

PAULO LÁZARO DE MORAES

**Avaliação da Resposta à Reirradiação em Malformações Arteriovenosas
com Radiocirurgia em Acelerador Linear**

Tese apresentada à Universidade Federal de
São Paulo – Escola Paulista de Medicina para
obtenção do Título de Doutor em Ciências.

SÃO PAULO

2013

PAULO LÁZARO DE MORAES

**Avaliação da Resposta à Reirradiação em Malformações Arteriovenosas
com Radiocirurgia em Acelerador Linear**

Tese apresentada à Universidade Federal de
São Paulo – Escola Paulista de Medicina para
obtenção do Título de Doutor em Ciências.

Orientador: Prof Dr. Roberto Araujo Segreto

Co-orientador: Prof. Dr. Salomon Benabou

SÃO PAULO

2013

Moraes, Paulo Lázaro de

Avaliação da resposta à reirradiação em malformação arteriovenosas com radiocirurgia em acelerador linear / Paulo Lázaro de Moraes. -- São Paulo, 2013.
x, 40f.

Tese (Doutorado) – Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós-graduação em Radiologia e Ciências Radiológicas.

Título em inglês: Outcome of cerebral arteriovenous malformations after reirradiation with LINAC.

1. Malformações Arteriovenosas. 2. Radiocirurgia. 3. Aceleradores de Partículas. 4. Radiação.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO
ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE DIAGNÓSTICO POR IMAGEM

Chefe do Departamento:

Prof. Dr. Nitamar Abdala

Coordenador da Pós-graduação:

Prof. Dr. Henrique Manoel Lederman

Aos meus pais, à minha esposa e filhos, pelo apoio e pela compreensão devido minha ausência para confecção deste estudo.

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Roberto Araujo Segreto pela orientação dedicada, participante de cada etapa do trabalho.

À Profa. Dra. Helena Regina Comodo Segreto, responsável pelo laboratório de Radioterapia Experimental Prof. Dr. Camillo Segreto do Setor de Radioterapia da Unifesp-EPM, pelo apoio, incentivo, colaboração durante este trabalho.

Ao Dr. Rodrigo Souza Dias pela amizade, apoio e fundamental participação na realização deste trabalho.

Ao Dr. Salomon Benabou pela orientação, auxílio durante a pesquisa e disponibilização de todo o material necessário para a coleta de dados desta pesquisa.

Aos Físicos Renilson José Teixeira e Marcos Vinicius Nakaoka Nakandakari pela ajuda e por ceder as fotos do planejamento de tratamento e do acelerador linear.

A todos os amigos que, direta ou indiretamente, colaboraram na execução deste trabalho.

Sumário

Dedicatória.....	Iv
Agradecimentos.....	V
Listas.....	Vii
Resumo.....	X
1 INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Objetivo.....	4
2 REVISÃO DA LITERATURA	5
3 MÉTODOS	9
3.1 Análise estatística.....	14
4 RESULTADOS	16
4.1 Análise Descritiva	16
5 DISCUSSÃO.....	25
6 CONCLUSÃO	30
7 ANEXOS.....	31
8 REFERÊNCIAS	37
ABSTRACT	
BIBLIOGRAFIA CONSULTADA	

Lista de figuras

Figura 1	Arco Estereotáxico (<i>Frame</i>)	10
Figura 2	Máscara Termoplástica.....	10
Figura 3	Caixa Localizadora	10
Figura 4	Plano de Radiocirurgia.....	11
Figura 5	Filme Angiográfico inserido no sistema de planejamento	11
Figura 6	Acelerador Linear Novalis.....	12

Lista de quadros e tabelas

Tabela 1	Características Demográficas dos Pacientes submetidos à Reirradiação.....	16
Tabela 2	Características do Nidus da MAV.....	17
Tabela 2.1	Características do Nidus (Volume).....	17
Tabela 3	Características do Tratamento (Radiocirurgia e Reirradiação).....	18
Tabela 3.1	Características do Tratamento - Dose	18
Tabela 4	Cura Angiográfica da MAV - Variáveis numéricas	19
Tabela 5	Cura Angiográfica - Razão de Chances para Variáveis significantes.....	20
Tabela 6	Complicações Agrupadas e Dose de prescrição	21
Tabela 7	Edema - Variáveis numéricas.....	22
Tabela 7.1	Complicações - Edema	22
Tabela 7.2	Complicações - Edema Sintomático	22
Tabela 8	Quebra de Barreira Hemato-encefálica - Variáveis.....	23
Tabela 9	Relação entre os tipos de complicações.....	24

Lista de abreviaturas e símbolos

AL	Acelerador Linear
cGy	Centigray
IC	Índice de Conformidade
Gy	Gray
MAV	Malformação Arteriovenosa
mm	Milímetros
MV	Mega Volt
RM	Ressonância Magnética
TC	Tomografia Computadorizada
UNIFESP/EPM	Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina

Resumo

Objetivo: O objetivo do presente trabalho é avaliar a evolução clínica de pacientes portadores de Malformações Arteriovenosas cerebrais (MAV) submetidos à reirradiação com dose única em Acelerador Linear. **Métodos:** Estudo retrospectivo com 37 pacientes portadores de malformação arteriovenosa submetidos à reirradiação em acelerador linear, no período de abril de 2003 a novembro de 2011, no Hospital São Joaquim da Beneficência Portuguesa de São Paulo. Características individuais como sexo, idade, uso de medicações e comorbidades; da doença como classificação Spetzler-Martin, localização e volume; e do tratamento como embolização, dose de prescrição, volume das curvas de dose de radioterapia e índice de conformidade foram analisados. Durante o seguimento foram realizados exames de imagem para avaliação das alterações pós-tratamento e cura da MAV. As complicações decorrentes do procedimento foram classificadas como sintomáticas e assintomáticas. **Resultados:** A porcentagem de oclusão angiográfica após reirradiação foi de 55,5%. Em três pacientes foi possível exérese cirúrgica, com 66,6% de cura. Observou-se que a redução do volume do nidus maior que 50% após o primeiro procedimento foi o fator preditivo mais importante para sua oclusão. Outro fator correlacionado a cura da MAV foi a dose de prescrição maior que 15,5 Gy na primeira radcirurgia. Dois pacientes apresentaram déficit neurológico permanente, e os fatores que se correlacionaram às complicações foram dose de prescrição e dose máxima no primeiro procedimento. **Conclusão:** A reirradiação com dose única em malformações arteriovenosas é um procedimento seguro e a oclusão do nódus está relacionada à dose de prescrição maior que 15,5 Gy no primeiro procedimento e redução maior do que 50% do volume da MAV antes da reirradiação.

1 INTRODUÇÃO

A radiocirurgia é uma técnica de radioterapia não invasiva, em que a utilização de estereotaxia permite altas doses de radiação em fração única, com alta acurácia espacial e conformação precisa da dose entregue ao alvo a ser tratado ⁽¹⁾. É uma ferramenta importante no manejo de enfermidades intra-cranianas benignas e malignas, como malformações arteriovenosas (MAV), meningiomas, tumores malignos primários do sistema nervoso central e metástases cerebrais ⁽¹⁻⁹⁾. Entre as doenças benignas, a MAV cerebral é uma das mais importantes devido à repercussão clínica causada por sua ruptura, que pode culminar com desfecho fatal em alguns casos.

A Malformação Arteriovenosa é uma alteração vascular embrionária, em que os capilares apresentam-se tortuosos e com aumento de calibre, podendo haver ligação direta entre a artéria nutridora e a veia de drenagem, com uma prevalência de 15 a 18 casos por 100.000 adultos ⁽⁵⁾. Essa alteração dificulta a oxigenação tecidual causando hipóxia e predispõe o portador da patologia ao aumento do risco de sangramento cerebral. O risco de hemorragia é maior na presença de sangramento prévio, de drenagem venosa ou localização profunda, ou ainda quando a MAV está associada a aneurisma. O risco anual de hemorragia pode variar de 0.9% para MAV sem sangramento prévio, em localização e drenagem superficiais a até 34% em pacientes com MAV que sofreram hemorragia prévia e de localização e drenagem profundas.

Uma maneira comum de graduar MAV é pelo escore de Spetzler-Martin, que se baseia no tamanho do nidus, na localização e presença de drenagem venosa profunda ⁽¹⁰⁾. Alguns fatores associados a menor chance de hemorragia são Graduação Spetzler-Martin I a III, sexo masculino, pequeno nidus e alta dose marginal de prescrição de radioterapia ⁽¹¹⁾.

O principal tratamento para a malformação arteriovenosa é cirúrgico, devido à redução imediata do risco de sangramento. Entretanto, essa técnica apresenta limitações em lesões de localização profunda ou em área eloquente. Em casos em que não é possível a ressecção cirúrgica, pode-se utilizar a embolização vascular, com intuito de se diminuir o volume da MAV, risco de sangramento cirúrgico e sintomatologia causada pela doença ⁽¹¹⁾.

Se após a embolização não for possível a sua exérese cirúrgica, a radioterapia em regime de fração única com técnica estereotáxica, ou radiocirurgia, tem mostrado bons resultados quando bem indicada, com oclusão de 60 a 80% dos casos em 5 anos. O alvo de tratamento nesses casos é o nidus, estrutura comparada a um novelo frouxo, alimentada por artérias aferentes e veias de drenagem específicas ⁽¹²⁾.

Entretanto, alguns fatores foram correlacionados a um desfecho não desejável, como pacientes adultos que apresentam maior risco de complicação e menor chance de obliteração da MAV e sexo feminino que parece ser fator preditivo para não oclusão em mulheres na pré-menopausa ^(11, 13, 14).

De acordo com a literatura, cerca de 20 a 40% dos pacientes precisam de nova abordagem terapêutica após a primeira radiocirurgia ⁽¹²⁾. A reirradiação é possível pois a técnica estereotáxica permite mínima área de tecido normal irradiado com dose plena, além da possível migração de células gliais saudáveis para o local do tecido previamente irradiado ⁽¹⁵⁾.

Estudos realizados com radiocirurgia em *Gamma knife* demonstraram que aproximadamente 60 a 70% dos pacientes com obliteração parcial da MAV apresentam oclusão após nova radiocirurgia ^(16, 17, 18). Entretanto, esses resultados ainda são incipientes para pacientes tratados com radiocirurgia em aceleradores lineares (AL).

Os primeiros estudos realizados em AL foram publicados no início do século XXI e a taxa de oclusão do nidus foi de aproximadamente 60%, com pequeno número de complicações induzidas pela radiação, não obstante o número de pacientes tenha sido restrito e o seguimento inferior aos estudos com *Gamma Knife* ^(19, 20, 21).

