



PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE	PDTA 14
ANGIOMA CAVERNOSO CEREBRALE	Rev. 0 del 14/05/2019 Pagina 1 di 15

ITER EMISSIONE	U. O.	RUOLO	NOME COGNOME	FIRMA
REDAZIONE	UOC Neurochirurgia B	Dirigente Medico	Dott. Alberto Pasqualin	
	UOC Neurochirurgia B	Dirigente Medico	Dott. Antonio Nicolato	
	UOC Neurochirurgia B	Medico in Formazione Specialistica	Dott. Pier Paolo Berti	
	UOC Neurochirurgia B	Dirigente Medico	Dott. Pietro Meneghelli	
	UOC Neuroradiologia	Dirigente Medico	Dott. Giuseppe Kenneth Ricciardi	
	Direzione Sanitaria	Medico in Formazione Specialistica	Dott. Diego Alberto Ramaroli	
VERIFICA	UOC Neurochirurgia A	Dirigente Medico	Dott.ssa Barbara Masotto	
	UOC Neurochirurgia A	Direttore	Dott. Giampietro Pinna	
	UOC Neurochirurgia B	Dirigente Medico	Dott. Michele Longhi	
	UOC Neurochirurgia B	Infermiere Specializzato	Alberto Fiorini	
	UOC Neurochirurgia B	Infermiere Specializzato	Tatiana Leardini	
	UOC Neurochirurgia B	Direttore	Prof. Francesco Sala	
	UOC Anatomia e Istologia Patologica	Dirigente Medico	Dott. Claudio Ghimenton	
	UOC Anatomia e Istologia Patologica	Dirigente Medico	Dott. Albino Eccher	
	UOC Anatomia e Istologia Patologica	Direttore	Prof. Aldo Scarpa	
	UOC Neuroradiologia	Direttore	Dott.ssa Elisa Francesca Maria Ciceri	
	UOC Neurologia A	Dirigente Medico	Dott. Tiziano Zanoni	
	UOC Neurologia A	Direttore	Dott. Bruno Bonetti	
	UOC Neurologia B	Dirigente Medico	Prof. Alessandro Simonati	
	UOC Neurologia B	Direttore	Prof. Salvatore Monaco	
	UOC Anestesia e Rianimazione A	Dirigente Medico	Dott.ssa Marilena Casartelli	
	UOC Anestesia e Rianimazione A	Direttore	Dott. Paolo Zanatta	
	UOC Neuroriabilitazione	Dirigente Medico	Dott.ssa Monica Corno	
	UOC Neuroriabilitazione	Direttore	Prof. Nicola Smania	
	UOC Radioterapia	Dirigente Medico	Dott. Stefano Dall'Oglio	
	UOC Radioterapia	Direttore	Dott. Renzo Mazzarotto	
	UOC Fisica Sanitaria	Direttore	Dott. Carlo Cavedon	
	UOC Fisica Sanitaria	Dirigente Fisico	Dott. Roberto Foroni	
	UOC Fisica Sanitaria	Dirigente Fisico	Dott. Emanuele Zivelonghi	
	UOC Fisica Sanitaria	Dirigente Fisico	Dott. Paolo Maria Polloniato	
	UOC Neuropsichiatria Infantile	Dirigente Medico	Dott. Gaetano Cantalupo	
	UOC Neuropsichiatria Infantile	Direttore f.f.	Dott.ssa Elena Fontana	
	UOC Pronto Soccorso BT	Direttore a scavalco	Dott. Roberto Castello	
	UOC Pronto Soccorso BR	Direttore	Dott. Antonio Maccagnani	
	Dipartimento di Neuroscienze	Responsabile del Servizio di Genetica Medica	Prof. Alberto Turco	
	UOC Direzione delle Professioni Sanitarie	Responsabile	Dott.ssa Elisabetta Allegrini	
	Dipartimento Direzione Medica Ospedaliera	Direttore	Dott.ssa Giovanna Ghirlanda	
	Risk Management	Risk Manager	Prof. Stefano Tardivo	
	UOC Miglioramento Qualità e Adempimenti LR 22/2002	Direttore f.f.	Dott. Alessandro Maria Lomeo	
APPROVAZIONE	Direzione Sanitaria	Direttore	Dott.ssa Chiara Bovo	



DATI GESTIONE DOCUMENTO	
NOME FILE	PDTA 14 Angioma Cavernoso Cerebrale
DATA PRIMA APPLICAZIONE	14/05/2019
DISTRIBUZIONE	Controllata ☒ Non Controllata ☐

0. INDICE

	Pagina
0. INDICE	2
1. OGGETTO E SCOPO	3
1.1 Definizione del problema di salute	3
1.2 Epidemiologia	3
1.3 Obiettivi generali e specifici del PDTA	3
2. CAMPO DI APPLICAZIONE DEL PDTA	4
2.1 Ambiti di applicazione	4
2.2 Criteri di eleggibilità, inclusione e di esclusione nel PDTA	4
2.3 Livelli assistenziali	4
3. GRUPPO PDTA	4
4. RESPONSABILITA'	5
5. CONTENUTO DEL PDTA	6
5.1 Percorso pre-trattamento: Diagnosi	6
5.2 Percorso Ospedaliero: Trattamento	7
5.2.1 Trattamento farmacologico e di supporto	7
5.2.2 Trattamento chirurgico	8
5.2.2.1 Cavernomi sopratentoriali	8
5.2.2.2 ACC del tronco encefalico	8
5.2.2.3 Preparazione all'intervento chirurgico	9
5.2.2.4 Intervento chirurgico	9
5.2.2.5 Management medico post-trattamento chirurgico	9
5.2.3 Trattamento radio chirurgico con Gamma Knife	9
5.2.3.1 Definizione del Target Volume	10
5.2.3.2 Selezione della dose	10
5.2.3.3 Management Medico post-trattamento radiochirurgico	10
5.2.3.4 Effetto della radiochirurgia sugli angiomi cavernosi cerebrali	10
5.3 Follow Up	11
6. ANALISI DEL RISCHIO	13
7. INDICATORI	13
7.1 Indicatori di volume	13
7.2 Indicatori di processo	13
7.3 Indicatori di esito	13
7.3.1 Indicatori di esito per la chirurgia	13
7.3.2 Indicatori di esito per la radiochirurgia	13
8. MONITORAGGIO E VALUTAZIONE	13
9. DOCUMENTI DI RIFERIMENTO	14
10. COMUNICAZIONE	14
11. REVISIONE PERIODICA	14
12. SIGLE E DEFINIZIONI	14
13. BIBLIOGRAFIA E SITI TEMATICI	14

1. OGGETTO E SCOPO

1.1 Definizione del problema di salute

Con il termine “Angioma Cavernoso o Cavernoma Cerebrale” (ACC), si intende una malformazione vascolare congenita costituita da un conglomerato di sinusoidi patologici localizzati nel nevrasse. Le modalità terapeutiche sono molteplici e si rende pertanto necessaria una valutazione multidisciplinare di ogni singolo caso.

