



Radioterapi & Onkologi Indonesia

Journal of the Indonesian Radiation Oncology Society



Laporan Kasus

SRS MULTISTAGED SEBAGAI TATALAKSANA AVM BERUKURAN BESAR

Rhandyka Rafli, Soehartati Gondhowiardjo, Sri Mutya Sekarutami

Departemen Radioterapi RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta

Informasi Artikel

Riwayat Artikel:
Diterima November 2012
Disetujui Desember 2012

Alamat Korespondensi:
Dr. Rhandyka Rafli
Departemen Radioterapi RSUPN
Dr. Cipto Mangunkusumo, Fakultas
Kedokteran Universitas Indonesia,
Jakarta
E mail: bubuyrafli123@yahoo.com

Abstrak / Abstract

Seorang pria 38 tahun dengan keluhan sakit kepala dan perdarahan intrakranial. Pada DSA memperlihatkan AVM regio parietal kiri Spletzer martin IV dengan ukuran 16,9 cc. Pasien menjalani *Stereotactic RadioSurgery Multistaged*. SRS stage 1 dilakukan pada bagian superior AVM dengan ukuran 10 cc dan diberikan dosis marginal 16 Gy. Evaluasi MRI 3 bulan setelah stage 1 memperlihatkan pengecilan nidus, dan 5 bulan setelah SRS staged 1 dilakukan SRS stage 2 pada seluruh nidus yang berukuran 10 cc dengan dosis marginal 14 Gy. Pasien mengalami satu kali kejang diantara SRS tanpa defisit neurologis.

Kata kunci: AVM berukuran besar, SRS *multistage*

A 38 old years man with presentation of headache and intracranial bleeding. DSA is showing AVM region left parietal with Spletzer Martin IV and total nidus size 16,9 cc. The patient is undergo Stereotactic radiosurgery multistage. SRS stage 1 is targeting superior component of AVM, 10 cc in size, with 16Gy marginal dose. MRI were evaluated 3 month after stage 1 is showing shrinkage of nidus size. SRS stage 2 is done 5 month after the first stage on whole nidus 10 cc in size at that time. The dose is 14 at marginal. Seizure is happen once in between SRS without neurological deficit.

Key words: large AVM, SRS *multistage*

Hak cipta ©2013 Perhimpunan Dokter Spesialis Onkologi Radiasi Indonesia

Pendahuluan

AVM (*arteriovenous malformations*) adalah anyaman kompleks arteri dan vena yang terhubung oleh fistula tanpa pembuluh kapiler. Arteri yang terlibat mengalami defisiensi lapisan otot dan draining vena cenderung berdilatasi karena tekanan darah yang tinggi dari fistula. AVM intrakranial adalah kelainan yang relatif jarang. 90% AVM intrakranial terjadi di supratentorial. Berdasarkan ukuran AVM dibagi menjadi AVM kecil (< 3cm) dan AVM besar (>3cm).^{1,2,3}

Patogenesis dari AVM tidak sepenuhnya dimengerti, sebagian besar bersifat teoritis. AVM diperkirakan berkaitan dengan kelainan arteri dan vena primordial. AVM mulai terbentuk sejak embrio masih berukuran 40-80 mm. Plexus pembuluh primordial awalnya berdiferensiasi menjadi afferen, efferen dan komponen kapiler. Bagian yang lebih superfisial dari plexus menjadi pembuluh darah besar seperti arteri dan vena dan bagian plexus yang lebih dalam menjadi komponen kapiler yang melekat pada permukaan serebral. Sirkulasi darah otak mulai terlihat pada akhir minggu ke 4 embrio, dimana AVM muncul dari koneksi langsung arteri dan vena yang persisten dengan kegagalan pembentukan jaringan kapiler.^{4,5}

Tidak ada faktor resiko demografi dan lingkungan yang dikaitkan dengan kejadian AVM. Namun, kelainan genetik yang jarang seperti : Osler-Weber-Rendu syndrome (hereditary hemorrhagic telangiectasia), Sturge-Weber disease, neurofibromatosis, dan von Hippel-Lindau syndrome ditemukan pada sebagian kecil pasien AVM.^{1,2,6}

Tanda dan Gejala

Gejala AVM bisa berupa perdarahan otak, kejang, sakit kepala atau perburukan neurologi yang progresif. Kebanyakan AVM diketahui dari gejala perdarahan intrakranial yang tiba-tiba, yang bisa berakibat fatal atau hanya menyebabkan sakit kepala dengan atau tanpa defisit neurologis baru.^{1,2,3}

