativa refere-se à obliteração anatômica completa da MAV, por via endovascular. Para que a embolização seja curativa, uma substancia não biodegradável (colas, partículas plásticas ou molas metálicas destacáveis) deverá ser injectada na MAV para formar ou moldar a angioarquitectura patológica (Debrun et al., 1982).¹⁵

O cateterismo selectivo das artérias que nutrem a MAV permitirá a oclusão endovascular dessas mesmas artérias ou do próprio *nidus* da MAV. A cura proporcionada por esta técnica será demonstrada através de uma angiografia de controlo, realizada imediatamente após o procedimento, e deverá ser confirmada no mínimo em 6 meses, e preferencialmente até um prazo máximo de 2 anos.

Este procedimento tem a vantagem de conseguir reduzir significativamente o fluxo sanguíneo patológico, o volume da malformação vascular e a ectasia das estruturas vasculares, prevenindo os fenómenos de “breakthrough” e de “roubo”. No entanto, mesmo com a mais moderna tecnologia, o risco de recanalização do vaso transitoriamente ocluído ainda é alto, sendo a embolização o tratamento definitivo, em casos excepcionais.

Estatisticamente, ocorre cura com a embolização, apenas num número limitado de doentes. Mesmo com o grande avanço nas técnicas de embolização (com técnicas de navegação, microcatéteres e angiografia de alta resolução) a completa e permanente oclusão endovascular de uma MAV só pode ser alcançada nas MAVs menores (10-20% dos casos), sendo incomum nas MAVs grandes e complexas (Berenstein e Lasjaunias, 1992) ⁴. É de notar que uma MAV tratada de forma incompleta, em que permanece um pequeno nicho residual, apresenta ainda significativa hipótese de hemorragia, e portanto, a meta do tratamento deve ser sempre a oclusão completa da MAV.

O tratamento endovascular para além de ser um processo invasivo, poderá ser utilizado como terapêutica única (em regiões inacessíveis ou de difícil acesso cirúrgico) ou adjuvante, antes da cirurgia, reduzindo a hemorragia intra-operatória bem como as dificuldades técnicas. Para além disso, conduz a uma redução da dimensão MAV, tornando-a um alvo mais fácil para a radiocirurgia estereotáxica e aumentando deste modo a possibilidade de oclusão (Steiner, 1988) ⁶⁴.

As principais complicações durante a embolização são a hemorragia (parenquimatosa ou subaracnoidea), o risco de isquémia e o enfarte cerebral. Já no que diz respeito à morbidade associada a este procedimento, esta ronda os 5 a 12% e a mortalidade fica entre os 2.8 e 6%.

c) Radiocirurgia

Uma pequena mas significativa parcela dos pacientes com MAV podem estar sujeitos a uma elevada morbidade e/ou mortalidade quando submetidos à ressecção

cirúrgica, para além de não ser possível, em inúmeros casos, a sua obliteração endovascular completa. Estes pacientes, em conjunto com os que apresentam MAVs inacessíveis cirurgicamente, formam o grupo de candidatos à radiocirurgia estereotáxica.

Esses pacientes são, principalmente, os que albergam MAVs profundas (ao nível do diencéfalo, tronco encefálico, gânglios da base, cápsula interna e tálamo), aqueles que apresentam nidus residual após múltiplas cirurgias, os pacientes cujo resultado da embolização foi apenas parcial ou ainda os pacientes com outros problemas de saúde importantes que contra-indiquem uma grande cirurgia. Nestes casos, a radiocirurgia, aliada ao facto de ser minimamente invasiva, revela eficácia na redução de risco aumentado de hemorragia intracraniana, com taxas de obliteração aceitáveis e com inferior risco de morbidade ⁶, tornando-se uma técnica particularmente atractiva.

A elevada precisão no alvo, como característica central da radiocirurgia, associada ao rigor de discriminação pontual mesmo em alvos de difícil acesso conferem a esta técnica um parâmetro nuclear na aferição da qualidade do sistema de radiocirurgia. Assim, o objectivo será a obliteração completa da MAV, controlando os sinais e sintomas ao mesmo tempo que previne a hemorragia intracraniana.

No entanto, ao contrário da cirurgia e embolização, os seus efeitos não são imediatos, uma vez que a maioria das MAVs apenas oblitera após 2 a 3 anos. A resposta à radiocirurgia normalmente ocorre até o final do segundo ano, onde cerca de 80% dos indivíduos submetidos ao tratamento obtêm obliteração completa das suas lesões ⁵³. O mesmo se passa quanto às complicações que se poderão vir a manifestar somente após meses ou anos.

1.6. Radiocirurgia no tratamento de MAVs intracranianas

1.6.1. Etapas do tratamento de Radiocirurgia

d) Aquisição/ Fusão de Imagem e delimitação

O procedimento de radiocirurgia inicia-se com a colocação do quadro estereotáxico, pelo médico neurocirurgião, que é fixado à tábua externa do crânio sob anestesia local. Seguidamente são obtidas imagens de Tomografia Computorizada (TC) e de Angiografia Digital que serão posteriormente fundidas com a imagem de Ressonância Magnética (RM), previamente adquirida, de forma a obter toda a informação imagiológica imprescindível à correcta delimitação da MAV.

A utilização de imagem multimodal (TC, RM, Angiografia) na delimitação do volume deve-se a vários estudos que demonstram que a delineação da MAV baseada apenas na RM sobrestima o seu volume real (Yu et al)⁶⁹. Dennis et al.⁷ também relata um contorno dilatado relativamente ao real, na delimitação por angio-ressonância, uma vez que esta sequência fornece pouca informação hemodinâmica. Em virtude destes fenómenos, no planeamento de Radiocirurgia, a delimitação da MAV é sempre efectuada com o auxílio da angiografia de subtracção digital (ASD).

A ASD apresenta uma maior resolução temporal/hemodinâmica que a angio-TC ou a angio-RM, tendo todavia o inconveniente de ser um exame bidimensional e não ser isento de morbilidade. Assim, é fundamental integrar toda a informação hemodinâmica, através do processo de fusão, nas imagens de RM e TC.

O objectivo desta etapa será estabelecer uma relação tridimensional entre a lesão e as marcas referenciais contidas no quadro estereotáxico, que permitirá o tratamento da MAV com elevado grau de precisão.

e) Prescrição de Dose e Planeamento

São factores determinantes na prescrição de dose e planeamento do tratamento de radiocirurgia em MAV's: o seu diâmetro e/ou volume, o facto de terem ou não sangrado e a sua localização cerebral.

O planeamento do tratamento inicia-se com a introdução e fusão das imagens adquiridas, no sistema de Planeamento (Treatment Planning System – TPS). Após a delimitação do (s) volume (s) alvo (s) e órgãos a proteger, pelos médicos neurorradiologista e neurocirurgião, estabelecem-se todos os parâmetros geométricos e dosimétricos necessários à execução do tratamento, tais como: posição do isocentro, número e abertura dos arcos a irradiar, angulação do colimador; angulação da mesa de tratamento que dita a porta de entrada do feixe de radiação e a dose de prescrição.

O objectivo do planeamento será obter uma conformação e homogeneidade adequadas no volume alvo, sem um compromisso inaceitável dos tecidos ou órgãos em risco.

No que se refere ao gradiente de dose, este varia numa relação inversa com o raio do volume, pelo que em lesões mais pequenas se consegue um rápido *fall-off* da dose periférica, poupando consideravelmente mais tecido cerebral normal, minorando os efeitos secundários. Como tal é possível, em lesões de menor dimensão, o médico radioterapeuta, prescrever uma dose mais elevada.

Assim, em relação à proposta terapêutica em Radiocirurgia, os valores de dose apontados na literatura oscilam entre os 12-25Gy, variando de acordo com o tamanho e localização da MAV, sendo consideradas doses terapêuticas óptimas, em termos de obliteração completa, doses iguais ou superiores a 16-18Gy, cuja percentagem de obliteração ronda os 74%^{12,71}.

Esta etapa não é mais do que um “jogo” de conjugação dos parâmetros anteriormente descritos, para obter uma irradiação conformacional e homogénea do volume

alvo, circunscrevendo a dose a este, ao mesmo tempo que se minimiza a dose nos tecidos sãos adjacentes e órgão/áreas cerebrais nobres.

f) Controlo de Qualidade e Tratamento

Após o planeamento, todos os parâmetros geométricos e dosimétricos são verificados pela equipa da física (composta por físicos e técnicos de radioterapia), mediante um rigoroso programa de controlo de qualidade - como referido no capítulo 1.3.

Seguidamente dá-se início ao tratamento de radiocirurgia.

O posicionamento do doente no Acelerador Linear deverá reproduzir, de forma fidedigna, o posicionamento segundo o qual efectuou as imagens para o planeamento, de modo a manter a absoluta equivalência na localização da lesão a irradiar, face à porta de entrada do feixe de radiação.

A definição do alvo, na sala de tratamento, será obtida através das coordenadas estereotáxicas, impressas no quadro localizador que serão posteriormente comprovadas mediante a aquisição de imagens de Kilovoltagem (KV). Depois, mediante a técnica de arco conformacional dinâmico, ao mesmo tempo que a gantry do acelerador irá descrever a abertura/angulação dos arcos definidos no planeamento, o MLC fará a conformação contínua ao volume alvo. O mesmo se irá repetir para todos os arcos definidos, respeitando todas as condições geométricas e radiativas de cada um.

É de notar que a necessidade de equipas multidisciplinares, como é o caso do tratamento por radiocirurgia, torna-se cada vez mais importante para uma optimização da terapêutica de cada doente individualmente. Os factores psicológicos de cada doente serão também um factor de rigor e adequação.

Estes factores, aliados aos progressos contínuos na radiocirurgia vão melhorar a eficácia e segurança na abordagem terapêutica.

1.6.2. Resultados do tratamento de Radiocirurgia

g) Resposta das MAV's à Radiocirurgia

Em termos de alterações anatomo-patológicas decorrentes de uma dose de radiação única elevada, administrada a MAVs, sistematizam-se: repercussões a nível das células endoteliais e do músculo liso vascular, assim como a nível da matriz extracelular. Concretamente, as alterações tardias decorrentes da irradiação incluem a degeneração celular, transformações hialinas, fragmentação da lâmina elástica e mineralização das paredes dos vasos as quais geram estenose progressiva e encerramento luminal com eventual obliteração do nidus da MAV (oclusão completa dos vasos anormais) ⁷¹.

A proliferação de células sub-endoteliais e desenvolvimento de trombos, assim como a evocação e transformação de fibroblastos em miofibroblastos com capacidade contráctil, poderia igualmente explicar, mais um dos mecanismos que, progressivamente, resultam na diminuição e obliteração das MAV's.

É de salientar que os vasos patológicos do *nidus* parecem ser mais sensíveis à radiação que os vasos normais. Schneider et al. ⁵⁸, refere ainda que os efeitos da radiação são concêntricos ou excêntricos e envolvem toda ou quase totalmente a circunferência da parede vascular.

A obliteração vascular ocorre geralmente vários meses após a execução da radiocirurgia, sendo que existe um período latente, com duração de aproximadamente dois a seis meses, para que as alterações nos vasos sanguíneos possam ser demonstradas histologicamente.

No entanto, este efeito depende da dose de radiação, do volume de tecido irradiado assim como do momento de avaliação após o tratamento (Niranjan et al., 2004) ⁴⁵.

h) Sucesso e complicações desta técnica

Alguns dos aspectos que caracterizam a Radiocirurgia nas MAV's são a eficácia e segurança, a morbidade mínima e a taxa de obliteração completa (60-90%)⁷¹, sendo esta última dependente da dose administrada e do volume do *nidus* da MAV.

Uma vez que o sucesso do tratamento é pautado pela obliteração completa, torna-se imprescindível diagnosticar as variáveis que condicionam este mesmo estado.

No que respeita ao status da obliteração, esta pode-se classificar como ausente, parcial ou completa, estando o risco de hemorragia intracraniana intimamente associada a esta classificação. Quanto ao *outcome* funcional poderá ocorrer uma melhoria, agravamento ou aparecimento de novos défices no que toca à avaliação neurológica. Para além disso, deverá incluir-se também na avaliação do doente após o tratamento de radiocirurgia, a presença de radionecrose ou edema intracraniano.

Os resultados relatados por Steiner, em 1985, acerca do tratamento de MAV's pequenas são impressionantes. No entanto, a percentagem de obliteração completa varia bastante na literatura, modificando sobretudo com a dose administrada e com o diâmetro das MAV's, oscilando entre 53% e 73%^{19,71}. Estes valores tornam-se mais elevados quando se tratam de MAV's com diâmetro inferior a 1 e 2cm, podendo chegar aos 90%²⁴.

Após a embolização parcial, as percentagens variam entre 50-76%⁷¹. Este facto é confirmado por Miyawaki et al. (1999)⁴³, que refere que a história de embolização prévia influencia a taxa de obliteração. De igual modo, para Schlienger et al.⁵⁷, a taxa de obliteração estaria negativamente associada com a história de embolização prévia.

Em termos de obliteração completa há ainda que ter em conta a dose de prescrição administrada em associação com a localização da área a irradiar. Nesse sentido, as taxas de obliteração relatadas na literatura, em MAV's localizadas em áreas eloquentes não são geralmente tão elevadas como as encontradas em MAVs fixadas em áreas não eloquentes onde é menos arriscada a administração de doses mais elevadas. A taxa de obliteração completa em MAV's profundas ou localizadas no tronco cerebral é aproximadamente 43-

52%^{2,54}. Nestes casos particulares estão ainda descritas uma maior mortalidade e morbidade após a radiocirurgia (8-19%)^{2,6,54}.

No que respeita ao volume da MAV, Friedman et al.²⁴ referem que em MAV's com volumes inferiores a 10-14cm³ a taxa de obliteração é notoriamente mais favorável. Este parâmetro da dimensão das MAV's, para além de se reflectir na taxa de obliteração completa, também afecta o risco de complicações, nomeadamente ao nível da hemorragia intracraniana. Este incremento é ainda mais significativo em lesões com diâmetros superiores a 4cm. De forma antagónica, Zabel et al (2007)⁷⁰ verificou que MAV's com volumes inferiores a 4cc, a taxa de hemorragia intracraniana chega a ser nula.

Quanto ao tempo decorrido desde a radiocirurgia até à obliteração completa, trata-se habitualmente de um período de tempo de aproximadamente dois a três anos, exemplificado num estudo de 2005, de Zabel et. al⁷¹.

No que se refere às complicações, estas parecem depender também da localização da MAV assim como de outros factores como os gradientes de dose prescritos e a proximidade de áreas eloquentes.

As principais complicações inerentes à Radiocirurgia incluem principalmente o risco de hemorragia e o risco de sequelas temporárias e/ou permanentes induzidas pela radiação como são o caso do edema e da radionecrose².

A hemorragia intracraniana é um evento altamente preocupante, no entanto, após a radiocirurgia desconhece-se qual o comportamento da taxa de hemorragia, até que se verifique a obliteração completa, sendo que o risco de ruptura da MAV persiste até à sua oclusão. Atendendo à probabilidade de fibrose, mais ou menos progressiva, da parede vascular após a radiocirurgia, a opinião favorável à redução gradual do risco de hemorragia poderá ser mais válida.

² Necrose ou destruição dos tecidos (neste caso, circundantes da Malformação Artério-Venosa), por exposição a doses elevadas de radiação ionizante

Este evento foi confirmado por Pollock *et al.* (2002)⁵⁵ num estudo de follow-up de 5 a 14 anos, que demonstra que a maioria das MAVs apresenta uma redução da probabilidade de hemorragia desde cedo, após o tratamento de radiocirurgia, o que evidencia algum índice protector desta técnica, no que respeita ao risco hemorrágico futuro.