1.2 Epidemiologia

Allo studio di Risonanza Magnetica Cerebrale (Magnetic Resonance Imaging – MRI), gli ACC rappresentano il secondo riscontro vascolare a rischio di sanguinamento dopo gli aneurismi, con una prevalenza di un caso su 625 persone neurologicamente asintomatiche [1]. Gli ACC, a differenza delle malformazioni artero-venose, sono lesioni “occulte” ad una procedura angiografica (AGF), e solo dopo l'avvento della MRI è stato possibile comprendere il loro reale peso epidemiologico: rappresentano infatti il 15% di tutte le malformazioni cerebrovascolari [2]. Una percentuale di ACC compresa fra il 10% ed il 30% è inoltre associata ad anomalie dello sviluppo venoso (Developmental Venous Anomaly - DVA), che sono invece diagnosticabili mediante uno studio AGF. I cavernomi possono essere diagnosticati a qualsiasi età, sebbene si manifestino clinicamente più frequentemente fra i 20 ed i 40 anni, con una lieve prevalenza per il sesso femminile, soprattutto durante il primo trimestre di gravidanza. La presentazione clinica è estremamente eterogenea ed è solitamente associata a sanguinamenti acuti-subacuti: in alcuni casi i pazienti possono manifestare sintomi aspecifici di ipertensione endocranica (dalla cefalea al deterioramento neurologico), in altri possono verificarsi crisi comiziali (soprattutto nel caso di ACC sovratentoriali), oppure deficit neurologici focali ad insorgenza acuta (per lo più in caso di cavernomi del tronco encefalico); infine, circa il 25% dei portatori di ACC non manifesta alcun sintomo clinico (percentuale in continua crescita per la diffusione dell'MRI). Gli angiomi cavernosi sono solitamente lesioni singole; fanno eccezione gli ACC post-attinici o le forme familiari, classicamente ereditate con una modalità autosomica dominante ad espressività variabile, che si presentano con un pattern multifocale [2]. Il tasso emorragico degli ACC è compreso fra lo 0.1% e il 2,5% per lesione/anno e tra lo 0,25% e il 16,5% per paziente/anno [3]. Infine, il rischio di sanguinamento nel caso di precedenti emorragie è notevolmente aumentato: in particolare, qualora si siano già verificati due episodi emorragici, il rischio di risanguinamento può arrivare a punte del 30% all'anno, soprattutto nel caso di angiomi cavernosi localizzati nel tronco encefalico [1].

1.3 Obiettivi generali e specifici del PDTA

Le possibilità terapeutiche di fronte ad un paziente portatore di un ACC sono molteplici e dipendono da plurimi fattori, alcuni intrinseci della lesione (ad esempio sede o numero di sanguinamenti), altri del paziente o delle sue condizioni cliniche (età, gravidanza, comorbidità, etc.). Si deve inoltre ricordare come sia importante la tempestività di scelta, soprattutto nel caso di gravi condizioni cliniche, anche per prevenire un ulteriore deterioramento del quadro neurologico ed evitare di esporre il paziente ad altre complicanze medico-neurologiche.

Il presente documento definisce i criteri e le modalità operative per la gestione dei pazienti affetti da ACC e candidati al trattamento chirurgico o radiochirurgico.

Obiettivi specifici del documento sono:

- definire la rete aziendale per gli ACC;
- integrare la rete aziendale con le procedure interaziendali già presenti;
- porre le basi per un ulteriore miglioramento della organizzazione e gestione della rete intraziendale in modo da coordinare nel modo più efficace ed efficiente possibile le risorse disponibili nel territorio provinciale tra ospedali di 1° e 2° livello, al fine di garantire le stesse opportunità di trattamento ai pazienti dell'intera provincia.

Per ottenere tali scopi è necessario:

- rendere omogeneo l'intero percorso assistenziale;
- garantire un approccio coordinato ed integrato multi-professionale diagnostico e terapeutico.

All'interno del documento sono riportati criteri, azioni ed obiettivi elaborati e condivisi dal Gruppo di Lavoro Aziendale, sulla base delle evidenze di letteratura adattate al contesto operativo.



2. CAMPO DI APPLICAZIONE DEL PDTA

2.1 Ambiti di applicazione

A partire dal 1 aprile 2019 questo documento costituirà il punto di riferimento per la gestione e trattamento degli ACC all'interno dell'AOUI di Verona.

Le informazioni contenute nel presente documento non devono essere interpretate come indicazioni definitive e non modificabili. Sarà compito del Gruppo di Lavoro Aziendale, che ha partecipato a questa prima edizione, a vario titolo e in modi e tempi differenti, quello di aggiornare, alla luce di nuove evidenze scientifiche e acquisizioni in tema di diagnosi e trattamento, il contenuto del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale.

Ogni Unità Operativa coinvolta nel PDTA degli Angiomi Cavernosi Cerebrali dovrà condividerlo con il proprio personale e inserirlo all'interno del proprio Sistema Gestione Qualità attraverso la predisposizione e/o l'aggiornamento sia di documenti a valenza prescrittiva (procedure, istruzioni e moduli di Unità Operativa), sia documenti di registrazione necessari per verificare l'efficacia e garantire la rintracciabilità del processo stesso (es. check list etc.).

2.2 Criteri di eleggibilità, di inclusione e di esclusione nel PDTA

Il presente PDTA si applica ad ogni paziente che afferisce con qualunque modalità di accesso presso l'AOUI, con sospetto di ACC. La definizione e le modalità di sospetto di ACC sono incluse nel PDTA. Sono esclusi i pazienti affetti da altre patologie acute.

2.3 Livelli assistenziali

Ricovero Ordinario e/o Day Surgery.

3. GRUPPO PDTA

L'Ospedale di Borgo Trento dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona possiede i requisiti di un centro ospedaliero di III livello (vedi DGRV 4198/2008), disponendo di un team integrato costituito da tutte le figure coinvolte nel PDTA. La UOC di Neuroradiologia ha sviluppato una competenza avanzata per la diagnostica degli ACC. Con l'attivazione del percorso aziendale vengono così garantite modalità omogenee di accesso e maggiore rapidità di trattamento.

Le UOC/USD/US coinvolte nella costituzione del Gruppo di Lavoro multidisciplinare sono:

1. UOC Anestesia e Rianimazione A
2. UOC Anatomia e Istologia Patologica
3. UOC Neurochirurgia A
4. UOC Neurochirurgia B
5. UOC Neurologia A
6. UOC Neurologia B
7. UOC Neuropsichiatria Infantile
8. UOC Neuroradiologia
9. UOC Neuroriabilitazione
10. UOC Radioterapia
11. Dipartimento di Neuroscienze



Nella tabella che segue sono riportati i componenti del Gruppo Intraziendale con i relativi nominativi, ruoli e UOC/USD di appartenenza

RUOLO nel PDTA	NOME e COGNOME	QUALIFICA	E.O. di APPARTENENZA
Coordinatore	Dott. Antonio Nicolato	Dirigente Medico Responsabile US Radiochirurgia e Neurochirurgia Stereotassica	UOC Neurochirurgia B
Componente Interno	Dott. Alberto Pasqualin	Dirigente Medico Responsabile US Neurochirurgia Vascolare	UOC Neurochirurgia B
Componente Interno	Dott. Giampietro Pinna	Direttore	UOC Neurochirurgia A
Componente Interno	Prof. Francesco Sala	Direttore	UOC Neurochirurgia B
Componente Interno	Dott.ssa Elisa Francesca Maria Ciceri	Direttore	UOC Neuroradiologia
Componente Interno	Dott. Renzo Mazzarotto	Direttore	UOC Radioterapia
Componente Interno	Dott.ssa Barbara Masotto	Dirigente Medico	UOC Neurochirurgia A
Componente Interno	Dott. Pietro Meneghelli	Dirigente Medico	UOC Neurochirurgia B
Componente Interno	Dott. Michele Longhi	Dirigente Medico Incarico di alta specializzazione neurochirurgia stereotassica	UOC Neurochirurgia B
Componente Interno	Dott. Giuseppe Kenneth Ricciardi	Dirigente Medico Incarico Professionale Funzionale neuroradiologia stereotassica e pianificazione pre-chirurgica	UOC Neuroradiologia
Componente Interno	Dott.ssa Marilena Casartelli	Dirigente Medico Responsabile Struttura Funzionale: Anestesia e Terapia Intensiva Neurochirurgica	UOC Anestesia e Rianimazione A
Componente Interno	Dott. Claudio Ghimenton	Dirigente Medico	UOC Anatomia e Istologia Patologica
Componente Interno	Dott. Albino Eccher	Dirigente Medico	UOC Anatomia e Istologia Patologica
Componente Interno	Dott. Tiziano Zanoni	Dirigente Medico	UOC Neurologia A
Componente Interno	Prof. Alessandro Simonati	Dirigente Medico	UOC Neurologia B
Componente Interno	Dott.ssa Monica Corno	Dirigente Medico	UOC Neuroriabilitazione
Componente Interno	Dott. Stefano Dall'Oglio	Dirigente Medico	UOC Radioterapia
Componente Interno	Dott. Gaetano Cantalupo	Dirigente Medico	UOC Neuropsichiatria Infantile
Componente Interno	Dott. Roberto Foroni	Dirigente Fisico	UOC Fisica Sanitaria