Apesar da boa taxa de oclusão da MAV com radiocirurgia, deve-se atentar para prevalência de alguns efeitos adversos no tecido normal como edema, quebra de barreira hemato-encefálica, cistos e radionecrose cerebral ^(9 - 12, 22 - 29). As alterações no tecido cerebral normal após o procedimento ocorrem com maior frequência nos primeiros dois anos de seguimento. Levegrun, em estudo com 73 pacientes, observou edema extenso ou muito extenso em quase metade dos casos nesse período, apesar da maioria deles apresentarem-se assintomáticos ⁽⁹⁾.

A proporção de complicações sintomáticas após radiocirurgia em MAV é baixa, mas alguns fatores estão associados ao aumento desse risco, como foi observado em recente meta-análise, que identificou como alto risco os pacientes adultos, com nidus de

grande volume, com MAV em área eloqüente ou localização infra-tentorial e com alta graduação pela classificação Spetzler-Martin ($> \text{III}$)⁽¹¹⁾.

A complicação mais grave da radiocirurgia é a radionecrose, que pode estar presente de forma assintomática em até 46% dos pacientes tratados e ainda causar sintomatologia em 2 a 14% dos casos⁽⁹⁾.

Histologicamente, pode-se definir radionecrose como necrose vascular fibrinóide acompanhada de processo inflamatório crônico. A fisiopatologia da lesão inicial que ocasiona o processo inflamatório crônico é incerta. Postula-se que possam ocorrer lesões em células gliais e/ou endoteliais com ruptura da barreira hemato-encefálica seguida por infiltração por células linfócitos T, ativação de monócitos e liberação de imuno-mediadores⁽²²⁾.

As alterações neuro-radiológicas decorrentes da radioterapia ocorrem em média de 2 a 3 anos após o tratamento, entretanto são descritos casos com aparecimento de lesões após 10 anos do tratamento^(9, 23, 24). Clinicamente o paciente pode apresentar desde cefaléia, déficit neurológico focal progressivo até sinais de hipertensão intracraniana.

De acordo com o exposto, observa-se que vários estudos mostram fatores que contribuem para a oclusão da MAV e para o aumento da incidência de complicações após radiocirurgia craniana, desde os atribuídos ao paciente como idade, sexo, comorbidades e uso de medicações; à doença, como sua localização e diâmetro; e ao tratamento, incluindo dose de prescrição, volume das curvas de dose e da dose marginal (volume da curva de dose menos o volume da lesão), volumes de tecido irradiado, índice de conformidade e radioterapia prévia^(9, 23 - 34). Entretanto ainda não existe um padrão para avaliação desses fatores quando se trata de tecidos previamente irradiados, tanto pelo escasso número de estudos, bem como pela heterogeneidade na avaliação desses parâmetros^(16 - 21, 35, 36).

Devido a importância desta modalidade terapêutica, ao aumento de sua utilização com fins curativos e ao interesse em propiciar boa qualidade de vida aos pacientes, o objetivo do presente estudo é avaliar os fatores preditivos de resposta e complicações em pacientes portadores de MAV submetidos à reirradiação com radiocirurgia em acelerador linear, com intuito de implementar técnicas de estratificação de risco e possível mudança de abordagem terapêutica em pacientes com alto risco para estas alterações radioinduzidas

1.1 Objetivo

O objetivo do presente trabalho é avaliar retrospectivamente a evolução clínica de pacientes portadores de Malformações Arteriovenosas (MAV) cerebrais submetidos à reirradiação com radiocirurgia em Acelerador Linear, quanto à resposta ao tratamento, os fatores envolvidos no sucesso da oclusão, e incidência de complicações no intuito de identificar os possíveis fatores preditivos para sua ocorrência.

2 REVISÃO DA LITERATURA

A radiocirurgia estereotáxica foi primeiro descrita em 1951 por Lars Leksell, do Instituto Karolinska, em Estocolmo (Suécia) após realização de tratamento com feixes estáticos de raios X de ortovoltagem que convergiam para um foco comum. Após testes com raios X e prótons, o primeiro *Gamma knife* foi desenvolvido em 1968, em uma máquina com 179 fontes de cobalto, que aplicavam feixes de radiação colimados a um ponto focal em comum ⁽¹⁾. Quatro anos depois, o primeiro caso de MAV foi tratado com radiocirurgia pelo mesmo grupo ⁽²⁾.

No início da década de 1980 foi proposto o uso de aceleradores lineares isocêntricos para tratamento com fração única de radioterapia ⁽³⁾. Surgiu a técnica com cones e múltiplos arcos não co-planares e convergentes, o que tornou possível a utilização de múltiplos isocentros no volume alvo e assim maior conformidade do volume irradiado nos alvos de forma irregular ⁽³⁾.

No final de década de 90, com a tecnologia do colimador de múltiplas lâminas, foi possível conformar de maneira estática e em um único isocentro os alvos irregulares, o que permitiu diminuição de dose em tecidos adjacentes, bem como maior homogeneidade da dose permitindo o tratamento de lesões que anteriormente não poderiam ser irradiadas ⁽⁴⁾.

O primeiro método usado para representar a distribuição de dose no planejamento da radiocirurgia foi a dosimetria bi-dimensional, baseada na análise visual corte a corte da tomografia ⁽⁴⁾. Melhorias nos softwares de dosimetria permitiram visualização espacial da distribuição de dose em relação ao volume alvo e órgãos de risco. A quantificação dessa distribuição de dose tridimensional é representada na forma de histogramas dose-volume que definem a dose máxima, mínima, média e modal dos valores entregues ao volume alvo, bem como a dose entregue por porcentagem de volume nessas estruturas ⁽⁴⁾.

Como resultado desse desenvolvimento, atualmente vários planos de tratamento podem ser obtidos para o mesmo paciente. Geralmente a escolha ocorre em favor do plano em que há menor dose em órgãos críticos e simplicidade técnica, entretanto essa escolha ainda é um desafio para os radio-oncologistas devido à intenção de minimizar complicações relacionadas ao procedimento.

As complicações do tecido sadio estão relacionadas ao volume de tecido irradiado, dose total e dose por fração. A incidência dessas complicações pode ser diminuída modificando-se esses parâmetros ^(24 – 34).

Com a evolução da radiocirurgia tornou-se claro o benefício na diminuição da toxicidade. O maior dilema atual é aceitar planos em que o volume alvo é sub-dosado com o intuito de diminuir toxicidade no tecido normal, ou ainda aceitar planos em que há maior risco de toxicidade devido à plena cobertura do volume alvo ⁽⁷⁾.

Em 1993, o *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) propôs avaliação dos planos de tratamento de radioterapia estereotáxica por meio de vários parâmetros como valores de isodose do plano de tratamento, volume isodose de referência (isodose de prescrição) e volume alvo ⁽⁸⁾. Flickinger et al. iniciaram na mesma época estudo dos fatores causais das complicações em malformações arteriovenosas após radiocirurgia ^(25, 26, 29).

O estudo dos efeitos actínicos tardios da radiocirurgia se desenvolveram inicialmente em pacientes portadores de MAV submetidos ao procedimento em *Gamma knife*, devido ao desenvolvimento dessa modalidade terapêutica ter sido realizada nesses aparelhos e a longa sobrevivência desses pacientes ^(25, 26, 29).

Hoje, apesar do melhor entendimento da técnica, da evolução nos métodos de imagem e da disseminação da radiocirurgia como forma terapêutica, ainda existem muitas dúvidas sobre a melhor otimização dos planos e da dose adequada de radiação. Os trabalhos realizados para prever alterações actínicas têm apresentado o volume da curva de 12 Gy como fator predisponente à radionecrose ^(9, 24, 33), entretanto não foram realizados estudos relacionando volume de dose e complicações com pacientes reirradiados.

Karlsson et al. avaliaram as opções de retratamento para MAV de grande volume (maiores que 9 cm³) em 133 pacientes, com 62% de obliteração e 3% de déficits neurológicos, e chegaram a conclusão que todo nidus deve estar incluído no volume de prescrição e uma nova radiocirurgia deve ser aceita como alternativa necessária nessas situações, em detrimento da opção por irradiação de partes da MAV em diferentes tempos (*staged volume radiosurgery*). Recomenda-se em seu estudo que uma baixa dose de radiação aplicada a todo nidus, seguida por reirradiação após 3 ou 4 anos, permita a redução do volume de tratamento e aumento da dose de prescrição, com poucos efeitos adversos ⁽³⁵⁾.

O maior estudo sobre o assunto foi feito por Yen et al., com 140 pacientes tratados com *Gamma Knife*. Em avaliação retrospectiva, os autores demonstraram taxa de obliteração de 55%, e os fatores preditivos para melhor resposta eram dose maior que 20 Gy e nidus menor do que 1,5 cm³, com incidência de 3,6% de déficits induzidos pela radiação ⁽¹⁶⁾.

Kano et al. realizaram estudo retrospectivo com 105 pacientes que receberam a reirradiação com *Gamma knife* com tempo mediano de 40.9 meses. Em análise multivariada, a redução de 50% do volume ou mais após o primeiro procedimento foi associada a maior chance de obliteração total. Nesses casos, a obliteração total foi de 44%, 68% e 72% em 3, 4 e 5 anos após o segundo procedimento. Naqueles em que a redução foi menor que 50%, as taxas de oclusão foram de 7%, 47% e 55% em 3, 4 e 5 anos. Dez pacientes (9,5%) desenvolveram complicações em um tempo mediano de 10 meses após a reirradiação, que foram associadas à embolização prévia e alto grau pela classificação Spetzler-Martin ⁽¹²⁾.

Schlienger et al. avaliaram 32 pacientes submetidos à reirradiação de malformação arteriovenosa em aceleradores lineares e observaram 59% de oclusão em tempo mediano de 19.5 meses. Os parâmetros que influenciaram positivamente na oclusão da MAV foram idade e drenagem venosa profunda. Nove por cento dos pacientes apresentaram déficits neurológicos, um com déficit permanente devido a sangramento, e dois com déficit transitório. Radionecrose não aumentou significativamente, mesmo com doses medianas altas no primeiro procedimento e na reirradiação ⁽¹⁹⁾. Buis et al. observaram 20% de complicações permanentes em 15 pacientes submetidos à reirradiação de MAV cerebral, com obliteração completa da malformação em 60% dos casos. Nesse estudo a dose mediana de prescrição foi de 18 Gy no primeiro procedimento e 21 Gy na reirradiação, e os fatores preditivos mais significantes para complicação foram relacionados ao volume inicial da MAV e hiperintensidade ao redor do nidus previamente à reirradiação ⁽²⁰⁾.