Perdarahan sering terjadi pada AVM letak dalam. Perdarahan bisa terjadi pada ruang subarachnoid, intraventrikel dan paling sering pada parenkim otak. Secara keseluruhan resiko perdarahan intrakranial adalah 2-4% per tahun. Berdasarkan angiografi, AVM yang memiliki drainase vena yang kecil dan dalam dan tekanan artei yang relatif tinggi dalam nidus mempunyai kecenderungan perdarahan yang lebih tinggi.^{1,2}

AVM subkorteks bisa menimbulkan gejala berupa kejang, defisit neurologis yang progresif dan migrain yang sulit diatasi. Kejang muncul pada 25-50% pasien AVM. Sakit kepala yang tidak teratasi bisa dianggap gejala AVM apabila tidak ditemukan kejang atau perdarahan intrakranial. Sakit kepala muncul pada 10-50% pasien AVM yang bisa berupa migrain tipikal atau sakit kepala yang tidak spesifik. Defisit neurologis yang progresif terjadi cukup jarang yang bisa berkembang dalam beberapa bulan sampai tahun. Defisit neurologis ditimbulkan oleh efek masa dari AVM yang membesar atau hipertensi draining vena. Defisit neurologis juga bisa terjadi karena peralihan aliran darah dari jaringan otak sekitar menuju nidus, yang dikenal sebagai “*steal phenomenon*”.¹

Penegakkan Diagnosis

AVM ditegakkan secara imejing menggunakan CT scan atau MRI dan dilengkapi dengan angiografi serebral. CT scan adalah alat *screening* awal pasien dengan gejala neurologis berkaitan dengan AVM, yang bisa memberikan informasi mengenai lokasi lesi dan perdarahan akut. AVM yang belum pecah pada CT tampak seperti area hiperdense yang ireguler, penambahan kontras akan memperlihatkan nidus dan *feeding* arteri dan *draining* vena.^{1,2,5}

MRI lebih superior dari CT scan dalam hal delineasi detail makroarsitektur AVM, dengan batas topografi antara nidus, *feeding* arteri dan *draining* vena dan parenkim otak yang lebih jelas, kecuali pada keadaan hemoragik akut. AVM tampak sebagai massa yang bulat seperti spons dengan bercak-bercak low signal pada T1, T2 dan flair yang disebabkan aliran *feeding* arteri, intranidal aneurisma ataupun *draining* vena. Dimana gambaran ini bisa menjadi kabur apabila terjadi perdarahan. Sinyal gelap dari ekstraselular hemosiderin bisa tampak di sekitar atau di dalam AVM, yang menandakan perdarahan sebelumnya.^{1,7,8}

Angiografi serebral dibutuhkan untuk penilaian morfologi dan hemodinamik dari AVM, data ini sangat penting dalam perencanaan tatalaksana. Tampilan penting dari angiografi adalah pola dari *feeding* arteri dan *drainase* vena serta aneurisma pada vena dan arteri. 10-58% pasien AVM memiliki aneurisma yang terletak pada pembuluh diluar AVM, dalam *feeding* arteri ataupun dalam nidus AVM. Aneurisma intranidal memiliki resiko ruptur yang lebih besar.^{7,8}

DSA (*digital Substraction Angiografi*) merupakan standar diagnostik dan follow up untuk AVM serebral karena memiliki resolusi spasial dan temporal yang tinggi. Namun beberapa pusat memilih pemakaian 3D enhance kontras MR Angiografi sebagai pengganti DSA, karena resiko yang berkaitan dengan DSA seperti perdarahan, alergi, nefrotoksik dan tromboembolisme yang menambah resiko 0,1%-1% dari defisit neurologi permanen.^{7,8}

Penatalaksanaan AVM

Terdapat beberapa strategi dalam menghadapi AVM yaitu : observasi, bedah, SRS dan embolisasi. Pemilihan modalitas baik tunggal ataupun multipel bergantung pada resiko perdarahan yang ditentukan oleh anatomi AVM yang didapat melalui MRI atau angiografi berupa pola dan lokasi pembuluh *feeding* dan *drainase*, keberadaan aneurisma, fistula arteri vena langsung, stenosis dan oklusi vena. Selain itu faktor pasien seperti usia, keadaan umum, kondisi klinis, pekerjaan dan gaya hidup ikut menjadi pertimbangan.^{1,5,9}

Bedah bisa memberikan derajat obliterasi yang baik. Tahun 1986, Spetzler dan Martin memperkenalkan sistem *grading* AVM berdasarkan ukuran nidus, drainase vena dan kejelasan batas dengan jaringan otak sekitar. Sistem *grading* ini terbukti memiliki relevansi klinis dengan nilai prediktif kelayakan untuk bedah reseksi maupun perkiraan hasil bedah.¹⁰