4. RESPONSABILITÀ

Funzione	PDTA		Sistema Qualità				
	Responsabilità Decisionali	Responsabilità Operative	Redazione	Verifica	Approvazione	Verifica attuazione	Formazione Consulenza
Direttore Sanitario					○		
Direttori/ Responsabili di UOC/USD	○	○		○		○	
Componenti Gruppo PDTA	○	○	○	○		○	○
Direttore Dipartimento Direzione Medica Ospedaliera	○	○		○			
Direttore f.f. Miglioramento Qualità e Adempimenti L.R. 22/2002				○		○	
Dirigenti Medici UOC		○				○	
Referenti Qualità UOC				○		○	○
Coordinatore del PDTA	○	○	○			○	○



5. CONTENUTO DEL PDTA

5.1 Percorso pre-trattamento: DIAGNOSI

Alla nostra osservazione clinica può giungere un paziente in seguito ad un evento acuto o accidentale o per riferita familiarità (ved. Fig. 1).

La tomografia computerizzata (TC) è lo strumento principale per la gestione in fase acuta di lesioni sanguinanti: si tratta di uno strumento a bassa sensibilità e specificità per la diagnosi degli ACC, ma mantiene un ruolo fondamentale nell'iniziale diagnosi differenziale rispetto a lesioni di altra natura e nel controllo di lesioni con marcato peggioramento clinico che necessitano di un rapido inquadramento diagnostico [4].

La risonanza magnetica cerebrale (MRI) rappresenta la metodica radiologica di scelta per la diagnosi di un ACC. Alla MRI, gli ACC si presentano tipicamente come lesioni sferoidali ben circoscritte, con un aspetto "popcorn-like" o "moriforme", caratterizzato da un orletto periferico (emosiderinico) ipointenso in tutte le sequenze ed un "core" con segnale di intensità eterogenea, che rappresenta i microsanguinamenti nelle diverse fasi di evoluzione [5]. Le emorragie acute mostrano infatti un segnale isointenso nelle sequenze T1 e marcatamente ipointenso nelle sequenze T2; i sanguinamenti subacuti invece, a causa dell'effetto paramagnetico della metaemoglobina, appaiono iperintensi sia in T1 che in T2 [6].

La classificazione degli ACC più utilizzata è tuttora quella formulata nel 1994 da Zabramski, che li divide in 4 tipi in base alle caratteristiche radiologiche: tipo I) emorragia subacuta (iperintensa in T1, ipointensa in T2); tipo II) lesione classica "pop-corn like" ad intensità mista; tipo III) emorragia cronica (ipointensa in T1 e T2); tipo IV) microemorragie puntiformi multiple.

Dopo somministrazione di mezzo di contrasto (MdC) paramagnetico il potenziamento del segnale è variabile da inesistente a moderato. L'informazione più importante che il MdC fornisce è l'individuazione dell'associazione al cavernoma di una DVA o, più raramente, di una teleangectasia. In alcuni di questi casi può essere utile una procedura angiografica che permette una migliore definizione delle DVA associate ad ACC, rappresentate da una prominente vena principale, a cui afferiscono altre secondarie con un pattern di drenaggio classico a "caput medusae".

Nei casi di ACC multipli si renderà necessaria una valutazione genetica ed uno screening neuroradiologico allargato anche ai familiari di primo grado (ved. Fig.3). Nel follow-up MRI dei pazienti sottoposti a radioterapia possono talvolta comparire lesioni puntiformi, inizialmente solo ipointense in T2 e successivamente con un aspetto tipico degli ACC (soprattutto nel caso di trattamenti multipli). Per tale motivo una volta individuata una lesione potenzialmente compatibile con ACC è necessario intensificare i controlli MRI indipendentemente dal decorso della malattia per la quale è stato effettuato il trattamento radioterapico (controllo ogni 6-12 mesi; ved. Fig.3).

Il continuo sviluppo delle strumentazioni diagnostiche e l'implementazione di sequenze volumetriche rende l'individuazione e la rappresentazione degli ACC molto variabile negli studi eseguiti da operatori differenti e ancor più con apparecchiature differenti. Per tale motivo, vista la marcata differenza in sensibilità della metodica nelle diverse condizioni, va sempre tenuto conto nell'interpretazione dei rilievi (sia alla prima diagnosi che nel follow-up) della sensibilità dello studio eseguito [7].

Sarebbe quindi auspicabile segnalare nel referto l'utilizzo di magneti differenti da quelli da 1,5T più comunemente utilizzati (ad es. magneti da 0,5T o 3T) e la presenza nello studio di sequenze Gradient Recalled Echo (GRE) o di altre più dipendenti dalla suscettibilità magnetica (SWI, SWAN, Veno-BOLD etc.) [8]. Le lesioni con diametro superiore ai 5 mm andrebbero sempre studiate con sequenze T2 TSE ad alta risoluzione (spessore di $\leq 3\text{mm}$ e matrici $\geq 384 \times 384$), che ne permettono una migliore rappresentazione morfologica e valutazione dimensionale.

La diagnosi differenziale più comune è rappresentata da malformazioni vascolari miste all'interno delle quali gli ACC rappresentano la componente dominante. Occasionalmente una neoplasia finemente calcifica o emorragica (oligodendrogliomi, emangioblastomi, metastasi da melanoma, renali, etc.) può simulare un ACC [7]. La caratteristica distintiva del cavernoma è la presenza di un anello emosiderinico continuo perifericamente al cavernoma e di tracce emosideriniche nel contesto. L'emosiderina apparirà ipointensa in tutte le sequenze.

Nelle situazioni in cui sono visibili multiple lesioni puntiformi ipointense, come nel caso di ACC di tipo IV, devono essere considerate nella diagnostica differenziale una serie di altre patologie come l'encefalopatia cronica ipertensiva, l'angiopatia amiloide, il danno da strappamento assonale o esiti di contusioni [4].