Stahl et al. em estudo retrospectivo com 72 pacientes tratados em acelerador linear, obtiveram diminuição mediana de 69% no tamanho do nidus da primeira para a segunda radiocirurgia, com volume médio e mediano no primeiro procedimento de 14,3 e 12,7 cm³ para 6,5 e 4,0 cm³ na reirradiação, o que permitiu aumento da dose de 15 para 17 Gy. O tempo mediano para a reirradiação foi de 44 meses. A taxa de obliteração foi de 65,3%, e relacionou-se com menor volume do nidus, alta dose de prescrição e sexo

masculino. Houve correlação entre hemorragia prévia ao tratamento e falha na obliteração. Cinco pacientes apresentaram complicações induzidas pela radioterapia (4,9%; 4 temporárias e 1 permanente). Os fatores que aumentaram essa taxa foram localização da MAV e dose de prescrição⁽²¹⁾.

Devido à escassez de estudos sobre reirradiação em malformações arteriovenosas, ainda não existem critérios bem estabelecidos para avaliar a segurança, os tipos de complicações e o tempo para seu aparecimento, e mesmo em séries maiores recentemente publicadas^(11, 12, 16, 21) não é possível afirmar qual o melhor regime de fracionamento e a dose a ser utilizada, de modo a otimizar a oclusão das MAV e minimizar o risco de efeitos adversos.

3 MÉTODOS

O presente trabalho foi desenvolvido na Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina – UNIFESP – EPM em colaboração com a Real e Benemerita Associação Portuguesa de Beneficência.

Realizou-se estudo retrospectivo com pacientes portadores de Malformações Arteriovenosas (MAV) do encéfalo, submetidos à reirradiação com radiocirurgia, no período de abril 2003 a novembro de 2011. Tais pacientes foram encaminhados rotineiramente para tratamento no Setor de Radiocirurgia e Radioterapia Estereotáxica do Hospital São Joaquim (Beneficência Portuguesa). Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética de ambas instituições (Anexos 1 e 2).

O diagnóstico da doença foi realizado por meio de exame clínico, de imagem (tomografia computadorizada e ressonância magnética), e angiografia cerebral.

Foram avaliados prontuários de 156 pacientes portadores de MAV e 37 estavam adequados aos critérios de inclusão:

- Pacientes com idade maior que 18 anos de idade;
- Pacientes portadores de MAV cerebral, que receberam reirradiação com fração única de Radiocirurgia;
- Acesso ao plano de tratamento;
- Seguimento clínico e por imagens maior que 6 meses.

Os dados foram coletados com auxílio de instrumento de avaliação que incluiu variáveis dos pacientes como sexo, idade, comorbidades e uso de medicações; da doença, como número de lesões, localização e volume, e do tratamento como abordagem terapêutica prévia, dose de prescrição de radioterapia, volume das curvas de dose de radioterapia (6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20 Gy), volume das curvas de dose marginal (volume da curva de dose menos o volume da lesão), dose marginal dos volumes de 10, 16, 20, 24cm³ e índice de conformidade. (Anexo 3)

Em relação ao planejamento dos pacientes, foi realizada ressonância magnética (RM) de encéfalo com paciente em decúbito dorsal, com cortes de 1,2 mm, e após

tomografia computadorizada (TC) de crânio em superfície retificada, com cortes de 0,6 mm, com apoio nos membros inferiores e região cervical.

Durante a TC crânio o paciente foi fixado à mesa por arco estereotáxico ou *frame* (figura 1) (anel metálico rígido que se fixa ao crânio por meio de extensores radiotransparentes e parafusos), molde, ou máscara termoplástica (Brain Lab) (figura 2) com caixa localizadora (figura 3).



Figura 1: Arco Estereotáxico (*Frame*)



Figura 2 e 3: Máscara Termoplástica - Caixa localizadora

Também realizou-se uma angiografia de planejamento, com o paciente utilizando o sistema de fixação e localização estereotáxica para definição do nidus. Este foi delineado pelo cirurgião vascular e gerou a aquisição de 2 filmes, um lateral e um anterior, para localização do nidus em duas dimensões (Figura 4).

As imagens adquiridas foram enviadas para o sistema de planejamento *Brain scan* versão 5.3 ou *Iplan* versão 4.1. Foi realizada a fusão da imagem da tomografia com a ressonância magnética e angiografia. O nidus e estruturas críticas como tronco cerebral, quiasma e nervo óptico foram delineadas pelo neurocirurgião e radio-oncologista

responsável, em colaboração com o radiologista (Med Imagem – Beneficência Portuguesa), quando necessário.

O planejamento foi realizado pela equipe de física médica juntamente com o médico radio-oncologista responsável (Figura 5 e 6).

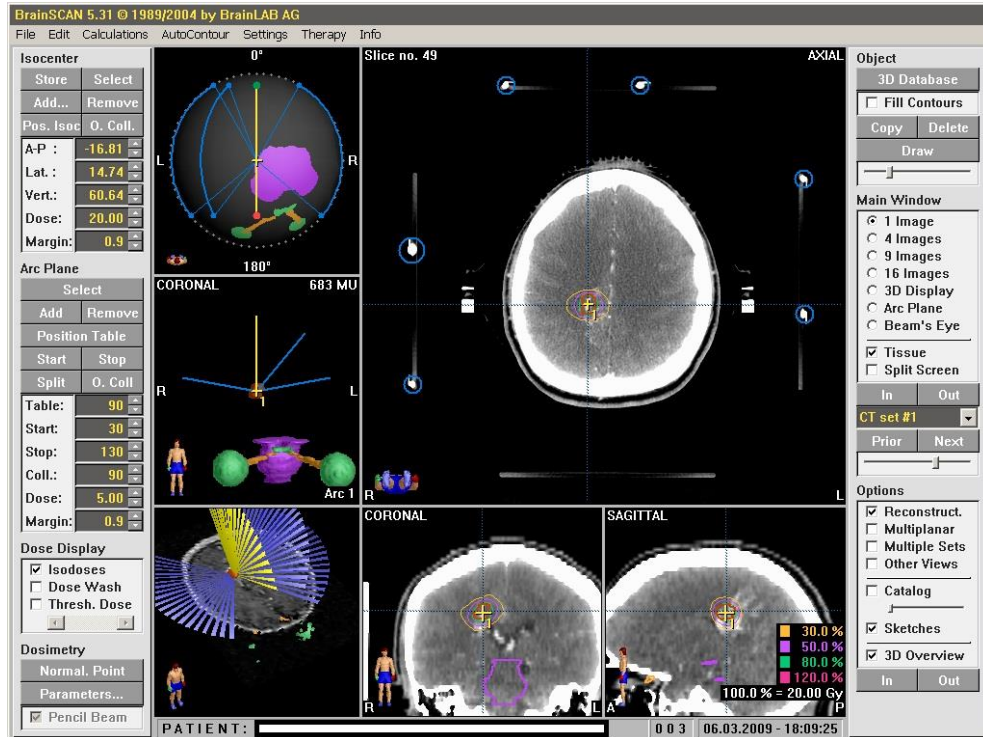


Figura 4: Plano de Radiocirurgia

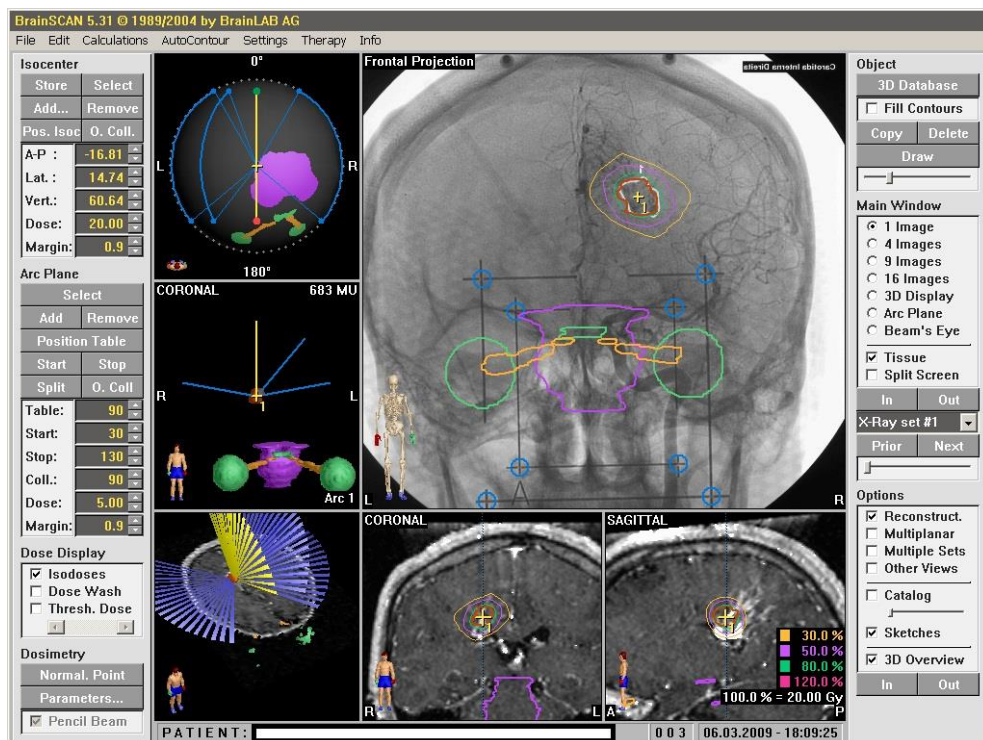


Figura 5: Filme angiográfico inserido no Sistema de Planejamento

Definiu-se o isocentro de tratamento, procedeu-se a impressão de mapas de localização deste isocentro caso o tratamento fosse realizado com *frame*. Também definiu-se a distribuição de dose (feixes de radiação estáticos ou arcos não co-planares), a curva de prescrição, a dose de prescrição, que variou de 8 a 20 Gy no primeiro tratamento e 10 a 18 Gy na reirradiação, e das doses de tolerância dos órgãos de risco (12 Gy para tronco e 8 Gy para vias ópticas). A dose foi normalizada em 100% e prescrita na curva de 80%, que englobava todo o nidus.

No período de 2003 a 2008, o tratamento foi realizado em acelerador linear 600 C com *micromultileaf* (3mm) ou cone (Varian, Palo Alto, USA), e entre agosto de 2008 até novembro de 2011 em acelerador linear Novalis (Varian/Brain Lab, Palo Alto, USA) (Figura 6), com auxílio do sistema de verificação *Exactrack* (Varian/Brain Lab, Palo Alto, USA) (sistema tridimensional de coordenadas para localização da lesão) que utiliza raio X ortogonais e visualização de fiduciais por infra-vermelho.



