

Wstępna ocena odległych wyników radiochirurgii stereotaktycznej malformacji tętniczo-żylnych – – kiedy napromieniać powtórnie?

Received: 20.06.2014
Revised: 25.08.2014
Accepted: 08.09.2014
Published online: 12.11.2014

Preliminary evaluation of long-term outcomes
after stereotactic radiosurgery for cerebral arteriovenous
malformations – when is the right time for re-irradiation?

Sławomir Blamek¹, Dawid Larysz^{1,2}, Stanisław J. Kwiek², Leszek Miszczyk¹

STRESZCZENIE

CEL

Celem pracy jest ocena wyników leczenia metodą radiochirurgii stereotaktycznej malformacji tętniczo-żylnych u chorych obserwowanych co najmniej przez dwa lata.

MATERIAŁ I METODA

Z grupy 91 chorych napromienianych stereotaktycznie pojedynczą dawką promieniowania wyselekcjonowano 58, u których okres obserwacji wynosił co najmniej 24 miesiące. Mediana czasu obserwacji wynosiła 5,7 roku. W badanej grupie było 8 chorych, u których rozpoznano AVM I stopnia w skali Spetzlera-Martina, 26 – II stopnia, 20 – III stopnia i 4 – IV stopnia. U 27 (42,6%) przeprowadzono wcześniej zabieg embolizacji, u 31 (53,5%) przed leczeniem wystąpiło co najmniej jedno krwawienie, u 18 (31%) obserwowano napady padaczkowe, u 38 (66,6%) bóle głowy, u 14 (24%) niedowład, u 9 (15,5%) zaburzenia widzenia, u 5 (8,6%) zaburzenia mowy.

Chorych napromieniano dawkami 5–20 Gy (średnia i mediana odpowiednio 16 i 17,5 Gy) za pomocą przyspieszacza liniowego wyposażonego w mikrokolimator wielolistkowy.

WYNIKI

Aktualizowany roczny odsetek obliteracji wynosił 11%, dwuletni – 38%, trzyletni – 47%, czteroletni – 67% i pięcioletni – 72%. Mediana czasu do obliteracji wynosiła 3,17 roku. U 5 chorych do obliteracji doszło w okresie powyżej 4 lat po leczeniu.

U 2 chorych powtórnie przeprowadzono radiochirurgię stereotaktyczną, u obu po 7 latach od pierwotnego leczenia, w obu przypadkach uzyskując obliterację.

¹Zakład Radioterapii Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie Oddział w Gliwicach
²Katedra i Klinika Neurochirurgii Wydziału Lekarskiego w Katowicach Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

ADRES DO KORESPONDENCJI:

Dr n. med. Sławomir Blamek
Zakład Radioterapii Centrum Onkologii-Instytut
im. Marii Skłodowskiej-Curie
Oddział w Gliwicach
ul. Wybrzeże Armii Krajowej 15
44-101 Gliwice
tel. +48 32 278 86 66; +48 32 278 87 77
e-mail: blamek@gmail.com

Ann. Acad. Med. Siles. 2014, 68, 5, 261–267
Copyright © Śląski Uniwersytet Medyczny
w Katowicach
eISSN 1734-025X
www.annales.sum.edu.pl

WNIOSKI

1. Chorzy po radiochirurgii stereotaktycznej wymagają długiego czasu obserwacji, gdyż do obliteracji może dojść w późniejszym niż postulowany 2–3-letnim okresie latencji.
2. Powtórna radiochirurgia stereotaktyczna jest leczeniem skutecznym, optymalny czas powtórnego zabiegu nie jest jednak dobrze zdefiniowany.

SŁOWA KLUCZOWE

malformacje tętniczo-żylne, radiochirurgia stereotaktyczna, obliteracja, powtórne napromienianie

ABSTRACT**AIM**

The purpose of the study is to evaluate the results of stereotactic radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations (AVMs) in patients followed-up for at least two years.

