

Mémoire de Maîtrise en médecine no 3400

Prise en charge radiochirurgicale des malformations artérioveineuses

(Radiosurgical management of arteriovenous malformations)

Etudiant

Raboud Matthieu
Faculté de biologie et de médecine, UNIL

Tuteur

Professeur Levivier Marc
Service de Neurochirurgie, CHUV

Co-tuteur

Tuleasca Constantin
Service de Neurochirurgie, CHUV

Expert

Professeur Maeder Philippe
Service de radiodiagnostic et radiologie interventionnelle, CHUV

Lausanne, 15.12.2016

Abstract :

Introduction : Une malformation artérioveineuse (MAV) est un type de malformation vasculaire, caractérisée par l'absence d'interposition de capillaires entre la composante artérielle et le drainage veineux et par l'absence de parenchyme fonctionnel dans le nidus. Il existe plusieurs modalités de traitement possibles qui sont la microchirurgie, l'embolisation et la radiochirurgie. Elles peuvent être utilisées seules, mais également de manière combinées, dans un cadre multidisciplinaire. Certains cas requièrent uniquement une simple observation. Notre étude se propose d'évaluer le rôle du traitement radiochirurgical dans la prise en charge des MAV. A noter que l'oblitération est progressive, sur une durée moyenne de 2 ans, par une fibrose progressive radio-induite des parois vasculaires.

Matériel et méthode : L'étude est prospective, ouverte, non-randomisée. Elle inclut 64 traitements radiochirurgicaux avec le Leksell Gamma Knife PerfexionTM (Elekta Instruments, AB, Suède) chez 57 patients. Les outcomes étudiées sont le taux d'oblitération des MAV, les complications post-radiques et l'éventuelle hémorragie avant l'oblitération.

Résultats : La durée de suivi moyen était de 30.8 mois (médiane : 36 mois, range de 6 à 67 mois). Selon le score de Pollock-Flickinger modifié, on constate que 23.5% des MAV ayant un score inférieur à 1.0 se sont oblitérées (suivi moyen : 20.6 mois, range de 6 à 51 mois), 44.8% pour un score entre 1.01 à 1.50 (suivi moyen 33.9 mois, range de 6 à 60 mois), 36.4% pour un score entre 1.51 à 2.0 (suivi moyen : 37.7 mois, range de 8 à 67 mois) et 0% pour les scores supérieurs à 2 (suivi moyen 35.4 mois, range de 17 à 48 mois). Nous atteignons un taux d'oblitération global de 34.4%, après un temps moyen d'oblitération de 30.6 mois (temps médian 32 mois, range 8-46). Selon le score Spetzler-Martin, nous observons que 33.3% des grades I se sont oblitérées, 57.1% pour les grades II, 31.0% pour les grades III, 14.7% pour les grades IV et 0% pour les grades V. Le taux de complications post-GK est de 12.3% et un taux de morbidité définitive de 3.1%. Le taux de mortalité est de 0%.

Conclusion : La radiochirurgie a sa place dans la prise en charge des MAV intracrâniennes, autant en tant que traitement de première intention, qu'associée à la chirurgie conventionnelle ou l'embolisation, dans le cadre d'une prise en charge multimodale et pluridisciplinaire. Le taux d'oblitération global varie selon les scores de Pollock-Flickinger, comme précédemment décrit dans la littérature. La durée de suivi encore minimale (6-12 mois) pour un certain nombre de patients explique les résultats dans cette analyse préliminaire.

Mots-clés : arteriovenous malformations - radiosurgery - Gamma-Knife- obliteration rate

Table des matières

I. INTRODUCTION	4
II. MATÉRIEL ET MÉTHODE	6
II.2. PATIENTS	6
II.3. CRITÈRES D'INCLUSION	7
II.4. CRITÈRES D'EXCLUSION	7
II.5. PROCÉDURE RADIOCHIRURGICALE PAR GK	7
II.6. PROCÉDURE DE SUIVI	7
II.7. OUTCOMES ÉTUDIÉES	8
II.8. CLASSIFICATIONS UTILISÉES	8
II.9. ANALYSE STATISTIQUE	9
III. RÉSULTATS	10
III.1. DONNÉES DÉMOGRAPHIQUES AVANT LE TRAITEMENT PAR GK	10
III.2. DONNÉES DOSIMÉTRIQUES AU MOMENT DU TRAITEMENT PAR GK	11
III.3. DONNÉES LIÉES AUX MAV OBLITÉRÉES APRÈS LE TRAITEMENT PAR GK	12
III.4. COMPLICATIONS APRÈS LE TRAITEMENT PAR GK	16
III.5. ÉVOLUTION CLINIQUE GLOBALE POST GK	18
III.6. CAS PARTICULIERS : STAGED-VOLUME RADIOSURGERY	19
IV. DISCUSSION	20
V. CONCLUSION	23
RÉFÉRENCES	24

I. Introduction

Une malformation artérioveineuse (MAV) est un type de malformation vasculaire, caractérisée par l'absence d'interposition de capillaires entre la composante artérielle et le drainage veineux et par l'absence de parenchyme fonctionnel dans le nidus ; les veines de drainage sont dilatées à cause du shunt artérioveineux (Figure 1). Cette absence de capillaires engendre une pression trop élevée (hyperdébit) dans la MAV et dans le drainage veineux. La haute pression transmise aux veines augmente le risque de rupture des vaisseaux et, par conséquent, d'hémorragie, car les parois vasculaires ne sont pas adaptées à ce type de flux sanguin. L'hyperdébit peut également entraîner des phénomènes de vol artériel à l'origine de certaines manifestations cliniques (épileptiques, déficits neurologiques).

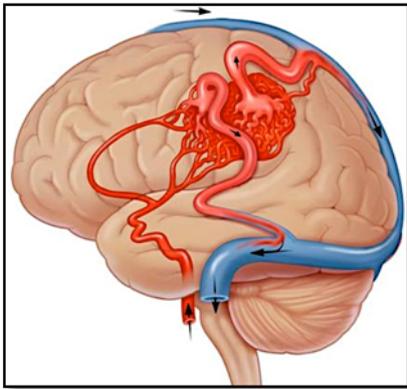


Figure 1: illustration d'une MAV
(<http://mavcerebrales.eklablog.com/>)

D'après une série autopsique, l'incidence diagnostique est de 14 cas sur 10'000, indépendamment du fait que la MAV ait été symptomatique ou non. Cette prévalence est sans différence de distribution liée au sexe (1). L'histoire naturelle des MAV intracérébrales est laborieuse à refaire, compte tenu du peu de grandes séries de cas non opérés disponibles. De plus, les séries regroupent habituellement uniquement les cas contre-indiqués pour la chirurgie, ce qui représente un biais important. Les MAV sont le plus souvent d'origine congénitale, ce qui ne signifie pas pour autant qu'elles soient héréditaires (2)(3)(4).

La localisation est dans environ 90% des cas supratentorielle. L'artère nourricière principale est dans la grande majorité des cas l'artère cérébrale moyenne, puis dans un ordre décroissant l'artère cérébrale antérieure et l'artère cérébrale postérieure. La taille des MAV est variable dans le temps, puisque l'on peut observer des augmentations (surtout chez les sujets jeunes) ou des diminutions de taille, et même des disparitions spontanées (5).

Le risque d'hémorragie intracérébrale en présence d'une MAV est de 2-4% par an (6). A noter que la rupture d'une MAV est responsable de 38% des hémorragies cérébrales pour les patients ayant entre 15 et 45 ans (7). Le taux de morbidité varie de 4 à 30% (8)(9). Le risque de récurrence hémorragique semble plus important dans la première année suivant l'accident initial, de l'ordre de 7%, et il décroît ensuite (10).

Une MAV peut cliniquement se présenter sous différentes formes: l'hémorragie est la plus fréquente (plus 50% des cas), mais aussi l'épilepsie, l'effet de masse, l'ischémie, un

déficit neurologique ou des céphalées (4)(6)(11)(12). Elles peuvent également être asymptomatiques.

Il y a deux systèmes de grading des MAV, un chirurgical (le score de Spetzler-Martin) et un radiochirurgical (le score de Pollock-Flickinger). Le premier prend en compte la taille du nidus, la localisation et le drainage veineux ; il prédit principalement le taux de succès de la chirurgie. Le deuxième est basé sur 3 facteurs, l'âge du patient, le volume et localisation de la MAV ; il prédit le taux de succès (potentiel d'oblitération sans effets secondaires) après le traitement par GK.

Certains cas requièrent uniquement une simple observation (6) qui est à mettre en balance avec l'âge de patient, le risque de rupture, son espérance de vie, les comorbidités associées etc. Pour les cas ayant besoin d'un traitement, plusieurs options thérapeutiques sont actuellement disponibles. Cela implique une prise en charge par une équipe multidisciplinaire, afin d'opter pour le meilleur traitement possible. Ces options sont la microchirurgie, l'embolisation et la radiochirurgie. Elles peuvent être utilisées seules, mais également de manière combinées (6)(13). L'approche chirurgicale consiste à aborder directement la MAV, avec des étapes qui incluent la coagulation ou le clippage du pédicule artériel, l'ablation du nidus et l'élimination de la veine de drainage anormal (14). L'approche endovasculaire est basée sur l'injection d'agents d'embolisation particuliers ou liquides (coils, glue, onix etc.) dans la MAV (15). La radiochirurgie est une approche non-invasive, utilisant des radiations ionisantes et pouvant se faire avec différents types d'appareils (Gamma Knife (GK), Accélérateur Linéaire (Linac), Proton thérapie etc.), entraînant une oblitération progressive de la MAV, après une durée médiane de deux ans (16)(17).