Figura 6: Acelerador Linear Novalis

A localização do isocentro de tratamento foi realizada de duas maneiras. Quando arco estereotáxico foi utilizado, os mapas de localização do isocentro foram colocados na

caixa localizadora, que foi fixada no arco que por sua vez fixado na mesa do acelerador linear. Foi realizada orientação pelos lasers da sala com o mapa de localização do isocentro. Quando se utilizou máscara termoplástica o isocentro de tratamento foi pré-posicionado automaticamente através de marcadores fiduciais na máscara. Procedeu-se a aquisição de imagem por meio de 2 tubos de raio X fixados no chão da sala e tela de sílicio amorfo fixada no teto. Foi então realizada a fusão destas com as imagens digitalmente reconstruídas (DRR) da tomografia e correção automática através da mesa robótica quando necessário. A tolerância admitida para a resultante das coordenadas x, y e z foi ≤ 1 mm. Para cada posição da mesa, foi realizada nova verificação do isocentro.

Os pacientes foram seguidos rotineiramente com exames clínicos e de imagem (ressonância magnética de encéfalo) no primeiro mês após radiocirurgia, de 3 em 3 meses no primeiro ano, 4 em 4 meses no segundo ano, semestralmente do terceiro ao quinto ano e anualmente após esse período. Foi realizada angiografia cerebral digital após 3 anos da reirradiação. Em pacientes sintomáticos, o intervalo de realização da ressonância magnética foi diminuído e medidas clínicas foram tomadas, como uso de analgésico, anti-inflamatórios não esteroidais ou corticoterapia.

A avaliação do exame de imagem durante o seguimento se deu por meio de avaliação de um radiologista, um neurologista/neurocirurgião e radio-oncologista. Como desfecho primário foram avaliados oclusão do nidus, e complicações do procedimento como edema cerebral assintomático, sintomático, quebra de barreira hemato-encefálica assintomática e sintomática, formação de cistos e observada sua correlação.

O edema foi avaliado por meio da detecção de hipersinal a ressonância magnética de encéfalo em T2 ou FLAIR. Foi considerada quebra de barreira hemato-encefálica o extravazamento de contraste no parênquima cerebral, evidenciado pelo realce em T1 após saturação de contraste. Radionecrose foi avaliada em ressonância magnética por meio de estudo morfológico e dinâmico do contraste (perfusão, espectroscopia).

A avaliação dos planos de tratamento ocorreu no sistema de planejamento Brain SCAN 5.31 (Brain LAB AG) conforme descrito a seguir:

- Acesso ao planejamento de radiocirurgia nos arquivos do sistema de planejamento.
- Abertura do histograma dose volume.

- Avaliação do volume do nidus, bem como dose máxima e mínima recebida por ele, com grade de cálculo de 2 mm.
- Avaliação do índice de conformidade, pela relação entre volume de tecido normal irradiado e volume da nidus irradiado.

Para avaliar os volumes de dose no tecido normal, foi escolhido como estrutura de referência o tecido normal, ou seja, todo o tecido que o programa reconhece excetuando-se o nidus. Foram criados também volumes “acessórios” para se estimar os volumes de tecido que receberiam as doses de 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20 Gy (figura 10).

Em lesões periféricas nas quais as curvas de dose englobavam a tábua óssea, o volume acessório foi criado sem incluir a calota craniana.

3.1 Análise Estatística

Inicialmente os dados referentes às características demográficas, características da lesão e características do tratamento (primário e reirradiação) foram submetidos à análise descritiva e apresentados em porcentagem.

Para as variáveis de natureza quantitativa como idade, número de vasos nutridores da MAV, volume do nidus e dose de tratamento foram calculadas medidas-resumo, como média, valor mínimo, valor máximo, desvio-padrão, percentis. As variáveis de natureza qualitativa como localização do nidus, redução do volume do nidus maior que 50%, foram analisadas através do cálculo de frequências absolutas e relativas.

Devido ao tamanho da amostra foi optado pela utilização de testes não paramétricos. Para o estudo da associação entre a cura angiográfica e as variáveis categorizáveis foi utilizado o teste exato de Fisher, quando a associação foi feita com variáveis numéricas foi utilizado o teste de Mann-Whitney.

A associação entres as complicações (edema, quebra de barreira hemato-encefálica e radionecrose) e variáveis numéricas como idade, dose de tratamento e volume da MAV foi avaliada pelo teste de Mann-Whitney.

Os valores de corte para variáveis numéricas e suas associações foram escolhidos pela Curva ROC.

A relação entre os tipos de complicações edema, quebra de barreira hematoencefálica e radionecrose foi avaliada pelo teste exato de Fisher.

A correlação entre o plano de tratamento e a distribuição de dose com o desfecho clínico foi investigada com análise regressiva Logística com seleção de variáveis pelo Stepwise.

Em todas as conclusões obtidas através das análises inferenciais foi admitido como nível de significância α igual ou menor que 5%.

Os dados foram digitados em planilhas do Excel 2007 for Windows para o adequado armazenamento das informações. As análises estatísticas foram realizadas com o software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versão 15.0 for Windows e R-Program versão 2.9.2.

4 RESULTADOS

4.1 Análise Descritiva

Em 156 pacientes com diagnóstico de MAV com seguimento maior que três anos, 41 (26,2%) foram reirradiados. Destes, trinta e sete se encaixavam nos critérios de seleção do estudo.

A idade média dos pacientes era de 29,8 anos no primeiro procedimento (18 a 57 anos) e 33,3 anos na reirradiação, as características demográficas dos pacientes podem ser encontrados na tabela 1.

TABELA 1 - CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DOS PACIENTES SUBMETIDOS À REIRRADIAÇÃO

Variável	Categoria	N	%
Sexo	Masculino	12	32,40
	Feminino	25	67,60
Idade (anos)	18 – 25	16	43,24
	25 – 35	11	29,73
	35 – 45	6	16,22
	> 45 anos	4	10,81
Cor	Branca	30	81,10
	Preta	6	16,20
	Amarela	1	2,70
Uso de anti-epileptico	Não	18	48,64
	Sim	19	51,36

Na tabela 2 e 2.1 podemos avaliar as características do nidus dos pacientes tratados no Setor de Radiocirurgia e Radioterapia Estereotáxica do Hospital São Joaquim (Beneficência Portuguesa).

Na Tabela 3 podem-se observar as características do tratamento.

TABELA 2 – CARACTERÍSTICAS DO NIDUS DA MAV

Variável	Categoria	N	%
Lateralidade	Direita	19	51,36
	Esquerda	18	48,64
Localização	Infra Tentorial	7	18,92
	Supra Tentorial	30	81,08
Classificação	II	11	29,73
Spetzler-Martin	III	13	35,14
Radiocirurgia	IV	11	29,73
	V	2	5,40
Classificação	II	14	37,84
Spetzler-Martin	III	19	51,36
(Reirradiação)	IV	2	5,40
	V	2	5,40
Número de Vasos Nutridores	1	3	8,108
	2-3	30	81,080
	≥ 4	4	10,812
Número de Vasos Nutridores (Reirradiação)	1	17	45,95
	2-3	19	51,35
	≥ 4	1	2,70
Volume da Lesão Radiocirurgia	até 2,0 cm ³	2	5,40
	2,1 – 10 cm ³	10	27,00
	> 10 cm ³	25	67,60
Volume da Lesão (Reirradiação)	até 2,0 cm ³	19	51,35
	2,1 – 10 cm ³	7	18,92
	> 10 cm ³	11	29,73

TABELA 2.1 – CARACTERÍSTICAS DO NIDUS (VOLUME)

Nidus	Volume médio	Volume Mediano	Variação
Radiocirurgia	16,6 cm ³	13,4 cm ³	0,61 a 52,5 cm ³
Reirradiação	6,5 cm ³	1,76 cm ³	0,07 a 34 cm ³

TABELA 3 – CARACTERÍSTICAS DO TRATAMENTO (RADIOCIRURGIA E REIRRADIAÇÃO)

Variável	Categoria	N	%
Embolização	Não	19	51,36
	Sim	18	48,64
Dose Prescrição	< 15 Gy	12	32,40
Radiocirurgia	≥ 15 Gy	25	67,60
Dose Prescrição	< 15 Gy	17	45,95
Reirradiação	≥ 15 Gy	20	54,05
Dose Tronco Radiocirurgia	Média: 5,12 Gy (0,23 a 15,19 Gy)		
Dose Tronco Reirradiação	Média: 4,35 Gy (0,16 a 16,69 Gy)		
Dose Máxima Radiocirurgia	Média: 19,26 Gy (0,96 a 26,80 Gy)		
Dose Máxima Reirradiação	Média: 17,57 Gy (10,00 a 22,50 Gy)		
Índice de Conformidade Radiocirurgia	Média: 1,67 (1,34 a 2,59)		
Índice de Conformidade Reirradiação	Média: 2,16 (1,5 A 5)		
Número de Campos Radiocirurgia	< 07	2	5,40
	07 – 12	27	72,98
	> 12	8	21,62
Número de Campos Reirradiação	< 07	2	5,40
	07 – 12	22	59,46
	> 12	1	2,70
Arcos – Graus Reirradiação	340 – 500	7	18,92
	> 500	5	13,52

TABELA 3.1 - CARACTERÍSTICAS DO TRATAMENTO - DOSE

Dose de prescrição	Dose média	Dose Mediana	Variação dose de prescrição
Radiocirurgia	15 Gy	15 Gy	8 a 20 Gy
Reirradiação	14,1 Gy	15 Gy	10 a 18 Gy

Em relação ao tratamento, no primeiro procedimento o número médio de campos foi de 10 por paciente (variando de 3 a 23), e todos realizaram a radiocirurgia com campos estáticos. Na reirradiação, vinte e seis pacientes realizaram tratamento com campos estáticos, e o número médio de campos foi de 9 por paciente (variando de 4 a 15), e 11 pacientes realizaram tratamento com campos dinâmicos, utilizando arcos não co-planares (3 a 5), com angulação média de 480 graus (340 a 530 graus).

O tempo mediano para a reirradiação foi de 40,6 meses (36,5 até 71,5). Ocorreram dois episódios de sangramento após a reirradiação, após 7 e 54 meses do procedimento.

O tempo de seguimento médio e mediano após a reirradiação foi de 47,5 e 42,9 meses (7 a 95 meses). Dos pacientes estudados, vinte e sete realizaram angiografia, 15 apresentaram oclusão completa da MAV, e 12 persistência do nidus. Três pacientes em que não houve oclusão do nidus foram submetidos à exérese cirúrgica da MAV.