MATERIAL AND METHODS

From a group of 91 patients irradiated with single-fraction radiosurgery, a subset of 58 patients followed-up for at least two years was selected. The median follow-up was 5.7 years. There were 8 Spetzler-Martin grade I lesions, 26 grade II, 20 grade III, and 4 grade IV. In 27 (42.6%) embolization was performed before radiosurgery. In 31 (53.5%) at least one intracranial hemorrhage was diagnosed before the treatment, in 18 (31%) the presenting symptom was epilepsy, in 38 (66.6%) headaches, in 14 (24%) paresis, in 9 (15.5%) visual deficits and in 5 (8.6%) speech disturbances. The patients were irradiated with single doses of 5–20 Gy (mean and median dose 16 and 17.5 Gy, respectively). The treatment was performed with a linear accelerator equipped with a micro-multileaf collimator.

RESULTS

The actuarial one-year obliteration rate was 11%, two-year – 38%, three-year 47%, four-year – 67%, and five-year – 72%. The median time to obliteration was 3.17 years. In five patients obliteration occurred at least four years after the irradiation. Two patients from this group were qualified for repeat radiosurgery, both of them after 7 years from the initial treatment. In both cases the AVMs finally occluded.

CONCLUSIONS

Long-term follow-up is required in patients after stereotactic radiosurgery for cerebral AVMs because obliteration can occur after the postulated 2–3 year latency period. Repeat radiosurgery is an effective method of treatment but an optimal time for re-irradiation is not clearly defined.

KEY WORDS

arteriovenous malformation, stereotactic radiosurgery, obliteration, re-irradiation

WSTĘP

Malformacje tętniczo-żylne mózgu (*arteriovenous malformations* – AVM), mimo rzadkiego występowania, są istotnym problemem klinicznym. Objawiają się najczęściej krwotokiem wewnątrzczaszkowym, którego konsekwencją mogą być poważne deficyty neurologiczne, a nawet zgon [1]. Za podstawową metodę leczenia uważa się zabieg neurochirurgiczny, gdyż skuteczne usunięcie naczyniaka prowadzi

do całkowitego wyleczenia, czyli zniesienia ryzyka krwotoku wewnątrzczaszkowego. Radiochirurgia stereotaktyczna również jest uważana za skuteczną metodę leczenia malformacji tętniczo-żylnych mózgu, szczególnie u chorych niekwalifikujących się do leczenia operacyjnego. Powszechnie przyjmuje się, że okres latencji po napromienianiu trwa około 2–3 lat, a skuteczność leczenia w wybranych przypadkach sięga ponad 90% [2,3,4]. Problemem pozostaje postępowanie z chorymi, u których nie doszło do obliteracji po radiochirurgii stereotaktycznej, a naczyniak nadal nie może być leczony operacyjnie

czy skutecznie zembolizowany. Często proponuje się wówczas powtórne napromienianie stereotaktyczne, jako że pozytywne efekty uzyskuje się u ponad połowy napromienianych chorych [5,6]. Celem pracy była wstępna ocena odległych wyników radiochirurgii stereotaktycznej malformacji tętniczo-żylnych, a zwłaszcza prawdopodobieństwa wystąpienia obliteracji oraz wyników powtórnego napromieniania stereotaktycznego.

MATERIAŁ I METODY

Z grupy 91 chorych napromienianych techniką stereotaktyczną w okresie od października 2001 do czerwca 2012 wyselekcjonowano 58, obserwowanych przez co najmniej 2 dwa lata w Instytucie Onkologii. U pozostałych 33 okres obserwacji był krótszy lub byli oni skierowani do kontroli w regionalnych poradniach neurochirurgicznych bądź onkologicznych. Badana grupa składała się z 30 mężczyzn i 28 kobiet (średnia i mediana wieku wynosiły 37 lat, zakres od 8 do 76). W badanej grupie było 8 chorych, u których rozpoznano AVM I stopnia w skali Spetzlera-Martina, 26 chorych z AVM II stopnia, 20 z AVM III stopnia oraz 4 z AVM IV stopnia. U 27 (42,6%) chorych przeprowadzono wcześniej zabieg embolizacji, u 31 (53,5%) przed leczeniem wystąpiło co najmniej jedno krwawienie, u 18 (31%) napady padaczkowe, u 38 (66,6%) bóle głowy, u 10 (17,5%) zawroty głowy, u 11 (19,3%) utrata przytomności, u 14 (24%) niedowładny nerwów czaszkowych i/lub kończyn, u 9 (15,5%) zaburzenia widzenia, u 5 (8,6%) zaburzenia mowy.