A este facto, Mast *et. al.*⁴⁰ acresce que em casos de antecedentes de hemorragia prévia à Radiocirurgia, o risco de hemorragia intracraniana é superior (6%) no primeiro ano e na sequência cai rapidamente.

Friedman *et. al.* (1995)²⁴ relatou a incidência de hemorragia após radiocirurgia em cerca de 4 a 12%, sendo que a maioria ocorreu no primeiro ano após tratamento. Este facto foi reforçado, em 2006, por Douglas Kondziolka²⁹ que refere que 14% dos pacientes em estudo desenvolveram hemorragia após a radiocirurgia, recuperando parcialmente em 7% dos casos com défice neurológico ligeiro.

No que respeita ao fenómeno de radionecrose, em 1984, Steinner⁶⁵ confirmado por Colombo *et al.* (1985)¹³ e Loeffler *et al.* (1990)³⁶ destacam que esta sequela está presente em cerca de 3 a 5% dos casos tratados, podendo induzir o desenvolvimento de novos défices neurológicos. Miyawaki *et al.*⁴³, em contraste, relatou a incidência de 22% de radionecrose quando se administrava uma dose superior a 16Gy a volumes de tratamento superiores a 14cc, o que salienta o relevo das restrições volumétricas no domínio da radiocirurgia.

Já Lunsford *et al.* (1991)³⁷ refere que 10 dos doentes em estudo (4.4%) desenvolveram igualmente novos défices neurológicos sintomáticos em prol dos danos causados pelas doses baixas em tecido são circundante, sendo que estes sintomas surgiram entre 4 a 18 meses após o tratamento.

Alguns autores (Lunsford LD; Kondziola D., Flickinger JC, *et al.*, 1991; e Ogilvy CS, 1990)^{37,46} reportam ainda que a Radiocirurgia pode exacerbar, de forma aguda, a actividade epiléptica cerebral.

Possivelmente, num futuro próximo, com um melhor entendimento e esclarecimento dos efeitos da radiocirurgia e suas causas, apenas as MAVs com mínima morbilidade cirúrgica sejam candidatas à cirurgia e a maioria dos indivíduos com MAVs possa ser tratada com radiocirurgia estereotáxica de dose única.

Isto porque, como referido anteriormente, esta técnica de tratamento caracteriza-se pelo extremo rigor na localização do alvo, eficácia e uma morbilidade mínima, dependendo a optimização dos resultados dos critérios de selecção das MAV's, dos progressos tecnológicos no sentido de incorporação de informação hemodinâmica em tempo real no domínio da imagem, assim como da óptima conjugação dos diversos parâmetros que constituem a base do planeamento radiocirúrgico.

2. Objectivos e Motivações

A Radiocirurgia como tratamento efectivo e seguro para a erradicação das MAVs tem vindo a ser debatida de forma continuada para se demonstrar o seu verdadeiro potencial. No entanto, as causas das complicações inerentes ao tratamento de MAVs por Radiocirurgia não se encontram ainda bem documentadas, sendo muitas das vezes contraditórias.

As controvérsias sobre os méritos terapêuticos justificam a realização de um estudo retrospectivo que vise analisar os resultados e complicações do tratamento de radiocirurgia nas MAV's, assim como os factores determinantes do seu sucesso ou fracasso.

2.1 Objectivos primários e secundários

O **objectivo primário** deste trabalho visa:

- Estudar o outcome de 60 doentes com MAV's submetidos ao tratamento de Radiocirurgia, entre Abril de 2004 e Junho de 2009
- Avaliar a relação existente entre os diferentes parâmetros do tratamento por radiocirurgia (Dose administrada; Volume da MAV; localização da MAV; Volume cerebral normal que recebe dose 10-12Gy, Score de Pollock-Flickinger) e o risco de sequelas neurológicas temporárias e/ou permanentes como consequência do mesmo.

Estudos anteriormente efectuados neste tema, não têm demonstrado resultados fidedignos no que respeita a respostas concretas e definitivas para estas questões, como por exemplo, em 1998, Flickinger J.C. et al⁸ referem que os riscos de desenvolver complicações após radiocirurgia poderão ser previsíveis de acordo com a localização da MAV em conjugação com a % tecido cerebral que recebe 12Gy, no entanto enaltece que futuros estudos necessitam de ser realizados de forma a analisar outros factores que poderão afectar a persistência das sequelas neurológicas (progressão para radionecrose).

Ainda nesse ano, Pollock *et al.*³⁰ num estudo que pretendia analisar os factores associados com o sucesso terapêutico desta técnica em MAVs, observou que a sua

obliteração completa está presente em 80% dos casos, no entanto, futuros estudos devem reportar os *outcomes* de modo a incorporar todos os factores envolvidos no sucesso da Radiocirurgia em MAVs.

Em 2002, o mesmo grupo de autores³¹, num estudo de *follow-up* dedicado ao “*patient outcome*” após radiocirurgia refere que a maioria dos pacientes em estudo estava protegido do risco de hemorragia e que as complicações tardias, que carecem de intervenção, eram raras. No entanto informação adicional a longo termo seria necessária para que de forma mais precisa seja possível determinar o risco actual de desenvolver complicações tardias.

Uma vez que a selecção da dose para Radiocirurgia é mandatária no que respeita ao balanço entre o potencial de obliteração da MAV e o elevado risco morbilidade que poderá advir dos danos causados pelas doses baixas, torna-se igualmente relevante, como objectivos secundários, a resposta às seguintes questões de investigação, que poderão estar na base da definição do *outcome* terapêutico desta técnica de tratamento.

Os **objectivos secundários** deste trabalho são:

- Quais as variáveis de interesse, inerentes ao tratamento de radiocirurgia, que são mais relevantes estatisticamente para obter um *outcome* mais favorável pós-radiocirurgia?
- Quais os principais efeitos adversos que decorrem dessas variáveis?

3. Materiais e Métodos

3.1 Desenho do Estudo

Este trabalho foi fundamentado na informação retrospectiva de processos clínicos e arquivos de imagem e planeamento de 60 doentes, com o diagnóstico de Malformação Artério-Venosa, submetidos ao tratamento de Radiocirurgia no Centro Oncológico Dr.^a Natália Chaves, em Carnaxide, no período compreendido entre Abril de 2004 e Junho de 2009.

Este estudo foi aprovado pelo conselho científico da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, na reunião de 22 de Fevereiro de 2011, sendo a pesquisa e análise dos dados clínicos dos doentes tratados, autorizada pela administração do Centro Oncológico, em Março de 2010.

Os processos clínicos nos quais constam todos os dados demográficos, clínicos (pré e pós radiocirurgia), relatórios de exames de imagem, dados do tratamento e planeamento dosimétrico, assim como o seguimento dos doentes (*follow-up*), foram sequencialmente analisados sendo preservados o sigilo da fonte de informação bem como a identidade dos doentes.

Todos os elementos que compõem a amostra originária do Centro Oncológico Dr.^a Natália Chaves, apresentavam um diagnóstico devidamente documentado por exames de imagem (TC e/ou RM e/ou Angiografia), sendo submetidos a radiocirurgia por meio de um Acelerador Linear 2300CD_Trilogy® (Varian Medical Systems, Inc., Palo Alto, CA), com colimador Multilâminas *High Definition* (HD120) incorporado.

É de notar que todos os pacientes apresentam um período de “follow-up” mínimo de 2 anos, sendo que grande parte da amostra tem já um período de seguimento que perfaz os 3 anos. Este facto é particularmente importante uma vez que é a partir do 2º ano após o tratamento que se observa uma progressão no efeito do tratamento para uma obliteração da MAV.

3.2. Caracterização inicial da Amostra – Casuística

Para o estudo retrospectivo em questão, foram considerados os dados demográficos e clínicos dos doentes, os elementos referentes aos exames neurológicos e de imagem assim como os resultados e complicações do tratamento a que foram submetidos.

Assim, primeiramente foi documentada e caracterizada a **condição clínica inicial do doente** (pré-radiocirurgia), isto é, qual a sua sintomatologia inicial aquando do tratamento destacando o facto de apresentar desde já algum défice neurológico. O tipo e grau de défice neurológico foram igualmente registados, em caso afirmativo.

O facto de terem efectuado anteriormente qualquer outra intervenção terapêutica (embolização e/ou cirurgia) foi igualmente anotado, realçando a história de ruptura prévia da MAV, com episódio de hemorragia

A caracterização da MAV também não foi desprezada, sendo registada e analisada a sua localização, volume inicial e grau, segundo a escala quer de Spetzler-Martin bem como de Pollock-Flickinger.

Este panorama pré-tratamento é de extrema importância uma vez que a condição prévia do paciente poderá ditar uma maior ou menor morbidade do tratamento, afectando o seu sucesso.

No que respeita aos **dados demográficos** da amostra, esta é composta por 60 indivíduos, 32 (53,3%) do sexo feminino e 28 (46,7%) do sexo masculino. As idades variaram de 13 a 72 anos (média (\bar{x}) = 38 anos; desvio-padrão (σ) = 14 anos; mediana = 36 anos).

Nas tabelas 3 e 4, apresentam-se os achados históricos clínicos e de exame neurológico imediatamente antes do início do tratamento. É de notar que em 31 (51.7%) dos pacientes havia ocorrido hemorragia intracraniana por ruptura da MAV, inaugurando desta forma a apresentação clínica inicial da lesão.

Tabela 3 – Distribuição dos doentes em número absoluto (N) e relativo (%) de acordo com a história clínica inicial

Historial Clínico	N	%
Embolização Previa	19	31,7%
Ressecção Cirúrgica Previa	6	10%
Ruptura da MAV	31	51,7%
Presença de Défice Neurológico	24	40%

No que respeita à sintomatologia inicial, esta aparece descrita na tabela 4, abaixo referenciada.

Tabela 4 – Distribuição dos doentes (N=60), no que respeita à sintomatologia inicial a nível neurológico, aquando do tratamento de Radiocirurgia.

Histórico Neurológico Inicial	N	%
Cefaleias	21	35%
Défice Motor ou Desquilíbrio *	13	21,6 %
Défice de Memória e atenção	4	6,6%
Défice de Linguagem	1	1,6%
Episódio (s) de alteração de Consciência	2	3,3%
Crise Convulsiva Focal Simples **	13	21,6%
Crise (s) Convulsiva (s) Focal (is) Complexa (s) ***	1	1.7%
Crise (s) Convulsiva (s) Generalizada (s) - Epilepsia	5	8.3%

* Hemiparésia, Ataxia, Desequilíbrio da marcha

** Crises sem perda de consciência associada, principalmente devido a Hemorragia ou AVC Hemorrágico

*** Crises com perda de consciência associada

As MAV's foram classificadas de acordo com o método proposto por Spetzler-Martin (1986) e Pollock-Flickinger (2002), como demonstrado nas tabelas 1 e 2 (descritas o capítulo 1.5.3).

Assim, as tabelas seguintes demonstram a caracterização inicial das MAV's tratadas por Radiocirurgia, no que respeita à sua localização, Volume e Grau.

É possível constatar que as MAV's tiveram uma localização primordial no lobo Frontal (25%), seguindo-se o lobo temporal (18,3%) e o parietal (16,3%), sendo a localização menos frequente a Intraventricular e o Corpo caloso, ambas com 3.3% dos casos – tabela 5.

Tabela 5 – Distribuição dos doentes em número absoluto (N) e relativo (%), de acordo com a localização da MAV (N=60)

Localização da MAV	N	%
Lobo Frontal	15	25%
Lobo Temporal	11	18,3%
Lobo Parietal	10	16,7%
Lobo Occipital	4	6,7%
Cerebelo	4	6,7%
Tálamo e Gânglios da Base	9	15%
Intraventricular	2	3,3%
Tronco Cerebral	3	5%
Corpo Caloso	2	3,3%

No que respeita ao volume das MAV's tratadas, estas variaram entre 0.12cm³ e 21.96cm³ (média (\bar{x}) = 5.983cm³; desvio-padrão (σ) = 5.409cm³; range: 21.84cm³).

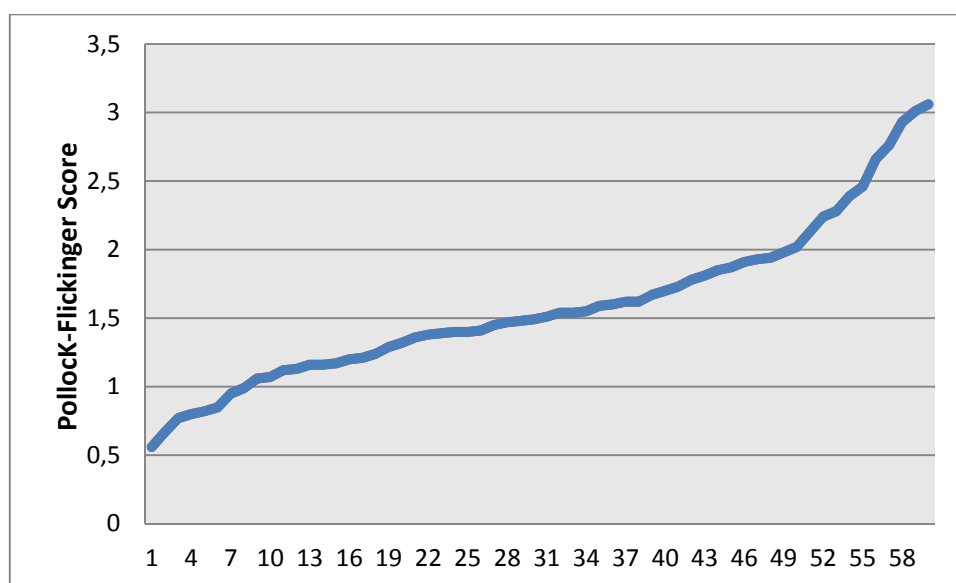
Quanto à caracterização das mesmas, segundo a escala de Spetzler-Martin, é possível constatar de que metade da amostra apresentava MAV's de grau III (50%), sendo que apenas 5% eram de grau I, como aparece descrito na tabela 6. O que determina que grande parte da amostra apresentava dificuldade no tratamento cirúrgico da MAV, sendo uma das opções a Radiocirurgia.

Tabela 6 – Distribuição do número de doentes em frequência absoluta e relativa, relativamente à classificação de Spetzler Martin (1986)

Classificação Spetzler- Martin	N	%
Grau I	3	5%
Grau II	17	28,3%
Grau III	30	50%
Grau IV	10	16,7%

Tendo como modelo a escala de Pollock e Flickinger (2002), rectificada em 2008, os scores das MAV's, na amostra em estudo, variaram entre 0.56 e 3.06 (média (\bar{x}) = 1.589; desvio-padrão (σ) = 0.575; range: 2.50) – Gráfico 1. Este valor médio de classificação evidencia que a probabilidade de *outcome* excelente, nesta amostra, poderá rondar os 64%.