Uma paciente não realizou a angiografia devido a óbito por metástase de tumor de mama. A cura angiográfica foi de 55,5% em tempo mediano de 40 meses, portanto foram curados da malformação arteriovenosa nesse período (angiograficamente ou cirurgicamente) 66,6% dos pacientes.

TABELA 4 - CURA ANGIOGRÁFICA DA MAV – VARIÁVEIS NUMÉRICAS

Variável		CURA ANGIOGRÁFICA		Teste de
		SIM	NÃO	Mann-Whitney (p)
Dose Prescrição Inicial (Gy)	Média	15,70	13,667	0,01*
	Desvio-padrão	17,51	23,87	
Volume Nidus Inicial (cm ³)	Média	12,35	22,01	0,064
	Desvio-padrão	10,38	16,66	
Vt20 Gy* (cm ³) Radiocirurgia	Média	2,06	0,07	0,013*
	Desvio-padrão	3,67	0,24	
Vn20 Gy* (cm ³) Radiocirurgia	Média	0,61	0,02	0,03*
	Desvio-padrão	1,02	0,05	
Volume Nidus Reirradiação (cm ³)	Média	1,60	12,62	0,002*
	Desvio-padrão	1,62	10,91	

* Vt20 Gy – Volume de Tecido total que recebeu 20 Gy, Vn20 Gy – Volume de Tecido normal que recebeu 20 Gy

TABELA 5 - CURA ANGIOGRÁFICA – RAZÃO DE CHANCES PARA VARIÁVEIS SIGNIFICANTES

Redução 50% do Nidus	CURA ANGIOGRÁFICA DA MAV		
	Sim	Não	Total
Sim	14	6	20
Não	1	6	7
Total	15	12	27

odds ratio 14,000 - intervalo de confiança de 95% [1,37; 142,89] p = 0,024 *

Dose prescrição Radiocirurgia (Gy)	CURA ANGIOGRÁFICA DA MAV		
	Sim	Não	Total
≥ 15,5 Gy	12	5	17
< 15,5 Gy	3	7	10
Total	15	12	27

odds ratio 5,600 - intervalo de confiança de 95% [1,01; 30.91] p = 0,010 *

Volume total de 20 Gy (cm³) Radiocirurgia	CURA ANGIOGRÁFICA DA MAV		
	Sim	Não	Total
≤0,10	7	11	18
>0,10	8	1	9
Total	15	12	27

odds ratio 0,08 - intervalo de confiança de 95% [0,01; 0,78] p = 0,013 *

Volume do Nidus Reirradiação (cm³)	CURA ANGIOGRÁFICA DA MAV		
	Sim	Não	Total
≤2	11	3	14
>2	4	9	13
Total	15	12	27

odds ratio 8,25 - intervalo de confiança de 95% [1,45;46.86] p = 0,002 *

Foram escolhidas para teste de regressão logística por stepwise as variáveis dose de prescrição no primeiro procedimento, redução maior ou menor do que 50% do nidus na reirradiação e volume do nidus na reirradiação. Quando a dose foi maior que 1550 cGy no primeiro procedimento e houve redução do nidus maior que 50% na reirradiação, a chance de oclusão da MAV é maior do que 80% para nidus até 5 cm³.

Todas as complicações foram agrupadas (edema, quebra de barreira hematoencefálica, radionecrose, cistos peri-MAV) e não houve fator com significância estatística causal que fosse responsável pelo aumento de sua incidência, apenas uma tendência à dose de prescrição do primeiro procedimento (Tabela 6).

TABELA 6: COMPLICAÇÕES AGRUPADAS E DOSE DE PRESCRIÇÃO

Variável		Complicações Agrupadas		Teste de Mann-Whitney (p)
		Sim	Não	
Dose de prescrição	Média	15,767	14,477	0,065
Radiocirurgia (Gy)	Desvio-padrão	1,425	2,343	

O tempo mediano, após o segundo procedimento, para aparecimento dos sintomas devido ao edema foi de 10 meses (3 a 49 meses).

Para a variável edema, a dose máxima no primeiro procedimento maior do que 18,9 Gy foi significativa no modelo univariado. Houve tendência a esta complicação em pacientes com mais idade e que receberam maior dose de prescrição na primeira radiocirurgia, mas sem significância estatística (Tabela 7).

TABELA 7: EDEMA - VARIÁVEIS NUMÉRICAS

Variável		Edema		Teste de Mann-Whitney (p)
		Sim	Não	
Idade (anos)	Média	31,0	26,2	0,066
	Desvio-padrão	10,5	11,7	
Dose de prescrição Radiocirurgia (Gy)	Média	15,446	13,611	0,068
	Desvio-padrão	1,750	2,571	
Dose Máxima Radiocirurgia (Gy)	Média	19,854	17,412	0,045*
	Desvio-padrão	3,014	3,376	

TABELA 7.1 – COMPLICAÇÕES - EDEMA

	Radiocirurgia	Reirradiação	Total
Edema	18 (48,6%)	10 (27%)	28 (75,7%)

TABELA 7.2 – COMPLICAÇÕES - EDEMA SINTOMÁTICO

	Radiocirurgia	Reirradiação	Total
Edema Sintomático	1 (2,7%)	6 (16,2%)	7 (18,9%)

* Edema Sintomático – Cefaléia ou déficit neurológico

Quebra de barreira hemato-encefálica ocorreu em 10 pacientes após a reirradiação, com variação de 1 a 30 meses. Cinco pacientes apresentaram sintomas, após o segundo procedimento, com tempo mediano de 10 meses, e intervalo de 7 a 22 meses.

A quebra de barreira esteve associada ao edema em todos os pacientes, com tempo mediano de aparecimento após edema de 8,8 meses (0 a 45 meses), e para essa variável foram significantes no modelo univariado dose de prescrição no primeiro

procedimento maior que 15,5 Gy e volume do nidus menor do que 1,5 cm³ na reirradiação (Tabela 8).

TABELA 08: QUEBRA DE BARREIRA HEMATO-ENCEFÁLICA – VARIÁVEIS

Variável		Quebra de Barreira		Teste de Mann-Whitney (p)
		Sim	Não	
Dose de prescrição Radiocirurgia (Gy)	Média	15,962	14,479	0,027*
	Desvio-padrão	1,421	2,243	
Volume Reirradiação (cm ³)	Média	2,71	8,59	0,040*
	Desvio-padrão	4,59	10,03	

Volume de tecido normal que recebe a dose de 20 Gy

Cinco pacientes apresentaram radionecrose ao exame de imagem. Destes, três foram identificados após a reirradiação, com tempo mediano de aparecimento de 22,4 meses e intervalo de 18 a 45 meses. Todos os pacientes apresentaram quebra de barreira hemato-encefálica prévia ao diagnóstico de radionecrose, com importante correlação entre as duas complicações. Houve déficit neurológico em dois pacientes com radionecrose, sendo um permanente.

Na Tabela 9 pode-se observar a relação entre os tipos de complicações.

TABELA 9: RELAÇÃO ENTRE OS TIPOS DE COMPLICAÇÕES

		Edema						Teste de Fisher (p)
		Sim		Não		Total		
		N	%	N	%	N	%	
Quebra Barreira	Sim	13	46,4%	0	0,0%	13	35,1%	0.015*
	Não	15	53,6%	9	100,0%	24	64,9%	
Total		28	100,0%	9	100,0%	37	100,0%	
		Edema						Teste de Fisher (p)
		Sim		Não		Total		
		N	%	N	%	N	%	
Radionecrose	Sim	5	17,9%	0	0,0%	5	13,5%	0.307
	Não	23	82,1%	9	100,0%	32	86,5%	
Total		28	100,0%	9	100,0%	37	100,0%	
		Quebra Barreira						Teste de Fisher (p)
		Hemato-encefálica				Total		
		Sim		Não				
		N	%	N	%	N	%	
Radionecrose	Sim	5	38,5%	0	0,0%	5	13,5%	0.003*
	Não	8	61,5%	24	100,0%	32	86,5%	
Total		13	100,0%	24	100,0%	37	100,0%	

Dez pacientes (27%) apresentaram complicações sintomáticas, com dois (5,4%) deles apresentando déficit neurológico permanente e quatro transitório. Dois pacientes apresentaram cistos peri-MAV.

Dois pacientes foram reirradiados por duas vezes, entretanto até a presente data não houve aumento de morbidade. Nesses pacientes o nidus tinha volume inicial de 46 e 20,7 cm³ e apresentaram diminuição do volume da MAV da primeira para segunda reirradiação.

5 DISCUSSÃO

Em nossa casuística, 26,2% de um total de 156 pacientes foram submetidos à reirradiação da malformação arteriovenosa. Trinta e sete pacientes foram avaliados e o volume inicial médio e mediano do nidus detectado pela angiografia nessa população foi de 16 e 13 cm³, e 35,1% desses pacientes apresentavam MAV classificadas como Spetzler-Martin igual ou maior que IV.

Kano et al. observaram necessidade de reirradiação em 13,1% em um universo de 996 pacientes, entretanto em sua casuística de pacientes tratados com *gamma knife*, o valor mediano do volume alvo era de 6,4 cm³ no tratamento inicial, o que provavelmente aumentou a chance de cura nesses pacientes em relação à população do presente estudo⁽¹²⁾.

Na reirradiação, o volume médio e mediano do nidus diminuiu significativamente com valor de 6,5 e 1,76 cm³, e houve uma diminuição de 35,1% para 10,8% nos pacientes entre o grupo com classificação de Spetzler-Martin IV e V. Na maioria dos casos houve diminuição no volume da MAV e migração para o grupo classificado como II e III. Kano também apresentou diminuição significativa no volume mediano do nidus na reirradiação com valor de 6,4 cm³ para 2,3 cm³⁽¹²⁾.

Três pacientes (8,1%) tiveram aumento no volume do nidus entre a primeira e segunda radiocirurgia, sendo o valor médio de mediano do nidus na radiocirurgia de 14,27 cm³ e 12,66 cm³ e na reirradiação de 23,12 cm³ e 18,9 cm³. A hipótese mais provável nesses casos foi de recanalização do nidus. Em estudo realizado na Universidade de Toronto por Mirza-Aghazadeh et al., com 15 pacientes, foram apresentados dados semelhantes com aumento do volume do nidus após radiocirurgia em 33% dos casos, sendo que 20% foram identificados como erro geográfico no tratamento e 13% como provável recanalização⁽³⁶⁾.

