

STŘEDOŠKOLSKÁ ODBORNÁ ČINNOST

Obor č. 6: Zdravotnictví

Léčba cerebrálních kavernózních malformací

**Adéla Bubeníková
Hlavní město Praha**

Praha 2021

STŘEDOŠKOLSKÁ ODBORNÁ ČINNOST

Obor č. 6: Zdravotnictví

Léčba cerebrálních kavernózních malformací

Treatment of cerebral cavernous malformations

Autor: Adéla Bubeníková

Škola: Gymnázium Opatov, Konstantinova 1500, 149 00 – Praha 4

Kraj: Hlavní město Praha

Konzultant: prof. MUDr. Vladimír Beneš, DrSc.

Praha 2021

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem svou práci SOČ na téma *Léčba cerebrálních kavernózních malformací* vypracovala samostatně a použila jsem pouze prameny a literaturu uvedené v seznamu bibliografických záznamů.

Prohlašuji, že tištěná verze a elektronická verze soutěžní práce SOČ jsou shodné.

Nemám závažný důvod proti zpřístupňování této práce v souladu se zákonem č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon) ve znění pozdějších předpisů.

V Praze dne 30. 11. 2021.....

Adéla Bubeníková

Poděkování

V první řadě bych ráda poděkovala svému školiteli prof. MUDr. Vladimíru Benešovi, DrSc. za jeho cenné rady a připomínky, jež jsou mi motivací jak v profesním, tak i vědeckém životě. Děkuji za jeho čas, který věnoval nejenom této práci, ale celkově mému působení v oboru. Bez jeho podpory a pomoci by tato práce nikdy nevznikla.

Má vděčnost dále míří za MUDr. Petrem Skalickým, jemuž děkuji za jeho dlouhodobou a přetrvávající trpělivost se mnou a mými dotazy, ochotu, inspiraci, a zejména skvělou spoluprací, která mi pomáhá se stále zlepšovat. Obrovský dík patří doc. MUDr. et RNDr. Ondřejovi Bradáčovi, PhD. za jeho pomoc nejenom v rovinách statistických a neurochirurgických, ale zejména za podporu a jeho motivující přístup, jenž mě stále nutí hledat cesty za inovativními způsoby myšlení. Děkuji doc. MUDr. Vladimíru Benešovi, PhD. za revizi anglického textu vycházejícího z této práce, za jeho pomoc a podporu na mnoha frontách.

Nesmírně si vážím času, který výše zmínění nainvestovali a nadále investují do nasměrování mého působení tou správnou cestou. Bez jejich práce bych se nemohla vědecky a profesně rozvíjet v tom, co mne baví nejvíce. Zároveň by následující stránky bez jejich pomoci a věcných komentářů nemohly vypadat tak, jak vypadají právě teď.

V neposlední řadě děkuji svým nejbližším za jejich podporu, bez které bych se nemohla věnovat tomu, co mám nejraději.

Anotace

Předkládaná práce prezentuje problematiku léčby cerebrálních kavernózních malformací z pohledu intervence i observace. Byla vytvořena meta-analýza a systematický přehled zahrnující 98 primárních publikací s celkem 100 kohortovými studiemi se souborem čítajícím 8994 pacientů, kteří byli s tímto onemocněním v průběhu let 1990–2020 léčeni chirurgicky, radiochirurgicky nebo konzervativně. Celá tato práce podléhala přesným metodologickým pravidlům dle oficiální PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) dokumentace. Riziko zkreslení v analyzovaných studiích bylo zhodnoceno pomocí nástroje Newcastle-Ottawa Scale (NOS), přičemž do finální statistické analýzy byly zařazeny pouze studie s vysokým či středním rizikem zkreslení ($\geq 6^*$ dle NOS). Cílem statistického zpracování dat bylo (1) určení rizika krvácení, mortality a persistentní morbidit u predefinovaných léčebných modalit, dále (2) specifikování efektivity léčby a její celkové morbidit a mortality pomocí výpočtu kumulativní incidence s odpovídajícími 95% konfidenčními intervaly s využitím modelu náhodných efektů a (3) vyjádření asociací mezi demografickými daty jednotlivých pacientů a výsledkem léčby, v této práci tedy rizikem postléčebné hemoragie, přičemž pro kalkulaci výsledných hodnot byly aplikovány rate ratios v rámci 95% konfidenčních intervalů na základě modelů Poissonovy distribuce. Na závěr byla provedena analýza citlivosti ve studiích s prospektivním charakterem nebo v publikacích, u kterých výsledek léčby nebyl zřejmý na počátku studie. Heterogenita studií byla posouzena na základě Cochranova Q a I^2 testu. Veškeré výpočty byly prováděny v programech MetaXL (verze 5.3, Epi Gear) a STATISTICA (verze 14.0.0.15, TIBCO Software Inc.).

Na konci této práce jsou prezentovány kazuistiky šesti chirurgicky léčených pacientů na Neuroonkologické a neurochirurgické klinice Ústřední vojenské nemocnice v Praze. Demonstrována je dynamika onemocnění společně s indikacemi k chirurgické intervenci, jejímu průběhu a výsledkům.

Klíčová slova

Cerebrální kavernózní malformace; meta-analýza; systematický přehled; riziko krvácení; chirurgie; radiochirurgie; přirozený průběh.

Annotation

This work presents the issue of treatment of cerebral cavernous malformations in terms of intervention and observation. A meta-analysis and systematic review were performed involving 98 primary publications with a total of 100 cohort studies yielding 8994 patients who underwent surgery, radiosurgery, or conservative treatment with the disease during 1990–2020. All this work is subject to precise methodological rules according to the official PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) documentation. The risk of bias in the analysed studies was assessed using Newcastle-Ottawa Scale (NOS). Exclusively studies with a high or medium risk of bias (≥ 6 * according to NOS) were included in the final statistical analysis. The main aim of the statistical processing was to (1) calculate overall haemorrhage rate, case fatality and long-term in each predefined treatment modality, (2) specify the treatment efficacy and mortality/morbidity rate by calculating the cumulative incidence with corresponding 95% confidence intervals (CIs) for each outcome using the random effects model, and (3) investigate further associations among patients' demographics and posttreatment haemorrhage rate by calculating adjusted rate ratios with 95% CIs according to Poisson's distribution models. Finally, sensitivity analyses of overall case fatality and haemorrhage rates were conducted in high-quality cohorts, i.e., those with prospective design or in which the outcome of interest was not present at the start of the study. The heterogeneity test was performed using Cochran's Q and I^2 statistics. All computations were performed with MetaXL (Version 5.3, Epi Gear) and STATISTICA (Version 14.0.0.15, TIBCO Software Inc.) software.

For a conclusion, case reports of six surgically treated patients at the Department of Neurooncology and Neurosurgery of the Military University Hospital in Prague are presented to demonstrate the dynamics of the disease together with the diversity of its presentation, indications for surgical intervention and treatment outcomes.

Keywords

Cerebral cavernous malformation; meta-analysis; systematic review; risk of bleeding; surgery; radiosurgery; natural history.

OBSAH

1	Seznam zkratk	8
2	Úvod	10
3	Teoretická část	11
3.1	Systematický přehled a meta-analýza	11
3.1.1	Definování problematiky	14
3.1.2	Fáze vyhledávání a selekce literatury.....	15
3.1.3	Metodologická kvalita studií	15
3.1.4	Vytváření matice (extrakce) dat.....	16
3.1.5	Agregace a zpracování dat.....	16
3.1.6	Analýza citlivosti	17
3.1.7	Prezentace	17
3.1.8	Publikační zkreslení	18
3.2	Kavernózní malformace	19
3.2.1	Historie a klasifikace	19
3.2.2	Epidemiologie	19
3.2.3	Etiologie a patogeneze.....	21
3.2.4	Molekulární genetiká CCM	22
3.2.4.1	CCM1 (KRIT 1).....	25
3.2.4.2	CCM2 (Malcaverin, MGC4607, OSM)	25
3.2.4.3	CCM3 (PDCD 10).....	25
3.2.5	Symptomatologie a lokalizace	27
3.2.6	Diagnostika	30
3.2.6.1	Magnetická rezonance (MRI)	30
3.2.6.2	Výpočetní tomografie (CT)	35
3.2.6.3	Digitální subtrakční angiografie (DSA)	36
3.2.7	Léčba	37
3.2.7.1	Chirurgická léčba	37
3.2.7.2	Radiochirurgická léčba.....	40
3.2.7.3	Observace a přirozený průběh onemocnění.....	41
3.2.8	Komplikace	45
4	Cíle práce	50
5	Metodika	51

5.1	PICO	51
5.2	Selekce literatury	51
5.3	PRISMA	52
5.4	Metodologická kvalita studií	53
5.5	Extrakce dat	54
5.6	Statistická analýza	56
5.7	Zhodnocení heterogenity	56
6	Výsledky	57
6.1	Zahrnuté studie	57
6.2	NOS a extrahovaná data	59
6.3	Meta-analýza	60
6.3.1	Celý soubor	64
6.3.2	Observace	64
6.3.3	Chirurgická léčba	67
6.3.4	Radiochirurgická léčba	70
6.3.5	Analýza citlivosti	73
6.4	Prezentace pacientů	74
6.4.1	Pacient číslo 1	74
6.4.2	Pacient číslo 2	80
6.4.3	Pacient číslo 3	87
6.4.4	Pacient číslo 4	94
6.4.5	Pacient číslo 5	96
6.4.6	Pacient číslo 6	98
7	Diskuze	105
7.1	Přírozený průběh onemocnění	106
7.2	Chirurgická léčba	107
7.3	Radiochirurgická léčba	108
7.4	EBM versus personalizovaná medicína	109
7.5	Implikace	109
8	Závěr	110
9	Použitá literatura	111
10	Seznam obrázků	133
11	Seznam tabulek	135

12	Seznam příloh	136
12.1	Příloha 1: PRISMA checklist	136
12.2	Příloha 2: Hodnocení Newcastle-Ottawa Scale.....	136
12.3	Příloha 3: Extrahovaná data	136
12.4	Příloha 4: Posudek školitele	136
12.5	Příloha 5: Posudek spoluškolitele.....	136
12.6	Příloha 6: Přiložený anglický článek	136

1 SEZNAM ZKRATEK

AED – anti-epileptic drug (antiepileptikum)

ARE – adverse radiation effect (adverzní radiační efekt)

AVM – arteriovenous malformation (arteriovenózní malformace)

BCM – brainstem cavernous malformation (kavernózní malformace mozkového kmene)

CCM – cerebral cavernous malformation (cerebrální kavernózní malformace)

CCM1/KRIT1 – cerebral cavernous malformation 1/krev interaction trapped 1

CCM2/OSM – cerebral cavernous malformation 2/osmosensing scaffold for MEKK3

CCM3/PDCD10 – cerebral cavernous malformation 3/programmed cell death 10

CI – confidence interval (konfidenční interval)

CM – cavernous malformation (kavernózní malformace)

CN – cranial nerve (hlavový nerv)

CNS – central nervous system (centrální nervový systém)

CSF – cerebrospinal fluid (mozkomíšní mok)

CT – computed tomography (výpočetní tomografie)

DTA – diagnostic test accuracy (přesnost diagnostických testů)

DTI – diffusion tensor imaging

DTT – diffusion tensor tractography

DSA – digital subtraction angiography (digitální subtrakční angiografie)

DVA – developmental venous anomaly (vývojová venózní anomálie)

DWI – diffusion weighted imaging

GKRS – gamma knife radiosurgery (radiochirurgie gamma nožem)

GOS – Glasgow Outcome Scale (Glasgowské skóre)

Gy – gray

EBM – Evidence Based Medicine (medicína založená na důkazech)

EVD – external ventricular drain (zevní komorová drenáž)

FLAIR MRI – fluid-attenuated inversion recovery magnetic resonance imaging

FND – focal neurologic deficit (fokální neurologický deficit)

GRE T2-WI – gradient recalled echo T2 weighted image

ICH – intracerebral haemorrhage (intracerebrální hemoragie)

KPS – Karnofsky Performance Scale (Karnofského skóre)

LINAC – linear accelerator (lineární akcelerátor)

MRI – magnetic resonance imaging (magnetická rezonance)

mRS – modified Rankin Scale (Rankin skóre)

NH-FND – non-haemorrhagic focal neurologic deficit (non-hemoragický fokální neurologický deficit)

NOS – The Newcastle-Ottawa Scale

QUADAS – Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies (hodnocení kvality studií na diagnostickou přesnost)

RoB 2 Tool – Revised Tool for Risk of Bias in Randomized Trials

ROB ME – Risk of Bias due to Missing Evidence in a synthesis

SD – standard deviation (směrodatná odchylka)

SRS – stereotactic radiosurgery (stereotaktická radiochirurgie)

T1-WI – T1-weighted image (T1-vážený snímek)

T2-WI – T2-weighted image (T2-vážený snímek)

VM – vascular malformation (vaskulární malformace)

2 ÚVOD

Kavernózní malformace (CM) jsou onemocněním centrální nervové soustavy (CNS) řadící se do skupiny tzv. vaskulárních malformací. Za vaskulární malformace v obecném slova smyslu považujeme anomálie zapříčiněné genetickou mutací projevující se abnormální morfogenezí krevních prostor [1]. CM je jednou z podskupin vaskulárních malformací, které klasifikoval William F. McCormick v roce 1966 [2] a rozdělil je do čtyř kategorií: (1) teleangiektázie, (2) arteriovenózní malformace (AVM), (3) kavernózní a (4) venózní malformace. V odborné literatuře se setkáváme s různými označeními pro CM, jako např. kavernom, kavernózní hemangiom nebo kavernózní angiom [3]. Jedná se o vaskulární malformaci charakteristickou široce dilatovanými krevními prostorami oddělenými poměrně tenkou endotelovou tkání, přičemž se v ní nevyskytuje hladké svalstvo, mozková, ani elastická tkáň, v CNS je ovšem obvykle obklopena hemosiderinem a gliózou [4–7]. Morfologicky připomíná ostružinu či moruši, jednotlivé krevní kanály jsou různého stáří a stavu organizace, lze se setkat s plně průchodnými hladkými kanály, různým stupněm trombózy či kalcifikacemi [5, 6, 8]. Na rozdíl od AVM, kde je následkem specifického morfologického uspořádání průtok krve abnormálně zrychlený, u CM je průtok krve zpomalený. Zároveň tyto malformace nejsou spojovány pouze s výskytem v CNS, ale mohou se vyskytovat i v jiných oblastech organismu, jako např. v játrech [9], jazyku [10], brzlíku [11] aj. V CNS jsou ale nejčastější a způsobují zde i ty nejzávažnější problémy [6, 12, 13].

V případě CM je primární diagnostickou metodou magnetická rezonance (MRI). Před jejím zavedením v osmdesátých letech 20. století CM nebyly de facto diagnostikovány [5, 6, 14, 15]. Určit přesnou prevalenci CM v populaci je ale poměrně komplikované vzhledem k signifikantnímu procentu asymptomatických pacientů [3, 5, 13, 16]. V rámci klinických projevů dominují neurologické poruchy způsobené krvácením a jeho lokalizací, cefalea, časté jsou i epileptické záchvaty [5, 16–18]. Neexistuje kauzální farmakologická léčba CM, současně využívaná medikace v klinické praxi slouží jen k potlačení symptomů a primárně se k tomuto účelu využívají antiepileptika [5, 19–22].

Z pohledu terapie jsou CM řešeny multimodálně [5, 6, 23–25]. V úvahu připadá chirurgie, tedy resekce CM, která je často léčbou první volby, vedlejší roli hraje radiochirurgie. Legitimním postupem terapie je observace v případě, že riziko krvácení, které je nejčastěji důvodem aktivního postupu, není příliš vysoké [13, 26, 27]. Cílem léčby je předejít krvácení z CM a jeho potenciálním důsledkům. Vždy je nutné zvážit nevyhnutelná rizika chirurgické resekce či radiochirurgie a ta nesmí převážit nad riziky přirozeného průběhu onemocnění, tedy přirozenému riziku krvácení a rizikům jeho následků. Vedle krvácení mohou být indikací k chirurgické intervenci také nekorigovatelné epileptické záchvaty či progresivní neurologické deficity [27–30].

V posledních letech bylo publikováno několik meta-analýz a systematických přehledů [4, 31–46] pojednávajících o léčbě a diagnostice tohoto onemocnění. I přesto se ale nedá konstatovat, že by data o rizikových faktorech krvácení z CM byla dostatečně detailní a že by byla provedena explicitní porovnání jednotlivých léčebných metod. S cílem tento problém vyřešit byla vytvořena předkládaná práce.

3 TEORETICKÁ ČÁST

3.1 Systematický přehled a meta-analýza

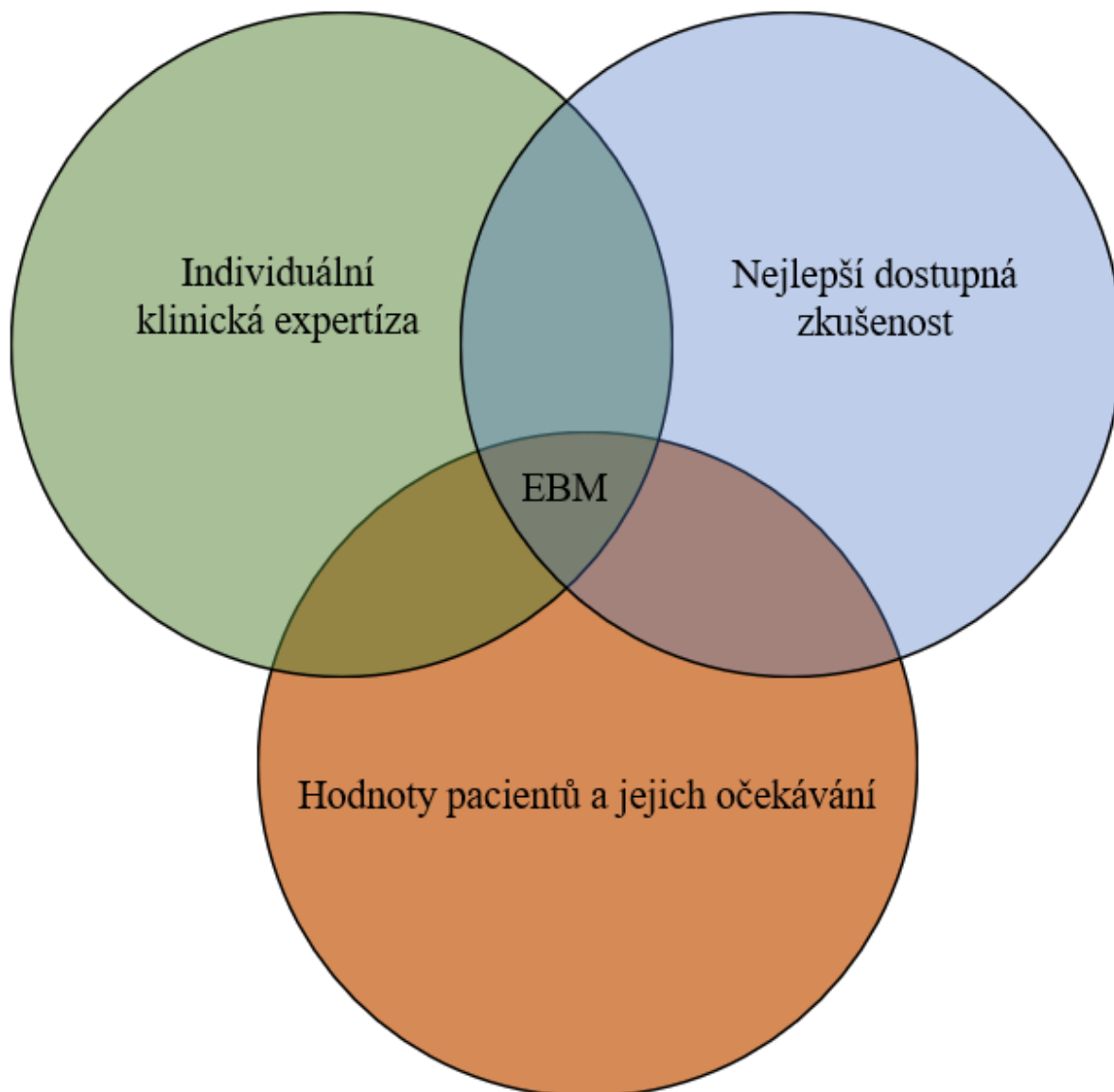
Systematické přehledy a meta-analýzy jsou subkategorií tzv. přehledů (z angl. reviews), jedná se o studie observačního typu [47–49]. Systematický přehled je integrativní typ přehledu literatury, shrnuje a upřesňuje výsledky a poznatky z určitého množství výzkumných materiálů (studií), jež se zabývají jedním specifickým tématem. Jeho hodnota spočívá zejména ve zpracování literatury, která se mnohdy může jevit jako značně nepřehledná. Meta-analýza na systematický přehled navazuje, je jeho možným výstupem. Pomocí analýzy dat v jednotlivých studiích si klade za cíl zhodnotit obsah daných studií po kvalitativní stránce a z extrahovaných dat aktivně vytvářet nové výsledky. Součástí meta-analýzy je systematický přehled, který přesně stanovenými a definovanými metodami vyhledává a selektuje literaturu, hodnotí metodologické zkresení jednotlivých citací, extrahuje jejich data a ty následně vyhodnocuje a porovnává. Ovšem ne každý systematický přehled obsahuje meta-analýzu – ta může, ale nemusí na systematický přehled navazovat. [47–52]

Největší výhodou meta-analýz je možnost zpracovávání dat z většího množství literatury a rovněž možnost poskytnutí přesnějších informací a výsledků jednotlivých specifických problémů, na které se autor meta-analýzy zaměřuje [50, 53–56]. Samotné výsledky jednotlivých studií nemusí a většinou ani nejsou tak přesné jako samotná meta-analýza, neboť je nutné zvažovat další faktory ovlivňující jejich výsledky, ať už je jedná o specifické proměnné přímo ve vedení studie, demografické dispozice účastníků či autorovy zkušenosti (např. s léčbou samotnou). Meta-analýza je schopna poskytnout dva druhy výsledných poznatků. Tím prvním jsou poznatky, které jsou generované primárními studiemi, analýza tedy neprodukuje nové či přesnější výsledky. Naopak do druhé skupiny řadíme takové poznatky, které jsou originálními produkty daného statistického zpracování. Vznikají jako následek specifické variability, která se z jednotlivých studií agreguje – tímto typem je i předkládána práce. [50, 51, 53, 57]

Impulsem pro tvorbu tvorby meta-analýz byla historická tendence k tzv. „informační explozi“, zejména v době 2. poloviny 20. století [50, 51, 58]. Bylo dostupné enormní množství vědeckého materiálu, který byl ale často heterogenní a bylo komplikované z něj vytvořit kvalitativní shrnutí využitelné v klinické praxi. Pionýři v tvorbě meta-analýz byli Gene V. Glass a Mary L. Smith, kteří v roce 1979 [59] představili přehled výsledků analyzovaných studií v oblasti psychologie zabývajících se vztahem mezi úspěšností výuky u konkrétních studentů a velikostí třídy. Zmíněná meta-analýza ovšem nebyla jejich první publikací tohoto typu, o dva roky dříve společně publikovali velmi podobnou studii zabývajících se efektivitou psychoterapie [60]. Meta-analýzy primárně vznikly za účelem vytvoření efektivního nástroje sloužícího k analýze dostupných dat a publikování souhrnu výsledků jednotlivých studií [50, 56, 58]. I s ohledem na stále se zvyšující množství publikovaných vědeckých materiálů je čím dál tím složitější se v jednotlivých datech adekvátně orientovat. Meta-analýzy, systematické přehledy a přehledy literatury tento problém řeší, neboť se snaží výsledky mnoha studií souhrnně interpretovat v rámci jediné publikace [61]. Rozdílem mezi třemi zmíněnými typy vědeckých metod je fakt, že systematický přehled si klade za cíl získat veškerá data o daném problému pomocí jasně definovaných a systematických metod a tím tak odpovědět na specifickou otázku, tedy data interpretovat. Naopak tomu meta-analýzy využívají statistické analýzy dat několika

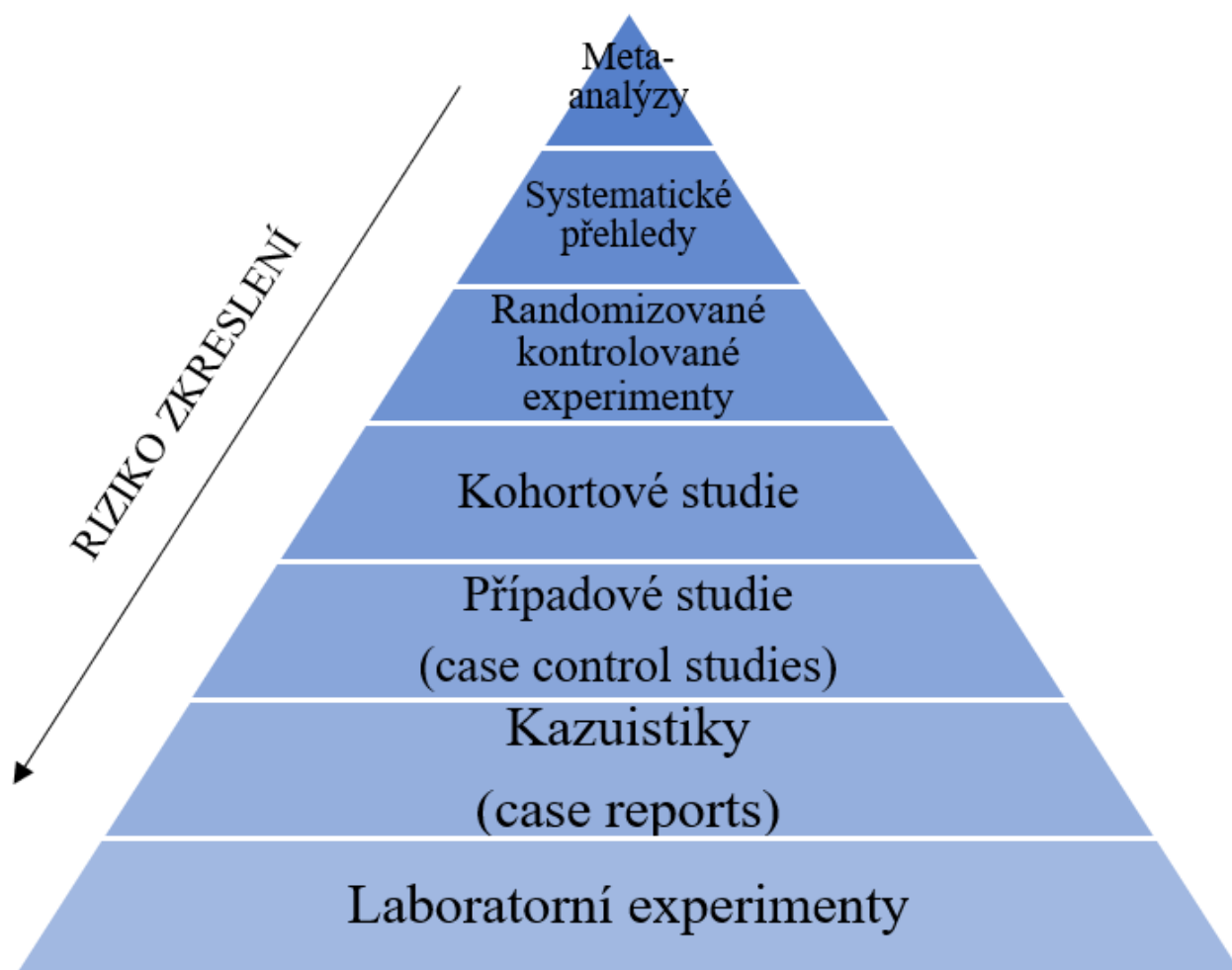
na sobě nezávislých studií a generují tak nové informace o dané problematice [52, 62]. Přehledy literatury strukturované metody (využívané systematickými přehledy) neobsahují, vyhledávání literatury nemá jasný postup a autor takového přehledu si často vybírá pouze část přístupného vědeckého materiálu pojednávajícím o dané problematice a samotný text obohacuje vlastními zkušenostmi [63–65]. Ačkoliv je níže v této práci věnována pozornost zejména meta-analýzám v medicíně, tato vědecká metoda je samozřejmě využívána i v nemedicínských oborech [66, 67].

V lékařských oborech spadají systematické přehledy a meta-analýzy do tzv. medicíny založené na důkazech (EBM; z angl. *Evidence Based Medicine*) [68]. EBM je souhrnem tří hodnot aplikovaných v medicínské praxi, jedná se o sjednocení jak samotné klinické profesionality, získaných dostupných zkušeností lékařů a odborníků v daném oboru, tak i preferencí a potřeb jednotlivých pacientů (obr. 1). Největší pokrok EBM zaznamenala v průběhu druhé poloviny 20. století, kdy se exponenciálně zvýšil počet akademické a publikační činnosti nejenom v oblasti zdravotnictví, ale ve vědě celkově. Postupně docházelo k tomu, že se lékaři nemuseli řídit pouze individuálními problémy pacientů, ale měli k dispozici stále se zvyšující počet odborných informací, jež jim mnohdy mohly pomoci v rozhodování o diagnostice, léčbě apod. díky sdíleným zkušenostem odborné veřejnosti. [68–70]



Obr. 1: Meta-analýza využívaná v medicíně je aplikována zejména v rámci tzv. *Evidence Based Medicine* (EBM), neboli medicíny založené na důkazech. Obrázek zobrazuje diagram, v němž je ilustrativně předvedeno propojení všech tří složek EBM. Převzato a upraveno; Masic et al. 2008 [57].

Kromě EBM je v medicíně znám antagonistický model tzv. personalizované medicíny, která se individuálně zaměřuje na specifické problémy jednotlivých pacientů [69]. Samotná medicínská praxe je kombinací jak EBM, tak i personalizované medicíny a rozumný balanc mezi nimi je klíčem k nejefektivnější léčbě a péči o nemocné. V praxi meta-analýzy mají význam zejména pro lékaře a akademickou obec, kteří správně data meta-analýz využijí ve prospěch pacientů, jimž se následně individuálně dle jejich dispozic věnují. Znamená to, že ke statisticky zpracované problematice přidají nezaměnitelné vlastní zkušenosti a zváží co nejadekvátnější léčbu pro každého pacienta zvlášť [69–73].



Obr. 2: Diagram ukazující možné vědecké výzkumy v souvislosti na jejich obsahové kvalitativní stránce. Převzato a upraveno; AB Haidich 2010 [54].

3.1.1 Definování problematiky

Jedním z nejdůležitějších kroků je definování problematiky, které se bude daná meta-analýza věnovat. Nejčastěji využívanou metodou je formát PICO(S). Jedná se o akronym, jehož jednotlivá písmena sdělují specifické klinické otázky, které poskytují jasnou organizaci samotné práce a individuálně specifikují data, jež jsou pro danou práci relevantní. [74–76] Písmeno P (z angl. *population*) zastupuje populaci, účastníky či pacienty. V této kategorii je detailněji specifikováno, jaké části pacientů/účastníků se bude daná práce věnovat (např. pohlaví, věk, národnost, aj.). Písmeno I (z angl. *intervention*) reprezentuje intervenci nebo indexový test. Do této skupiny jsou zařazovány například typy vyšetření, popřípadě typy léčby daného onemocnění či stanoviska, které budou detailněji rozebírány. Následující písmeno C (z angl. *comparison*) je zkratkou pro komparátor, tedy to, s čím se určitá skupina účastníků porovnává. O (z angl. *outcomes*) zahrnuje jednotlivé výsledky dané meta-analýzy. Dále je možné do klasického formátu PICO zahrnout i další kritérium, tedy S jako typ studie, se kterým se v daném systematickém přehledu a meta-analýze pracuje. Příkladem mohou být randomizované studie. [74–77]

3.1.2 Fáze vyhledávání a selekce literatury

Vyhledávání literatury zabírající se daným tématem se obecně rozděluje do tří fází. Cílem tohoto kroku tvorby meta-analýz je identifikování co největšího množství literatury pojednávající o zkoumané problematice.

Do první fáze řadíme vyhledávání materiálů na hlavních serverech a databázích, jako jsou PubMed (MEDLINE), Cochrane, EMBASE aj. Specifické databáze se samozřejmě liší dle jednotlivých oborů, ve kterých se meta-analýzy vytvářejí). Dále se určí jednotlivé vyhledávací výrazy, podle kterých samotné vyhledávání proběhne [49, 54, 78]. V rámci druhé fáze vyhledávání se ve výše zmíněných databázích zadávají právě taková klíčová slova, dle nichž se vyhodnotí nejvhodnější studie zabývající se daným tématem. Zároveň jsou vyhledávací výrazy většinou různými způsoby obměňovány, aby se docílilo získání co obsáhlejšího množství literatury [51, 53, 58]. Součástí třetí fáze je rozšířené vyhledávání. Tento druh vyhledávání představuje identifikaci i tzv. šedé literatury, tedy např. materiály a vědecké zprávy publikované v rámci konferencí, disertační práce, knihy apod. [78].

Selekce literatury je neméně důležitá a je nutné, aby byly jednotlivé kroky selekce zpětně dohledatelné a ověřitelné. Stanovují se tzv. eligibility criteria, tedy kritéria, jež jednotlivé studie musí splňovat, aby mohly být do samotné výsledné meta-analýzy zařazeny. Příkladem takových kritérií může být například rok publikace dané studie, počet účastníků, jež byli do studie zařazeni, diagnostické či intervenční metody, délka follow-upu apod. V první řadě se studie selektují na základě jejich názvu, datu publikování a abstraktu, dále je nutné si zbylé citace přečíst a podrobit je stanoveným kritériím. [47, 49–51]

3.1.3 Metodologická kvalita studií

Každá studie, která splňuje stanovená kritéria a je tedy zařazena do finální analýzy musí být podrobena kontrole její metodologické kvality, kdy se zjišťuje tzv. riziko zkreslení [79]. Toto riziko zkreslení pojednává o možné heterogenitě dat v jednotlivých studiích. Typicky se hodnotí vybraná populace (zda všichni účastníci všech studií pocházejí z té samé skupiny populace), diagnostické metody (zda byli všichni účastníci podrobeni stejnému vyšetření) atd.

Metodologická kvalita studií se v systematických přehledech a meta-analýzách hodnotí podle několika nástrojů, jako příklad si můžeme uvést strukturované metody The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) [80], která slouží k hodnocení nerandomizovaných kohortových studií či kazuistik, či nástroje pod obecným názvem Cochrane Risk of Bias Tool. Mezi ně patří jmenovitě např. RoB 2 tool, nástroj specializující se na hodnocení zkreslení v rámci randomizovaných studií, ROB ME jakožto pilotní verze pro chybějící fakta v rámci vědeckých materiálů; aj. [81, 82]. Pro ohodnocení metodologické kvality prací zaměřujících se na přesnost diagnostických testů slouží nástroj QUADAS [83] (Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies) [78, 84].

3.1.4 Vytváření matice (extrakce) dat

Při extrakci dat se nejčastěji používá strukturovaná metoda, dle které je kolektován jasně stanovený typ dat. V tom nejobecnějším slova smyslu se jedná o demografickou charakteristiku účastníků analyzovaných studií (jejich pohlaví, věk atd.), výsledek léčby, mortalita/morbidita, délka follow-upu apod. V extrakci dat nesmí chybět specifikace designu analyzovaných studií, tedy zda jsou prospektivního, retrospektivního či jiného charakteru. Tato data nám poskytují nepostradatelné informace o daných vědeckých výzkumech. [50, 55]

3.1.5 Agregace a zpracování dat

Po fázi extrahování relevantních dat nastává fáze samotné práce s těmito daty a kalkulování velikostí účinků jednotlivých studií, generují se vlastní výsledky. Využívá se dvou modelů, dle kterých lze velikost účinku spočítat. Prvním modelem je tzv. nestandardizovaný rozdíl (z angl. *raw (unstandardized) mean difference*), jehož označením je písmeno D. Tento model lze aplikovat v případě, že studie zahrnuté v meta-analýze využívají identickou veličinu. Jako příklad je uvedeno měření krevního tlaku, který se internacionálně měří v hodnotách *mmHg*. Je tedy velmi malá pravděpodobnost, že by autor meta-analýzy našel v různých studiích různé veličiny pro krevní tlak. V některých případech se ale autoři potýkají se skutečností, že analyzované studie reprezentují výsledky v různých veličinách, každá tedy své výsledky interpretuje odlišně. V tomto případě se aplikuje tzv. standardizovaný rozdíl (z angl. *standardized mean difference*), jenž se označuje jako *d* a *g*. Často se tento model využívá v sociálních vědách, kde veličiny či hodnoty jednotlivých dat nejsou exaktně stanovené. [50, 56, 85]

Zpracování jednotlivých výsledků může probíhat na základě dvou typů velikostí účinků samotných studií. Prvním typem je model fixních efektů, který předpokládá, že všechny studie v meta-analýze zařazené mají identické velikosti účinků. Pokud tomu tak není a některé studie se velikostmi účinků liší, aplikuje se termín *sampling error* – do češtiny překládán jako „chyba způsobená výběrem vzorku“ [86]. Jednoduše řečeno se tedy předpokládá, že dané studie obsahují chybný výsledek. Druhým typem je model nahodilých efektů, jenž předpokládá, že se velikosti účinku v jednotlivých studiích liší. K tomu je důležité zmínit, že model nahodilých efektů nepřirážuje velikosti studie tak velký význam, jako tomu je u modelu fixních efektů. Myslí se tím fenomén, kdy studie většího rozsahu (více pacientů, delší doba sledování aj.) mají u modelu fixních efektů automaticky i vyšší velikost účinku. Znamená to, že studie menšího rozsahu v tomto modelu nemohou mít tak výrazný vliv na sumární výsledek v porovnání se studii většími. U modelu nahodilých efektů tomu tak ale není, vliv větších studií se snižuje a menších studií naopak zvyšuje, což může napomoci k větší diverzitě výsledků a snížení publikačního zkreslení. [50, 51]

Provádí se agregace hodnot účinku z jednotlivých studií za cílem získání průměrného efektu/účinku. Nepoužívá se ovšem klasický aritmetický průměr, neboť by snadno mohlo dojít ke zkreslení. Aritmetický průměr totiž nezohledňuje velikost jednotlivých studií, všem dává stejnou váhu. Obvykle se tedy používá tzv. vážený průměr, jenž tento faktor zohledňuje. Větší studie v něm tedy ovlivní celkový výpočet silněji v porovnání se studii menšími. [51, 85]

Vzorec vyjadřující vážený průměr je znázorněn níže. Pro jeho výpočet potřebujeme dva druhy hodnot. Jednak to jsou hodnoty, jejichž průměr máme za cíl spočítat, jednak ale také jejich samotné váhy, které se navzájem liší. Pokud by se nelišily, výsledek váženého průměru a aritmetického průměru by byl identický. [50, 85]

$$\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^n w_i x_i}{\sum_{i=1}^n w_i}$$

X v tomto případě označuje dané hodnoty, n celkový počet. w vyjadřuje jednotlivé váhy daných hodnot. Pokud bychom příklad chtěli rozepsat, vzorec by vypadal následovně:

$$\bar{x} = \frac{w_1 x_1 + w_2 x_2 + w_3 x_3 + \dots + w_n x_n}{w_1 + w_2 + w_3 + \dots + w_n}$$

3.1.6 Analýza citlivosti

V případě heterogenity výsledků je nutné zmínit příčiny, proč k takovému stavu došlo. Zkoumají se dané proměnné, jež ovlivňují velikosti účinků. Zjišťuje se, jestli jsou získané výsledky aplikovatelné na pouze specifickou skupinu studií, nebo na naprosto všechny studie. Cílem analýzy citlivosti je potvrdit fakt, že jednotlivé výsledky meta-analýzy jsou nezávislé na určitých podmínkách analyzovaných studií. Používají se matematické modely nebo předpoklady o působení různých moderujících veličin. [50, 51, 87, 88]

3.1.7 Prezentace

Tato fáze tvorby meta-analýzy je důležitá zejména pro korektní vykazování jednotlivých výsledků nejenom dané studie, ale také systematických přehledů. Výběr kreditní a obsahově relevantní literatury by správně měl mít (a nejčastěji také má) formu tzv. vývojového diagramu [89–91]. Jednotlivé informace o aplikovaných studiích by měly být shrnuty v tabulce, rovněž i s popisem jednotlivých dat. Veškerá rozhodnutí, která byla provedena o zahrnutí či nezahrnutí studie/studií do vlastní meta-analýzy, by měla být rovněž známa. Jak již bylo zmíněno výše, pokud dojde ke kontrole finálních vyselektovaných studií pomocí specifické metody, která je individuální pro dané typy studií (randomizované, prospektivní, retrospektivní atd., jako např. metody Rob Tools, QUADAS aj.), je zapotřebí zveřejnit i jednotlivá kritéria, která byla touto metodou vyhodnocena. [48, 51, 53, 55, 92]

Nejfrekventovaněji používanou formou grafického znázornění výsledků meta-analýz jsou tzv. forest-grafy (forest-plots), také do češtiny překládané jako lesní grafy) [49–51, 55]. Tento graf je schopen názorně interpretovat jednotlivé hodnoty efektů účinku a intervaly spolehlivosti pro dané studie. Typicky se uvádí i tzv. p-hodnota (p-value), která vyjadřuje určitou míru pravděpodobnosti, že ke sledovanému rozdílu mohlo dojít náhodně a zároveň tak zhodnocuje statistickou signifikanci jednotlivých výsledků. Čím nižší je tedy p-hodnota, tím větší je významnost rozdílu ve statistickém slova smyslu. [50, 51, 78]

3.1.8 Publikační zkreslení

Problémem, se kterým se obecně autoři meta-analýz potýkají, je tzv. *publication bias*, neboli publikační zkreslení. Pokud se v rámci selekce relevantní literatury pracuje se studii obsahující chybný nebo zkreslený výsledek, samotné výsledky meta-analýzy jsou rovněž chybné. Často se pro tento proces využívá fráze „*garbage in, garbage out*“, tedy v překladu „odpad dovnitř, odpad ven“ [49, 55, 93]. Studie s vyššími velikostmi účinků jsou častěji publikovány než ty, které prezentují velikosti účinků menšího rozsahu. Objevuje se tedy poměrně běžný fenomén, že studie vykazující signifikantnější výsledky jsou publikované častěji a dochází tak k celkovému publikačnímu zkreslení. [50, 51, 91–93]

Dalším nedostatkem, se kterým se mohou meta-analýzy potýkat, je chybějící množství relevantních studií v rámci vyhledávání literatury nebo nedostačující prostředky k jejich identifikaci. Ačkoliv je v současné době dostupné obrovské množství internetových databází, objem vyhledávané literatury je limitovaný. Příkladem může být jazyková stránka studií, kdy autoři meta-analýz často nejsou schopni překládat studie z mnoha světových jazyků. Spousta vědeckého materiálu případně není publikována na volně dostupné internetové síti a je proto velice těžce dohledatelná. [50, 51, 91, 93, 94]

V předkládané práci byly veškeré zmíněné požadavky sledovány a plněny.

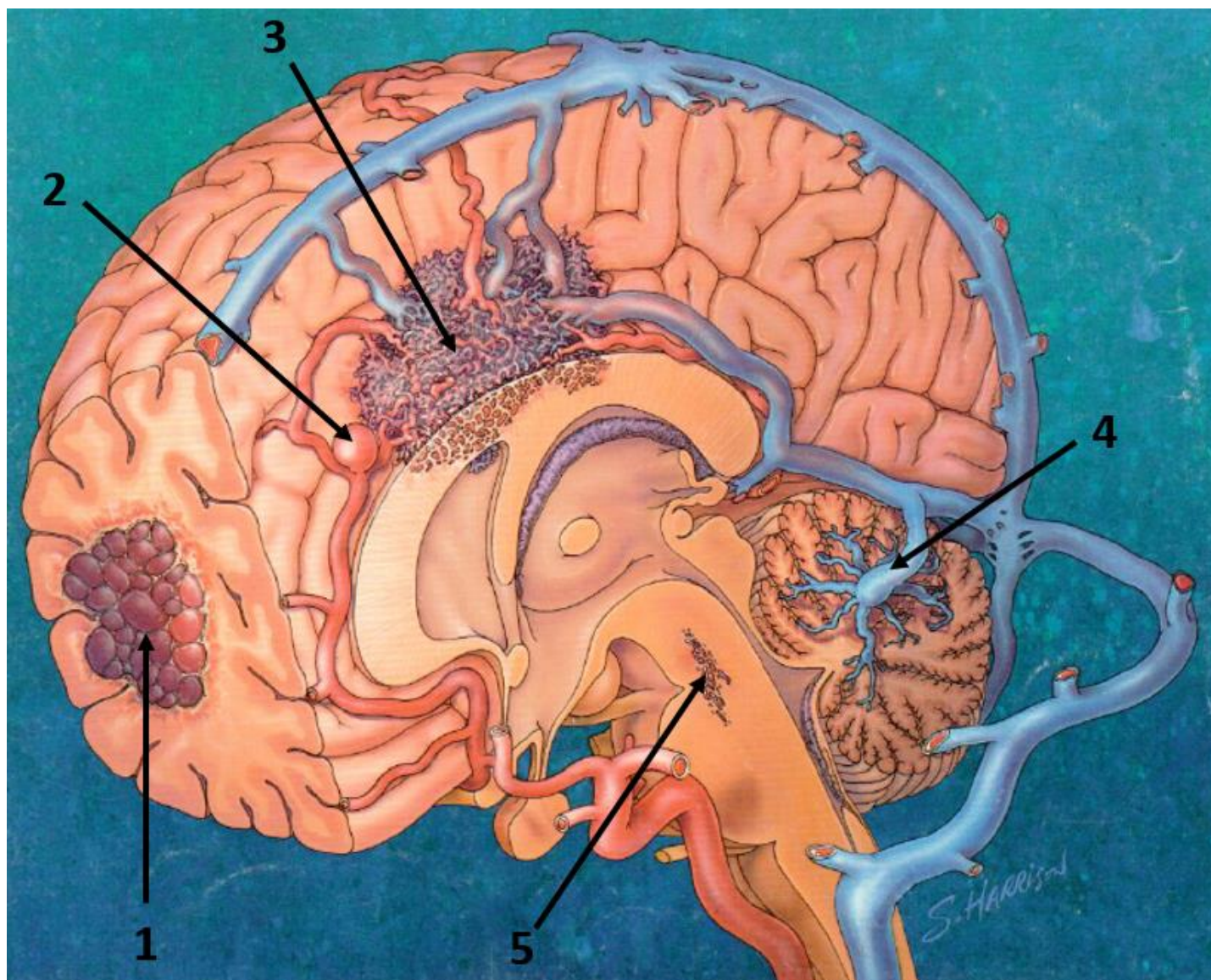
3.2 Kavernózní malformace

3.2.1 Historie a klasifikace

Zcela první popis kavernózní malformace Josefem Planckem je datován do roku 1776, přičemž toto označení bylo poměrně obecné a zahrnovalo mnoho rozdílných etiologií [95]. Až Karel Rokytanský v roce 1844 publikoval detailnější popis kavernózní malformace ve svém známém díle *Příručka všeobecné patologické anatomie* [96]. O deset let později byla poprvé popsána mozková kavernózní malformace jedním z nejproslavenějších anatomů 19. století Hubertem von Luschka [97]. Na přelomu 19. a 20. století byly popsány první chirurgické resekce těchto vaskulárních abnormalit v mozku včetně prvních kazuistik popisujících multiplicitní výskyt CCM [98, 99]. Nakonec v roce 1966 William McCormick publikoval dosud globálně nejznámější klasifikaci vaskulárních malformací, v které CM reprezentují jednu jejich subkategorii, společně s teleangiektáziemi, varixy a arteriovenózními malformacemi (AVM) [2]. Díky novým poznatkům v oblasti patogenezi samotného onemocnění a inovacím v zobrazovacích metodách byla v roce 2018 zveřejněná aktualizovaná ISSVA klasifikace (*International Society for the Study of Vascular Anomalies*), která CM definuje jako „venózní malformace s pomalým krevním průtokem“ [100].