Tabela I. Liczba chorych napromienianych poszczególnymi zakresami dawek
Table I. Number of patients irradiated with doses in successive ranges

Dawka	Liczba	Procent
5–10 Gy	4	6,9
11–14 Gy	5	8,6
15–17 Gy	20	34,5
18–20 Gy	29	50

W czasie przygotowania do radioterapii chorych unieruchamiano za pomocą masek termoplastycznych przeznaczonych do radiochirurgii stereotaktycznej. W maskach wykonywano tomografię komputerową do planowania leczenia, a następnie rezonans magnetyczny w sekwencjach T1- i T2-zależnych FLAIR, przed i po podaniu środka kontrastowego, oraz angiografię rezonansu magnetycznego. Fuzję obrazów przeprowadzano w systemie planowania leczenia, a następnie konturowano gniazdo naczyniaka – obszar

tarczowy oraz narządy krytyczne, jak skrzyżowanie i nerwy wzrokowe, pień mózgu, gałki oczne i soczewki. Chorych napromieniano dawkami od 5 do 20 Gy (średnia i mediana odpowiednio 16 i 17,5 Gy). Szczegółowy zakres stosowanych dawek przedstawia tabela I.

Radioterapię przeprowadzano za pomocą przyspieszacza liniowego wyposażonego w mikrokolimator metodą Kaplana-Meiera. Aby ocenić wpływ parametrów klinicznych oraz technicznych radioterapii na wyniki leczenia, dokonano porównań między podgrupami, wykorzystując test log-rank do oceny znamienności stwierdzonych różnic. Wyniki uznawano za statystycznie znamienne dla wartości $p < 0,05$.

WYNIKI

Czas obserwacji chorych wahał się od 2 do 11 lat, średnio 5,8 roku (mediana 5,7 roku). Aktualizowany roczny odsetek obliteracji wynosił 11%, dwuletni – 38%, trzyletni – 47%, czteroletni – 67% i pięcioletni – 72% (ryc. 1).

Mediana czasu do obliteracji wynosiła 3,17 roku. U 5 chorych do obliteracji doszło w okresie powyżej 4 lat po leczeniu.

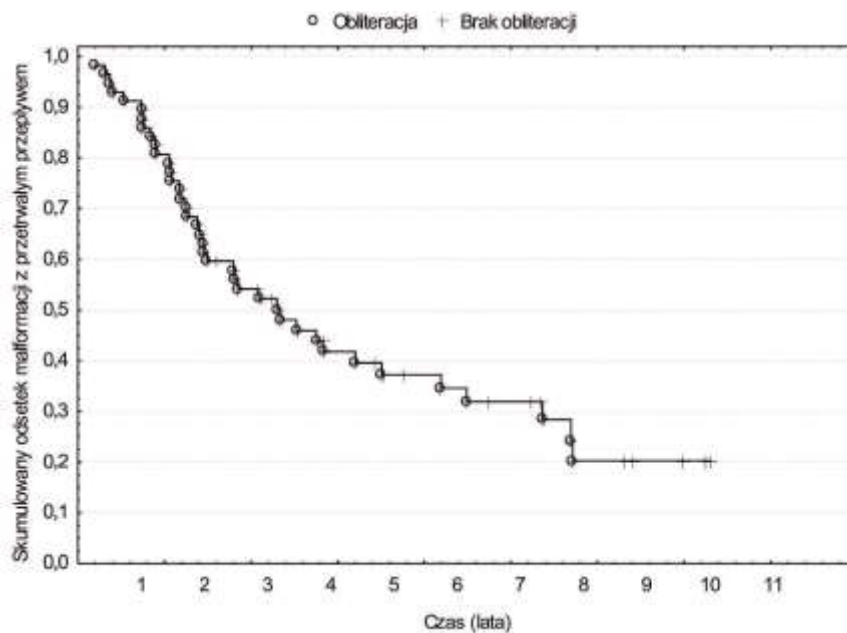
Statystycznie znamienne lepsze wyniki leczenia zaobserwowano u chorych, u których dawka promieniowania przekraczała 15 Gy ($p = 0,047$; ryc. 2).