Tabel 1. Spletzer-Martin Score

Ukuran Nidus	Skor	AVM grade		
<3 cm	1	Skor S-M	Keberhasilan	Ket
3-6 cm	2	Grade I	92-100%	Low grade
>6 cm	3	Grade II	95	Low grade
Drainase Vena		Grade III	88	Low grade
Superfisial	0	Grade IV	73	High grade
Dalam	1	Grade V	57	High grade
Batas jaringan		Grade VI*	0	Inoperabel
Jelas	0			
Tidak jelas	1			

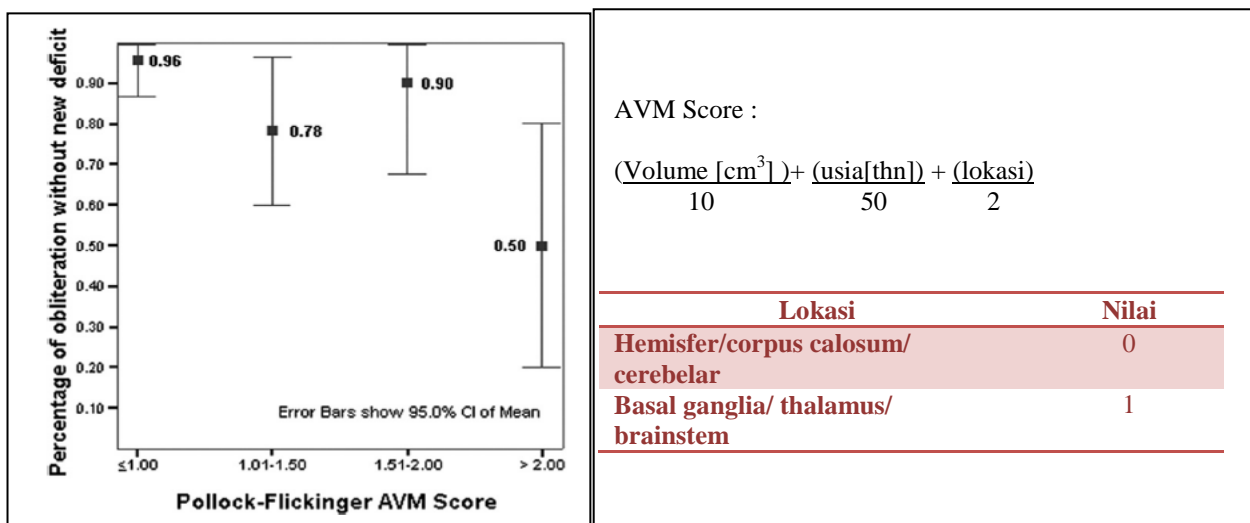
Stereotactic Radiosurgery

Stereotactic radiosurgery diberikan pada pasien AVM yang tidak bisa dibedah. Bisa dilakukan dengan LINAC, Gamma Knife dan Proton beam *radiosurgery*. AVM dengan ukuran kecil pada lokasi berjauhan dari struktur kritis memberikan respon terbaik terhadap SRS. AVM merespon lambat terhadap radiasi, sehingga dibutuhkan waktu untuk terjadinya obliterasi total, namun, pada anak diperkirakan respon obliterasi relatif lebih cepat.^{1,2,11}

Radiasi pada pembuluh darah AVM menyebabkan perubahan progresif yang berujung pada penyempitan lumen dan obliterasi. Perubahan awal setelah SRS adalah kerusakan sel endotel yang diikuti penebalan progresif dari

lapisan intimal yang disebabkan proliferasi otot polos yang melibatkan matriks ekstraseluler dengan peran kolagen tipe IV. Kemudian terjadi degenerasi selular dan transformasi hyalin yang menyebabkan obliterasi nidus.^{11,12}

Telah banyak publikasi mengenai range dosis volumetrik untuk SRS pada AVM, dengan dosis margin umumnya 16 sampai 25 Gy pada satu kali sesi SRS. Efek radiasi SRS bersifat kumulatif, dengan obliterasi tercepat yang terdokumentasi dalam 2-3 bulan, 50% efek tampak dalam tahun pertama, 80% dalam tahun ke dua dan 90% pada tahun ke tiga. Derajat keberhasilan obliterasi SRS dapat diperkirakan dengan skor AVM yang diperkenalkan oleh Pollock-Flickinger (gambar 1)^{1,13,14}