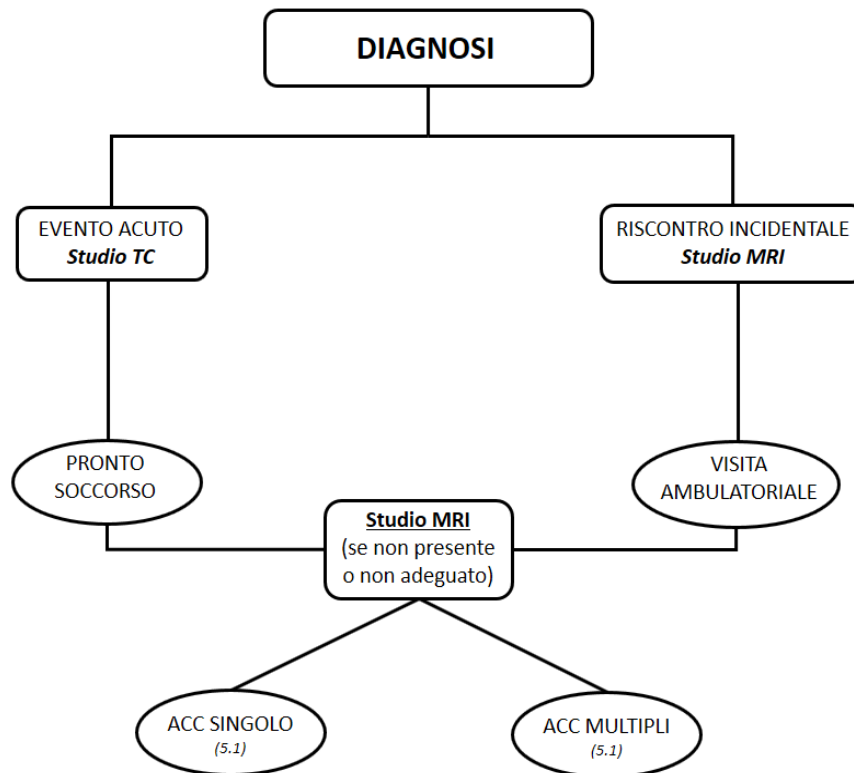


Fig.1 Diagnosi del paziente affetto da ACC

5.2 Percorso Ospedaliero: TRATTAMENTO

Le possibilità terapeutiche nel caso di ACC sono molteplici ed è pertanto fondamentale una discussione multidisciplinare di ogni singolo caso. La scelta di un trattamento chirurgico/radiocirurgico o dell'astensione dal trattamento (osservazione), dipende da:

- caratteristiche della lesione (in primis localizzazione e numero di sanguinamenti)
- caratteristiche del paziente (età, comorbidità, etc.)
- severità dei sintomi clinici;
- volontà del paziente.

5.2.1 Trattamento Farmacologico e di supporto

Il trattamento medico degli ACC è volto principalmente al trattamento sintomatico e delle complicanze. Nel primo caso si fa riferimento a due categorie farmacologiche: farmaci antiepilettici e farmaci antiedemigeni. Gli agenti farmacologici e i dispositivi per la gestione e la prevenzione delle complicanze sono invece utilizzati soprattutto durante la degenza in reparto e nella fase post-trattamento, a supporto delle possibili complicanze neurologiche e sistemiche, che possono verificarsi dopo l'intervento chirurgico o la seduta radiocirurgica.

Di seguito vengono riportati i principali farmaci ed ausili utilizzati nel trattamento degli ACC (Tab.1 e Tab.2).

FARMACI ANTIEPILETTICI	Levetiracetam
	Acido Valproico
	Lacosamide
	Topiramato
FARMACI ANTIEDEMIENI	Desametasone
	Metilprednisolone

Tab.1 Principali farmaci per il trattamento sintomatico degli ACC

PROFILASSI ANTIBIOTICA	Cefazolina
	Vancomicina
PROFILASSI ANTITROMBOTICA	Calze elastocompressive
	Eparina a basso peso molecolare
FARMACI E DISPOSITIVI PER LA GESTIONE DELLE COMPLICANZE	Acquagel (disfagia)
	Nutrizione enterale mediante SNG e nutrizione parenterale (disfagia)
	Lacrinorm e colliri lubrificanti (deficit del VII nc)
	Lenti prismatiche (diplopia)
	Fisiokinesiterapia

Tab.2 Principali farmaci e dispositivi per la gestione e la prevenzione delle complicanze nel trattamento degli ACC

5.2.2 Trattamento Chirurgico

Al fine di definire il corretto management chirurgico degli ACC, è fondamentale distinguere le indicazioni chirurgiche per i cavernomi sopratentoriali da quelle per i sottotentoriali ed in particolare del tronco encefalico.

5.2.2.1 Cavernomi sopratentoriali

Per ottenere un inquadramento gestionale degli ACC sopratentoriali, è consigliabile suddividerli in alcuni sottogruppi:

- asintomatici (= incidentali) a sede superficiale, ossia di facile accesso chirurgico (A1), oppure a sede eloquente e/o profonda (A2);
- sintomatici, a sede solo superficiale (anche eloquente) (B1), oppure a sede profonda (B2) [9].

Per quanto riguarda gli **ACC asintomatici**, attualmente non si considera opportuno un trattamento chirurgico per ACC asintomatici in sede eloquente e/o profonda, sebbene la chirurgia possa essere talvolta accettata in sede non eloquente e superficiale se coesistono particolari situazioni (importante stress psicologico, scelte lavorativo – esistenziali, trattamento con anticoagulanti, etc.). Il motivo principale per questo atteggiamento chirurgico piuttosto “riduttivo” è che il rischio di emorragia di un ACC asintomatico sopratentoriale è attualmente stimato intorno allo 0.08% - 0.2% all’anno; questo è un rischio molto basso rispetto al rischio chirurgico in sede eloquente e/o profonda, stimato almeno al 3 - 5% in serie chirurgiche recenti e più elevato – intorno allo 11-18% - per ACC in sede nucleare o talamica [9,10,11]

Al contrario, per un **ACC sintomatico**, il rischio chirurgico va attentamente soppesato in base al rischio presunto di prima o di seconda emorragia. Attualmente il rischio di prima emorragia è stimato intorno allo 0.3% - 0.6% annuo; il rischio di seconda emorragia è sicuramente più alto, tuttora difficile da definire, ma secondo recenti metanalisi potrebbe assestarsi tra il 3.7% e il 6.3% annuo [9,12].

Se il sintomo di esordio è l’epilessia il trattamento è in genere consigliato, specialmente se l’epilessia è poco responsiva alla terapia medica; inoltre è consigliabile operare precocemente, perché l’efficacia sulla riduzione delle crisi epilettiche diminuisce quanto più lungo è il periodo intercorso tra comparsa dell’epilessia e trattamento [13]; rimane invece controverso se estendere la resezione chirurgica alla rimozione dell’anello emosiderinico, o addirittura – nel caso di cavernomi temporo-mesiali – eseguire anche la resezione della corteccia epilettogena [13,14].

5.2.2.2 ACC del tronco encefalico

Nella valutazione delle indicazioni all’intervento per ACC del tronco encefalico, è fondamentale valutare il rischio di un intervento rispetto alla storia naturale della malattia [9]. Il tasso di sanguinamento riportato varia dal 2.3 al 13.6% per anno, con un tasso di risanguinamento annuo ancor più variabile: dal 18 al 60%. Considerando che ogni evento emorragico nel tronco cerebrale si traduce in un evento clinico potenzialmente molto grave in relazione alla sede della lesione e che la probabilità di deficit persistenti è maggiore dopo ripetuti sanguinamenti, è necessario valutare in ogni singolo paziente quanto la chirurgia possa influenzare l’outcome neurologico. Le indicazioni chirurgiche vengono quindi diversificate sulla base delle caratteristiche dell’ACC e sull’esordio clinico [9,15,16]:



- **ACC asintomatico** (superficiale o profondo): non vi sono indicazioni chirurgiche. Rappresenta un riscontro incidentale, che va monitorato mediante risonanza magnetica.
- **ACC sintomatico** esofitico o superficiale, piale o ependimale: Il trattamento chirurgico è riservato a pazienti in cui si sia verificato almeno un sanguinamento.
- **ACC sintomatico profondo**: il trattamento chirurgico è riservato nei casi in cui ci siano almeno 2 sanguinamenti, oppure un singolo sanguinamento che abbia provocato una sintomatologia grave, o in cui ci sia un significativo effetto massa dell'emorragia intra-lesionale.