Wykazano również istnienie znamiennej statystycznie różnicy między wynikami leczenia chorych, u których doszło wcześniej do krwawienia z malformacji, a wynikami leczenia chorych, u których nie doszło do pęknięcia naczyniaka. Malformacje objawiające się krwotokiem reagowały lepiej na leczenie promieniami ($p = 0,02$; ryc. 3).

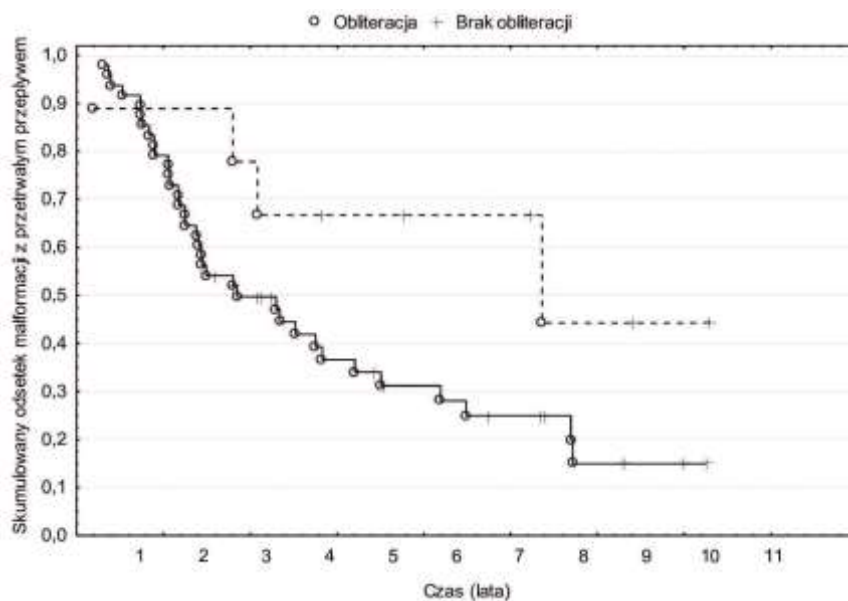
Nie zaobserwowano wpływu płci na uzyskane wyniki leczenia, choć u mężczyzn odsetki obliteracji były nieco większe, lecz nieznamienne statystycznie ($p = 0,15$; ryc. 4).

Nie zaobserwowano również wpływu przeprowadzonej wcześniej embolizacji na wyniki leczenia ($p = 0,65$).

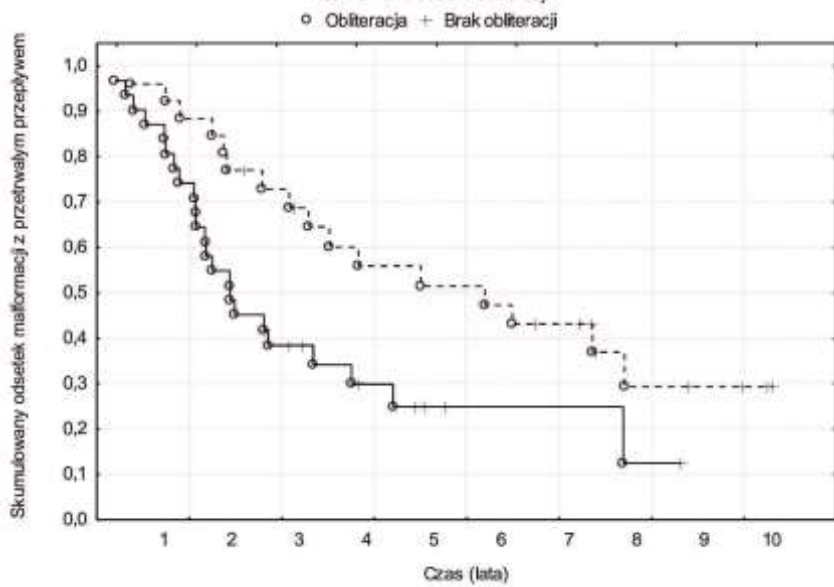
U 2 chorych powtórnie przeprowadzono radiochirurgię stereotaktyczną, u obu po 7 latach od pierwotnego leczenia. Malformacje napromieniono jednorazową dawką 16 Gy. W pierwotnym leczeniu zastosowano dawki 15 i 16 Gy. W obu przypadkach uzyskano całkowitą obliterację po powtórzeniu leczenia. W jednym przypadku w kontrolnym badaniu magnetyczno-rezonansowym zaobserwowano obszar podwyższonego sygnału w sekwencjach T2-zależnych i FLAIR, wzmacniający się po podaniu materiału kontrastowego, który oceniono jako obszar późnego odczynu popromiennego. Obecność zmian w badaniu obrazowym nie przekładała się na wystąpienie objawów klinicznych, a opisane ognisko odczynowe zmniejszało się w kolejnych badaniach obrazowych.