Notre étude se propose d'évaluer le rôle du traitement radiochirurgical dans la prise en charge des MAV, et en particulier celui du GK, dont le CHUV est équipé depuis 2010. La radio-neurochirurgie par GK est une irradiation multifaisceaux, en une seule séance et à haute énergie, d'une cible localisée dans l'espace intracrânien grâce à la méthodologie stéréotaxique et l'imagerie multimodale. La technique a été imaginée et mise au point par le neurochirurgien suédois Lars Leksell, qui a traité le premier cas en 1951 (une névralgie du trijumeau). Le GK en tant qu'appareil est apparu dans sa première version dans les années 1968. Et c'est cette année-là que la première MAV fut traitée par GK à l'Institut Karolinska en Suède (18). Les indications de la radiochirurgie sont nombreuses, et incluent, en dehors des pathologies vasculaires (y compris les MAV), des pathologies tumorales, fonctionnelles ou encore de la sphère ORL, etc. (19).

Le traitement par radiochirurgie des MAV est le plus souvent administré en une seule séance (Figure 2), mais peut être administré de manière fractionnée sur des portions de la MAV (« staged-volume ») dans le cas de MAV de très grands volumes (Figure 3) sans autre choix thérapeutique possible (2).

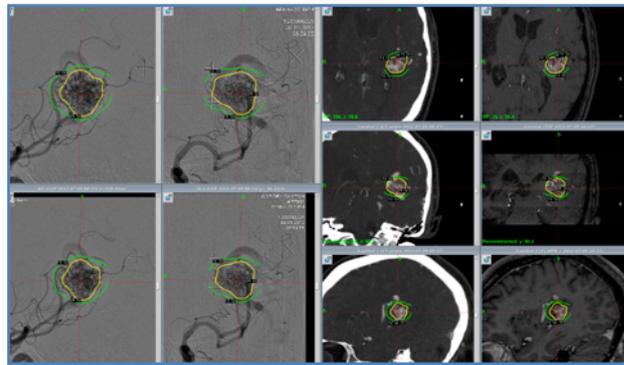


Figure 2: illustration d'un traitement Gamma Knife en une seule séance, pour une MAV de grade III de Spetzler-Martin (S1,V1,E1) et de score de Pollock-Flickinger de 1.48 ; utilisation d'une imagerie multimodale pour le ciblage, incluant l'artériographie (à gauche), l'Angio-CT (au centre) et la séquence TOF de l'IRM (à droite)

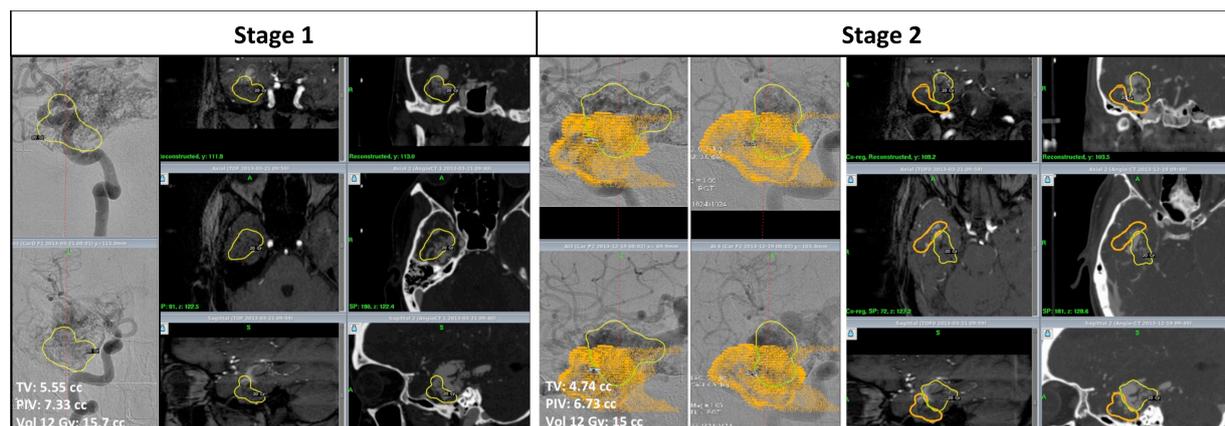


Figure 3: illustration d'un traitement Gamma Knife en deux séances (staged volume), pour une MAV de grade Spetzler-Martin III (S2,V1,E0) et de score de Pollock-Flickinger de 2.41

Les résultats de la radiochirurgie des MAV sont caractérisés par trois facteurs principaux : l'oblitération (guérison de la MAV), les complications post-radiques, et le risque hémorragique post-traitement. Tous ces facteurs seront analysés lors de notre étude.

II. Matériel et méthode

II.1. Type de l'étude

L'étude est prospective, ouverte, non-randomisée.

Un « case-report form » a été créé et prospectivement rempli pour chaque patient ; celui-ci a inclus les données de base mais aussi du suivi. Nous avons prêté attention aux données

démographiques, mais aussi aux paramètres dosimétriques en lien avec l'approche radiochirurgicale. Une demande simplifiée a été effectuée et approuvée auprès de la Commission Cantonale de la Recherche sur l'Être Humain, afin d'autoriser l'étude.

Les patients traités entre juillet 2010 et août 2015 ont été inclus dans l'étude, avec clôture de la base de données en décembre 2015.

II.2. Patients

Cette étude inclut 64 traitements chez 57 patients, avec des MAV de grades différents (voir classification plus bas puis ensuite sous résultats), de localisations différentes et dont certaines ont déjà été traitées préalablement par d'autres techniques (y compris un autre traitement radiochirurgical). Par ailleurs, nous avons aussi évalué 5 patients qui ont bénéficié d'un traitement GK en plusieurs séances (*staged volume radiosurgery*).

II.3. Critères d'inclusion

- patient porteur d'une MAV, documentée par une imagerie par IRM et dont le diagnostic est confirmé par artériographie
- patient ayant donné son consentement libre et éclairé
- patient ayant déjà été traité pour une MAV par radiochirurgie et/ou autres traitements, indépendamment de leur type (GK ou autre technique de radiochirurgie (ex. Accélérateur Linéaire), chirurgie, approche endovasculaire)

II.4. Critères d'exclusion

- patient n'ayant pas consenti à participer à l'étude
- patient perdu pour le suivi (un seul cas, pris en considération pour les données de base, mais pas pour le suivi)

II.5. Procédure radiochirurgicale par GK

Tous les patients ont été traités avec le Leksell Gamma Knife PerfexionTM (Elekta Instruments, AB, Suède) par les mêmes opérateurs dans la période en cause. La planification du traitement radiochirurgical et le ciblage étaient basés sur une imagerie multimodale en conditions stéréotaxiques, incluant l'IRM, l'Angio-CT avec injection d'un bolus de contraste, et l'angiographie cérébrale. Les séquences IRM utilisées étaient un T1 et un T2 natif, un T1 injecté (coupes de 1 mm, en acquisition 3D), un time-off-flight (TOF, coupes de 0.6 mm) permettant de mieux identifier l'angio-architecture du nidus, surtout l'aspect et les rapports anatomiques avec le parenchyme cérébral adjacent ou inclus dans la MAV. Une séquence T2*

ou SWI est également nécessaire afin d'identifier d'éventuelles anciennes hémorragies. La dose maximale marginale délivrée a varié entre 18 et 24 Gy (moyenne : 22.4 Gy, médiane : 24 Gy), en fonction de la taille et de la localisation de la MAV.

II.6. Procédure de suivi

Les informations relatives aux patients ont été récoltées entre juillet 2010 et décembre 2015. Le suivi s'est fait régulièrement par imagerie de type IRM et consultation clinique à 6, 12, 24, 36, 48 et respectivement 60 mois après le traitement, hormis en cas de complications cliniques et/ou radiologiques. Lorsque l'IRM suggérait une oblitération complète, une artériographie cérébrale est réalisée, ce qui représente le gold standard pour conclure de façon formelle à l'oblitération de la MAV.

II.7. Outcomes étudiées

Les outcomes étudiées sont :

- le taux d'oblitération pour les cas avec un minimum de 2 ans de suivi
- le taux de complications post-radiques et leurs natures respectives ; cette partie s'intéresse notamment à la partie clinique, comme l'aggravation d'une symptomatologie préexistante ou l'apparition d'un nouveau symptôme ; mais aussi d'un point de vue radiologique (oedème cérébral, radionécrose, kystes etc.)
- les hémorragies post-traitement GK

II.8. Classifications utilisées

Le score radiochirurgical le plus connu est celui de Pollock-Flickinger, basé sur 3 facteurs (âge du patient, volume et localisation de la MAV), dont la formule de calcul est $(0.1) \times (\text{volume en ml}) + (0.02) \times (\text{âge en années}) + (0.5) \times (\text{localisation, hémisphère/corps calleux/cervelet} = 0; \text{ ganglions de la base/thalamus/tronc cérébral} = 1)$ (20). Il prédit le taux de succès (potentiel d'oblitération sans effet secondaire) après le traitement par GK.