A cura angiográfica em nosso estudo foi de 55,5% em tempo mediano de 40 meses, e foi realizada a cirurgia em três pacientes (11,1%), com cura total da malformação arteriovenosa em 66,6% dos pacientes, valores semelhantes aos achados na literatura para tratamento com acelerador linear^(19, 20, 21, 36). Schlienger et al. observaram 59% de oclusão em tempo mediano de 19,5 meses,¹⁹ Buis et al. apresentaram 60% de oclusão⁽²⁰⁾, Mirza-Aghazadeh 66%⁽³⁶⁾ e Stahl 65,3% de cura da

malformação ⁽²¹⁾. No maior estudo sobre reirradiação em *Gamma Knife* realizado por Yen et al. observou-se taxa de cura angiográfica de 55% ⁽¹⁶⁾.

Yamamoto et al. avaliaram malformações arteriovenosas maiores que 10 cm³ em 26 pacientes que receberam doses relativamente baixas de radioterapia (12-16 Gy) e reirradiação após 3 anos. Vinte pacientes tiveram seguimento com angiografia cerebral com 65% de obliteração do nódus ³⁷. No presente estudo identificamos 24 pacientes com nódus maior que 10 cm³, destes 18 realizaram angiografia, com 50 % apresentando oclusão da MAV, e outros 16,6 % em que foi possível a exérese cirúrgica.

Em análise univariada, a cura angiográfica se relacionou à redução maior ou igual a 50% do volume do nidus entre a radiocirurgia e a reirradiação, dose de prescrição na primeira radiocirurgia e volume do nidus na reirradiação, com maior chance de oclusão quando o nidus era menor que 2 cm³. O volume de tecido total (nidus e tecido normal) que recebeu dose de 20 Gy no primeiro procedimento também foi relevante, com volume médio de 2,06 cm³ para aqueles que ocluíram e 0,07 cm³ nos que não ocluíram. O volume do nidus menor que 13 cm³ no primeiro procedimento evidenciou tendência de cura na reirradiação, mas sem significância estatística.

Em análise multivariada da cura angiográfica, continuaram significantes redução igual ou maior que 50% do volume do nidus antes da reirradiação e dose de prescrição no primeiro procedimento.

O fator de maior impacto na oclusão da MAV foi a diminuição do nidus maior do que 50% entre o primeiro e segundo tratamento, mesmo achado de Kano et al. ⁽¹²⁾, que em seu estudo observaram oclusão em 3 anos de 44% x 7% nos pacientes que tiveram diminuição maior ou menor que 50%. Em nossa casuística, houve 70% de cura angiográfica em 3 anos para diminuição maior que 50% do volume da MAV e 14,3% quando este fator não estava presente.

Nos casos em que a redução foi maior do que 50%, a razão de chances para oclusão foi de 14 vezes (1,37 – 142), comparados aos pacientes que apresentaram menor redução da MAV antes da reirradiação. Este foi o fator de maior peso para oclusão, indicando que provavelmente há uma chance maior de oclusão nas MAV que responderam melhor do primeiro para o segundo procedimento independentemente de outros fatores.

A dose de prescrição no primeiro procedimento maior ou igual a 15,5 Gy apresentou razão de chances de 5,6 para oclusão da MAV (1,1 a 30,9), em relação àqueles que receberam menores doses. Não houve correlação entre as complicações e oclusão da malformação.

A dose de prescrição e o volume na reirradiação também foram fatores preditivos de oclusão do nidus em outros estudos ^(16, 21) e em nossa casuística o ponto de corte para essas variáveis foram dose $\geq 15,5$ Gy no primeiro procedimento e volume do nidus na reirradiação $\leq 2,0$ cm³. Stahl et al. no maior estudo com pacientes reirradiados em acelerador linear, e com volumes do nidus inicial e na reirradiação semelhantes aos de nosso estudo, observaram que a cura relacionou-se com menor volume do nidus, alta dose de prescrição e sexo masculino ⁽²¹⁾. Neste estudo o volume da malformação arteriovenosa na reirradiação foi o fator mais impactante para a oclusão da MAV ⁽²¹⁾.

As MAV que ocluíram tinham volume mediano na reirradiação de 1 cm³, enquanto as não ocluídas de 18,9 cm³. Na reirradiação 75% das malformações com nidus menor que 5,5 cm³ (n = 20) ocluíram, e nenhuma MAV maior que 11 cm³ (n= 7) ocluiu, demonstrando a importância do volume do nidus como fator prognóstico na oclusão, mesmo achado de outros estudos ^(16, 20, 21).

O volume de tecido que recebeu dose maior que 20 Gy no primeiro procedimento apresentou significância estatística em relação à oclusão da malformação arteriovenosa, provavelmente devido a aumento da dose de prescrição. Segundo Yen et al. os fatores que influenciaram positivamente na oclusão da MAV foram dose de prescrição maior que 20 Gy e volume do nidus menor do que 1,5 cm³ ⁽¹⁶⁾.

Não foi possível verificar a somatória das curvas de dose do tratamento inicial e da reirradiação pelas limitações do sistema de planejamento.

Outros fatores como idade, sexo, embolização prévia, índice de conformidade, volume das curvas de dose, não se correlacionaram à oclusão da malformação arteriovenosa, diferentemente dos achados publicados em recente meta-análise que correlaciona alguns desses fatores, como sexo e idade ⁽¹¹⁾, ou drenagem venosa profunda ⁽¹⁹⁾ com menor taxa de oclusão. O número limitado de pacientes em nossa amostra talvez possa justificar a ausência desses achados.

As complicações foram semelhantes às encontradas na literatura. Em nossa casuística, 5,4% dos pacientes apresentaram déficits neurológicos permanentes, número que na maioria dos estudos varia entre 3 a 10% (12, 16, 19, 21, 35).

Setenta e cinco por cento dos pacientes apresentaram edema visualizado por exames de imagem, sendo que 18 apresentaram o edema após o primeiro procedimento e 10 após a reirradiação. Hayhurst et al. observaram em seu estudo com 85 pacientes, que 50% deles apresentaram alteração na ressonância magnética em sequência T2 e que o tempo mediano para a máxima alteração foi de 12 meses. O único fator relacionado ao efeito adverso induzido pela radiação foi o volume de tratamento maior que 4 cm³. Um achado interessante foi o de déficits visuais permanentes em pacientes que receberam tratamento em região não eloquente do lobo occipital, sugerindo que as radiações do trato óptico podem ter sofrido injúria (38).

Quanto ao edema, este tornou-se sintomático em seis pacientes e houve quebra de barreira hemato-encefálica em cinco deles após a reirradiação, com tempo mediano de 10 meses. Essas duas complicações foram relacionadas à uma maior dose de prescrição na radiocirurgia. Segundo Stahl et al., um dos fatores que aumentaram a taxa de complicação também foi a dose de prescrição, bem como a localização da MAV (21).

O volume menor do que 1,5 cm³ foi relacionado à quebra de barreira hemato-encefálica provavelmente pelo aumento de dose de prescrição nas lesões com menor dimensão, porém essa variável não apresentou significância em análise multivariada.

A quebra de barreira também esteve associada a edema prévio em todos os pacientes, corroborando com as observações de Buis et al., em que a hiperintensidade ao redor do nódus previamente a reirradiação foi fator preditivo para aumento na incidência de efeitos colaterais, que chegaram a acometer 20% dos pacientes (20). Karlsson et al. introduziram o conceito de risco cumulativo, em que a estimativa do risco de complicação da reirradiação deve ser adicionado ao risco do tratamento prévio, de acordo com nossos achados (17).

Treze pacientes apresentaram quebra de barreira hemato-encefálica, e destes, cinco evoluíram com radionecrose, correlação que foi estatisticamente significativa entre as duas enfermidades. A fisiopatologia da radionecrose pode explicar esse achado, pois é sabido que a lesão celular glial e endotelial gerada pela radiocirurgia causa ruptura da barreira hemato-encefálica que pode ou não ser seguida por processo inflamatório crônico e radionecrose (22).

Três pacientes apresentaram radionecrose após a reirradiação e o tempo mediano para sua ocorrência foi de 22,4 meses. Buis em seu estudo com 15 pacientes observou 1 caso de radionecrose (6,6%), resultado comparável ao do presente estudo com 3 pacientes (8,1%) apresentando radionecrose após a reirradiação ⁽²⁰⁾. Schlienger et al. demonstraram resultados semelhantes em seu estudo, em que 9% dos pacientes apresentaram déficits neurológicos e radionecrose não aumentou significativamente, mesmo com doses medianas altas no primeiro procedimento e na reirradiação ⁽¹⁹⁾.

Não pôde ser correlacionado o aparecimento de cistos com nenhum fator preditivo devido ao pequeno número de pacientes. Os dois casos com essa complicação apresentaram sintomatologia e foram abordados cirurgicamente.

Em nossa casuística houve 2 pacientes (5,4%) que apresentaram sangramento da malformação arteriovenosa. Pela maioria dos estudos disponíveis em relação a pacientes reirradiados esses índices variam de 0% a 9%, e não há efeito protetor da ruptura da MAV devido à radiocirurgia ou reirradiação ^(12, 19, 20, 21, 36, 37).

6 CONCLUSÃO

Os resultados obtidos nos permitem concluir que:

- A reirradiação com radiocirurgia no AL é um procedimento factível no resgate de pacientes portadores de malformação arteriovenosa, que não ocluíram após a primeira irradiação, com alta taxa de sucesso terapêutico e baixa morbidade.
- O sucesso do procedimento está relacionado principalmente a resposta à primeira irradiação após 3 anos, sendo os candidatos mais adequados à reirradiação aqueles que receberam dose de prescrição maior que 15,5 Gy no primeiro procedimento e que apresentaram redução maior que 50% do volume inicial do nidus antes da reirradiação.

7 ANEXOS

Anexo1 – Comitê de ética em Pesquisa UNIFESP

 UNIFESP UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO 1973	Universidade Federal de São Paulo Escola Paulista de Medicina	Comitê de Ética em Pesquisa Hospital São Paulo
---	--	---

São Paulo, 17 de dezembro de 2010
CEP Nº: 1927/10

Ilmo(a) Sr(a)
Pesquisador(a): Paulo Lázaro de Moraes
Disciplina/Departamento: Radioterapia
Pesquisadores associados: Adeldo Giordani, Helena Segreto, Salomon Benabou, Roberto Segreto (orientador)

**Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa da
Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo**

TÍTULO DO ESTUDO: Fatores Preditivos de Radioneurose Cerebral após Radiocirurgia em Acelerador Linear :

CARACTERÍSTICA PRINCIPAL DO ESTUDO: Retrospectivo - sem contato com paciente

RISCOS ADICIONAIS PARA O PACIENTE: Não se aplica

OBJETIVO DO ESTUDO: Analisar retrospectivamente, os casos de doenças malignas e benignas submetidos à radiocirurgia. Avaliar descritivamente, os casos tratados, enfatizando aspectos clínicos e radiológicos, com ênfase em alterações no tecido cerebral induzidas pela radiação. Avaliar a incidência de radioneurose nos pacientes submetidos à radiocirurgia. Identificar fatores preditivos de radioneurose em pacientes submetidos à radiocirurgia. Definir grupos de risco para a ocorrência de radioneurose.