Gráfico 1 – Pollock-Flickinger AVM Obliteration Score para os doentes em estudo (n=60)



3.2.1 Critérios de Inclusão e Exclusão

Foram incluídos no estudo, todos os doentes tratados que:

- Apresentavam MAV's até 3cm de diâmetro máximo e/ou 15cm³ de volume, aferido no exame de Ressonância Magnética e/ou TC e/ou Angiografia;
- Efectuaram tratamento por dose única de radiação, por método estereotáxico;
- Apresentavam um seguimento igual ou superior a 2 anos, após o tratamento de Radiocirurgia, sendo avaliados sequencialmente ao longo do tempo por exames de RM, TC ou Angiografia

Já no que respeita aos critérios de exclusão do estudo, destacam-se:

- Indicação para tratamento por dose fraccionada de Radiação (Radioterapia Estereotáctica Fraccionada), isto é, no caso de a lesão apresentar um volume elevado (>15cm³) que ao mesmo tempo esteja localizado junto a estruturas nobres;

- Presença de que mais que uma lesão;

- Lesão com diâmetro máximo superior a 3cm

3.3. Metodologia

3.3.1. Percurso do Doente

Os doentes começaram por efectuar uma RM ³ com aquisição volumétrica em T1, de todo o crânio, com contraste de gadolínio intra-venoso, de forma a destacar a MAV na observação do exame e ajudar na correcta delimitação da área a irradiar.

Em seguida, o quadro estereotáxico⁴ foi firmemente fixado ao crânio dos doentes para proporcionar a localização precisa dos alvos de Radiocirurgia. Este procedimento foi realizado sob anestesia local.

Na sequência, os pacientes foram encaminhados para a realização da TC⁵, efectuando uma aquisição volumétrica, igualmente contrastada, com cortes seriados de 2mm de espessura. A angiografia encefálica com subtracção digital⁶ foi efectuada em seguida.

Com o uso do TPS *iPlan Image 4.1.®* (Brainlab, Munique, Alemanha), foi realizada a fusão de imagem entre a TC e a RM. Este procedimento permitiu conjugar a melhor sensibilidade anatómica da RM com a melhor resolução espacial da TC e assim fornecer o substrato tanto para o aperfeiçoamento da delimitação da lesão, como para o cálculo optimizado da distribuição de dose pelos tecidos.

³ Siemens, Magnetom Symphony- a tim system

⁴ Quadro estereotáxico Leksell, Elekta AB, Stockholm, Suécia

⁵ Siemens, Somatom Sensation Cardiac 64

⁶ Angiografias efectuadas no Hospital da Cruz Vermelha Portuguesa (H. CVP)

No que respeita às imagens de angiografia, estas foram igualmente transportadas para o sistema de planeamento e automaticamente fundidas às imagens de TC, terminando assim esta etapa de fusão, ao trazer mais uma informação crucial (hemodinâmica) à delimitação precisa da MAV.

A determinação do volume das MAV's foi realizada por um neurorradiologista, com o neurocirurgião e radioterapeuta. Para além do alvo a irradiar, foram igualmente delimitadas as estruturas nobres adjacentes e regiões com importância funcional, a proteger do efeito da radiação ionizante. As imagens delimitadas foram depois transferidas para o sistema de planeamento *iPlan Dose 4.1.2®* (Brainlab, Munique, Alemanha), para se proceder ao planeamento dosimétrico.

A dose de radiação administrada dependeu basicamente da localização e volume da MAV. Deste modo, as MAV's localizadas na proximidade das regiões onde o tecido nervoso apresentava menor tolerância à radiação, como por exemplo, as vias ópticas e o tronco cerebral, em que a tolerância varia entre os 8 e 12Gy (dose máxima) respectivamente, receberam doses menores. As doses margem nas MAV's correspondem à curva dos 80%, sendo a dose máxima (100%) fixada no centro da lesão. As doses administradas variaram entre os 12Gy e 20Gy (média (\bar{x}) = 15.38Gy). Doses marginais, menor que a média, foram prescritas para limitar a dose de radiação nas estruturas acima referidas.

Para o planeamento dosimétrico foram escolhidos o número de arcos e respectiva abertura, posição do isocentro, angulação do colimador multi-lâminas, ponderação de dose para cada arco, assim como a optimização da angulação da mesa de forma a expor mais a lesão à radiação ao mesmo tempo que exclui ao máximo os tecidos a proteger.

Finalmente, após a aprovação do planeamento, pelo neurocirurgião e radioterapeuta, procedeu-se à realização do controlo de qualidade e tratamento do doente.

O doente foi então transportado para a sala de tratamento, no Centro Oncológico Dr.^a Natália Chaves (Carnaxide), onde foi posicionado na mesa do Acelerador, em decúbito dorsal. O quadro estereotáxico, ainda fixado ao crânio do paciente, foi acoplado ao topo da

mesa de tratamento determinando a absoluta imobilização da cabeça do doente para a segura e precisa irradiação da lesão – ilustração 8.



Ilustração 8 - Posicionamento do doente na mesa de tratamento

O aparelho no qual os doentes foram tratados trata-se de Acelerador Linear 2300CD_Trilogy® (Varian Medical Systems, Inc., Palo Alto, CA), com colimador Multilâminas *High Definition* (HD120) incorporado, que devido à espessura mínima de lâminas de 2.5mm, confere um melhor índice de conformidade à irradiação da lesão e assim uma melhor otimização e fiabilidade do tratamento. Após a confirmação de todos os parâmetros planeados seguiu-se a execução da Radiocirurgia, propriamente dita, que reproduz fielmente tudo o que foi planeado.

Após o tratamento procedeu-se à remoção do material estereotáxico, pelo neurocirurgião. Os doentes permaneceram em vigilância, no Centro Oncológico, até à manhã seguinte, dia no qual tiveram alta médica.

3.3.2. Recolha de dados do planeamento pós- Radiocirurgia

Após o tratamento foram recrutadas as diferentes variáveis/parâmetros de interesse inerentes a cada tratamento, de forma individual. De entre as quais destacam-se: dose prescrita, dose máxima e mínima, volume da MAV, índice de conformidade e a %volume cerebral são que recebe dose 10-12Gy.

Estes pontos são de extrema importância para que se possa claramente distinguir as reais diferenças entre cada tratamento, que eventualmente possam interferir de forma estatisticamente significativa quer no sucesso do tratamento (*outcome* favorável) como no desenvolvimento de complicações tardias.

Os parâmetros colectados, referentes aos planeamentos dosimétricos dos doentes, apresentam-se descritos na tabela abaixo referenciada – tabela 7.

Tabela 7 – Análise descritiva dos parâmetros dosimétricos dos planeamentos dos doentes tratados por radiocirurgia

Parâmetro	Range	Mínimo	Máximo	Média (\bar{x})	Desvio Padrão (σ)
Dose (Gy)	8	12	20	15,38	1,35
Volume MAV (cc)	21,84	0,12	21,96	5,98	5,40
Dmáx. (Gy)	7,70	14,50	22,20	17,85	1,53
Dmin. (Gy)	12,40	7,80	20,20	14,92	2,10
V10Gy	66,32	2,05	68,37	23,67	16,96
V12Gy	42,24	1,28	43,52	16,06	11,36
Índice Conformidade	1,40	1,40	2,80	1,88	0,30

3.3.3. Recolha de dados do follow-up e do *Outcome* do Tratamento

Foram realizadas avaliações neurológicas e de imagem de RM/TC ao 6º mês, 1ºano, 2º e/ou 3ºanos seguintes, de forma a avaliar o cenário clínico e evolução de cada doente após a Radiocirurgia.

O exame angiográfico encefálico foi indicado nos doentes em que houve a suspeita de oclusão da MAV no exame de RM ou TC, ou ainda quando o seguimento durou, no mínimo 3anos, para se verificar a ocorrência ou não da sua obliteração. As imagens foram analisadas pelo neurorradiologista, neurocirurgião e radioterapeuta.

É importante referir que as alterações clínicas sintomáticas, isto é, a melhoria clínica, é muito variável de caso para caso, dependendo da localização da MAV. Assim, será apenas mencionado se as complicações existiram ou não, destacando quais foram.

As imagens de *follow-up* serão o ponto-chave do sucesso da terapêutica, ao ditar a progressão real para o *outcome* desejado – obliteração completa da MAV.

Desta forma foram definidos os diferentes níveis de *outcome* terapêutico³¹, assim como os níveis de regressão imagiológica da MAV. Em conjunto, estes dois resultados poderão de forma fidedigna ditar o real sucesso desta técnica, no tratamento de MAVs.

As tabelas 8 e 9 abaixo descritas, referem detalhadamente o significado de cada nível de *outcome* utilizado.

Tabela 8 - Classificação dos diferentes níveis de *outcome* terapêutico após a Radiocirurgia (Pollock *et al.*, 2003)

“Patient Outcome”	Descrição do Resultado
Excelente	Obliteração completa do <i>nidus</i> da MAV, sem desenvolvimento de novos défices neurológicos ou outras complicações (hemorragia e/ou alterações induzidas pela radiação)
Bom	Obliteração completa do <i>nidus</i> da MAV associado a aparecimento de novo “ <i>minor</i> ” défice neurológico (p.ex. ataxia, lesão nervo craniano...), que não interfira com nível actividades normais do paciente
Razoável	Obliteração completa do <i>nidus</i> da MAV associado a aparecimento de novo “ <i>major</i> ” défice neurológico (p.ex. hemiparesia, afasia, lesões em múltiplos nervos cranianos...) que promova um declínio funcional do paciente
Sem alterações	Obliteração incompleta do <i>nidus</i> da MAV, sem desenvolvimento de novos défices neurológicos ou outras complicações “ <i>major</i> ”. Poderá no entanto estar associado ao aparecimento de um défice neurológico “ <i>minor</i> ” que não interfira com nível de actividades normais do paciente
Pobre	Obliteração incompleta do <i>nidus</i> da MAV, associado a desenvolvimento de novos défices neurológicos “ <i>major</i> ” ou outras complicações que promova um declínio funcional do paciente
Morte	Morte do paciente

É importante referir que foi reconhecida como oclusão completa quando o exame angiográfico não revela vasos anormais e padrões de perfusão compatíveis com o *nidus*, isto é, aquando do desaparecimento do *nidus* acompanhado de normalização da drenagem venosa na região (Lindquist *et Steiner*, 1986)⁷⁰.

Já a obliteração incompleta está presente quando o *nidus* residual desaparece, no entanto são ainda visíveis nas imagens de *follow-up*, as veias de drenagem.

Deste modo, a tabela seguinte (tabela 9) descreve a classificação dos diferentes níveis de regressão imagiológica da MAV aplicados, que por sua vez ditam a real diferença entre uma obliteração completa e parcial.

Tabela 9 – Classificação dos níveis de regressão imagiológica da MAV, após o tratamento de Radiocirurgia

Escala de Regressão	Resultados Imagiológicos
Nível 1	Nidus com imagem radiológica idêntica
Nível 2	Nidus menor
Nível 3	Nidus não visível, mas ainda presentes sinais indirectos de patência vascular (p.ex. veias de drenagem dilatadas)
Nível 4	MAV completamente excluída

As alterações imagiológicas foram na sua maioria visualizadas em imagens de RM, após o tratamento de radiocirurgia, principalmente em ponderação T2 ou T1.

3.3.4. Metodologia Estatística

Inicialmente, todas as variáveis foram analisadas descritivamente. Para as variáveis quantitativas, a análise foi realizada com a observação dos valores máximos, mínimos, cálculo da média e desvio-padrão. Para as variáveis qualitativas foram calculadas as frequências absolutas e relativas.

No que diz respeito à metodologia estatística aplicada, e de modo a identificar a(s) variável(s) mais relevantes estatisticamente, para desenvolver um *outcome* mais desfavorável pós-radiocirurgia, foi aplicada a Análise Discriminante, isto é, através deste teste é permitido discriminar significativamente as diferentes variáveis em estudo. Para além disso, foi possível, através deste mesmo teste estatístico conhecer quais as principais complicações decorrentes dessa variável.

De modo a perceber se quer a ocorrência de complicações, ou o *outcome* excelente eram ou não independente das variáveis em estudo (localização, dose, score Pollock-Flickinger e V12Gy) recorreu-se ao Teste Exacto de Fisher.

O coeficiente de correlação de Bravais-Pearson, ou simplesmente coeficiente de Pearson ($-1 \leq \rho \leq 1$), foi utilizado para medir a intensidade e a direcção da associação de tipo linear, entre duas variáveis quantitativas, como é o caso da dose prescrita e o volume.

Todas as análises foram efectuadas com um $\alpha=0.05$, com o software PASW Statistics® (v. 18; SPSS Inc, Chicago, IL).

4. Resultados

4.1. Descrição e Análise do Outcome e regressão Imagiológica

No que respeita aos resultados do tratamento por radiocirurgia, verificou-se que ocorreu uma oclusão completa da MAV em 32 (54.2%) dos pacientes, dos quais 20 (33.9%) não desenvolveram qualquer déficit neurológico ou complicação, apresentando assim um outcome excelente. Este facto torna possível a confirmação do sucesso desta terapêutica, uma vez que mais de metade da amostra apresentou uma cura total, sempre confirmada por exames de imagem (RM/TC e Angiografia) – Ilustração 9 e 10.

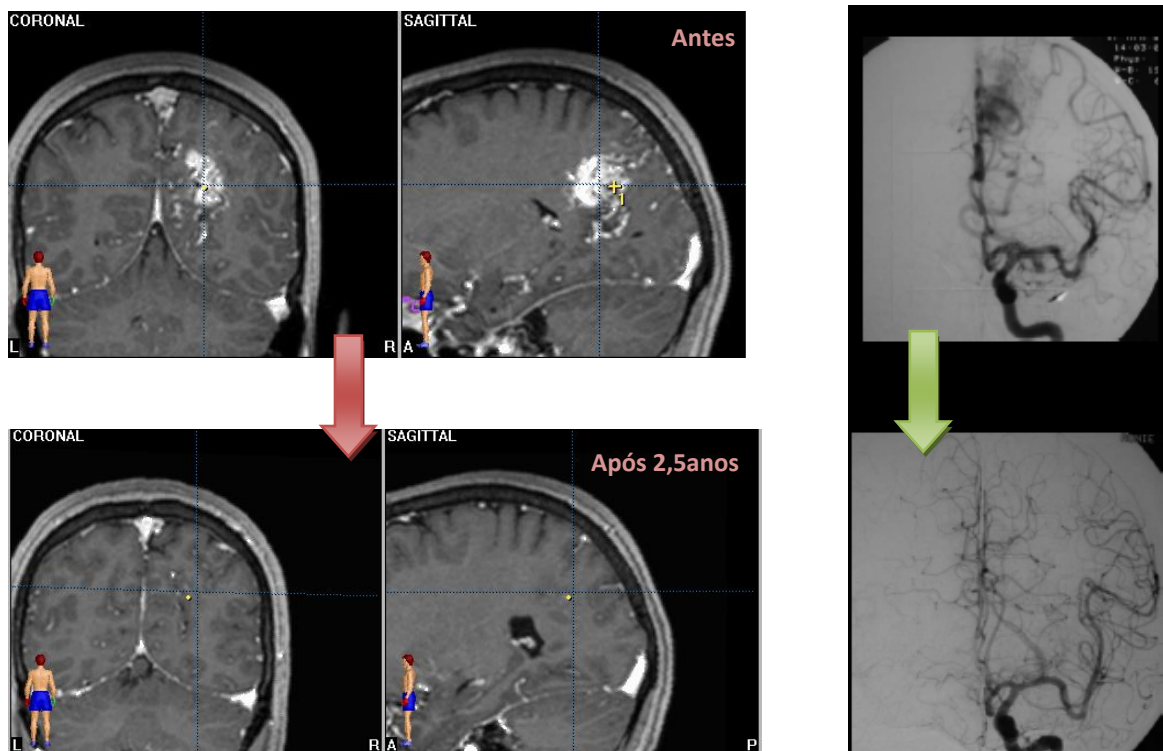


Ilustração 9 – Imagem de RM reveladora do sucesso do tratamento

Ilustração 10 - Comprovação da oclusão da MAV por Angiografia

É ainda de ressaltar que dos 32 doentes que apresentaram uma obliteração completa da MAV, apenas 3 (5%) desenvolveram complicações major e permanentes que perturbaram a sua rotina diária.