Gambar 1. Modified (Pollock-Flickinger) AVM Score

Penanganan multidisiplin diperlukan dalam pemilihan kandidat SRS pada pasien AVM dan penatalaksanaannya. Pemberian single dose (40 mg) metilprednisolon dapat menjadi pilihan kortikosteroid saat SRS, pemberian antikejang dan analgetik dapat dipertimbangkan. MRI post SRS dilakukan pada interval 6 bulan pada 3 tahun pertama untuk melihat efek radiasi pada obliterasi bertahap dari AVM. Jika dalam 3 tahun menunjukkan penutupan komplis dari nidus AVM, diperlukan konfirmasi dengan angiografi untuk kepastian obliterasi pada tahun ke 3 setelah SRS. jika belum terjadi obliterasi dalam 3 tahun. Pemberian SRS ulangan atau pemberian modalitas lain dapat dipertimbangkan.^{1,15}

Embolisasi

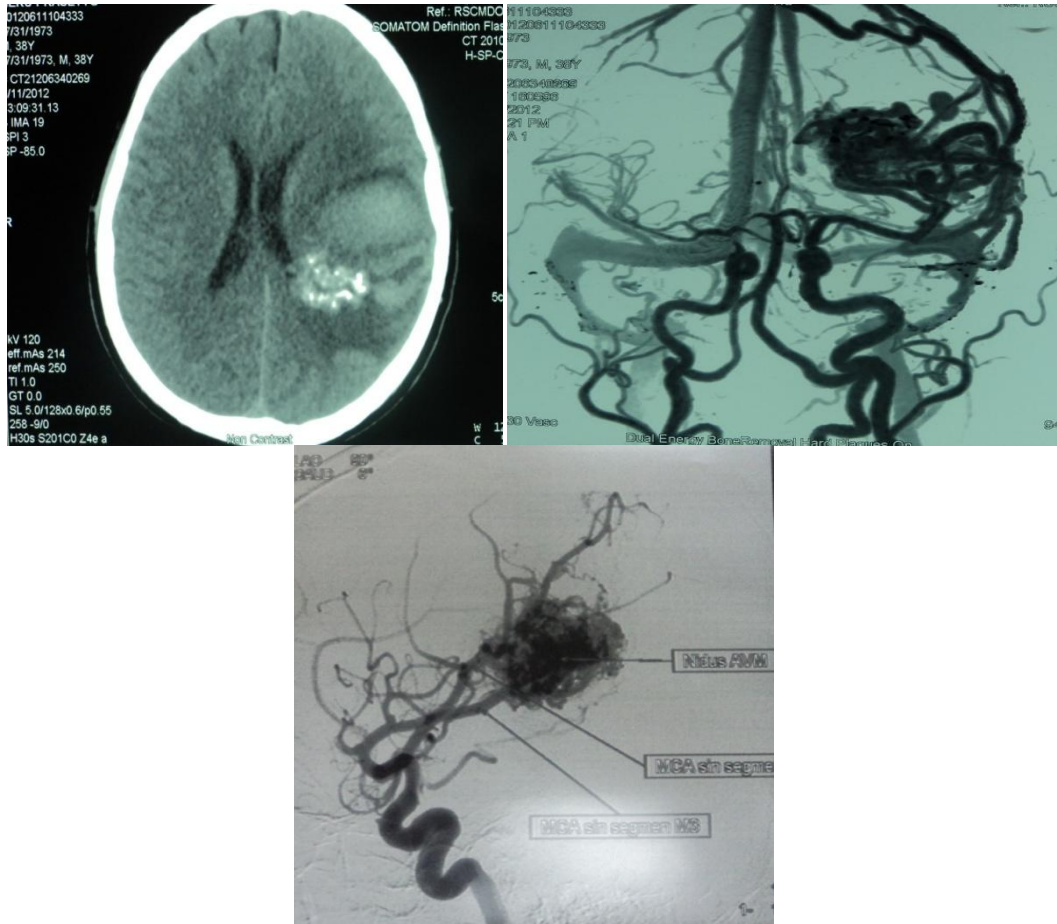
Endovaskular embolisasi bisa digunakan untuk mengatasi aneurisma proximal sebelum bedah mikro atau SRS, terutama jika aneurisma merupakan sumber perdarahan. Embolisasi juga berperan untuk obliterasi pedikel arteri dalam yang tidak dapat dicapai pada pembedahan.

Embolisasi pada *feeding* arteri tidak diperlukan karena bisa teratasi saat pembedahan.¹

Observasi dapat menjadi pilihan pada AVM besar (rerata diameter 4-5 cm) yang tidak pernah berdarah. Karena resiko perdarahan yang kecil (2-4% per tahun) dan 1% angka kematian 1% per tahun karena perdarahan.¹