3.2.2 Epidemiologie

CM zastupují přibližně 10–15 % veškerých vaskulárních malformací CNS, kdy frekventovaněji se vyskytujícím cévním onemocněním jsou pouze vývojové venózní anomálie (DVA) [101]. Průměrný výskyt CM v celkové populaci je udáván mezi 0,16–0,9 %, ale tato hodnota není zcela přesná vzhledem k poměrně značnému množství asymptomatických pacientů, kteří nejsou diagnostikováni [5, 102, 103]. CM se v některých případech vyskytují (přibližně u 8–33 % pacientů [104]) společně s DVA, zejména u pacientů s CCM v zadní jámě lební. Podle dosavadních výzkumů ale nebyly prokázány signifikantně rozdílné klinické manifestace u pacientů pouze s CM a u pacientů s kombinací CM-DVA, ať už s porovnáním demografických faktorů, lokalitou onemocnění, velikostí samotné malformace, multiplicitu, či historií a případné frekvenci symptomatické hemoragie [104–108].



Obr. 3: Obrázek vystihující několik příkladů vaskulárních malformací mozku. Zcela nalevo v lobární oblasti vidíme CM (1), dále směrem doprava aneurysma (2), AVM zasahující do kalózního tělesa (3), venózní malformaci v oblasti zadní jámy lební (4) a teleangiektázi v oblasti pontu (5). Ilustraci, která byla publikována v odborném časopise BNI v roce 1987 (vol.3, no.3.), vytvořil Steven J. Harrison. Převzato a upraveno.

3.2.3 Etiologie a patogeneze

CM se řadí do geneticky podmíněných vaskulárních malformací, u nichž se vyskytují jak sporadické, tak familiární formy. U forem sporadických převažuje výskyt jedné CM, naopak u forem familiárních převažuje multiplicitní výskyt CM (z 90 % se multiplicitní nálezy diagnostikují v familiárních případech, pouze 12–20 % v případech sporadických) [109–111]. Doposud jsou identifikovány tři geny, jejichž mutace kavernózní malformace způsobují: CCM1 (KRIT1), CCM2 (Malcaverin, MGC4607 nebo OSM) a CCM3 (PDCD10) [5, 6, 110, 112, 113]. Velikost CM je poměrně proměnlivá, typicky se ale pohybuje od 0,01–1,7 cm [30, 114]. Velice ojediněle jsou zaznamenávány tzv. gigantické CM dosahující velikosti až 6 cm [5, 115].

Samotná mutace je zodpovědná za pozastavení tvorby jednoho z postižených proteinů (KRIT1, Malcaverin, nebo PDCD10) kódovaných zmíněnými geny. Zkrácení proteinu KRIT1 vede k poruše signalizace Rho-GTPázy, tedy k její abnormální aktivitě, což následně vyúsťuje v zeslabení buněčných spojů a zvyšování permeability stěny cév [109, 110, 116–118]. Ovlivňuje se tak celkový vývoj mozkové vaskulatury, kdy v postižených místech s nekompletní produkcí daného proteinu dochází i k disturbanci migrace endoteliálních buněk, dále se projevující na formaci sousedících astrocytů, pericytů či extracelulární matrix. U CM je funkce tohoto celulárního systému vlivem zmíněných genetických faktorů narušena, dochází k netypické tvorbě cévní stěny, a tak i zrodu samotné malformace [119, 120]. Bohužel je ale informací ohledně patogeneze a patofyziologie tohoto onemocnění stále nedostatečné množství, proto jsou tato témata stále předmětem recentního výzkumu.

Morfologicky jsou CM tvořeny abnormálně dilatovanými cévami s přítomností expandovaných endoteliálních kanálů – kaverny, odkud vzniká i samotný název onemocnění. Ty jsou dále obkloповány velmi tenkou basální membránou, přičemž výsledná struktura CM vyúsťuje ve zvýšenou fragilitu cévních stěn, které jsou dále více náchylné k praskání, a tak i následnému krvácení. V mozku jsou CM typicky obkloповány gliálními buňkami, samotná neurální tkáň do samotné léze nezasahuje. Další charakteristickým znakem je tzv. hemosiderinový prsten (*hemosiderin ring*), tj. akumulace hemosiderinu jakožto zásobní formy železa vznikající agregací molekul feritinu v případech abnormálně zvýšené koncentrace železa v organismu. Ze stran CM tento jev vzniká na podkladě drobných úniků krve z buněk tvořících hranici malformace [121–123].

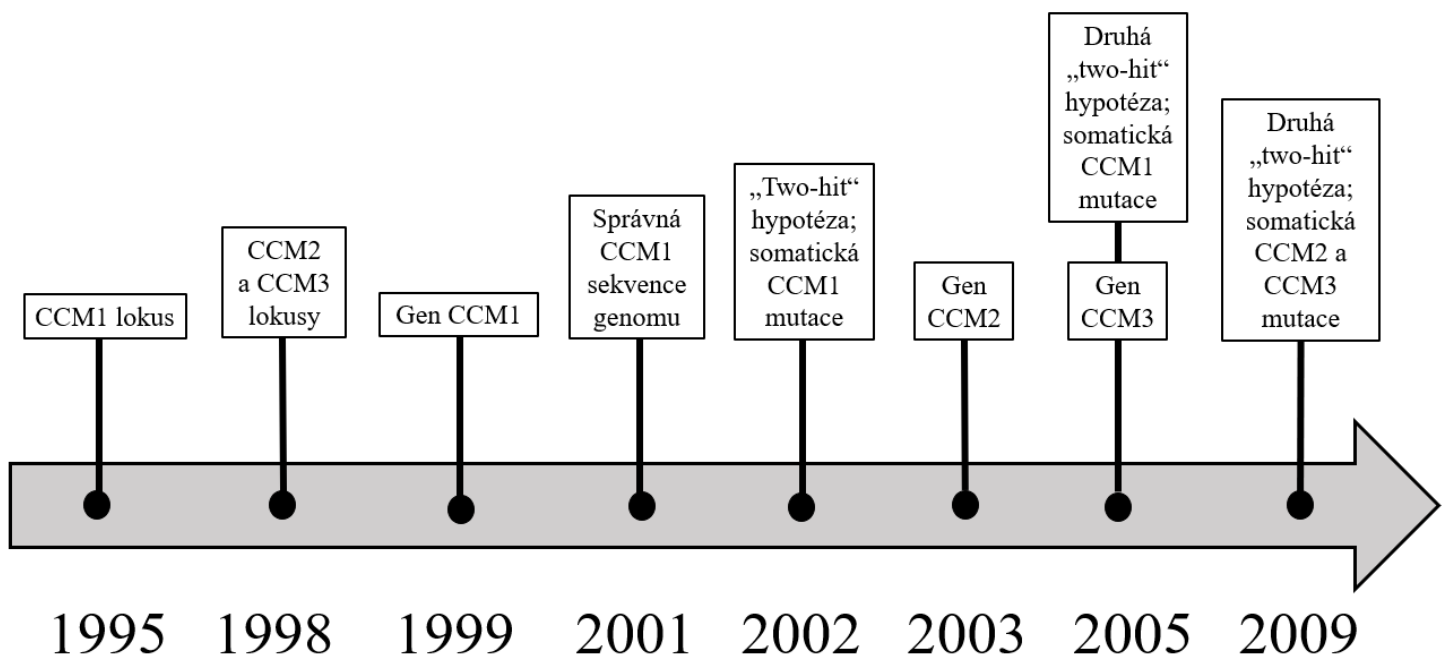
3.2.4 Molekulární genetika CCM

Jak již bylo zmíněno, existují dvě formy CCM. Tou první je forma sporadická, jež se u pacientů nezapřičiňuje inherentnímu faktoru, ale faktoru získanému bez přímé souvislosti s rodinnou genetickou predispozicí [5, 6, 124–126]. U sporadické formy mluvíme o mutacích somatických, naopak u inherentní formy o tzv. germline mutacích [109, 127–130], přičemž familiární forma CCM je popsána jakožto autosomálně dominantní onemocnění s neúplnou penetrací [20, 113, 131, 132]. Příčinou jejího vzniku je mutace v jednom ze tří genů, které se vyskytují (1) u CCM1 na 7q, (2) u CCM2 na 7p a (3) CCM3 na 3p chromozomu (obr. 5) [5, 6, 133–135]. CCM geny kódují tři proteiny: KRIT1, Malcaverin a PCDCD10, jež jsou důležité primárně pro správnou angiogenezi, regulaci intercelulárních spojů a apoptické procesy (tab. 1) [136–143]. CCM proteiny tvoří trimetrický komplex, přičemž jejich jednotlivé části jsou schopny samy o sobě interagovat s množstvím cytoskeletálních a signalizujících molekul. Z tohoto důvodu je možné zaznamenat vzájemně unikátní proteinové interakce [142–146].

Pravděpodobně první oficiální zmínka o familiární formě CM se datuje do roku 1928, kdy německý patolog H. Kufs [147] popsal otce s dcerou mající multiplicitní nález CM. Detailnější genetické faktory mohly být zkoumány až později, v roce 1982 [148] proběhl první pokus o zmapování genu CCM, ačkoliv byl ve finále neúspěšný. První ze tří dosud známých genů CCM byl zmapován CCM1, a to v roce 1994 [149]. Podle současných poznatků se ale spekuluje nad existencí dalších genů, jejichž mutace by byly zodpovědné za vývoj endoteliální dysfunkce ve vaskulárním systému, zejména tedy na pomezí žilního řečiště, a vyúsťovat tak v patogenezi CM. Recentní výzkum z roku 2018 se snažil zmíněnou problematiku objasnit pomocí genotypizace celkem 122 pacientů majících multiplicitní nález CM s předpokladem přítomnosti familiární formy CM [150]. U valné většiny byla inherentní forma onemocnění prokázána na podkladě mutací v jednom ze tří popsaných genů, ovšem u přibližně 5–15 % pacientů autoři neidentifikovali ani jeden z dosud popsaných tří genů CCM. Porovnatelnou hodnotu publikovali Zafar et al., autoři obdobné publikace [132]. Na základě těchto poznatků se tedy předpokládá přítomnost dosud nepopsaných mutací v genech jiných než CCM1, CCM2 a CCM3. Ačkoliv doposud neexistuje zřetelný výzkum, který by je byl schopen identifikovat, poznání o genetických aspektech tohoto onemocnění se rozvíjí a prospektivně by mohlo sdělit více.

CCM geny kódují tři proteiny: KRIT1, Malcaverin a PCDCD10, jež jsou důležité primárně pro správnou angiogenezi, regulaci intercelulárních spojů a apoptické procesy (tab. 1) [136–143]. CCM proteiny tvoří trimetrický komplex, přičemž jejich jednotlivé části jsou schopny samy o sobě interagovat s množstvím cytoskeletálních a signalizujících molekul. Z tohoto důvodu je možné zaznamenat vzájemně unikátní proteinové interakce [142–146].

Předpokládá se, že geneze CCM funguje na principu tzv. „two-hit“ mechanismu popsaným Alfredem Knudsonem [151] v roce 1996 (obr. 4). Tento mechanismus je založen na předpokladu nutné přítomnosti bialelické germline a somatické mutace v jednom z (dosud popsaných) CCM genů [152-154]. Znamená to, že u kongenitálních forem onemocnění musí dojít k mutaci obou kopií konkrétního genu, aby k finálnímu rozvoji onemocnění mohlo dojít. Jednak tento mechanismus naznačuje skutečnost, že by inherentní forma CM byla výsledkem bialelického germline a somatického mutagenního působení, ale také tvrdí, že sporadická forma CM by mohla být výsledkem dvou na sobě nezávislých bialelických somatických mutací v genech CCM, jež se vyskytují ve stejné buňce [154, 155]. Další studie zkoumající tuto hypotézu potvrdily přítomnost bialelických germline a somatických mutací nejenom v CCM1, ale rovněž v genech CCM2 a CCM3 u familiárních forem tohoto onemocnění [134, 153, 156, 157]. Recentní výzkumy se na tento mechanismus zaměřují i u sporadických forem, kdy jednotlivé somatické mutace již byly v několika studiích [153, 154, 158] identifikovány v endoteliálních buňkách tkáně CCM, jakožto primární oblastí patogeneze CCM [120, 154, 159].



Obr. 4: Historie mapování genů způsobujících cerebrální kavernózní malformace. Převzato a upraveno; Choquet et al. 2018 [160].

Název lokusu	Gen	Místo lokusu na chromozomu	Protein	Funkce
CCM1	KRIT1	7q21–q22	Krev interaction trapped protein 1/CCM1 protein	regulace formace krevních prostor
				angiogeneze
				inhibice endoteliálních buněk
				apoptóza
CCM2	CCM2	7p15–p13	Malcaverin/ CCM2 protein	regulace formace krevních prostor, integrita
				stabilizace endoteliálních celulárních spojů
CCM3	PDCD10	3q25.2–q27	Programmed cell death protein 10/CCM3 protein/TF-1 cell apoptosis-related protein 15	stimulace buněčné proliferace
				regulace apoptózy
				zvyšování aktivity mitogen-aktivované proteinové kinázy a STK26
				funkce v KDR/VEGFR2 signalizaci
				regulace kardiovaskulárního vývoje
				angiogeneze
				vaskulogeneze
hematopoéza				

Tab. 1: Tabulka shrnující základ molekulární biologie dosud popsaných genů, proteinů a jejich funkcí. (STK26, serin/threonin kináza 26; KDR, lidský gen kódující VEGFR2; VEGFR2¹ = vaskulární receptor endoteliálního růstového faktoru 2 [vascular endothelial growth factor receptor 2][161–163]). Převzato a upraveno; [132, 137].

V rámci všech genů CCM je přítomna unikání variabilita. U pacientů, kteří mají obdobnou genetickou mutaci, mají vliv na formulaci konečné verze onemocnění i činitelé vnějšího prostředí, ať už se jedná o externí genetické nebo environmentální modifikátory [164–166]. Díky tomu i klinická prezentace jednotlivých pacientů není vždy stejná, přičemž k vyvolání onemocnění typicky stačí jediná mutace v jednom z popsaných genů, nejčastěji vedoucí k chybné délce proteinu, v ojedinělých případech i k jeho kompletní přestavbě. [127, 144, 146, 167]

¹ VEGF je signalizující protein patřící do podskupiny růstových faktorů. Produkován je buňkami, jejichž hlavní funkcí je stimulace tvorby krevních prostor, přičemž hlavní roli hraje zejména v procesech vaskulogeneze a angiogeneze. Na základě výzkumu cévních malformací CNS bylo prokázáno, že i v případě AVM dochází k hyperexpresi VEGF a tento fakt mimo jiné koreluje i s následnou tendencí ruptur těchto vaskulárních abnormalit.

3.2.4.1 CCM1 (KRIT 1)

CCM1/KRIT1 gen je zodpovědný za vznik CCM až u 50 % jedinců s familiární formou tohoto onemocnění, přičemž jedna specifická mutace genu CCM1 má za následek projev onemocnění až u 70 % jedinců hispánského původu [110, 116].

V úvodu kapitoly této práce věnující se genetice CCM bylo zmíněno, že první neúspěšný pokus o zmapování genu CCM1 byl proveden v roce 1982 [148]. Následně v roce 1994 autoři Kurth et al. [149] v jejich publikaci pomocí polymorfismu krátkých tandemových repetitivních sekvencí a analýzy vazeb dokázali poprvé v historii zmapovat gen CCM – konkrétně tedy gen CCM1. V téže době byl tento gen potvrzen u dvou rodin; první italsko-amerického a druhé mexicko-amerického původu [129]. Sahoo et al. [168] v roce 1999 ve své studii zaměřující se na gen CCM1 potvrdili, že tento gen kóduje protein interagující s Rap1A/Krev1 tumorovým supresorem spadajícím do skupiny RAS GTPáz, jež hraje fundamentální roli v procesu angiogeneze [169–172]. V roce 2001 byla autory Eerola et al. [173] správně určena sekvence genomu CCM1, skládajícího se z celkem 20 exonů a 3343 párů bází [174–176].

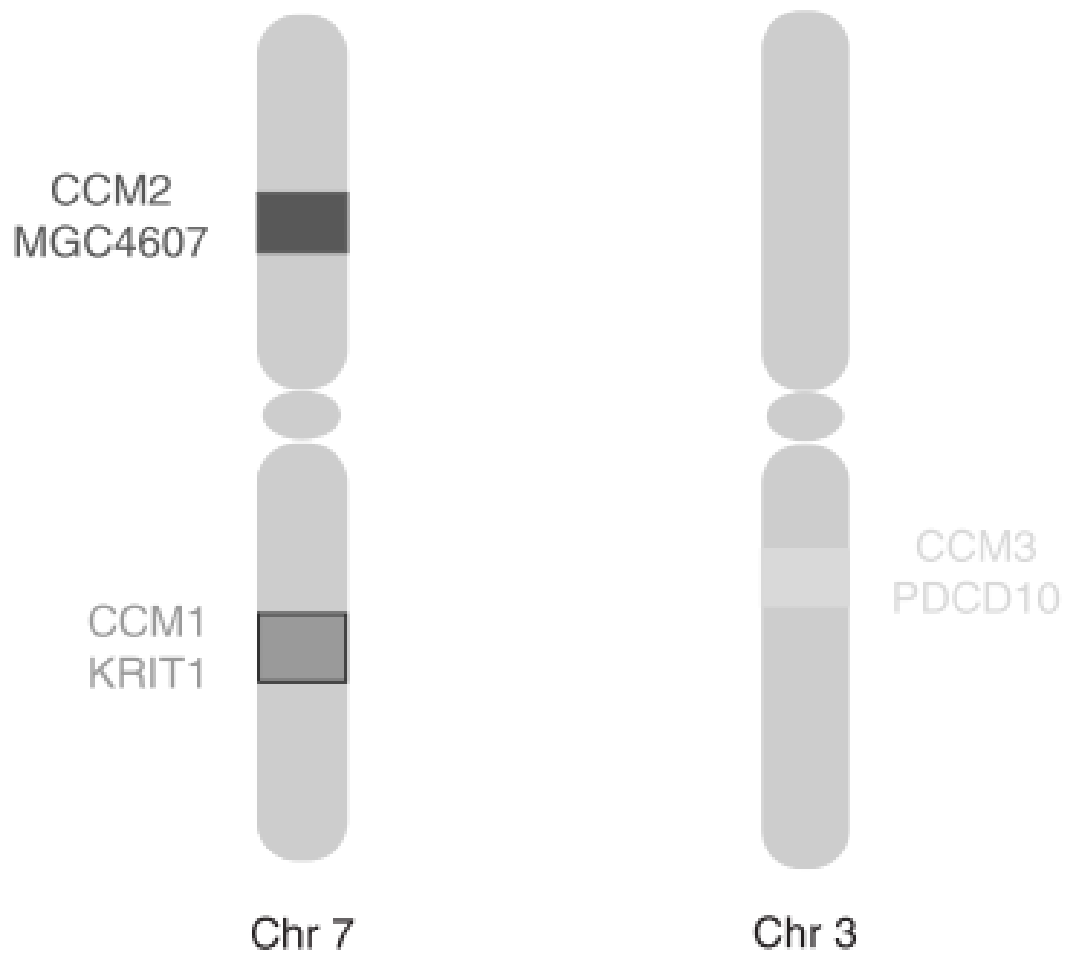
Do dnešní doby bylo identifikováno více jak 100 mutací genu CCM1 [8]. KRIT1 protein je z popsáných tří proteinů (KRIT1, Malcaverin, PDCD10) největší, celkem je složen z 736 aminokyselin [5, 177]. Zároveň samotný gen CCM1 je ze všech tří CCM genů nejčastěji podroben mutacím [178, 179]. V porovnání počtu nemocných s familiární formou onemocnění s ohledem na výskyt jednotlivých genů primárně vedou rodiny s potvrzeným CCM1, dále pak s CCM2 genem [8, 118, 180–183].

3.2.4.2 CCM2 (Malcaverin, MGC4607, OSM)

Výzkum zabývající se mutacemi genu CCM1 se dále vyvíjel a byly zkoumány možnosti výskytu familiárních CCM bez přímé souvislosti s mutací genu CCM1. Fakt, že byly v případě genu CCM1 iniciálně identifikovány rodiny hispánského původu, vynesl impuls pro zkoumání inherentní formy onemocnění i v rodinách nehispánského původu. Craig et al. v roce 1998 [128] zkoumali CCM lokusy tím způsobem, že zahrnuli do jejich studie celkem sedm nehispánských rodin bez vazby na lokus CCM1 a provedli hledání vazeb v celém jejich genomu – genotypizovali více než 300 lokusů vysoce polymorfních markerů, jež byly rozptýleny ve všech autozomech u členů těchto rodin. V této době byly prvně zmapovány i geny CCM2 a CCM3. Malcaverin/CCM2 protein obsahuje celkem 444 aminokyselin, jedná se tedy o druhý největší CCM protein [142, 146, 182].

3.2.4.3 CCM3 (PDCD 10)

Ačkoliv jednotlivé mutace v rámci CCM1, CCM2 a CCM3 mají identický histologický základ, bylo uvedeno, že nemocní s CCM3 (PDCD10) mají v porovnání s pacienty s mutací genů CCM1 nebo CCM2 ten nejzávažnější fenotyp a počátek symptomů se v jejich případě dostavuje nejrychleji [159, 180, 183]. Protein PDCD10 je ze všech CCM proteinů nejmenší [184, 185].



Obr. 5: Rozložení lokusů CCM1 a CCM2 na sedmém a lokalizace CCM3 na třetím chromozomu. Převzato; Ayrignac X., Tournier-Lasserve E. v knize *Cavernous Malformations of the Nervous System* 2011 [6].

3.2.5 Symptomatologie a lokalizace

Nejčastěji jsou diagnostikováni pacienti v druhé až páté dekádě života [137, 186], zaznamenány jsou však případy jak u dětí, v plodu, tak u seniorů [5, 6, 187], přičemž průměrný věk pacienta s prvotním symptomatickým projevem je přibližně 35 let [5, 6, 187, 188]. Prognóza u mladších pacientů je dle dosud publikované literatury ve srovnání s pacienty staršími horší, neboť právě u mladších osob je větší pravděpodobnost budoucí hemoragie, resp. rehemoragie s jejími následky [5, 6, 189–194]. Tento fenomén ovšem v roce 1991 nepotvrdili autoři Robinson et al. [195], když nenašli statisticky signifikantní rozdíl ve vztahu mezi věkem pacientů (skupiny pod a nad 40 let) a frekvencí zaznamenaných krvácení.

Přibližně 20–50 % pacientů s CCM zůstává asymptomatických a samotné onemocnění jim nijak nepoškozuje zdraví [3, 5, 109]. Mezi nejčastější klinické symptomy považujeme (1) epileptické záchvaty (50 %), (2) následky intracerebrální hemoragie (ICH, 25 %) a (3) non-hemoragické fokální neurologické deficity (NH-FND, 25 %) [4].

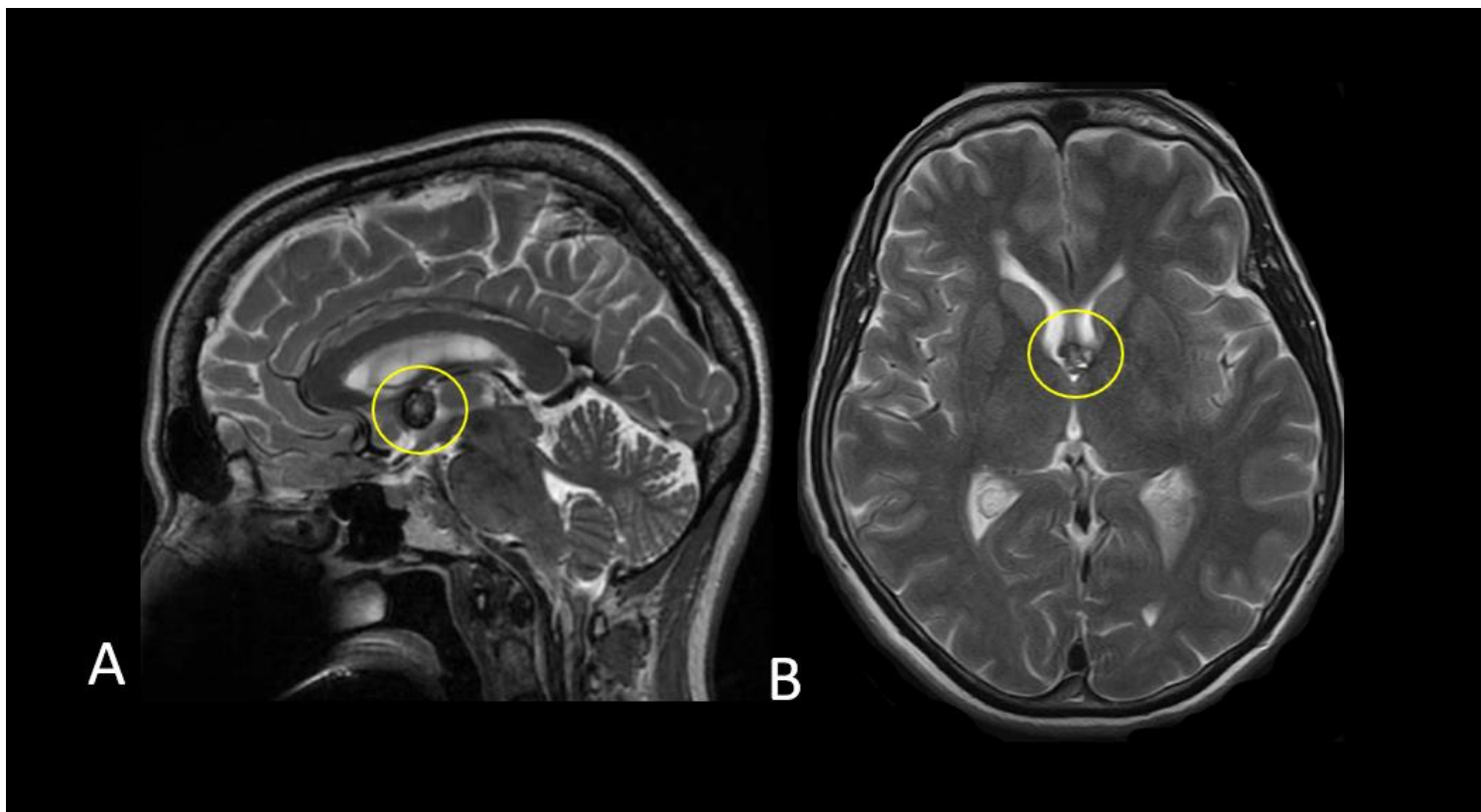
Lokalita	N.	Symptomy	N.	Hemoragie N. (%)
Cerebrální hemisféry	63	Epileptický záchvat	38	21 (55,3)
		Neurologický deficit	10	8 (80)
		Cefalea	15	13 (86,7)
Mozkový kmen	14	Neurologický deficit	14	12 (85,7)
Mozeček	8	Neurologický deficit	7	7 (100)
		Cefalea	1	0 (0)
Hlavové nervy (CN)	4	Neurologický deficit	4	1 (25)
Mícha	8	Neurologický deficit	8	6 (75)

Tab. 2: V retrospektivní studii od autorů Amin-Hanjani et al. z roku 1998 byl zveřejněn soubor popisující pacienty se symptomatickým nálezem CM (celkem 94 pacientů s 97 CM v rámci CNS), z nichž všichni podstoupili chirurgickou resekci malformace. Celkově se jednalo o 53 žen a 41 mužů s průměrným věkem 35,5 let. Pouze u 3 pacientů byla potvrzena familiární forma onemocnění, dohromady u nich bylo diagnostikováno 6 CM. Tabulka byla vložena díky vystihujícímu znázornění jednotlivých symptomů, které se u pacientů typicky vyskytují. Převzato a upraveno; Amin-Hanjani et al. 1998 [196].

V nedávno publikované meta-analýze [44] byla analyzována data přirozeného průběhu CCM u celkem 1620 pacientů, z nichž každý byl diagnostikován pouze s jedinou CCM. Polovina CCM byla lokalizována v hemisférách, 35 % v mozkovém kmeni, 8 % v bazálních gangliích nebo thalamu a zbylých 6 % v mozečku. Výsledky potvrdily tendenci, jež je uvedena v Tab. 2. U 86 % symptomatických pacientů s epileptickými záchvaty byly CCM lokalizovány v lobární oblasti a naopak 55 % pacientů vykazujících neurologické deficity byly CCM v mozkovém kmeni, přičemž podobnou tendenci uvedly i další zveřejněné soubory [44, 197].

Na otázku, zda se signifikantně liší přirozený průběh kongenitálních a získaných CM, odpověděla mimo jiné i retrospektivní studie od autorů Labauge et al. z roku 2000 [111] zaměřující se na familiární CM. Tato studie zahrnovala 40 pacientů s celkem 232 CM. 176 z nich bylo lokalizovaných supratentoriálně, 26 v mozkovém kmeni a 30 v mozečku. V 19 případech se CM prezentovaly symptomatickou hemoragií, ve 12 případech epileptickými záchvaty, 5 pacientů bylo diagnostikováno incidentálně a pouze 4 pacienti vykazovali FND. Podobné výsledky publikovali i Moriarity et al. [18] ve své prospektivní studii s tím rozdílem, že 68 pacientů s celkem 228 CM (CM byly v 77 případech lobárně, v 13 případech v bazálních gangliích nebo thalamu, 16 lézí bylo lokalizováno v mozkovém kmeni a pouze 5 v mozečku) prokazovalo v 44 případech bolesti hlavy, v pouze 9 případech hemoragii, 33 pacientů mělo epileptický záchvat, 31 FND a pouze jeden pacient byl diagnostikován incidentálně. Ačkoliv tedy porovnáváme sporadické a familiární formy onemocnění jako dvě odlišné etiologie, signifikantnější rozdíl v jejich symptomatologii nebyl zaznamenán ani v meta-analýze od autorů Taslimi et al. z roku 2019 [41].

Z 65–80 % se CCM vyskytují supratentoriálně, ve zbylých případech infratentoriálně (rovněž viz příklad v tab. 2) [5, 30]. Nejčastěji se tato cévní malformace v supratentoriální oblasti vyskytuje v temporálních a frontálních lalocích, naopak v infratentoriální oblasti jsou nejčastěji postiženými regiony pons a mozeček [19, 27, 198, 199]. Intraventrikulární CCM jsou poměrně vzácné, postihují pouze 2–10 % pacientů [5, 6, 200–203]. Diagnostikovány jsou rovněž nemocní s CCM lokalizovanými v subdurálních, subarachnoidních oblastech či vně kavernózního splavu [6, 204].



Obr. 6: CCM III. mozkové komory na MRI (T2-WI). A – sagitální B – axiální snímek. Databáze NCHK 1. LF UK a ÚVN Praha, data o pacientech zůstávají anonymní.

3.2.6 Diagnostika

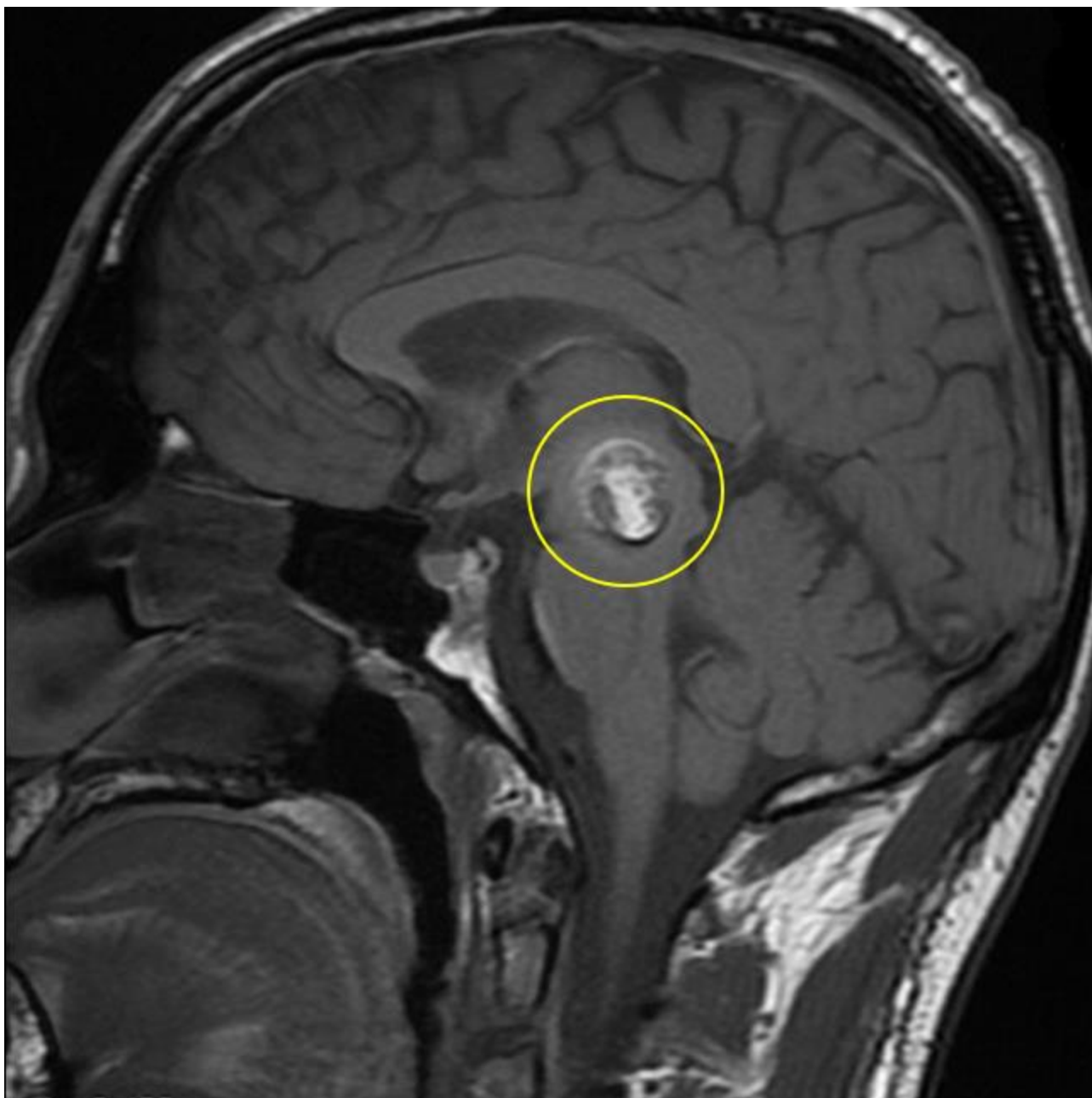
Před uvedením magnetické rezonance (MRI), za jejíž objev padly dvě Nobelovy ceny, do globální praxe bylo o CM naprosto minimální množství informací, neboť jak je popsáno detailněji níže, výpočetní tomografie (CT) a digitální subtrakční angiografie (DSA) jako diagnostické metody nejsou pro toto konkrétní onemocnění dostatečně senzitivní. CT je zobrazovací metodou první volby u symptomatických pacientů, v případě ruptury CM zobrazí asociované krvácení, které v minulosti bylo označováno jako „neznámé etiologie“ [5, 195]. Díky MRI se v posledních třiceti letech efektivita a přesnost diagnostiky tohoto onemocnění rapidně zlepšila, díky čemuž mohou být pacienti s CM včas léčeni, chirurgická i radiochirurgická intervence je jistější a samotné rozhodování o jednotlivých metodách léčby je automaticky i jasnější [205–208].

3.2.6.1 Magnetická rezonance (MRI)

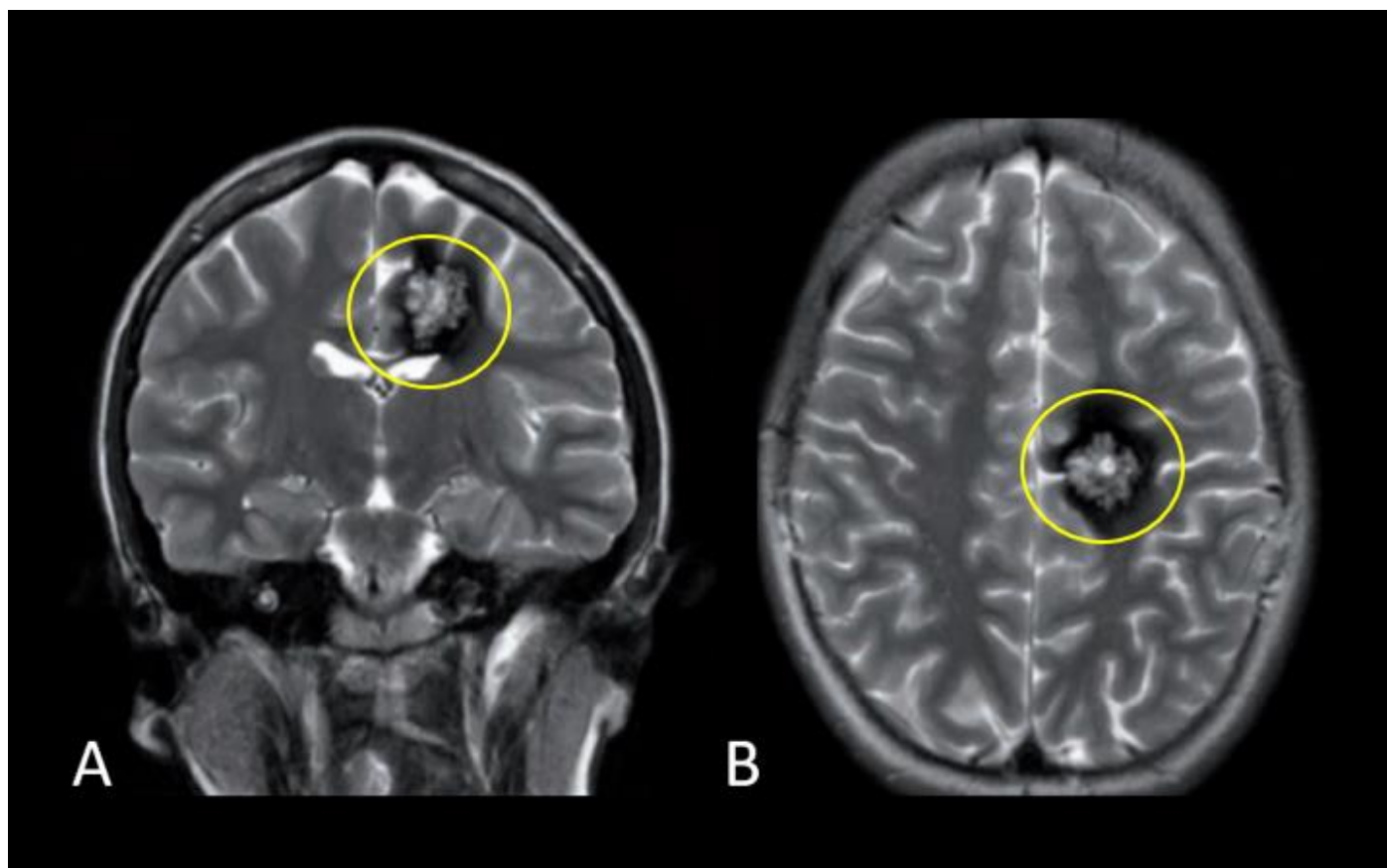
MRI je nejjednodušnější a nejefektivnější metoda zobrazení CM. V současné klinické praxi se využívají silná magnetická pole vykazující hodnotu až 3.0 tesla [6, 209]. S ohledem na specifické metody využití MRI k detekci CM je důležité se zmínit o spin-mřížkových (T1) a spin-spinových interakcích (T2). U T1-WI (T1-vážený snímek) jsou světle zobrazeny pouze lipidy (např. mozkomíšni mok (CSF) je na T1-WI zobrazen černě, protože neobsahuje lipidické složky). Naopak u T2-WI (T2-vážený snímek) jsou světle zobrazeny kromě lipidů i tekutiny obsahující vodu (v případě CSF by tedy na T2-WI byl zobrazen světle) a doba T2 je přibližně 2–10krát kratší než T1. [206, 210–213]

Zabramski et al. [103] klasifikovali a rozdělili CM do několika skupin s ohledem na jejich tvar a vzhled při diagnostickém zobrazení. Prvním typem jsou CM s tzv. subakutní hemoragií, tedy krvácením ne starším než 6 týdnů. Druhým typem jsou CM, jež jsou detekovatelné jak při T1, tak při T2 interakcích, přičemž mají typický tvar ostružiny („popcornu“). Třetím typem jsou CM s chronickou hemoragií (krvácení starší než 6 týdnů) detekovatelné při hypo- a izotenzních signálech MRI. Posledním, čtvrtým typem, jsou CM jevící se jako mikrohemoragie, jež na MRI snímcích připomínají „černé tečky“. [6, 15, 16, 212, 214]

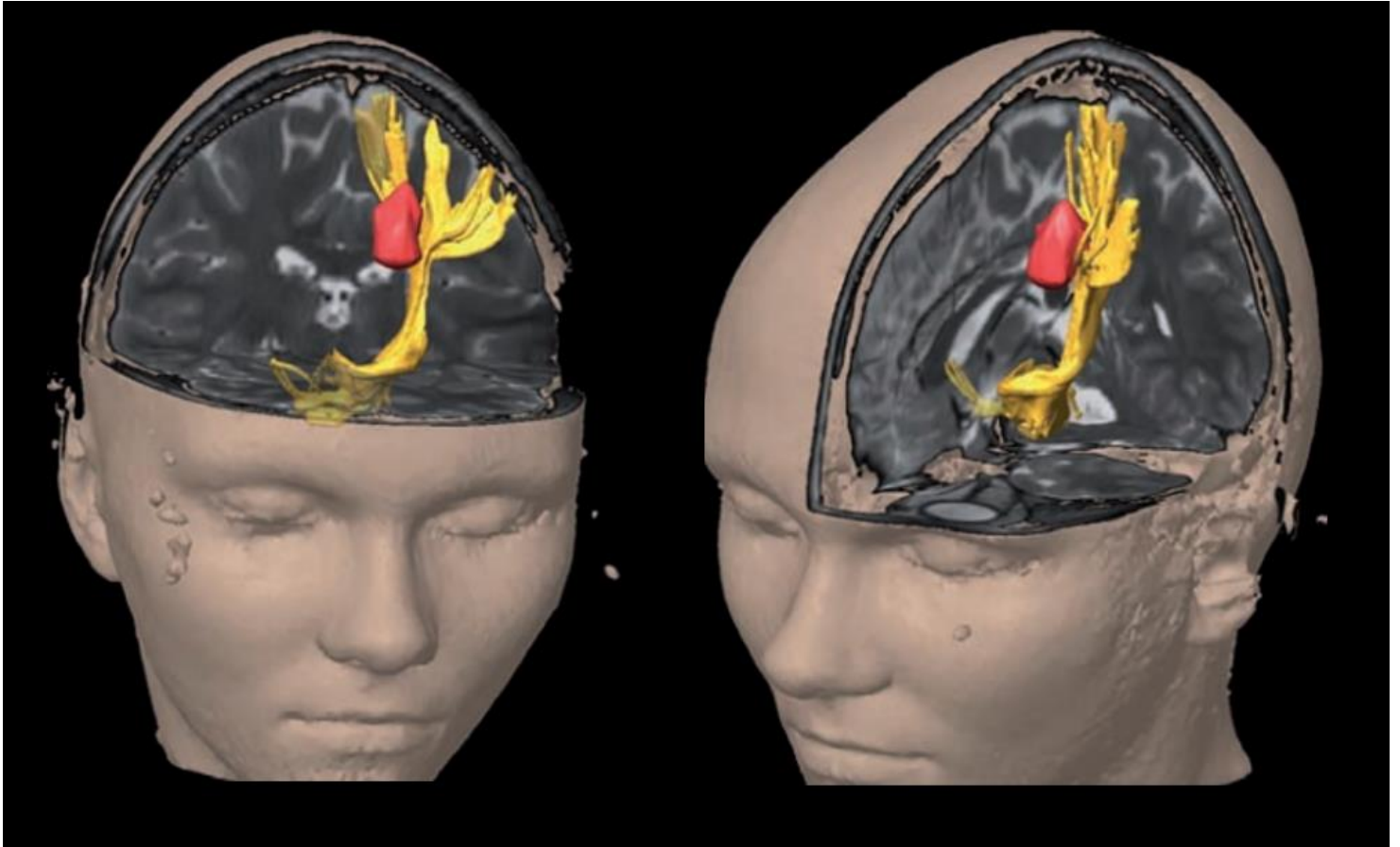
Na základě pokroku v zobrazovacích metodách je možné pro identifikaci CM využít i speciálních aplikací MRI, jako např. difuzní, funkční MRI nebo MRI spektroskopie. Difuzní MRI zahrnuje dvě metody, DTI (*diffusion tensor imaging*) a DWI (*diffusion weighted imaging*) [215]. DTI se v případě diagnostiky CM využívá zejména v rámci traktografie, pokud je léze umístěná v blízkosti neurálních vláken bílé hmoty (příklad uveden v rámci kazuistik na obr. 44).