Le score chirurgical le plus utilisé est celui de Spetzler-Martin, qui prédit principalement le taux de succès de la chirurgie, mais qui apparaît aussi en tant qu'instrument d'évaluation pour les autres thérapies (embolisation et radiochirurgie). Il prend en compte la taille du nidus (petite <3 cm, moyenne 3-6 cm, grande >6 cm, avec un nombre de point de 1, 2 et 3, respectivement), sa localisation (région cérébrale éloquent 1 point et non-éloquent 0 point) et le type de drainage veineux (superficiel ou profond, 0 versus 1 point) (21). Par ailleurs, la notion de région éloquent comprend le cortex sensoriel, moteur, visuel, les zones dédiées au langage (aire de Broca et de Wernicke), l'hypothalamus, le thalamus, la capsule

interne, le tronc cérébral, les pédoncules et les noyaux cérébelleux.

II.9. Analyse statistique

Les analyses statistiques ont été faites en utilisant le software Stata (STATA version 11 ; STATA Corp., Texas, USA). Les analyses de Kaplan-Meier pour évaluer la survie ont été réalisées afin d'évaluer le taux d'oblitération et de complication, respectivement. Les patients ont été censurés au moment du dernier suivi pour ceux n'ayant pas eu l'évènement ; pour ceux ayant présenté l'évènement, soit une oblitération et/ou une complication, la date de cet évènement a été notée et considérée comme référence. Une erreur de type I acceptable a été établie à 0.05 pour tous les tests statistiques. Les analyses uni-variées ont inclus le two sample t-test et le log-rank.

III. Résultats

III.1. Données démographiques avant le traitement par GK

Variable	n (%)
Sexe (n=64) <ul style="list-style-type: none"> • Homme • Femme 	32 (50.0) 32 (50.0)
Age (ans); médian (range)	46 (13-79)
Durée de suivi (mois); médiane (range)	36 (6-67)
Coté (n=64) <ul style="list-style-type: none"> • Droite • Gauche 	32 (50.0) 32 (50.0)
Présentation clinique (n=64) <ul style="list-style-type: none"> • Hémorragie • Epilepsie • Céphalées • Vertiges, troubles équilibres • Fortuite • Hémisyndrome • Acouphènes • Névralgie trijumeau, troubles comportementaux, phénomènes neurologiques transitoires, problèmes visuels, aphasie 	32 (50.0) 12 (18.8) 6 (9.4) 6 (9.4) 6 (9.4) 4 (6.2) 2 (3.1) chacun avec 1 (1.6)
Grade Spetzler-Martin (n=63) <ul style="list-style-type: none"> • grade I • grade II • grade III • grade IV • grade V 	9 (14.3) 14 (22.2) 29 (46.0) 7 (11) 4 (6.3)
Score de Pollock-Flickinger modifié (n=63) <ul style="list-style-type: none"> • <1.0 • 1.01-1.5 • 1.51-2.0 • > 2.0 	17 (27.0) 29 (46.0) 11 (17.5) 6 (9.5)
Vascularisation (n=64, plus que 1 possible) <ul style="list-style-type: none"> • Carotidien interne droit • Carotidien interne gauche • Vertébro-basilaire droit • Vertébro-basilaire gauche • Carotidien externe droit • Carotidien externe gauche 	25 (39.1) 16 (25.0) 22 (34.4) 17 (26.6) 0 (0.0) 1 (1.6%)
Pédicule artériel (n=64, plus que 1 possible) <ul style="list-style-type: none"> • ACA • ACM • ACP • Extracrânienne 	15 (23.4) 34 (53.1) 45 (70.4) 1 (1.6)
Traitement préalable (n=64, plus que 1 possible) <ul style="list-style-type: none"> • Rien • Chirurgie • Embolisation • Radiochirurgie <ul style="list-style-type: none"> ○ Gamma Knife ○ Accélérateur Linéaire 	39 (60.1%) 1 (1.6) 16 (25.0) 2 (3.1) 7 (10.9)

Tableau 1: Données démographiques

Cinquante-sept patients ont bénéficié de 64 traitements (Tableau 1). La durée de suivi moyen était de 30.8 mois (médiane : 36 mois, range de 6 à 67 mois). Notre étude comprend un nombre égal d'hommes et de femmes (32 chacun, 50%) avec un âge médian de 46 ans (range 13-79). La moitié des MAV était localisé à gauche et l'autre moitié à droite (32 chacun, 50%).

La présentation clinique était très variable: la moitié des cas s'est manifesté par une hémorragie (32 cas, 50%) ; les autres modes de présentation étaient de l'épilepsie (12 cas, 18.8%), des céphalées (6 cas, 9.4%), des vertiges (6 cas, 9.4%), un hémisyndrome (4 cas, 6.2%), des acouphènes (2 cas, 3.1%) ou encore sous la forme d'une névralgie du trijumeau, de

cervicalgies, de troubles comportementaux, de phénomènes neurologiques transitoires, de symptômes ophtalmologiques ou d'aphasie (un cas chacun). A noter que 6 MAV (9.4%) ont été découvertes de manière fortuite, sans signe d'appel particulier.

Concernant la vascularisation, 25 (39.1%) étaient alimentées par le pédicule artériel carotidien interne droit, 16 (25%) par le pédicule carotidien interne gauche, 22 (34.4%) par le pédicule vertébro-basilaire droit et 17 (26.6%) par le pédicule vertébro-basilaire gauche. Une (1.6%) MAV était alimentée par le pédicule carotidien externe gauche. Selon le territoire artériel, une majorité, soit 45 cas (70.3%), était alimentée par l'artère cérébrale postérieure et la circulation postérieure, 30 (53.1%) par l'artère cérébrale moyenne et 15 (23.4%) par la cérébrale antérieure.

Concernant les traitements antérieurs, 25 cas (39.1%) avaient été traités par une ou plusieurs modalités. L'embolisation (16 cas, 25.0%) en représente la majorité. Une chirurgie préalable (1 cas, 1.6%), un ancien traitement Gamma-Knife (2 cas, 3.1%) ou une autre irradiation d'un autre type (7 cas, 10.9%) faisaient parties des antécédants de traitements réalisés. Trente-neuf patients (60.1%) n'avaient pas reçu de traitement antérieur.

Selon le grade de Spetzler-Martin, 9 (14.3%) MAV étaient de grade I, 14 (22.2%) de grade II, 29 (46%) de grade III, 7 (11%) de grade IV et 4 (6.3%) de grade V.

III.2. Données dosimétriques au moment du traitement par GK (Tableau 2)

Le volume cible (TV, pour « target volume ») moyen était de 2.295 cm³ (médiane= 1.2 cm³ ; range 0.032-11.3).

La dose marginale moyenne était de 22.4 Gy (médiane 24 Gy, range 18-24 Gy). et le volume de l'isodose de prescription (PIV, pour « prescription isodose volume ») moyen était de 2.984 cm³ (médiane= 1.77 cm³, range 0.065-14.6).

Le score de Pollock-Flickinger modifié était inférieur à 1.0 dans 17 cas (27%), était entre 1.01 et 1.5 pour 29 cas (46.0%), entre 1.51 et 2.0 pour 11 cas (17.5%) et supérieur à 2.0 pour 6 cas (9.5%).

Variable	n= 64, valeurs
Volume cible (cm ³)	
• Moyenne	2.295
• Médiane	1.2
• Range	0.032-11.3
Volume de l'isodose de prescription (cm ³)	
• Moyenne	2.984
• Médiane	1.770
• Range	0.065-14.6
Index de conformité	
• Moyenne	0.979
• Médiane	0.991
• Range	0.660-1.000
Index de sélectivité	
• Moyenne	0.677
• Médiane	0.718
• Range	0.118-0.969
Index de gradient	
• Moyenne	2.718
• Médiane	2.695
• Range	0.270-4.351
Dose marginale (Gy)	
• Moyenne	22.406
• Médiane	24
• Range	18-24

Tableau 2: Données dosimétriques

III.3. Données liées aux MAV oblitérées après le traitement par GK

S'il on prend compte tous les participants à l'étude, peu importe la durée de suivi, 22 traitements (34.4%) sur 64 ont permis une oblitération complète de la MAV après un temps moyen d'oblitération de 30.6 mois (temps médian 32 mois, range 8-46). Dans cette sous-population, la durée de suivi moyen était de 36.5 mois (médiane 36 mois, range 12-60).

On observe qu'à 6 mois de suivi 0 (0%) MAV était oblitéré, ce qui est tout à fait attendu. A 12 mois 2 (9.1%) MAV, à 24 mois 7 (31.8%) MAV, à 36 mois 12 (54.5%) MAV et à 46 mois toutes les 22 MAV étaient oblitérées.