Laporan Kasus

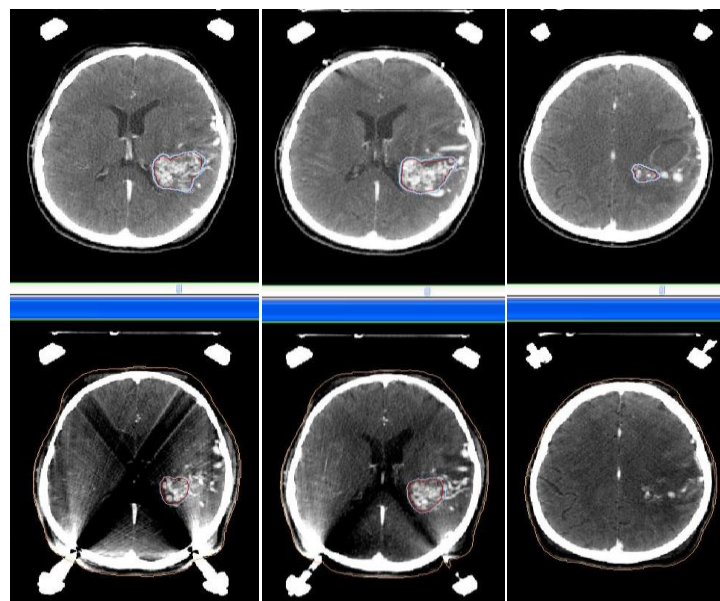
Seorang pria berusia 38 tahun dengan keluhan sakit kepala dan mual tiba-tiba, yang berlanjut menjadi penurunan kesadaran, afasia motorik dan hemiparesis kanan. Pasien dirawat karena perdarahan intrakranial. pada arteriografi AVM dengan feeder dari arteri serebri media sinistra segmen M3 dan arteri serebri posterior sinistra segmen P3 dengan draining vein supervisialis dan profunda. Kesan high flow. Spetzler martin 4. dengan nidus pada lobus parietal kiri yang berukuran 4x3,5x3,5 cm. (gambar 2). Pasien direncanakan menjalani SRS double staged setelah bekas perdarahan mengalami resolusi, dilakukan CT planing dan didapatkan PTV nidus total sebesar 16,9cc



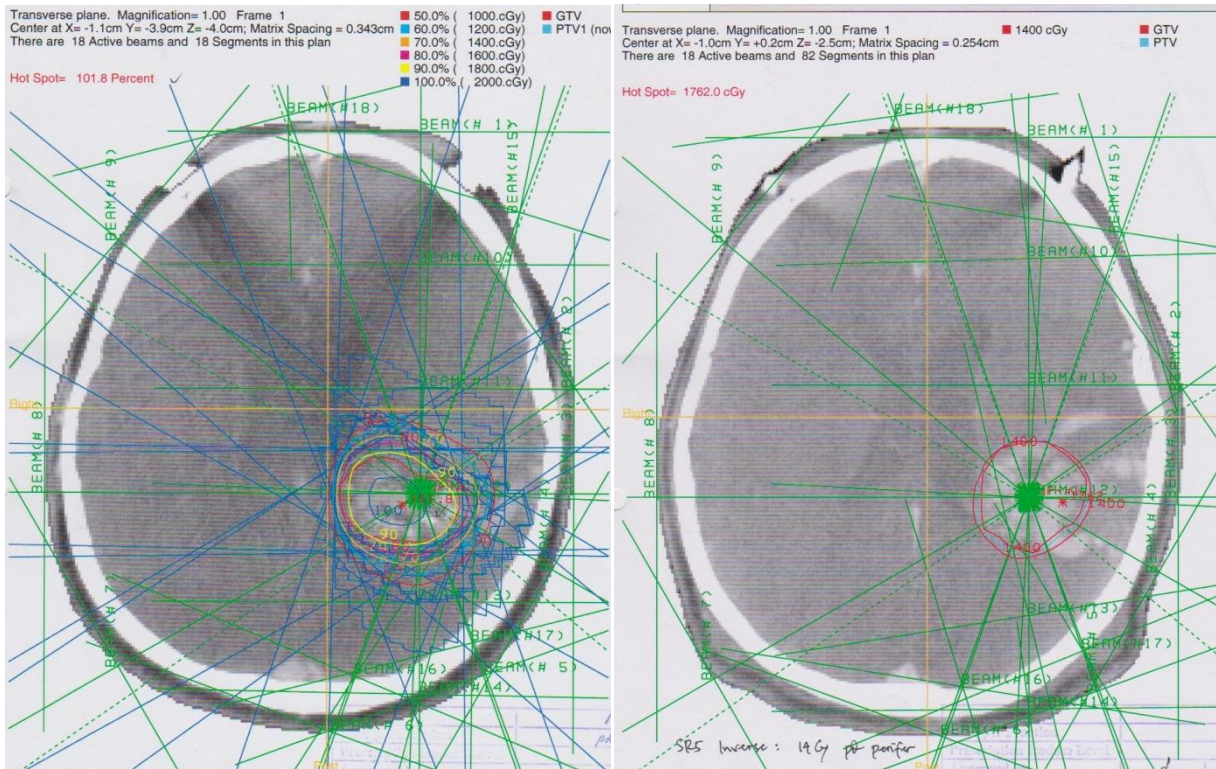
Gambar 2. Gambaran AVM parietal sinistra dengan perdarahan pada CT Scan. Konfirmasi Angiografi menunjukkan Spletzer Martin 4.