Il tempo intercorso tra il sanguinamento e l'intervento varia in base alla gravità del quadro clinico, ma dovrebbe essere compreso tra 1 e 3 settimane dall'evento acuto (senza procrastinare ulteriormente per evitare la formazione di aderenze al tessuto sano circostante), così da permettere la formazione di un vallo emosiderinico, che separa l'ACC sanguinante dal tessuto cerebrale [17].

5.2.2.3 Preparazione all'intervento chirurgico

Una volta formalizzata la proposta di intervento al paziente, quest'ultimo viene inserito in programma per l'esecuzione degli accertamenti (ECG, Rx torace, esami ematochimici standard) in previsione di intervento in anestesia generale. A seguito di tali esami, il paziente verrà visitato da un anestesista che ne valuterà il rischio anestesilogico in relazione alle sue comorbidità. Durante tale visita viene definita la necessità di ulteriori accertamenti/consulenze specialistiche. Nel caso di intervento in posizione semi-seduta, viene inserito in programma anche un Doppler transcranico (TCD) con mdc per valutare la pervietà del forame ovale e di conseguenza il rischio di embolia paradossa. In alcuni casi studiati solo con MRI il chirurgo può ritenere utile un completamento diagnostico con AGF per la migliore definizione di eventuali DVA associate. Per il management degli ACC sopratentoriali, data la possibilità di non riuscire ad identificare visivamente il cavernoma una volta esposta la convessità cerebrale, è prevista nelle fasi di pianificazione pre-operatoria una MRI encefalo con sequenza volumetrica in T1 (con sezioni di spessore compreso tra 0.7 e 1.5 mm circa); tale sequenza verrà caricata nel neuronavigatore in sala operatoria. Il neuronavigatore permette infatti una pianificazione del tragitto per raggiungere il target e permette al chirurgo di individuare ed esporre la lesione qualora non fosse visibile perché profonda o celata all'interno di un solco cerebrale.

5.2.2.4 Intervento chirurgico

L'intervento chirurgico viene eseguito in anestesia generale; il posizionamento è selezionato sulla base della localizzazione della lesione. In generale per le lesioni sottotentoriali, si privilegia la posizione semiseduta. A seguito dell'intervento, il risveglio può avvenire in sala operatoria oppure, sulla base della preferenza del chirurgo e/o dell'anestesista, può essere condotto in cure intensive per un più attento monitoraggio dei parametri vitali (risveglio protetto).

5.2.2.5 Management medico post-trattamento chirurgico

Durante la degenza viene programmata una TC encefalo senza mdc per valutare l'esito immediato dell'intervento e per escludere problematiche concomitanti (es. ematomi del cavo chirurgico). Qualora il paziente non presenti significative problematiche neurologiche, viene dimesso dopo un periodo di degenza indicativo di 5-7 giorni. In casi selezionati può essere utile l'esecuzione di una MRI prima della dimissione per meglio definire le modificazioni post-chirurgiche. Se nel post-operatorio comparissero nuovi deficit o si evidenziasse un peggioramento di eventuali deficit preesistenti, il paziente inizierà un percorso di riabilitazione con il personale FKT, basato su consulenza fisiatrica. Tale percorso potrà essere quindi continuato anche presso una diversa struttura ad indirizzo riabilitativo una volta dimesso il paziente dal reparto neurochirurgico. Infine, nel caso di ACC epilettogeni, il paziente proseguirà la terapia antiepilettica almeno fino alla prima visita specialistica ambulatoriale.

5.2.3 Trattamento Radiochirurgico con Gamma Knife

Le indicazioni al trattamento con radiochirurgia stereotassica consigliate nei principali lavori della letteratura internazionale sono le seguenti [2]:

- pregresso episodio emorragico accertato (clinico e/o radiologico)

- localizzazioni encefaliche profonde o comunque ad elevato rischio chirurgico (sede nucleo-capsulare, talamica, tronco encefalico)
- età avanzata del paziente;
- presenza di comorbidità;
- rifiuto della chirurgia da parte del paziente o dei suoi familiari (se minore).

5.2.3.1 Definizione del Target Volume

Tutti i pazienti devono eseguire uno studio MRI cerebrale il giorno della procedura; lo studio di risonanza viene eseguito con contrasto e con acquisizione T1 “gradient-recalled-echo” (GRE) (sezioni dello spessore di 1-2 mm), completato preferibilmente con sequenze T2 turbo spin-echo (TSE) (spessore 1-3 mm). La dose alla periferia della lesione (“prescription isodose” – PI) deve includere il nucleo centrale dell'angioma ad intensità mista, escludendo il cerchio periferico marcatamente ipointenso in T2, al fine di evitare gli effetti avversi post-attinici (Adverse Radiation Effects – ARES), legati all'irradiazione emanata dalla membrana gliotica ricca di ferro che circonda la malformazione vascolare. Infine, la dose al margine dell'ACC è solitamente il 50-70% della dose centrale, seguita da una rapida caduta di dose al di fuori del volume di interesse.

5.2.3.2 Selezione della dose

La dose irradiata dipende dal volume e dalla sede della lesione e varia in base all'esperienza del radiochirurgo. La PI varia solitamente tra i 12 e i 18 Gy (mediana 16Gy). Si sottolinea ancora una volta l'importanza di irradiare solamente il core centrale della lesione risparmiando il cerchio periferico per ridurre la possibilità e la severità di ARES.

5.2.3.3 Management Medico post-trattamento radiochirurgico

Al termine della procedura il paziente viene trattenuto in ambiente ospedaliero protetto per un periodo di osservazione clinica di alcune ore. Dopo il trattamento il paziente dovrà assumere desametasone per os per alcuni giorni con decalage posologico come di seguito: desametasone 64gtt/die (4mg) per 7 giorni, quindi desametasone 32gtt/die per 7 giorni (2mg), quindi desametasone 16gtt/die per 7 giorni (1mg), quindi sospendere. Come nel caso dei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico, di fronte ad ACC sovratentoriali con esordio epilettogeno, il paziente dovrà proseguire la terapia anticomiziale almeno fino al primo controllo ambulatoriale.

5.2.3.4 Effetto della radiochirurgia sugli angiomi cavernosi cerebrali

A differenza di quanto accade nelle malformazioni arterovenose, la radiochirurgia stereotassica negli ACC non stimola la proliferazione di fibroblasti e cellule muscolari lisce con conseguente obliterazione della lesione, in quanto queste strutture cellulari sono assenti nelle pareti vasali degli ACC. Invece, l'effetto radiochirurgico induce la formazione di coaguli proteinacei endovasali, che determinano un'occlusione parziale del lume vasale dell'ACC [18].

La RCS provoca non solo una riduzione delle dimensioni dell'ACC nel 53%-56,5% dei casi [19,20], ma induce soprattutto una significativa riduzione del rischio di nuovi e successivi episodi emorragici. Infatti, il rischio di emorragia in seguito a RCS si riduce di 6 volte rispetto alla storia naturale [21], con un indice di risanguinamento annuale per gli ACC del tronco encefalico che passa dal 55,7% allo 0,87% [22]. A due anni dalla RCS, il rischio annuale di emorragia scende già allo 0,5-1,0% [2,19], sovrapponibile a quello della storia naturale degli ACC che non hanno mai sanguinato [0,1-2,5%]. Dopo 3 anni dalla RCS, il rischio annuale di emorragia si stabilizza su un indice pari allo 0,16% [21].