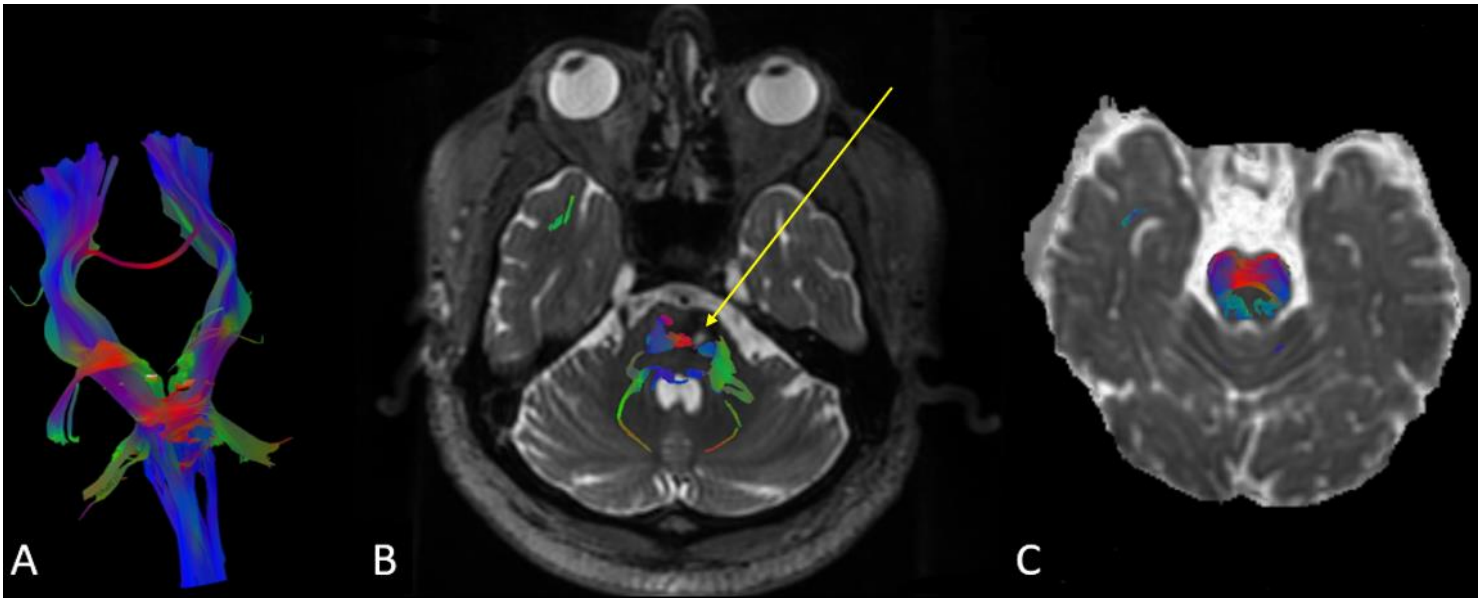
Obr. 7: Snímek z MRI (T1-WI) u pacienta s kmenovou kavernózní malformací v oblasti mesencefala. Databáze NCHK 1. LF UK a ÚVN Praha, data o pacientech zůstávají anonymní.



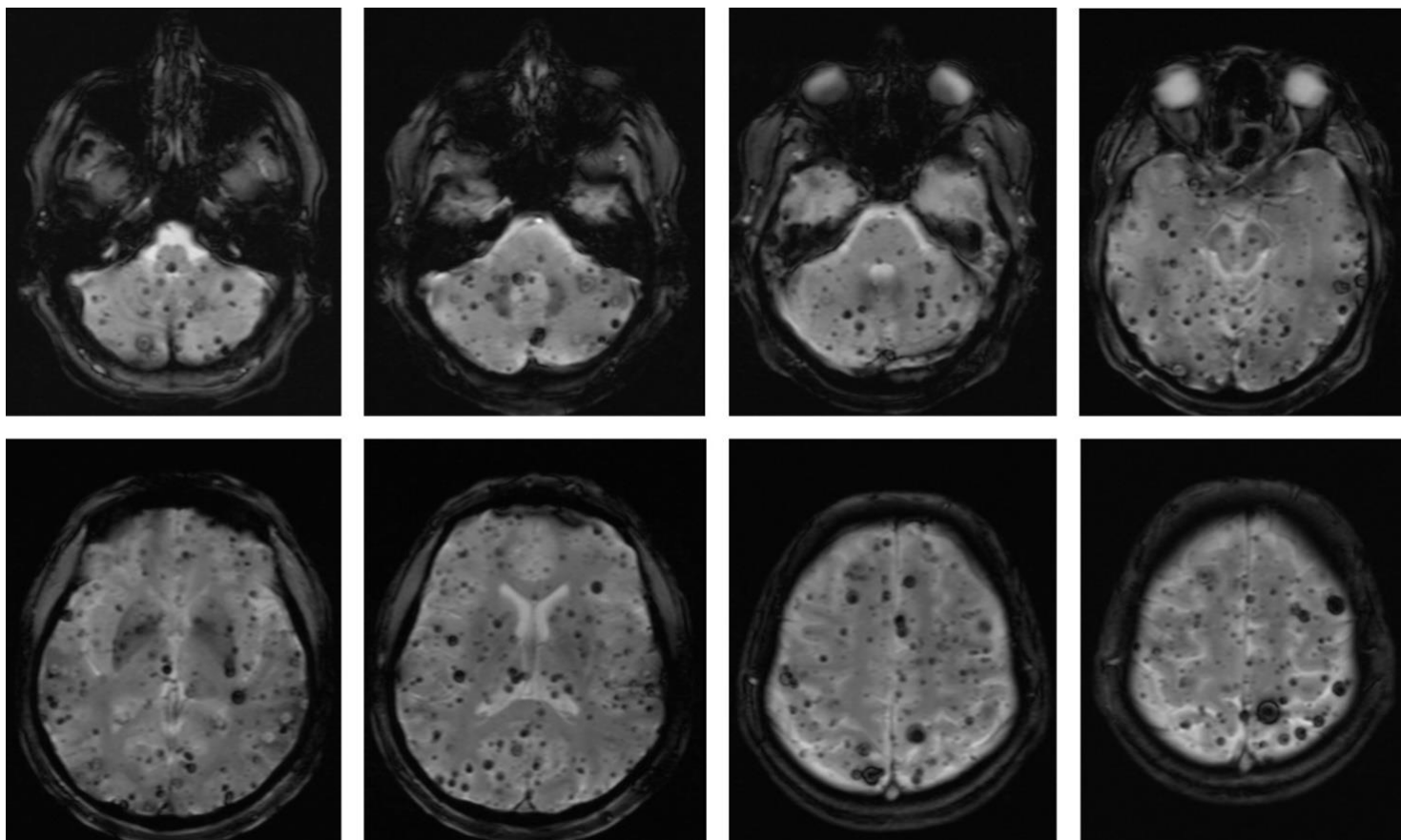
Obr. 8: Lobární, precentrálně uložená CM levé hemisféry v zobrazení pomocí MRI (T2-WI). Databáze NCHK 1. LF UK a ÚVN Praha, data o pacientech zůstávají anonymní.



Obr. 9: Pacient s precentrální CM z obr. 8, tentokrát CM se zobrazením kortikospinální dráhy pomocí traktografie, konkrétně pomocí DTT (*diffusion tensor tractography*) rekonstrukce. Žlutě je zobrazena kortikospinální dráha, červeně pak CM. Databáze NCHK 1. LF UK a ÚVN Praha, data o pacientech zůstávají anonymní.



Obr. 10: Kortikospinální dráha v zobrazení na DTI (*diffusion tensor imaging*). Na snímku je vidět komprese kortikospinální dráhy kavernózní malformací (žlutá šipka ukazující její lokalizaci) v oblasti pontu. Databáze NCHK 1. LF UK a ÚVN Praha, data o pacientech zůstávají anonymní.



Obr. 11: MRI zachycující multiplicitní nálezy kavernózních malformací u jediného pacienta. Jedná se o výše zmíněný typ CM jevící se jako mikrohemoragie. Databáze Neurochirurgické a neuroonkologické kliniky 1. LF UK a Ústřední vojenské nemocnice Praha, data o pacientech zůstávají anonymní.

3.2.6.2 Výpočetní tomografie (CT)

Metoda CT je podle výsledků schopna rozeznat pouze 30–50 % CCM, přičemž jsou tyto snímky nedostatečně detailní [216–218]. Samozřejmě ale i v tomto případě záleží na specifickém nález, případné hemoragii, trombóze apod. [5, 219, 220], ale celkově v porovnání s výše zmíněnou MRI je CT jednoznačně méně senzitivní v detekci CM, zejména pokud je nález menší než 1 cm. Výhoda CT spočívá v možnosti zobrazení případného intrakraniálního krvácení v přítomnosti ruptury malformace [216, 217, 221–223] a jedná se o nejrychleji dostupnou zobrazovací metodu.



Obr. 12: CT snímek zobrazující levou supratentoriální kavernózní malformaci s asociovaným intrakraniálním hematomem. Převzato; kolektiv Radiopaedia.org

3.2.6.3 Digitální subtrakční angiografie (DSA)

DSA se v diagnostice CM prakticky nepoužívá, CM jsou angiograficky okultní – anatomicky jsou přítomny, ale při použití DSA se nezobrazí. DSA se proto používá naprosto ojediněle, indikací může být nutnost detailně zobrazit souběžnou žilní anomálii [106, 108, 224]. 20–85 % případů výskytu CCM nebylo pomocí DSA identifikováno nebo výsledky nebyly dostatečně detailní, proto DSA nehraje prakticky žádnou roli v celkové diagnostice tohoto onemocnění [5, 6, 14, 15, 225].

3.2.7 Léčba

CM jsou z pohledu neurochirurgie poměrně nové onemocnění, pozornost získaly až po zavedení MRI do praxe. V léčbě hraje hlavní roli hraje chirurgie, dále radiochirurgie, přičemž legitimním postupem je i observace. Pro rozhodování o typu léčby je zcela nutná znalost přirozeného průběhu onemocnění, v případě CM tedy rizika krvácení.

Farmakologická léčba je symptomatická, u CM jde nejčastěji o antiepileptika [21, 27, 226]. V této skupině nemocných však chirurgie také hraje svou roli. U tzv. farmakorezistentní epilepsie připadá v úvahu chirurgická léčba, resekce CM i s okolní tkání, přičemž se zde řídí obvyklými principy epileptochirurgie a tím, že chirurgická léčba je indikována častěji a dříve nežli v případě epilepsie bez substrátového nálezu [227–229]. V případě epilepsie vzniklé následkem přítomnosti CM se tedy nejedná o typickou epileptochirurgii, u některých nemocných není nutné, aby prošli celým složitým vyšetřovacím cyklem, který je používán u běžné farmakorezistentní epilepsie [5, 6, 28, 230].

3.2.7.1 Chirurgická léčba

Nejčastější indikací je prevence ruptury CM [220, 231–235]. Podnětem k chirurgické léčbě je dále narůstající neurologický deficit [13, 189, 236–238]. Chirurgičtí kandidáti jsou tací pacienti, u nichž byla již zaznamenána jedna, respektive dvě a více hemoragií, ale také u nichž CM, zejména v oblasti hlubokých struktur, dostihuje pia mater nebo ependym [125, 239, 240]. Dále jsou k intervenci indikováni pacienti s nekontrolovatelnými epileptickými záchvaty či progresivními neurologickými deficity vzniklé na podkladě lokalizace malformace. Níže je pozornost věnována léčbě pouze intrakraniálních kavernózních malformací, orbitální a spinální CM jsou považovány za jiné etiologie, kterým by bylo nutné se věnovat detailněji v individuální práci.

V první řadě je nutné specifikovat čtyři základní lokalizace možnosti výskytu CM s ohledem na rozdílný přístup k chirurgické intervenci, jejím benefitům a rizikům a samozřejmě i s ní spojených komplikací. Primárně rozdělujeme CM v koncovém mozku, hlubokých strukturách, mozkovém kmeni a mozečku. Ačkoliv se lobární a hluboké CM řadí do skupiny supratentoriálních lézí, přístup k léčbě a jejím komplikacím je natolik odlišný, že je nutné je popisovat separátně. Rizika operace u pacienta s CM v oblasti bazálních ganglií budou jednoznačně vyšší než v případě pacienta s CM ve frontálním laloku, opět se tedy opakuje nutnost individuálního přístupu ke každému pacientovi [5, 6, 27, 241, 242]. Chirurgie hemisferálních a mozečkových CM má v obecném pojetí nízkou mortalitu a morbiditu v porovnání s ostatními dvěma lokalizacemi [5, 13, 235, 243–245]. Vyšší rizika operace lobárních CM jsou zejména v eloquentních oblastech vzhledem k funkčně významným centřům [46, 246–248]. U incidentálně diagnostikovaných a asymptomatických lobárních CM v non-eloquentní oblasti se opět diskutuje nad aktivními riziky chirurgické resekce a konzervativní léčbou – rozhodně není pravidlem, že se každá CM musí automaticky operovat. Hlavními případnými prospektivními riziky konzervativní léčby v této lokalizaci jsou hemoragie nebo rozvoj epileptických záchvatů, které je za cíl eliminovat [6, 186, 249]. Pro zkušeného neurochirurga je operace supratentoriální CM v non-eloquentní oblasti poměrně rutinní a bezpečná záležitost [5, 6]. V případě eloquentních oblastí se často doporučuje využití funkční magnetické rezonance, perioperativní monitorace funkcí a popř. zvážení *awake surgery* k bezpečnému naplánování nejvhodnějších přístupů k resekci CM [242, 250].

V roce 1999 Moran et al. [251] publikovali studii, ve které sledovali celkem 268 pacientů diagnostikovaných se supratentoriální CM. Pooperačně celkem 92 % pacientů vykazovalo výsledky potvrzující, že se jejich stav výrazně zlepšil. I další studie zabývající se touto problematikou vykazovaly stejné, popř. podobné výsledky [6, 252]. Májovský et al. [243] se v letech 2000–2012 zaměřovali na dlouhodobé výsledky chirurgické léčby supratentoriálních CM. Do své studie zahrnuli 145 pacientů s 158 CM v supratentoriální kortiko-subkortikální oblasti, kteří byli podrobeni chirurgické intervenci. Celkem 25 CM bylo řešeno konzervativně. Nejčastějšími klinickými příznaky byly: epileptický záchvat (u 49 % CM), cefalea (22 %), FND (19 %). Pouze 15 % CM bylo incidentálně nalezených. Nejmladšímu pacientovi bylo devět let, nejstaršímu 68 let, průměrný věk pacientů v době diagnózy byl 37 let. U 156 CM se podařila radikální resekce, pouze u dvou CM bylo prokázána recidiva, z nichž jedna byla symptomatická, a proto byla malformace reoperována. Ve výsledcích autoři uvedli, že pouze u dvou pacientů se jejich stav postoperativně zhoršil, v přímé souvislosti s operací, což potvrzuje velmi dobré výsledky chirurgické resekce CM v této oblasti.

U pacientů diagnostikovaných s CM v hlubokých supratentoriálních oblastech je přístup k léčbě výrazně spletitější. Mezi nejčastější komplikace se řadí zejména rozvoj epileptických záchvatů, popř. FND s jistým rizikem hemoragie (v oblasti thalamu a bazálních ganglií je to až 2,8–4,1 % [253]), kdy i jediná hemoragie je v této oblasti nebezpečná [247, 253–255]. Ve studii zaměřující se na hluboké CCM [256], bylo uvedeno, že z celkových 176 pacientů s hlubokými CM bylo pouze 9,1 % lokalizováno v thalamu. Tato hodnota nás upozorňuje na ojedinělost výskytu onemocnění v této lokalitě, proto je i vědeckých publikací na toto téma stále neadekvátní množství [5, 38, 257]. Často se v neurochirurgické praxi stává, že právě CM v thalamu jsou pouze sledovány (popř. ozářeny radiochirurgicky, viz níže), neboť rizika operace převažují nad benefity přirozeného průběhu onemocnění. Rovněž proto není optimální léčba thalamických CM, rozhodování mezi jednotlivými léčebnými modalitami je individuální, záleží na mnoha faktorech, klinických i chirurgických [38, 254]. Gross et al. [253] vydali publikaci, ve které se zaměřovali na chirurgii CM v oblasti thalamu a bazálních ganglií. Ze 103 pacientů byla u 89 % pacientů provedena kompletní resekce. Pooperačně celkem 10 % pacientů vykazovalo permanentní morbiditu, podobné výsledky byly publikovány i v obdobných publikacích [38, 247, 253, 257, 258].

Kmenové CM (BSCM) reprezentují přibližně 4–35 % veškerých CCM [5, 6, 237]. Je zřejmé že lokalizace CM v mozgovém kmeni je v porovnání se zbylými cerebrálními regiony malignější. Jako ilustrativní příklad s ohledem na komplikovanost chirurgické léčby CM poslouží studie z roku 2015 od autorů Garcia et al. [259], jedna z vůbec největších kohortových studií zaměřujících se na chirurgickou léčbu BSCM. Celkem bylo operováno 104 dospělých pacientů s 114 BSCM. Z těchto 104 pacientů celkem 103 mělo potvrzenou historii hemoragie (196 příhod celkem). Pooperačně bylo zaznamenáno pouze 5 hemoragií u osmi pacientů (4,8 %) a permanentní deficit byl v rámci follow-upu potvrzen u 9,6 pacientů. V recentních studiích byly dosaženy excelentní pooperační výsledky i s ohledem na vývoj individualizace a detailnější selekce chirurgických kandidátů s využitím nejnovějších technologií ze stran neuronavigace, intraoperační neurofyzilogické monitorace apod., které hrají fundamentální roli v detailním plánování chirurgického přístupu a intraoperačního managementu [46, 260, 261] Vzhledem k tomu, že je CM relativně vzácné onemocnění, svoji roli hraje i zkušenost chirurgického týmu [205, 262].

V infratentoriální oblasti se CM kromě mozkového kmene vyskytují i v mozečku. Tyto nálezy jsou minoritní, za to ale mohou dorůstat poměrně velké velikosti, což s sebou nese rizika masivnějšího krvácení [104, 263–266]. Již při první hemoragii je racionální uvažovat o chirurgické resekcii nálezu, zejména s ohledem na případné riziko expanze hemoragie v rámci zadní jámy [5, 6, 240, 262]. Wu et al. [267] retrospektivně zhodnotili výsledky chirurgické léčby u 58 pacientů s cerebellární CM. Z těchto pacientů 93,1 % iniciálně vykazovalo symptomatickou hemoragii a 36 % FND. Pooperačně nebyla zaznamenána hemoragie z léčené CM a pouze u 3,4 % pacientů byl po výkonu zaznamenán perzistentní FND.

3.2.7.2 Radiochirurgická léčba

Princip stereotaktické radiochirurgické léčby je založen na určení směrů a vzdálenosti souřadnic cílového bodu, jedná se o techniku trojrozměrné orientace v hlubokých strukturách podle pevných vnitřních orientačních bodů. Slouží k přesně zacíleným radiačním výkonům na hlubokých strukturách bez nutnosti velkého operačního přístupu. Obecně tedy dochází ke koncentraci energie v cílové oblasti s minimálním poškození okolních tkání. Základním nástrojem pro tuto léčbu je ionizující záření. Detailnější princip funkce radiochirurgické léčby v této práci není popsán, neb jeho rozbor by vydal na další práci podobného rozsahu. [268–270]

Stereotaktická radiochirurgie (SRS) se jako léčebná metoda začala pro CM využívat za účelem redukce rizika rehemoragie, s ohledem na úspěšné výsledky SRS u léčby AVM [6, 271]. Tento cíl byl splněn a SRS prokazatelně riziko rehemoragie snižuje, pouze ale v rámci 2–3 let po výkonu [271]. Na počátku uvedení SRS do klinické praxe tato léčebná modalita nevykazovala příliš dobré výsledky, zejména s ohledem na poměrně velký počet komplikací s ní spojených [238]. V posledním desetiletí se ovšem publikuje čím dál tím více prací prezentujících pozitivní výsledky radiochirurgické léčby CM [272].

Nejčastěji se v rámci SRS využívá radiochirurgie Leksellovým gamma nožem (GKRS) [5, 6, 13, 273–279]. V rámci dalších modalit SRS se k léčbě CCM využívá například i lineární akcelerátor (LINAC) [280, 281]. K radiochirurgii jako k možnosti léčby se přiklání zejména v případech, kdy je samotná chirurgie příliš riziková (příkladem mohou být hluboké nálezy CM v mozgovém kmeni, thalamu apod.). Podle studie autorů Nasca et al. [282], publikované v roce 2015, z radiochirurgické léčby nejvíce benefitují ti pacienti, kteří vykazují rizikový či symptomatický nález. Několik studií potvrdilo, že právě SRS je v případě CM v chirurgicky nedostupných oblastech jako léčebná alternativa bezpečná a jedná se tedy o možnou formu efektivní léčby CM [133, 199, 253]. Samozřejmě se ovšem nemůže a nejedná o obecně platný konsensus, jenž by platil ve sto procentech případů. Mezi nejčastější komplikace radiochirurgické léčby se řadí FND, příkladem mohou být diplopie, parestézie, dysartrie a další – jednotlivé komplikace se liší na základě lokalizace CM a budou detailněji rozebrány níže [199, 283–287].

V rámci výsledků studie od autorů Wen et al. [43] zaznělo i to, že pacienti s cerebrálními CM, zejména tedy těmi lokalizovanými v hlubokých a chirurgicky hůře dostupných oblastech, benefitují z GKRS. Dáno je to zejména snížením rizika postoperativní hemoragie, ačkoliv autoři zmiňují, že někteří pacienti mohou mít postoperativně vedlejší účinky způsobené radiací (typicky se jedná o nekrózy způsobené ozářením).

3.2.7.3 Observace a přirozený průběh onemocnění

Poslední léčebnou metodou aplikovatelnou na léčbu CM je observace. V jejím průběhu se pacientův stav pravidelně monitoruje pomocí MRI a hodnotí se závěry, zda je nález stabilní, zda se nijak nezměnilo jeho chování a zda by intervence (ať už chirurgická nebo radiochirurgická) měla či neměla být vzata v potaz. Tato forma léčby je aplikována zejména u asymptomatických pacientů, kteří jsou typicky diagnostikováni incidentálně, či u pacientů, u kterých by rizika chirurgické či radiochirurgické intervence byla příliš vysoká [5, 6, 26, 30, 220, 250, 274].

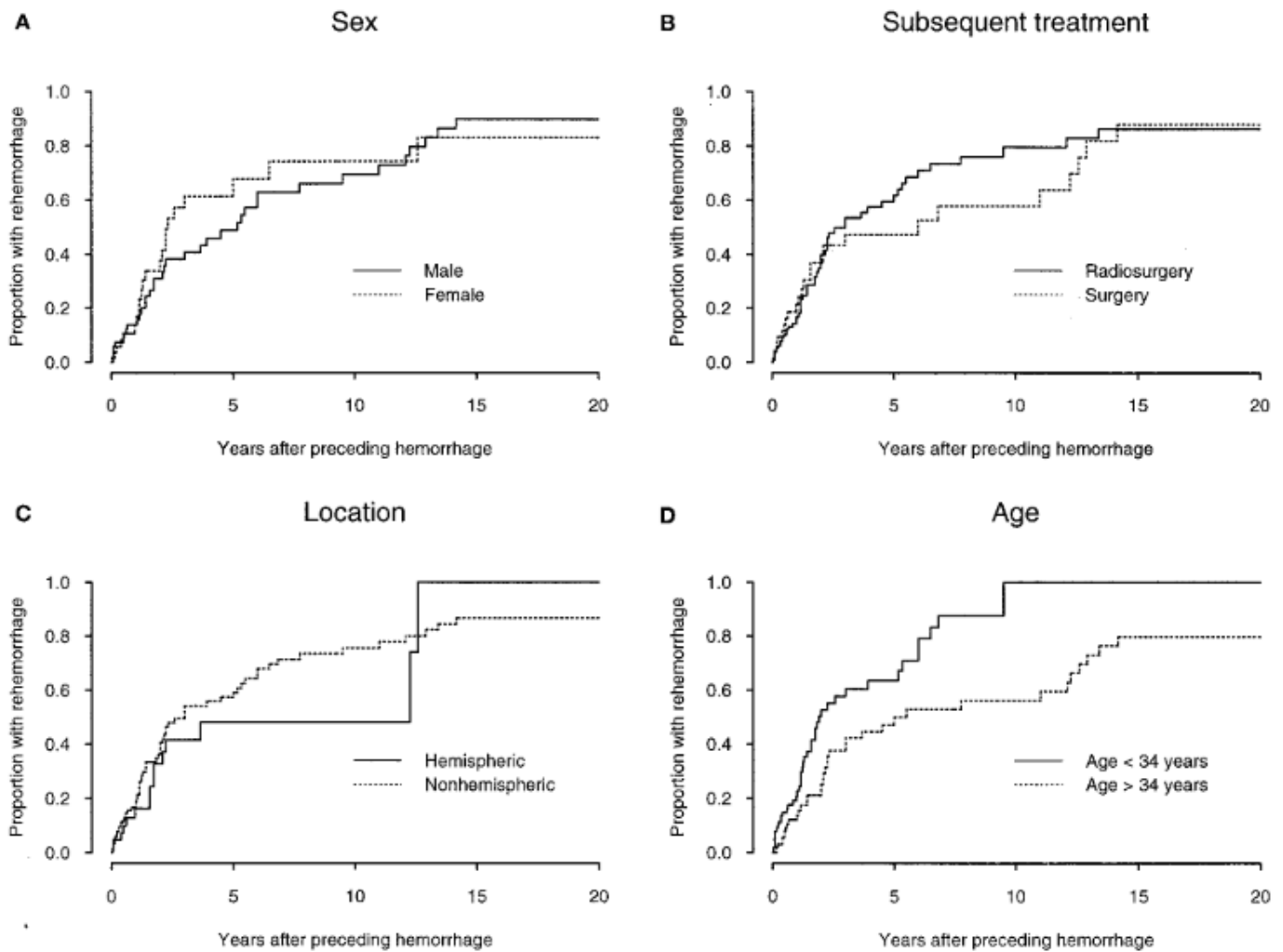
S ohledem na pacienty s CM rozlišujeme dvě základní skupiny krvácení. Za prvé se jedná o intralesionální krvácení, jež způsobuje zvětšení CM, neboť jeho expanze je limitována hranicemi nálezu. Druhým typem je extralesionální krvácení, které je klasifikováno jako „pravé“ intracerebrální krvácení – může totiž poškodit tkáň, jež CM obklopuje. Tento typ hemoragie často způsobuje FND na základě poškození struktur kolem CM. Oba právě popsané typy krvácení se nejčastěji projevují bolestí hlavy, případně společně s FND nebo epileptickými záchvaty. [5, 288, 289]

Mnoho pacientů se po prvotní extralesionální hemoragii zotaví, u některých se ovšem může krvácení dostavit ještě několikrát společně s jeho následky. Zejména CM v oblasti mozkového kmene se ve srovnání se supratentoriálními nálezy prezentují s vyšší pravděpodobností jak hemoragie, tak rehemoragie [242, 290, 291]. Tyto výsledky kromě jiných publikací potvrdili i autoři Taslimi et al. [4] v jejich meta-analýze publikované v roce 2016. Autoři analyzovali výsledky celkem 1295 pacientů s CM. Pro CM v mozkovém kmeni vypočetili hodnotu hemoragie 2,8 % v průběhu jednoho osobo-roku, zatímco u oblastí mimo mozkový kmen tato hodnota dosahovala pouze 0,3. S ohledem na hodnoty rehemoragie zaznamenali 6,3 % pravděpodobnost opakovaného krvácení na osobo-rok pro CM mimo mozkový kmen a 32,3 % pro ty v mozkovém kmeni, což potvrdily i další publikace [26, 190, 192, 266, 290]. Hodnota rizika rekurentní extralesionální hemoragie u BSCM je od 5,1–60 % s ohledem na prodlužující se dobu od prvotní hemoragie (v časové ose se toto riziko zvyšuje, viz obr. 10) [5, 262]. Rizikové faktory ovlivňující pravděpodobnost dostavení hemoragie sepsali autoři Xie et al. v roce 2018 [262]. Dle jejich výsledků by se mělo jednat o (1) CM vyskytující se v mozkovém kmeni, (2) předchozí iktus. Další faktory, nad nimiž by se mohlo spekulovat jako nad možnými determinanty pravděpodobnosti krvácení, jsou ženské pohlaví, mladší věk, perilesionální edém, velikost CM, koexistence DVA, hypertenze nebo hemodynamické změny – dosud ale neexistovala komprehensivní statistická analýza, která by dokázala tyto faktory objasnit, i proto se na některé z nich zaměřuje předkládaná práce [30, 232, 262, 292–294]. Zároveň dosud nebyla prokázána souvislost mezi těhotenstvím nebo multiplicitou CM a rizikem hemoragie u tohoto onemocnění [5, 262].

Do systematického přehledu [17] pojednávajícím o přirozeném průběhu CM autoři zahrnuli celkem 11 publikací, přičemž poměr mužů a žen v rámci těchto studií byl 1:1 a jejich průměrný věk dosahoval 30,6 let. S ohledem na symptomatologii zaznamenali celkem u 37 % pacientů epileptické záchvaty, 36 % analyzovaných vykazovalo hemoragii, 23 % bolesti hlavy, 22 % FND a nakonec 10 % pacientů bylo asymptomatických – někteří pacienti ovšem vykazovali více než jeden symptom. Obecně stanovili, že FND byly zaznamenány zejména u CM v infratentoriálních oblastech, naopak ale pacienti se supratentoriálními CM frekventovaněji trpěli na epileptické záchvaty. S ohledem na procentuální výskyt CM v jednotlivých lokalitách převažovaly ty lobární (66 %), v mozkovém kmeni

(18 %) a méně frekventovaně v bazálních gangliích nebo thalamu (8 %), dále v mozečku (6 %) a nejméně CM zaznamenali v jiných oblastech než výše zmíněných, tedy v kombinovaných supratentoriálních a infratentoriálních nálezech (1,2 %), CM v kalózních (1,1 %) nebo insulárních oblastech (0,27 %). Jako rizikové faktory případného krvácení bylo uvedeno ženské pohlaví a již prodělaná hemoragie. Naopak velikost léze či multiplicita onemocnění neovlivnila pravděpodobnost ruptury malformace u pacientů v analyzovaných studiích. Autoři dále uvádějí, že lokalizace (na kterou předkládaná práce klade velký důraz) přímo nemusí přímo souviset s mírou hemoragie, ale významně ovlivňuje klinickou agresivitu a celkový průběh onemocnění. Zmíněné výsledky jsou porovnatelné s obdobnými publikacemi [18, 192, 295, 296].

Hemoragie z CM mají tendenci se vyskytovat v tzv. „shlucích“ (z angl. *clusters*), kde jsou jednotlivá krvácení proložena prázdnými místy bez známek hemoragie [190, 239]. Vzhledem k tomu, že je zde určitá pravděpodobnost ovlivnění retrospektivního hodnocení efektivity intervenční léčby s ohledem na prevenci rehemoragie CM, byla publikována studie [190], jež toto empirické pozorování otestovala pomocí zkoumání frekvence rehemoragie CM. Celkově bylo do této publikace zařazeno 141 pacientů s CM v hemisférách, bazálních gangliích a thalamu, mozkovém kmeni, mozečku, u hlavových nervů a v míše. Nejmladšímu pacientovi byly 4 roky, nejstaršímu 63 let (průměrný věk byl 35 let). U všech pacientů byla zaznamenána historie jednoho krvácení a poté byli rozděleni do dvou skupin, přičemž jedna skupina pacientů měla být následně podrobena chirurgické léčbě a druhá skupina léčbě radiochirurgické. Studie zaznamenala výsledky a frekvenci krvácení před intervenční léčbou, proto tedy hovoříme o přirozeném průběhu onemocnění. U mladších pacientů se projevila vyšší tendence k rehemoragii v porovnání s pacienty staršími ($p < 0.01$). Pohlaví ani lokalita nálezu neměla na tento fakt žádný vliv, ale ve většině prací je zaznamenáno, že specifické faktory, jakožto věk, pohlaví, výskyt CM a její již prodělaná hemoragie, mohou ovlivnit pravděpodobnost následné hemoragie/rehemoragie, což potvrdily i jiné publikace zaměřující se na přirozený průběh CM [18, 192, 297, 298]. Dbání na tento fakt je fundamentální při rozhodování o možnostech léčby a tato meta-analýza s těmito faktory pracuje.



Obr. 13: Závislost hodnot rehemoragie po jednou zaznamenané hemoragii na různých veličinách. Osa x reprezentuje roky po první hemoragii, osa y proporce rehemoragie. V grafu A se autoři zaměřili na rozdílné výsledky u žen a mužů, v grafu B na následnou léčbu, u grafu C na specifickou lokalitu CM a graf D reprezentuje vztah mezi hemoragií a věkovým faktorem. V posledním grafu je ilustrován fenomén, jenž byl popsán výše – u mladších pacientů (do 34 let) byla rehemoragie zaznamenána výrazně častěji než v případě pacientů starších. U grafu C vidíme rozdíl v počtu rehemoragií v případě hemisferálních a non-hemisferálních CM. Přibližně v prvních 12 letech proporce opětovného krvácení převažuje u non-hemisferálních CM, poté i počet rehemoragií i hemisferálních nálezů rapidně stoupá, až dokonce ty u non-hemisferálních CM převyšuje. Převzato; Barker et al. 2001 [190].



Obr. 14: MRI (T2-WI) snímek pacienta s pravou supratentoriální CM, u kterého se v rámci léčby rozhodlo pro observaci. Databáze NCHK 1. LF UK a ÚVN Praha, data o pacientech zůstávají anonymní.

3.2.8 Komplikace

Komplikace spojené s chirurgickou intervencí lze rozdělit a definovat na základě lokality nálezu a provedeným typem terapie [243, 250, 266, 299]. Studie z roku 2015 [259] publikovala výsledky chirurgické léčby kmenových CM u celkem 104 pacientů (tab. 3). U 91,3 % pacientů byla provedena kompletní resekce, přičemž zbylých 8,7 % (9 pacientů, z nichž pouze 5 pacientů pooperačně vykazovalo známky rekurentní hemoragie) bylo následně reoperováno. Pouze jeden pacient zemřel na následky pooperační apnei a globální ischemii. Ze stran perioperačních komplikací byly zaznamenány likvorei, hydrocefalus, infekce, vaskulární komplikace – u tří pacientů byl pooperačně potvrzen hematoma v resekční dutině, aj. Vzhledem k neurologickým deficitům, 54,8 % pacientů se díky chirurgické intervenci zlepšilo v porovnání s jejich preoperačním statusem a 34,6 % zůstalo neurologicky nezměněno, ale již je neohrožovalo riziko dalšího krvácení.

Jedna z největších prací zaměřující se na chirurgickou léčbu hlubokých a kmenových CM do své kohorty zahrnula celkem 176 pacientů diagnostikovaných s CM vně thalamu, bazálních ganglií a mozkového kmene [256]. U 172 pacientů byla potvrzena historie symptomatické hemoragie, 4 zbývající měli epileptické záchvaty (u všech těchto 4 případů byla CM lokalizována v bazálních gangliích). Pooperačně 55 pacientů (31,3 %) vykazovalo nový neurologický deficit, ovšem v průběhu follow-upu se tato hodnota snížila a 12,4 %. Autoři zaznamenali 4,7% pooperační mortalitu (< 6 měsíců po operaci), přičemž příčinou těchto smrtí byly zejména pooperační hematomy, dále perioperační komplikace ve smyslu poškození struktur vně mozkového kmene a zaznamenána byla také jedna zástava srdce.

U resekci lobárních CM je míra perioperačních komplikací nízká [5]. Cílem chirurgické intervence kromě prevence potenciálního krvácení je rovněž kontrola farmakorezistentních epileptických záchvatů, které jsou poměrně častou součástí manifestace lobárních CM [243, 252]. D'Angelo et al. v roce 2006 [300] publikovali výsledky chirurgické léčby supratentoriálních CM, kdy celkem 110 pacientů mělo CM v hemisférách a pouze 15 v hlubokých strukturách. Pouhých 45 z celého souboru vykazovalo známky symptomatické hemoragie a naopak 69 mělo epileptické záchvaty. Pooperačně autoři zaznamenali pouze 2 rekurentní krvácení z parciálně resekovaných CM a počet pacientů s epilepsií se snížil na 12. Permanentní morbidita byla 7 %. Ze stran perioperačních komplikací převládají vaskulární komplikace ze stran hematomů a infekcí, přičemž je ale chirurgická resekce CM v této lokalitě velice efektivní v managementu epilepsie i neurologických deficitů [32, 243].

Autoři	N. pacientů	Lokalita (N.)	N. pacientů s hemoragií (%)		Follow-up (měsíce)	Morbidita, %	Mortalita, %
			Preoperačně	Pooperačně			
Baumann et al., 2007 [252]	168	Hemisféry (168)	19 (11,3)	0 (0)	25	9	0
Garcia et al., 2015 [259]	104	Mozkový kmen (104)	103 (99)	5 (4,8)	18,6	9,6	0,96
Zhao et al., 2007 [241]	70	Hemisféry (39), hluboké (11), mozkový kmen (9), mozeček (5)	31 (44,3)	0 (0)	34,8	8,6	0

Tab. 3: Příklady chirurgických různých oblastech. Indikací k léčbě u první vybrané studie od autorů Baumann et al. byly zejména epileptické záchvaty, které se v rámci preoperačního vyšetření potvrdily u všech 168 pacientů. Cílem této tabulky je porovnání jednotlivých lokalit s ohledem na rizika hemoragie v rámci chirurgické léčby. Studie nejenom v této, ale i v následujících tabulkách číslo 3 a 4 byly vybrány nahodile a nejsou zde zaznamenány ztráty pacientů v rámci follow-upu. Do pooperačního počtu pacientů s hemoragií byly zařazeny pouze hemoragie z parciálně resekovaných CM.

Radiochirurgická léčba rovněž nese svá vlastní specifika, i co se jednotlivých komplikací týče. Primární rozdíl v porovnání s chirurgickou resekci CM je ten, že efekt ozáření se nedostaví okamžitě – v průběhu určitého časového intervalu, jehož rozmezí záleží na mnoha faktorech (velikost malformace, intenzita ozáření aj.), je pacient stále ohrožen krvácením z dané malformace. Při kompletní chirurgické resekci je efekt okamžitý a krvácení z operované malformace je vyloučeno, ale i v této modalitě (jak je popsáno výše) existují komplikace s intervencí spojené. Při parciální resekci samozřejmě může (ale nemusí) ke krvácení z CM dojít. [189, 233, 301]

V rámci studie [302] 13,1 % z celkových 206 nálezů CM po radiochirurgické intervenci 33krát krvácelo, což vyústilo i v fakt, že šance permanentní nezpůsobilosti dosáhla 45,5 %. Hemoragie přímo související s přecházející radiochirurgickou léčbou byla 7,4 % pro všechny zúčastněné studie. Důležité je v případě radiochirurgie zmínit i tzv. adverzní radiační efekty (*adverse radiation effects; ARE*), jež jsou charakteristickou komplikací pro léčebné metody využívající záření [272, 301, 303].

Ve zmíněné studii bylo procento pacientů s ARE celkem 8,3 %, jak permanentních, tak transientních. Zároveň i míra persistentních neurologických deficitů byla zřetelně nižší u pacientů, u nichž byla zaznamenána pouze jedna hemoragie, v porovnání s pacienty, u nichž byl zaznamenán multiplicitní výskyt krvácení. Z tohoto poslední faktu můžeme vycházet i pro celkový pohled na komplikace po radiochirurgické léčbě – u pacientů s více než jednou hemoragií můžeme hovořit o vyšší šanci permanentních deficitů než u skupiny s maximálně jedním zaznamenaným krvácením [304–308].

V meta-analýze z roku 2014 autoři Lu et al. [34] identifikovali celkem 178 pacientů s 180 CM mozkového kmene. Ze zúčastněných celkem 5 pacientů před intervencí neprodělalo žádnou ICH, 119 pacientů prodělalo jednu nebo dvě hemoragie a 53 pacientů bylo do meta-analýzy zařazeno se zaznamenanými třemi nebo více předchozími hemoragiemi. Všichni tito pacienti měli FND, z nichž nejčastější byly deficity CN, hemiparéza, hemisenzorické deficity a bolesti hlavy. 164 pacientů bylo léčeno GKRS, pouze 14 zbývajících pacientů bylo léčeno pomocí LINAC SRS. V rámci výsledků autoři publikovali 5,61 % mortalitu, tedy celkem 10 pacientů zemřelo. Čtyři z nich zemřeli na následky rehemoragie, zbylých šest zemřelo z neznámých příčin nebo na následek nesouvisející s CM. 21 pacientů (11,8 %) vykazovalo FND.

Autoři	N. pacientů	Lokalita (N.)	Marginal Dose (Gy)	N. pacientů s hemoragií (%)		Modalita	Follow-up (měsíce)	Morbidity, %	Mortalita, %
				Před SRS	Po SRS				
Hasegawa et al., 2002 [309]	82	Hemisféry (16), hluboké (13), mozkový kmen (52), mozeček (1)	16.2	82 (100)	15 (18,2)	GKRS	58.68	7,32	0
Lee et al., 2012 [310]	49	Mozkový kmen (49)	11	49 (100)	6 (24,5)	GKRS	40,6	4,1	0
Sager et al., 2014 [281]	52	Hemisféry (32), hluboké (3), mozkový kmen (5), mozeček (7)	medián 15	47 (90,38)	3 (5,7)	LINAC	medián 62,04	14,9	0

Tab. 4: Tabulka komplikací radiochirurgické léčby CCM. Hodnota Marginal Dose (Gy) uvádí množství radiace použité na danou lézi [276, 310-314]. I jako tomu bylo v případě chirurgické léčby, pooperační hemoragiemi jsou myšlena krvácení z radiochirurgicky léčených CCM (nejsou tedy do této hodnoty zahrnuty hemoragie z jiných (radiochirurgicky neléčených) CCM atd.).

Konkrétně na komplikace v rámci přirozeného průběhu CM se mimo jiné zaměřovali autoři Horne et al. [292] v jejich meta-analýze publikované v roce 2015. V rámci šesti kohortových studií s celkem 1620 pacienty 204 z nich prodělalo ICH nebo nový FND v pětiletém follow-upu². Rozhodující je riziko krvácení. Autoři uvedli, že riziko ICH je u neléčeného CCMs v průběhu 5 let v oblasti mozkového kmene 8 % bez předchozí ICH nebo FND. U oblastí mimo mozkový kmen je tato hodnota pouze 3,8 %, rovněž v případě předchozí nezaznamenané ICH nebo FND. Pokud bychom ilustrovali riziko ICH po již předchozí ICH nebo FND, je procento rizika hemoragie CCM v mozkovém kmeni 30,8 %, u zbylých oblastí se jedná o 18,4 %. Z uvedených poznatků je zřejmé, že pacienti, kteří již jednou ICH prodělali, jsou s největší pravděpodobností vystaveni mnohem většímu riziku krvácení než ti, u kterých hemoragie dosud nebyla zaznamenána [5, 232, 239].