Pasien menjalani *double staged* SRS dengan target pertama bagian superior nidus sebesar 10 cc dengan *marginal* dose 16Gy. MRI dilakukan 3 bulan setelah SRS stage 1 menunjukkan pengecilan 45% nidus menjadi 3,2x3,1x3,1cm. SRS stage 2 dilakukan dengan jarak 6 bulan dari SRS sebelumnya pada PTV nidus sisa sebesar 10cc

dengan *marginal* dose 14Gy (gambar 3). Dalam 6 bulan follow up pasien mengalami 1 kali kejang yang bisa diatasi dengan obat. Tidak terdapat gejala neurologis sisa setelah SRS. Evaluasi 3 bulan post SRS stage 2 memperlihatkan nidus yang mengecil menjadi 2,6 x 2,6 x 2,6 cm.



Gambar 3. Perbandingan delineasi nidus pada SRS stage 1(atas) dan SRS stage 2 (bawah)



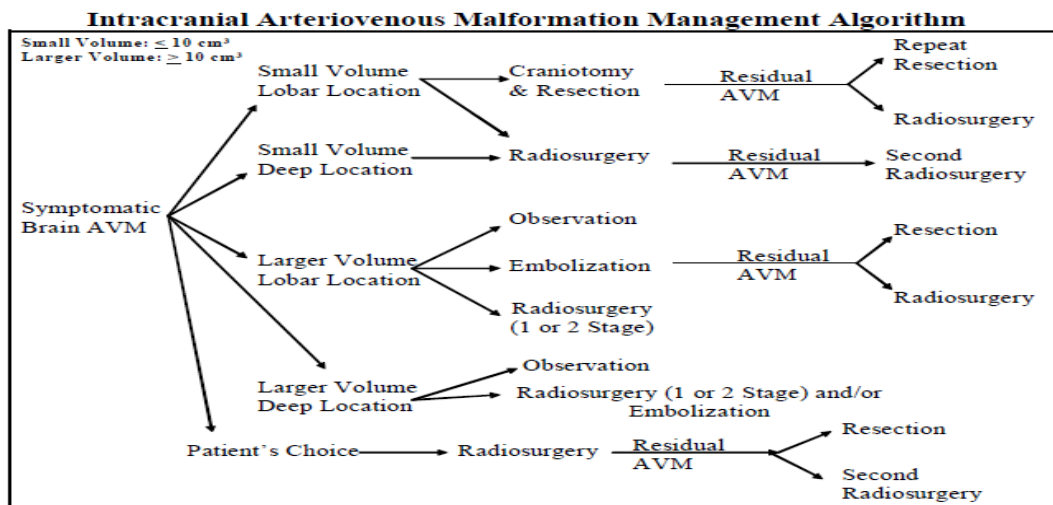
Gambar 4. Inverse Planing SRS stage 1 dan stage 2

Diskusi

Ukuran AVM yang besar menjadi tambahan kesulitan dalam pembedahan, embolisasi dan SRS. Beberapa pusat layanan menggunakan tatalaksana multimodalitas, namun faktanya kebanyakan AVM ukuran besar tetap tidak bisa teratasi. Telah banyak publikasi yang mencoba berbagai pendekatan untuk tatalaksana AVM berukuran besar seperti SRS berulang, embolisasi dilanjutkan dengan SRS dan SRS double stage. Dengan *clinical trial* yang masih berlanjut sampai sekarang. IRSA mencoba memberikan rekomendasi penatalaksanaan AVM (gambar 4).

Keputusan dalam pemilihan tatalaksana dipengaruhi oleh 1,2,5

1. Usia pasien
2. Kondisi medis pasien
3. Riwayat perdarahan sebelumnya
4. Tindakan yang dilakukan sebelumnya
5. Volume AVM
6. Lokasi AVM
7. Gejala yang muncul
8. Keterampilan dan pengalaman bedah syaraf
9. Pilihan pasien