Per quanto riguarda il rischio di effetti collaterali permanenti secondari alla RCS, recenti lavori della letteratura su casistiche numerose e con periodi di osservazione sempre superiori a 36 mesi riportano valori estremamente bassi (0,0-0,9%) [10,12], che si mantengono molto contenuti anche negli ACC localizzati esclusivamente nel tronco encefalico (4,0-7,9%) [21,22]. Finora, non è mai stato riportato alcun caso di mortalità causato dalla RCS.

In conclusione, la RCS si dimostra un'alternativa efficace e sicura al trattamento conservativo per gli ACC localizzati in sedi encefaliche chirurgicamente inaccessibili e con un elevato rischio di sanguinamento/risanguinamento sintomatico.

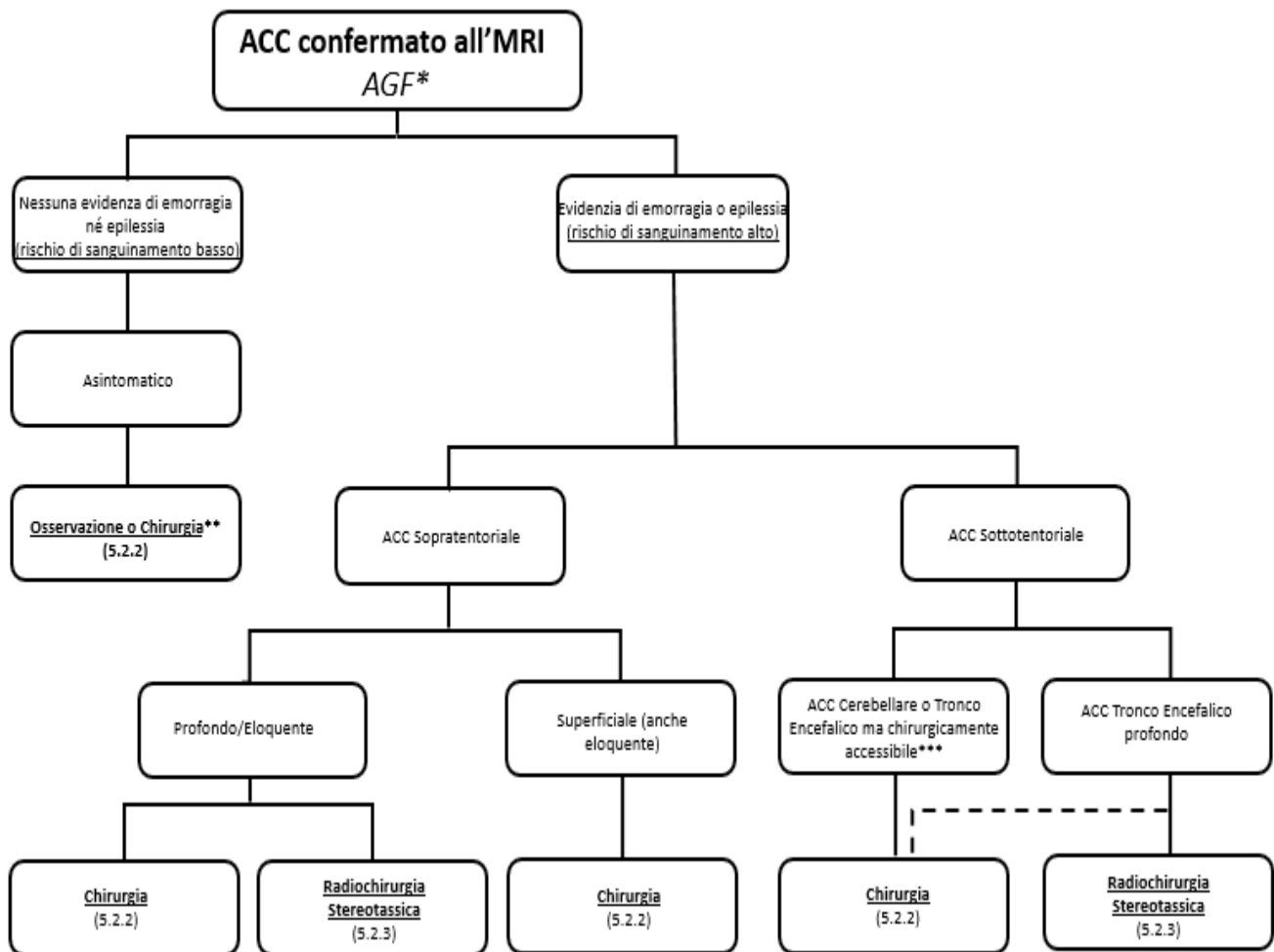


Fig.2 Flow-chart per il trattamento del paziente affetto da angioma cavernoso cerebrale.

MRI: Magnetic Resonance Imaging AGF: Angiografia

* nei casi di ACC sporadici con caratteristiche radiologiche atipiche si completa lo studio con una procedura angiografica previa discussione con il collega neuroradiologo

** in casi selezionati di ACC può essere proposta l'asportazione chirurgica se la lesione vascolare è superficiale e in zona non eloquente

*** chirurgicamente accessibile: esofitico o superficiale (ependimale o piaie)

5.3 FOLLOW UP

L'esecuzione di studi di controllo deve essere presa in considerazione solo con la finalità di guidare ulteriori decisioni terapeutiche o per approfondimento nel caso di comparsa di nuovi sintomi neurologici (vd. Fig.3).

Il riscontro incidentale di un ACC necessita di un controllo a circa un anno per identificarne eventuali modificazioni morfologiche, anche qualora il paziente non riferisca novità cliniche. Sarà fondamentale eseguire lo studio di controllo con la stessa apparecchiatura e con le stesse sequenze utilizzate al momento della diagnosi.

Nel caso di ACC trattati chirurgicamente una prima rivalutazione clinica viene effettuata a circa un anno dalla dimissione, previa esecuzione di una MRI encefalo di controllo: qualora lo studio radiologico confermi la completa asportazione della lesione, non saranno necessari ulteriori controlli ambulatoriali, salvo fatti nuovi.

Per quanto riguarda gli ACC sottoposti al trattamento radiochirurgico, il paziente dovrà sottoporsi a serati controlli clinici ad intervalli di 6 mesi per il primo anno, quindi a cadenza biennale (o prima se novità cliniche). Durante le visite di controllo il paziente verrà interrogato sulla eventuale comparsa di sintomi clinici ed è richiesta una MRI di controllo al fine di monitorare nel tempo il comportamento degli ACC radiotrattati e documentare eventuali nuove emorragie, che talvolta possono essere clinicamente "silenti".

Nel caso di pattern multifocali attribuibili ad ACC post attinici, come precedentemente già affrontato, sarà necessario eseguire dei controlli MRI ravvicinati ogni 6-12 mesi, indipendentemente dallo stato di malattia per la quale il paziente ha eseguito il trattamento radiante.

Per i rari casi di ACC eredo-familiari, oltre al follow up del singolo paziente, sarà fondamentale valutare con uno studio MRI anche i parenti di primo grado.

In ogni caso, i controlli dovranno essere intensificati qualora l'ACC diventi sintomatico, anche in assenza di chiare modificazioni negli studi MRI. Nel caso della comparsa di importanti sintomi neurologici, l'esame da effettuare in acuto è la TC che permette rapidamente di valutare la presenza di nuovi sanguinamenti. Sarà poi necessario l'approfondimento mediante l'acquisizione di una MRI.