Autoři	N. pacientů	Lokalita (N.)	N. pacientů s hemoragií (%)		Výsledek krvácení	Follow-up (měsíce)	Morbidity, %	Mortalita, %
			Před iniciální prezentací	Po iniciální prezentaci				
Clatterbuck et al., 2000 [315]	68	Hemisféry (74), hluboké (16), mozkový kmen (16), mozeček (5)	30 (44,1)	9 (13,2)	Chirurgie: 7	62,4	10,2	0
Li et al., 2020 [316]	708	Mozkový kmen (708)	690 (97,5)	175 (57,6)	Radiochirurgie: 14 (7 pt. 2x); chirurgie: 173 (1 pt. 2x), 19 exitus	57,6	29,1	2,9
Al-Shahi Salman et al., 2012 [317]	134	Hemisféry (93), hluboké (9), mozkový kmen (19), mozeček (18)	17 (12,6)	6 (4,5)	1 exitus	60	17,1	11,2

Tab. 5: Shrnutí výsledků přirozeného průběhu CCM. Zaznamenané jsou hemoragie před iniciální prezentací, tedy před zahrnutím daného pacienta do follow-upového období, kdy dochází ke sledování léze a řešení případných komplikací, a po iniciální prezentaci. Výsledek hemoragie může vyústit k další léčbě – nejčastěji se jedná o chirurgickou intervenci, případně radiochirurgii. Studie od autorů Li et al. a Al-Shahi Salman et al. mají prospektivní charakter. (Pt., pacient; 2x, reintervence)

² V tomto bodě stojí za zmínku porovnání krvácení z CM a hemoragie z již zmíněných AVM. Vzhledem k jejich rozdílnému morfologickému uspořádání a obecně odlišným vlastnostem je u AVM posthemoragická 30% mortalita a 10–20% pravděpodobnost perzistentních neurologických deficitů. U CM není zaznamenána tak vysoká fatalita, mnoho pacientů nemusí hemoragii ani zaznamenat. [4,335,336]

4 CÍLE PRÁCE

Tato práce si stanovuje za cíle:

- 1. ujasnit jednotlivá data a výsledky studií zkoumající problematiku cerebrálních kavernózních malformací, z pohledu observace i intervence;**
- 2. zjistit a objasnit případné rozdíly ve výsledcích u jednotlivých léčebných metod;**
- 3. objasnit, jaká z nich je dle výsledků této meta-analýzy nejefektivnější;**
- 4. specifikovat rizikové faktory hemoragie v jednotlivých léčebných modalitách.**

Určujícím bodem je v této práci výskyt hemoragií v jednotlivých léčebných metodách, tedy v observaci, chirurgii a radiochirurgii. Je zkoumáno, u jaké léčebné metody je riziko hemoragie nejnižší a u které naopak nejvyšší. Dále jsou zkoumány hodnoty mortality a persistentní morbidity, přičemž jsou detailně zkoumány asociované rizikové faktory postléčebné hemoragie v podobě proměnných z dispozic pacientů či lokalizace CCM.

5 METODIKA

Samotná meta-analýza rozděluje jednotlivě lokality výskytu hemoragie (1) v lobárních oblastech, (2) hlubokých strukturách (inzula, diencefalon, bazální ganglia a capsula interna), (3) v mozkovém kmeni (medulla oblongata, pons a mesencefalon) a (4) mozečku. Důvodem tohoto rozhodnutí je signifikantní rozdíl v přístupu léčby k CM lokalizovaných v těchto čtyřech oblastech, a tedy i výsledků rizika hemoragie a s tím související efektivitou léčby. Je porovnán rozdíl mezi aktivními riziky léčby a riziky přirozeného průběhu onemocnění. Orbitální a spinální CM nebyly do této práce zařazeny, jelikož se jedná o rozdílné etiologie a vzhledem k jejich lokalizaci nemohou být považovány za cerebrální léze.

5.1 PICO

V prvním kroku byla definována problematika, které se práce věnuje. Pro získání správné definice problematiky byl použit formát PICO [77], jenž je shrnut níže v tab. 6.

PICO	
Populace	Pacienti diagnostikovaní s cerebrální kavernózní malformací (jedna a více)
Intervence	Chirurgie versus radiochirurgie versus observace
Komparátor	Neaplikovatelné
Výsledek	Riziko hemoragie v rámci každé léčebné modalit

Tab. 6: PICO formát zobrazující jednotlivé klinické otázky.

5.2 Selekce literatury

Jednotlivé studie byly primárně identifikovány skrze vyhledávání na pěti portálech: PubMed (MEDLINE), EMBASE, ScienceDirect, Cochrane a ISI Web of Science. Vyhledávání jednotlivých studií bylo na principu zadávání klíčových slov, jež byly:

- a) "cavernous angioma" (natural history of surgery or radiosurgery),
- b) "cavernous haemangioma" (natural history of surgery or radiosurgery),
- c) "cavernous hemangioma" (natural history of surgery or radiosurgery),
- d) "cavernous malformations" (surgery or radiosurgery or natural history),
- e) natural history of cavernous malformations,
- f) surgery of cavernous malformations,
- g) radiosurgery of cavernous malformations.

Tato kombinace slov byla několikrát a různými způsoby (jiný slovosled, využívání předložek „of“, „in“ či spojek „and“ aj.) měněna, aby bylo dosaženo identifikování co nejdiverznějšího množství literatury.

Při selekci literatury bylo dbáno na následující kritéria, jež byla na počátku selekce stanovena:

- (1) sledovaná populace – pohlaví, rasa, věk, aj. neměli na selektování studií žádný vliv;
- (2) datum publikování studie – v primární selekci byly vyřazeny ty studie, které byly publikovány před rokem 1990 (studie v meta-analýze zařazené byly publikovány v průběhu let 1990 (včetně) až v listopadu 2020);
- (3) studie musely prezentovat problematiku alespoň jednoho z následujících témat: chirurgie, radiochirurgie, přirozený průběh CCM;
- (4) zařazena byla pouze literatura publikovaná v anglickém jazyce;
- (5) zařazení byli pacienti diagnostikováni pomocí MRI;
- (6) počet pacientů v jednotlivých studiích nesměl být pod hodnotou 20 (≥ 20).

S ohledem na šedou literaturu byly do seznamu jednotlivých vědeckých materiálů, z kterých se následně selektovaly ty nejhodnější pro meta-analýzu, zařazeny 12 studií ze 7 knih, a to:

- (1) *Basic Science to Clinical Practice: Cavernomas of the CNS* [5],
- (2) *Cavernous Malformations of The Nervous System* [6],
- (3) *Gamma Knife Neurosurgery in the Management of Intracranial Disorders* [318],
- (4) *Complications in Neurosurgery* [319],
- (5) *Stroke: Pathophysiology, Diagnosis, and Management* [320],
- (6) *Arteriovenous and Cavernous Malformations* [321],
- (7) *Primer on Cerebrovascular Diseases* [322].

Zpracování jednotlivých referencí proběhlo v programu EndNote (verze EndNote 20, Clarivate) a Excel (Microsoft). Selekcce probíhala ve dvojitém zaslepení, společně s MUDr. Petrem Skalickým jsme studie nezávisle na sobě ohodnotili a své výsledky následně porovnali. V případě neshod byl společně dohodnut konsensus nad zařazením/vyřazením dané studie.

5.3 PRISMA

PRISMA, tedy akronym pro **P**referred **R**eporting **I**tems for **S**ystematic **R**eviews and **M**eta-**A**nalyses, byl jakožto forma diagramu poprvé publikován roku 2009 [89] a v současné době slouží k mapování zaznamenaných, vyloučených i zahrnutých záznamů v průběhu tvorby systematického přehledu a meta-analýzy. Aktualizován byl nově v roce 2020 a právě tuto verzi využívá i tato práce [90]. Je rozdělen na čtyři segmenty, jež jsou následující: identifikace (*identification*), *screening*, vhodnost (*eligibility*), zahrnuté (*included*). V těchto jednotlivých segmentech bylo popsáno, jakým způsobem byla daná literatura selektována s uvedením argumentů, proč byly či naopak nebyly specifické studie do finální meta-analýzy zahrnuty.

5.4 Metodologická kvalita studií

Pro zhodnocení studií v této práci bylo využito nástroje The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) [80], jenž se rozděluje na čtyři hlavní segmenty, přičemž samotná podoba NOS se mění s ohledem na individuální kritéria jednotlivých meta-analýz. Hodnocení probíhá v přidělování bodů (*) v každém jednotlivém segmentu. Výsledkem by měla být tabulka shrnující hodnocení kvality studií, které se pohybuje v intervalu 0–9 *, včetně. Celkové skóre se dle počtu hvězdiček v jednotlivých segmentech rozděluje na dobré, střední a nízké.

Popis NOS hodnocení pro tuto meta-analýzu je uveden v následující tabulce a celkové shrnutí v příloze 2.

Selekce	Reprezentativnost kohortové studie	opravdoví reprezentanti zkoumané cílové skupiny
		částeční reprezentanti zkoumané cílové komunity
	Selekce nevystavených účastníků	čerpáno ze stejné komunity jako je nevystavená komunita
	Zjištění nálezu	chirurgický záznam, MRI
	Demonstrace, že výsledek nebyl přítomen na začátku studie	prospektivní design studie nezávislé vyhodnocení výsledků postoperativních výsledků a follow-up dat
Komparabilita	Komparabilita kohortových studií	studie obsahuje data ohledně věku a pohlaví pacientů
		studie obsahuje data ohledně dalších faktorů: DVA, velikost, léze, koagulace
Výsledky	Posouzení výsledku	nezávislé slepé posouzení (<i>independent blind assessment</i>)
		záznam – MRI
	Dostatečná délka follow-upu	průměrná doba follow-upu 3 roky, minimum 12 měsíců/pacient
	Adekvátnost follow-upu	kompletní follow-up pro všechny zúčastněné maximálně 20 % pacientů nedostupných k follow-upu

Tab. 7: Shrnutí individuálně modifikovaných kritérií, dle kterých byly studie hodnoceny na základě veřejně dostupného nástroje NOS.

5.5 Extrakce dat

Studie splňující veškerá kritéria byla i s NOS ohodnocením vložena do programu Excel, do nějž se extrahovala veškerá data. Samotná extrakce obsahovala 5 hlavních okruhů, jejichž obsah je uveden v tab. 8. Určil se design studie (prospektivní/retrospektivní charakter), zaznamenány byly demografické informace pacientů (věk, počet mužů a žen, počet pediatrických a dospělých pacientů a počet nemocných s multiplicitními nálezy). V rámci charakteristiky CCM byla extrahována data určující celkový počet lézí, zda byla zjištěna familiární forma onemocnění, dále také velikost léze. Extrahovala se data o charakteru samotných malformací, tedy zda byl nález symptomatický či byl diagnostikován incidentálně a zaznamenala se přesná lokalizace CCM – léze se rozdělily do lobárních, hlubokých, kmenových a mozečkových. Data, jež byla extrahována, jsou shrnuta v tab. 8.

Morbidity a mortalita byly posuzovány rozděleně a do tabulky byly zaznamenány v procentuální hodnotě. Do morbidity se započítávaly veškeré permanentní neurologické deficity a specificky definované epilepsie ohodnocené dle Engelovy stupnice od 2. stupně výše (Engel Class II–IV) [323].

Extrakce dat – souhrn	
Design studie	
prospektivní, retrospektivní	
Demografie pacientů	
průměrný, median, SD věk pacientů	
poměr muži versus ženy	
pediatři versus dospělí pacienti	
počet pacientů s multiplicitními CCM	
CCM charakteristika	
počet lézí	
sporadická versus familiární forma	
průměrná, medián, SD velikost léze (v cm/cm ³)	
incidentální versus symptomatické nálezy	
počet lobárních, hlubokých, kmenových a cerebellárních CCM	
Léčba	
<i>Observace:</i>	
počet hemoragií před/po iniciální identifikaci	
průměrný, medián čas krvácení	
pacienti, kteří krváceli (%)	
výsledek krvácení	
<i>Chirurgie:</i>	
počet pacientů s hemoragií – preoperativních and postoperativních	
počet pacientů s neurologickými deficity – preoperativních and postoperativních	
počet pacientů s epilepsií – preoperativních and postoperativních	
<i>Radiochirurgie:</i>	
počet pacientů s hemoragií – preoperativních and postoperativních	
počet pacientů s neurologickými deficity – preoperativních and postoperativních	
počet pacientů s epilepsií – preoperativních and postoperativních	
průměr, medián marginal dose (Gy)	
SRS modalita	
Výsledky	
morbidita (%)	
mortalita (%)	

Tab. 8: Souhrn dat, která byla extrahována. (SD, směrodatná odchylka)

5.6 Statistická analýza

Kohortové studie byly nejprve studovány společně, poté byly rozděleny na predefinované tři léčebné modalitty a analýzy dat byly provedeny individuálně v těchto skupinách. Pomocí výpočtu kumulativní incidence s využitím modelu náhodných efektů bylo primárním cílem bylo zkoumání rizika hemoragie po konzervativní, chirurgické nebo radiochirurgické léčbě. V chirurgických a radiochirurgických souborech byly jako hemoragie zařazeny pouze ruptury recidiv operovaných či již primárně ozářených CCM. Dále byly studovány hodnoty mortality (tedy každá smrt přímo související s CCM nebo její léčbou) a morbidity, jež byla definována jako jakýkoliv persistentní neurologický deficit, nově vzniklá epilepsie či celkové zhoršení pacientova statusu dle Engelovy klasifikace [323] horší než stupeň II (Engel II–IV). S využitím Poissonova regresního modelu byly dále ilustrovány asociace mezi rizikem hemoragie a pohlavím, lokalizací CCM a historií hemoragie před započatou léčbou pomocí kalkulace rate ratios (RRs). RRs jsou interpretovány jako 10% nárůst v rámci proporce pacientů s postléčebnou hemoragií. Pro veškeré výpočty byly využity programy MetaXL (verze 5.2, Epi Gear) [324] a STATISTICA (verze 14.0.0.15, TIBCO Software Inc.).

Na závěr byla provedena analýza citlivosti ve studiích, které byly zhodnoceny jako vysoce kvalitní (studie s prospektivním charakterem nebo u kterých nebyl zřejmý výsledek léčby na začátku studie).

5.7 Zhodnocení heterogenity

Test heterogenity zahrnutých kohort byl proveden pomocí Cochranova Q a I^2 testu. Pro výpočty byly použity míry mortality a hodnoty krvácení jak ve všech studiích, tak i dále jednotlivě v léčebných modalitách. Hodnota I^2 přes 50 % (> 50 %) a p-hodnota v rámci Cochranova Q testu menší než 0,05 ($p < 0,05$) byly považovány za významnou heterogenitu.

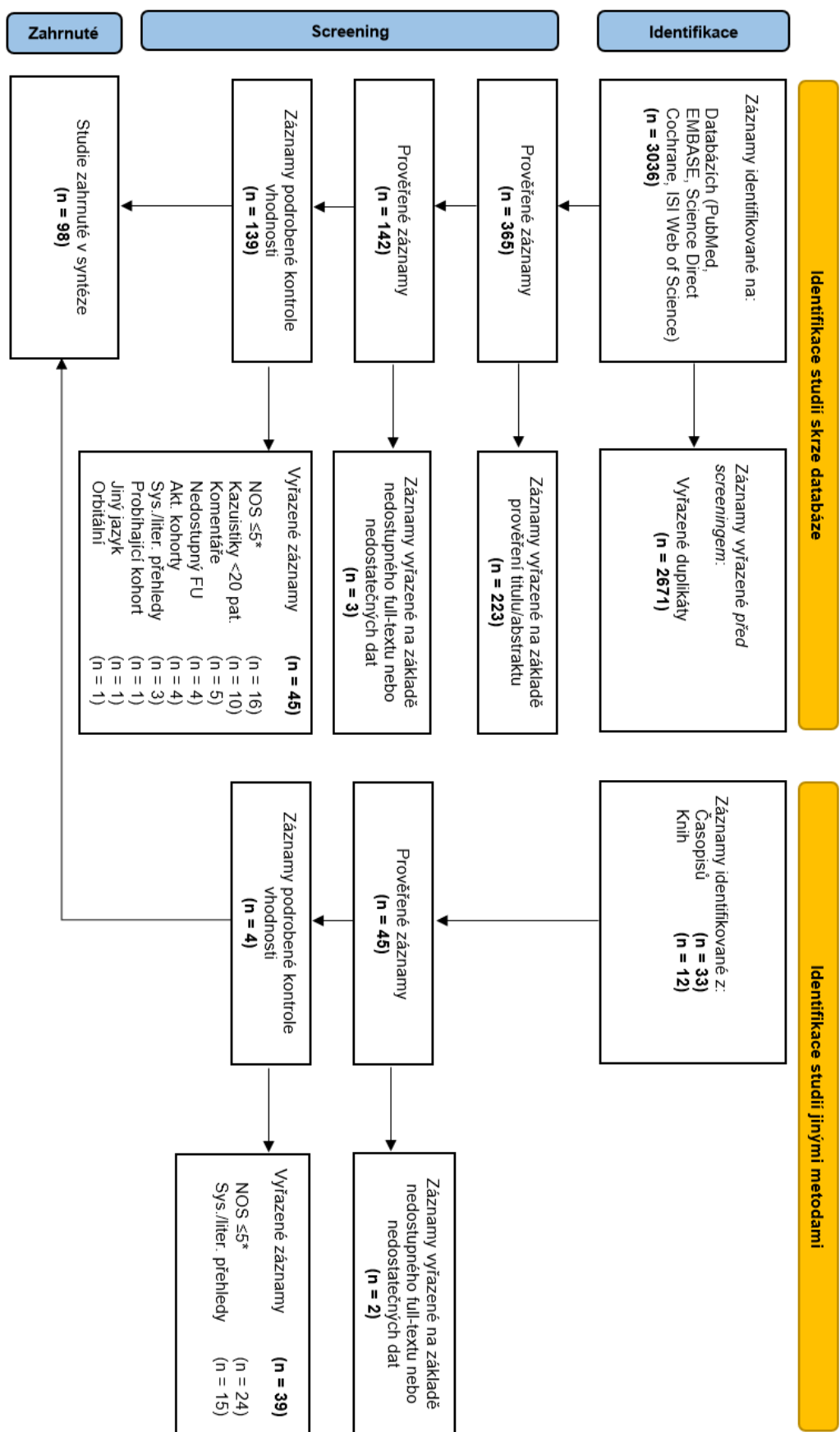
6 VÝSLEDKY

6.1 Zahrnuté studie

Jednotlivé kroky selekce literatury jsou znázorněny v PRISMA diagramu. Ve fázi identifikace bylo nalezeno celkem 3036 studií z primárních databází, zároveň bylo identifikováno dalších 12 publikací, jakožto původních kapitol z knih, které jsou uvedeny v metodice práce.

Údaje o jednotlivých studiích se zanesly do tabulky. Uvedl se název studie, autoři, rok publikace, abstrakt a uvedly se důvody zahrnutí či vyřazení studie do dalšího kroku selekce. V první fázi se vyřadily kazuistiky, meta-analýzy, systematické přehledy a nakonec studie, jež nesplňovaly stanovená kritéria (viz metodika práce). Vyřazené meta-analýzy a systematické přehledy byly podrobeny dalšímu zkoumání s ohledem na prohledání jejich referencí za účelem identifikování dalších studií, které nebyly vyhledány na výše zvýšených databázích. Tento krok zobrazuje PRISMA diagram jako identifikování dalších záznamů jinými zdroji. Těchto studií bylo celkem 33 a identifikovány byly na následujících portálech: *Google Scholar, Journal of Neurosurgery, Springer, Stroke, Neurosurgery, Neurology*.

V případě, že byla nalezena studie obsahující meta-analýzu, systematický přehled nebo přehled literatury, ale zároveň obsahovala vlastní kohortovou část prezentující výsledky vlastní léčby, byla zahrnuta pouze tato část. V další fázi se shromáždily full-texty jednotlivých publikací a byly vyřazeny ty studie, které nesplňovaly zbývající stanovená kritéria. Pokud byly nalezeny studie obsahující jedny a ty samé pacienty, vybral se soubor, který byl největší, resp. nejnovější. Na základě tohoto kritéria byly vyřazeny celkově 3 citace (obr. 12).

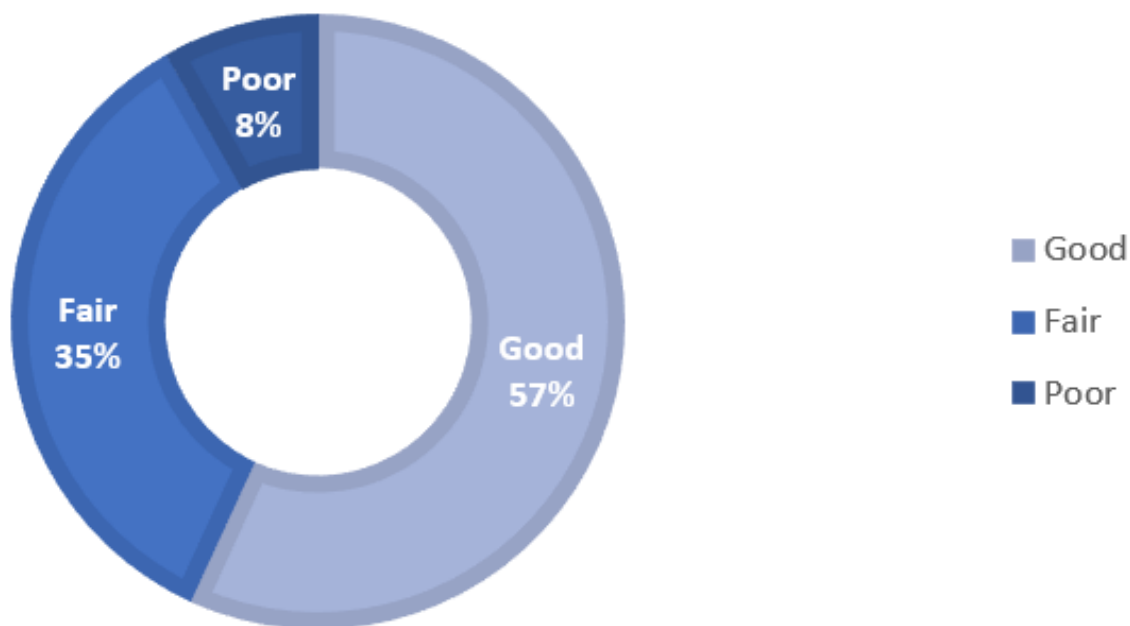


Obr. 15: PRISMA diagram zobrazující jednotlivé kroky selekce literatury. FU, follow-up; akt., aktuální; sys., systematický; liter. přehledy, přehledy literatury.

6.2 NOS a extrahovaná data

Po zhodnocení celkem 147 studií, které po přečtení full-texty splňovaly stanovená kritéria, proběhlo hodnocení jejich metodologické kvality. Detailně byly vyplněny jednotlivé segmenty s přesnými daty v každé studii a následně byly náležitě ohodnoceny od 0–9 *. Pro účely této meta-analýzy bylo stanoveno, že do finální extrakce dat a následné statistické analýzy budou zahrnuty pouze ty studie, které splňovaly ohodnocení ≥ 6 * a zároveň dosáhly > 2 * v segmentu pojednávajícím o posouzení výsledků léčby. Toto kritérium nespĺňovalo celkem 41 studií, proto byly vyřazeny z důvodu vysokého rizika zkreslení s ohledem na nízkou metodologickou kvalitu dané studie. Shrnutí finálního ohodnocení je zobrazeno v obr. 15.

Veškeré zhodnocené studie byly kohortového charakteru, jak prospektivního (15 %), tak retrospektivního. Pouze jedna studie od autorů Li et al. z roku 2018 [325] byla charakteru randomizované prospektivní studie. Ačkoliv NOS slouží k hodnocení kohortových nerandomizovaných studií, i tato jedna studie byla v základu ohodnocena a zařazena do extrakce dat a statistické analýzy. Vzhledem k rozsahu tabulky je celkové NOS hodnocení uvedeno v příloze 2.



Obr. 16: Shrnutí rozložení NOS hodnocení. Z celkem 146 studií bylo 92 % ohodnoceno jako dobré nebo přiměřené.

Data z jednotlivých studií byla extrahována v programu Excel. V případě, že jedna kohortová studie porovnávala dvě či více léčebných modalit na různých pacientech, byly jednotlivé modalitty posuzovány zvlášť za podmínky, že počet pacientů v rámci dané modality nebyl nižší než 20. Toto kritérium splňovaly dvě studie [326, 327]. V případě dvou studií [327, 328] nebyla ve dvou rozlišných léčebných alternativách rozlišena demografie jejich pacientů. V rámci jedné studie [329] demografie nebyla uvedena. Tabulka se všemi extrahovanými daty je dostupná v příloze 3.

6.3 Meta-analýza

Celkem 23 % kohortových souborů popisovalo výsledky radiochirurgické intervence (10 475 osobo-roků follow-upu), 25 % popisovalo konzervativní (17 452 osobo-roků follow-upu) a zbylých 52 % chirurgickou léčbu (13 171 osobo-roků follow-upu) (tab 9.).

Výpočty kumulativní incidence byly prováděny individuálně v jednotlivých léčebných modalitách. Hodnoty pro krvácení byly 23 % (95% CI = 17–25 %) v rámci přirozeného průběhu onemocnění, 3 % (95% CI = 1–5 %) po chirurgické a dále 14 % (95% CI = 10–19 %) po radiochirurgické intervenci. Mortalita dosáhla hodnoty 4 % (95% CI = 2–5 %) v rámci observace, 2 % (95% CI = 1–2 %) chirurgické a nakonec 1 % (95% CI = 0–2 %) radiochirurgické léčby. Nejvyšší hodnoty persistentní morbidit dosáhly 22 % (95% CI = 16–28 %) v souborech pojednávajících o přirozeném průběhu onemocnění, méně, tedy 11 % (95% CI = 7–13 %) v chirurgických a 10 % (95% CI = 7–13 %) v radiochirurgických sériích (tab. 10).

Kalkulována byla také efektivita jednotlivých léčebných modalit, přičemž nejvyšší hodnotu byly zaznamenány u chirurgických souborů (97 % [95% CI = 95–99 %]) a naopak nejnižší u sérií reprezentujících výsledky konzervativní léčby (77 % [95% CI = 75–83 %]) (tab. 11).

Grafická znázornění výpočtů kumulativní incidence pomocí forest-grafů jsou uvedeny na obr. 15–20.

	Všechny kohorty (n = 100)			Přirozený průběh (n = 25)			Chirurgie (n = 52)			Radiochirurgie (n = 23)		
	N. kohort (%)	N. pacientů	Průměr (rozsah)	N. kohort (%)	N. pacientů	Průměr (rozsah)	N. kohort (%)	N. pacientů	Průměr (rozsah)	N. kohort (%)	N. pacientů	Průměr (rozsah)
Prospektivní design	15 (15)	2463	NA	12 (48)	2093	NA	2 (4)	72	NA	1 (4)	298	NA
Věk (roky)	95 (95)	8679	36,63 (7–58)	24 (96)	3455	38,27 (10–54)	50 (96)	3302	34,86 (7,1–58)	22 (95)	1922	38,95 (34–43,7)
Pohlaví	96 (96)	4436	46 (5–324)	24 (96)	1812	76 (11–324)	50 (96)	1672	33 (7–104)	22 (95)	952	43 (5–141)
Velikost CCM (cm)	45 (45)	4808	1,78 (0,85–3,3)	13 (52)	2129	1,46 (0,85–2)	29 (56)	2256	1,96 (1,35–3,3)	3 (13)	423	1,4 (1,31–1,48)
Mnohočetné CCM	70 (70)	1194	17 (0–133)	19 (76)	678	36 (0–133)	38 (73)	308	8 (0–53)	16 (70)	208	16 (0–76)
Prezentace												
Iniciální ICH	98 (98)	6314	64 (0–690)	25 (100)	2008	80 (0–690)	50 (96)	2502	50 (0–260)	23 (100)	1804	78,43 (0–261)
Lokalizace												
Lobární	95 (95)	2921	31 (0–290)	21 (84)	1466	70 (0–290)	52 (100)	954	18 (0–168)	22 (95)	501	23 (0–115)
Hluboké	94 (94)	1094	12 (0–121)	20 (80)	422	21 (0–121)	52 (100)	401	8 (0–72)	22 (95)	271	12 (0–55)
Moz. kmen	95 (95)	4607	48 (0–708)	21 (84)	1560	74 (0–708)	52 (100)	1919	37 (0–260)	22 (95)	1128	51 (0–155)
Cerebellum	93 (93)	344	4 (0–58)	19 (76)	115	6 (0–22)	52 (100)	106	2 (0–58)	22 (95)	123	5 (0–41)
Follow-up (měsíce)	98 (98)	8856	49,15 (5–115,2)	25 (100)	3573	51,15 (11,2–104,4)	51 (98)	3339	43,9 (5–115,2)	22 (95)	1944	50,04 (23,6–112)

Tab. 9: Celkové shrnutí zahrnutých kohortových souborů. Pokud nebyl dostupný aritmetický průměr, započítán byl medián.

	Mortalita	Hemoragie	Persistentní morbidita
Přirozený průběh (n = 25)			
N. pacientů	94	642	800
Rate (95% CI), %	4 (2–5)	23 (17–25)	22 (16–28)
Průměr (rozsah), %	2,34 (0–11,3)	21,96 (3–83,7)	20,9 (3–54,84)
Chirurgie (n = 52)			
N. pacientů	39	77	397
Rate (95% CI), %	2 (1–2)	3 (1–5)	11 (9–13)
Průměr (rozsah), %	0,71 (0–4,7)	2,56 (0–37,93)	10,48 (0,23–36)
Radiochirurgie (n = 23)			
N. pacientů	19	317	171
Rate (95% CI), %	1 (0–2)	14 (10–19)	10 (7–13)
Průměr (rozsah), %	0,61 (0–3,5)	13,81 (0–31,58)	9,37 (2–20)

Tab. 10: Porovnání mortality, hemoragie a persistentní morbidity v jednotlivých léčebných modalitách při výpočtu kumulativní incidence s využitím modelu náhodných efektů.

	Efektivita	Morbidita/mortalita
Přirozený průběh	77 % (95% CI 75–83 %)	21 % (95% CI 16–28 %)
Chirurgie	97 % (95% CI 95–99 %)	11 % (95% CI 9–12 %)
Radiochirurgie	86 % (95% CI 81–90 %)	9 % (95% CI 7–12 %)

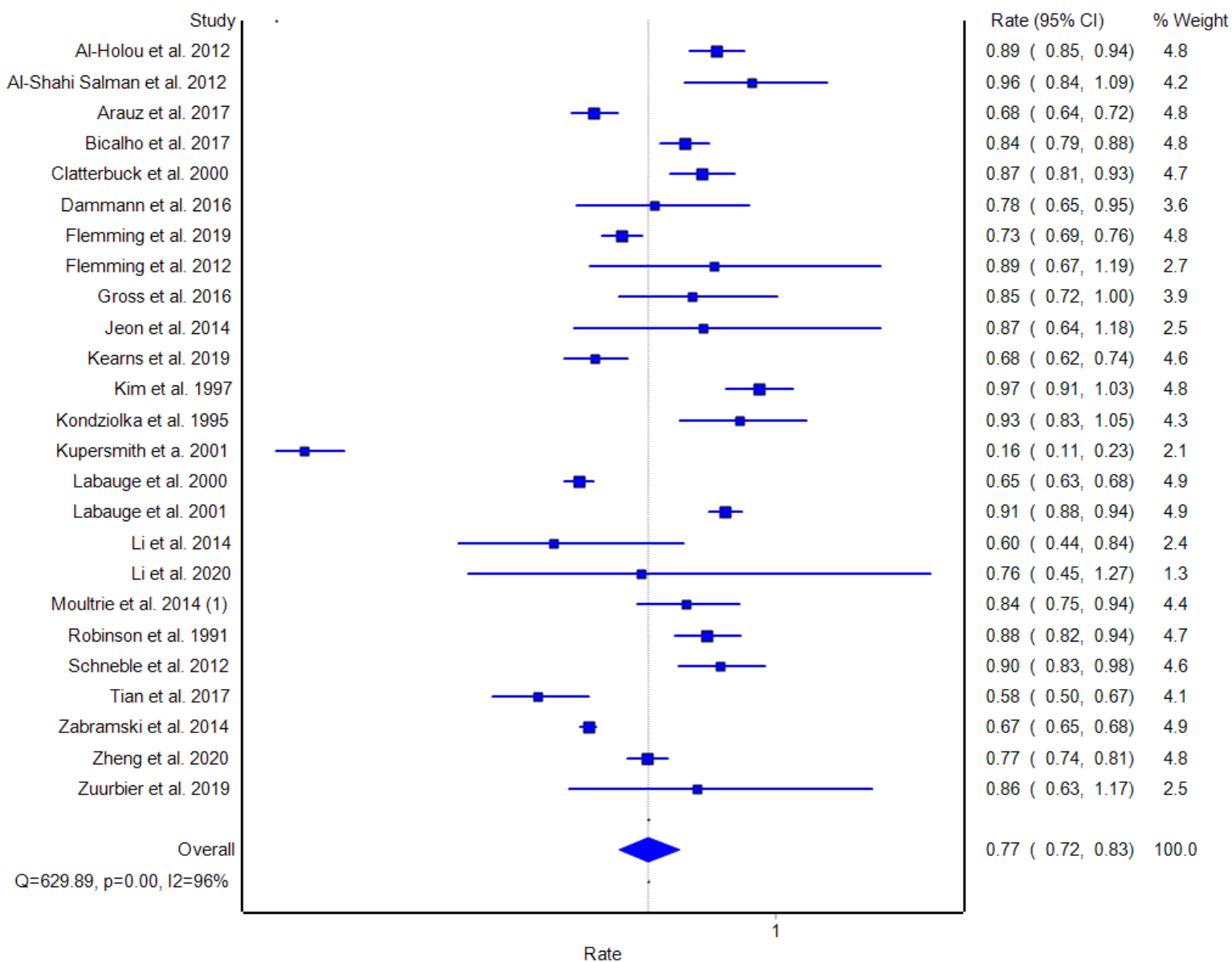
Tab. 11: Shrnující tabulka výpočtů kumulativní incidence s odpovídajícími 95% konfidenčními intervaly pro porovnání efektivity léčby a hodnot morbidity/mortality v jednotlivých léčebných modalitách. Ilustrativní forest-ploty jsou uvedeny v obr. 14–20.

6.3.1 Celý soubor

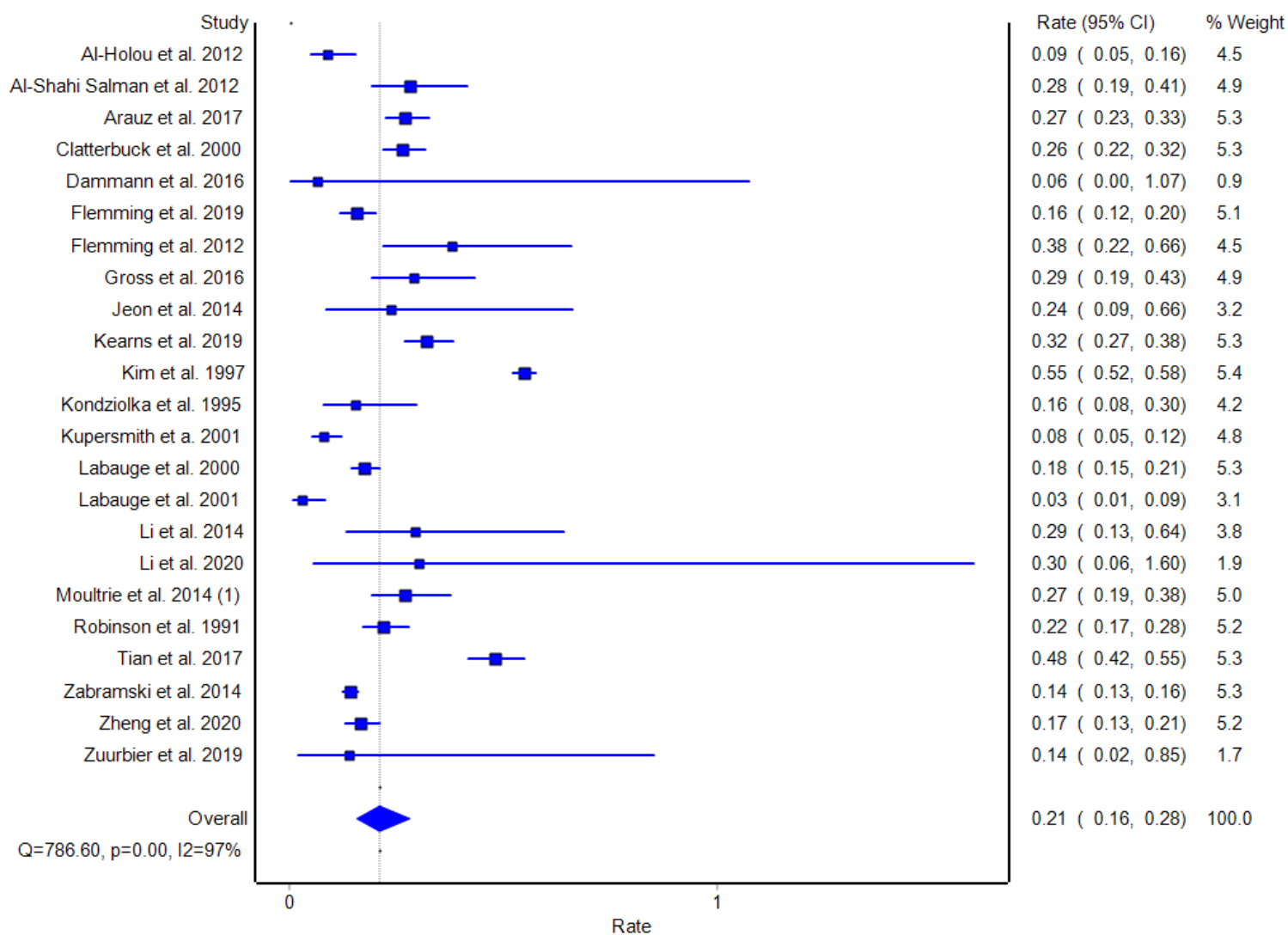
Pomocí modelů Poissonovy distribuce byly zkoumány faktory související s výsledky léčby individuálně v jednotlivých modalitách a poté byly analýzy provedeny se všemi kohortami dohromady. Mezi zmíněné faktory byly zařazeny proměnné ze stran demografie pacientů (pohlaví), lokalizace CCM a rovněž iniciálním krvácením před počátkem léčby. CCM v hlubokých strukturách a mozkovém kmeni byly asociovány s vyššími hodnotami postléčebného krvácení (RR 1,002 [95% = 0,998–1,005, $p = 0,284$ a RR 1,006 [95% CI = 1,004–1,008], $p < 0,001$). Zároveň pacienti s prodělanou hemoragií z CCM byli vystaveni vyšší pravděpodobnosti rehemoragie (RR 1,004 [95% CI = 1,002–1,006], $p < 0,001$). Naopak tomu mužské pohlaví, lobární a cerebellární léze byly uvedeny jako protektivní faktory před postléčebným krvácením ve všech souborech. Tabulky s výslednými hodnotami jsou uvedeny v tab. 12 a 14.

6.3.2 Observace

Prodělaná hemoragie před iniciálním vyšetřením byla zhodnocena jako jeden z faktorů následně ovlivňující pravděpodobnost rizika dalšího krvácení – pacienti s již jednou prodělanou hemoragií byli vystaveni většímu riziku rehemoragie než ti, kteří jej neprodělali (RR 1,014 [95% CI = 1,012–1,016, $p < 0,001$). Dále byly opět nejrizikovějšími lokalizacemi asociovanými s vyššími hodnotami hemoragie hluboké a kmenové CCM (RR 1,002 [95% CI = 0,998–1,005], $p = 0,334$ a RR 1,008 [95% CI = 1,006–1,010], $p < 0,001$).



Obr. 17: Forest-graf zobrazující efektivitu observace pomocí výpočtu kumulativní incidence. Na ose y jsou vyneseny jednotlivé studie, přičemž osa x odpovídá hodnotám 95% konfidenčních intervalů a jednotlivým velikostem účinků.



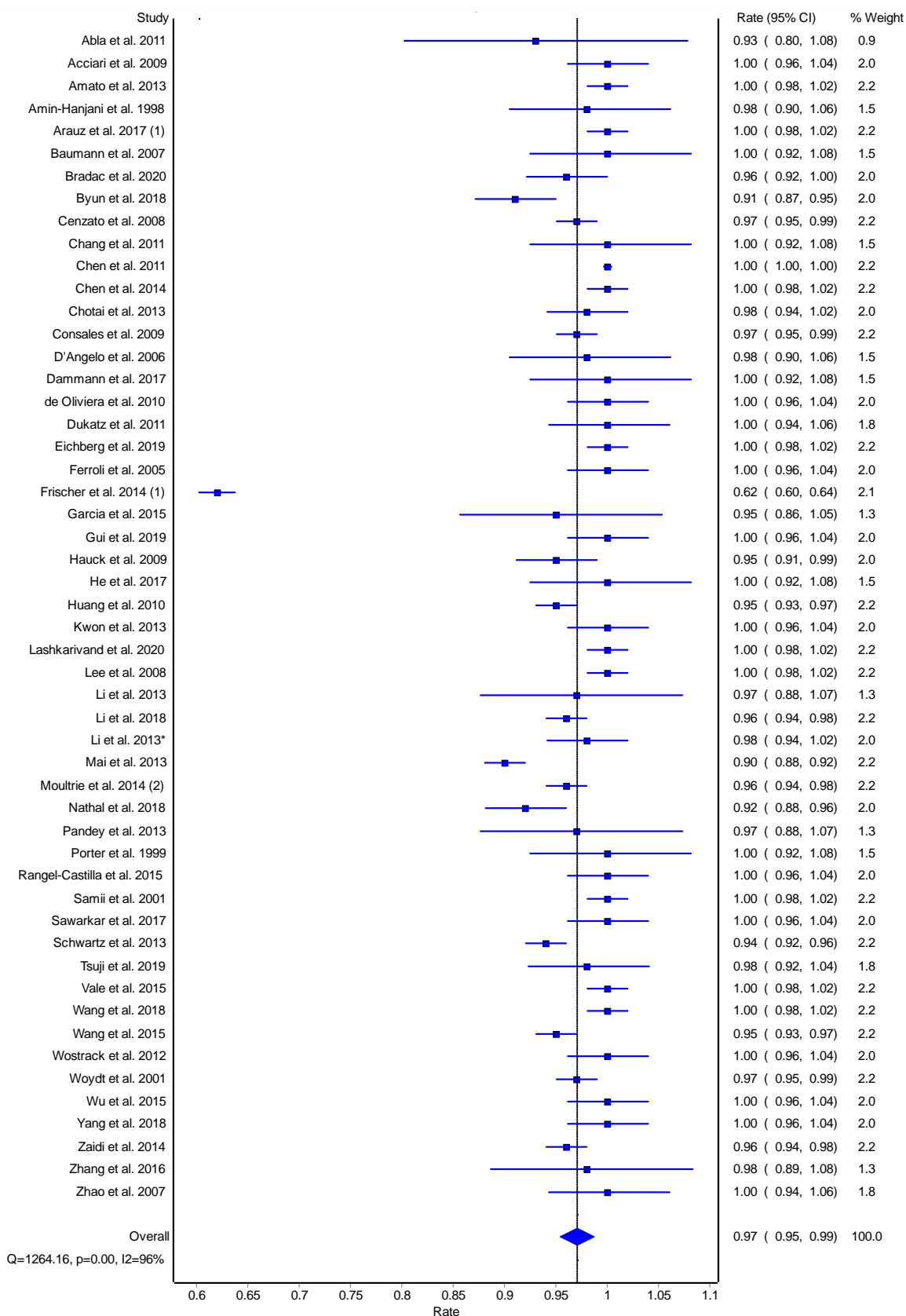
Obr. 18: Výsledný forest-graf interpretující hodnoty morbidit/mortality v rámci přirozeného průběhu onemocnění.

Veškeré soubory (n=100)				Chirurgické soubory (n=52)		
	RR	95% CI	p-hodnota	RR	95% CI	p-hodnota
Mužské pohlaví	0,993	0,985–1,002	0,149	1,001	0,974–1,029	0,932
Iniciální ICH	1,004	1,002–1,006	<0,001	1,017	1,005–1,028	0,005
CCM						
Lobární	0,997	0,995–0,998	<0,001	0,975	0,964–0,986	<0,001
Hluboké	1,002	0,998–1,005	0,284	0,993	0,981–1,005	0,234
Moz. kmen	1,006	1,004–1,008	<0,001	1,016	1,010–1,023	<0,001
Cerebellum	0,995	0,986–1,003	0,190	0,997	0,975–1,020	0,843

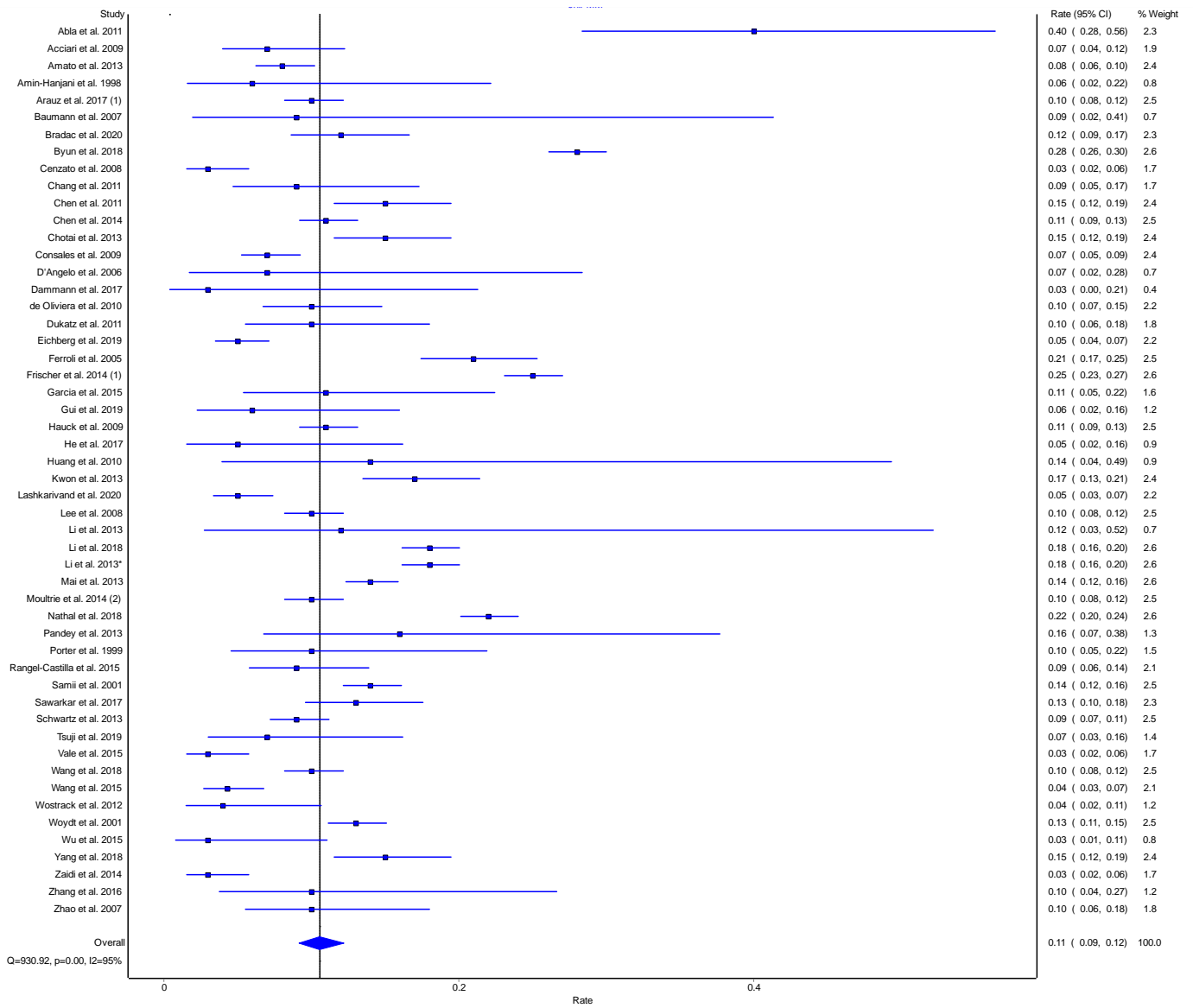
Tab. 12: Hodnoty výsledků Poissonovy regresní analýzy při zkoumání faktorů asociovaných s postléčebným krvácením analyzovaných ve všech souborech a chirurgických souborech.