Le facteur limitant principal pour une analyse plus approfondie des données est la grande disparité dans la durée de suivi de nos patients, avec un nombre de patients ayant uniquement 6 mois de suivi à la clôture de la base de données. En effet, si on prenait en compte uniquement les cas qui ont au moins 1 an de suivi, le taux d'oblitération passerait de 34.4% à 39.3%, et encore pour ceux avec au minimum 2 ans à 47.8% d'oblitération, soit des valeurs bien en accord avec les données disponibles dans la littérature actuelle.

Le taux actuariel d'oblitération selon la méthode Kaplan-Meier est présenté dans la figure 4, qui inclut par contre toutes les cas traités, indépendamment de leur durée de suivi.

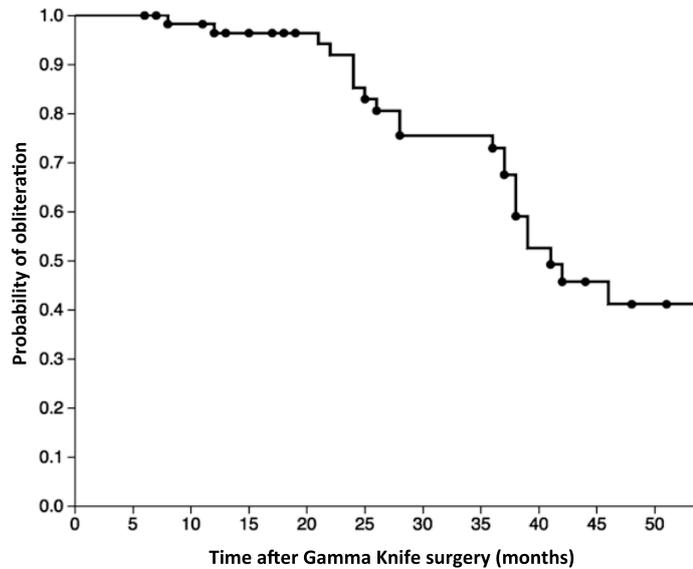


Figure 4: le taux d'oblitération selon la méthode de Kaplan-Meier (en incluant tous les patients, y. ceux avec 6 mois de suivi uniquement)

Les facteurs prédictifs principaux ont été testés entre le groupe des MAV oblitérées et celui des MAV non-oblitérées, notamment : la dose moyenne de 23.7 (range 20-24) versus 21.7 (range 20-24) ($p < 0.001$), le volume moyen de 1.5 cc (range 0.13-4.6) versus 2.7 cc (range 0.03-11.3) ($p = 0.053$), l'âge ($p > 0.05$), le score de Pollock-Flickinger ($p > 0.05$, liée à la durée de suivi). La durée de suivi était statistiquement différente entre les deux groupes, avec une moyenne de 37.5 mois (range 12-67) pour le premier et 27.7 (range 6-54) mois pour le deuxième ($p = 0.01$).

Douze (54.5%) patients étaient des hommes et 10 (45.95%) des femmes, avec un âge médian de 47 ans (range 24-65).

La MAV se situait dans 14 cas à gauche (63.6%) et dans 8 cas à droite (36.4%).

Selon le grade de Spetzler-Martin, 3 (14.3%) étaient de grade I, 8 (38.1%) de grade II, 9 (42.3%) de grade III, 1 (4.8%) de grade IV et aucune (0%) de grade V.

Selon le score de Pollock-Flickinger modifié, 4 (19.0%) avaient un score inférieur à 1.0, 13 (61.9%) avaient un score entre 1.01 et 1.5, 4 (19.0%) entre 1.51 et 2.0 et aucune (0%) avait un score supérieur à 2.0 (Figure 5). Les différences en taux actuariel pour les bons scores sont expliquées par la durée de suivi limitée dans certains cas.

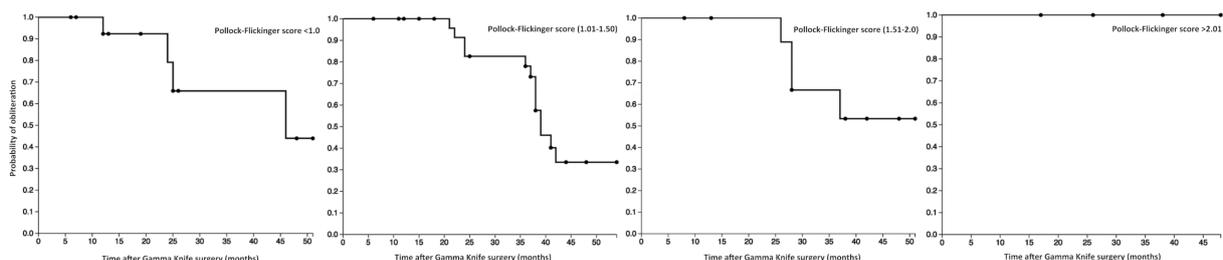


Figure 5: le taux d'oblitération selon la méthode de Kaplan-Meier selon le score de Pollock-Flickinger

Concernant la vascularisation des MAV oblitérées (Tableau 3), 5 (22.7%) étaient alimentées par le pédicule artériel carotidien interne droit, 7 (31.8%) par le pédicule carotidien interne gauche, 7 (31.8%) par le pédicule vertébro-basilaire droit et également 7 (31.8%) par le pédicule vertébro-basilaire gauche. Une MAV oblitérée (4.5%) était alimentée par la circulation extracrânienne, par le pédicule carotidien externe gauche. Plus précisément, selon le territoire artériel, 14 (63.6%) cas étaient alimentés par l'artère cérébrale postérieure et par la circulation postérieure, 11 cas (50.0%) par l'artère cérébrale moyenne, deux (9.1%) l'artère cérébrale antérieure.

Variable	Oblitérées, n (%)	Non-oblitérées, n (%) (n total=42)
Sexe	(n total=22)	
• Homme	12 (54.5)	20 (47.6)
• Femme	10 (45.5)	22 (52.4)
Age (ans) ; médian (range)	47 (24-65)	37 (13-79)
Durée de suivi (mois) ; médiane (range)	38 (12-60)	26 (6-54)
Temps oblitération (mois) ; médiane (range)	32 (8-46)	-
Coté	(n total=22)	
Droite	8 (36.4)	24 (57.1)
Gauche	14 (63.6)	18 (42.8)
Grade Spetzler-Martin	(n total=21)	
• Grade I	3 (14.3)	6 (14.3)
• Grade II	8 (38.1)	6 (14.3)
• Grade III	9 (42.3)	20 (47.6)
• Grade IV	1 (4.8)	6 (14.3)
• Grade V	0 (0)	4 (9.5)
Score de Pollock-Flickinger modifié	(n total=21)	
• <1.0	4 (19.0)	13 (31.0)
• 1.01-1.5	13 (61.9)	16 (38.1)
• 1.51-2.0	4 (19.0)	7 (16.7)
• > 2.0	0 (0)	6 (14.3)
Présentation clinique	(n=22, plus que 1 possible)	
• Hémorragie	12 (54.5)	20 (47.6)
• Epilepsie	3 (13.6)	9 (21.4)
• Incidental	3 (13.6)	3 (7.1)
• Céphalées	3 (13.6)	3 (7.1)
• Vertiges, troubles équilibres	2 (9.1)	4 (9.5)
• Acouphènes	1 (4.5)	1 (2.4)
• Troubles comportementaux	1 (4.5)	0 (0)
• Hémisynndrome	-	3 (7.1)
• Névralgie trijumeau	-	1 (2.4)
• Cervicalgies	-	1 (2.4)
• Phénomènes neurologiques transitoires	-	1 (2.4)
• Symptômes ophtalmologiques	-	1 (2.4)
• Aphasie	-	1 (2.4)
Pédicule artériel	(n=22, plus que 1 possible)	
• Carotidien interne droit	5 (22.7)	20 (47.6)
• Carotidien interne gauche	7 (31.8)	9 (21.4)
• Vertébro-basilaire droit	7 (31.8)	15 (35.7)
• Vertébro-basilaire gauche	7 (31.8)	10 (23.8)
• Carotidien externe droit	0 (0)	0 (0)
• Carotidien externe gauche	1 (4.5)	0 (0)
Territoire artériel	(n=22, plus que 1 possible)	
• ACA	2 (9.1)	13 (30.1)
• ACM	11 (50.0)	23 (54.8)
• ACP	14 (63.6)	25 (59.5)
• Extracrânienne	1 (4.5)	0 (0)
• VB	0 (0)	6 (14.3)
Traitement préalable	(n=22, plus que 1 possible)	
• Aucun	16 (72.7)	23 (54.8)
• Embolisation	3 (13.6)	13 (31.0)
• Chirurgie	1 (4.5)	0 (0)
• Radiochirurgie	0 (0)	2 (4.8)
○ Gamma Knife	3 (13.6)	4 (9.5)
○ Accélérateur Linéaire		

Tableau 3 : données démographiques et dosimétriques des MAV oblitérées et non-oblitérées après le traitement par Gamma Knife

Au préalable, 6 (33.3%) cas sur 22 avaient bénéficié d'un ou de plusieurs traitements combinés. Trois (13.6%) cas avaient bénéficié d'une embolisation, 3 (13.6%) d'une autre irradiation uniquement (par Linac) et un seul (4.5%) par chirurgie. Un patient avait au

préalable subit un traitement d'embolisation et une autre irradiation. Seize (72.7%) cas avaient bénéficié d'un traitement par GK d'emblée.