Infine, solo a partire dalla prima valutazione ambulatoriale post trattamento, per gli ACC sovratentoriali esorditi con epilessia e previa esecuzione di un elettroencefalogramma, verrà valutata la possibilità di scalare gradualmente la terapia anticomiziale.

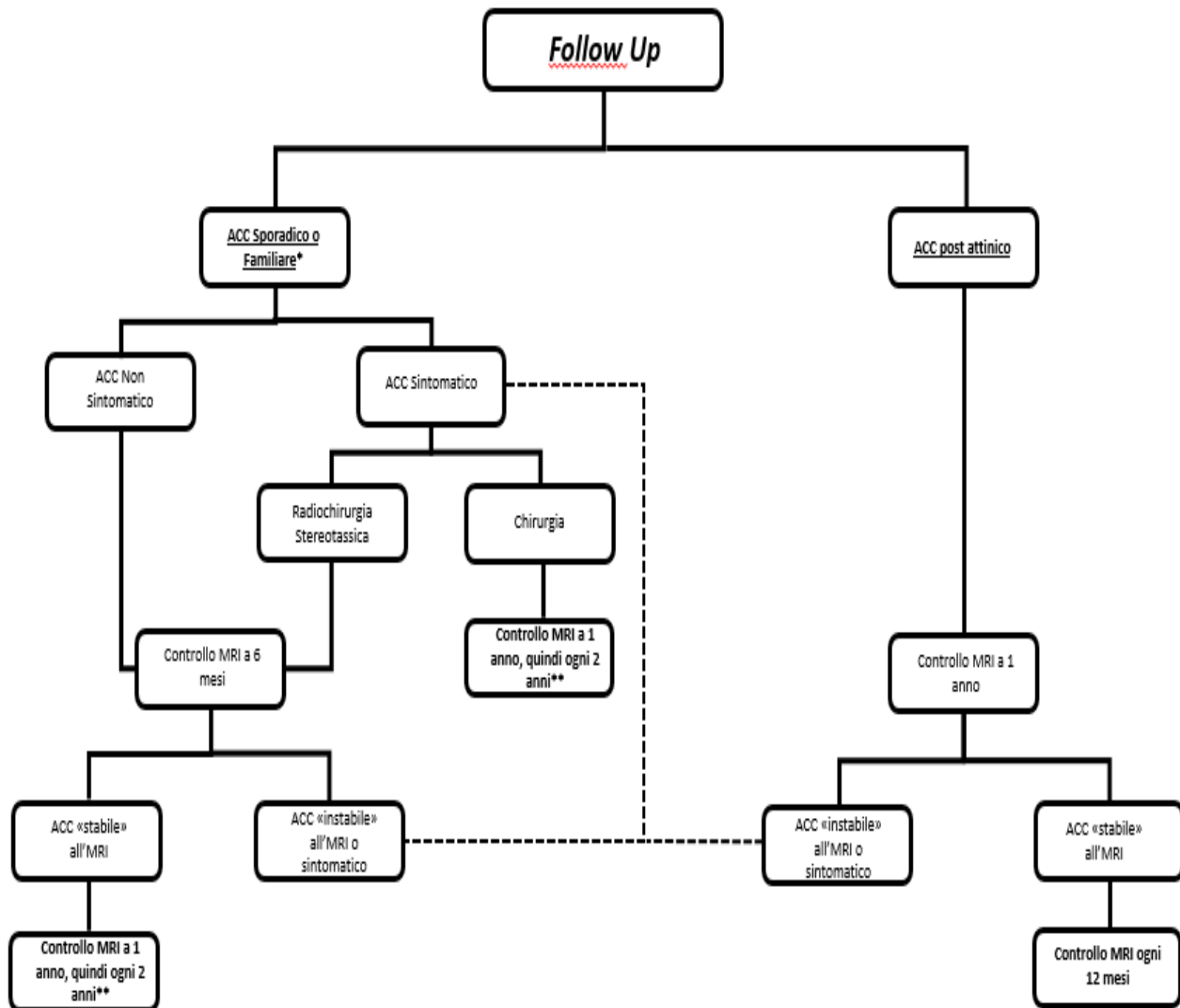


Fig.3 Follow up clinico-radiologico del paziente affetto da angioma cavernoso cerebrale
MRI: Magnetic Resonance Imaging

* nel caso di ACC familiare utile screening radiologico con MRI ai parenti di I grado

** nel caso di ACC familiare eseguire controlli ogni 6 mesi

6. ANALISI DEL RISCHIO

Per ogni fase del percorso, le Unità Operative coinvolte nel PDTA sono responsabili di individuare i momenti del percorso centrali per la gestione del rischio, nell'ottica della sicurezza del paziente e del personale coinvolto nel processo stesso.

Le Unità Operative coinvolte nel PDTA, se ritengono opportuno, potranno predisporre:

- documenti a supporto delle attività siano a valenza prescrittiva (es. procedure e istruzioni operative, protocolli, etc.), siano documenti di registrazione necessari per verificare l'efficacia e garantire la rintracciabilità del processo stesso (es. check list etc.);
- eventi formativi e percorsi di informazione, formazione e addestramento, a beneficio degli operatori responsabili della corretta esecuzione dell'attività;
- eventuali percorsi di abilitazione e mantenimento delle abilitazioni conseguite, nel caso in cui la classe di rischio individuata renda necessario assicurare la competenza e l'abilità dell'operatore nella esecuzione dell'attività stessa e solo dopo valutazione positiva del percorso di qualificazione l'operatore viene abilitato all'esecuzione in autonomia di una specifica attività. Il percorso di abilitazione viene definito secondo le indicazioni contenute nella IA 05 - Rilevazione delle Competenze necessarie per Garantire la Qualità dei Processi e nelle relative Schede di Qualificazione - MA 05;
- indicatori.

Gli indicatori di esito potranno essere utilizzati anche per il monitoraggio del rischio clinico e il monitoraggio avverrà attraverso audit.

7. INDICATORI

7.1 Indicatori di volume *(fonte dati: Data Base Amministrativi Aziendali)*

- Numero di pazienti trattati chirurgicamente/anno
- Numero di pazienti trattati con radiochirurgia stereotassica/anno
- Numero di pazienti seguiti ambulatorialmente/anno

7.2 Indicatori di processo *(fonte dati: Data Base di Unità Operativa)*

- Tempi di attesa diagnosi – trattamento chirurgico/radiochirurgico;
- Tempi di follow-up:
 - ACC operati: dopo 1 anno, quindi ogni 2 anni;
 - ACC radiotrattati: dopo 6 mesi, quindi annualmente;
 - ACC post attinici: ogni 12 mesi per i primi due anni, quindi ogni due anni.

7.3 Indicatori di esito *(fonte dati: Data Base di Unità Operativa)*

7.3.1 Indicatori di esito per la chirurgia

- N° casi con complicanze peri e/o postoperatorie;
- N° casi con comparsa o scomparsa di deficit neurologici;
- N° casi con riduzione/sospensione della terapia antiepilettica.

7.3.2 Indicatori di esito per la radiochirurgia

- numero di sanguinamenti; N° casi con comparsa di Adverse Radiation Effects (AREs);
- N° casi con comparsa di effetti collaterali transitori e/o permanenti (>3mesi);
- N° casi con riduzione/sospensione della terapia antiepilettica.