6.3.3 Chirurgická léčba

CCM lokalizované v mozkovém kmeni (RR 1,016 [95% CI = 1,010–1,023], $p < 0,001$) byly primárně asociovány s vyšším rizikem postoperativní hemoragie. Pacienti se zaznamenanou historií hemoragie byli vystaveni vyššímu riziku opětovného krvácení (RR 1,017 [95% CI = 1,005–1,028], $p = 0,005$). Naopak tomu lobární, hluboké a cerebellární CCM nevykazovaly vyšší rizika krvácení.



Obr. 19: Forest-graf zobrazující efektivitu chirurgické léčby pomocí výpočtu kumulativní incidence



Obr. 20: Výsledné hodnoty morbidity/mortality v rámci chirurgické léčby.

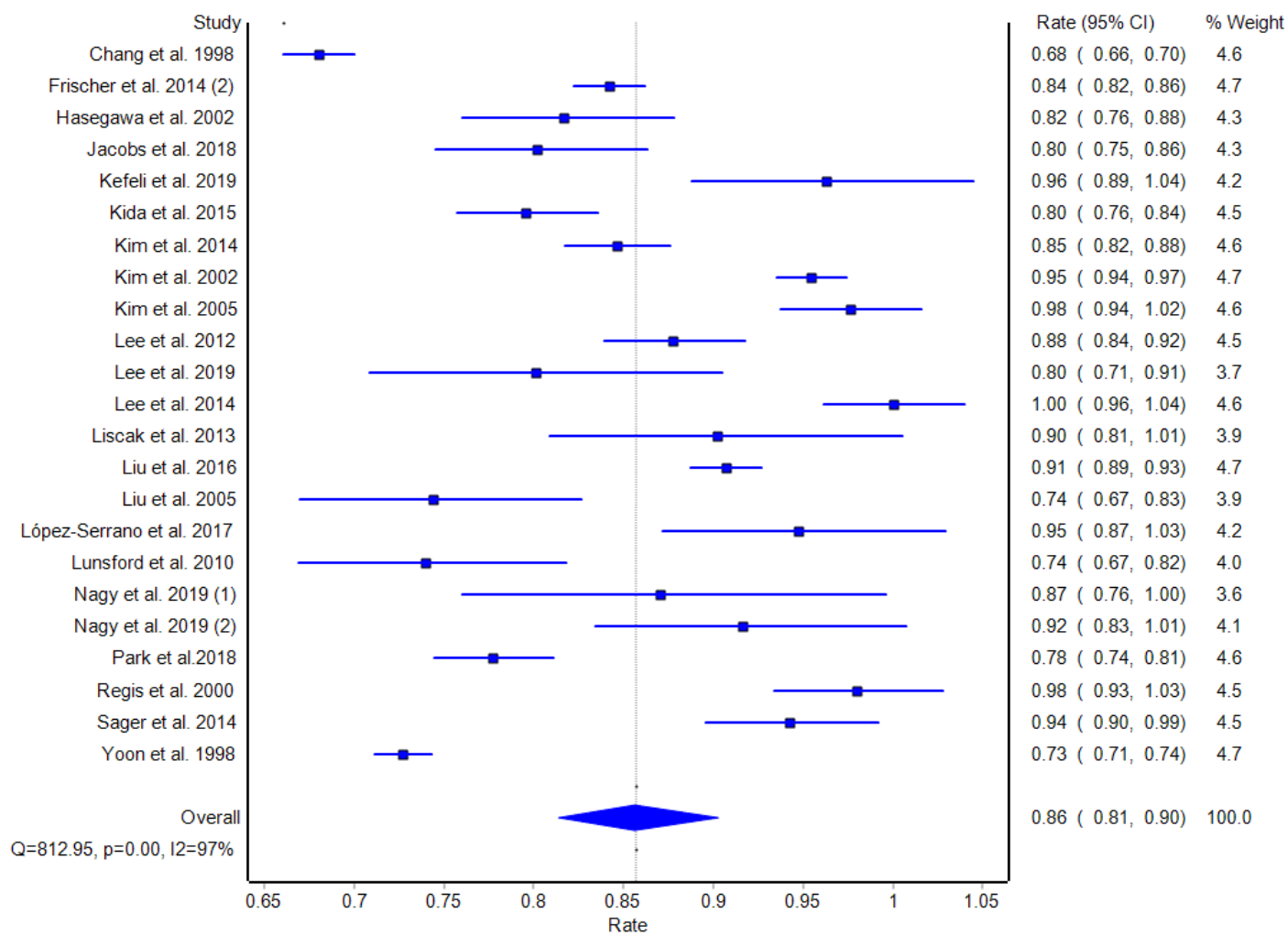
Radiochirurgické soubory (n=23)				Konzervativní soubory (n=25)		
	RR	95% CI	p-hodnota	RR	95% CI	p-hodnota
Mužské pohlaví	0,977	0,961–0,993	0,006	0,979	0,966–0,993	0,003
Iniciální ICH	1,009	1,002–1,017	0,013	1,014	1,012–1,016	<0,001
CCM						
Lobární	0,997	0,991–0,999	0,154	0,995	0,938–0,997	<0,001
Hluboké	1,012	1,001–1,024	0,036	1,002	0,998–1,005	0,334
Moz. kmen	1,002	0,997–1,006	0,461	1,008	1,006–1,0103	<0,001
Cerebellum	1,006	0,992–1,020	0,387	0,953	0,939–0,968	<0,001

Tab. 13: Hodnoty výsledků Poissonovy regresní analýzy při zkoumání faktorů asociovaných s postléčebným krvácením v radiochirurgických a konzervativních souborech.

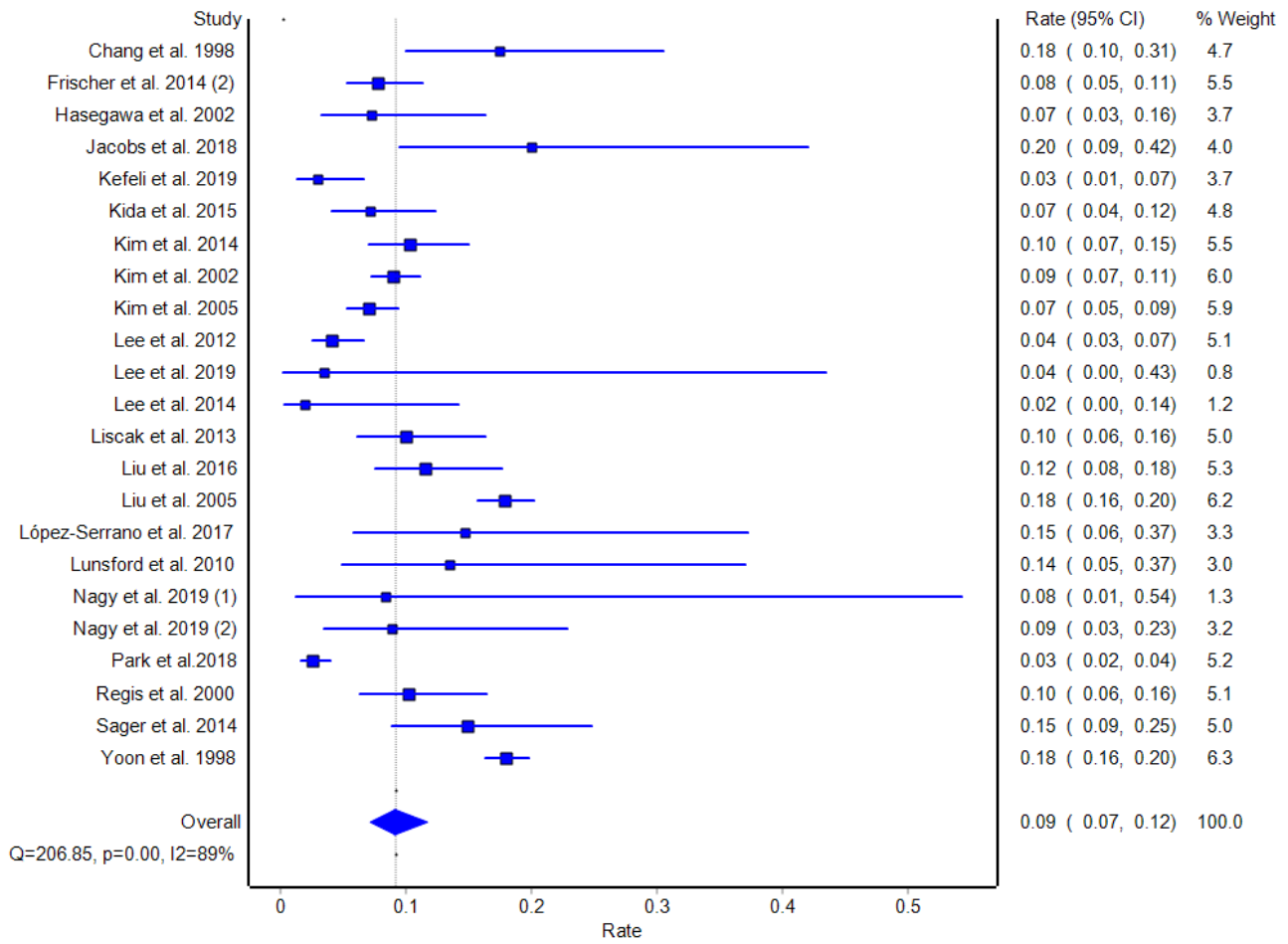
6.3.4 Radiochirurgická léčba

Celkem 20 (87 %) studií prezentovalo využití GKRS pro léčbu CCM, pouze v jedné studii [281] byli pacienti léčeni LINAC, přičemž další dvě studie využily kombinaci LINAC/GKRS [280] a LINAC a helium ion [330].

Hluboko lokalizované CCM (RR 1,012 [95% CI = 1,001–1,024], p = 0,154) byly primárně asociované s postradiochirurgickou intervencí, ačkoliv se nejedná o statisticky signifikantní výsledek. Rizikovými lézemi následného krvácení byly rovněž kmenové a cerebellární CCM (RR 1,002 [95% CI = 0,997–1,006], p = 0,461 a RR 1,006 [95% CI = 0,992–1,020], p = 0,387). Pacienti, kteří iniciálně vykazovali známky historie předchozí ICH byli vystaveni vyššímu riziku postléčebné hemoragie (RR 1,009 [95% CI = 1,002–1,017], p = 0,013). Lobární CCM a mužské pohlaví byly, stejně jako v předešlých analýzách, faktory asociované s nižším rizikem krvácení.



Obr. 21: Forest-graf zobrazující efektivitu radiochirurgické léčby pomocí výpočtu kumulativní incidence.



Obr. 22: Výsledné hodnota morbidity/mortality v rámci radiochirurgické intervence.

6.3.5 Analýza citlivosti

Analýza citlivosti byla kalkulována ve dvou skupinách, za prvé v prospektivně vedených kohortových studiích (n = 15) a za druhé ve studiích, kde výsledek léčby nebyl zřejmý za počátku studie (n = 22). Analýza citlivosti odhalila stejné výsledky jako primární analýza, přičemž hluboké a mozkové CCM byly rizikové faktory krvácení (RR 1.005 [95% CI = 1.001–1.008]; p = 0,008 a RR 1,006 [95% CI = 1,004– 1,009], p < 0,001). Historie ICH byla spojena s vyšším rizikem krvácení (RR 1,005 [95% CI, 1,002–1,008] p = 0,002).

Analýza citlivosti (n = 37)			
	RR	95% CI	p-hodnota
Mužské pohlaví	0,970	0,950–0,980	<0,001
Iniciální ICH	1,005	1,002–1,008	0,002
CCM			
Lobární	0,997	0,995–0,997	0,088
Hluboké	1,005	1,001–1,008	0,008
Moz. kmen	1,006	1,004–1,009	<0,001
Cerebellum	0,977	0,961–0,9924	0,004

Tab. 14: Provedená analýza citlivosti na základě identických modelů Poissonovy regresní analýzy.

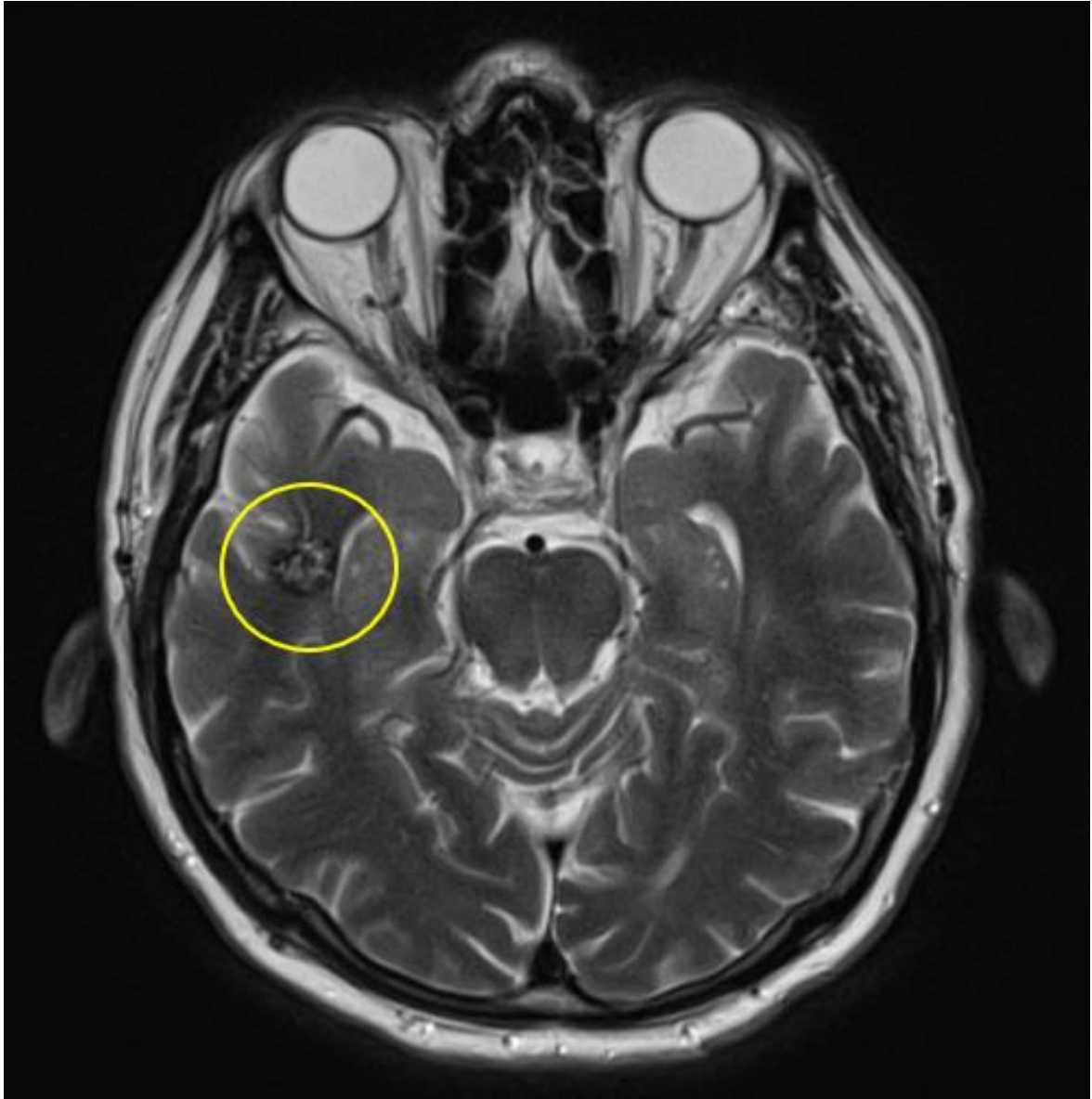
6.4 Prezentace pacientů

Na závěr výsledků jsou prezentovány kazuistiky šesti chirurgicky léčených pacientů s cerebrální CM v Ústřední vojenské nemocnici Praha. Pacienti byli vybráni na základě lokalizace CM, kdy každý z nich byl léčen s CM v jiné lokalitě. Uvedeny jsou preoperační prezentace, včetně počtu prodělaných hemoragií, demografie pacientů a pooperační výsledek. Cílem této části práce je přednést léčebný algoritmus aplikovaný v současné klinické praxi, který se projevuje stále se vyvíjícím inovacím v oboru, které pomáhají řešit problémy nemocných a zajišťovat co nejlepší léčebný výsledek. Veškerá následující data o pacientech jsou anonymizována.

6.4.1 Pacient číslo 1

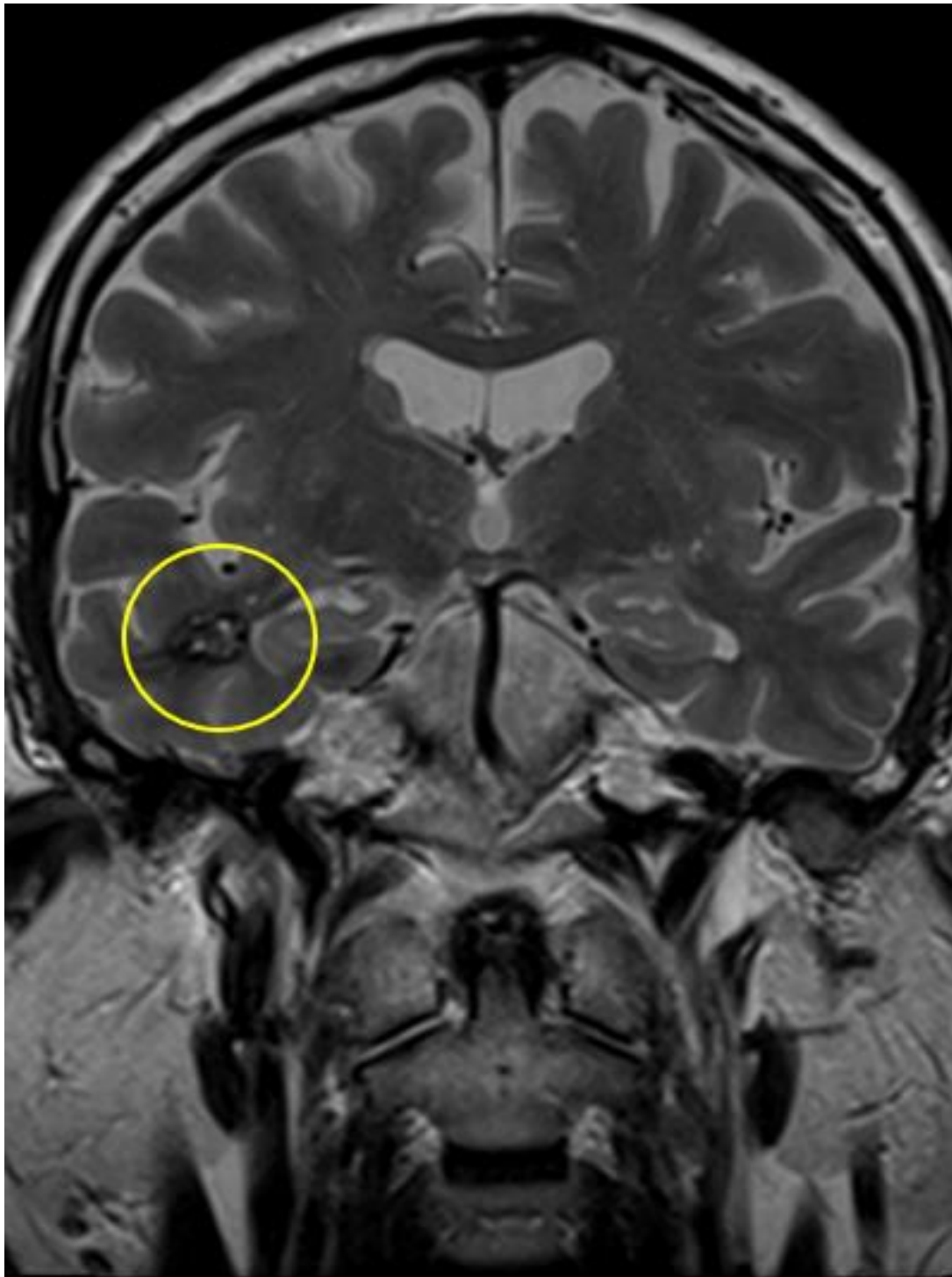
65letý hypertonik měl 3 měsíce před operací několikadenní ataku, silné závratě s vegetativním doprovodem. Mimo zmíněných problémů měl zalehlé ucho a pravý tinnitus. Při návštěvě otorhinolaryngologie byla zjištěna bilaterální percepční porucha sluchu, kdy na pravé straně byla porucha intenzivnější – dle symptomů se jednalo o Menièrovu nemoc. Proveden byl ultrazvuk karotid, jejichž stenóza nebyla potvrzena. Dříve se pacient léčil s hypertenzí, astmatem, refluxní chorobou jícnu a glaukomem. Následně byla provedena MRI, na které se našla lobární CM v oblasti pravého temporálního laloku (velikost 1,1x1,1 cm).

Kromě zmíněných symptomů pacient vykazoval bolesti hlavy různého charakteru. V určité době měl tupé, difúzní, tlakové bolesti, v některých případech naopak bodavou, lokalizovanou bolest mimo jiné i v temporální krajině. Dále trpěl i pocitem tlaku za očima, vertigem, pocitem nafouklé hlavy, nebyly u něj ale zaznamenány epileptické záchvaty. Indikováno bylo k resekci pravé temporální CM.

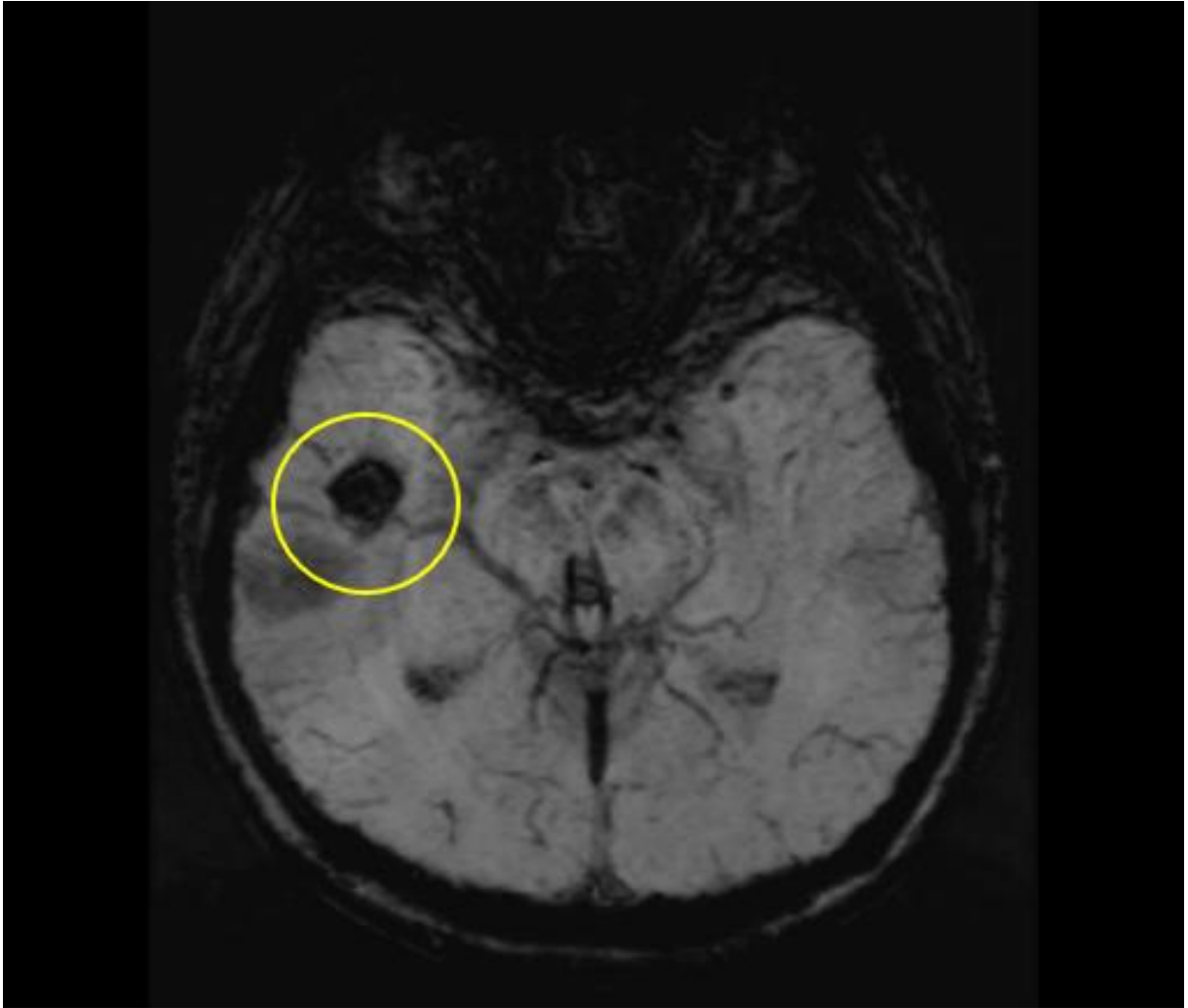


Obr. 23: Preoperační zobrazení pravé lobární CM na MRI (T2-WI). Databáze NCHK 1. LF UK a ÚVN Praha, data o pacientech zůstávají anonymní.

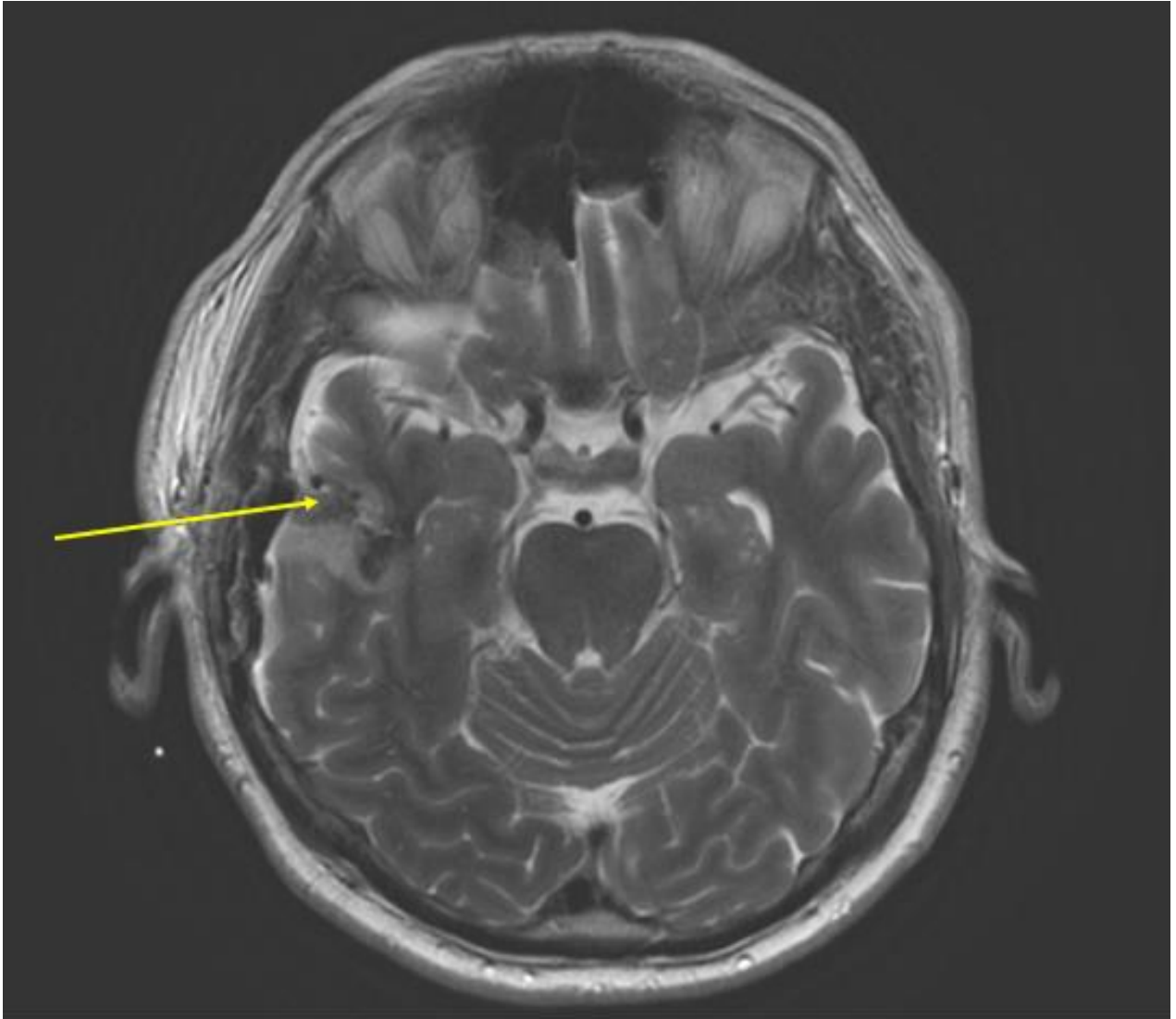
Kraniotomie byla provedena před pravým tragem, navazovala na ni durotomie a průnik k CM. Proběhla úspěšná kompletní resekce CM bez komplikací. Pooperačně pacient nejevil známky topického deficitu, přetrvávaly u něj ovšem obtíže s ohledem na iniciální problémy s Ménièreovou nemocí a následně se u pacienta vyskytl pneumocefalus. Vzhledem k pozitivnímu výsledku chirurgické resekce nebylo dále indikováno k dalším chirurgickým výkonům.



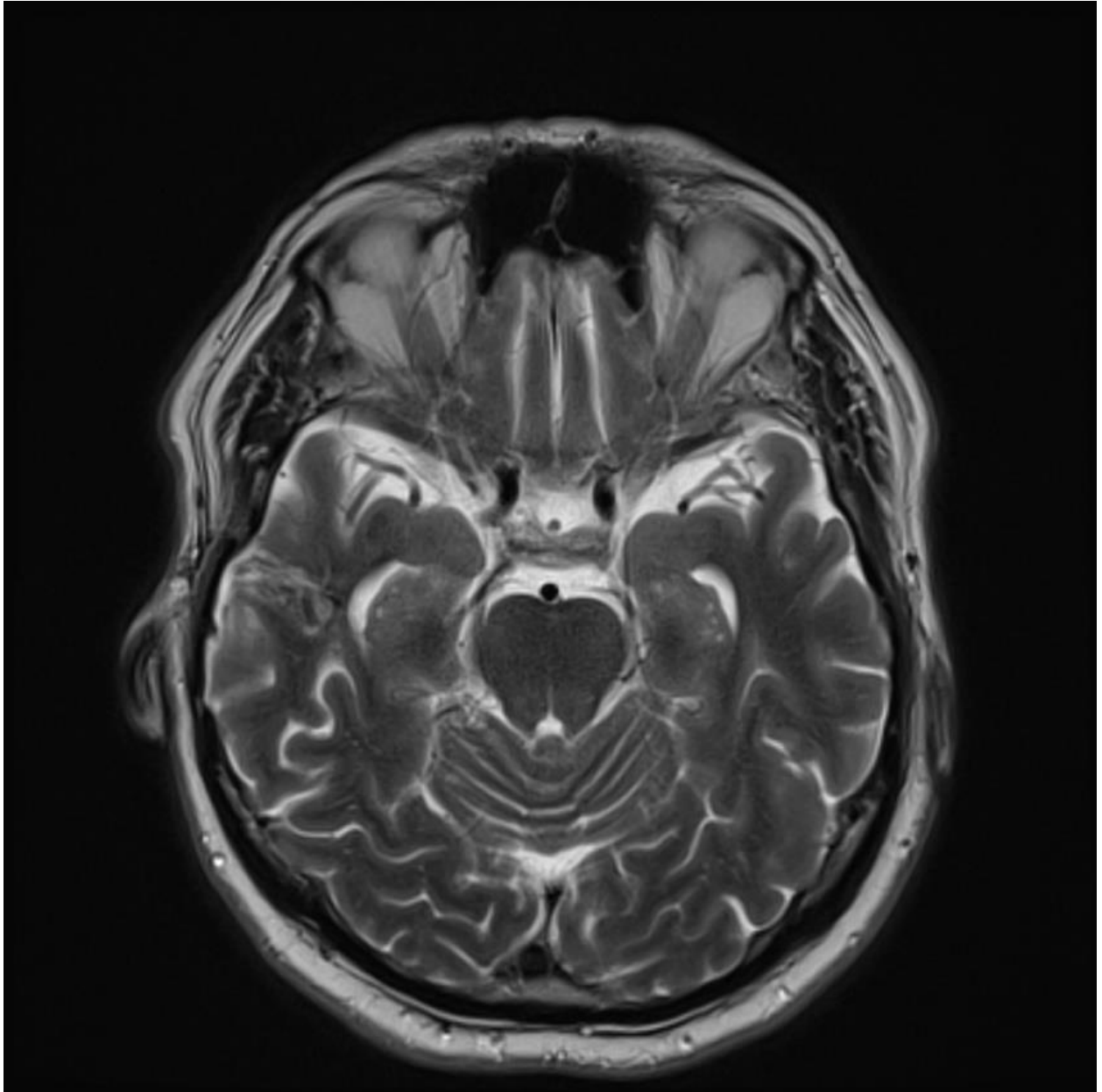
Obr. 24: Preoperační MRI (T2-WI) koronární snímek lobární CM v oblasti pravého temporálního laloku. Databáze NCHK 1. LF UK a ÚVN Praha, data o pacientech zůstávají anonymní.



Obr. 25: Preoperační snímek stejné CM v pravém temporálním laloku MRI (SWI). SWI je specifická sekvence MRI senzitivní na sloučeniny, jež narušují lokální magnetické pole. Jsou tedy užitečné pro zobrazení krevních sraženin, kalcifikací a typicky pro CM i zobrazení hemosiderinu, tedy zásobní formy železa vznikající agregací molekul feritinu v případech abnormálně zvýšené koncentrace železa v organismu [331-333]. Databáze NCHK 1. LF UK a ÚVN Praha, data o pacientech zůstávají anonymní.



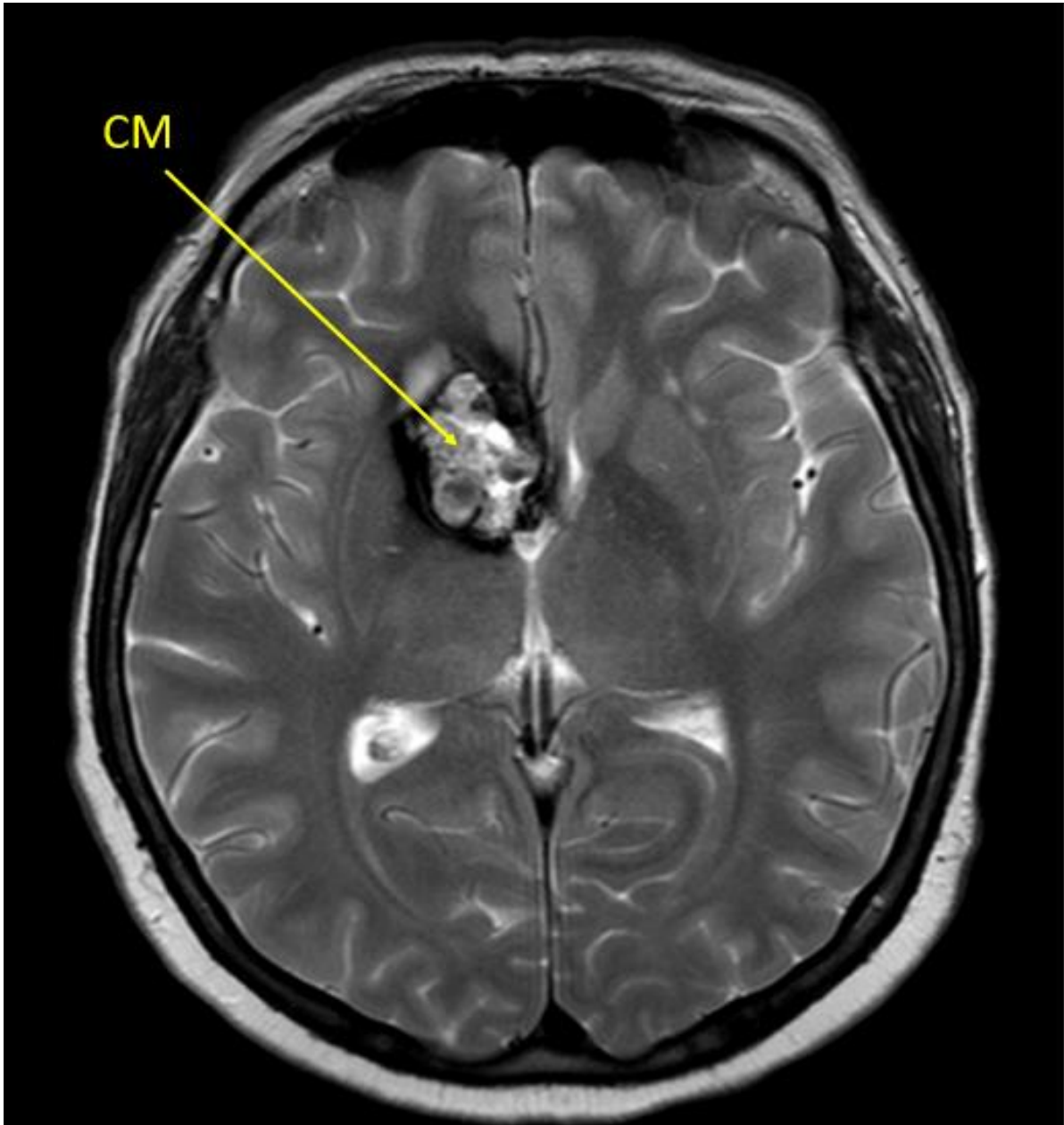
Obr. 26: Intraoperační MRI (T2-WI) snímek chirurgické resekce lobární CM – viditelný přístup k lézi (žlutá šipka).
Databáze NCHK 1. LF UK a ÚVN Praha, data o pacientech zůstávají anonymní.



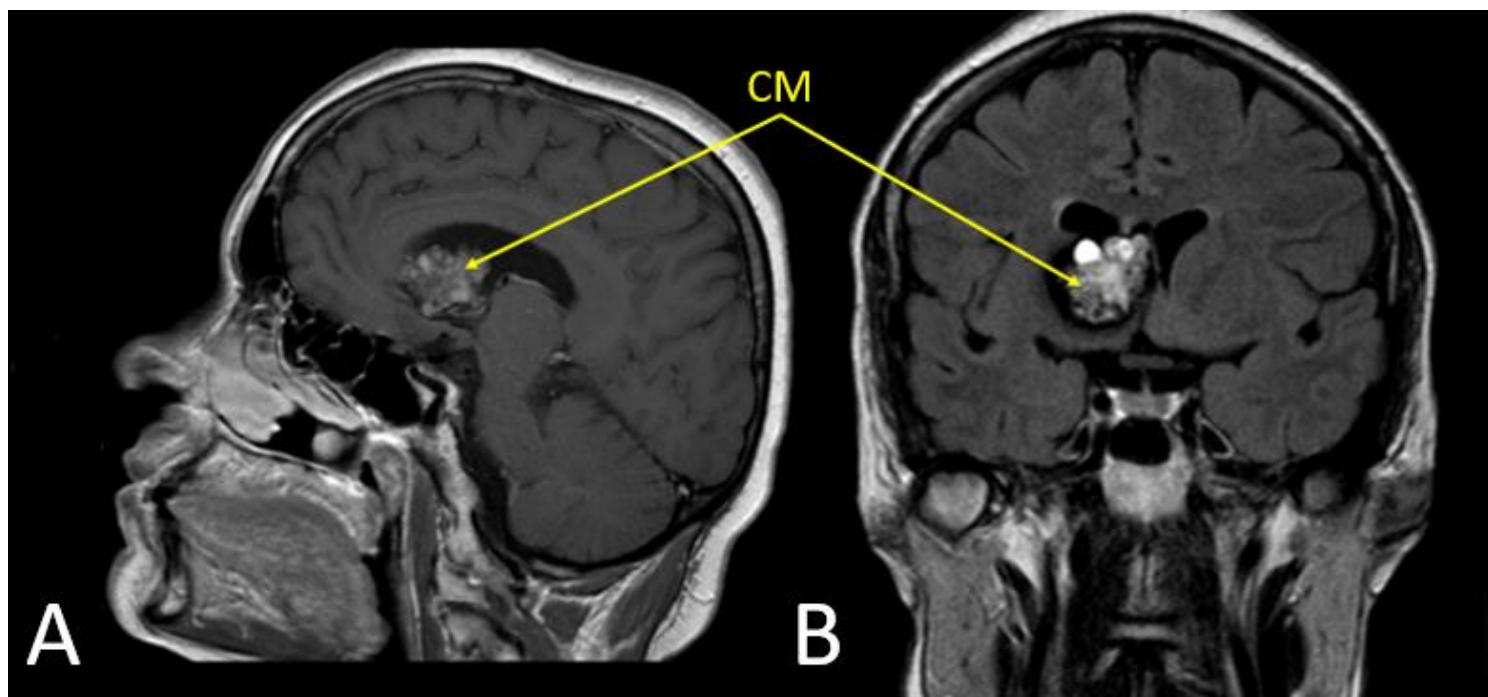
Obr. 27: Pooperační MRI (T2-WI) snímek bez známek recidivy CM či nových patologií. Databáze NCHK 1. LF UK a ÚVN Praha, data o pacientech zůstávají anonymní.

6.4.2 Pacient číslo 2

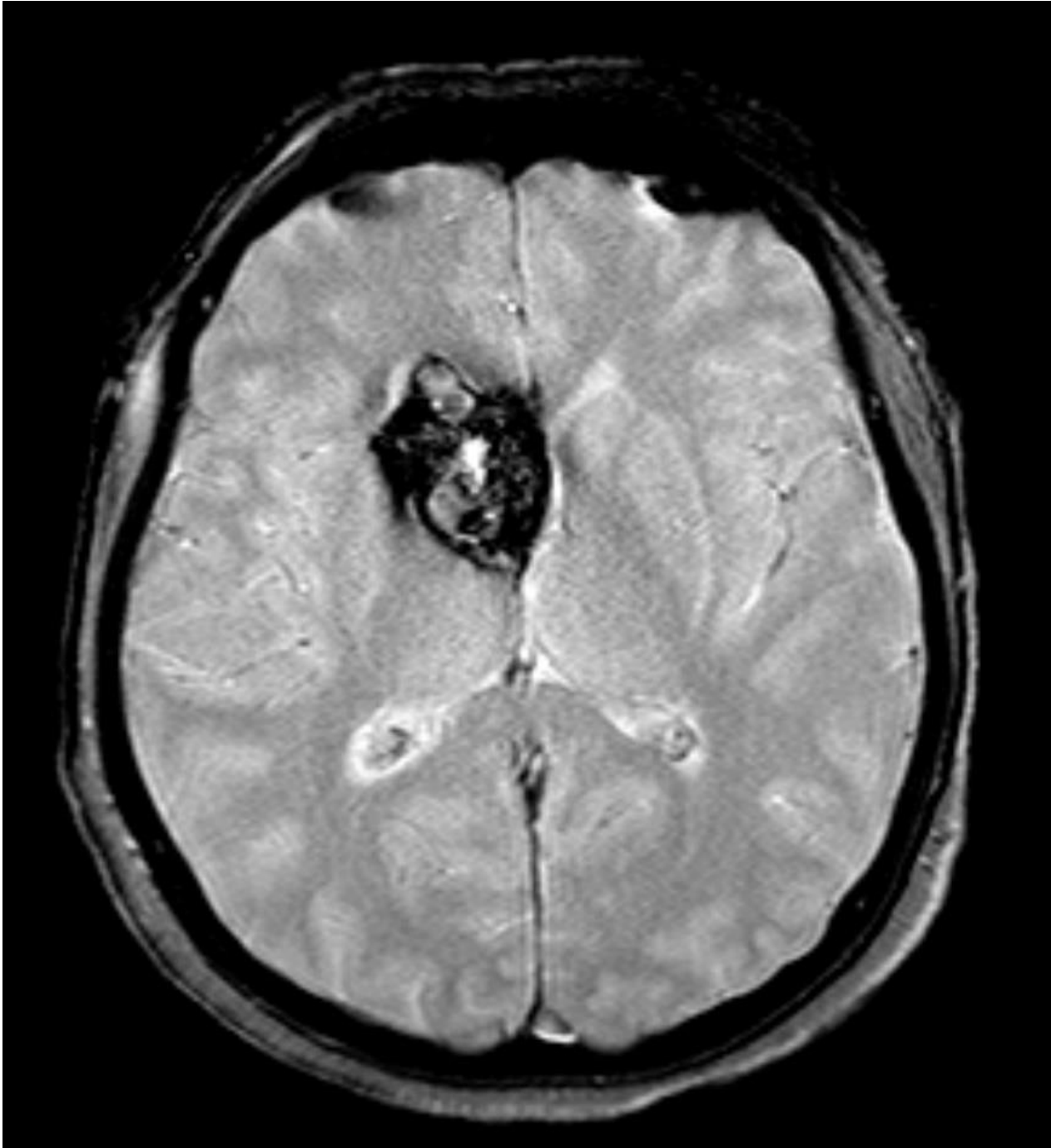
55letá pacientka bez předchozích potíží náhle prodělala kolaps, chvilkové bezvědomí, na incident si pamatovala. Následně byly patrné bolesti hlavy, ovšem bez známky topického deficitu či epilepsie. Na MRI byl potvrzen nález supratentoriální CM ve frontálním rohu pravé postranní komory s historií hemoragie společně s infiltrací do okolní tkáně. Dva týdny po diagnostickém vyhodnocení nálezu byla pacientka operována.