Gambar 4. Algoritma rekomendasi IRSA terhadap tatalaksana AVM

Penggunaan embolisasi sebelum SRS masih menjadi kontradiksi. Secara teori embolisasi dapat memperkecil ukuran nidus sehingga pada saat SRS dapat diberikan dosis lebih besar dengan aman. Embolisasi dapat bermanfaat sebelum diberikan SRS jika terdapat pengecilan permanen dari nidus AVM dan pengurangan aliran darah tidak membantu efek SRS. Spiro et al (spiros) memperlihatkan terdapat hasil yang baik dari embolisasi sebelum SRS tanpa efek samping berarti.³ Namun, Gobin et al^{16,17} memperlihatkan hasil negatif karena SRS membutuhkan waktu lama untuk obliterasi, di fase laten ini dapat terjadi 14-15% rekanalisasi pada AVM sehingga nidus tidak terobliterasi karena tidak masuk dalam delineasi AVM. Study yang dilakukan oleh Andrade S et al yang mengevaluasi derajat obliterasi dan hasil klinis dari pasien SRS dengan dan tanpa embolisasi sebelumnya. 47 pasien dengan embolisasi dan SRS dibandingkan dengan 47 pasien yang matching dengan SRS saja. Obliterasi nidus 40% pada grup pertama dan 70% pada grup kedua, hal ini memperlihatkan embolisasi sebelum SRS lebih inferior dari SRS saja.

Pemberian SRS dalam satu kali untuk AVM besar memberikan hasil yang tidak memuaskan karena resiko berkaitan efek radiasi dari volume jaringan normal sekitar dan kemungkinan obliterasi yang semakin rendah seiring dengan besarnya ukuran nidus AVM. SRS berulang dapat menjadi pilihan jika setelah evaluasi 3 tahun belum terjadi obliterasi. Henrik Hauswald et al^{1,18} menyatakan bahwa SRS ulangan dapat memberikan hasil yang cukup baik dengan efek samping minimal.

Beberapa pusat SRS mulai menerapkan *staged* SRS dengan harapan dapat memberikan dosis total yang lebih tinggi pada volume total AVM sambil mengurangi kemungkinan efek samping. Semakin besar dosis total semakin besar kemungkinan obliterasi, dan mengurangi resiko perdarahan intrakranial. Namun penanganan AVM yang bersifat sebagian meningkatkan kemungkinan perdarahan (24-26%) dibandingkan SRS pada keseluruhan

nidus (2-4%). *Multistaged* SRS memerlukan keseimbangan antara resiko perdarahan diantara *staged* SRS dengan peningkatan kemungkinan obliterasi melalui *staged* SRS. Study yang dilakukan oleh Paul P et al dan Hideyuki kano et al^{1,19,20} memperlihatkan bahwa *staged* SRS merupakan terapi yang layak dan memiliki tingkat obliterasi jangka panjang yang tinggi, dimana efek samping radiasi relatif rendah. Sumber kesakitan dan kematian terutama dari perdarahan selama periode antara *stages* SRS. Setelah seluruh AVM teradiasi resiko perdarahan kembali menjadi 2-4% per tahun.

SRS *multistaged* menjadi pilihan terutama jika PTV lebih dari 15cc. Setelah delineasi GTV nidus AVM, nidus dibagi menjadi medial dan lateral atau inferior dan superior. Penandaan batas menggunakan penanda anatomis seperti mpembuluh darah besar, ventrikel atau struktur anatomis lainnya. Setiap *staged* telah ditetapkan sebelum mulai SRS stage 1. SRS stage 2 dilakukan 3-6 bulan setelah SRS stage 1, dan posisinya direproduksi dengan menggunakan penanda anatomi intrakranial. Grup Pittsburgh melaporkan tingkat obliterasi 50% (7dari14) setelah 36 bulan tanpa defisit neurologis. Dengan tambahan 29% (4 pasien) mengalami hampir obliterasi total. Butuh *follow up* yang lebih panjang sampai dengan 5 tahun untuk menilai hasil SRS *multistage*. Pemberian dosis *margin* minimal 16 Gy dianggap aman dan efektif secara rasional.^{1,19,20,21}

Hal yang masih menjadi kendala dalam SRS *multistaged* adalah penentuan jarak optimal antara SRS stage 1 dengan SRS stage 2, hal ini masih menunggu pengalaman dari hasil SRS *multistage*, kendala lain adalah ketepatan *repositioning* pada stage 2 yang disebabkan perbedaan posisi kepala atau posisi G-frame sulit untuk diestimasi. Kasus yang dipaparkan diatas merupakan penanganan SRS *multistaged* pertama di RSCM untuk AVM berukuran besar. Butuh *follow up* lebih lanjut untuk mendapatkan respon klinis dan keberhasilan penanganan AVM berukuran besar.