L'hémorragie fut la présentation clinique la plus fréquente des MAV oblitérées, avec 12 cas (54.5%), suivi de l'épilepsie et des céphalées chacune avec 3 cas (13.6%), et des vertiges avec 2 cas (9.1%). Certaines se sont également manifestées sous la forme d'hémisyndrome, d'acouphènes ou de troubles comportementaux (1 cas chacune, soit 4.5%). Trois (13.6%) MAV oblitérées ont été découvertes de manière fortuite, dans le cadre d'investigations pour d'autres problèmes.

Pour les patients ayant subi un traitement antérieur, sur les 16 cas ayant bénéficié d'une embolisation, 3 cas (18.8%) se sont oblitérés.

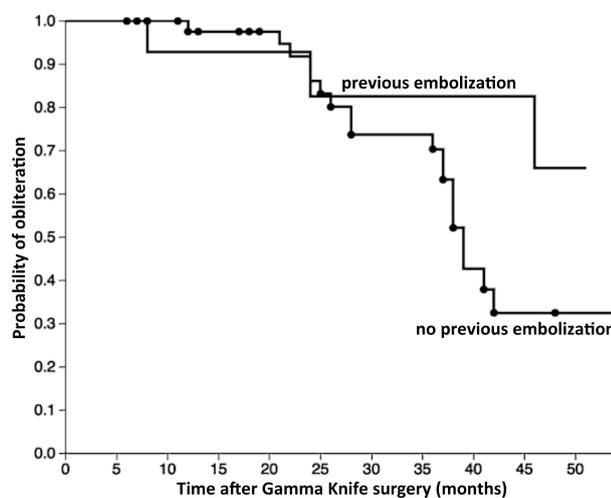


Figure 6: le taux d'oblitération selon la méthode de Kaplan-Meier pour les MAV avec une embolisation préalable versus pas d'embolisation

Le seul cas (100.0%) qui avait eu une microchirurgie au préalable a vu sa MAV s'oblitérer. Trois cas sur les 7 (42.9%) ayant subi un traitement par Accélérateur linéaire ont été guéris.

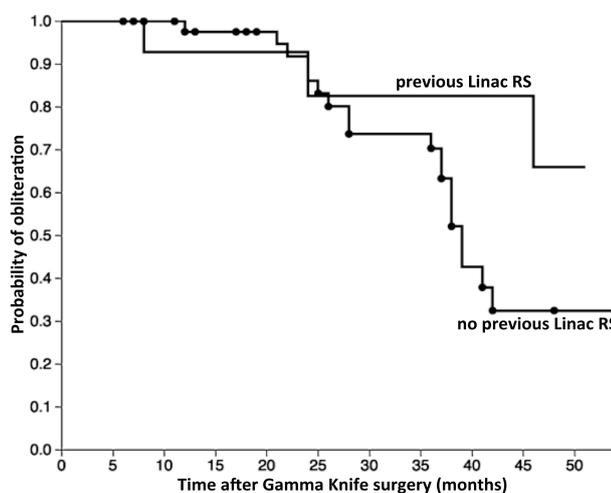


Figure 7: le taux d'oblitération selon la méthode de Kaplan-Meier pour les MAV avec une radiochirurgie Linac préalable versus pas de radiochirurgie Linac

A noter que parmi ces patients, 1 cas avait bénéficié à la fois d'une embolisation et d'une irradiation par Linac avant son traitement GK, avec succès.



Figure 8: exemple d'une MAV traité par Gamma Knife, avec l'aspect initial du nidus lors de l'artériographie (gauche) avec oblitération complète à deux ans (droit)

III.4. Complications après le traitement par GK

Les complications après le traitement par GK ont été définies comme un nouveau symptôme clinique, une aggravation d'un symptôme préexistant, ou bien encore un nouveau problème radiologique post-radique (22).

La probabilité actuarielle de voir apparaître une complication à une année était de 8%, et de 9% entre 16 et 48 mois.

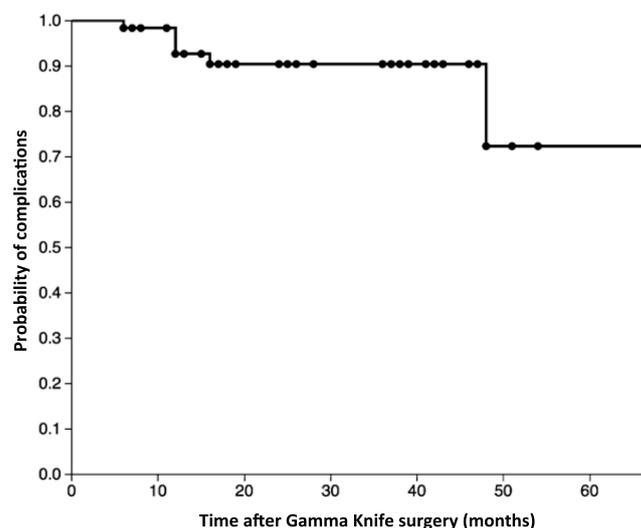


Figure 9 : la probabilité d'oblitération selon la méthode de Kaplan-Meier (pour toutes les MAV confondues)

Par ailleurs, aucune mortalité liée au traitement n'a été observée.

Nous rapportons une morbidité de 12.3% (soit 7 cas/57 MAV), avec :

- 2 hémorragies,
- un AVC ischémique,
- une pose de dérivation-ventriculaire pour hypertension intracrânienne,

- une augmentation de la taille d'un kyste préexistant,
- l'apparition d'un œdème important péri-lésionnel, dans 1 cas
- l'apparition d'un œdème péri-nidal, ainsi qu'une thrombose partielle du sinus sagittal, dans 1 cas.

Type de complication	n total = 7/57 (12.3%), n (%)
hémorragies	2 (3.5)
AVC ischémique	1 (1.75)
pose de DVP pour HTIC	1 (1.75)
augmentation d'un kyste préexistant	1 (1.75)
œdème important péri-lésionnel	1 (1.75)
thrombose partielle du sinus sagittal	1 (1.75)

Tableau 4: données liées à l'apparition d'une complication, leur type et pourcentage (n, %)

III.4. 1. Hémorragie

Cas 1 : Suite à une évolution favorable en premier lieu, 48 mois après le GK, on constate cliniquement un hémisyndrome droit important, avec radiologiquement une hémorragie intraparenchymateuse. La patiente a bénéficié d'une exérèse chirurgicale 3 mois après cette complication, avec amélioration clinique importante suite à une neuro-réhabilitation intensive.

Cas 2 : Au contrôle des 12 mois, chez un patient présentant cliniquement des céphalées et un manque de compréhension du mot transitoire, on constate radiologiquement un saignement intranidal. L'évolution était favorable sans prise en charge spécifique avec résorption progressive de l'hématome.

III.4. 2. AVC ischémique

Après une évolution favorable, on objective après 48 mois de suivi, dans un contexte clinique d'hémisyndrome sensitivo-moteur brachio-crural droit, un AVC ischémique thalamique droit. Une embolisation de la MAV est effectuée, ainsi qu'une lobectomie temporale droite partielle avec plastie durale par crâniotomie fronto-temporale-occipitale droite.

III.4. 3. Augmentation de la taille d'un kyste préexistant (GK post Linac)

Le patient en cause avait auparavant bénéficié d'un traitement radiochirurgical par Linac il y a plusieurs années. Il avait engendré des formations kystiques, dont certains avec niveaux hémorragiques. Au contrôle à 6 mois post-GK, on remarque une augmentation de la taille d'un kyste sans répercussion clinique, mis à part une fatigue. Au contrôle à 12 mois, on constate encore une augmentation de taille des multiples kystes, avec de nouvelles logettes hémorragiques au sein de quelques uns, sans effet de masse radiologique. Au contrôle à 24

mois, on observe une oblitération complète de la MAV (confirmé par artériographie de contrôle), et également une diminution de la taille des kystes et la disparition des logettes hémorragiques.

III.4. 4. Pose de dérivation ventriculo-péritonéale pour HTIC

En raison de l'apparition d'un important œdème post-radique et d'une hypertension intracrânienne suite au traitement GK, avec une probable thrombose précoce de la veine de drainage, une dérivation ventriculo-péritonéale est mise en place à 16 mois post-radiochirurgie, ainsi qu'une chirurgie d'exérèse du nidus oblitéré à environ 24 mois post-radiochirurgie, avec amélioration clinique importante. Suite à une infection de la partie distale du drain, celui-ci est enlevé 12 mois plus tard, sans nécessité d'une nouvelle dérivation.

III.4. 5. Oedème important péri-lésionnel

Au contrôle à 6 mois, on constate un œdème péri-lésionnel radio-induit avec une discrète aggravation d'une hydrocéphalie préexistante. Au contrôle à 12 mois, il persiste un œdème frontal avec hypertension intracrânienne et hydrocéphalie, avec péjoration de l'état clinique. Au contrôle à 24 mois, l'œdème péri-lésionnel est en diminution, avec amélioration progressive sur le plan clinique.