Obr. 28: Preoperační axiální MRI (T2-WI) zobrazující intraventriculární CM – na stěně i spodině postranní mozkové komory. Viditelné krvácení. Databáze NCHK 1. LF UK a ÚVN Praha, data o pacientech zůstávají anonymní.

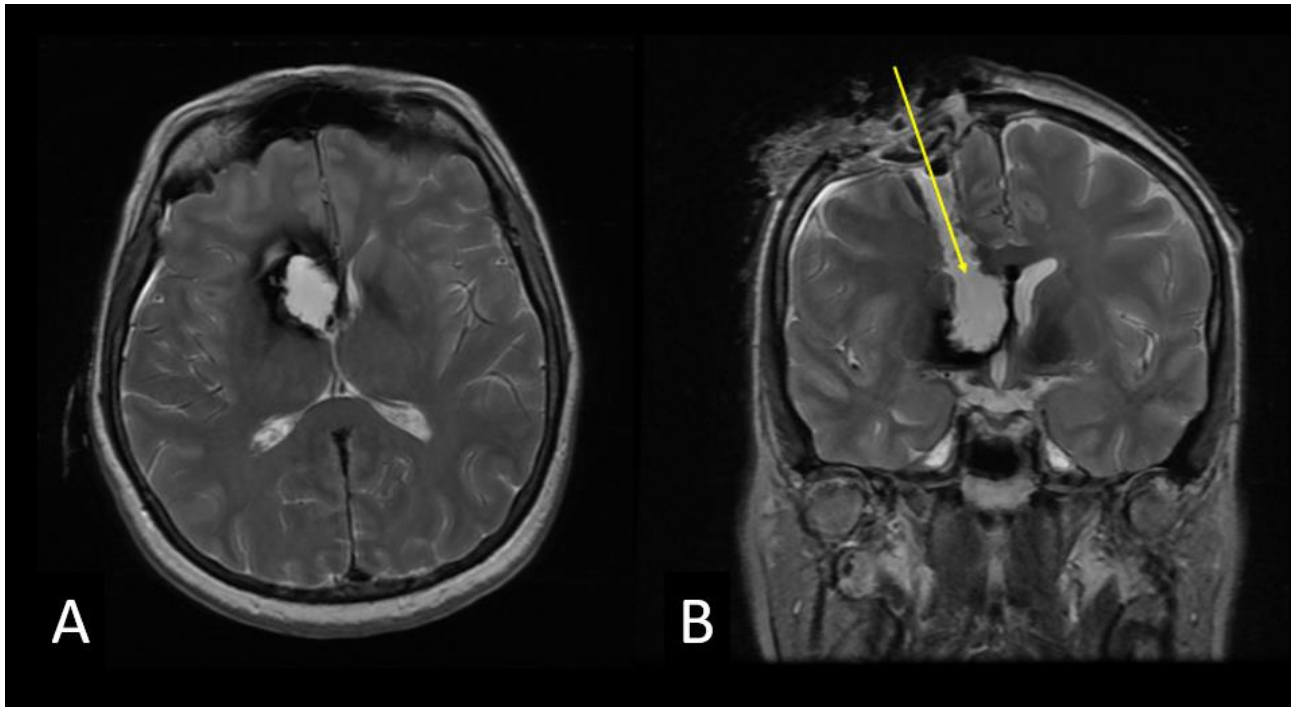


Obr. 29: Preoperační MRI (T1-WI) zobrazující jasnější rozlišení umístění CM. Za A) sagitální a za B) koronární snímek. Databáze NCHK 1. LF UK a ÚVN Praha, data o pacientech zůstávají anonymní.



Obr. 30: Preoperační snímek MRI (GRE T2-WI) CM v pravé laterální komoře. GRE T2-WI je v porovnání s T2-WI senzitivnější na zobrazení menších CM, zároveň může lépe odrážet změny ve složení dané tkáně [334, 335]. Databáze NCHK 1. LF UK a ÚVN Praha, data o pacientech zůstávají anonymní.

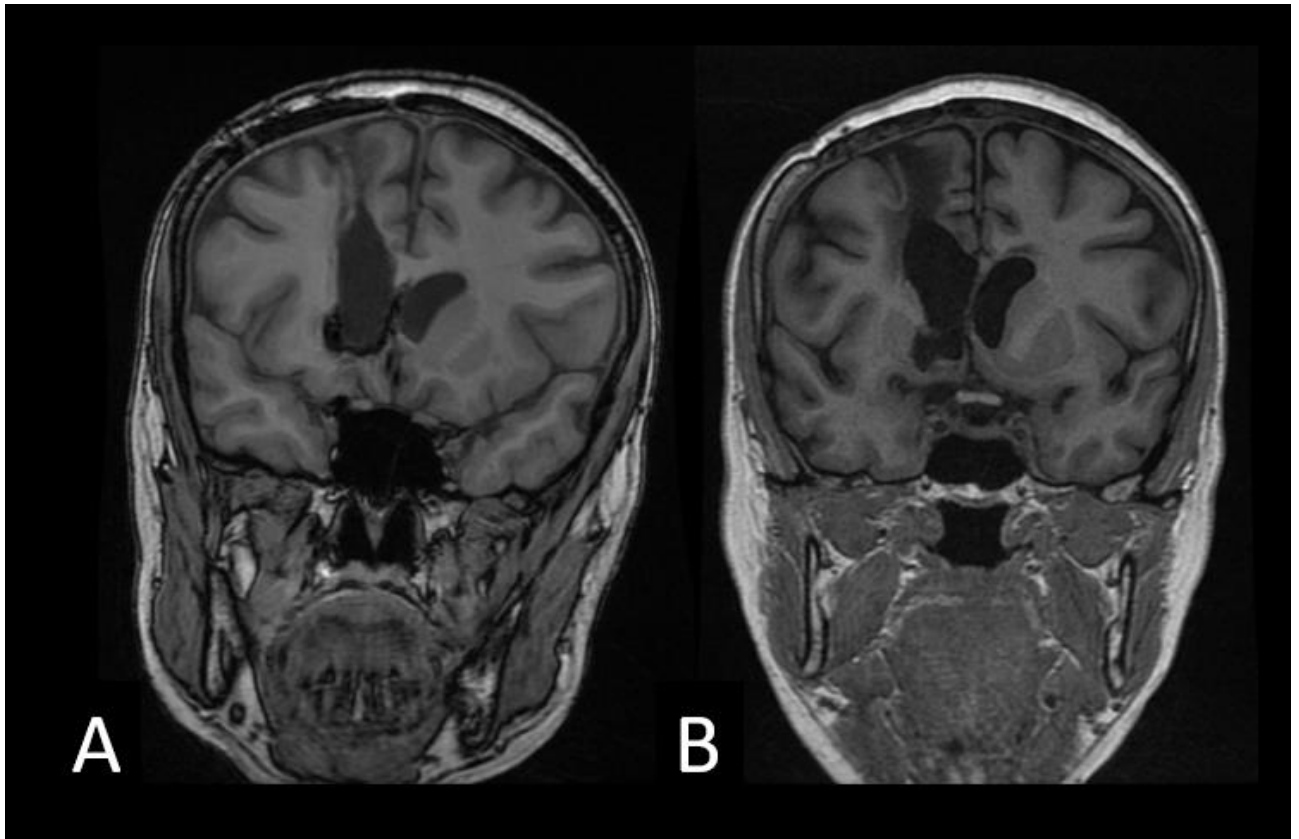
Provedena byla frontální pravostranná osteoplastická kraniotomie. CM byla resekována, na intraoperativní MRI (obr. 29) bylo objeveno drobné reziduum v laterální stěně, jež bylo následně rovněž resekováno. Proběhla úspěšná kompletní resekce bez signifikantních komplikací.



Obr. 31: Intraoperační MRI (T2-WI) zřetelně zobrazující lokalizaci operované CM společně na snímku B) přístup k lézi (žlutá šipka) a prozatím nenavrácená kostní ploténka (axiální a koronární snímek). Databáze NCHK 1. LF UK a ÚVN Praha, data o pacientech zůstávají anonymní.

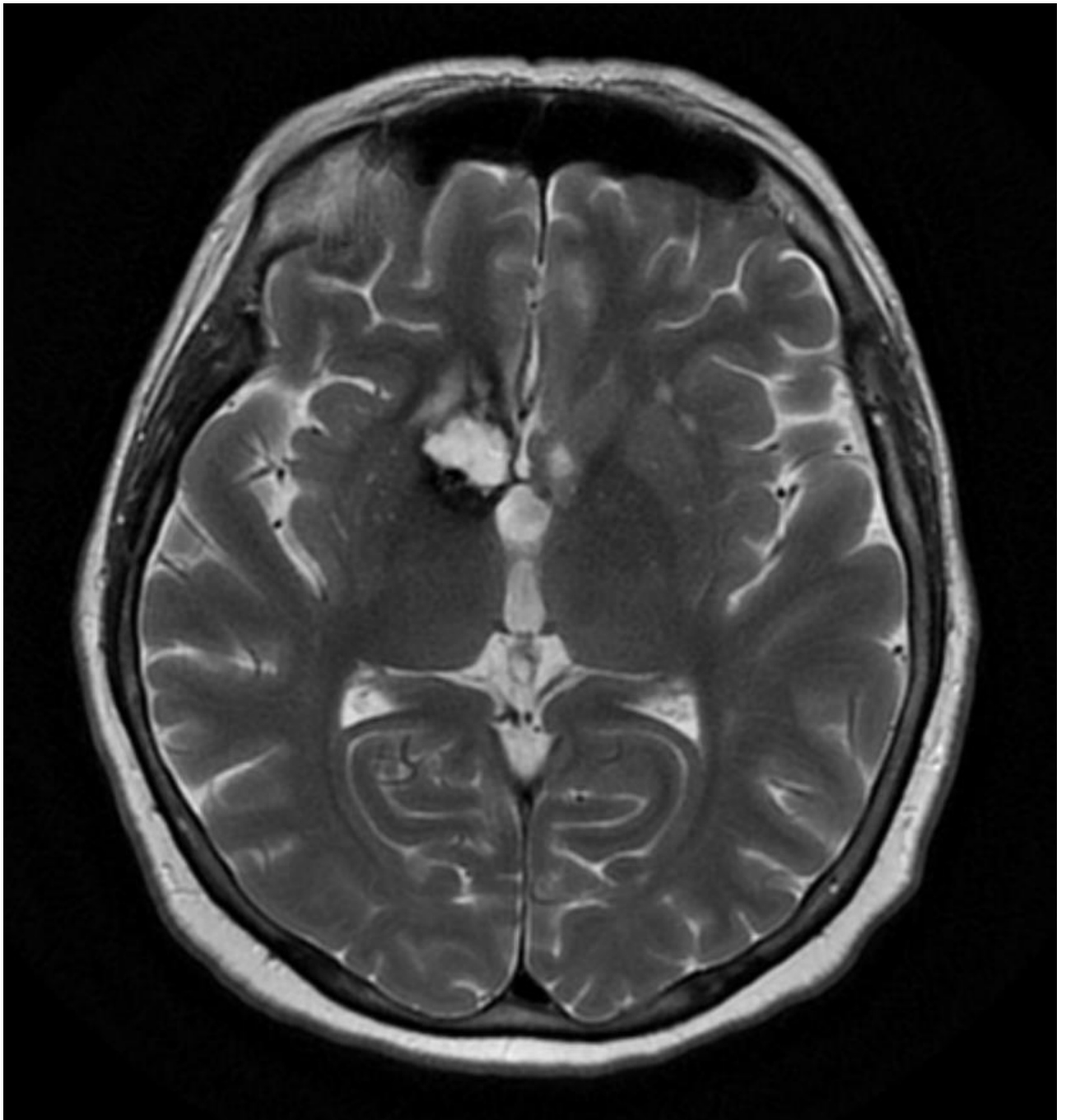


Obr. 32: Pooperační CT – zobrazení přístupu k intraventrikulární CM. Databáze NCHK 1. LF UK a ÚVN Praha, data o pacientech zůstávají anonymní.



Obr. 33: MRI (T1-WI) – A) 3 měsíce po operaci a za B) poslední MRI kontrola. Koronární snímky viditelně zobrazující původní přístup k resekované CM. Databáze NCHK 1. LF UK a ÚVN Praha, data o pacientech zůstávají anonymní.

V průběhu 73měsíčního follow-upu nebyla potvrzena de-novo CM či reziduum z operované léze. Pacientka dorazila na ambulantní vyšetření na konci jejího follow-upu, kde vykazovala chronické refrakterní bolesti hlavy, zhoršenou kvalitu spánku a měla mírně propadlou kostní ploténku. Nebyly prokázány postoperativní neurologické deficity či epileptické záchvaty. Doporučena jí byla MRI kontrola za 3 roky, předepsána jí byla související medikace.

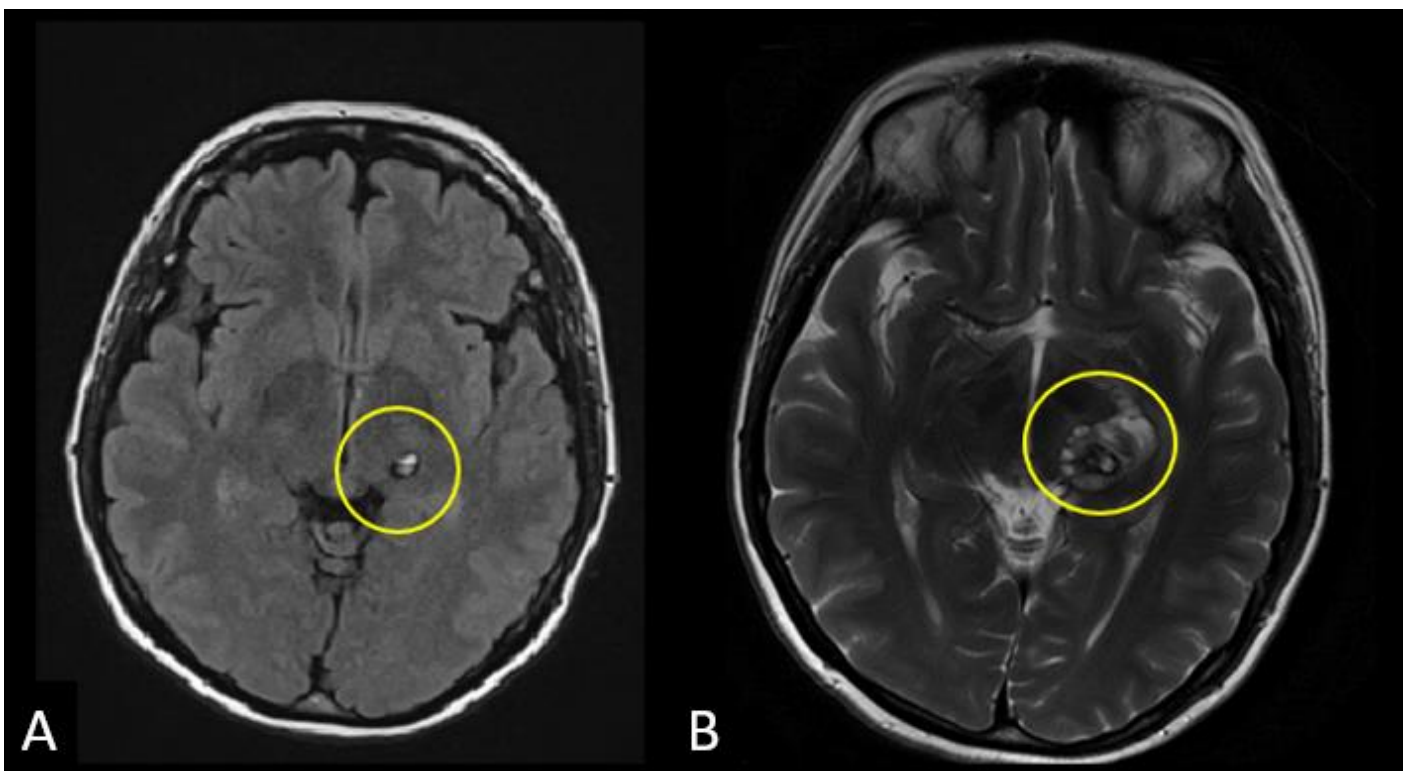


Obr. 34: Axiální MRI (T2-WI) snímek při posledním vyšetření pacientky nepotvrzující reziduum či vznik nových patologických procesů. Databáze NCHK 1. LF UK a ÚVN Praha, data o pacientech zůstávají anonymní.

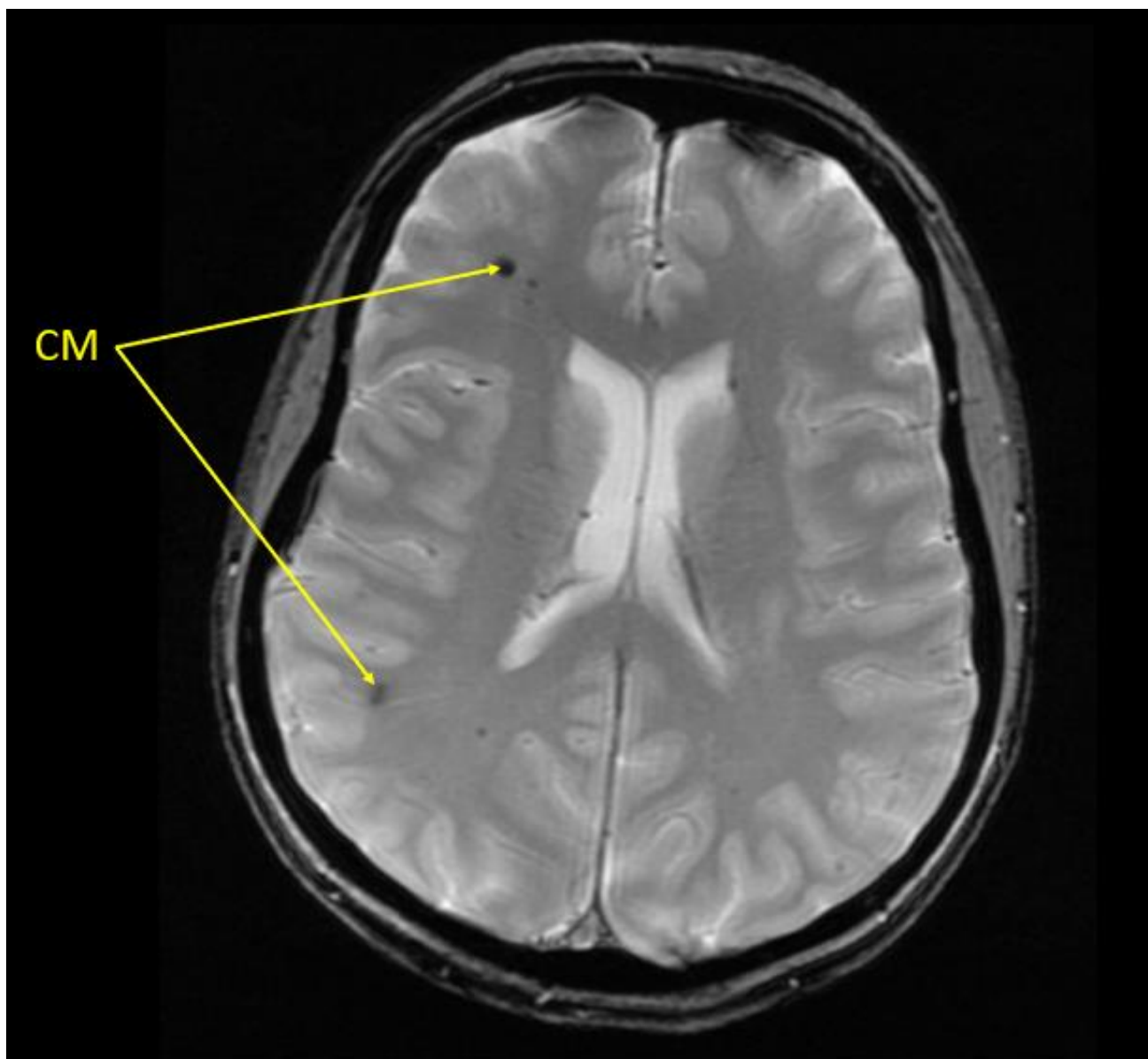
6.4.3 Pacient číslo 3

Pacientka, 45 let, byla diagnostikována s multiplicitními CM v rámci CNS společně s potvrzenou familiární formou onemocnění. Mírně symptomatická CM v levém thalamu byla odhalena o 15 měsíců dříve po již jednou prodělané hemoragii. Pacientka ovšem neměla signifikantní neurologické deficity, pouze vykazovala mírnou dysestézii na straně pravé dolní končetiny a bolesti hlavy. Na základě této popsané prezentace bylo rozhodnuto o observaci léze.

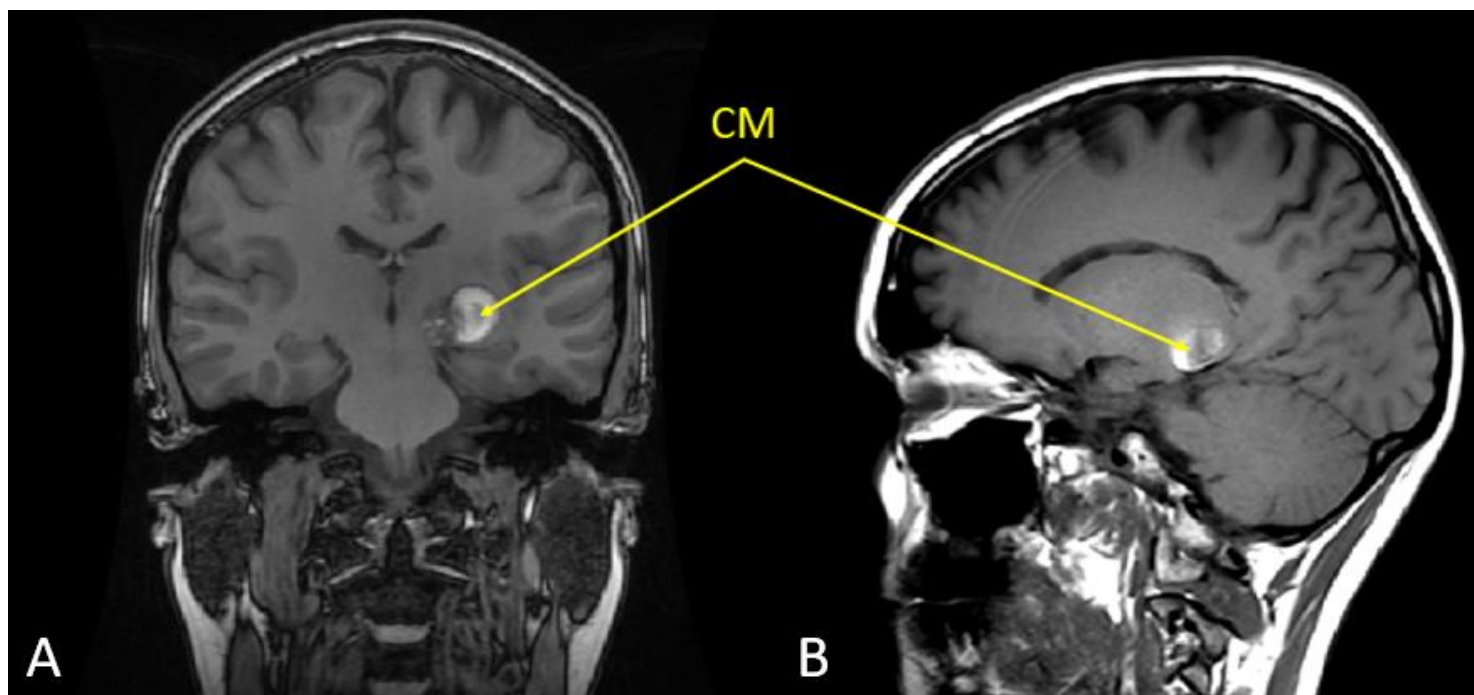
Po 15 měsících pacientka následkem de novo hemoragie z téže thalamické CM vykazovala 21denní historii pravé hemiparestézie, pravé dolní kvadrantanopie a mírné nestability při chůzi. Ostatní nálezy CM byly asymptomatické. Pacientka byla indikována k resekci CM v oblasti levého pulvinar thalamu vzhledem k symptomatické hemoragii této léze.



Obr. 35: Snímek A) je axiální MRI (FLAIR T2-WI) v době první prezentace CM. Pacientka ve věku 43 let s mnohočetnými nálezy CCMs bez větších potíží – rozhodnuto pro observaci léze. 15 měsíců před de-novo hemoragií. Za B) ve stejném stylu axiální MRI (T2-WI) o 15 měsíců později preoperační snímek zobrazující CM v oblasti levého pulvinar thalamu. Viditelné je zmíněné nově vzniklé krvácení. FLAIR (*fluid-attenuated inversion recovery*) je zobrazovací technika MRI se specifickou vlastností ztmavování signálu CSF. Jasněji zobrazí léze kolem cirkulace CSF v rámci komorového systému a likvorových cest na T2-WI [336-338]. Databáze NCHK 1. LF UK a ÚVN Praha, data o pacientech zůstávají anonymní.



Obr. 36: Preoperační MRI (GRE T2-WI), zobrazení mnohočetných CMs. Databáze NCHK 1. LF UK a ÚVN Praha, data o pacientech zůstávají anonymní.

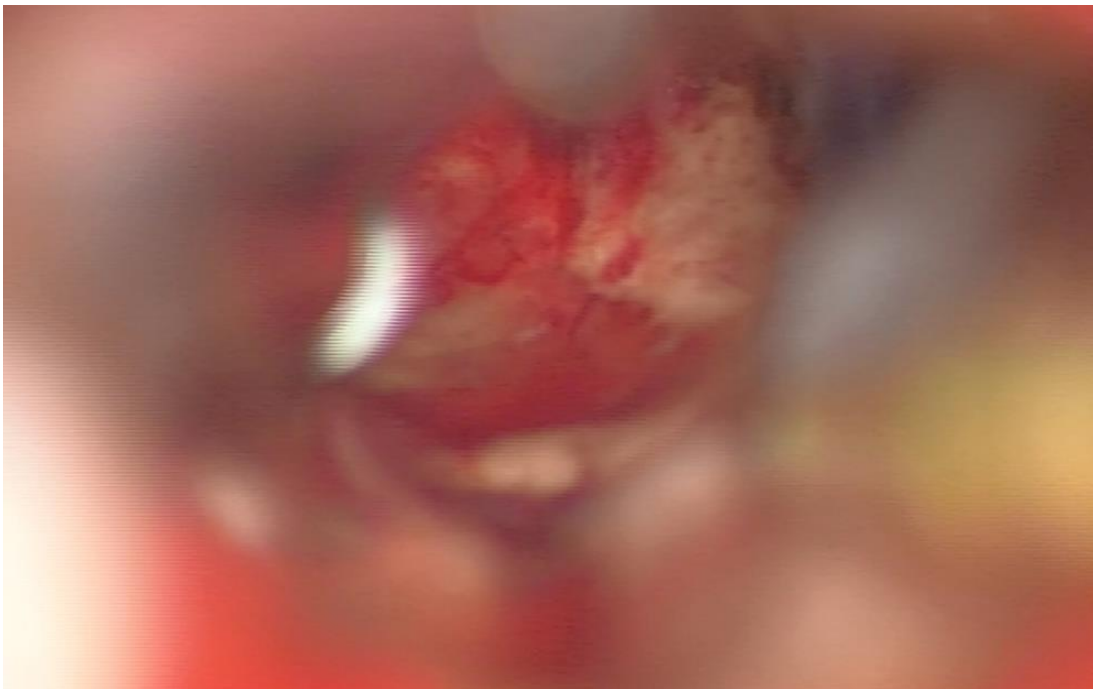


Obr. 37: MRI (T1-WI) preoperační snímky thalamické CM. Za A) koronární, za B) sagitální snímek. Databáze NCHK 1. LF UK a ÚVN Praha, data o pacientech zůstávají anonymní.

K resekci CM byl využit supracerebellární infratentoriální přístup s protětím tentoria (obr. 38). Postoperativně se u pacientky projevila přechodná hemihypestézie, ataxie pravé horní a pravé dolní končetiny včetně parézy pravé horní končetiny. Neurologický nález se za 6 měsíců od operace upravil k normě.



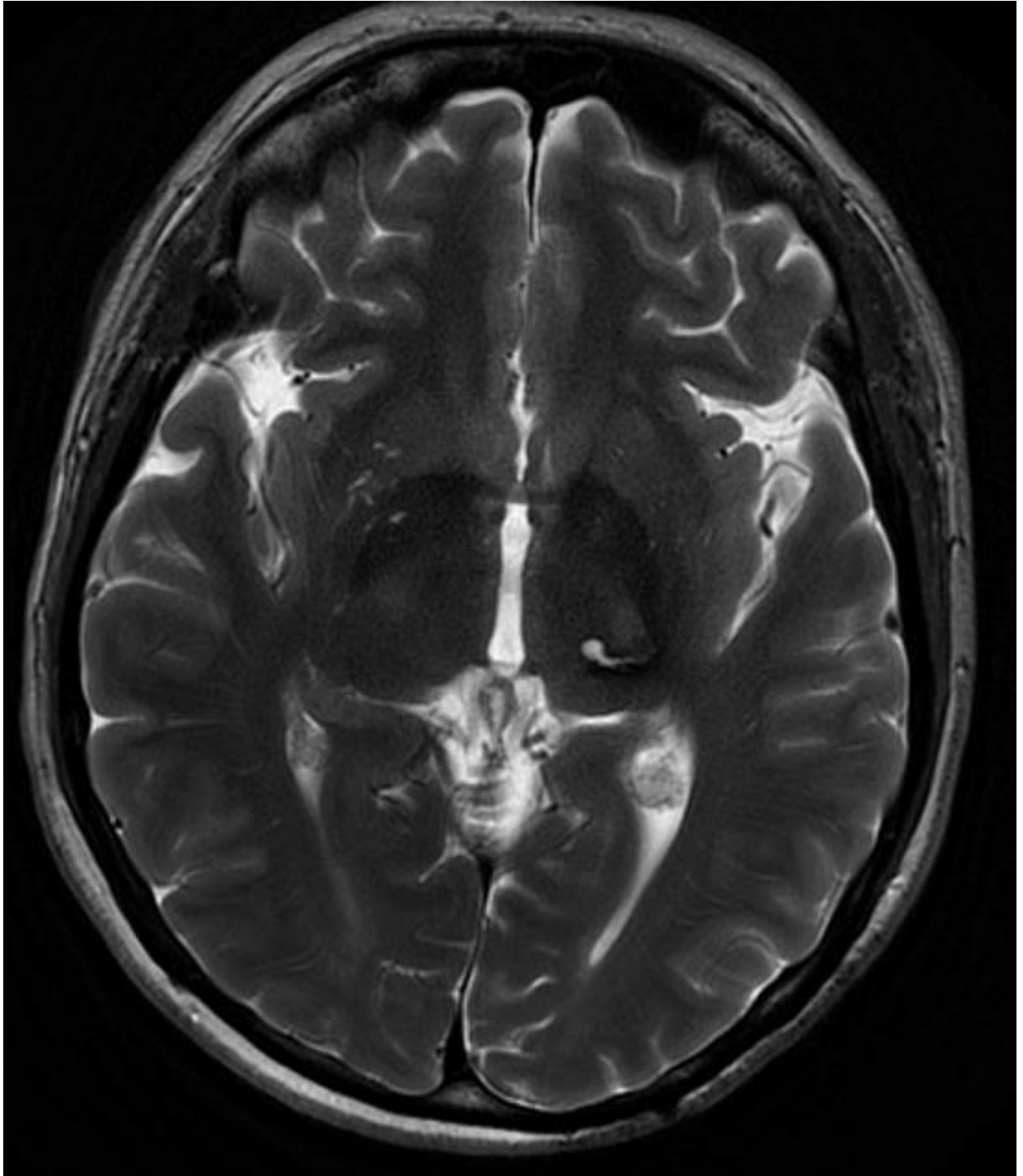
Obr. 38: Intraoperační snímek CM v oblasti levého pulvinar thalamu – vstup k CM mezi cévami. Databáze NCHK 1. LF UK a ÚVN Praha, data o pacientech zůstávají anonymní.



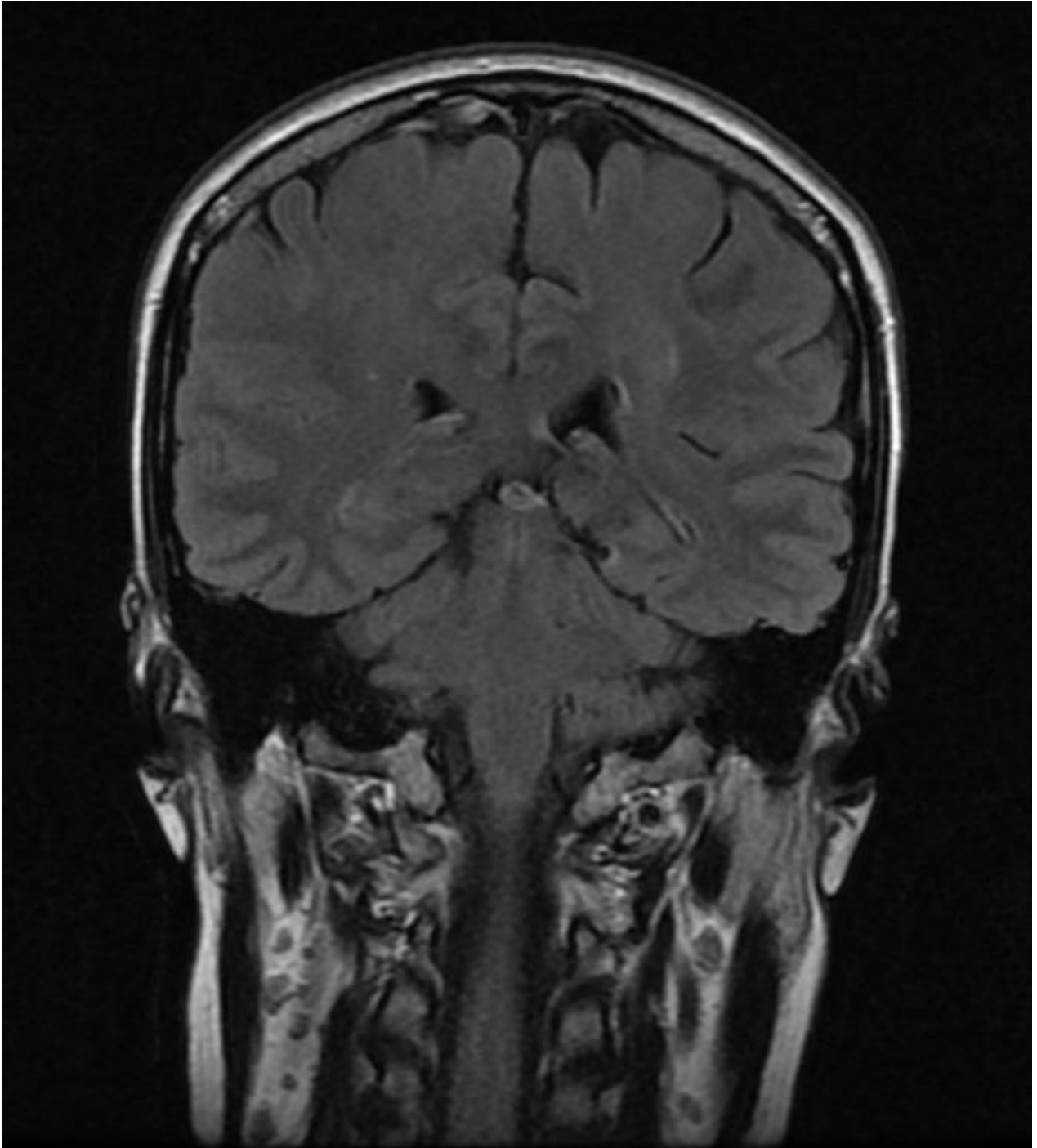
Obr. 39: Intraoperační snímek oblasti resekce CM, bez známek rezidua. Databáze NCHK 1. LF UK a ÚVN Praha, data o pacientech zůstávají anonymní.



Obr. 40: Ukázka pozice operátora při resekování léze supracerebellárním infratentoriálním přístupem, při kterém je pacient stabilizován v poloze vsedě. Databáze NCHK 1. LF UK a ÚVN Praha, data o pacientech zůstávají anonymní.



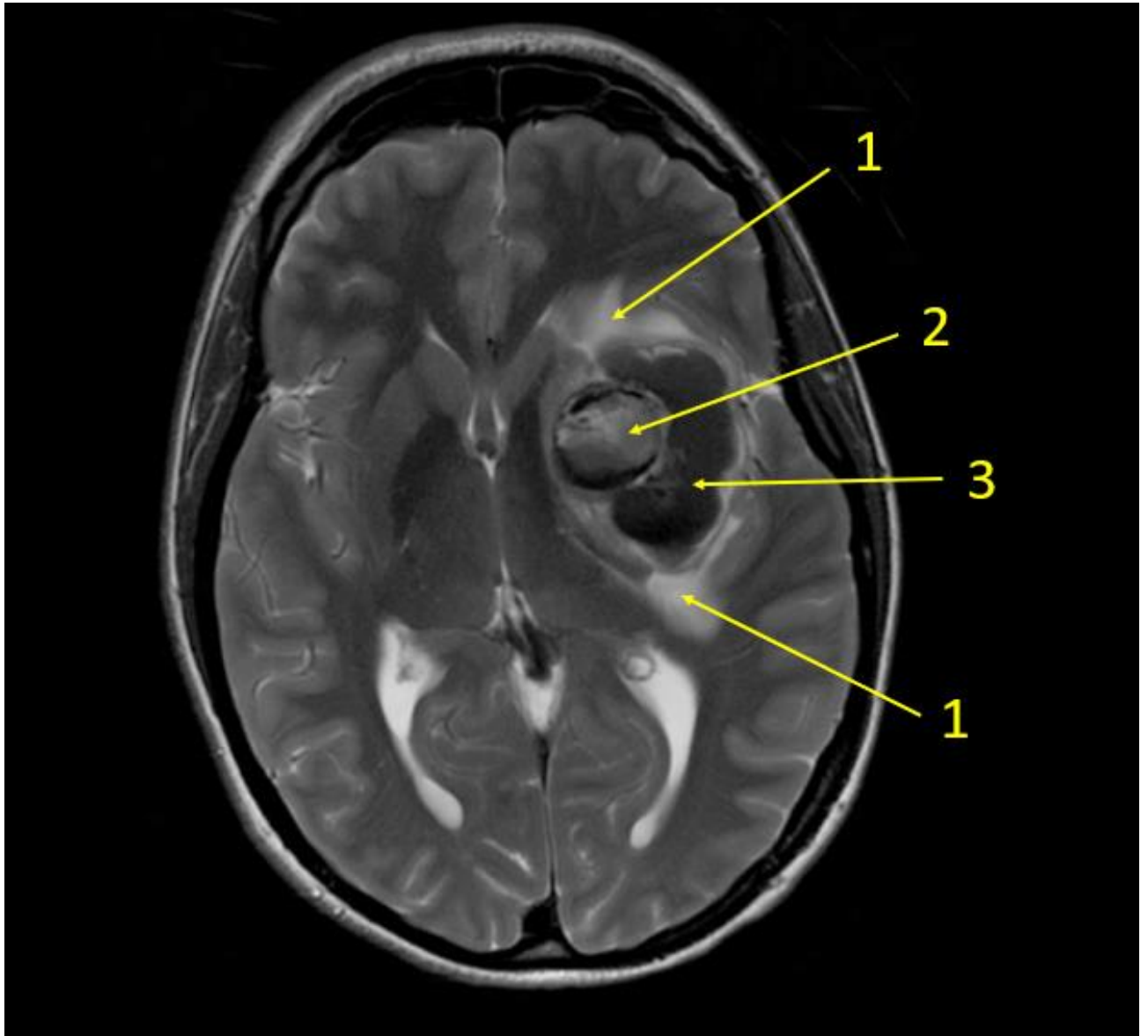
Obr. 41: Axiální MRI (T2-WI) 17 měsíců po chirurgické resekci. Databáze NCHK 1. LF UK a ÚVN Praha, data o pacientech zůstávají anonymní.



Obr. 42: MRI (T1-WI) 29 měsíců po chirurgické resekci. V průběhu celého follow-upu nebylo u pacientky prokázáno reziduum operované thalamické CM. Databáze NCHK 1. LF UK a ÚVN Praha, data o pacientech zůstávají anonymní.

6.4.4 Pacient číslo 4

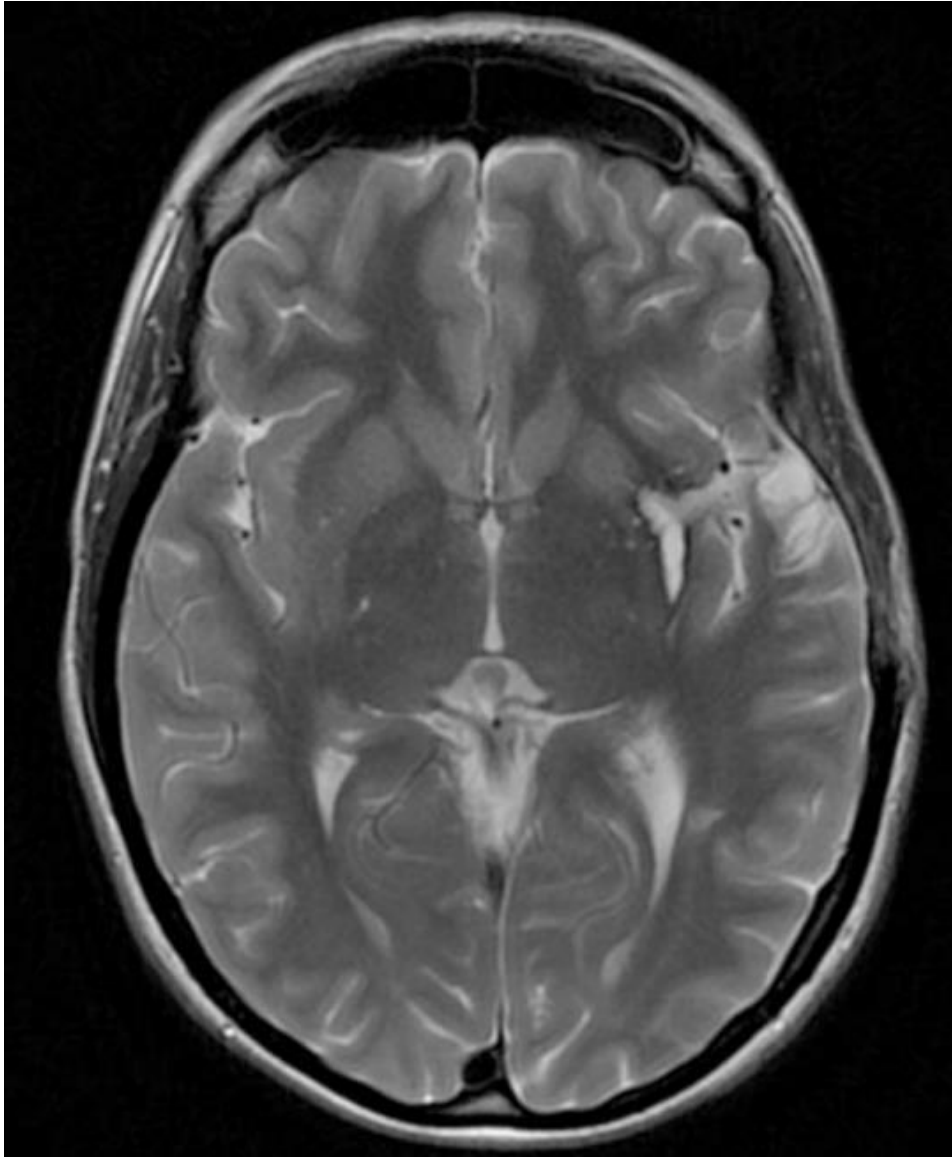
29letá žena iniciálně vykazovala mírnou afázií a bolesti hlavy. Dle následné MRI byla potvrzena CM v oblasti levého *nucleus caudatus* bazálních ganglií s asociovaným intracerebrálním hematomem. 10 dní po iniciálním výskytu symptomů byla pacientka operována.