Daftar Pustaka

1. International radiosurgery association (IRSA). Stereotactic radiosurgery for patients with intracranial arteriovenous malformations (AVM). Harrisburg (pa): international radiosurgery association (IRSA); 2009 march. 22 p. (radiosurgery practice guideline report; no. 2-03)
2. Hamad I, Farhat . Cerebral arteriovenous malformations. Journal disease a month. 2011 ;57 : 625-37
3. Blackburn SL, Ashley WW Jr, Rich KM, Simpson JR, Drzymala RE, Ray WZ, et al. Combined endovascular embolization and stereotactic radiosurgery in the treatment of large arteriovenous malformations. Journal of Neurosurgery. 2011 ; 114(2) : 1758-67
4. Stevens J, Leach JL, Abruzzo T, Jones BV. De novo cerebral arteriovenous malformation: case report and literature review. American Journal Neuro Radiologi 2009 Jan;30(1):111-2
5. Baskaya MK, Jea A, Heros RC, Javahary R, Sultan A.. Cerebral Arteriovenous Malformations Clinical neurosurgery – the congress of neurological surgeons. 2006;53:114-44
6. Nishida T, Faughnan ME, Krings T, Chakinala M, Gossage JR, Young WL, et al. Brain arteriovenous malformations associated with hereditary hemorrhagic telangiectasia: gene-phenotype correlations. American Journal Of Medical Genetics. 2012 Nov ; 158A (11) : 2829-34
7. Hadizadeh DR, von Falkenhausen M, Gieseke J, Meyer B, Urbach H, Hoogeveen R, et al. Cerebral arteriovenous malformation: spetzler - martin classification at subsecond- temporal - resolution fourdimensional mr angiography compared with that at dsa. Radiology. 2008;246(1):205-13
8. Suzuki H, Maki H, Taki W. Using image fusion combining three- dimensional digital subtraction angiography with magnetic resonance imaging. Turkish neurosurgery .2012;22(3):341-5

9. Lee SH, Lim YJ, Choi SK, Kim TS, Rhee BA. Radiosurgical considerations in the treatment of large cerebral arteriovenous malformations. *Journal Korean Neurosurgical Society*. 2009;46:378-84
10. Spetzler RF, Martin NA. A proposed grading system for arteriovenous malformations. *Journal of Neurosurgery* 2008 Jan;108(1):186-93
11. Murray G, Brau RH. A 10-year experience of radiosurgical treatment for cerebral arteriovenous malformations: a perspective from a series with large malformations. *Journal of Neurosurgery* .2011;115(0):337-46
12. Schneider BF, Eberhard DA, Steiner LE.. Histopathology of arteriovenous malformations after gamma knife radiosurgery. *Journal of Neurosurgery*. 1997;87(3): 352-7
13. Pollock BE, Flickinger JC. Modification of the radiosurgery-based arteriovenous malformation grading system. *Neurosurgery* 2008;63:239-43
14. Lunsford LD, Niranjan A, Kondziolka D, Sirin S, Flickinger JC.. Arteriovenous malformation radiosurgery : a twenty year perspective. *Clinical Neurosurgery :the congress of neurological surgeons*. 2008;55:108-19
15. Buis DR, Meijer OW, van den Berg R, Lagerwaard FJ, Bot JC, Slotman BJ, Vandertop WP.. Clinical outcome after repeated radiosurgery for brain arteriovenous malformations. *Radiotherapy and oncology*. 2010; 95:250-256
16. Gobin YP, Laurent A, Merienne L, Schlienger M, Aymard A, Houdart E, et al: Treatment of brain arteriovenous malformations by embolization and radiosurgery. *Journal of Neurosurgery* 85:19-28, 1996
17. Andrade-Souza YM, Ramani M, Scora D, Tsao MN, terBrugge K, Schwartz ML. : Embolization before radiosurgery reduces the obliteration rate of arteriovenous malformations. *Journal of Neurosurgery* 2007 : 60 (3) : 443-52
18. 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. *Radiotherapy and Oncology* 217–222.2011;98(1):217-22
19. Kano H, Kondziolka D, Flickinger JC, Park KJ, Parry PV, Yang HC, et al. Stereotactic radiosurgery for arteriovenous malformations, Part 6: multistaged volumetric management of large arteriovenous malformations. *Journal of Neurosurgery*. 2012 ; 116 (1) :54-65
20. Huang PP, Rush SC, Donahue B, Narayana A, Beckske T, Nelson PK, et al, . Long-term Outcomes After Staged-Volume Stereotactic Radiosurgery for Large Arteriovenous Malformations. *Journal of Neurosurgery* .2012;71(3):632-44
21. Chung WY, Shiau CY, Wu HM, Liu KD, Guo WY, Wang LW, et al. Staged radiosurgery for extra-large cerebral arteriovenous malformations: method, implementation, and results. *Journal of Neurosurgery*. 2008 ; 109(4):65-72