8. MONITORAGGIO E VALUTAZIONE

Il monitoraggio e la misurazione degli indicatori sarà continuo e verrà attraverso l'utilizzo dei Data Base Amministrativi Aziendali e dei Data Base presenti nelle Unità Operative che partecipano al PDTA; la valutazione sarà annuale e terrà conto dello scostamento rispetto ai gold standard attraverso la banca dati dei cavernomi (per i casi trattati con radiochirurgia stereotassica) ed un data-base chirurgico (per i pazienti operati).



9. DOCUMENTI DI RIFERIMENTO

La documentazione presente nella cartella del paziente dall'inizio del ricovero alla dimissione:

- MU 302330 36 bis consenso informato per trattamento di radiochirurgia
- MU 302330 40 bis check-list del paziente per radiochirurgia
- Check-list del piano di cura radiochirurgico
- Consenso informato intervento di neurochirurgia
- Gestione del paziente nel sospetto di reazione avversa a mezzo di contrasto radiografico

10. COMUNICAZIONE

Portale aziendale documentazione qualità aziendale
Associazione ANACC – Onlus

11. REVISIONE PERIODICA

La revisione periodica del Protocollo aziendale sarà **triennale**, salvo necessità evidenziata ad es. da nuove evidenze scientifiche, adeguamento a normativa di riferimento, criticità etc. e da quanto riportato al punto 2.1 Ambiti di applicazione.

12. SIGLE E DEFINIZIONI

- ACC = Angioma Cavernoso Cerebrale
- AGF = Angiografia
- AREs = Adverse Radiation Effects
- DVA = Development Venous Abnormalities
- GRE = Gradient Recalled Echo
- MdC = Mezzo di Contrasto
- MRI = Magnetic Resonance Imaging
- PI = Prescription Isodose
- PDTA = Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale.
- RCS = Radiochirurgia Stereotassica
- TC = Tomografia Computerizzata
- TCD = Doppler transcranico

13. BIBLIOGRAFIA E SITI TEMATICI

1. Horne MA, Flemming KD, Su IC, Stapf C, Jeon JP, Li D, Maxwell SS, White P, Christianson TJ, Agid R, Cho WS, Oh CW, Wu Z, Zhang JT, Kim JE, Ter Brugge K, Willinsky R, Brown RD Jr, Murray GD, Al-Shahi Salman R; Cerebral Cavernous Malformations Individual Patient Data Meta-analysis Collaborators. Clinical course of untreated cerebral cavernous malformations: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Neurol.* 2016 Feb;15(2):166-173. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00303-8. Epub 2015 Dec 2. PubMed PMID: 26654287; PubMed Central PMCID: PMC4710581.
2. Niranjana A, Dade Lunsford LD. Stereotactic Radiosurgery Guidelines for the Management of Patients with Intracranial Cavernous Malformations. In Niranjana A, Kano H, Lunsford LD (eds): *Gamma Knife Radiosurgery for Brain Vascular Malformations*. Prog Neurol Surg. Basel, Karger, 2013, vol 27, pp 166–175 (DOI: 10.1159/000341792).
3. Laubage P. The natural history of familial cerebral cavernomas: a retrospective MRI study of 40 patients. *Neuroradiology.* 2000 May;42(5):327-32.
4. Campbell PG, Jabbour P, Yadla S, Awad IA (2010) Emerging clinical imaging techniques for cerebral cavernous malformations: a systematic review. *Neurosurg Focus* 29:E6. <https://doi.org/10.3171/2010.5.FOCUS10120>



5. Cortés Vela JJ, Concepción Aramendía L, Ballenilla Marco F, et al (2012) Cerebral cavernous malformations: spectrum of neuroradiological findings. *Radiologia* 54:401–409. <https://doi.org/10.1016/j.rx.2011.09.016>
6. Meyer JR, Gorey MT (1998) Differential diagnosis of nontraumatic intracranial hemorrhage. *Neuroimaging Clin N Am* 8:263–293
7. Rapacki TF, Brantley MJ, Furlow TW, et al (1990) Heterogeneity of cerebral cavernous hemangiomas diagnosed by MR imaging. *J Comput Assist Tomogr* 14:18–25
8. Rigamonti D, Drayer BP, Johnson PC, et al (1987) The MRI appearance of cavernous malformations (angiomas). *J Neurosurg* 67:518–524. <https://doi.org/10.3171/jns.1987.67.4.0518>
9. Akers A, Al-Shahi Salman R, Awad IA, et al: Synopsis of guidelines for the clinical management of cerebral cavernous malformations: consensus recommendations based on systematic literature review by the Angioma Alliance Scientific Advisory Board Clinical Expert Panel. *Neurosurgery* 80: 665-680, 2017
10. Al-Shahi Salman R, Hall JM, A Horne MA, et al: Untreated clinical course of cerebral cavernous malformations: a prospective, population-based cohort study. *Lancet Neurol* 11: 217-224, 2012
11. Pasqualin A, Meneghelli P, et al: Results of Surgery for Cavernomas in Critical Supratentorial Areas. *Acta Neurochirurgica* Vol.119: 117-123, 2014
12. Chang EF, Gabriel RA, Potts MB, et al: Supratentorial cavernous malformations in eloquent and deep locations: surgical approaches and outcomes. *J Neurosurg* 114:814-827, 2001
13. Cappabianca P, Alfieri A, Maiuri F, et al: Supratentorial cavernous malformations and epilepsy: seizure outcome after lesionectomy on a series of 35 patients *Clin Neurol Neurosurg* 99: 179-183, 1997
14. Baumann CR, Schuknecht B, Lo Russo G et al: Seizure outcome after resection of cavernous malformations is better when surrounding hemosiderin-stained brain also is removed. *Epilepsia* 47: 563-566, 2006
15. Ferroli P, Sinisi M, Franzini A, Giombini S, Solero CI, Broggi G: Brainstem cavernomas: long term results of microsurgical resection in 52 patients. *Neurosurgery* 2005; 56:1203-1212
16. Porter PJ, Willinsky RA, Harper W, Wallace MC: Cerebral cavernous malformations: natural history and prognosis after clinical deterioration with or without hemorrhage. *J Neurosurg* 1997; 87: 190-197.
17. Wang CC, Liu A, Zhang JT, Sun B, Zhao YL: Surgical management of brain-stem cavernous malformations: report of 137 cases. *Surg Neurol* 2003; 59: 444-454.
18. Tu J, Stoodley MA, Morgan MK, Storer KP, Smee R. Different responses of cavernous malformations and arteriovenous malformations to radiosurgery. *Journal of Clinical Neuroscience*, 16 (2009):945–949.
19. Liscak R. Radiosurgery of brain cavernomas--long-term results. *Prog Neurol Surg*. 2013;27:147-56. doi: 10.1159/000341781. Epub 2012 Dec 11. PubMed PMID: 23258519.
20. López-Serrano R, Martínez NE, Kusak ME, Quirós A, Martínez R. Significant Hemorrhage Rate Reduction after Gamma Knife Radiosurgery in Symptomatic Cavernous Malformations: Long-Term Outcome in 95 Case Series and Literature Review. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2017;95(6):369-378. doi: 10.1159/000480664. Epub 2017 Nov 4. PubMed PMID: 29131117.
21. Lu XY, Sun H, Xu JG, Li QY. Stereotactic radiosurgery of brainstem cavernous malformations: a systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg*. 2014 Apr;120(4):982-7. doi: 10.3171/2013.12.JNS13990. Epub 2014 Feb 7. Review. PubMed PMID: 24506243.
22. Üçüncü Kefeli A, Şengöz M, Peker S. Gamma Knife Radiosurgery for Hemorrhagic Brainstem Cavernomas. *Turk Neurosurg*. 2017 Dec 17. doi: 10.5137/1019-5149.JTN.21690-17.1. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 29372555.