Já a obliteração incompleta das MAV's esteve presente nos restantes 27 doentes (45.8%), sendo que em 23 (38.3%) deles não houve igualmente o desenvolvimento de novos défices neurológicos *major* ou outras complicações que afectassem a qualidade de vida do doente. Deste modo, apenas 4 doentes (6.7%), com obliteração parcial da MAV manifestaram novos défices neurológicos *major*.

É de notar que 1 (1.7%) dos doentes da amostra em estudo perdeu-se no follow-up, não sendo possível efectuar a respectiva avaliação do sucesso ou insucesso do tratamento.

Os resultados ao nível do outcome atingido na amostra em estudo aparecem representados na tabela seguinte – Tabela 10.

Tabela 10 – Distribuição dos doentes (n=60) quanto aos resultados da radiocirurgia, ao nível do *outcome* terapêutico obtido

Outcome	Frequência Absoluta (n=60)	%	% Cumulativa válida (n=59)
Excelente	20	33.3%	33.9%
Bom	9	15%	49.2%
Razoável	3	5%	54.2%
Sem Alterações	23	38.3%	93.2%
Pobre	4	6.7%	100%
<i>"Missing"</i>	1	1.7%	-

Quanto à regressão imagiológica observada durante o período de *follow-up* dos doentes em estudo, a tabela abaixo mencionada - tabela 11 - reporta os resultados obtidos mediante a observação das alterações imagiológicas na MAV tratada. Estas alterações tentam demonstrar a real diferença entre a obliteração completa ou incompleta da lesão.

Tabela 11- Distribuição dos doentes (n=60) quanto aos resultados da radiocirurgia, ao nível da regressão imagiológica obtida

Nível	Frequência Absoluta (n)	% Válida	% Cumulativa válida (n=59)
1	2	3.4%	3.4%
2	19	32.2%	35.6%
3	6	10.2%	45.8%
4	32	54.2%	100%

Deste modo é possível certificar, imagiologicamente, que 32 (54.2%) doentes apresentaram uma exclusão completa da MAV e que 6 doentes (10.2%) apresentavam apenas sinais indirectos de patência vascular, não estando presente qualquer evidência de *nidus* malformativo.

Apenas 2 doentes (3.4%), não tiveram qualquer alteração imagiológica na MAV tratada. É também de destacar que os restantes 19 doentes (32.2%) apresentaram uma redução significativa do volume do *nidus*, o que revela igualmente um efeito terapêutico positivo desta técnica.

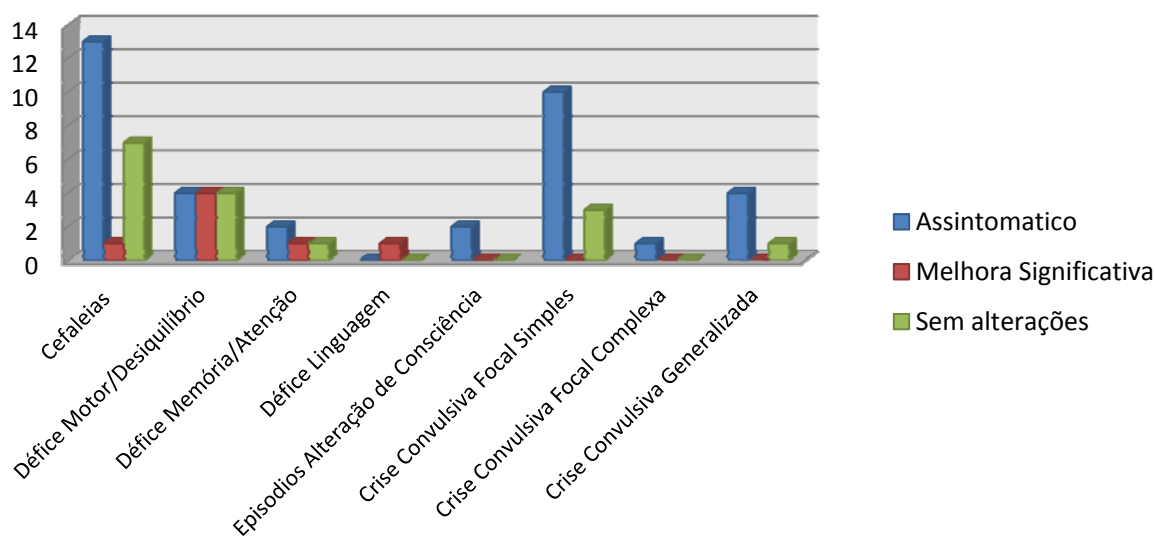
O período de tempo decorrido até à instalação de alterações nos exames de imagem que demonstraram a completa obliteração da MAV variou de 6 meses a 42,5 meses (3,5 anos). O que faz com que o tempo médio (\bar{x}) para a obliteração da MAV, registado nos doentes que apresentaram outcome excelente, bom ou razoável (n=32) foi de 1,9 anos (desvio-padrão (σ) = 9,5 meses).

4.2. Evolução do quadro neurológico inicial da amostra

Paralelamente aos resultados obtidos, é possível igualmente averiguar como evoluiu a nível neurológico, a situação clínica dos doentes no que respeita à sua sintomatologia inicial, isto é, se com a execução do tratamento também os sintomas decorrentes da lesão foram atenuados ou extinguidos. Este factor, em adição aos resultados anteriormente descritos reforça o resultado terapêutico efectivo da Radiocirurgia no tratamento e controlo de MAVs.

Assim, como se pode observar no gráfico seguinte - Gráfico2 – a grande maioria dos doentes (60%) ficou completamente assintomático comparativamente à sua sintomatologia inicial, imediatamente antes do tratamento de radiocirurgia. A melhora significativa ocorreu em 7 dos doentes (11.7%), e apenas 16 dos doentes (26.7%) não tiveram qualquer alteração relativamente aos sintomas iniciais.

Gráfico 2- Gráfico representativo da evolução da sintomatologia inicial dos doentes, após o tratamento de radiocirurgia



De entre os doentes que apresentaram uma melhoria significativa, é de destacar os doentes que apresentavam déficit motor. Assim os 4 doentes demonstraram uma recuperação progressiva, ao longo dos 2 anos de follow-up – 1 deles melhorou bastante da hemiparésia, outros 2 revelaram uma redução do desiquilíbrio e o último referiu uma diminuição da dor e distonia do membro superior esquerdo. Já os restantes 3 doentes apresentaram uma melhoria considerável ao nível do déficit de linguagem, memória e atenção e de cefaleias.

Na tabela seguinte é possível observar de forma mais detalhada todas as alterações observadas na amostra relativa à melhoria sintomática, principalmente a nível do seu histórico neurológico inicial – tabela 12.

Tabela 12 – Descrição das alterações observadas na amostra em estudo, ao nível do histórico neurológico inicial

Histórico Neurológico Inicial	Pré Tratamento	Pós - Radiocirurgia		
	N	Assintomático	Melhora Significativa	Sem alterações
Cefaleias	21	13 (21.6%)	1 (1.7%)	7 (11.7%)
Défice Motor/Desequilíbrio	12	4 (6.7%)	4 (6.7%)	4 (6.7%)
Défice de Memória e atenção	4	2 (3.3%)	1 (1.7%)	1 (1.7%)
Défice de Linguagem	1	0	1 (1.7%)	0
Episódios de Alteração Consciência	2	2 (3.3%)	0	0
Crise Convulsiva Focal Simples	13	10 (16.7%)	0	3 (5%)
Crise Convulsiva Focal Complexa	1	1 (1.7%)	0	0
Crise Convulsiva Generalizada	5	4 (6.7%)	0	1 (1.7%)
<i>Missing</i>	1			
Totais		36 (60%)	7 (11.7%)	16 (26.7%)

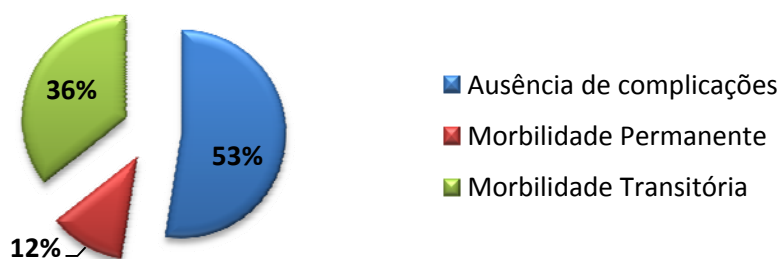
Desta forma é possível perceber que grande parte da amostra (71.7%) obteve resultados bastante positivos no que respeita à extinção ou atenuação dos sintomas oriundos da MAV.

4.3. Descrição e Análise de Complicações

No que respeita à presença de morbilidade resultante do tratamento de radiocirurgia, é possível destacar que 31 (52.5%) dos doentes em estudo não apresentaram qualquer tipo de complicação decorrente do mesmo. Para além de que outros 21 (35.6%) desenvolveram apenas uma morbilidade transitória, que acabaram por recuperar completamente até ao final do período de *follow-up*. Assim é possível afirmar que 52 dos doentes em estudo (88%) não tiveram qualquer complicação ou défice que afectasse a sua vida quotidiana e que por sua vez encaminhasse a um declínio funcional do doente.

No entanto, após a radiocirurgia, a morbilidade permanente surgiu em 7 doentes (11.9%). Esta foi comprovada através de alterações clínicas no exame físico ou de imagem (TC ou RM), que se traduziram num novo défice neurológico major, ao longo do período de *follow-up*. Os valores apresentados podem ser observados no gráfico seguinte – gráfico 3.

Gráfico 3 – Distribuição da morbidade decorrente do tratamento, na amostra em estudo



Deste modo, é possível discriminar e enumerar quais as complicações/morbilidade presente na amostra em estudo, após o tratamento de radiocirurgia – Tabela 13.

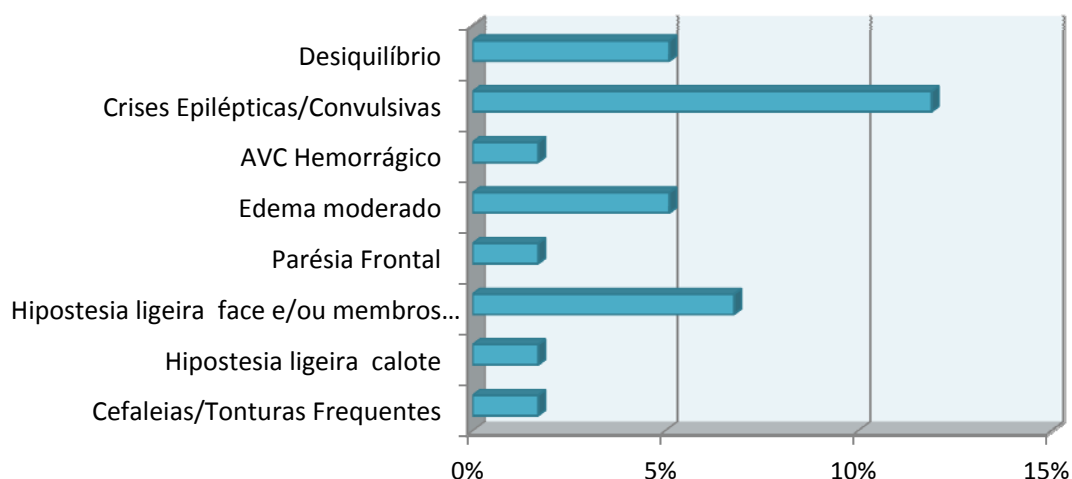
Tabela 13- Distribuição e caracterização do tipo de complicações transitórias ou permanentes presentes na amostra (N=59)

Tipo de Complicações	Morbilidade Transitória	Morbilidade Permanente	%Válida
	Freq. Absoluta (N)	Freq. Absoluta (N)	
Sem complicações	31		52.5%
Hipostesia ligeira	6	-	10.2%
Cefaleias/tonturas	1	-	1.7%
Edema	3	-	5.1%
Ataxia/desquilíbrio	3	3	10.2%
Hemiparésia	-	3	5.1%
Hemorragia	1	-	1.7%
Epilepsia/Convulsões	7	-	11.9%
Disfasia	-	1	1.7%
Total Parcial	21 (35.6%)	7 (11.9%)	
"Missing"	1		1.7%

Assim, começando pela morbilidade transitória - Gráfico 4 -, que compõe 35.6% da amostra é de realçar que o efeito mais comum correspondeu à presença de convulsões/epilepsia em 7 doentes (11.9%), seguida da hipostesia que surgiu em 6 doentes (10.2%), sendo a localização mais frequente a face e/ou membros (6.78%). Os restantes aparecem distribuídos maioritariamente entre a presença de edema moderado

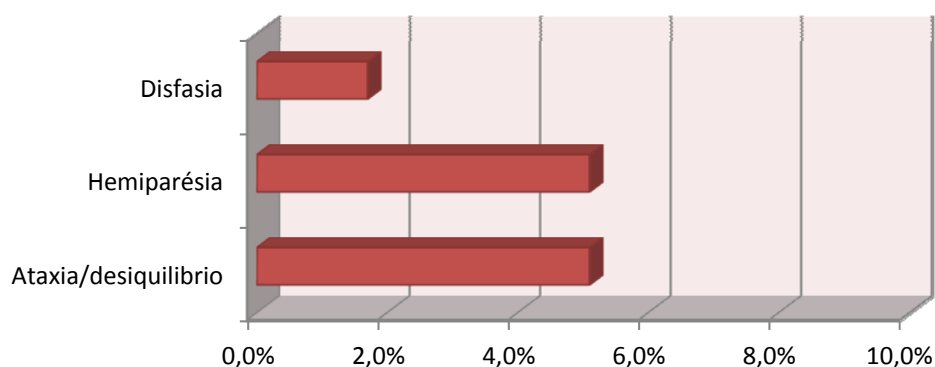
acompanhado de cefaleias e vômitos (3 doentes - 5.1%) e a presença de desequilíbrio (3 doentes – 5.1%). Os restantes achados dizem respeito a casos pontuais.

Gráfico 4 – Caracterização da morbilidade transitória e distribuição na amostra em estudo



Já a morbilidade permanente, que compõe o número mais reduzido de doentes -7 -, destaca-se principalmente ao nível do aparecimento, em número igual (3 doentes – 5.1%), de ataxia e/ou desequilíbrio e de hemiparésia. O último doente (1.7%) que apresentou morbilidade permanente após o tratamento revelou défice de linguagem (disfasia). Estes achados estatísticos, aparecem expostos no gráfico seguinte – gráfico 5.

Gráfico 5 - Caracterização da morbilidade permanente e distribuição na amostra em estudo



É ainda importante realçar que tanto o caso único de disfasia como um dos casos de hemiparésia se devera ao aparecimento de uma extensa radionecrose, perfazendo deste modo um total de 2 casos de radionecrose na amostra em estudo (3.4%).

No que respeita ao tempo decorrido após o tratamento de radiocirurgia até ao aparecimento de complicações, quer transitórias como permanentes, este aparece discriminado na tabela seguinte – Tabela 14.

Tabela 14 – Descrição do tempo (dias) para aparecimento de complicações na amostra em estudo

	N	Mínimo	Máximo	Média (\bar{x})	Desvio Padrão (σ)
Morbilidade Transitória	21	14	1095	188	239
Morbilidade Permanente	7	30	730	229	229

Pelo que se pode observar, a morbilidade transitória surgiu em média, 6,2 meses após o tratamento (Mín. =14 dias; Máx. =1,5 anos). Já a morbilidade permanente surgiu em média após 7,6 meses, oscilando entre 30 dias e 2anos.