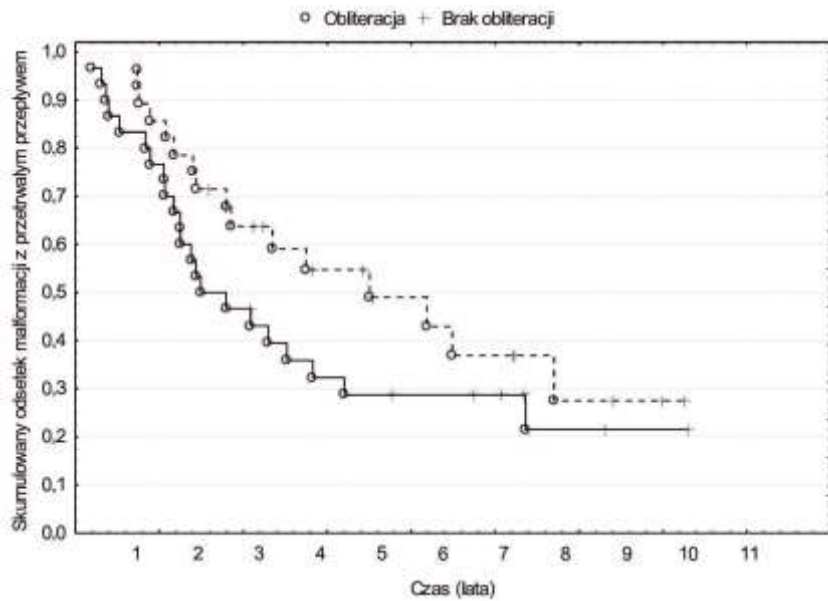
Ryc. 1. Aktualizowane odsetki obliteracji w całej grupie chorych.
Fig. 1. Actuarial obliteration rates in whole group of patients.



Ryc. 2. Prawdopodobieństwo obliteracji zależnie od zastosowanej dawki promieniowania. Linia przerywana – dawki <math> < 15 \text{ Gy}</math>, Linia ciągła – dawka co najmniej 15 Gy.
Fig. 2. Probability of obliteration depending on applied dose. Dashed line – doses below 15 Gy, solid line – dose at least 15 Gy.



Ryc. 3. Wyniki leczenia zależnie od wystąpienia krwawienia z malformacji przed radiochirurgią. Linia ciągła – chorzy, u których wystąpił krwotok. Linia przerywana – malformacje niepęknięte.
Fig. 3. Treatment results in patients with and without AVM rupture before radiosurgery. Solid line – ruptured AVMs, dashed line – patients without bleeding.



Ryc. 4. Wyniki leczenia zależnie od płci chorych. Linia ciągła – mężczyźni, linia przerywana – kobiety.
Fig. 4. Treatment results depending on sex of the patients. Solid line – males, dashed line – females.