RESUMO: O estudo é uma análise retrospectiva dos prontuários coletados de pacientes tratados no serviço de Radioterapia e Radiocirurgia Estereotáxica do Hospital São Joaquim da Real e Benemérita Associação Portuguesa de Beneficência de São Paulo e será realizado em colaboração com a Universidade Federal de São Paulo. Serão analisadas variáveis dos pacientes incluindo sexo, idade, uso de medicações e comorbidades; da doença, como número de lesões, localização e volume, e do tratamento, como abordagem terapêutica, dose de prescrição, volume das curvas de dose de radioterapia e da dose marginal, dose mediana de volumes específicos, número de isocentros tratados, índice de conformidade, índice de heterogeneidade e radioterapia prévia. O seguimento periódico rotineiro é realizado por meio de consultas e exames de imagem, que também serão analisados. Serão incluídos pacientes portadores de lesões malignas e benignas submetidos à radiocirurgia como tratamento principal ou adjuvante que tenham realizado seguimento clínico e radiológico após o procedimento.

FUNDAMENTOS E RACIONAL: A radiocirurgia é um procedimento não invasivo em que a utilização de estereotaxia permite altas doses de radioterapia em fração única, por meio de alta acurácia espacial e conformação precisa da dose entregue ao alvo a ser tratado, é uma ferramenta importante no manejo de tumores intra-cranianos benignos e malignos, como malformações arterio-venosas, meningiomas, tumores malignos primários do sistema nervoso central e metástases cerebrais. Devido à importância desta modalidade terapêutica, ao seu uso rotineiro com fins curativos e ao interesse em proporcionar boa qualidade de vida aos pacientes, este estudo visa avaliar os fatores preditivos de radioneurose cerebral em pacientes submetidos à radiocirurgia com acelerador linear, com intuito de implementar técnicas de estratificação de risco e possível mudança para regime fracionado em pacientes com alto risco de radioneurose.

MATERIAL E MÉTODO: Estão descritos os procedimentos do estudo, apresentando carta de concordância do Serviço de Radiocirurgia e Radioterapia do Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo.

TCLE: Apresenta justificativa para não obtenção do TCLE

DETALHAMENTO FINANCEIRO: Sem financiamento externo - R\$ 600,00

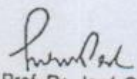
CRONOGRAMA DO ESTUDO: 24 meses

PRIMEIROS RELATÓRIOS PARCIAIS PREVISTOS PARA : 12/12/2011 e 06/12/2012

O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo ANALISOU e APROVOU o projeto de pesquisa referenciado.

1. Comunicar toda e qualquer alteração do projeto e termo de consentimento livre e esclarecido. Nestas circunstâncias a inclusão de pacientes deve ser temporariamente interrompida até a resposta do Comitê, após análise das mudanças propostas.
2. Comunicar imediatamente ao Comitê qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento do estudo.
3. Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos para possível auditoria dos órgãos competentes.

Atenciosamente,


Prof. Dr. José Osmar Medina Pestana
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da
Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo

Anexo 2 – Comitê de Ética em Pesquisa Beneficência Portuguesa de São Paulo

BENEFICÊNCIA
PORTUGUESA
DE SÃO PAULO

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

DATA DA ENTRADA: 15 de Outubro de 2010.

DATA DA AVALIAÇÃO: 27 de Outubro de 2010.

CAAE: 0083.0.360.000-10

Nº DO PROTOCOLO NO CEP: 648-10

(este nº deverá ser citado nas correspondências referentes a este projeto)

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Paulo Lázaro de Moraes

Área de Especialização: Radioterapia

Nº de Sujeitos no Centro: 50

Nº de Sujeitos no Brasil: 50

Nº de Sujeitos Total: 50

Projeto de Pesquisa: "Fatores preditivos de radionecrose cerebral após radiocirurgia no tratamento mal-formações artério-venosas".

Considerações/Comentários: O objetivo primário deste estudo é avaliar descritivamente os casos tratados, enfatizando aspectos clínicos e radiológicos, com ênfase em alterações no tecido cerebral induzidas pela radiação, e avaliar a incidência de radionecrose nos pacientes portadores de MAV submetidos à radiocirurgia.

Ao se proceder à análise ao projeto em questão, considera-se que:

- a) O projeto preenche os requisitos fundamentais das resoluções CNS 196/96, 251/97 e 292/99, sobre as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos, do Conselho Nacional de Saúde (CNS) / Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) / Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e as Boas Práticas de Pesquisa Clínica do ICH-GCP.
- b) O Comitê de Ética em Pesquisa segue os preceitos das resoluções CNS196/96, 251/97 e 292/99, sobre as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos, do Conselho Nacional de Saúde (CNS) / Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) / Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e as Boas Práticas de Pesquisa Clínica do ICH-GCP.



BENEFICÊNCIA
PORTUGUESA
DE SÃO PAULO

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa manifesta-se:

Trata-se de um estudo retrospectivo, de avaliação de dados de prontuário de pacientes submetidos à radiocirurgia no tratamento de malformação venosas no tocante a ocorrência de radionecrose.

O período de análise se estende de 1999 a 2010 e pretende correlacionar a ocorrência de radionecrose com fatores que possam ser considerados de risco.

Não conhece o N do estudo, pois, isso dependerá da qualidade dos dados do prontuário e do seguimento.

Há declaração de confidencialidade, orçamento demonstrando ausência de custos para a instituição e declaração de concordância do chefe do serviço onde o estudo será realizado.

Não há restrições éticas.

O Comitê de Ética em Pesquisa conclui:

- Projeto de Pesquisa em Português – Aprovado
- Cronograma de execução da pesquisa – Entregue
- Declaração de Confidencialidade – Entregue
- Orçamento financeiro detalhado e remuneração do pesquisador (ou justificativa) – Entregue
- Declaração de ciência e concordância com o estudo, Dr. Salomon Benabou – Entregue
- Currículo do pesquisador principal – Entregue

O Comitê de Ética em Pesquisa solicita:

- Apresentação de relatórios parciais (a cada seis meses) e finais;
- Notificação de eventos adversos;
- Notificação de eventuais emendas ou modificações no protocolo.



BENEFICÊNCIA
PORTUGUESA
DE SÃO PAULO

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Situação: Protocolo Avaliado e **Aprovado** em reunião ordinária no dia 27 de outubro de 2010.


Prof. Dr. Bonno van Bellen
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa

São Paulo, 03 de novembro de 2010.

LISTA DE MEMBROS DO CEP

Nome	Profissão/ Especialidade	Maior Titulação
Adalton Capelo	Administrador/ Logística / Materiais	Bacharel
Alciclea dos Santos Oliveira	Enfermeira	Mestrado
Alda Ferreira Queijo	Enfermeira	Doutorado
Bonno van Bellen	Médico/ Cirurgia Vascular e Angiologia	Livre Docente
Érika Gonçalves Dias	Farmacêutica / Farmacêutica Clínica	Pós Graduação
Henry Abensur	Médico/ Cardiologia/ Ecocardiograma	Doutorado
Iara Cecília Pasqua	Nutricionista/ Nutrição Clínica	Mestrado
João Egídio Romão Junior	Médico/ Nefrologia	Livre Docente
José Tarcisio Medeiros de Vasconcelos	Médico/ Ritmologia Cardíaca	Doutorado
Ligia Maria Coscrato Junqueira	Fisioterapeuta	Mestrado
Maria de Lurdes Hirata Hasegawa	Enfermeira	Bacharel
Paulo Ordones Lopes	Propagandista e Vendedor	Ensino Médio
Rachelina Santangelo	Advogada/ Direito de Família e Patrimonial	Doutorado
Salomón Soriano Ordinola Rojas	Médico/ Cirurgião Cardiovascular e Intensivista	Doutorado
Valéria Bezerra de Carvalho	Médica/ Cardiologia	Livre Docente

Anexo 3 – Protocolo MAV



Real e Benemerita Associação Portuguesa de Beneficência
Hospital São Joaquim
Setor de Radioterapia Estereotáxica

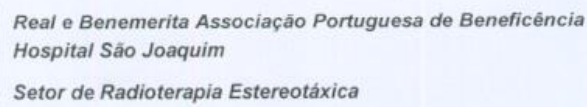
PROTOCOLO MAV

NOME: _____ DN: _____
CONTATO: _____
SEXO: _____ NRCR: _____ Data do Diagnóstico: _____

D A D O S C L I N I C O S	DATA CONSULTA: ____/____/____
	DÉFICIT NEUROLÓGICO: ☐ sim ☐ não _____
	N DE LESÕES: ☐ ÚNICA ☐ 2 ou mais
	LOCALIZAÇÃO DA(S) LESÃO(ES): _____
	TAMANHO/VOL LESÃO: _____
	COMORBIDADES: ☐ DM ☐ _____
	MEDICAÇÕES: _____

EMBO LIZA ÇÃO	INTERVENÇÃO PRÉ-RCR ☐ SIM ☐ NÃO
	DATA ____/____/____ DATA ____/____/____ DATA ____/____/____ DATA ____/____/____

RT	DATA: ____/____/____ APARELHO _____
	RADIOTERAPIA PRÉVIA: ☐ SIM ☐ NÃO LOCAL: _____
	ÁREA+ VOLUME DE TRATAMENTO: _____
	DOSE DE PRESC. (Gy): _____ VOL DOSE PRESC. _____ IC: _____ IH: _____
	DOSE MAX: _____
	VOL. TOTAL/MARGINAL 6Gy CC: ____/____ VOL. TOTAL/MARGINAL 18Gy CC: ____/____ %
	VOL. TOTAL/MARGINAL 8Gy CC: ____/____ VOL. TOTAL/MARGINAL 20Gy CC: ____/____ %
	VOL. TOTAL/MARGINAL 10Gy CC: ____/____
	VOL. TOTAL/MARGINAL 12Gy CC: ____/____
	VOL. TOTAL/MARGINAL 14Gy CC: ____/____ DOSE MEDIANA VOL: 10CC ____/16CC ____
VOL. TOTAL/MARGINAL 16Gy CC: ____/____ % VOL: 20CC ____/24CC ____	