É de notar que o aparecimento de uma crise epiléptica/convulsiva foi o tipo de morbilidade transitória que mais cedo surgiu (após 14 dias), em contraste com a morbilidade permanente em que se destaca o desequilíbrio, que surgiu pela primeira vez num doente 30 dias após o tratamento de radiocirurgia.

5. Discussão de Resultados

5.1. Análise das variáveis do planeamento

Com o objectivo primário de avaliar a relação existente entre os diferentes parâmetros do tratamento de radiocirurgia e o risco de aparecimento de sequelas neurológicas temporárias e/ou permanentes como consequência do mesmo, procedeu-se à Análise Discriminante e ao Teste Exacto de Fisher, através do software PASW Statistics® (v. 18; SPSS Inc, Chicago, IL).

Assim, de entre os diversos parâmetros inerentes ao planeamento do tratamento destacam-se: a dose prescrita, o volume e localização da MAV, o volume cerebral são que recebe dose 10-12Gy assim como o Índice de Pollock-Flickinger e o grau de Spetzler-Martin. Será então possível averiguar se algum destes parâmetros será mais relevante estatisticamente para o sucesso do tratamento ou pelo desenvolvimento de complicações.

5.1.1. Importância das variáveis no desenvolvimento de complicações

Deste modo, todas as variáveis quantitativas foram devidamente analisadas estatisticamente, recorrendo à Análise Discriminante. Os resultados aparecem descritos na tabela abaixo enunciada – Tabela 15.

Tabela 15 – Resultados da análise discriminante, para as variáveis quantitativas, no que respeita à sua significância (*p value*) para a ocorrência de complicações, na amostra em estudo

Variável	Teste <i>M</i> de Box	Wilks' Lambda (λ)	<i>P value</i>
Dose Prescrita	0.050	0.860	0.002
Volume MAV		0.986	0.489
V10Gy		0.998	0.962
V12Gy		0.824	0.001
Índice Pollock-Flickinger		0.993	0.627

A análise discriminante “stepwise” com o método de λ de Wilks foi utilizada para identificar qual ou quais das variáveis quantitativas sob estudo, permitem discriminar

significativamente os 2 grupos de doentes (A- Doentes sem complicações; B- doentes com complicações). Os pressupostos da normalidade e homogeneidade das matrizes de variâncias-covariâncias de cada grupo foram testados, respectivamente, com o teste Shapiro-Wilk e o teste M de Box. É de notar que o p value deverá ser comparado com $\alpha/5$ ($p \leq \alpha/5 = 0.01$) uma vez que temos 5 variáveis em estudo.

Assim pode-se extrair desta análise que as variáveis com maior poder discriminante, isto é, mais significativas na ocorrência de complicações são: a dose prescrita ($p=0.002$) e o Volume de tecido são que recebe dose $\geq 12\text{Gy}$ ($p=0.001$). É possível então dizer que estas funções discriminam significativamente os dois grupos.

Quanto às variáveis qualitativas, como é o caso da localização da MAV e o grau de Spetzler-Martin, estas foram avaliadas de acordo com o teste de Fisher. Com a aplicação deste teste é pretendido testar igualmente, se existem diferenças na incidência de complicações após o tratamento, mediante a localização da MAV ou do respectivo grau de Spetzler-Martin. As hipóteses são:

$\left\{ \begin{array}{l} H_0 = \text{Incidência de complicações é independente da localização MAV} \\ \text{vs.} \\ H_1 = \text{Incidência de complicações é dependente da localização da MAV} \end{array} \right.$

$\left\{ \begin{array}{l} H_0 = \text{Incidência de complicações é independente do grau da MAV} \\ \text{vs.} \\ H_1 = \text{Incidência de complicações é dependente do grau da MAV} \end{array} \right.$

Os resultados obtidos aparecem descritos na tabela seguinte.

Tabela 16 – Resultados do Teste de Fisher, para as variáveis qualitativas, quanto à sua significância estatística (p value) para o desenvolvimento de complicações

Variável	Pearson Chi-square (p value)	Likelihood Ratio
Localização	0.026	0.007
Grau Spetzler-Martin	0.297	0.252

Do “output” anterior é possível verificar que sendo $\rho=0.026$, rejeitamos H_0 , isto é, rejeitamos a hipótese de que a incidência de complicações é independente da localização da MAV. Isto quer dizer que é igualmente possível afirmar que existem diferenças significativas ao nível da incidência de complicações, entre os diferentes grupos de populações que correspondem às várias localizações da MAV presentes na amostra.

Em contraste, no que respeita ao grau de Spetzler-Martin, devido ao facto de que $\rho=0.297$, não rejeitamos a hipótese de que a incidência de complicações é independente do grau de classificação da MAV.

5.1.2 Importância das variáveis no sucesso terapêutico

Os mesmos testes estatísticos foram aplicados na análise destas variáveis, mas com o objectivo de perceber a sua relevância no sucesso do tratamento, isto é, qual ou quais destas variáveis serão estatisticamente significativas para a obtenção de um outcome excelente que se traduz na obliteração completa da MAV.

Os resultados obtidos, ao nível das variáveis quantitativas (Dose prescrita; Volume da MAV; o volume cerebral são que recebe dose 10-12Gy; e o Índice de Pollock-Flickinger) aparecem enunciados na tabela seguinte.

Tabela 17 – Resultados da análise discriminante, para as variáveis quantitativas, no que respeita à sua significância (p value) para a obliteração completa da MAV, na amostra em estudo

Variável	Teste M de Box	Wilks' Lambda (λ)	P value
Dose Prescrita	0.07	0.993	0.534
Volume MAV		0.842	0.006
V10Gy		0.934	0.049
V12Gy		0.932	0.047
Índice Pollock-Flickinger		0.861	0.01

Os pressupostos da normalidade e homogeneidade das matrizes de variâncias-covariâncias de cada grupo foram testados, respectivamente, com o teste Shapiro-Wilk e o

teste M de Box. É de notar que o p value deverá ser novamente comparado com $\alpha/5$ ($p \leq \alpha/5 = 0.01$) uma vez que temos 5 variáveis em estudo.

Assim pode-se extrair desta análise que as variáveis com maior poder discriminante, isto é, mais significativas para obter uma obliteração completa da MAV são: o volume da MAV ($p=0.006$) e o Índice de Pollock-Flickinger ($p=0.01$).

Já as variáveis qualitativas, como é o caso da localização da MAV e o grau de Spetzler-Martin, foram avaliadas novamente através da aplicação do teste de Fisher. Com a aplicação deste teste é pretendido testar igualmente, se existem diferenças no sucesso terapêutico, mediante a localização da MAV ou do respectivo grau de Spetzler-Martin. As hipóteses são:

$\left\{ \begin{array}{l} H_0 = \text{O sucesso do tratamento é independente da localização MAV} \\ \text{vs.} \\ H_1 = \text{O sucesso do tratamento é dependente da localização da MAV} \end{array} \right.$

$\left\{ \begin{array}{l} H_0 = \text{O sucesso do tratamento é independente do grau da MAV} \\ \text{vs.} \\ H_1 = \text{O sucesso do tratamento é dependente do grau da MAV} \end{array} \right.$

Os resultados obtidos aparecem descritos na tabela seguinte.

Tabela 18 – Resultados do Teste de Fisher, para as variáveis qualitativas, quanto à sua significância estatística (p value) para a obliteração completa da MAV

Variável	Pearson Chi-square (p value)	Likelihood Ratio
Localização	0.213	0.097
Grau Spetzler-Martin	0.342	0.213

Pelo que se pode extrair deste teste, é possível afirmar que para ambas as variáveis que apresentam $p \geq 0.05$, não rejeitamos H_0 , ou seja, o outcome atingido é independente tanto da localização como o grau da MAV.

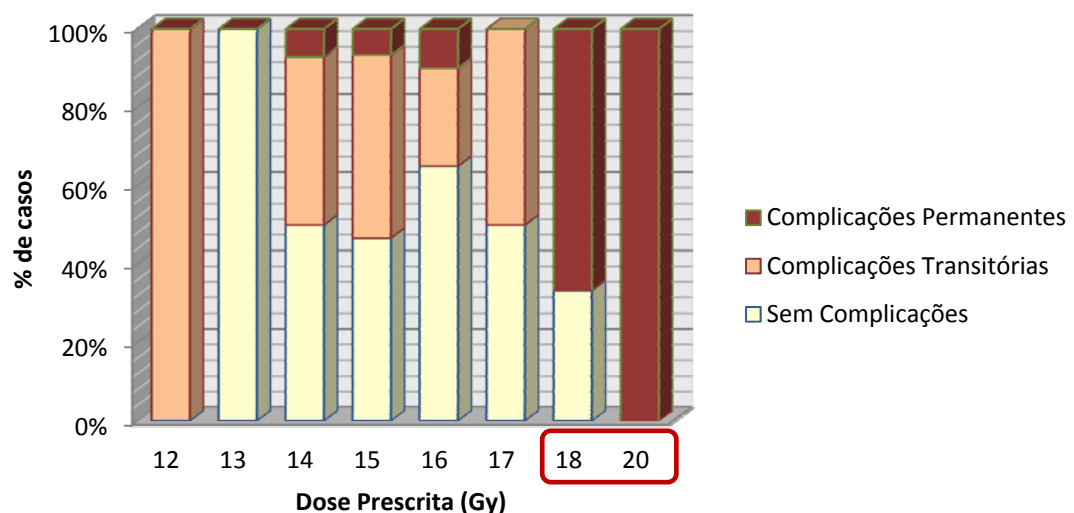
5.2. Avaliação das Variáveis Significativas

5.2.1. Dose Prescrita

Pelo que foi possível constatar da análise estatística previamente efectuada, a dose administrada no tratamento de radiocirurgia é um factor significativo no que respeita ao aparecimento de complicações decorrentes do mesmo.

Assim, o gráfico seguinte - Gráfico 6 - apresenta de forma clara a relação existente entre a presença de complicações, quer transitórias como permanentes, com a dose administrada.

Gráfico 6 – Gráfico demonstrativo da relação existente entre a dose prescrita e a presença de complicações



Do que se pode extrair deste gráfico é notório que a presença de complicações se vai acentuando à medida que a dose prescrita aumenta. Este facto é mais evidente, nomeadamente ao nível da morbilidade permanente, especialmente a partir dos 18Gy, no qual se obteve 67% de complicações. Já ao prescrever 20Gy, foi possível constatar que todos os pacientes apresentaram complicações permanentes (100%). É de notar que o aumento da dose prescrita para os valores de 18-20Gy revelou 2 casos de aparecimento de

radionecrose que se traduziram numa hemiparésia e numa situação de disfasia permanentes.

No que respeita à morbilidade transitória, esta esteve presente em quase todos os valores de dose prescrita, à excepção dos 18-20Gy, oscilando entre os (25%-100%) o que denota que a maioria das prescrições apresenta quase sempre uma componente de complicações, mas que são na sua maioria transitórias e que por isso não afectam a qualidade de vida ou rotina diária do doente.

É ainda importante referir que a ausência de complicações esteve maioritariamente presente nas prescrições de dose de 13Gy a 17Gy (média (\bar{x}) =15.34Gy).

Revela-se deste modo imprescindível a existência de um balanço prévio entre a dose a administrar e o risco, isto é, qual a dose necessária para a obliteração completa da MAV e o risco de poder desenvolver complicações permanentes, induzidas pela radiação.

Os valores absolutos e relativos, da relação Dose vs complicações aparecem discriminados na tabela seguinte – Tabela 19.

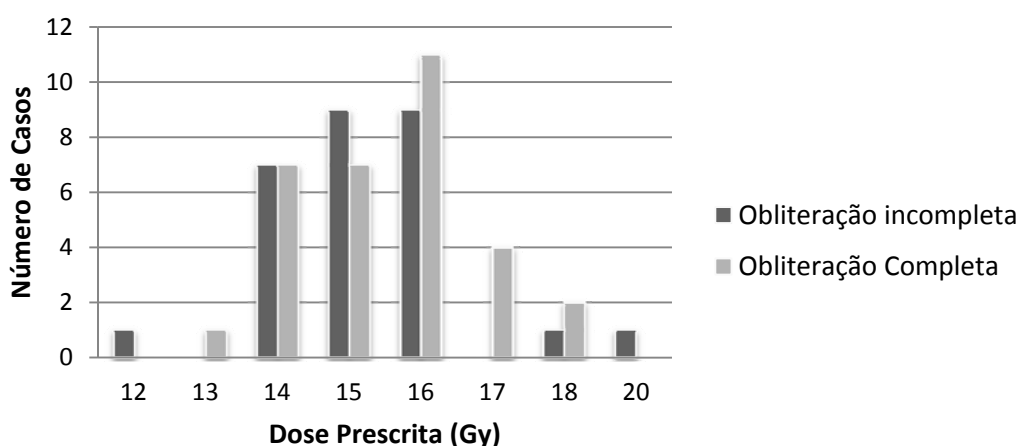
Tabela 19 – Tabela discriminativa da relação existente entre Dose Prescrita vs Presença de Complicações

Dose Prescrita (Gy)	Presença de Complicações		Ausência Complicações
	Morb. Transitória	Morb. Permanente	
12	1 (100%)	0	0
13	0	0	1 (100%)
14	6 (42.9%)	1 (7.1%)	7 (50%)
15	7 (46.7%)	1 (6.7%)	7 (46.7%)
16	5 (25%)	2 (10%)	13 (65%)
17	2 (50%)	0 (0%)	2 (50%)
18	0	2 (67%)	1 (33%)
20	0	1 (100%)	0
Total Parcial	21 (35.6%)	7 (11.9%)	31 (52.5%)

No entanto, e apesar da forte ligação da dose prescrita com a presença de complicações, o mesmo não se obteve com a obliteração completa da MAV. É claro que o efeito curativo não dependerá apenas de um factor, isto é, será uma associação entre o volume da MAV, a sua localização e dose prescrita, que poderão ditar o sucesso ou insucesso do tratamento de Radiocirurgia.

Assim, o Gráfico 7, demonstra a relação existente na amostra em estudo, entre a dose prescrita e o número de casos em que ocorreu a oclusão completa/incompleta da MAV.

Gráfico 7 - Gráfico demonstrativo da relação existente entre a dose prescrita e a obliteração completa/incompleta da MAV



O que se pode afirmar ao analisar este gráfico é que de facto não existe uma relação linear entre a dose prescrita e a obliteração completa da MAV. O que se pode realçar é que a obliteração completa apresentou maior expressão na dose prescrita de 14Gy-17Gy, mas esteve presente em doses que oscilaram entre 13-18Gy (média (\bar{x}) =15.5Gy), no entanto o aumento da dose prescrita não reflectiu o aumento do número de casos de sucesso, como se pode verificar ao prescrever 18 ou 20Gy. Importa notar que estes resultados se referem a um tempo de “follow-up” de 2 anos. Eventualmente um controlo mais tardio (3 anos ou mais) poderá modificar estes dados.

É possível ainda constatar que a dose administrada de 12Gy parece insuficiente para o sucesso do tratamento, uma vez que o único caso tratado não revelou a oclusão completa da MAV.

5.2.2. Volume de Tecido são que recebe doses ≥ 10 -12Gy

No que respeita ao volume de tecido são que recebe doses iguais ou superiores a 10-12Gy, foi possível constatar que apenas a variável V12Gy apresenta uma importância significativa no desenvolvimento de complicações decorrentes da radiocirurgia.