DYSKUSJA

Analiza odległych wyników radiochirurgii stereotaktycznej AVM prowadzonej z wykorzystaniem przy-

spieszacza liniowego z mikrokolimatorem wielolistkowym wskazuje, że nie odbiegają one od prezentowanych w piśmiennictwie. Istotnym spostrzeżeniem jest fakt, że do obliteracji może dochodzić nawet po postulowanym 2–3-letnim okresie latencji. Po 3 latach

obserwacji odsetek obliteracji wyniósł 47%, zaś po 5 latach osiągnął 72%.

Podobne obserwacje opublikowali również inni autorzy. Touboul i wsp. zanotowali 40% obliteracji po 3 latach obserwacji, zaś po 5 latach już 62%, co oznacza wzrost o ponad 50% w ciągu kolejnych 2 lat obserwacji [7]. Podobne spostrzeżenia prezentują Zabel-du Bois i wsp., w badaniach których 3-letni odsetek obliteracji wyniósł 40%, a 4-letni już 60% [8]. Stopniowy wzrost odsetka obliteracji w miarę upływu czasu potwierdzają też inni autorzy, szacujący 3-letni odsetek obliteracji na poziomie 43–67%, rosnący w trakcie dalszej obserwacji do 54–72% po 5 latach, choć Fukuoka i wsp. osiągnęli 89% już po 4 latach [9,10,11]. Matsuo i wsp. zaobserwowali wzrost nawet między 10 a 15 rokiem obserwacji z 64 do 68% [11]. W pracy Natafa i wsp. średnia czasu do wystąpienia obliteracji wynosiła niespełna 3 lata (34 miesiące), a zakres od 7 do nawet 172 miesięcy, co oznacza wystąpienie obliteracji po ponad 14 latach od leczenia [12]. Spostrzeżenia te nie potwierdzają powszechnie przyjmowanego założenia, że do obliteracji dochodzi do 3 lat po leczeniu, co stwarza konieczność długotrwałej obserwacji chorych po radiochirurgii stereotaktycznej i jednocześnie utrudnia kwalifikację do powtórnego leczenia.

Wykazanie wpływu dawki promieniowania na wyniki leczenia potwierdza nasze wcześniejsze obserwacje i jest zgodne z wynikami innych autorów [7,13,14]. Kwalifikacja chorego do leczenia metodą radiochirurgii stereotaktycznej oznacza konieczność podania co najmniej 15 Gy, a optymalnie około 20, aby zapewnić najlepszy wynik leczenia. W badanej grupie zaznaczyła się różnica między wynikami leczenia zależnie od płci chorych, jednak bez znamienności statystycznej. Wpływ płci chorych na wyniki leczenia nie jest jednoznacznie potwierdzony, choć niektórzy autorzy przedstawiali nieco lepsze wyniki leczenia u mężczyzn, podobnie jak w naszym materiale [14,15]. Przebyte krwawienie również wpływa w niejednoznaczny sposób na wyniki leczenia. Nasze obserwacje zostały potwierdzone m.in. przez Sun i wsp., którzy wykazali wyraźny wpływ przebytego krwawienia na lepsze wyniki leczenia [16]. Javalkar i wsp. nie stwierdzili związku między przebyłym krwawieniem a wynikami napromieniania [17]. Z kolei Flickinger i wsp. zauważyli nawet tendencję do gorszych wyników po radiochirurgii u chorych po przebyłym krwawieniu [14].

Brak wpływu przeprowadzonej obliteracji na wyniki leczenia w badanej grupie można wytłumaczyć faktem, że zadana dawka promieniowania obejmowała zembolizowane fragmenty gniazda naczyniaka. W wielu doniesieniach bowiem wskazuje się na niekorzystny wpływ przebytej embolizacji na prawdopodobieństwo obliteracji [16,18,19].