III.4. 6. Oedème péri-nidal et thrombose partielle du sinus sagittal supérieur

Lors du contrôle post-traitement GK à 12 mois, on constate à l'IRM une thrombose partielle du sinus sagittal supérieur, asymptomatique. Un traitement anticoagulant est alors mis en place. On note également la présence d'un important œdème péri-nidal en diminution. Au contrôle à 24 mois, l'imagerie ne montre plus de signes de thrombose et un œdème en nette diminution. Au contrôle à 48 mois, on observe néanmoins une persistance d'hypersignal T2 péri-lésionnel asymptomatique.

III.5. Evolution clinique globale post-GK (guérison de l'épilepsie, névralgie du trijumeau et amélioration d'un hémisyndrome)

Le traitement GK a également permis d'améliorer la symptomatologie clinique chez certains patients.

En effet, chez 2 patients, la MAV s'était manifestée par des phénomènes épileptiques. Un cas n'a plus présenté de crises 6 mois après le traitement GK et dans l'autre cas, on

constate une nette amélioration des crises, avec presque une disparition à 24 mois. A noter que ces 2 patients ont été traités de manière fractionnée par « staged-volume radiosurgery ». Une MAV dont la manifestation clinique avait été une névralgie du trijumeau, ne présente actuellement plus aucune douleur (disparition totale des crises à 6 mois).

Une patiente avait présenté un hémisyndrome moteur gauche, qui est actuellement en rémission avec amélioration notable progressive.

Par ailleurs, il est intéressant de noter que ces améliorations cliniques ne sont pas forcément corrélées à une oblitération totale de la MAV.

III.6. Cas particuliers: fractionnement de type « staged-volume radiosurgery »

Nous avons étudié 5 cas de « staged-volume radiosurgery », avec un traitement en deux étapes. Sur ces 5 cas qui incluent 10 traitements GK, 1 seule MAV s'est oblitérée deux ans plus tard (20%).

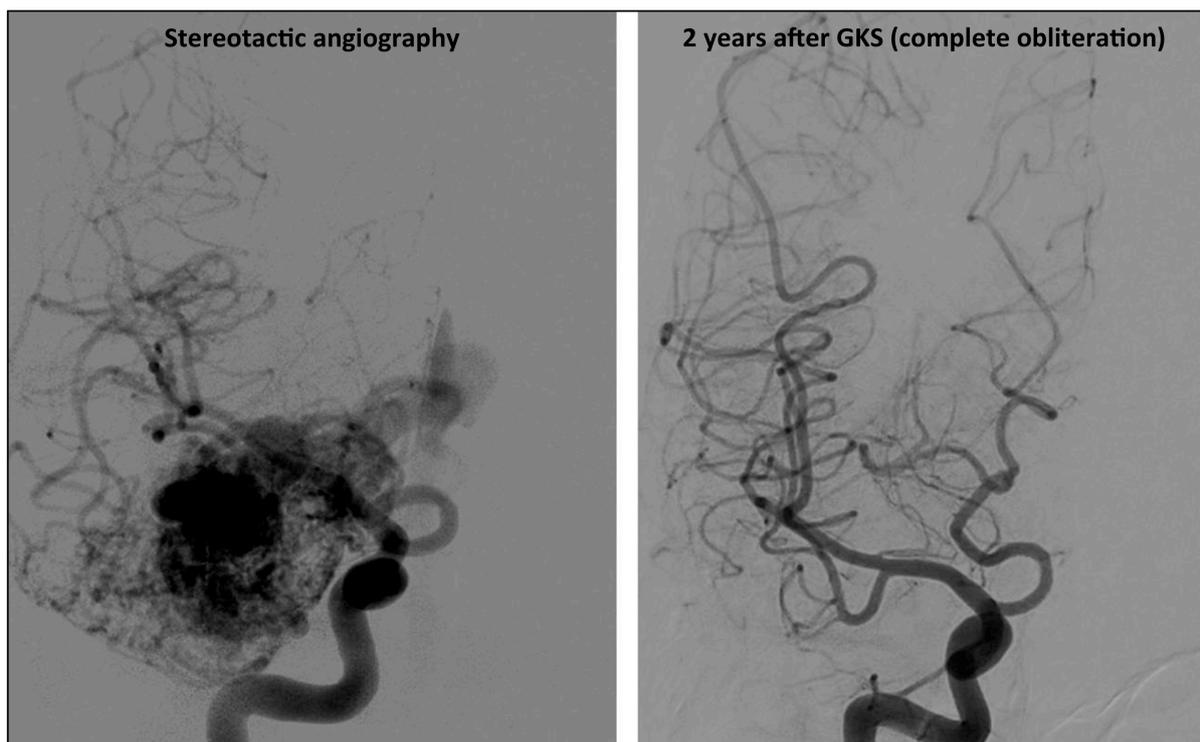


Figure 10: exemple d'une MAV traité par Gamma Knife en deux étapes (staged volume, exemple montré précédemment avec son ciblage dans la figure 3), avec l'aspect initial du nidus lors de l'artériographie (à gauche) et l'oblitération complète à deux ans (à droite)

A noter que 2 de ces cas ont présenté des complications : un cas a eu un œdème frontal, avec hypertension intracrânienne et hydrocéphalie, et l'autre un AVC ischémique thalamique droit, avec hémisyndrome sensitivo-moteur brachio-crural droit, ayant nécessité une embolisation de la MAV, ainsi qu'une lobectomie temporale droite partielle avec plastie

durale par craniotomie fronto-temporale-occipitale droite et pose de capteur de pression intracrânienne (tel que précédemment décrit dans le paragraphe III.4., complications).

IV. Discussion

Notre étude porte sur les résultats de la radiochirurgie par GK dans le traitement des MAV.

Il est important de noter que l'histoire naturelle d'une MAV sans aucun traitement est marquée par un risque de saignement de 3-4% par année (risque qui devient plus important si le drainage veineux est exclusivement profond, s'il existe une sténose veineuse, ou encore si un anévrisme intra-nidal est associé etc.). Le taux de mortalité est de 1% et celui de la morbidité de 2.7% par année. Selon le score de Spetzler-Martin (bien que celui-ci ne soit pas un score radiochirurgical), les grades de I-III A sont des indications de traitement chirurgical, ceux de IIIB-V de radiochirurgie et les MAV géantes (>25 cc) de traitements combinés (23)(24).

Les MAV ont été parmi les premières indications de la radiochirurgie GK, avec un premier traitement réalisée en Suède dans les années septantes, sur la base des angiographies standards stéréotaxiques, déjà réalisables à l'époque, et permettant un ciblage optimal (22).

Les mécanismes d'oblitération se traduisent histopathologiquement par des modifications structurelles des cellules endothéliales, suivi par une prolifération de myofibroblastes et une expansion de la matrice extracellulaire dans l'intima et ensuite par une perte de cellularité et une transformation hyaline de la paroi des vaisseaux irradiés. Ceci mènera finalement à long terme à une sténose des vaisseaux à cause de la contraction des myofibroblastes, une baisse du flux sanguin associée à une coagulation intranidale, et une oblitération complète. Il y a donc principalement deux étapes, une liée à la dégénérescence/prolifération de la paroi vasculaire et une deuxième, qui implique des changements dans le tissu conjonctif (25)(26).

Un aspect important de la radiochirurgie est le ciblage. Il représente un facteur important pour l'oblitération de la MAV. Ce dernier est basé sur une imagerie de haute qualité, qui doit absolument inclure une artériographie stéréotaxique, en plus de l'IRM et de l'Angio-CT, qui font partie du standard habituel actuel. La définition du nidus, même dans les meilleures conditions, reste parfois difficile et se fait souvent en contexte pluridisciplinaire, en collaboration avec le neuro-radiologue. La veine de drainage en tant que telle doit être exclue

de la dosimétrie; par contre, le pied de cette veine doit y être inclus (27).

Le taux d'oblitération par radiochirurgie GK varie entre 58% et 100% pour les plus petites (11)(25)(28)(29)(30) et entre 36% (31)-37% (32) pour les plus grandes MAV. A noter que le taux actuariel d'oblitération à une année varie entre 29% et 76% selon les séries (33). Ces chiffres peuvent varier en fonction du grade initial de Spetzler-Martin et surtout, dans le cas de la radiochirurgie, du score pronostic radiochirurgical de Pollock-Flickinger (28). Les taux actuariels d'oblitération moyens selon le score de Spetzler-Martin sont pour les grades I, II, IIIB, IIIA et IV de 89%, 70%, 62% et 45% respectivement ; pour des scores de Pollock-Flickinger <1.0, 1.01-1.50, 1.51-2.0, >2.0, ils sont de 92%, 74%, 60% et 33% respectivement (34).