Este facto é compreensível, uma vez que este parâmetro é muitas das vezes influenciado pela dose total administrada, que como se verificou anteriormente é igualmente um factor determinante no desenvolvimento de complicações.

Assim, torna-se importante estabelecer quais os valores, em termos volumétricos, que na amostra em estudo determinaram uma maior frequência de complicações, principalmente permanentes.

As tabelas seguintes (Tabela 20 e 21) apresentam de forma detalhada os resultados obtidos na amostra em estudo, a nível do V10Gy e V12Gy, respectivamente, no que respeita à sua relação com a presença de complicações, nomeadamente com as permanentes.

Tabela 20 – Distribuição da presença de complicações, em função dos diferentes volumes de tecido são que recebe dose ≥ 10 Gy

Range V10 (cc)	Presença de Complicações		Complicações Permanentes
	Sem Complicações	Com Complicações	
0 a 5	7 (70%)	3 (30%)	0
5,1 a 10	4 (57,1%)	3 (42,9%)	1 (14,3%)
10,1 a 15	1 (25%)	3 (75%)	0
15,1 a 20	4 (57,1%)	3 (42,9%)	2 (28,6%)
20,1 a 25	1 (12,5%)	7 (87,5%)	2 (25%)
25,1 a 30	1 (33,3%)	2 (66,7%)	0
30,1 a 40	8 (88,9%)	1 (11,1%)	1 (11,1%)
40,1 a 50	4 (66,7%)	2 (33,3%)	1 (16,7%)
50,1 a 60	1 (20%)	4 (80%)	0

Do que se pode verificar da análise da tabela anterior é possível constatar que de facto existem volumes de tecido são irradiados com doses ≥ 10 Gy que denotam maior

impacto no desenvolvimento de complicações, no entanto estes não têm uma relação de probabilidade crescente, isto é, não se pode afirmar que quanto maior este volume, maior a possibilidade de vir a desenvolver complicações. Por isso, as razões para o aparecimento destas complicações nestes grupos não contíguos de volumes devem ter em causa outros mecanismos, como o volume da MAV tratada e a sua irregularidade, assim como a localização irradiada. Esta relação será posteriormente analisada nos capítulos 5.2.3 e 5.2.4, respectivamente.

Deste modo posso atestar que do intervalo de valores estudados, os volumes de tecido são que receberam 10Gy e que interferem predominantemente no desenvolvimento de complicações são: 20.1-25cc e 50.1-60cc, no entanto, estes não traduzem o maior número de complicações permanentes. Comparativamente aos restantes intervalos, estes revelaram um acréscimo do número de casos de complicações que os diferencia das restantes, nomeadamente 87.5% dos casos (n=7) que receberam dose ≥ 10 Gy em volumes entre 20.1-25cc apresentaram complicações, dos quais 2 (25%) doentes revelaram complicações permanentes. Já o último intervalo (50.1 e 60cc), evidenciou 80% (n=4) dos casos com presença de complicações, apesar de nenhuma destas se traduzir numa complicação permanente.

É ainda importante referir que em todos os casos que se encontravam entre estes 2 intervalos, isto é, de 25cc a 50cc, e que não demonstraram um valor considerável de complicações, isso poderá dever-se a múltiplos outros parâmetros inerentes à lesão como é o caso do seu volume, localização, entre outros, e que também estes poderão interferir de forma significativa no desenrolar de complicações.

A tabela seguinte – tabela 21 – em semelhança à anterior, representa os resultados obtidos, no que respeita aos volumes de tecido são que recebem doses ≥ 12 Gy. É de realçar que os intervalos de volumes abaixo transcritos foram baseados num estudo de Flickinger e Kondziolka ²⁰, de 1998, no qual pretendiam analisar as sequelas neurológicas provenientes da radiocirurgia, em função da localização da lesão e do V12Gy.

Tabela 21 – Distribuição da presença de complicações, em função dos diferentes volumes de tecido são que recebe dose $\geq 12\text{Gy}$

Range V12 (cc)	Presença de Complicações		Complicações Permanentes
	Sem Complicações	Com Complicações	
0 a 3,9	9 (69.2%)	4 (30.7%)	0
4 a 7,9	4 (66.7%)	2 (33.3%)	1 (16.7%)
8 a 11,9	3 (50%)	3 (50%)	1 (16.67%)
12 a 15,9	6 (50%)	6 (50%)	2 (16.67%)
16 a 19,9	1 (20%)	4 (80%)	1 (20%)
20 a 40	8 (47%)	9 (52.9%)	2 (11.8%)

Em contraste à análise anterior, é possível verificar que a presença de complicações vai crescendo gradualmente à medida que os intervalos de volumes também aumentam, atingindo os valores mais altos nos últimos 2 intervalos – a partir de 16cc. No entanto, os volumes de tecido são irradiados com 12Gy e que desencadearam a presença de complicações, revelam ser inferiores aos volumes de tecido que recebe 10Gy. A par disto, também a ausência de complicações se faz sentir mais presente nos volumes de tecido são, menos irradiados.

Assim, os volumes de tecido normal que recebem 12Gy e que interferem predominantemente no desenvolvimento de complicações correspondem aos volumes acima dos 16cc. Os dois últimos intervalos estudados (16 a 19.9cc; e 20 a 40cc) revelaram então, um aumento súbito do número de casos em que a presença de complicações foi efectivamente mais elevada – 80% e 52.9%, respectivamente.

Deste modo, 80% dos doentes que receberam 12Gy em tecido são que oscila entre os 16 e 19.9cc, relataram a presença de complicações, dos quais 1 (20%) evidenciou uma complicação permanente. Já a partir dos 20cc, o número de casos em que surgiram complicações permanentes também foi superior, subindo para 2, revelando ser um dos grupos com maior frequência absoluta de complicações permanentes.

Já as MAVs centradas no primeiro intervalo (0 e 3.9cc), revelaram ser as mais seguras a nível de complicações (30.7%), revelando o maior número de casos em que a ausência de complicações foi privilegiada (69.2%), sendo o único intervalo sem denúncia de qualquer evento permanente (0%).

O facto de existirem no entanto outros intervalos em que a presença de complicações também não se possa desprezar (50%) poderá ter a ver como o facto da dose prescrita ter sido também mais elevada, por exemplo nos casos em que foi prescrito 17-18Gy, e que revelaram complicações.

Deste modo e tal como os autores Flickinger e Kondziolka, é possível reconhecer que o risco de desenvolvimento de complicações poderá ser depreendido em função do volume de tecido irradiado com doses ≥ 12 Gy. Para estes autores o volume a partir do qual se nota um acréscimo de complicações oscilará entre os 12cc e os 42cc. Na amostra em estudo poderei dizer que esta situação é agravada quando os volumes de tecido são que recebem 12Gy vão para além dos 16cc.

No entanto, e mais uma vez não é possível dizer que esta variável será única como preditiva das complicações decorrentes do tratamento, mas sim fará parte de um conjunto de variáveis, entre elas a dose prescrita e/ou a localização, que poderão conferir uma maior probabilidade de morbilidade, após o tratamento de radiocirurgia.

5.2.3. Volume da MAV

No que diz respeito ao volume da MAV irradiada, esta não apresentou grande poder discriminante relativamente à presença de complicações, facto este que é compreensível uma vez que o volume não poderá ser considerado isoladamente.

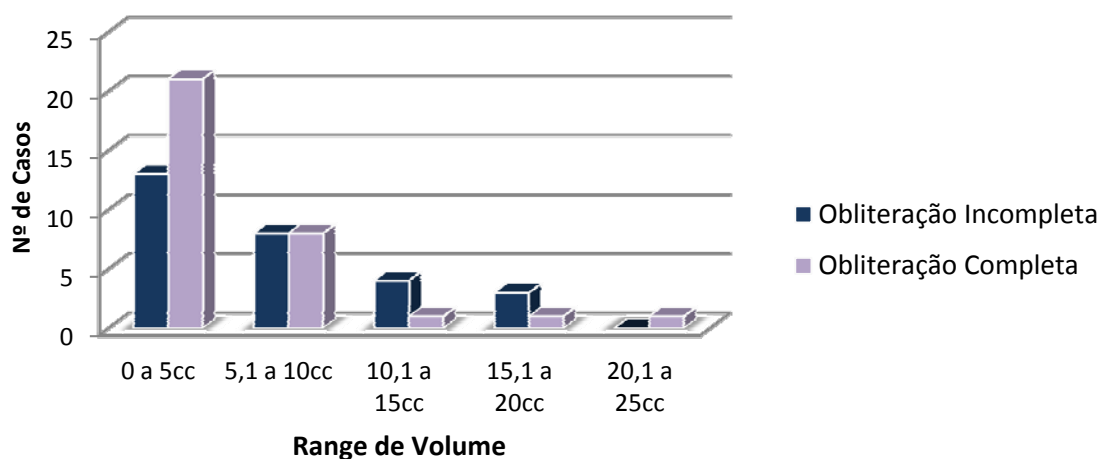
Este não apresenta, por exemplo, uma associação directa à sua regularidade. Quer isto dizer que um volume, apesar de ser reduzido, poderá ser bastante irregular o que faz com que dentro dos campos de irradiação esteja presente um volume considerável de tecido normal são, que será impossível excluir totalmente da irradiação e que por sua vez poderá

interferir nos efeitos que serão consequência da radiocirurgia. Assim, qualquer que seja o volume da MAV a tratar não se poderá afirmar com certeza que será ou não um factor preponderante no aparecimento de complicações, para além do facto de que a sua localização é igualmente um agente a considerar, assim como a dose prescrita.

Assim, provavelmente será mais importante que o volume da MAV, a sua regularidade e localização, sendo que o primeiro factor enunciado não foi objecto de estudo neste trabalho.

No entanto o volume da MAV provou ser de extrema importância no que respeita ao sucesso obtido pelo tratamento, isto é, poderá ditar a possibilidade de obliteração completa da lesão. Esta ocorrência aparece demonstrada no gráfico seguinte – Gráfico 8.

Gráfico 8 – Gráfico demonstrativo da relação existe entre o Volume da MAV e o sucesso terapêutico (Obliteração completa vs Incompleta)



Do que é possível extrair deste gráfico é notório que o número de casos de sucesso terapêutico ocorreu em volumes menores, isto é, que variam de 0cc a 10cc, sendo o tratamento ainda mais eficaz em volumes que não ultrapassam os 5cc (n=21; 62% dos casos). Nos doentes em que os volumes oscilaram entre os 5,1 e os 10cc, 50% dos casos (n=8) apresentaram uma obliteração completa da MAV. Estes valores de obliteração foram progressivamente reduzindo, passando nas classes seguintes (10.1 a 15cc e 15.1 a 20cc) para cerca de 20%.

Assim torna-se possível afirmar que em volumes reduzidos, ou seja, que não excedam os 5cc, a probabilidade de sucesso terapêutico é efectivamente mais elevada.

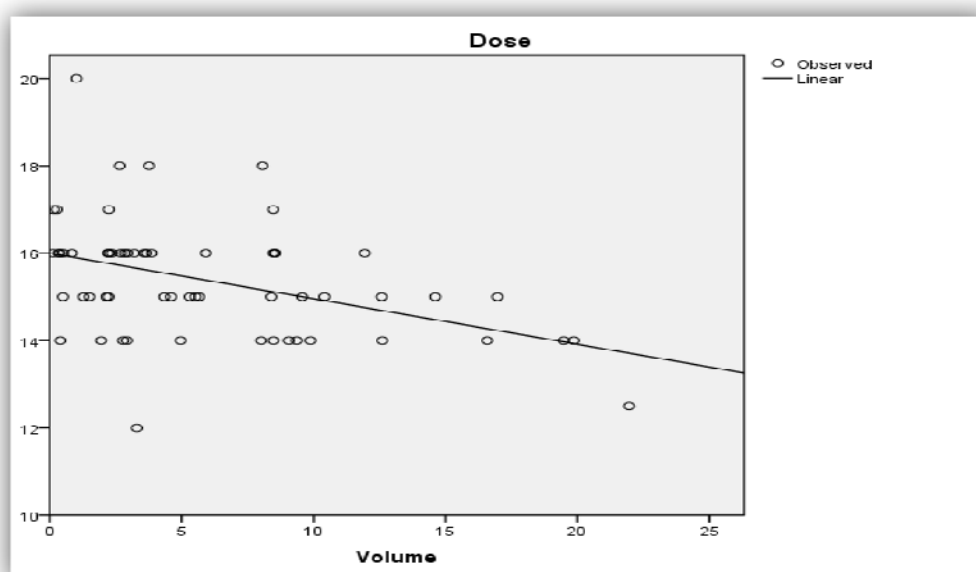
Para perceber a relação existente entre a dose prescrita e o volume da MAV, de acordo com a ocorrência ou não de obliteração, recorreu-se à aplicação do coeficiente de correlação de Bravais-Pearson. Através da aplicação deste coeficiente será possível medir a intensidade e direcção de associação de tipo linear entre estas duas variáveis. Os resultados do teste aparecem evidenciados na tabela seguinte – tabela 22.

Tabela 22 – Coeficiente de correlação de Pearson de acordo com a ocorrência ou não de obliteração completa da MAV

	Sem Oclusão da MAV	Com Oclusão Completa da MAV
r	-0.371	-0.445
pvalue	0.052	0.001

Do que se pode aferir, ocorreu uma correlação negativa e estatisticamente significativa entre o volume da MAV e a dose prescrita, nos doentes em que ocorreu obliteração completa da MAV, isto é, quanto maior o volume da MAV, menor a dose administrada e vice-versa. Este facto pode igualmente ser confirmado através do gráfico 9.

Gráfico 9 – Volume da MAV vs Dose prescrita, considerando a ocorrência de obliteração completa da MAV



5.2.4. Localização da MAV

Apesar de não apresentar poder discriminante no que concerne à obliteração da MAV, a localização da lesão a tratar, mediante a aplicação do Teste exacto de Fisher, revelou ser dos factores que maior significância apresenta no desenvolvimento de complicações decorrentes do tratamento de radiocirurgia.

A tabela seguinte – Tabela 23 – apresenta a distribuição dos doentes, em número absoluto e relativo (%), quanto à localização da MAV de acordo com a ocorrência de complicações e o seu grau de significância (ρ).

Tabela 23- Distribuição dos doentes, em número absoluto (n) e relativo (%), quanto à localização da MAV de acordo com a ocorrência, ou não, de complicações

Localização	Presença de Complicações		Morbilidade Permanente	P value *
	Não	Sim		
Frontal	12 (80%)	3 (20%) **	1 (6.67%)	0.465
Temporal	4 (36.4%)	7 (66.6%) **	2 (18.2%)	0.121
Parietal	5 (50%)	5 (50%) **	0	0.234
Occipital	1 (25%)	3 (75%) **	0	0.035
Cerebelo	0 (0%)	3 (100%) **	0	0.01
Tálamo/Gânglios Base	7 (77.8%)	2 (22.2%) **	2 (22.2%)	0.253
Intraventricular	1 (50%)	1 (50%) **	1 (50%)	0.210
Tronco Cerebral	1 (33.3%)	2 (66.7%) **	0 (0%)	0.09
Corpo Caloso	0 (0%)	2 (100%) **	1 (50%)	0.01

(*) Nível descritivo de probabilidade do “teste exacto de Fisher”

(**) Percentagem de ocorrência de complicações nos doentes com lesões de localização similar

Do que se pode extrair da tabela anterior, é que de facto se observou um maior número de presença de complicações em doentes que apresentavam lesões de localização occipital, cerebelosa ou no corpo caloso. Em MAV's localizadas quer no cerebelo como no corpo caloso todos os casos (100%) desenvolveram complicações decorrentes do tratamento, transformando-as nas mais significativas, tal como demonstrado pelo seu valor

de significância (p value). Já as MAV's do lobo occipital reflectiram complicações em 75% dos casos. No entanto não se registou nenhum caso de morbilidade permanente.