Obr. 43: Preoperační MRI (T2-WI) zobrazující CM (2) s objemnou extralesionální hemoragií (3) na úrovni bazálních ganglií. Zobrazen je i perifokální edém (1) obklopující lézi, intracerebrální hematom způsobil mírný posun středových struktur doprava (přibližně o 6 mm) – šíře komorového systému i zevních likvorových cest je v normě. CM má jasné aktivní centrum po zakrvácení. Databáze NCHK 1. LF UK a ÚVN Praha, data o pacientech zůstávají anonymní.

K resekci CM byl využit transsylvvijský transinzulární přístup. Kraniotomie byla provedena v Sylviově rýze vlevo (laterální sulcus), poté byla provedena cerebrotomie v inzule mezi větvemi střední mozkové tepny (M2). Docíleno bylo kompletní resekce CM, nebyla v rámci 53měsíčního follow-upu potvrzena recidiva. Přesný počet preoperativních hemoragických příhod nebyl jednoznačný (1 až 2), dle chirurgického protokolu byla v průběhu resekce CM zaznamenána možnost historie staršího krvácení.

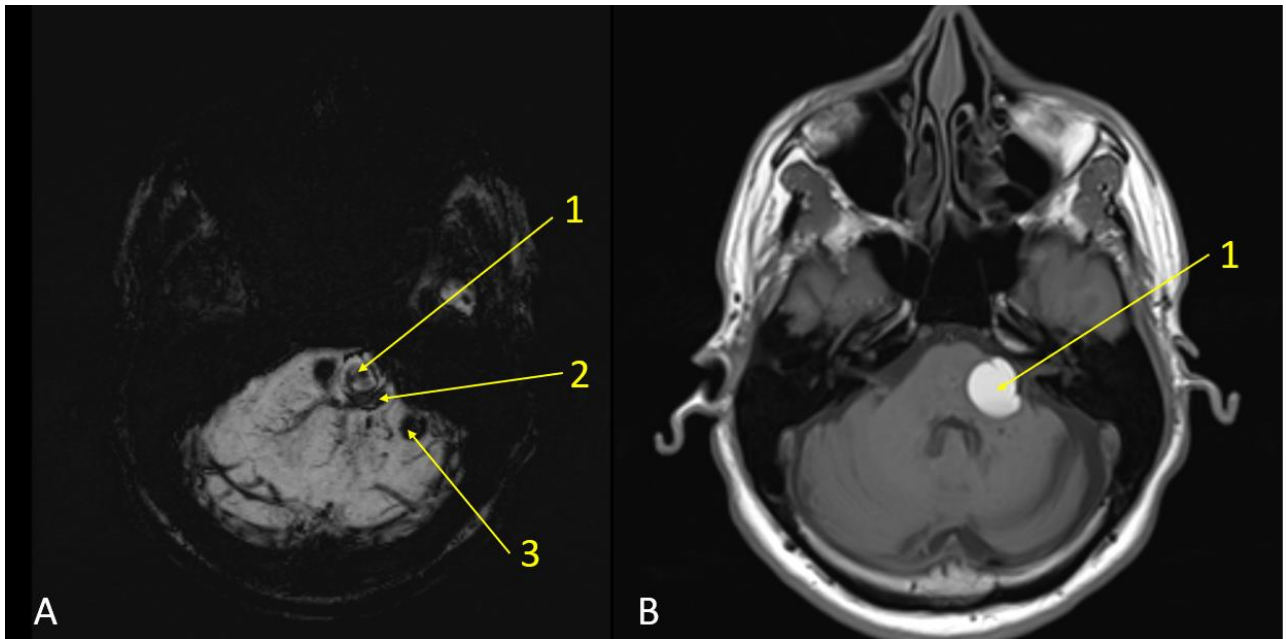
Pooperačně se u této pacientky vytvořila těžká dyskalkulie, jež vyžadovala logopedickou péči. Afázie zůstala nezměněna, v průběhu follow-upu se mírně zlepšila.



Obr. 44: Pooperační MRI (T2-WI) bez známek rezidua, přičemž tento stav zůstal beze změn po celou dobu follow-upu (53 měsíců). Na snímku je vidět i přístup k operované CM přes inzulu. Středové struktury jsou v normě, šíře komorového systému a zevních likvorových cest rovněž. Pro infekt byla postoperativně odstraněna kostní ploténka, jež byla následně nahrazena kranioplastikou. Databáze NCHK 1. LF UK a ÚVN Praha, data o pacientech zůstávají anonymní.

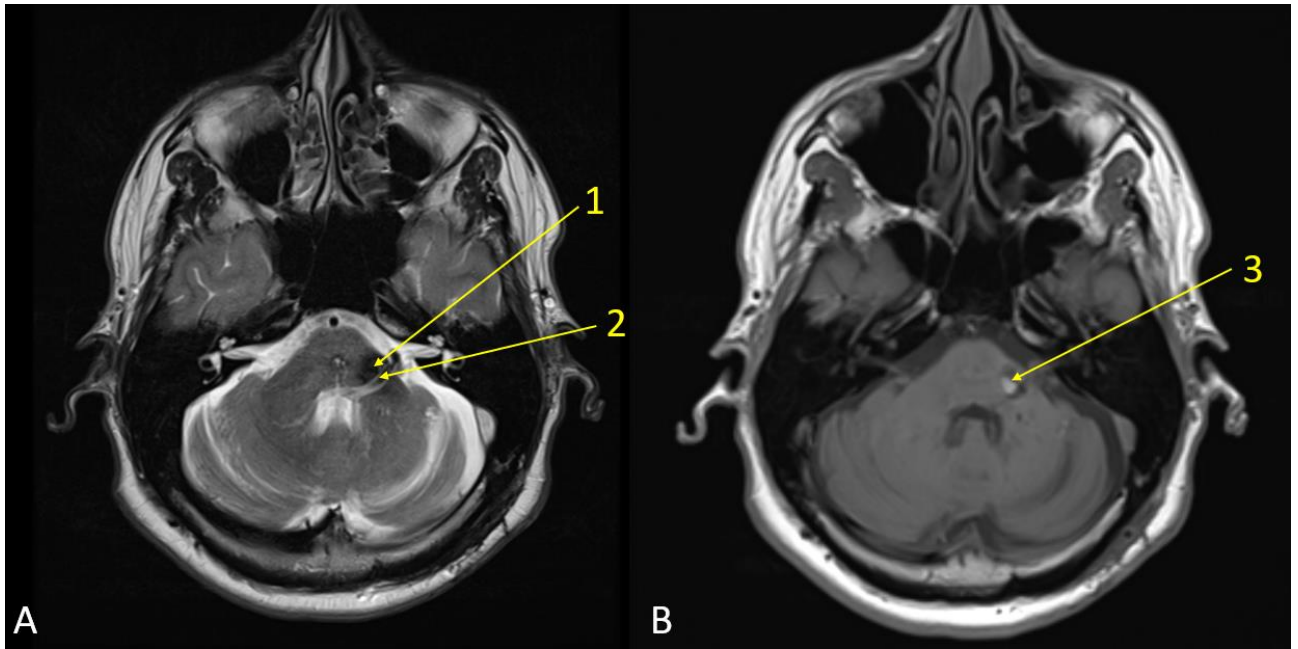
6.4.5 Pacient číslo 5

39letý pacient byl v průběhu pěti let sledován pro mnohočetný nález CM a vývojovou žilní anomálií v oblasti pontu a levé hemisféry. Průběh onemocnění byl klinicky klidný až do přelomu čtvrtého a pátého roku, kdy se pacientův stav zhoršil zalehnutím levého ucha a závratěmi. Následně byla zjištěna pozitivita IgM proti borreliím, proto byla nasazena antibiotická léčba. O 20 dní později byla provedena kontrolní MRI, kde byly patrné akutní hematomy do dvou CM. Pacient byl indikován k resekci levé pontinní CM (obr. 45).

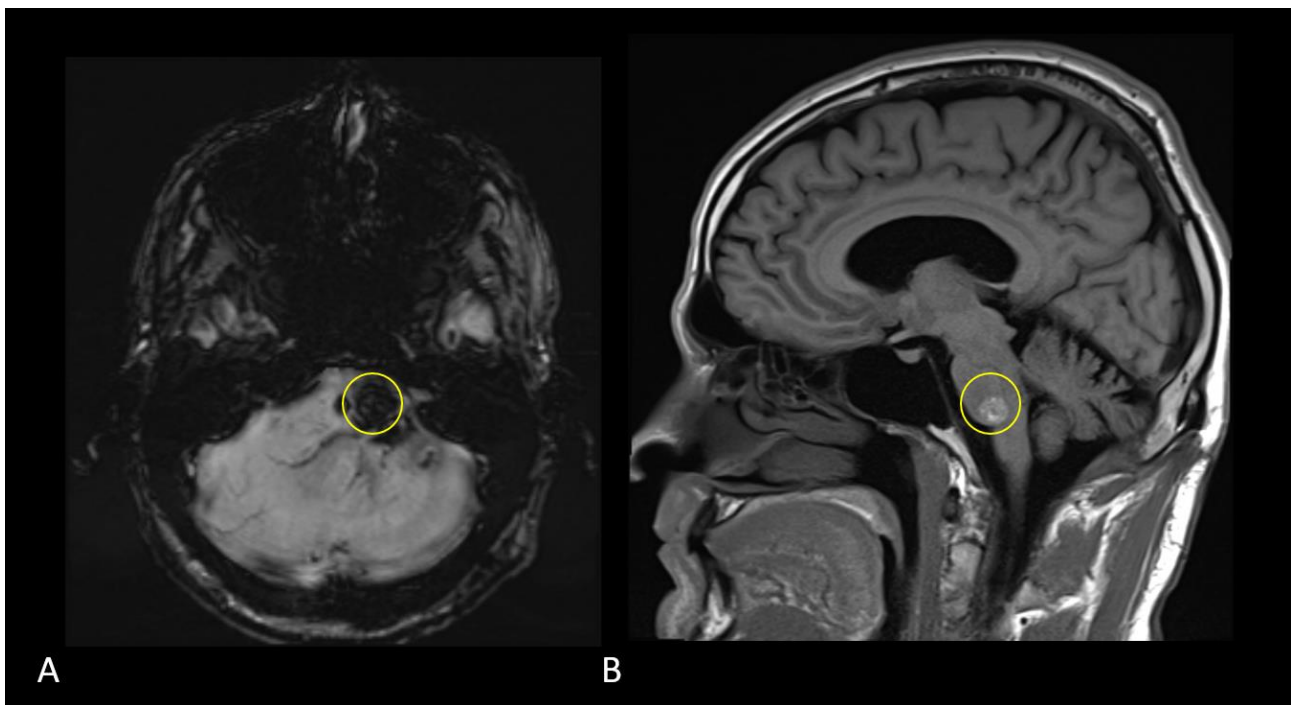


Obr. 45: První MRI (vlevo SWE a vpravo T1-WI) u pacienta s mnohočetnými CM (1 a 3) a asociovanou žilní anomálií (2). Databáze NCHK 1. LF UK a ÚVN Praha, data o pacientech zůstávají anonymní.

Pro resekci léze byl zvolen far-laterální přístup. Intraoperačně bylo využito elektrofyziologické stimulace hlavových nervů. Hematom byl evakuován, identifikována byla zmíněná žilní anomálie, samotnou CM nebylo možné identifikovat. Průběh operace proběhl bez větších komplikací kromě zvýšených krevních ztrát z důvodu krvácení z venózního splavu. Pooperačně pacient nejevil známky neurologického deficitu či jiných komplikací. Dva dny po propuštění z hospitalizace se u pacienta objevily silné bolesti hlavy, načež u byla v rámci ambulantního vyšetření nalezena purulentní meningitida a nasální likvorey. Následně bylo rozhodnuto o revizi, která proběhla bez komplikací a upravení likvorey. Ačkoliv pacient po intervencích neměl žádné potíže, rok po revizi se u něj vyskytla subfebrilie, zapomnětlivost, závratě a výrazná slabost. Na MRI byly zobrazen akutní hematom v pontinní oblasti, prozatím ale nebylo definitivně rozhodnuto o chirurgické intervenci a pacient byl observován s adekvátní medikací. O měsíc se ovšem potíže dostavily opětovně se zhoršeným tinnitem a poruchami motoriky. Provedeno bylo další CT a MRI, kdy byla v porovnání s posledními snímky zřetelná expanze léze a akumulace hemoragií. Pacient byl následně přijat k evakuaci hematomu a resekci CM.

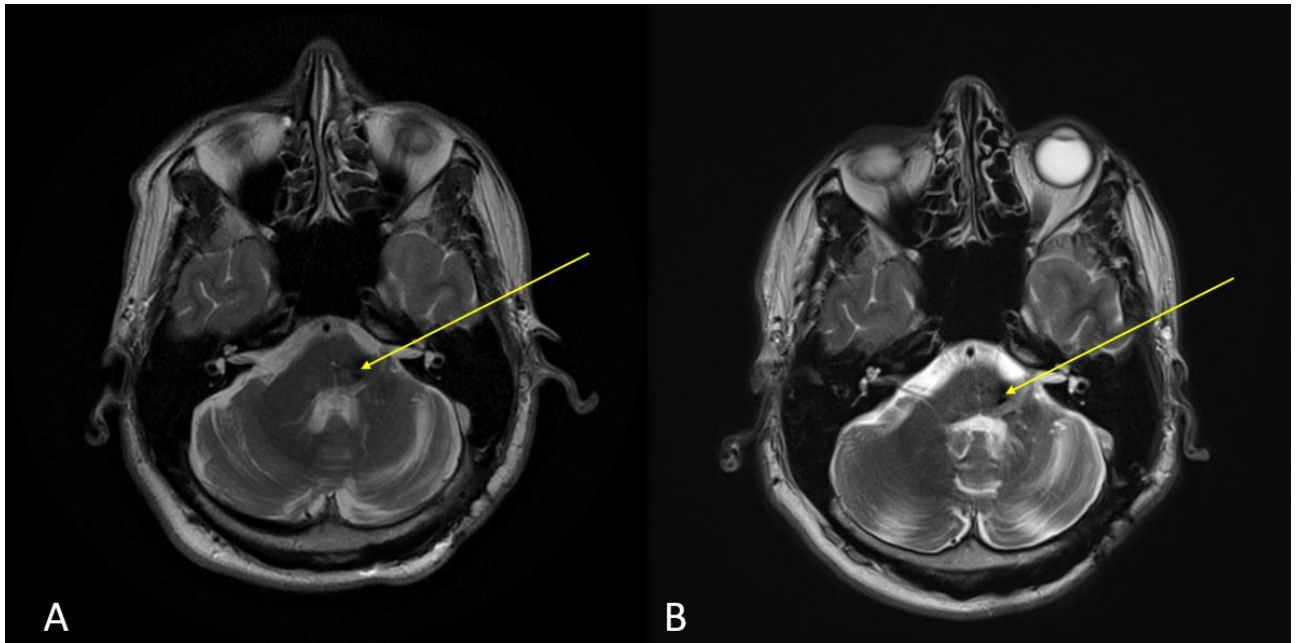


Obr. 46: Pooperační snímek po evakuaci hematomu. 1 – CM, 2 – DVA, 3 – resekční dutina. Databáze NCHK 1. LF UK a ÚVN Praha, data o pacientech zůstávají anonymní.



Obr. 47: Akutní krvácení v pontinní oblasti z CM, symptomatická manifestace. Databáze NCHK 1. LF UK a ÚVN Praha, data o pacientech zůstávají anonymní.

Z původního řezu byla rozšířena kraniotomie na retrosigmoidní přístup. Opět s využitím elektrofyziologické monitorace byla mezi žilami identifikována původní CM, která byla postupně resekována. Pooperačně nejevil pacient nové potíže, objevila se dočasná paréza CN VII vlevo, která je postupně upravována. Na kontrolních MRI se nevyskytují známky rezidua či nových hemoragií ze zbylých CM (obr. 48).

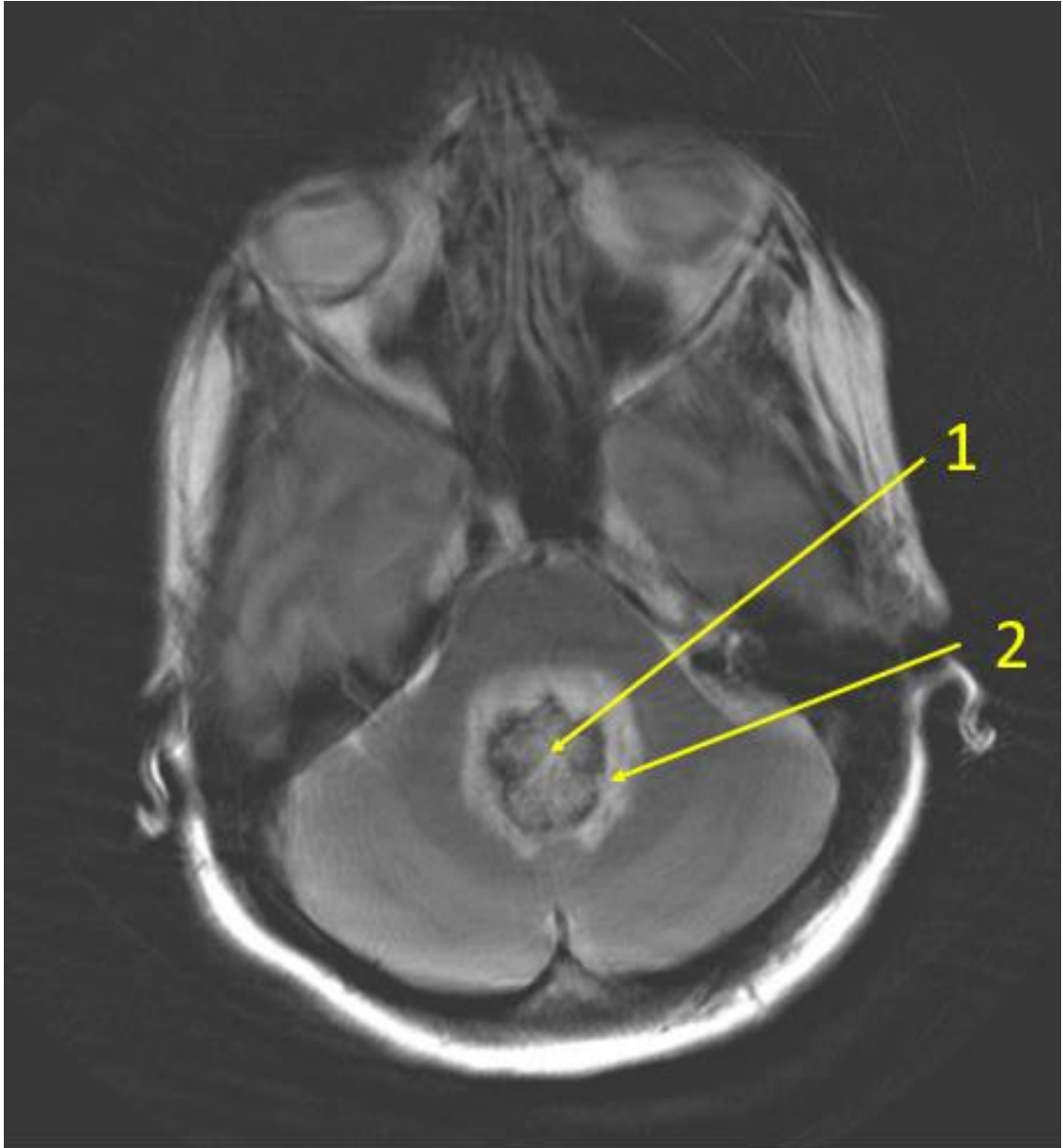


Obr. 48: Nejaktuálnější MRI T2-WI bez známek rezidua či známky expanze druhé CM v levé mozečkové hemisféře. Šipka ukazuje na resekční dutinu. Databáze NCHK 1. LF UK a ÚVN Praha, data o pacientech zůstávají anonymní.

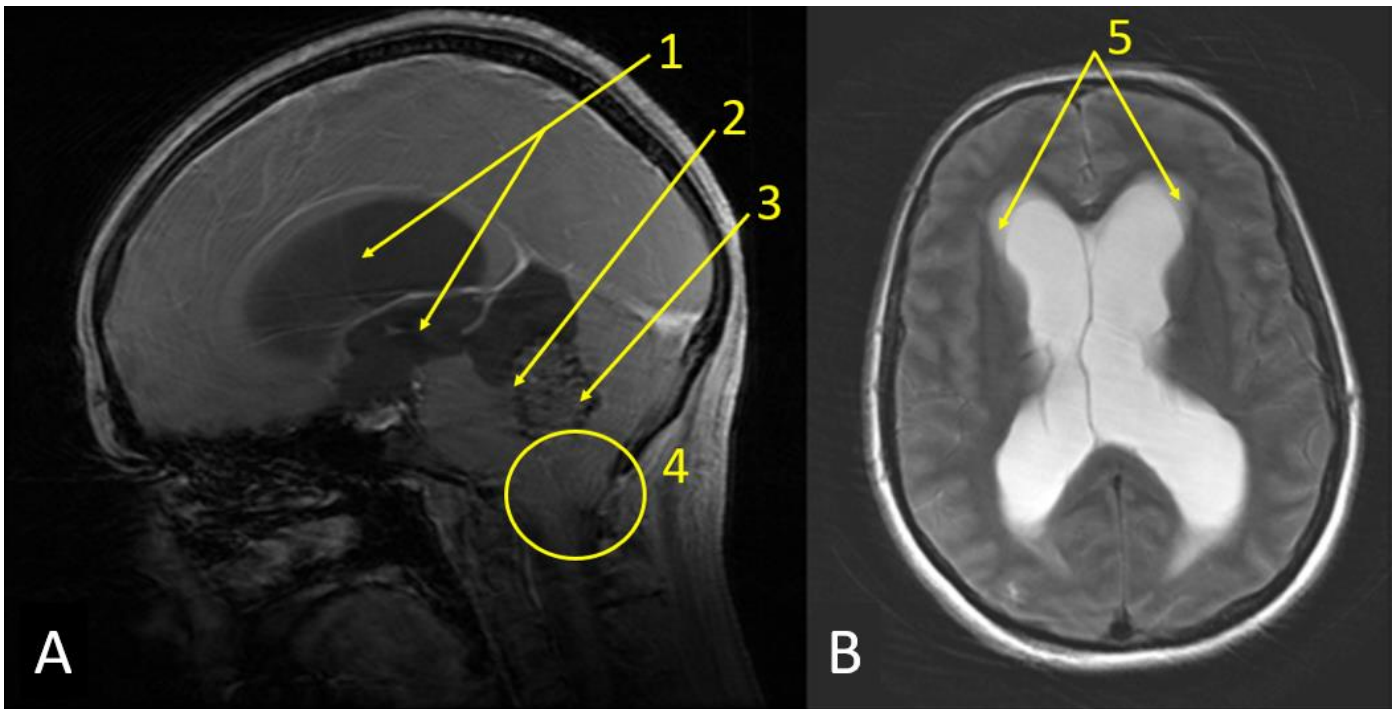
6.4.6 Pacient číslo 6

Žena ve věku 34 let, vykazovala v rámci třítýdenního intervalu příznaky nitrolební hypertenze. V rámci vyšetření CT a MRI se potvrdila CM, jež iniciálně vyrůstala z cerebellární vermis, ale expandovala do IV. mozkové komory. Na základě útlaku likvorových cest vznikl akutní obstrukční hydrocefalus. Kolem léze byl viditelný perifokální edém (obr. 47), jenž expandoval k mozkovému kmeni.

Ačkoliv na MRI nebyla potvrzena historie hemoragie CM, bylo indikováno k chirurgické resekci vzhledem lokalizaci léze (a asociovanému edému), jakožto obstrukci pro cirkulaci CSF (obr. 48).



Obr. 49: Preoperační MRI (T2-WI) zobrazující CM (1) vyrůstající z cerebellární vermis propagující do IV. komory. Kolem léze bez známek hemoragie je viditelný perifokální edém (2). Na následujících snímcích je zobrazen následek útlaku IV. komory v podobě akutního obstrukčního hydrocefalu. Databáze NCHK 1. LF UK a ÚVN Praha, data o pacientech zůstávají anonymní.



Obr. 50: Preoperační MRI zobrazující CM (3) společně s obstrukčním hydrocefalem. Je zřetelná dilatace mozkových komor a cisteren na bazi (1) jakožto důsledek obstrukce Sylviova akvaduktu malformací (2). Na snímku a) kromě zmíněného viditelný posun cerebellárních tonzil směrem do foramen magnum (4), jednak následkem samotné komprese malformace na okolní struktury a jednak následkem zvýšeného objemu mozkomíšního moku vně krania. Na snímku B) je i značný hydrocefalus společně se známkami transependymálního přesunu likvoru (5). Jedná se o specifický typ edému, ke kterému dochází v případě nadměrného tlaku působícího na stěny komor. Ependym obklopující mozkové komory je tlakem narušen a tento stav tak poskytuje likvoru možnost migrace z komor do periventrikulárního mozkového parenchymu, čímž dále vzniká osmotická dysbalance. Databáze NCHK 1. LF UK a ÚVN Praha, data o pacientech zůstávají anonymní.

Primárně se indikovala zevní komorová drenáž (EVD; *external ventricular drain*) jakožto dočasné řešení akutního obstrukčního hydrocefalu. Provedena byl frontální návrť vpravo, byla punktována postranní komora, zaveden byl drén k derivaci mozkomíšního moku (obr. 49).

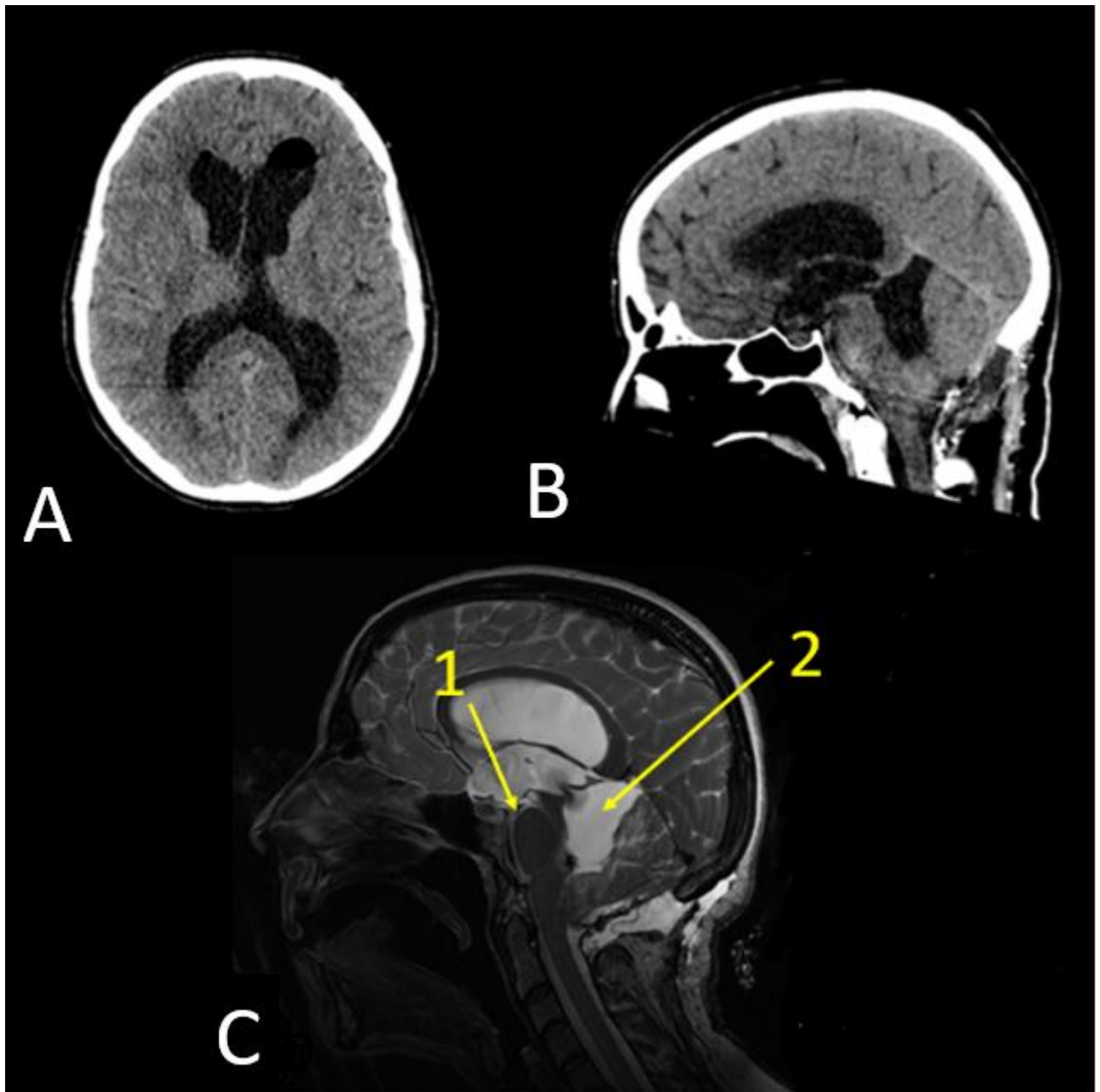


Obr. 51: CT zobrazující zevní komorovou drenáž (1) jakožto dočasné řešení akutního obstrukčního hydrocefalu a zároveň možnost docílení intraoperační dekomprese [339, 340]. Databáze NCHK 1. LF UK a ÚVN Praha, data o pacientech zůstávají anonymní.

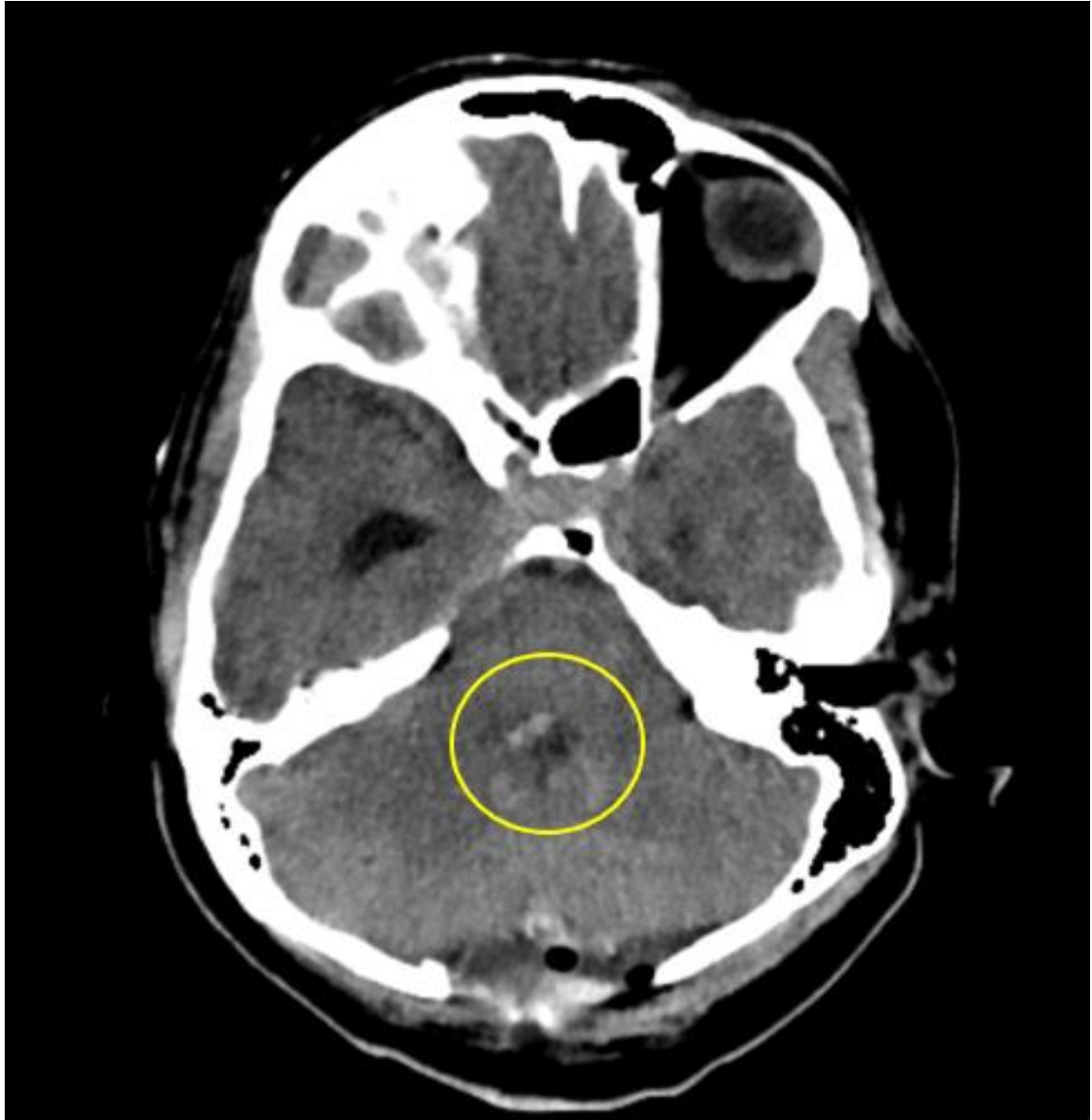
Následně byla provedena kraniotomie nad zadní jámou, k resekci CM byl zvolen subokcipitální telovelární přístup. Pooperačně byla provedena ventrikulostomie III. komory vzhledem k progresi obstrukčního hydrocefalu, který byl iniciálně řešen zevní komorovou drenáží. Po ventrikulostomii III. komory se pacientce mírně zlepšilo vědomí. Dále došlo částečnému upravení diplopie, ačkoliv stále přetrvávala, při vertikálním pohledu pacientka vykazovala nystagmus. Primárním pooperačním problémem byla pohybová instabilita, jež se díky rehabilitaci zlepšila.



Obr. 52: Pooperační MRI (T2-WI) zobrazující dutinu po resekované CM (1). Kolem léze je zřetelně zobrazen perifokální edém (2). Databáze NCHK 1. LF UK a ÚVN Praha, data o pacientech zůstávají anonymní.



Obr. 53: Zobrazení pooperační progresse hydrocefalu, jenž byl primárně v průběhu operace řešen zevní komorovou drenáží (EVD) – CT EVD je zobrazeno na obrázku 49. Vzhledem k neúspěšnosti EVD byl dále hydrocefalus řešen ventrikulostomií III. komory. Ventrikulostomie III. komory je neuroendoskopické vytvoření komunikace mezi likvorovými cestami, kdy se zavede endoskop přes laterální komoru do III. komory skrze *foramen Monroi*, provede se revize baze III. komory a následně perforace arachnoidální blány (1, žlutá šipka ukazuje směr přístupu). Pro perforaci je využito monopolární elektrokoagulace. Cílem je umožnění cirkulace CSF přes III. komoru do interpedunkulárních cisteren na bazi. Ventrikulostomie III. komory se provádí primárně u obstrukčních hydrocefalů [341-343]. Jako vedlejší nález je na snímku B) a C) zobrazena cysta nad mozečkem (2). Snímek A) byl pořízen 16 dní po operaci, snímek B) ještě o dva dny později. Dolní snímek zobrazuje C) pooperační MRI (T2-WI). Databáze NCHK I. LF UK a ÚVN Praha, data o pacientech zůstávají anonymní.



Obr. 54: Pooperační CT zobrazující zbytky krve po resekci CM. Databáze NCHK 1. LF UK a ÚVN Praha, data o pacientech zůstávají anonymní.

7 DISKUZE

Léčba cerebrálních kavernózních malformací sestává z komplexního souboru léčebných modalit, které se navzájem doplňují a vytváří tak diverzní možnosti terapie individuálně aplikovatelné pro každého pacienta. Do dnešní doby, dle dostupných informací, je tato meta-analýza tím globálně největším veřejně publikovaným souborem s největším počtem studií, pacientů a jejich dat zabývajícím se problematikou CCM [4, 17, 33, 34, 37–39, 41, 43, 44, 240, 344, 345]. Do finálního statistického zpracování byly zařazeny pouze studie s dobrým či přiměřeným NOS hodnocením ($\geq 6^*$), což signifikantně snížilo možné riziko zkreslení. Mimo jiné bylo identifikováno poměrně značné množství citací v rámci šedé literatury a dalších kreditních zdrojů mimo rozsah jednotlivých sledovaných databází, což přispělo k získání objemného kompletu studií. Na druhou stranu ale nelze vyloučit, že nebyly vzhledem ke striktně stanoveným kritériím vyřazeny i studie, jež mohly prezentovat výsledky léčby použitelné pro finální statistické zpracování, ale které nesplňovaly stanovená zařazovací kritéria.

Navzdory extrahovaným informacím o velikosti samotné CCM, většina (55 %) z analyzovaných kohort neposkytla využitelná data pro statistické zpracování, proto nebylo možné jejich údaje použít a ozřejmit případnou korelaci velikosti CCM a mortality, morbidity či hemoragie. Analýza hodnotila poměrně nízkou míru mortality v sériích konzervativní léčby, přičemž tento výsledek může být ozřejměn faktem, že určitá část iniciálně observovaných pacientů (11 %) následně podstoupila chirurgickou či radiochirurgickou intervenci, a tedy nemohla být zařazena do výsledků přirozeného průběhu onemocnění. Zároveň zaznamenaná hodnota pro výslednou postchirurgickou mortalitu (2 %) mohla být ovlivněna selekčním zkreslením vybraných pacientů. Mezi chirurgické kandidáty jsou řazeny i případy CCM s akutní symptomatickou hemoragií, jež jsou obecně asociovány s pravděpodobností horšího pooperačního klinického statusu než u osob s non-akutní prezentací [31, 32, 230, 346, 347]. Naopak tomu radiochirurgie zahrnuje zejména CCM s méně agresivním chováním či ty s nižším rizikem krvácení, a proto může jevit zdánlivě lepší výsledky léčby s ohledem na hodnoty postléčebné mortality [276, 284, 348].

Mezi hlavní limitace této práce patří fakt, že do finálního statistického zpracování dat byly zahrnuty převážně studie retrospektivního charakteru a zároveň nebyly vyhledávány studie publikované v jiném nežli v anglickém jazyce. Pouze jediná randomizovaná [325] a dalších 14 prospektivně vedených studií bylo analyzováno. V analýze s použitím modelů Poissonovy distribuce byly zaznamenány nejvyšší hodnoty I^2 a Cochranova Q testu v hodnocení proměnných asociovaných v chirurgických sériích a v rámci kalkulace rizik krvácení v přirozeném průběhu. Heterogenita v konzervativní léčbě může být vysvětlena vysokým rizikem selekčního zkreslení pacientů, některé studie do svých výpočtů zahrnuly pouze iniciálně asymptomatické pacienty, některé svůj výběr nelimitovaly žádnými dalšími kritérii.

7.1 Přírozený průběh onemocnění

Observace, tedy přírozený průběh onemocnění, je legitimním postupem léčby u vybraných pacientů, u nichž by chirurgická či radiochirurgická intervence byla vzhledem ke charakteristice jejich nálezu příliš nebezpečná. Nedávno publikovaná metaanalýza [4] prokázala, že jedinci s historií předchozího krvácení jsou vystaveni vyšší pravděpodobnosti (opětovného) krvácení ve srovnání s pacienty, kteří ICH dosud neprodělali. Předkládaná meta-analýza zaznamenává podobné výsledky a obdobné tendence byly rovněž ověřeny dalšími autory [290, 292]. Pacienti s historií krvácení jsou vystaveni vyššímu riziku hemoragie než ti, kteří jej neprodělali (RR 1,014 [95% CI = 1,012–1,016], $p < 0,001$). Zároveň byl ozřejměn rozdíl v pravděpodobnosti krvácení na podkladě jednotlivých lokalizací CCM. Na rozdíl od kmenových CCM, kde byla prokázána statisticky signifikantní korelace mezi touto konkrétní lokalizací a následnou hemoragií (RR 1,008 [95% CI = 1,006–1,010], $p < 0,001$), lobární CCM měly naopak menší tendenci ke krvácení (RR 0,995 [95% CI = 0,938–0,997], $p < 0,001$). Do jisté míry by tato hodnota mohla být způsobena arteficiálně, kdy se na základě jednotlivých lokalizací rozdílně uvažuje i o možnostech léčby. V případě kmenových a hlubokých CCM se jednoznačně jedná o operaci s vyššími riziky než v případě lobárních CCM. V porovnání CCM lobární a kmenové (příp. hluboké) lokalizace se stejným rizikem hemoragie je spíše operována lobární léze, přičemž se tedy prospektivně zabrání potenciálnímu krvácení. Je ale nezbytné zmínit, že tyto výsledky – lobární CCM jako protektivní faktor hemoragie a kmenové CCM jako faktor rizikový – byly identické ve všech analyzovaných sériích, tedy jak v rámci (1) observace, tak (2) všech kohort dohromady, (3) chirurgických sériích a (4) radiochirurgických sériích.

Fenomén tzv. *haemorrhage clustering*, popsán v teoretické části této práce, byl detailně zkoumán autory Barker et al. [190] pomocí několika statistických modelů. Během prvního roku po iniciálním krvácení byla kumulativní míra rehemoragie 14 %, během 5 let se tato hodnota zvýšila až na 56 %. Během prvních 2,5 let byla pravděpodobnost krvácení 2 % za měsíc, ale pouze 0,8 % za měsíc poté. V roce 2020 autoři Li et al. [316] publikovali analýzu prospektivní míry krvácení v rámci přírozeného průběhu kmenových CCM u celkem 708 pacientů. U 97,5 % z nich byla na iniciální examinaci potvrzena historie krvácení. Pomocí multivarietní Cox regresní analýzy autoři hodnotily hazard ratios v korelaci mezi počtem zaznamenaných hemoragií a demografickými faktory pacientů, tedy pohlavím a věkem. Roční míra krvácení dosáhla u pacientů s prodělanou hemoragií hodnoty 8,3 % a naopak pouze 4,3 % u pacientů, u kterých nebyla přítomnost krvácení původně potvrzena. Naopak od zmíněné studie byla ovšem v této práci potvrzena statisticky signifikantní korelace mezi pohlavím a následnou hemoragií, shodné výsledky s předkládanou prací byly potvrzeny zejména ze stran zmíněné historie ICH. Tato skutečnost byla vznesena v podobných výzkumech menšího rozsahu v porovnání s předkládanou prací [292, 349]. Relevance historie hemoragie v predikci potenciálního rekurentního krvácení byla v této práci definitivně potvrzena se statisticky signifikantními výsledky vytvořených z dat necelých 9000 pacientů (RR 1,014 [95% CI = 1,012–1,016], $p < 0,001$). Tento výsledek je jeden z nejfundamentálnějších závěrů této práce, který je naprosto nezbytné brát v potaz při rozhodování o dalších, aktivních postupech léčby.

7.2 Chirurgická léčba

Chirurgie je obecně považována za léčbu první volby. Podle dlouhodobě přijímaného algoritmu výběru chirurgických kandidátů jsou k chirurgické intervenci zvažováni pacienti s historií dvou a více krvácení, neurologickým deficitem nebo nekorigovatelnými epileptickými záchvaty [32]. Piální a endymální projekce léze by měla být jedním z určujících faktorů při rozhodování o aktivním postupu léčby [217, 350]. Někteří autoři navrhují zvažování chirurgické resekce CCM u pacientů s jedinou zaznamenanou hemoragií, což je opodstatněné tvrzení i vzhledem k předloženým signifikantním výsledkům této práce říkajících, že právě tito pacienti jsou vystaveni většímu riziku rehemoragie (RR 1,017 [95% CI = 1,005–1,028], $p = 0,005$) [237]. Jedna z největších studií sestávající z 1390 případů chirurgicky léčených BSCM z literatury [240] nezaznamenala přímou souvislost mezi touto konkrétní lokalizací a následnou tendencí hemoragie. Výsledky této práce naopak ale naznačují vyšší riziko symptomatického krvácení v případě CCM mozkového kmene, a to se statistickou signifikancí (RR 1,016 [95% CI = 1,010–1,023], $p < 0,001$).

Počet studií věnovaných hluboce uložených CCM zůstává nízký a je to stále neadekvátní množství vzhledem k raritě onemocnění v této lokalitě. V nedávno zveřejněné metaanalýze [38] byla pooperační mortalita pacientů s CCM v bazálních gangliích a thalamu 1,3 %, kompletní resekce bylo dosaženo u 94,7 % případů, což jsou srovnatelné výsledky s předkládanou meta-analýzou. Přibližně 10 % pacientů se po operaci zhoršilo ze svého iniciálního klinického stavu před operací, což jsou identické výsledky s touto prací. Pandey et al. [256] ve své sérii chirurgicky resekováných CCM v hlubokých cerebrálních strukturách zjistili, že faktory jako starší věk a multiplicitní krvácení preoperačně korelovaly s horším pooperačním výsledkem. V předkládané práci nebylo ve většině analýz možné zaručit statistickou signifikanci výsledků ze stran asociace mezi hlubokými CM a následného krvácení z důvodu minimálního počtu zahrnutých pacientů s tímto raritním nálezem, což se stalo i ve zmíněné studii. Na druhou stranu ale v analýze citlivosti této práce byly CM v hlubokých strukturách asociovány s vyšším rizikem krvácení (RR [95% CI = 1,001–1,008], $p < 0,008$).

Lobární CCM jsou obecně asociovány s nižší morbiditou a mortalitou, zejména v non-eloquentních oblastech [252]. Doposud neexistuje studie, která by srovnávala jednotlivé lokalizace CM a případná rizika následného krvácení v jednotlivých modalitách. V chirurgických souborech navíc pravděpodobnost pooperačního krvácení z operované CM je velmi nízký – nejnižší ze všech sledovaných modalit (RR 0,975 [95% CI = 0,974–0,986], $p < 0,001$). Tato práce je zřejmým důkazem toho, že lobární CM jsou protektivním faktorem hemoragie, tedy že mají menší tendenci k ruptuře. Zároveň je již z dosavadních výzkumů jasné, že ať už chirurgická či radiochirurgická léčba lobárních CM je asociovaná s minimálními riziky persistentní morbidity či mortality [243, 252].