A noter encore que la réponse ne peut pas être uniquement prédit sur la base de l'aspect radiologique Dans une étude récente, une grande cohorte de 1398 cas de North American Consortium avait été partagée en deux catégories : les répondeurs précoces (oblitération avant 18 mois) et tardifs (après 50 mois). Un des facteurs prédictifs pour une oblitération rapide était la prescription d'une dose plus élevée, ce qui n'est pas étonnant. Un autre aspect était que les complications radio-induites étaient plus importantes chez les répondeurs tardifs (31.3% contre 19.7%) (35). Les autres facteurs prédictifs pour une bonne réponse radiologique sont la dose prescrite, telle que précédemment décrit, la localisation corticale (36) et un flux plus lent (37). Pour une réponse précoce, ces facteurs sont une chirurgie d'exérèse antérieure (avec diminution de volume à traiter par radiochirurgie), un nidus de petite taille et une localisation cérébelleuse, au niveau des ganglions de la base et du lobe frontal (35). Les facteurs de non-oblitération sont une précédente radiothérapie (35) ainsi que la présence d'un flux rapide (38).

Le temps d'oblitération moyen est de 24 à 36 mois dans la plupart des cas (39)(40)(41).

La morbidité définitive due au traitement radio-neurochirurgical varie entre 1% et 3%, et elle est due principalement aux évènements hémorragiques dans la période de latence en vue de l'oblitération, et non pas à la procédure radiochirurgicale (39).

Il n'y a actuellement pas de consensus quant au traitement optimal d'une MAV. La radiochirurgie est généralement proposée pour les patients présentant des MAV intracrâniennes de taille petite ou moyenne. Elle peut être proposée comme traitement de première intention ou après une embolisation ou une microchirurgie, s'il reste un résidu.

Pour tous les grades de Spetzler-Martin confondus, le taux d'oblitération par chirurgie est de 97%, avec une mortalité qui est évaluée à 3.3% et la morbidité à 8.6% (42). Le taux de résection complète des grosses MAV (grades de Spetzler-Martin III-V) par microchirurgie

varie entre 57 et 100%, ceci avec un taux de mortalité non négligeable de 0-11% et de morbidité encore plus élevée, entre 4 et 85% (pour les grades III à V de Spetzler-Martin) (43)(44).

Une prise en charge combinée par traitement endovasculaire et chirurgical permet d'atteindre un taux de guérison de 83%-100%, avec un taux de complications de 15.4% (45)(46).

En cas d'embolisation seule, on atteint une réduction du volume de la MAV de 79.5% et 20% d'oblitération complète avec un taux de complications atteignant 12% des cas (range 8-40%) (47). On estime même que 40% des MAV peuvent être traitées uniquement par embolisation seule avec une morbidité et une mortalité de 1.3% (range 2-7%), suivant les caractéristiques de la MAV (48).

Concernant le traitement associant une embolisation et la radiochirurgie, le taux d'oblitération global rapporté dans la littérature est de 33%. On considère que le taux d'oblitération en utilisant la radiochirurgie sans embolisation associée, en première intention, est plus haut que si on utilise une embolisation préalable. Ce dernier aspect est lié à un ciblage qui devient plus difficile, mais il s'agit aussi le plus souvent de MAV bien plus complexes, difficiles à prendre en charge par une seule modalité (49). Dans ce contexte, une prise en charge multimodale offre à ces patients la possibilité réelle d'une guérison. On remarque aussi de plus grands changements radio-induits pour les MAV préalablement embolisées, contrairement à celles ayant uniquement subi un traitement radiochirurgical d'emblée (43% vs 33%). Par contre, les déficits neurologiques radio-induits sont moindres pour les MAV non-embolisées préalablement (1.3% vs 2.7%) (49).

Notre taux d'oblitération pour les MAV de grade I est plutôt bas (33.3%), et ceci est dû à un suivi qui est encore assez court chez ces patients (moyenne 24, médiane 28, range 6-42 mois). Pour les MAV de grade II, le taux d'oblitération est plus élevé (57.1%) pour un temps moyen d'oblitération assez similaire (33.7 mois pour les grades I contre 29.1 mois pour les grades II (médiane 37, range 11-51 mois)). Pour les MAV de grade plus élevé, les taux d'oblitération baissent (31.0% pour les grades III, 14.7% pour les grades IV et 0.0% pour les grades V) et le délai moyen d'oblitération augmente quant à lui à 32.7 mois (moyenne suivi 30.2, médiane de 31, range 6-60 mois) pour les grades III, et 37 mois pour les grades IV (moyenne suivi 40, médiane 44, range 12-67 mois) respectivement. Aucune MAV de grade V ne s'est oblitérée (moyenne suivi 43.5, médiane 54, range 12-54 mois).

Selon le score de Pollock-Flickinger modifié, on constate que 4 MAV sur 17 (23.5%) ayant un score inférieur à 1.0 se sont oblitérées, 13 MAV sur 29 (44.8%) pour un score entre

1.01 à 1.50, 4 MAV sur 11 (36.4%) pour un score entre 1.51 à 2.0, et 0 MAV sur 6 (0%) pour les scores les plus élevés, supérieurs à 2. Avec le score de Pollock-Flickinger modifié, on constate également que ce sont plutôt les MAV de scores moyen entre 1.01 et 2.0 qui se sont oblitérées (13/29 pour les scores allant de 1.01 à 1.50 et 4/11 pour les scores de 1.51 à 2.0, soit 17/40, soit 42.5% pour les scores allant de 1.01 à 2.0). Les scores bas, inférieurs à 1.0, ont un taux d'oblitération plus faible (23.5%) que les scores plus élevés. Ici aussi, le suivi des MAV avec des petits scores était moins long que celui des scores plus élevés, avec un temps moyen de suivi de 20.6 mois pour les scores inférieurs à 1.0 (médiane à 13 mois, range 6-51 mois), tandis que pour les scores allant de 1.01 à 1.50, la durée moyenne de suivi était de 33.9 mois (médiane à 37 mois, range 6-60 mois) et de 37.7 mois (médiane à 42 mois, range 8-67 mois) pour les scores variant entre 1.51 et 2.0. Ce fait explique tout à fait nos résultats actuels.

V. Conclusion

La radiochirurgie a sa place dans la prise en charge des MAV intracrâniennes, autant en tant que traitement de première intention, qu'associée à la chirurgie conventionnelle ou l'embolisation, dans le cadre d'une prise en charge multimodale et pluridisciplinaire. Le taux d'oblitération global varie selon les scores de Pollock-Flickinger, comme précédemment décrit dans la littérature. Un facteur limitant pour calculer les taux actuariels est la durée de suivi, encore limitée pour beaucoup de patients. Le taux de complication reste faible, avec un plateau à 9% jusqu'à 4 ans. La morbidité définitive est de 3.5% (2 cas). La mortalité dans notre série est de 0%.

Références:

1. Mc Cormick P, Spetzler R. Arteriovenous malformations of the brain. *Current opinion in Neurology and Neurosurgery*. 1991;(4):71–5.
2. Wang H-C, Chang RJ, Xiao F. Hypofractionated stereotactic radiotherapy for large arteriovenous malformations. *Surg Neurol Int*. 2012;3(Suppl 2):S105-110.
3. Latorzeff I, Schlienger M, Sabatier J, Borius P-Y, Bourdin S, Menegalli D, et al. Radiochirurgie stéréotaxique des malformations artérioveineuses cérébrales. *Cancer/Radiothérapie*. 2012 Jun;16, Supplement:S46–56.
4. Bradac O, Charvat F, Benes V. Treatment for brain arteriovenous malformation in the 1998-2011 period and review of the literature. *Acta Neurochir (Wien)*. 2013 Feb;155(2):199–209.
5. Minakawa T, Tanaka R, Koike T, Takeuchi S, Sasaki O. Angiographic follow-up study of cerebral arteriovenous malformations with reference to their enlargement and regression. *Neurosurgery*. 1989 Jan;24(1):68–74.
6. Rubin BA, Brunswick A, Riina H, Kondziolka D. Advances in radiosurgery for arteriovenous malformations of the brain. *Neurosurgery*. 2014 Feb;74 Suppl 1:S50-59.
7. Hartmann A, Mast H, Mohr JP, Koennecke HC, Osipov A, Pile-Spellman J, et al. Morbidity of intracranial hemorrhage in patients with cerebral arteriovenous malformation. *Stroke J Cereb Circ*. 1998 May;29(5):931–4.
8. Barnwell S, Dowd C, Higashida et al. Endovascular therapy for cerebral arteriovenous malformation in Apusso M (ed). *Brain Surg Churchill-Livingstone N Y*. 1993;1225–50.
9. Heros RC, Tu YK. Is surgical therapy needed for unruptured arteriovenous malformations? *Neurology*. 1987 Feb;37(2):279–86.
10. Itoyama Y, Uemura S, Ushio Y, Kuratsu J, Nonaka N, Wada H, et al. Natural course of unoperated intracranial arteriovenous malformations: study of 50 cases. *J Neurosurg*. 1989 Dec;71(6):805–9.
11. Pikus HJ, Beach ML, Harbaugh RE. Microsurgical treatment of arteriovenous malformations: analysis and comparison with stereotactic radiosurgery. *J Neurosurg*. 1998 Apr;88(4):641–6.
12. Schlienger M, Nataf F, Lefkopoulos D, Mammar H, Missir O, Meder JF, et al. Repeat linear accelerator radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003 Jun 1;56(2):529–36.
13. Gruber A, Bavinzski G, Kitz K, Barthelmes S, Mayr M, Knosp E. Multimodality Management of Cerebral Arteriovenous Malformations with Special Reference to AVM-Related Hemorrhages During Ongoing Staged Treatment. *Acta Neurochir Suppl*. 2016;123:153–8.
14. Moon K, Levitt MR, Almefty RO, Nakaji P, Albuquerque FC, Zabramski JM, et al. Safety and Efficacy of Surgical Resection of Unruptured Low-grade Arteriovenous Malformations From the Modern Decade. *Neurosurgery*. 2015 Dec;77(6):948-952-953.
15. Potts MB, Zumofen DW, Raz E, Nelson PK, Riina HA. Curing arteriovenous malformations using embolization. *Neurosurg Focus*. 2014 Sep;37(3):E19.
16. Boström JP, Bruckermann R, Pintea B, Boström A, Surber G, Hamm K. Treatment of cerebral Arteriovenous Malformations with radiosurgery or hypofractionated stereotactic radiotherapy in a consecutive pooled LINAC series. *World Neurosurg*. 2016 Jul 13;
17. Ding D, Xu Z, Starke RM, Yen C-P, Shih H-H, Buell TJ, et al. Radiosurgery for Cerebral Arteriovenous Malformations with Associated Arterial Aneurysms. *World Neurosurg*. 2016 Mar;87:77–90.