A região temporal e do tronco cerebral apresentaram igualmente um valor considerável de complicações (66.7%), no entanto estas traduziram-se num valor residual ou nulo de complicações permanentes, no caso temporal ou do tronco cerebral, respectivamente.

Ainda no que respeita à morbilidade permanente, é de realçar que 50% dos doentes com MAVs de localização intraventricular ou do corpo caloso, desenvolveram estas complicações. No caso da MAV intraventricular, esta incorreu numa hemiparésia, ao passo que a MAV do corpo caloso se traduziu num desequilíbrio permanente para o doente.

É ainda importante referir que apesar de o p value não ter sido revelador para a localização do tálamo e gânglios da base, o que é facto é que todos os casos de complicações se tornaram permanentes – uma situação de ataxia e outra de hemiparésia, sendo por isso uma área de extrema cautela aquando da sua irradiação.

As MAV's localizadas no lobo frontal, revelaram ser as que apresentam menos casos de complicações (20%), e por isso as menos problemáticas de irradiar.

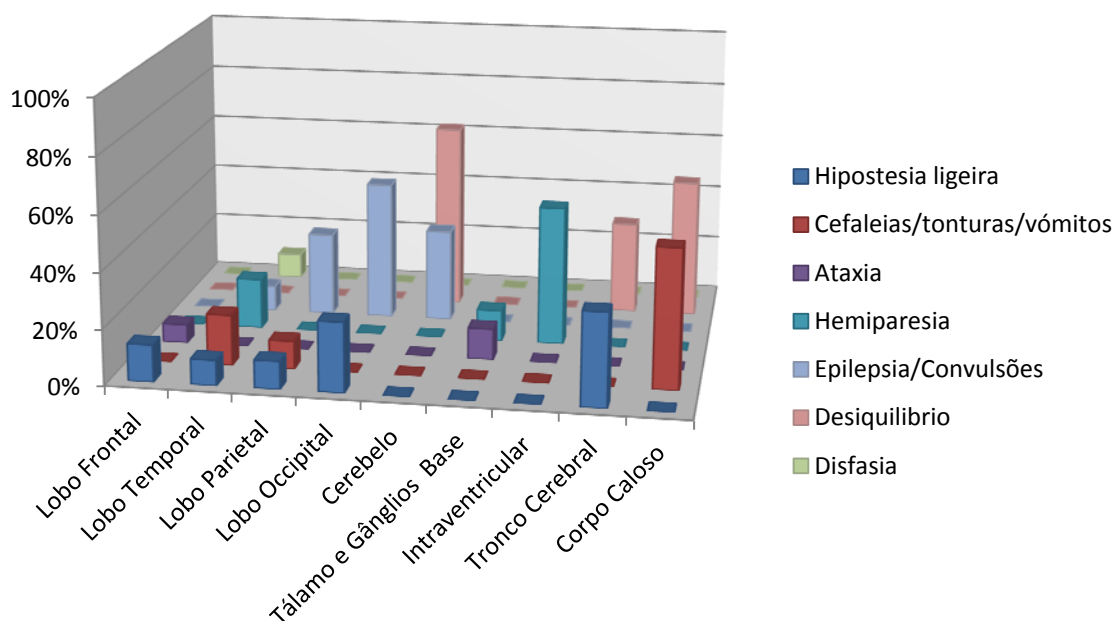
Recorrendo à análise discriminante, tive igualmente a possibilidade de apurar quais as complicações que estiveram mais presentes nas diferentes localizações. Assim como possibilitou-me cruzar essa mesma informação com o volume da MAV irradiado e a dose média prescrita.

Assim, tornou-se notório mais uma vez que as localizações que apresentaram maior frequência de complicações centraram-se nos lobos, occipital, temporal e parietal, bem como no cerebelo, no tronco cerebral e no Corpo Caloso.

O Gráfico seguinte – Gráfico 10 – representa a frequência relativa das diferentes complicações presentes, quer transitórias como permanentes, tendo em conta a localização irradiada.

É preciso notar que múltiplas lesões se estendem por mais que uma simples zona, pelo que estas distribuições podem representar essencialmente a localização predominante.

Gráfico 10 – Gráfico representativo da frequência relativa das diferentes complicações presentes, em função da localização tratada



Do cruzamento das 3 variáveis: localização, volume e dose prescrita, verificou-se que a ocorrência de crises epiléticas/convulsivas, mesmo que únicas, foi dos fenómenos mais frequentes, estando presente maioritariamente em lesões do lobo occipital (50%), cerebelo (33%) e lobo parietal (30%) seguido do lobo temporal (9%). Nestas situações a dose média prescrita ronda os 15Gy em volumes de 8cc. Já os fenómenos de desiquilíbrio/ataxia estiveram presentes em doentes cuja localização da MAV se centrava no cerebelo (66%), corpo caloso (50%), tronco cerebral (33%) ou tálamo/gânglios da base (11%), nos quais a dose prescrita foi igualmente de 15Gy.

O aparecimento de hemiparésia, como consequência do tratamento, mesmo que transitória, esteve presente na sua maioria em localizações intraventriculares (50%), seguida do lobo temporal (18%) e do tálamo/gânglios da base (11%), nas quais foram administradas a dose total de 18Gy em volumes que rondam os 6cc.

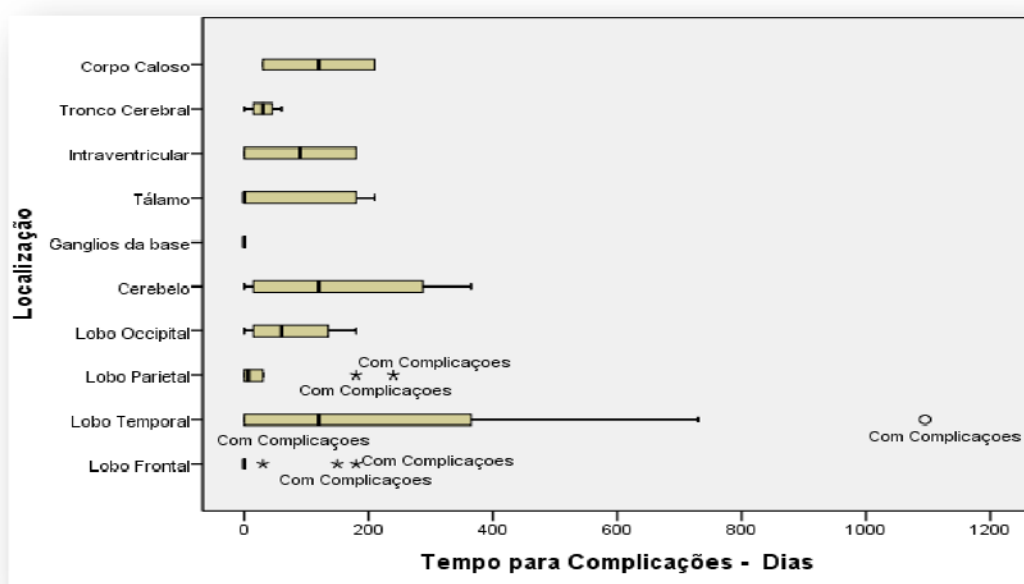
Nos casos relatados de cefaleias, tonturas ou vômitos, estes derivaram quase na sua totalidade de edemas severos a moderados, em localizações principalmente do corpo caloso (50%) ou do lobo temporal (18%).

É ainda de realçar que o único caso de disfasia esteve presente no lobo temporal (9%) como consequência de radionecrose, ao irradiar um volume de 3.8cc com 18Gy.

Por fim é possível ainda constatar que o aparecimento de hipostesia ligeira, foi um fenómeno transversal a quase todas as localizações, sendo no entanto mais frequente aquando da irradiação do tronco cerebral (33%)

No que respeita ao tempo para o desenvolvimento de complicações, este também flutua em função da localização irradiada. Assim sendo, e tal como demonstra o gráfico seguinte – Gráfico 11 - a região temporal representa a localização em que o tempo para se desenvolverem complicações é mais disperso, isto é, os valores oscilam entre 1 mês (30dias) e 3 anos (1095 dias). Já o tronco cerebral parece ser a localização onde mais rapidamente se instalam as complicações (Mín = 30dias; Max. =60dias; média (\bar{x}) =1.5 meses), seguido do lobo parietal (Mín = 14dias; Max. =180dias; média (\bar{x}) =3.3 meses).

Gráfico 11 – Gráfico representativo do tempo (dias) para o desenvolvimento de complicações, em função da localização irradiada



Deste modo e tendo em conta a amostra em estudo, as complicações decorrentes do tratamento de radiocirurgia, independentemente da sua natureza, surgiram em média após 198 dias, ou seja, 6.5 meses.

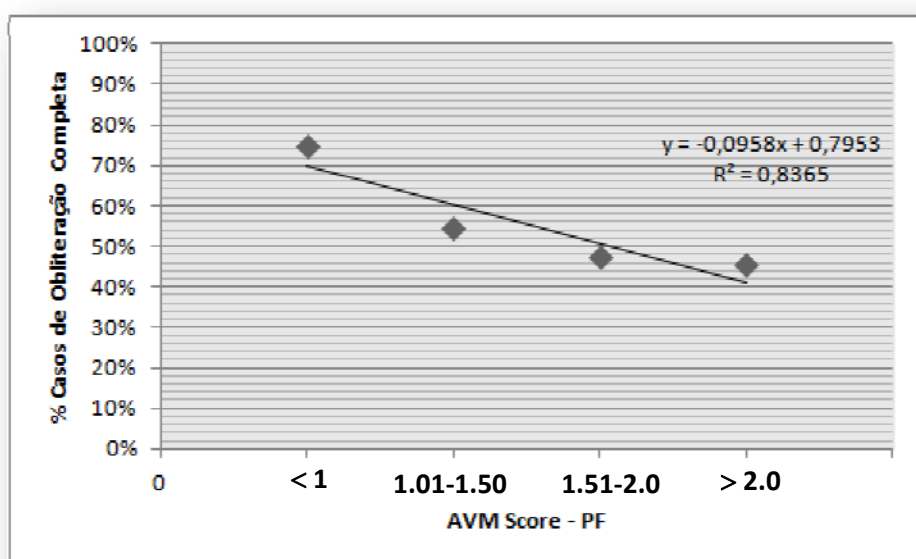
5.2.5. Índice de Pollock-Flickinger

Mediante a análise estatística, este revelou ser o último factor com poder discriminante e altamente significativo no que respeita ao sucesso terapêutico, isto é, à completa oclusão da MAV. Este facto foi deste modo, mais uma vez comprovado, tal como havia sido descrito em 2002 por Pollock e Flickinger, e posteriormente rectificado em 2008, pelos mesmos autores.

Assim e uma vez que a amostra em estudo apresenta um valor médio de índice de 1.58, segundo estes mesmos autores, a amostra declara uma probabilidade de cerca de 64% dos casos apresentarem um outcome excelente.

O gráfico seguinte – Gráfico 12 - mostra a relação existente entre a % de obliteração completa e o índice de Pollock-Flickinger, para a amostra em estudo.

Gráfico 12 – Gráfico demonstrativo da relação existente o Índice da MAV (Pollock-Flickinger AVM Score) e a frequência relativa (%) de casos que apresentaram uma obliteração completa da MAV.



Do que se pode extrair do gráfico é que de facto o sucesso do tratamento da radiocirurgia está correlacionado com o Índice de PF, para MAV's. Isto é, à medida que o Score aumenta, diminui a probabilidade de sucesso terapêutico, revelando-se desta forma um factor importante na melhor escolha de tratamento.

Mais concretamente, na amostra em estudo, a % de casos de obliteração completa mediante o índice de Pollock-Flickinger foi de 75%, 54.5%, 47.36% e 45%, para índices <1, de 1.01-1.5, de 1.51-2 e > 2, respectivamente.

Deste modo e através da amostra em estudo, esta classificação foi mais uma vez validada para tratamentos de radiocirurgia executados num acelerador linear, como uma das ferramentas preditivas do sucesso terapêutico, ou seja, da obliteração completa da MAV.

Fica desde já destacado o interesse da radiocirurgia, como técnica de tratamento de MAV's, pelo facto de existirem factores preditores do seu sucesso como sejam: o volume da lesão e o índice de Pollock-Flickinger.

5. Conclusões

Através desta tese de mestrado foi possível identificar quais os factores que têm um papel fundamental para o sucesso ou insucesso do tratamento de radiocirurgia em MAV's, percebendo o seu grau de importância num *outcome* terapêutico favorável ou desfavorável, bem como no desenrolar de complicações registadas após o mesmo.

Os resultados demonstraram mais uma vez a segurança e eficácia desta técnica de tratamento, uma vez que mais de metade da amostra em estudo (54.2%) revelou uma obliteração completa da MAV, em média após 1.9anos. Para além de que os restantes 45.8% revelaram uma obliteração incompleta, evidenciada pela redução considerável do nidus malformativo ou apenas através de sinais indirectos de patência vascular.

Uma vez que a Radiocirurgia produz os seus efeitos terapêuticos de forma gradual ao longo de anos, interessará, por isso verificar a evolução destas conclusões com um prazo mais alargado, nomeadamente 3 anos.

No que respeita às complicações: 88% da amostra (n=52) não apresentou qualquer complicação que afectasse a sua qualidade de vida e que se mantivesse até ao final do estudo. Apenas 7 doentes (11.9%) desencadearam uma morbilidade permanente, a nível neurológico que levou a um declínio funcional do paciente.

No âmbito da morbilidade transitória, esta surgiu em média 6,2meses após o tratamento, sendo o evento mais frequente a ocorrência de crises epiléticas/convulsivas (11.9%), seguida de hipostesia ligeira da face e/ou membros (10.2%). Já a morbilidade permanente destacou-se principalmente pelo aparecimento de ataxia/desequilíbrio e de hemiparésia, perfazendo cada um dos eventos, 5.1% dos casos (n=3).

Mediante este estudo, e como resposta aos objectivos primários e secundários que propus atingir, foi possível concluir que das diferentes variáveis estudadas, a dose prescrita ($\geq 18\text{Gy}$), o volume de tecido são que recebe dose igual ou superior a 12Gy ($\geq 16\text{cc}$) e a localização (lobo occipital, cerebelo e corpo caloso) demonstraram ser aquelas que maior

poder discriminante têm para determinar o risco de desenvolvimento de complicações (sequelas neurológicas) após o tratamento de radiocirurgia.

Ainda no que respeita às complicações decorrentes do tratamento foi possível averiguar que as crises epiléticas estão mais presentes aquando da irradiação dos lobos occipital, parietal, temporal e do cerebelo. Já a presença de desequilíbrio/ataxia manifestou-se quando as MAV's irradiadas se localizavam no cerebelo, corpo caloso, tronco cerebral ou tálamo. A hemiparésia ocorreu primordialmente na irradiação intraventricular, temporal e talâmica. Por sua vez a hipostesia, apesar de transversal a quase todas as localizações, foi mais presente ao nível de MAVs do tronco cerebral.

O lobo frontal revelou ser a localização mais segura ao nível da ocorrência de complicações.

No que respeita à obtenção de um outcome favorável após o tratamento de radiocirurgia a MAVs, as variáveis com maior significância para o sucesso terapêutico revelaram ser o volume da lesão ($\leq 5\text{cc}$) bem como a sua classificação segundo o índice de Pollock-Flickinger (75%, 54.5%, 47.36% e 45%, para scores <1 , de 1.01-1.5, de 1.51-2 e > 2 , respectivamente).