Ze względu na długotrwały proces obliteracji po radiochirurgii stereotaktycznej brak jednoznacznych wytycznych dotyczących optymalnego czasu włączenia powtórnego leczenia. W dostępnych doniesieniach okres od pierwotnego do powtórnego leczenia waha się w szerokich granicach, od 1–2 lat po leczeniu do nawet 10–20 po pierwszej radiochirurgii, z medianą od 3 do nawet 5–9 lat [5,6,20,21,22,23,24]. Nie są też jednoznacznie określone czynniki wpływające na prawdopodobieństwo obliteracji po powtórnym radiochirurgii. Autorzy wskazują zarówno na istnienie, jak i brak zależności między odpowiedzią na pierwotne leczenie a wynikami powtórnego napromieniania [6,23,24]. Wymienia się też np. powierzchowny bądź głęboki odpływ żylny jako cechy sprzyjające obliteracji [5,22]. Nie zdefiniowano również jednoznacznie obszaru tarczowego dla powtórnego leczenia, napromieniając bądź rezydualny obszar gniazda naczyniaka, bądź też całe gniazdo w kolejnych cyklach leczenia [20,21].

Do powtórnego napromieniania po radiochirurgii stereotaktycznej pojedynczą dawką promieniowania zakwalifikowaliśmy dwoje chorych 7 lat po leczeniu pierwotnym, u obojga uzyskując korzystny efekt leczenia. Jedynym niekorzystnym efektem przeprowadzonego leczenia były bezobjawowe odchylenia w badaniach obrazowych. Po pierwotnym leczeniu bezobjawowe odchylenia w badaniach obrazowych obserwowaliśmy u około 1/3 chorych [25]. W przypadku powtórnego leczenia, prawdopodobieństwo działań niepożądanych jest mniej więcej 2-krotnie większe niż po pierwszym leczeniu, a wokół malformacji, które uległy obliteracji po pierwszym leczeniu, typowo obserwuje się obszary o podwyższonej intensywności w obrazach FLAIR i T2-zależnych [21,24]. W niektórych przypadkach nawet po trzecim napromienianiu nie uzyskuje się obliteracji naczyniaka [6]. Należy w związku z tym dążyć do opracowania jednoznacznych kryteriów kwalifikacji do powtórnego leczenia, gdyż nie wszyscy chorzy odnoszą z niego korzyści, a ryzyko powikłań jest większe niż w przypadku pierwszej radioterapii.

WNIOSKI

1. Chorzy po radiochirurgii stereotaktycznej wymagają długiego czasu obserwacji, gdyż do obliteracji może dojść później niż w postulowanym 2–3-letnim okresie latencji.
2. Powtórna radiochirurgia stereotaktyczna jest leczeniem skutecznym, jednak optymalny czas powtórnego zabiegu oraz czynniki prognostyczne obliteracji i powikłań po leczeniu nie są dobrze zdefiniowane.