COMPLICAÇÃO: _____

☐ SIM ☐ NÃO TEMPO DO TRAT (meses): _____

DIAGNÓSTICO: ☐ IMAGEM ☐ CLÍNICA

TRATAMENTO: ☐ CORTICÓIDE DOSE/TEMPO: _____

☐ CIRURGIA DATA: _____

☐ OUTROS: _____

SEGUIMIENTO TEMPO:

CONSULTAS:

DATA:

DIAGNÓSTICO:

8 REFERÊNCIAS

1. Leksell L. Cerebral radiosurgery. I Gammathalanotomy in two cases of tractable pain. *Acta Chir Scand*. 1968;134:585-95.
2. 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.
3. Colombo F, Benedetti A, Pozza F, Zanardo A, Avanzo RC, Chiarego G, et al. Stereotactic radiosurgery utilizing a linear accelerator. *Appl Neurophysiol*. 1985;48:133-45.
4. Galvin JM, Smith AR, Moeller RD, Goodman RL, Powlis WD, Rubenstein J, et al. Evaluation of multileaf collimator design for a photon beam. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1992;23(4):789-801.
5. Al-Shahi R, Fang JS, Lewis SC, Warlow CP. Prevalence of adults with brain arteriovenous malformations: a community based study in Scotland using capture-recapture analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;73(5):547-51.
6. Friedman WA, Foote KD. Linear accelerator radiosurgery in the management of brain tumors. *Ann Med*. 2000 Feb;32(1):64-80.
7. Knoos T, Kristensen I, Nilsson P. Volumetric and dosimetric evaluation of radiation treatment plans: radiation conformity index. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998 42(5):1169-76.
8. D'Ambrosio AL, DeYoung C, Isaacson SR. Radiosurgical management of brain metastases. *Neurosurg Clin N Am*. 2011 Jan;22(1):45-51.
9. Levegrun S, Hof H, Essig M, Schlegel W, Debus J. Radiation-induced changes of brain tissue after radiosurgery in patients with arteriovenous malformations: Correlation with dose distribution parameters. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009; 59(3):796–808.
10. Spetzler RF, Martin NAJ. A proposed grading system for arteriovenous malformations. *Neurosurg*. 1986;65(4):476-83.

11. van Beijnum J, van der Worp HB, Buis DR, Al-Shahi Salman R, Kappelle LJ, Rinkel GJ, et al. Treatment of Brain Arteriovenous Malformations: A Systematic Review and Meta-analysis JAMA. 2011;306(18):2011-9.
12. Kano H, Kondziolka D, Flickinger JC, Yang H, Flannery TJ, Awan NR, et al. Stereotactic Radiosurgery for Arteriovenous Malformations, Part 3: outcome predictors and risks after repeat radiosurgery. J Neurosurg. 2012;116(1):21-32.
13. 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(1):105-10.
14. Flickinger JC, Kondziolka D, Maitz AH, Lunsford LD. An analysis of the dose-response for arteriovenous malformation radiosurgery and other factors affecting obliteration. Radiother Oncol. 2002;63(3):347-54.
15. Nieder C, Andratschke N, Astner ST. Experimental concepts for toxicity prevention and tissue restoration after central nervous system irradiation. Radiat Oncol. 2007;2:23.
16. Yen CP, Jain S, Haq IU, Jagannathan J, Schlesinger D, Sheehan J, et al. Repeat gamma knife surgery for incompletely obliterated cerebral arteriovenous malformations. Neurosurgery. 2010;67(1):55-64.
17. Karlsson B, Kihlström L, Lindquist C, Steiner L. Gamma knife surgery for previously irradiated arteriovenous malformations. Neurosurgery. 1998;42(1):1–5; discussion 5-6.
18. Maesawa S, Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford LD. Repeated radiosurgery for incompletely obliterated arteriovenous malformations. J Neurosurg. 2000;92(6):961–70.
19. 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;56(2):529-36.
20. Buis DR, Meijer OW, van den Berg R, Lagerwaard FJ, Bot JC, Slotman BJ, et al. Clinical outcome after repeated radiosurgery for brain arteriovenous malformations. Radiother Oncol. 2010;95(2):250-6.

21. Stahl JM, Chi Y, Friedman WA. Repeat Radiosurgery for Intracranial Arteriovenous Malformations. *Neurosurgery*. 2012;70(1):150–4.
22. Yoshii Y. Pathological review of late cerebral radionecrosis. *Brain Tumor Pathol*. 2008;25(2):51-8.
23. Flickinger JC, Kondziolka D, Pollock BE, Maitz AH, Lunsford LD. Complications from arteriovenous malformation radiosurgery: multivariate analysis and risk modeling. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997 Jun 1;38(3):485-90.
24. Blonigen BJ, Steinmetz RD, Levin L, Lamba MA, Warnick RE, Breneman JC. Irradiated volume as a predictor of brain radionecrosis after linear accelerator stereotactic radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;77(4):996–1001.
25. Flickinger JC. An integrated logistic formula for prediction of complications from radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1989 Oct;17(4):879-85.
26. Flickinger JC, Schell MC, Larson DA. Estimation of complications for linear accelerator radiosurgery with the integrated logistic formula. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1990 Jul;19(1):143-8.
27. Marks LB, Spencer DP. The influence of volume on the tolerance of the brain to radiosurgery. *J Neurosurg*. 1991 Aug;75(2):177-80.
28. Nedzi LA, Kooy H, Alexander E 3rd, Gelman RS, Loeffler JS. Variables associated with the development of complications from radiosurgery of intracranial tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991 Aug;21(3):591-9.
29. Flickinger JC, Lunsford LD, Kondziolka D, Maitz AH, Epstein AH, Simons SR, et al. Radiosurgery and brain tolerance: an analysis of neurodiagnostic imaging changes after gamma knife radiosurgery for arteriovenous malformations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1992;23(1):19-26.
30. Engenhart R, Wowra B, Debus J, Kimmig BN, Höver KH, Lorenz W, et al. The role of high-dose, single-fraction irradiation in small and large intracranial arteriovenous malformations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1994 Oct 15;30(3):521-9.
31. Flickinger JC, Kondziolka D, Maitz AH, Lunsford LD. Analysis of neurological sequelae from radiosurgery of arteriovenous malformations: how location affects outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998 Jan 15;40(2):273-8.

32. Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford LD, Pollock BE, Yamamoto M, Gorman DA, et al. A multi-institutional analysis of complication outcomes after arteriovenous malformation radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999;44(1):67–74.
33. Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford LD, Kassam A, Phuong LK, Liscak R, et al. Development of a model to predict permanent symptomatic postradiosurgery injury for arteriovenous malformation patients. Arteriovenous Malformation Radiosurgery Study Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000 Mar 15;46(5):1143-8.
34. Niranjana A. Conformity index for radiosurgery. *Neurosurgery*. 2010;67(2):E521.
35. Karlsson B, Jokura H, Yamamoto M, Soderman M, Lax I. Is repeated radiosurgery an alternative to staged radiosurgery for very large brain arteriovenous malformations? *J Neurosurg*. 2007;107(4):740-4.
36. Mirza-Aghazadeh J, Andrade-Souza YM, Zadeh G, Scora D, Tsao MN, Schwartz ML. Radiosurgical retreatment for brain arteriovenous malformation. *Can J Neurol Sci*. 2006 May;33(2):189-94.
37. Yamamoto M, Akabane A, Matsumaru Y, Higuchi Y, Kasuya H, Urakawa Y. Long-term follow-up results of intentional 2-stage Gamma Knife surgery with an interval of at least 3 years for arteriovenous malformations larger than 10 cm³. *J Neurosurg*. 2012;117 Suppl:126-34
38. Hayhurst C, Monsalves E, Van Prooijen M, Cusimano M, Tsao M, Menard C, et al. Pretreatment predictors of adverse radiation effects after radiosurgery for arteriovenous malformation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;82(2):803-8.

Abstract

Objective: The objective of this study is to evaluate the clinical outcome of patients undergoing single dose reirradiation in brain Arteriovenous Malformations (AVM) in Linear Accelerator (LINAC) **Methods:** A retrospective study of 37 patients with brain AVM who underwent LINAC reirradiation in the period between April 2003 and November 2011 at São Joaquim Hospital – Beneficência Portuguesa, in São Paulo. Individual characteristics such as gender, age, use of medications and comorbidities; disease as Spetzler-Martin classification, location and volume, and treatment such as embolization, prescription dose, radiotherapy dose volume curves and conformity index were analyzed. During follow-up imaging studies were performed to evaluate changes after treatment and AVM cure. The complications of the procedure were classified as symptomatic and asymptomatic. **Results:** The percentage of angiographic occlusion after reirradiation was 55.5%. In three patients it was possible to perform surgical excision, with 66.6% cure rate. It was observed that the nidus volume reduction greater than 50% after the first procedure was the most important predictor for occlusion. Another factor that correlates to the cure of the AVM was a prescription dose greater than 15.5 Gy in the first radiosurgery. Two patients had permanent neurologic deficits, and the factors that correlated with the complications were prescription dose and maximum dose in the first procedure. **Conclusion:** The study suggests that single dose reirradiation to Arteriovenous Malformations is safe and the success of the procedure is related to the prescription dose greater than 15.5 Gy in first radiosurgery and reduction of more than 50% of the AVM volume before reirradiation.

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

Agresti A. Categorical Data Analysis. New Jersey: John Wiley & Sons; 1990.

Bussab WO, Morettin PA. Estatística Básica. 5ª Ed. São Paulo: Saraiva; 2004.

Maxwell DL, Satake E. Research and Statistical Methods in Communication Disorders. Williams & Wilkins; 1997

Conselho Nacional de Estatística. Normas de apresentação tabular. Rev Bras Estat 1963; 24:42-8.

Houaiss A, Villar MS, Franco, FMM. Dicionário Houaiss da Língua Portuguesa. 1ª ed. Rio de Janeiro: Objetiva; 2001.

International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journal. Ann Intern Med 1997; 126:36-47.

Neter J, Wasserman W, Withmore GA. Applied statistics models. 4th ed. Irwin: Allyn & Bacon; 1996. 453p.

Rother ET, Braga MER. Como elaborar sua tese: estrutura e referências. São Paulo; 2001. 86p.

Siegel S. Estatística não paramétrica: para ciências do comportamento. 2ª ed. São Paulo: Artmed; 2006.

Sociedade Brasileira de Anatomia. Terminologia anatômica. 1ª ed. São Paulo: Manole; 2001.