Apesar de todas estas conclusões é imprescindível constatar que todas estas variáveis poderão interferir de forma considerável umas com as outras, para a obtenção do outcome excelente. Assim, é claro que o efeito curativo deste tratamento não dependerá apenas de um factor, isto é, será uma associação entre o volume e índice da MAV, da sua localização e prescrição de dose, que poderão ditar o sucesso ou insucesso do tratamento de Radiocirurgia. Deste modo, mais estudos serão necessários nesta área para assegurar as relações existentes entre estes diferentes parâmetros.

Em futuros estudos seria importante reavaliar estes doentes, por exemplo 3 anos após a radiocirurgia, de modo a obter a real taxa de obliteração, uma vez que recentemente já se fala da probabilidade de cura até 3 e até 4 anos, e não apenas de 2 anos.

6. Bibliografia

1. Adler, J. R., Cox, R.S. (1995). Preliminary clinical experience with Cyberknife: Image-guided stereotactic radiosurgery. In Kondziola, D. Radiosurgery. Pittsburg, PA. Karger, 317-326;
2. Andrade-Souza, YM.; Scora, ZGD. et al. (2005). Radiosurgery for basal ganglia, internal capsule and thalamus arteriovenous malformations, Clinical outcome. *Neurosurgery*; 56: 56-64;
3. Barrow, D (ed). (1990): Intracranial Vascular Malformations. Park Ridge, AANS;
4. Berenstein, A.; Lasjaunias, P. (1992). Surgical Neuroangiography. Endovascular treatment of cerebral lesions. Berlin: Springer-Verlag. Chapter.4:148-70;
5. Betti, O.O., Derechinsky, V.E. (1984). Hyperselective encephalic irradiation with linear accelerator. *Acta Neuro. Suppl.* 33, 385-390;
6. Bois, AZ-D.; Milker-Zabel, S.; Huber, P., et al. (2007). Stereotactic Linac based-radiosurgery in the treatment of cerebral arteriovenous malformations located deep, involving corpus callosum, motor cortex or brainstem. *International Journal Radiation Oncology Biology Physics*; 64(4): 1044-1048;
7. Buis, DR.; Lagerwaard, F.J.; Dirviv, C., et al. (2007). Delineation of brain AVM's on MR-angiography for the purpose of stereotactic radiosurgery. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*; 67 (1): 308-316;
8. Camarata P.J., Heros R.C. (1996). Arteriovenous Malformations of the Brain. In: humans Neurological Surgery. Philadelphia, W.B. Saunders;
9. Campos, J., Biscoito, L., Sequeira, P., Batista, A. (2005) Intra-arterial embolization in the treatment of brain arteriovenous malformations. *Interventional Neuroradiology Journal*, Bologna: Vol.11, supl.1, 81-94.;
10. Canteras, M.M. (2005). Radiocirurgia - *Revista Neurociências*; 13(4): 190-195;
11. Chang, S.D., Marcellus, L.M., Marks, M.P., Levy, R.P., Do, H.M., Steinberg, D.K, (2003). Jul. Multimodality treatment of giant intracranial malformations. *Neurosurgery*: 53(1): 1-11;
12. Chao, CKS.; Perez, C.; Brady, LW. (2002). Radiation Oncology – Management decisions: Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins;58;
13. Colombo, F., Benedetti, A., Pozza, F. et al. (1985). External stereotactic irradiation by linear accelerator. *Neurosurgery* 16: 154-160;
14. De Salles, A.A.F.; Bajada, C.; Goetsch, S.; King, W.A.; Becker, D.P.; Black, K.L.; Selch, M.; Holly, F.E. (1992). Radiosurgery planning for skull base tumors. In: Samii, M. *Skull Base Surgery*. Hannover: S. Karger, Basel , 33-37;

15. Debrun, G.M.; Vinuela, F.V.; Fox, A.J.; Kan, S. (1982). Two different calibrated-leak ballons: experimental work and applications in humans. *American Journal of Neuroradiology*; 3(4): 407-414;
16. Deruty R., Peissou-Guyotat, Morel, C., Bascoulergue, Y., Turjman, F., (1998). Reflections on the management of cerebral arteriovenous malformations. *Surg. Neurol.*:50 (3): 245-55;
17. Drake, C.G. (1979). Cerebral arteriovenous malformations: considerations for an experience with surgical treatment in 166 cases. *Clinical Neurosurgery*; 26: 145-208;
18. Engelhard, H.H. (1997). Current status of radiation therapy and radiosurgery in the treatment of intracranial meningiomas - *Neurosurgical Focus*, Chicago, vol.2, n°.4;
19. Flickinger, J.C.; Kondziolka, D.; Maitz, AH. et al. (2002). Analysis of the dose response for arteriovenous malformations radiosurgery and other factors affecting obliteration. *Radiotherapy and Oncology*; 63: 347-354;
20. Flickinger, J.C; Kondziola, D., Maitz, A.H.; Lunsford, L.D. (1998). Analysis of neurological sequelae from radiosurgery of arteriovenous malformations: How location can affect outcome. *Int. Journal Radiation and Oncology Biology Physics* Vol. 40, N°2: 273-278;
21. Fowler, J.F. (1989). The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. *Br. Journal Radiology*; 62:679-94;
22. Friedman W.A., Bova F.J. (1989). The University of Florida radiosurgery system. *Surg. Neurol*; 32: 334-342;
23. Friedman, W.A., Buatti, J.N., Bova, F.B., Mendehall, W.M. (1988). *Linac Radiosurgery: A practical guide*. New York: Springer-Verlag,;
24. Friedman, W.A.; Frank B., Mendenhall, W. (1995). Linear Accelerator radiosurgery for arteriovenous malformations: the relationship of size to outcome. *Journal Neurosurgery* 82:180-189;
25. Hanley J. (2009). TG142 AAPM Quality Assurance of Medical Accelerators. *Proceedings of 26th Annual Meeting of American College of Medical Physics*, Virginia Beach;
26. Hartmann G.H., SchLlegel W., Sturm V. et al (1985). Cerebral radiation surgery using moving field irradiation at linear accelerator facility. *International Journal Radiation Oncology Biology Physics*; 11: 1185-1192;
27. Heros, R.C.; Korosue, K.; Diebold, P.M. (1990). Surgical excision of cerebral arteriovenous malformations: late results. *Neurosurgery* 26: 570-578;
28. Jinkins, J.R. (1988). Encephalopathic cerebrovascular steal: dynamic CT of arteriovenous malformations. *Neuroradiology*; 30: 201-210;

29. Kondziola, D.; Niranjana, A.; Flickinger, J.C.; Maitz, A.H.; Lunsford, L.D. (2006). Prospective Staged Volume Radiosurgery for Large Arteriovenous Malformations: Indications and Outcomes in Otherwise Untreatable Patients. *Neurosurgery* 58: 17-27;
30. Kondziola, D. (2008). Stereotactic Radiosurgery, Supplement February, Vol. 62, Nº2;
31. Larsson B., Liden, K., Sorby, B. (1974). Irradiation of small structures through intact skull. *Acta Radiol. Ther. Phys. Biology* 13: 515-534;
32. Leksell, L. (1968). Cerebral Radiosurgery I. Gamma thalamotomy in two cases of intractable pain. *Acta Chir. Scand.* 134: 585-595;
33. Leksell, L. (1951). The Stereotaxis method and radiosurgery of the brain. *Acta Chir. Scand.* 102: 316-319;
34. Lindquist, C.; Steiner, L. (1986). Stereotactic Radiosurgical treatment of malformation of the brain. In: Lunsford LD (ed). *Modern Stereotactic neurosurgery*. Boston: Martinus Nijhoff: 491-505;
35. Lo, Y., Ling, C.C., Larsson, D.A. (1996). The effect of setup uncertainties on the radiobiological advantage of fractionation in stereotactic radiotherapy. *International Journal Radiation Oncology, Biology Physics.* 34: 1113-1119;
36. Loeffler, J.S., Siddon, R.L., Wen, P.Y. et al. (1990). Stereotactic Radiosurgery of the brain using a standard linear accelerator: a study of early and late effects. *Radiotherapy and Oncology* 17: 311-321;
37. Lunsford, L.D.; Kondziola, D.; Flickinger, J.C., et al. (1991). Stereotactic radiosurgery for arteriovenous malformations of the brain. *Journal of Neurosurgery* 75: 512-524;
38. Lunsford, L.D. (1992). *Stereotactic Radiosurgery update*. Elsevier, New York;
39. Mascarenhas, F., Sá da Costa; Ortiz, M., Almeida, A., Carvalho, H., Gonçalves Ferreira, A., Cattoni, M.B. (2005). A Radiocirurgia Estereotáxica em tumores benignos e malignos do sistema nervoso central. *Acta Médica Portuguesa*; 18: 45-60;
40. Mast, H.; Young, W.L.; Koennecke, H-C.; et al. (1997). Risk of spontaneous hemorrhage after diagnosis of cerebral arteriovenous malformations. *Lancet*; 350: 1065-1068;
41. McDermott, M. W.; Sneed, P.K, Huang, K.; Ma, L.; Jensen I.; Paddick, I. (2010). *Radiosurgery, (Vol.7)*. McDermott (ed.), Karger. San Francisco;
42. Mehta, M.P. (1995). The physical, biologic, and clinic basis of radiosurgery. *Curr. Probl. Cancer, -Wisconsin*, vol.19, n.5:271-328;

43. Miyawaki, L.; Dowd, C.; Wara, W. et al. (1999). Five year results of linac radiosurgery for arteriovenous malformations: Outcome for large AVMs. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*; 44: 1089-1106;
44. Morgan, M.K.; Drummond, K.J.; Grinnell V., et al. (1997). Surgery for cerebral arteriovenous malformation: risks related to lenticulostriate arterial supply. *Journal of Neurosurgery* 86: 801-805;
45. Niranjana, A.; Gobbel, G.T.; Kondziolka, D.; Flickinger, J.C.; Lunsford, L.D. (2004). Experimental radiobiological investigations into radiosurgery: present understanding and future directions. *Neurosurgery*; 55(3):495-504;
46. Ogilvy, C.S. (1990). Radiation therapy for arteriovenous malformations: a review. *Neurosurgery* 26: 725-735;
47. Ondra S.L., Troup H. et al (1990). The natural history of symptomatic arteriovenous malformations of the brain: A 24 years follow up assessment. *Journal of Neurosurgery*. 73: 387,;
48. Penna, A.B.C. (1996). Radiocirurgia estereotáxica. Técnica, indicações e resultados. *Arquivo Brasileiro Neurocirurgia*, Rio de Janeiro, vol.15, nº.3: 135-143;
49. Phillips, M.H. (1993). *Physical Aspects of Stereotactic Radiosurgery*. Plenum Press, New York;
50. Pik, J.H.T.; Morgan M.K. (2000). Microsurgery for small arteriovenous malformations of the brain: results in 110 consecutive patients. *Neurosurgery* 47:571-577;
51. Podgorsak E.B., Olivier A., Pla M., Lefebvre P.Y., Hazel J. (1988). Dynamic stereotactic radiosurgery. *International Journal Radiation Oncology Biology Physics*; 32: 334-342;
52. Pollock, B.E., Flickinger, J.C. (2002). A proposed radiosurgery-based grading system for arteriovenous malformations. *Journal of Neurosurgery* 96: 79-85;
53. Pollock, B.E., Flickinger, J.C; Kondziola, D., Maitz, A.H.; Lunsford, L.D. (1998). Factors associated with successful arteriovenous malformations radiosurgery. *Neurosurgery* 42: 1239-1247;
54. Pollock, B.E.; Gorman, D.A.; Brown, P.D. (2004). Radiosurgery for arteriovenous malformations of the basal ganglia, thalamus and brainstem. *Journal of neurosurgery*, 100: 210-214;
55. Pollock, B.E., Gorman, D., Coffey, R.: (2003). Patient outcomes after arteriovenous malformation radiosurgical management: results based on a 5 to 14 year follow-up study. *Neurosurgery* 52: 1291-1297;

56. Rocher, F.P.; Sentenac, I.; Berger, C.; Marquis, I.; Romestaing, P.; Gerad, J.P. (1995). Stereotactic radiosurgery: The Lyon Experience. *Acta Neurochir.*, (suppl), vol.63: 109-114;
57. Schlienger, M.; Atlan, D.; Lefkopoulos, D. et al. (2000). Linac radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations: Results in 169 patients. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*; 46: 1135-1142;
58. Schneider, BF.; Eberhard, DA.; Steiner, LE. (1997). Histopathology of arteriovenous malformations after gamma knife radiosurgery. *Journal of neurosurgery*; 87(3): 352-357;
59. Shiu, A.S., Kooy, H.M., Ewton, J.R., Tung, S.S., Wong, J., Antes, K., Maor, M.H. (1997). Comparison of miniature multileaf collimation (M-MLC) with circular collimation for stereotactic treatment. *International Journal Radiotherapy and Oncology, Biology Physics* 37: 679-688;
60. Smith, K.A., Shetter, A., Spetzler, R.F. (1997). Angiographic follow-up in 37 patients after radiosurgery for AVMs as part of multimodality treatment approach. *Stereotact. Functional neurosurgery*: 69 (1-4 Pt2):136-42;
61. Smith, M.L. (2006). Intracranial Arteriovenous Malformation. Department of Neurosurgery. Hosp. Pennsylvania, eMedicine – Medline;
62. Spetzler RF, Martin N.A. (1986). A proposed grading system for arteriovenous malformations. *Journal of Neurosurgery*, 65: 476-485;
63. Spielgemann, R.; Friedman, W.A.; Bova, F.J.; Theele, D.P.; Mickle, P. (1993). LINAC Radiosurgery: an-animal model. *Journal Neurosurgery Gainesville*, vol.78: 638-644;
64. Steiner, L. (1988). Stereotactic radiosurgery with the cobalt 60 gamma unit in the surgical treatment of intracranial tumors and arteriovenous malformations. In: Schmidek, H.H.; Sweet, W.H. *Operative Neurosurgical Techniques. Indications, Methods and Results*. Philadelphia: W.B. Saunders Company: 515-529;
65. Steiner, L. (1984). Treatment of arteriovenous malformations by radiosurgery, in Wilson CB, Stein BM (eds): *Intracranial Arteriovenous Malformations*. Baltimore: Williams and Wilkins, 295-313;
66. Toffol, G.J., Biller, J., Adams, H.P. (1987). Nontraumatic intracerebral hemorrhage in young adults. *Arch Neurology*; 44(5): 483-5;
67. Wiston K.R., Lutz W. (1988). Linear accelerator as neurosurgical tool for stereotactic radiosurgery. *Neurosurgery*.; 22: 454-464;
68. Withers, H. (1975). The 4 R's of Radiotherapy. In Lett, J., Adler, H. *Advances in radiation biology*. New York: Academy Press, vol.15: 241-271;

69. Yu, C.; Petrovich, Z.; Apuzzo, ML. et al. (2004). Study of magnetic resonance image-based arteriovenous malformation delineation without conventional angiography. *Neurosurgery*, 54: 1104-1110;
70. Zabel, A.; Milker-Zabel, S.; Huber, P., et al. (2007). Risk of hemorrhage and obliteration rates of linac-based radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations treated after prior partial embolization. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*; 68 (4): 999-1003;
71. Zabel, A.; Milker-Zabel, S.; Huber, P., et al. (2005). Treatment outcome after linac-based radiosurgery in cerebral malformations: Retrospective analysis of factors affecting obliteration. *Radiotherapy & Oncology*; 77: 105-110;