PIŚMIENNICTWO

1. Lunsford L.D., Kondziolka D., Flickinger J.C. et al. Stereotactic radiosurgery for arteriovenous malformations of the brain. *J. Neurosurg.* 1991; 75: 512–524.
2. Liščak R., Vladyka V., Simonova G. et al. Arteriovenous malformations after Leksell gamma knife radiosurgery: Rate of obliteration and complications. *Neurosurgery* 2007; 60: 1005–1016.
3. Nicolato A., Lupidi F., Sandri M.F. et al. Gamma knife radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations in children/adolescents and adults. Part II: Differences in obliteration rates, treatment-obliteration intervals, and prognostic factors. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2006; 64: 914–921.
4. Pollock B.E., Gorman D.A., Coffey R.J. Patient outcomes after arteriovenous malformation radiosurgical management: Results based on a 5-to 14-year follow-up study. *Neurosurgery* 2003; 52: 1291–1297.
5. Schlienger M., Nataf F., Lefkopoulou D. et al. Repeat linear accelerator radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2003; 56: 529–536.
6. Karlsson B., Jokura H., Yamamoto M., Söderman M., Lax I. Is repeated radiosurgery an alternative to staged radiosurgery for very large brain arteriovenous malformations? *J. Neurosurg.* 2007; 107: 740–744.
7. Touboul E., Al Halabi A., Buffat L. et al. Single-fraction stereotactic radiotherapy: a dose-response analysis of arteriovenous malformation obliteration. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1998; 41: 855–861.
8. Zabel-du Bois A., Milker-Zabel S., Huber P., Schlegel W., Debus J. Linac-based radiosurgery or hypofractionated stereotactic radiotherapy in the treatment of large cerebral arteriovenous malformations. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2006; 64: 1049–1054.
9. 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.* 1998; 5 Suppl: 68–71.
10. Chang T.C., Shirato H., Aoyama H. et al. Stereotactic irradiation for intracranial arteriovenous malformation using stereotactic radiosurgery or hypofractionated stereotactic radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2004; 60: 861–870.
11. Matsuo T., Kamada K., Izumo T., Hayashi N., Nagata I. Linear Accelerator-Based Radiosurgery Alone for Arteriovenous Malformation: More Than 12 Years of Observation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2014; 89: 576–583.
12. Nataf F., Schlienger M., Lefkopoulou D. et al. Radiosurgery of cerebral arteriovenous malformations in children: a series of 57 cases. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2003; 57: 184–195.
13. Blamek S., Tarnawski R., Miszczyk L. Linac-based stereotactic radiosurgery for brain arteriovenous malformations. *Clin. Oncol.* 2011; 23: 525–531.
14. Flickinger J.C., Kondziolka D., Maitz A.H., Lunsford L.D. An analysis of the dose-response for arteriovenous malformation radiosurgery and other factors affecting obliteration. *Radiother. Oncol.* 2002; 63: 347–354.
15. Zabel A., Milker-Zabel S., Huber P., Schulz-Ertner D., Schlegel W., Debus J. Treatment outcome after linac-based radiosurgery in cerebral arteriovenous malformations: retrospective analysis of factors affecting obliteration. *Radiother. Oncol.* 2005; 77: 105–110.
16. Sun D.Q., Carson K.A., Raza S.M. et al. The radiosurgical treatment of arteriovenous malformations: obliteration, morbidities, and performance status. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2011; 80: 354–361.
17. Javalkar V., Pillai P., Vannemreddy P., Caldito G., Ampil F., Nanda A. Gamma knife radiosurgery for arteriovenous malformations located in eloquent regions of the brain. *Neurol. India.* 2009; 57: 617–621.
18. Ding D., Yen C.P., Xu Z., Starke R.M., Sheehan J.P. Radiosurgery for primary motor and sensory cortex arteriovenous malformations: outcomes and the effect of eloquent location. *Neurosurgery* 2013; 73: 816–824.
19. Ding D., Yen C.P., Starke R.M., Xu Z., Sheehan J.P. Radiosurgery for ruptured intracranial arteriovenous malformations. *J. Neurosurg.* 2014; 121: 470–481.
20. Pollock B.E., Kondziolka D., Lunsford L.D., Bissonette D., Flickinger J.C. Repeat stereotactic radiosurgery of arteriovenous malformations: factors associated with incomplete obliteration. *Neurosurgery* 1996; 38: 318–324.
21. Raza S.M., Jabbour S., Thai Q.A. et al. Repeat stereotactic radiosurgery for high-grade and large intracranial arteriovenous malformations. *Surg. Neurol.* 2007; 68: 24–34.
22. Yen C.P., Jain S., Haq I.U. et al. Repeat γ knife surgery for incompletely obliterated cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 2010; 67: 55–64.
23. Hauswald H., Milker-Zabel S., Sterzing F., Schlegel W., Debus J., Zabel-du Bois A. Repeated linac-based radiosurgery in high-grade cerebral arteriovenous-malformations (AVM) Spetzler-Martin grade III to IV previously treated with radiosurgery. *Radiother. Oncol.* 2011; 98: 217–222.
24. Kano H., Kondziolka D., Flickinger J.C. et al. Stereotactic radiosurgery for arteriovenous malformations, Part 3: outcome predictors and risks after repeat radiosurgery. *J. Neurosurg.* 2012; 116: 21–32.
25. Blamek S., Boba M., Larysz D. et al. The incidence of imaging abnormalities after stereotactic radiosurgery for cerebral arteriovenous and cavernous malformations. *Acta Neurochir. Suppl.* 2010; 106: 187–190.