18. Steiner L, Leksell L, Greitz T, Forster DM, Backlund EO. Stereotaxic radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations. Report of a case. *Acta Chir Scand.* 1972;138(5):459–64.
19. Reyns S, Sarrazin T. Radiochirurgie Gamma Knife. Principes techniques et indications, *Pratiques Neurologiques*, volume V, numéro 3. *Prat Neurol.* 5(3):182–92.
20. Pollock BE, Flickinger JC. Modification of the radiosurgery-based arteriovenous malformation grading system. *Neurosurgery.* 2008 Aug;63(2):239–243; discussion 243.
21. Spetzler RF, Martin NA. A proposed grading system for arteriovenous malformations. *J Neurosurg.* 1986 Oct;65(4):476–83.
22. Steiner L, Leksell L, Forster DM, Greitz T, Backlund EO. Stereotactic radiosurgery in intracranial arterio-venous malformations. *Acta Neurochir (Wien).* 1974;Suppl 21:195–209.
23. Ogilvy CS, Stieg PE, Awad I, Brown RD, Kondziolka D, Rosenwasser R, et al. AHA Scientific Statement: Recommendations for the management of intracranial arteriovenous malformations: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Stroke Association. *Stroke J Cereb Circ.* 2001 Jun;32(6):1458–71.
24. Lawton MT, UCSF Brain Arteriovenous Malformation Study Project. Spetzler-Martin Grade III arteriovenous malformations: surgical results and a modification of the grading scale. *Neurosurgery.* 2003 Apr;52(4):740-748-749.
25. Schneider BF, Eberhard DA, Steiner LE. Histopathology of arteriovenous malformations after gamma knife radiosurgery. *J Neurosurg.* 1997 Sep;87(3):352–7.
26. Szeifert GT, Levivier M, Lorenzoni J, Nyáry I, Major O, Kemeny AA. Morphological observations in brain arteriovenous malformations after gamma knife radiosurgery. *Prog Neurol Surg.* 2013;27:119–29.
27. Lunsford LD, Kondziolka D, Flickinger JC, Bissonette DJ, Jungreis CA, Maitz AH, et al. Stereotactic radiosurgery for arteriovenous malformations of the brain. *J Neurosurg.* 1991 Oct;75(4):512–24.
28. Pollock BE, Flickinger JC. A proposed radiosurgery-based grading system for arteriovenous malformations. *J Neurosurg.* 2002 Jan;96(1):79–85.
29. Deruty R, Pelissou-Guyotat I, Morel C, Bascoulergue Y, Turjman F. Reflections on the management of cerebral arteriovenous malformations. *Surg Neurol.* 1998 Sep;50(3):245-255-256.
30. Kano H, Lunsford LD, Flickinger JC, Yang H, Flannery TJ, Awan NR, et al. Stereotactic radiosurgery for arteriovenous malformations, Part 1: management of Spetzler-Martin Grade I and II arteriovenous malformations. *J Neurosurg.* 2012 Jan;116(1):11–20.
31. Chang SD, Marcellus ML, Marks MP, Levy RP, Do HM, Steinberg GK. Multimodality treatment of giant intracranial arteriovenous malformations. *Neurosurgery.* 2003 Jul;53(1):1-11-13.
32. Mizoi K, Jokura H, Yoshimoto T, Takahashi A, Ezura M, Kinouchi H, et al. Multimodality treatment for large and critically located arteriovenous malformations. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 1998;38 Suppl:186–92.
33. Colombo F, Pozza F, Chierogo G, Casentini L, De Luca G, Francescon P. Linear accelerator radiosurgery of cerebral arteriovenous malformations: an update. *Neurosurgery.* 1994 Jan;34(1):14-20-21.
34. Andrade-Souza YM, Zadeh G, Ramani M, Scora D, Tsao MN, Schwartz ML. Testing the radiosurgery-based arteriovenous malformation score and the modified Spetzler—Martin grading system to predict radiosurgical outcome. *J Neurosurg.* 2005 Oct 1;103(4):642–8.
35. Cohen-Inbar O, Starke RM, Paisan G, Kano H, Huang PP, Rodriguez-Mercado R, et al. Early versus late arteriovenous malformation responders after stereotactic radiosurgery: an international multicenter study. *J Neurosurg.* 2016 Sep 23;1–9.
36. Kemeny AA, Dias PS, Forster DM. Results of stereotactic radiosurgery of

- arteriovenous malformations: an analysis of 52 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1989 May;52(5):554–8.
37. Inoue HK, Nagaseki Y, Naitou I, Negishi M, Hirato M, Shibasaki T, et al. The Role of Intravascular Embolization Prior to Radiosurgery of Cerebral Arteriovenous Malformations From the Standpoint of Hemorrhage and Early Obliteration after Gamma Knife Radiosurgery. *Interv Neuroradiol*. 1999 Nov 1;5(1 suppl):171–6.
38. Fukuoka S, Takanashi M, Seo Y, Suematsu K, Nakamura J. Radiosurgery for arteriovenous malformations with gamma-knife: a multivariate analysis of factors influencing the complete obliteration rate. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas*. 1998 Mar;5 Suppl:68–71.
39. Kano H, Kondziolka D, Flickinger JC, Park K-J, Parry PV, Yang H, et al. Stereotactic radiosurgery for arteriovenous malformations, Part 6: multistaged volumetric management of large arteriovenous malformations. *J Neurosurg*. 2012 Jan;116(1):54–65.
40. Maruyama K, Kondziolka D, Niranjan A, Flickinger JC, Lunsford LD. Stereotactic radiosurgery for brainstem arteriovenous malformations: factors affecting outcome. *J Neurosurg*. 2004 Mar;100(3):407–13.
41. Liscák R, Vladyka V, Simonová G, Urgosík D, Novotný J, Janousková L, et al. Arteriovenous malformations after Leksell gamma knife radiosurgery: rate of obliteration and complications. *Neurosurgery*. 2007 Jun;60(6):1005-1014-1016.
42. Castel JP, Kantor G. [Postoperative morbidity and mortality after microsurgical exclusion of cerebral arteriovenous malformations. Current data and analysis of recent literature]. *Neurochirurgie*. 2001 May;47(2–3 Pt 2):369–83.
43. Koltz MT, Polifka AJ, Saltos A, Slawson RG, Kwok Y, Aldrich EF, et al. Long-term outcome of Gamma Knife stereotactic radiosurgery for arteriovenous malformations graded by the Spetzler-Martin classification. *J Neurosurg*. 2013 Jan;118(1):74–83.
44. Ogilvy CS, Stieg PE, Awad I, Brown RD, Kondziolka D, Rosenwasser R, et al. Recommendations for the management of intracranial arteriovenous malformations: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Stroke Association. *Circulation*. 2001 May 29;103(21):2644–57.
45. Rodríguez-Boto G, Gutiérrez-González R, Gil A, Serna C, López-Ibor L. Combined staged therapy of complex arteriovenous malformations: initial experience. *Acta Neurol Scand*. 2013 Apr;127(4):260–7.
46. Szajner M, Roman T, Markowicz J, Szczerbo-Trojanowska M. Onyx® in endovascular treatment of cerebral arteriovenous malformations – a review. *Pol J Radiol*. 2013;78(3):35–41.
47. Weber W, Kis B, Siekmann R, Jans P, Laumer R, Kühne D. Preoperative embolization of intracranial arteriovenous malformations with Onyx. *Neurosurgery*. 2007 Aug;61(2):244-252-254.
48. Valavanis A, Yaşargil MG. The endovascular treatment of brain arteriovenous malformations. *Adv Tech Stand Neurosurg*. 1998;24:131–214.
49. Schwyzer L, Yen C-P, Evans A, Zavoian S, Steiner L. Long-term results of gamma knife surgery for partially embolized arteriovenous malformations. *Neurosurgery*. 2012 Dec;71(6):1139-1147-1148.