7.3 Radiochirurgická léčba

Benefity radiochirurgické léčby a její adekvátních indikace jsou dlouho diskutované problémy bez jasně stanoveného konsenzu. Obecně se za radiochirurgické kandidáty považují pacienti s CCM uloženými ve funkčně významných centrech a v oblastech, u nichž by chirurgická intervence mohla být nebezpečná a mohla tak vyústit ve vyšší riziko komplikací než v případě pouhé observace [43, 351]. Ačkoliv je pravděpodobnost postléčebné hemoragie v porovnání s chirurgickou resekcí vyšší [352, 353], radiochirurgická léčba dokáže riziko snížit a zajistit tak lepší kontrolu případného krvácení než samotný přirozený průběh onemocnění [354].

Roční míra krvácení v publikaci od autorů Kondziolka et al. [355] dosáhla hodnoty 5,9 % před radiochirurgickou intervencí, načež tato hodnota postradiochirurgicky klesla na 1,1 % v rámci dvou let po ozáření. Podobné hodnoty byly zveřejněny v obdobných studiích, poukazujíc na benefit léčby s ohledem na prevenci hemoragie. Studie z roku 1998 [356] uvádí redukcí hodnoty rizika krvácení z iniciální roční míry o hodnotě 17,3 % před léčbou na 4,5 % po dvou letech od radiochirurgické intervence. Nagy et al. [357] zaznamenali obdobnou tendenci – z 30,5% roční míry preradiochirurgického krvácení se tato hodnota postléčebně snížila na 15 % v prvních dvou letech a v letech dalších na pouhých 2,4 %. Pro porovnání, roční míra hemoragie se ve studii publikované autory Lunsford et al. [284] po radiochirurgické léčbě snížila z původních 32,5 % na 10,8 % v rámci dvouletého intervalu, a dále na finální hodnotu 1,06 % po této době. Tato SOČ hodnotila příhody hemoragie v průběhu času, přičemž je zřejmé, že každý pacient je po určitou dobu (ta závisí na mnoha faktorech, ať už demografických nebo čistě technických souvisejících s provedením ozáření) ohrožen určitou pravděpodobností krvácení. I proto byla hodnota kumulativní incidence výskytu hemoragií v této práci v porovnání s chirurgickými sériemi v rámci radiochirurgie vyšší. Účinnost radiochirurgické léčby je proměnlivá v průběhu času, proto i výše zmíněné výsledky hovoří o postupně se snižující tendenci krvácení a ne naopak. Postradiochirurgická morbidita je nízká [36, 43, 46, 344], což bylo také ověřeno výsledky této práce. Zároveň je ale důležité zmínit, že tato konkrétní hodnota persistentní morbidity, která je po radiochirurgické intervenci o minimální rozdíl nižší než v případě léčby chirurgické, je z části způsobena faktem, že radiochirurgie je méně invazivní a jako léčebná modalita je indikována zejména u pacientů s CM, u nichž je minimální pravděpodobnost krvácení [6, 285, 307, 358].

V nedávno publikované studii se autoři zaměřovali na efektivitu GKRS při léčbě CM v oblasti mozkového kmene [359]. V rámci výsledků zaznělo i to, že by SRS mohla být možnou léčebnou metodou pro pacienty s tímto onemocněním v této lokalitě i v případě, že prodělali pouze jedinou hemoragii. Do dnešní doby bylo publikováno několik studií zaměřujících se na rizika krvácení, kdy například Kondziolka et al. [355] zjistili, že roční hemoragie před SRS byla 5,9 %, ale po 2 letech od radiochirurgické intervence se tato hodnota snížila na 1,1 %. Další studie [283] prezentovala výsledky, které prokazovaly skutečnost snížení roční hemoragie před GKRS intervencí z hodnoty 3,16 % po SRS na hodnotu 2,46 %. V průběhu času se tedy riziko jak nové, tak rekurentní riziko hemoragie snižuje, ale radiochirurgie (na rozdíl od chirurgie) nezajišťuje kompletní prevenci krvácení. To, zda CM po radiochirurgické léčbě zakrvácí či nikoliv závisí na několika faktorech, včetně radiační dávky, samotné lokalizaci a biologické povahy CM samotné [272, 285, 302, 307].

V této meta-analýze byly výsledky rizik krvácení napříč lokalizacemi diverzní, ovšem jako i v ostatních modalitách byla historie předchozího krvácení statisticky signifikantní výsledek potvrzující větší pravděpodobnost rehemoragie (RR 1,009 [95% CI = 1,002–1,017], $p = 0,013$). V dalším porovnání vyšlo, že kmenové (RR 1,002 [95% CI = 0,997–1,006], $p = 0,461$), hluboké (RR 1,012 [95% CI = 1,001–1,024], $p = 0,036$) a mozečkové (RR 1,006 [95% CI = 0,992–1,020], $p = 0,387$) CM jsou spíše asociovány s krvácením než v případech ostatních lokalit. Zatím dosud nebyla publikována studie jejíž výsledky by bylo možné z pohledu asociace mezi jednotlivými lokalitami a následným krvácením porovnat.

7.4 EBM versus personalizovaná medicína

Medicína založená na důkazech je užitečným vektorem pro vytvoření nejuvhodnějších modelů nejenom diagnostiky, ale zároveň také léčby, jejich rizik a benefitů a poskytnutí tak pacientům ty nejověřenější a nejkvalitnější výsledky. Veškeré statistické modely ale pracují s daty, nikoli individuálními potřebami a očekáváními jednotlivých pacientů, které nemohou být početně zpracovávány, neboť se jedná o lidský faktor nepřeveditelný do číselných vyjádření. Správný balanc mezi vzděláváním se v evidence-based, tedy na důkazech založených materiálech a studiích, a individuálními zkušenostmi z praxe a naprosto unikátní přístup ke každému pacientovi jsou jedinou možnou cestou za tím nejuvhodnějším léčebným postupem.

7.5 Implikace

Jak navrhuji i jiní autoři, mezi hlavní implikace budoucího výzkumu se jednoznačně řadí vedení randomizovaných kontrolních studií věnovaných zejména a s důrazem na hluboce uložené, cerebelární a intraventrikulární a zároveň CM a jejich managementu chirurgickými nebo radiochirurgickými léčebnými strategiemi. Ačkoliv byly zmíněné lokalizace v této práci sledovány, k raritě výskytu CM v těchto regionech je ale informací a dat o jejich chování a výsledcích jednotlivých léčebných modalit stále neadekvátní množství.

V nedávno publikované meta-analýze porovnávající výsledky chirurgické a radiochirurgické intervence pro CCM, Poorthuis et al. [352] zmínili nutnost provádět randomizované kontrolní a prospektivní studie na toto téma s cílem poskytnout vysoce kvalitní publikace s potenciálně nejnižším rizikem publikačního a selekčního zkreslení. V roce 2018 byla zahájena celostátní multicentrická prospektivní kohortová studie zahrnující 24 nemocničních oddělení v Číně (dostupná pod zkušebním registračním číslem: NCT03467295) [294], která v současné době probíhá po dobu 5 let (tj. do roku 2023). Autoři by měli sledovat přibližně 1 200 pacientů po dobu nejméně 3 let. Stanovili dva hlavní výsledky, kterých by chtěli docílit – zaprvé by se chtěli věnovat klinicky negativních výsledků léčby při poslední examinaci, jež bude hodnocena pomocí škály mRS a sekundárně zkoumání symptomatického krvácení, farmakorezistentní epilepsie, fokálních neurologických deficitů, morbidity a mortality bez ohledu na specifickou příčinu. Ačkoli zmíněná studie nabízí důkaz úrovně B a není randomizovaná, její výsledky mohou přispět k dalším hodnotným závěrům ohledně efektivity a rizik léčby CCM. Množství prospektivně vedených studií o léčbě CCM je však stále nedostatečné a jsou zapotřebí randomizované kontrolní studie věnované tomuto tématu.

8 ZÁVĚR

Předkládaná meta-analýza prokázala, že CCM uložené v hlubokých cerebrálních strukturách a mozkovém kmeni jsou asociovány s vyšším rizikem symptomatického krvácení a persistentní morbidity v porovnání se zbylými lokalizacemi. Léčbou první volby je chirurgie zejména u mladších pacientů s CCM v příznivé lokalizaci, naopak u pacientů starších lze v případě neprasklých CCM v chirurgicky rizikové lokalizaci volit observaci. Chirurgický management CCM je vysoce efektivní v prevenci hemoragie a zároveň vykazuje akceptovatelná rizika pooperační morbidity a mortality. Radiochirurgie je možností volby zejména v případech chirurgicky těžce dostupných CCM či lézích s méně agresivním chováním u nichž je minimální riziko krvácení, protože se i po ozáření může dostavit symptomatická hemoragie. Aktivní postup léčby ovšem musí být individuálně nastaven pro každého pacienta, aby bylo možné docílení toho nejlepšího výsledku. Přírozený průběh onemocnění je dynamický, a proto i konzervativní léčba je přínosná v případech, kdy samotný pacient není vystaven vysokému riziku krvácení, de novo neurologickým deficitům či epileptickým záchvatům. Zároveň je vhodné se k této léčebné modalitě přiklonit u pacientů, u kterých by chirurgická nebo radiochirurgická intervence mohla být nebezpečná a kdy by její rizika převážila nad benefity přirozeného průběhu onemocnění. Tyto závěry by měly být vzaty v potaz při rozhodování o léčebných postupech managementu CCM.

9 POUŽITÁ LITERATURA

1. McCuaig CC. Update on classification and diagnosis of vascular malformations. *Curr Opin Pediatr* 2017, 29:448–454.
2. McCormick WF. The pathology of vascular ("arteriovenous") malformations. 1966. Vol. 24, Pages 807–816 <https://doi.org/10.3171/jns.1966.24.4.0807>.
3. Labauge P, Denier C, Bergametti F, Tournier-Lasserre E. Genetics of cavernous angiomas. *Lancet Neurology* 2007, 6:237–244 [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70053-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70053-4).
4. Taslimi S, Modabbernia A, Sepideh A-H, Fred GB. Natural history of cavernous malformation Systematic review and meta-analysis. *Heterocycles* 2016, 66:45–50 [https://doi.org/10.3987/COM-05-S\(K\)12](https://doi.org/10.3987/COM-05-S(K)12).
5. Bradáč O, Beneš V, Editors. *Basic Science to Clinical Practice Cavernomas of the CNS*: Springer; 2020 <https://doi.org/10.1007/978-3-030-49406-3>.
6. Rigamonti D. *Cavernous Malformations of The Nervous System*. New York: Cambridge University Press; 2011.
7. Yun JH, Ahn JS, Park JC, Kwon DH, Kwun BD, Kim CJ. Hypertrophic olivary degeneration following surgical resection or gamma knife radiosurgery of brainstem cavernous malformations: an 11-case series and a review of literature. *Acta Neurochir (Wien)* 2013, 155:469–476 <https://doi.org/10.1007/s00701-012-1567-y>.
8. Cavalcanti DD, Kalani MYS, Martirosyan NL, Eales J, Spetzler RF, Preul MC. Cerebral cavernous malformations: from genes to proteins to disease. *Journal of Neurosurgery* 2012, 116:122–132 <https://doi.org/10.3171/2011.8.JNS101241>.
9. Scialpi M, Pisciolli I, Brunese L, Lupattelli L. Cavernous malformation or cavernous hemangioma: An appropriate term to define liver hemangioma. *European Radiology* 2008, 18:2854–2854 <https://doi.org/10.1007/s00330-008-1064-0>.
10. Seruga T, Lucev J, Jevsek M. Treatment of tongue cavernous haemangioma with direct puncture and sclerotization with ethanol. *Radiology and Oncology* 2015, 49:75–79 <https://doi.org/10.2478/raon-2014-0006>.
11. Ose N, Kobori Y, Takeuchi Y, Susaki Y, Taniguchi S, Maeda H. Cavernous hemangioma in the thymus: a case report. *Surgical Case Reports* 2016, 2:2–5 <https://doi.org/10.1186/s40792-016-0137-6>.
12. Kivelev J, Niemelä M, Hernesniemi J. Characteristics of cavernomas of the brain and spine. 2012. Vol. 19, Pages 643–648 <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2011.08.024>.
13. Smith ER, Scott RM. Cavernous Malformations. 2010. Vol. 21, Pages 483–490 <https://doi.org/10.1016/j.nec.2010.03.003>.
14. Flemming KD. Incidence, Prevalence, and Clinical Presentation of Cerebral Cavernous Malformations. *Methods Mol Biol.* 2020, 2152:27–33 https://doi.org/10.1007/978-1-0716-0640-7_2.
15. Wang KY, Idowu OR, Lin DDM. *Radiology and imaging for cavernous malformations*. 1 ed. Vol. 143: Elsevier B.V.; 2017 <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63640-9.00024-2>.
16. Batra S, Lin D, Recinos PF, Zhang J, Rigamonti D. Cavernous malformations: natural history, diagnosis and treatment. *Nature Reviews Neurology* 2009, 5:659–670 <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2009.177>.
17. Gross BA, Lin N, Du R, Day AL. The natural history of intracranial cavernous malformations. *Neurosurgical Focus* 2011, 30:E24 <https://doi.org/10.3171/2011.3.FOCUS1165>.
18. Moriarity, Wetzel, Clatterbuck, Javedan, Sheppard, Hoenig R, Crone, Breiter, Lee, Rigamonti. The Natural History of Cavernous Malformations: A Prospective Study of 68 Patients. *Neurosurgery* 1999, 44:1172–1173 <https://doi.org/10.1227/00006123-199906000-00007>.

19. Rigamonti D, Spetzler RF, Medina M, Rigamonti K, Geckle DS, Pappas C. Cerebral venous malformations. 1990. Vol. 73, Pages 560–564.
20. Chohan MO, Marchiò S, Morrison LA, Sidman RL, Cavenee WK, Dejana E, Yonas H, Pasqualini R, Arap W. Emerging Pharmacologic Targets in Cerebral Cavernous Malformation and Potential Strategies to Alter the Natural History of a Difficult Disease: A Review. *JAMA Neurol* 2019, 76:492–500 <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.3634>.
21. Rudy RF, Du R. Pharmacotherapy for cavernous malformations. 1 ed. Vol. 143: Elsevier B.V.; 2017 <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63640-9.00031-X>.
22. Yang PF, Pei JS, Jia YZ, Lin Q, Xiao H, Zhang TT, Zhong ZH. Surgical Management and Long-Term Seizure Outcome After Surgery for Temporal Lobe Epilepsy Associated with Cerebral Cavernous Malformations. *World Neurosurg* 2018, 110:e659–e670 <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.11.067>.
23. Tarnaris A, Fernandes RP, Kitchen ND. Does conservative management for brain stem cavernomas have better long-term outcome? *British Journal of Neurosurgery* 2008, 22:748–757 <https://doi.org/10.1080/02688690802354210>.
24. Gross BA, Du R. Cerebrovascular neurosurgery 2011. *Journal of Clinical Neuroscience* 2012, 19:1344–1347 <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2012.05.006>.
25. Gross BA, Thomas AJ, Frerichs KU, Du R. Cerebrovascular neurosurgery in 2012. 2013. Vol. 20, Pages 776–782 <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2013.03.011>.
26. Li D, Hao SY, Tang J, Xiao XR, Jia GJ, Wu Z, Zhang LW, Zhang JT. Clinical course of untreated pediatric brainstem cavernous malformations: Hemorrhage risk and functional recovery Clinical article. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics* 2014, 13:471–483 <https://doi.org/10.3171/2014.2.PEDS13487>.
27. Ellis JA, Barrow DL. Supratentorial cavernous malformations. In. Vol. 143: Elsevier B.V.; 2017, 283–289 <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63640-9.00027-8>.
28. Cohen DS, Zubay GP, Goodman RR. Seizure outcome after lesionectomy for cavernous malformations. *Journal of Neurosurgery* 1995, 83:237–242 <https://doi.org/10.3171/jns.1995.83.2.0237>.
29. San-Juan D, Díaz-Nuñez IC, Ojeda-Baldéz M, Barajas-Juárez VA, González-Hernández I, Alonso-Vanegas M, Anselmi DJ, De La Mora JD, Davila-Avila NM, Romero-Gameros CA, et al. Utility of electrocorticography in the surgical treatment of cavernomas presenting with pharmacoresistant epilepsy. 2014. Vol. 16, Pages 245–260 <https://doi.org/10.1684/epd.2014.0674>.
30. Maraire JN, Awad IA. Intracranial cavernous malformations: lesion behavior and management strategies. *Neurosurgery* 1995, 37:591–605 <https://doi.org/10.1227/00006123-199510000-00001>.
31. Poorthuis MH, Klijn CJ, Algra A, Rinkel GJ, Al-Shahi Salman R. Treatment of cerebral cavernous malformations: a systematic review and meta-regression analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014, 85:1319–1323 <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-307349>.
32. Gao X, Yue K, Sun J, Cao Y, Zhao B, Zhang H, Dai S, Zhang L, Luo P, Jiang X. Treatment of Cerebral Cavernous Malformations Presenting With Seizures: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol* 2020, 11:590589 <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.590589>.
33. Qiao N, Ma Z, Song J, Wang Y, Shou X, Zhang X, Shen M, Qiu H, Ye Z, He W, et al. A systematic review and meta-analysis of surgeries performed for treating deep-seated cerebral cavernous malformations. *British Journal of Neurosurgery* 2015, 29:493–499 <https://doi.org/10.3109/02688697.2015.1023773>.
34. Lu XY, Sun H, Xu JG, Li QY. Stereotactic radiosurgery of brainstem cavernous malformations: A systematic review and meta-analysis: A review. 2014. Vol. 120, Pages 982–987 <https://doi.org/10.3171/2013.12.JNS13990>.

35. Canavero S, Pagni A, Duca S, Bradac GB. Spinal Intramedullary Cavernous Angiomas: A Literature Metaanalysis. *Surgical Neurology* 1994, 41:381–388.
36. Wang X, Mei G, Liu X, Dai J, Pan L, Wang E. The role of stereotactic radiosurgery in cavernous sinus hemangiomas: A systematic review and meta-analysis. 2012. Vol. 107, Pages 239–245 <https://doi.org/10.1007/s11060-011-0753-8>.
37. Ruan D, Yu XB, Shrestha S, Wang L, Chen G. The role of hemosiderin excision in seizure outcome in cerebral cavernous malformation surgery: A systematic review and meta-analysis. 2015. Vol. 10 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0136619>.
38. Kearns KN, Chen CJ, Tvrdik P, Park MS, Kalani MYS. Outcomes of basal ganglia and thalamic cavernous malformation surgery: A meta-analysis. *J Clin Neurosci* 2020, 73:209–214 <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2019.12.019>.
39. Shang-Guan HC, Wu ZY, Yao PS, Chen GR, Zheng SF, Kang DZ. Is Extended Lesionectomy Needed for Patients with Cerebral Cavernous Malformations Presenting with Epilepsy? A Meta-Analysis. *World Neurosurg* 2018, 120:e984–e990 <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.08.208>.
40. Dangouloff-Ros V, Roux CJ, Boulouis G, Levy R, Nicolas N, Lozach C, Grevent D, Brunelle F, Boddaert N, Naggara O. Incidental brain MRI findings in children: A systematic review and meta-analysis. *American Journal of Neuroradiology* 2019, 40:1818–1823 <https://doi.org/10.3174/ajnr.A6281>.
41. Taslimi S, Ku JC, Modabbernia A, Macdonald RL. Hemorrhage, Seizures, and Dynamic Changes of Familial versus Nonfamilial Cavernous Malformation: Systematic Review and Meta-analysis. *World Neurosurg* 2019, 126:241–246 <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.02.115>.
42. Jafari A, von Sneidern M, Lehmann AE, Shen SA, Shishido S, Freitag SK, Bleier BS. Exclusively endoscopic endonasal resection of benign orbital tumors: a systematic review and meta-analysis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2021, 11:924–934 <https://doi.org/10.1002/alr.22745>.
43. Wen R, Shi Y, Gao Y, Xu Y, Xiong B, Li D, Gong F, Wang W. The Efficacy of Gamma Knife Radiosurgery for Cavernous Malformations: A Meta-Analysis and Review. *World Neurosurgery* 2019, 123:371–377 <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.12.046>.
44. Horne MA, Flemming KD, Su IC, Stapf C, Jeon JP, Li D, Maxwell SS, White P, Christianson TJ, Agid R, et al. Clinical course of untreated cerebral cavernous malformations: A meta-analysis of individual patient data. *The Lancet Neurology* 2015, 15:166–173 [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00303-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00303-8).
45. Gross BA, Batjer HH, Awad IA, Bendok BR, Du R. Brainstem cavernous malformations: 1390 surgical cases from the literature. 2013. Vol. 80, Pages 89–93 <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2012.04.002>.
46. Yuen J, Whitfield PC. Brainstem cavernous malformations – no longer a forbidden territory? A systemic review of recent literature. 2020. Vol. 66, Pages 116–126 <https://doi.org/10.1016/j.neuchi.2019.12.006>.
47. Nakagawa S, Noble DWA, Senior AM, Lagisz M. Meta-evaluation of meta-analysis: Ten appraisal questions for biologists. *BMC Biology* 2017, 15:1–14 <https://doi.org/10.1186/s12915-017-0357-7>.
48. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Moher D, Becker BJ, Sipe TA, Thacker SB. Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology: A Proposal for Reporting - Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) Group B. *JAMA Neurology* 2000, 283:2008–2012.
49. Lee YH. An overview of meta-analysis for clinicians. *Korean Journal of Internal Medicine* 2018, 33:277–283 <https://doi.org/10.3904/kjim.2016.195>.
50. Borenstein M, Hedges LV, Higgins JPT, Rothstein HR. *Introduction to Meta-Analysis*: John Wiley & Sons Ltd; 2009.

51. Hendl J. Přehled statistických metod zpracování dat - analýza a meta-analýza dat. 1 ed. Prague: Portál; 2004.
52. Ahn E, Kang H. Introduction to Systematic Review and Meta-Analysis: A Health Care Perspective. *Korean Journal of Anesthesiology* 2018, 71:1–38.
53. Scheidt S, Vavken P, Jacobs C, Koob S, Cucchi D, Kaup E, Wirtz DC, Wimmer MD. Systematic Reviews and Meta-analyses Systematische Reviews und Metaanalysen Systematic Reviews (SR) Narrative Reviews (NR). 2019:392–399.
54. Haidich AB. Meta-analysis in medical research. *Hippokratia* 2010, 14:29–37 <https://doi.org/10.1136/bmj.1.4346.572-a>.
55. Delgado-rodríguez M, Sillero-arenas M. Systematic review and meta-analysis. 2018, 42:444–453.
56. Clifford S, Goodman P. Introduction to Health Technology Assessment. Vol. 6; 2014 <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2009.01.025>.
57. Masic I, Miokovic M, Muhamedagic B. Evidence Based Medicine - New Approaches and Challenges. 2008. Vol. 16, Pages 219–219 <https://doi.org/10.5455/aim.2008.16.219-225>.
58. Gurevitch J, Koricheva J, Nakagawa S, Stewart G. Meta-analysis and the science of research synthesis. *Nature* 2018, 555:175–182 <https://doi.org/10.1038/nature25753>.
59. Glass GV, Smith ML. Meta-Analysis of Research on Class Size and Achievement. *Educational and Policy Analysis* 1979, 1:2–16 <https://doi.org/10.3102/01623737001001002>.
60. Smith ML, Glass GV. Meta-analysis of psychotherapy outcome studies. 1977. Vol. 32, Pages 752–760 <https://doi.org/10.1037/0003-066X.32.9.752>.
61. Garba S, Ahmed A, Mai A, Makama G, Odigie V. Proliferations of Scientific Medical Journals: A Burden or A Blessing. *Oman Medical Journal* 2010, 25 <https://doi.org/10.5001/omj.2010.89>.
62. Crowther M, Lim W, Crowther MA. Systematic review and meta-analysis methodology. *Blood* 2010, 116:3140–3146 <https://doi.org/10.1182/blood-2010-05-280883>.
63. Demiris G, Oliver DP, Washington KT. Defining and Analyzing the Problem. *Behavioral Intervention Research in Hospice and Palliative Care* 2019:27–39 <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-814449-7.00003-x>.
64. Pae CU. Why systematic review rather than narrative review? *Psychiatry Investigation* 2015, 12:417–419 <https://doi.org/10.4306/pi.2015.12.3.417>.
65. Milat AJ, Bauman AE, Redman S. A narrative review of research impact assessment models and methods. *Health Research Policy and Systems* 2015, 13:1–7 <https://doi.org/10.1186/s12961-015-0003-1>.
66. Roberts PD, Stewart GB, Pullin AS. Are review articles a reliable source of evidence to support conservation and environmental management? A comparison with medicine. *Biological Conservation* 2006, 132:409–423 <https://doi.org/10.1016/j.biocon.2006.04.034>.
67. Jennions MD, Lortie CJ, Koricheva J. Role of meta-analysis in interpreting the scientific literature. *Handbook of Meta-analysis in Ecology and Evolution* 2013:364–380 <https://doi.org/10.23943/princeton/9780691137285.003.0023>.
68. Sackett DL. Evidence-Based Medicine: How to Practice and Teach EBM. Philadelphia, PA, USA: WB Saunders Company; 1997.
69. Stevens H. From medical gaze to statistical person: Historical reflections on evidence-based and personalised medicine. *Australian Family Physician* 2016, 45:632–635.
70. Glasziou P. What is EBM? *Evidence-Based Medicine* 2011, 16:129–130 <https://doi.org/10.1136/ebm-2011-100099>.
71. Gigantesco A, Giuliani, Massimo. Quality of life in mental health services with a focus on psychiatric rehabilitation practice. *Ann Ist Super Sanità* 2011, 47:363–372 <https://doi.org/10.4415/ANN>.

72. Horwitz RI, Charlson ME, Singer BH. Medicine based evidence and personalized care of patients. *European Journal of Clinical Investigation* 2018, 48:0–2 <https://doi.org/10.1111/eci.12945>.
73. Lanfranconi S, Scola E, Bertani GA, Zarino B, Pallini R, D'Alessandris G, Mazzon E, Marino S, Carriero MR, Scelzo E, et al. Propranolol for familial cerebral cavernous malformation (Treat_CCM): Study protocol for a randomized controlled pilot trial. *Trials* 2020, 21:1–10 <https://doi.org/10.1186/s13063-020-4202-x>.
74. Methley AM, Campbell S, Chew-Graham C, McNally R, Cheraghi-Sohi S. PICO, PICOS and SPIDER: A comparison study of specificity and sensitivity in three search tools for qualitative systematic reviews. *BMC Health Services Research* 2014, 14 <https://doi.org/10.1186/s12913-014-0579-0>.
75. Huang X, Lin J, Demner-Fushman D. Evaluation of PICO as a knowledge representation for clinical questions. *AMIA ... Annual Symposium proceedings / AMIA Symposium. AMIA Symposium* 2006:359–363.
76. Santos CMdC, Pimenta CAdM, Nobre MRC. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. *Revista Latino-Americana de Enfermagem* 2007, 15:508–511 <https://doi.org/10.1590/s0104-11692007000300023>.
77. Brown D. A Review of the PubMed PICO Tool: Using Evidence-Based Practice in Health Education. *Health Promotion Practice* 2020, 21:496–498 <https://doi.org/10.1177/1524839919893361>.
78. Kim KW, Lee J, Choi SH, Huh J, Park SH. Systematic review and meta-analysis of studies evaluating diagnostic test accuracy: A practical review for clinical researchers—part I. general guidance and tips. *Korean Journal of Radiology* 2015, 16:1175–1187 <https://doi.org/10.3348/kjr.2015.16.6.1175>.
79. Sanderson S, Tatt ID, Higgins JPT. Tools for assessing quality and susceptibility to bias in observational studies in epidemiology: A systematic review and annotated bibliography. *International Journal of Epidemiology* 2007, 36:666–676 <https://doi.org/10.1093/ije/dym018>.
80. Wells G, Shea B, O'connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, Tugwell P. The Newcastle-Ottawa Scale (Nos) for Assessing the Quality of Nonrandomised Studies in Meta-Analyses. 2000.
81. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng H-Y, Corbett MS, Eldridge SM, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019:14898 <https://doi.org/10.1136/bmj.14898>.
82. Jørgensen L, Paludan-Müller AS, Laursen DRT, Savović J, Boutron I, Sterne JAC, Higgins JPT, Hróbjartsson A. Evaluation of the Cochrane tool for assessing risk of bias in randomized clinical trials: overview of published comments and analysis of user practice in Cochrane and non-Cochrane reviews. *Systematic Reviews* 2016, 5 <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0259-8>.
83. Reitsma JB, Leeflang MMG, Sterne JAC, Bossuyt PMM, Whiting PF, Rutjes AWSS, Westwood ME, Mallet S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: A Revised Tool for the Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies. *Annals of Internal Medicine* 2011, 155:529–536.
84. Negeri ZF, Beyene J. Skew-normal random-effects model for meta-analysis of diagnostic test accuracy (DTA) studies. *Biometrical Journal* 2020, 62:1223–1244 <https://doi.org/10.1002/bimj.201900184>.
85. Illowsky B, Dean S. *Introductory Statistics*. Vol. 53. Houston, Texas: OpenStax; 2013.
86. Lin L. Bias caused by sampling error in meta-analysis with small sample sizes. *PLoS ONE* 2018, 13:1–19 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204056>.

87. Baker WL, Michael White C, Cappelleri JC, Kluger J, Coleman CI. Understanding heterogeneity in meta-analysis: The role of Meta-regression. *International Journal of Clinical Practice* 2009, 63:1426–1434 <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2009.02168.x>.
88. Spineli LM, Pandis N. Exploring heterogeneity in meta-analysis: Meta-regression analysis. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics* 2020, 158:623–625 <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2020.07.002>.
89. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *BMJ (Online)* 2009, 339:332–336 <https://doi.org/10.1136/bmj.b2535>.
90. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Research Methods and Reporting* 2021, 372:9–9 <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>.
91. Siddaway AP, Wood AM, Hedges LV. How to Do a Systematic Review: A Best Practice Guide for Conducting and Reporting Narrative Reviews, Meta-Analyses, and Meta-Syntheses. *Annual Review of Psychology* 2019, 70:747–770 <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-010418-102803>.
92. Lin L, Chu H. Quantifying publication bias in meta-analysis. *Biometrics* 2018, 74:785–794 <https://doi.org/10.1111/biom.12817>.
93. Palmowski A, Nielsen SM. Pitfalls in meta-analysis. *Inflammopharmacology* 2020, 28:617–618 <https://doi.org/10.1007/s10787-019-00606-4>.
94. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *European Journal of Epidemiology* 2010, 25:603–605 <https://doi.org/10.1007/s10654-010-9491-z>.
95. Pfeiffer G, Vv B. Über Telangiectasie und cavernöse Blutgeschwulst: eine Inaugural-Abhandlung. Tübingen: Heinrich Laupp 1854.
96. Rokitansky C. *Handbuch der pathologischen Anatomie*. Vol. 1. Wien: Braunmüller und Seidel; 1844.
97. Luschka R. Cavernöse Blutgeschwulst des Gehirnes. In: *Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medicin*. Vol. 6. Berlin: Springer; 1854.
98. Ohlmacher A. Multiple cavernous angioma, fibroendothelioma, osteoma and hematomyelia of the central nervous system in a case of secondary epilepsy. *J Nerv Ment Dis* 1899, 26:395–423.
99. Bremer L, Carson N. A case of brain tumor (angioma cavernosum), causing spastic paralysis and attacks of tonic spasms, operation. *Am J Med Sci* 1890, 100.
100. ISSVA Classification of Vascular Anomalies. 2018.
101. Washington CW, McCoy KE, Zipfel GJ. Update on the natural history of cavernous malformations and factors predicting aggressive clinical presentation. *Neurosurg Focus* 2010, 29:E7 <https://doi.org/10.3171/2010.5.Focus10149>.
102. Morris Z, Whiteley WN, Longstreth WT, Weber F, Lee YC, Tsushima Y, Alphs H, Ladd SC, Warlow C, Wardlaw JM, et al. Incidental findings on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009, 339:b3016–b3016 <https://doi.org/10.1136/bmj.b3016>.
103. Al-Holou WN, O'Lynnger TM, Pandey AS, Gemmete JJ, Thompson BG, Muraszko KM, Garton HJ, Maher CO. Natural history and imaging prevalence of cavernous malformations in children and young adults. *J Neurosurg Pediatr* 2012, 9:198–205 <https://doi.org/10.3171/2011.11.Peds11390>.
104. Zhang P, Liu L, Cao Y, Wang S, Zhao J. Cerebellar cavernous malformations with and without associated developmental venous anomalies. *BMC Neurology* 2013, 13:134 <https://doi.org/10.1186/1471-2377-13-134>.

105. Perrini P, Lanzino G. The association of venous developmental anomalies and cavernous malformations: pathophysiological, diagnostic, and surgical considerations. *Neurosurgical focus* 2006, 21:35–38 <https://doi.org/10.3171/foc.2006.21.1.6>.
106. Hong YJ, Chung TS, Suh SH, Park CH, Tomar G, Seo KD, Kim KS, Park IK. The angioarchitectural factors of the cerebral developmental venous anomaly; Can they be the causes of concurrent sporadic cavernous malformation? *Operative Techniques in Neurosurgery* 2010, 52:883–891 <https://doi.org/10.1007/s00234-009-0640-6>.
107. Oyelese AA, Fleemood IG, Steinberg GK. Cavernous Malformations and Venous Anomalies: Natural History and Surgical Management. *Stroke* 2004:1369–1391 <https://doi.org/10.1016/B0-443-06600-0/50078-X>.
108. Pereira VM, Geibprasert S, Krings T, Aurboonyawat T, Ozanne A, Toulgoat F, Pongpech S, Lasjaunias PL. Pathomechanisms of symptomatic developmental venous anomalies. *Stroke* 2008, 39:3201–3215 <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.521799>.
109. Haasdijk RA, Cheng C, Maat-Kievit AJ, Duckers HJ. Cerebral cavernous malformations: From molecular pathogenesis to genetic counselling and clinical management. *European Journal of Human Genetics* 2012, 20:134–140 <https://doi.org/10.1038/ejhg.2011.155>.
110. Revencu N, Vikkula M. Cerebral cavernous malformation: New molecular and clinical insights. *Journal of Medical Genetics* 2006, 43:716–721 <https://doi.org/10.1136/jmg.2006.041079>.
111. Labauge P, Brunereau L, Lévy C, Laberge S, Houtteville JP. The natural history of familial cerebral cavernomas: a retrospective MRI study of 40 patients. *Neuroradiology* 2000, 42:327–332 <https://doi.org/10.1007/s002340050893>.
112. Yadla S, Jabbour PM, Shenkar R, Shi C, Campbell PG, Awad IA. Cerebral cavernous malformations as a disease of vascular permeability: From bench to bedside with caution. *Neurosurgical Focus* 2010, 29:1–7 <https://doi.org/10.3171/2010.5.FOCUS10121>.
113. Felbor U, Sure U, Grimm T, Bertalanffy H. Genetics of cerebral cavernous angioma. *Zentralblatt für Neurochirurgie* 2006, 67:110–116 <https://doi.org/10.1055/s-2006-933537>.
114. Brown RD, Jr., Flemming KD, Meyer FB, Cloft HJ, Pollock BE, Link ML. Natural history, evaluation, and management of intracranial vascular malformations. *Mayo Clin Proc* 2005, 80:269–281 <https://doi.org/10.4065/80.2.269>.
115. Hirata K, Ihara S, Sato M, Matsumaru Y, Yamamoto T. Hyper-vascular giant cavernous malformation in a child: a case report and review. *Child's Nervous System* 2017, 33:375–379 <https://doi.org/10.1007/s00381-016-3234-8>.
116. Fischer A, Zalvide J, Faurobert E, Albiges-Rizo C, Tournier-Lasserre E. Cerebral cavernous malformations: from CCM genes to endothelial cell homeostasis. *Trends in Molecular Medicine* 2012:7–7.
117. Marchi S, Corricelli M, Trapani E, Bravi L, Pittaro A, Delle Monache S, Ferroni L, Patergnani S, Missiroli S, Goitre L, et al. Defective autophagy is a key feature of cerebral cavernous malformations. *EMBO Molecular Medicine* 2015, 7:1403–1417 <https://doi.org/10.15252/emmm.201505316>.
118. Clatterbuck RE, Eberhart CG, Crain BJ, Rigamonti D. Ultrastructural and immunocytochemical evidence that an incompetent blood-brain barrier is related to the pathophysiology of cavernous malformations. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 2001, 71:188–192 <https://doi.org/10.1136/jnnp.71.2.188>.
119. Sure U, Butz N, Schlegel J, Siegel AM, Wakat JP, Mennel HD, Bien S, Bertalanffy H. Endothelial proliferation, neoangiogenesis, and potential de novo generation of cerebrovascular malformations. *Journal of Neurosurgery* 2001, 94:972–977 <https://doi.org/10.3171/jns.2001.94.6.0972>.

120. Gault J, Sarin H, Awadallah NA, Shenkar R, Awad IA. Pathobiology of human cerebrovascular malformations: basic mechanisms and clinical relevance. *Neurosurgery* 2004, 55:1–16.
121. Fontanella MM, Agosti E, Zanin L, di Bergamo LT, Doglietto F. Cerebral cavernous malformation remnants after surgery: a single-center series with long-term bleeding risk analysis. *Neurosurg Rev* 2020 <https://doi.org/10.1007/s10143-020-01436-7>.
122. McDonald DA, Shenkar R, Shi C, Stockton RA, Akers AL, Kucherlapati MH, Kucherlapati R, Brainer J, Ginsberg MH, Awad IA, et al. A novel mouse model of cerebral cavernous malformations based on the two-hit mutation hypothesis recapitulates the human disease. *Human Molecular Genetics* 2011, 20:211–222 <https://doi.org/10.1093/hmg/ddq433>.
123. Ruan D, Yu XB, Shrestha S, Wang L, Chen G. The Role of Hemosiderin Excision in Seizure Outcome in Cerebral Cavernous Malformation Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2015, 10:e0136619 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0136619>.
124. Petersen TA, Morrison LA, Schrader RM, Hart BL. Familial versus sporadic cavernous malformations: Differences in developmental venous anomaly association and lesion phenotype. *American Journal of Neuroradiology* 2010, 31:377–382 <https://doi.org/10.3174/ajnr.A1822>.
125. Bertalanffy H, Benes L, Miyazawa T, Alberti O, Siegel AM, Sure U. Cerebral cavernomas in the adult. Review of the literature and analysis of 72 surgically treated patients. *Neurosurg Rev* 2002, 25:1–53; discussion 54–55 <https://doi.org/10.1007/s101430100179>.
126. Kilinc Toprak M, Yilmaz Avci A, Tanoglu C, Alkan B. Multiple cavernomas of the brain. *Journal of the Neurological Sciences* 2017, 381:545–546 <https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.08.3743>.
127. Li X, Fisher OS, Boggon TJ. The cerebral cavernous malformations proteins. *Oncotarget* 2015, 6:32279–32280 <https://doi.org/10.18632/oncotarget.5443>.
128. Craig HD, Günel M, Cepeda O, Johnson EW, Ptacek L, Steinberg GK, Ogilvy CS, Berg MJ, Crawford SC, Scott RM, et al. Multilocus linkage identifies two new loci for a Mendelian form of stroke, cerebral cavernous malformation, at 7p15-13 and 3q25.2-27. *Human Molecular Genetics* 1998, 7:1851–1858 <https://doi.org/10.1093/hmg/7.12.1851>.
129. Marchuk DA, Gallione CJ, Morrison LA, Clericuzio CL, Hart BL, Kosofsky BE, Louis DN, Gusella JF, Davis LE, Prenger VL. A locus for cerebral cavernous malformations maps to chromosome 7q in two families. *Genomics* 1995, 28:311–314.
130. Günel M, Awad IA, Finberg K, Anson JA, Steinberg GK, Batjer HH, Nelson-Williams C, Kopitnik TA, Morrison LA, Giannotta SL, et al. A founder mutation as a cause of cerebral cavernous malformation in Hispanic Americans. *The New England journal of medicine* 1996, 334:946–951.
131. Zabramski JM, Wascher TM, Spetzler RF, Johnson B, Golfinos J, Drayer BP, Brown B, Rigamonti D, Brown G. The natural history of familial cavernous malformations: results of an ongoing study. *J Neurosurg* 1994, 80:422–432 <https://doi.org/10.3171/jns.1994.80.3.0422>.
132. Zafar A, Quadri SA, Farooqui M, Ikram A, Robinson M, Hart BL, Mabray MC, Vigil C, Tang AT, Kahn ML, et al. Familial Cerebral Cavernous Malformations. *Stroke* 2019, 50:1294–1301 <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.022314>.
133. Mouchtouris N, Chalouhi N, Chitale A, Starke RM, I.S T, Rosenwasser RH, Jabbour PM. Management of Cerebral Cavernous Malformations: From Diagnosis to Treatment. *The Scientific World Journal* 2014, 2015:8–8 <https://doi.org/10.3109/01658109209036991>.
134. Gault J, Awad IA, Recksiek P, Shenkar R, Breeze R, Handler M, Kleinschmidt-DeMasters BK. Cerebral cavernous malformations: Somatic mutations in vascular endothelial cells. *Neurosurgery* 2009, 65:138–144 <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000348049.81121.C1>.

135. Karschnia P, Nishimura S, Louvi A. Cerebrovascular disorders associated with genetic lesions. *Cellular and Molecular Life Sciences* 2019, 76:283–300 <https://doi.org/10.1007/s00018-018-2934-5>.
136. Tang AT, Sullivan KR, Hong CC, Goddard LM, Mahadevan A, Ren A, Pardo H, Peiper A, Griffin E, Tanes C, et al. Distinct cellular roles for PDCD10 define a gut-brain axis in cerebral cavernous malformation. *Science Translational Medicine* 2019, 11 <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaw3521>.
137. Wei S, Li Y, Polster SP, Shen L, Weber CR, Awad IA. Cerebral cavernous malformation proteins in barrier maintenance and regulation. *International Journal of Molecular Sciences* 2020, 21 <https://doi.org/10.3390/ijms21020675>.
138. DiStefano PV, Kuebel JM, Sarelius IH, Glading AJ. KRIT1 protein depletion modifies endothelial cell behavior via increased vascular endothelial growth factor (VEGF) Signaling. *Journal of Biological Chemistry* 2014, 289:33054–33065 <https://doi.org/10.1074/jbc.M114.582304>.
139. Sega FVD, Mastrocola R, Aquila G, Fortini F, Fornelli C, Zotta A, Cento AS, Perrelli A, Boda E, Pannuti A, et al. KRIT1 deficiency promotes aortic endothelial dysfunction. *International Journal of Molecular Sciences* 2019, 20:1–19 <https://doi.org/10.3390/ijms20194930>.
140. Sole Cigoli M, Avemaria F, De Benedetti S, Gesu GP, Giordano Accorsi L, Parmigiani S, Franca Corona M, Capra V, Mosca A, Giovannini S, et al. PDCD10 gene mutations in multiple cerebral cavernous malformations. *PLoS ONE* 2014, 9:18–26 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0110438>.
141. Zhang H, Ma X, Deng X, Chen Y, Mo X, Zhang Y, Zhao H, Ma D. PDCD10 interacts with STK25 to accelerate cell apoptosis under oxidative stress. *Frontiers in Bioscience* 2012, 2:1–11 <https://doi.org/10.1109/epqu.2011.6128966>.
142. Draheim KM, Fisher OS, Boggon TJ, Calderwood DA. Cerebral cavernous malformation proteins at a glance. *Journal of Cell Science* 2014, 127:701–707 <https://doi.org/10.1242/jcs.138388>.
143. Fisher OS, Haven N, Boggon TJ. Proteins : Lessons From Structural Biology. 2015, 71:1881–1892 <https://doi.org/10.1007/s00018-013-1532-9>. Signaling.
144. Fidalgo M, Fraile M, Pires A, Force T, Pombo C, Zalvide J. CCM3/PDCD10 stabilizes GCKIII proteins to promote Golgi assembly and cell orientation. *Journal of Cell Science* 2010, 123:1274–1284 <https://doi.org/10.1242/jcs.061341>.
145. Fidalgo M, Guerrero A, Fraile M, Iglesias C, Pombo CM, Zalvide J. Adaptor protein cerebral cavernous malformation 3 (CCM3) mediates phosphorylation of the cytoskeletal proteins ezrin/radixin/moesin by mammalian Ste20-4 to protect cells from oxidative stress. *Journal of Biological Chemistry* 2012, 287:11556–11565 <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.320259>.
146. Zhu Y, Wu Q, Xu JF, Miller D, Erol Sandalcioglu I, Zhang JM, Sure U. Differential angiogenesis function of CCM2 and CCM3 in cerebral cavernous malformations. *Neurosurgical Focus* 2010, 29:1–8 <https://doi.org/10.3171/2010.5.FOCUS1090>.
147. Kufs H. Über die heredofamiliäre Angiomatose des Gehirns und der Retina, ihre Beziehungen zueinander und zur Angiomatose der Haut. *Z Neurol Psychiatrie* 1928, 113:651–686.
148. Dubovsky J, Zabramski JM, Kurth J, F. Spetzler R, S. Rich S, Orr HT, L. Weber J. A gene responsible for cavernous malformations of brain maps to chromosome 7q. *Human Molecular Genetics* 1995, 4:453–458 <https://doi.org/10.1093/hmg/4.3.453>.
149. Kurth JH, Zabramski JM, Dubovsky J. Genetic linkage of the familial cavernous malformation (CM) gene to chromosome 7q. *Human Molecular Genetics* 1994, 55:211–220.
150. Riant F, Cecillon M, Saugier-Verber P, Tournier-Lasserre E. CCM molecular screening in a diagnosis context: Novel unclassified variants leading to abnormal splicing and importance of large deletions. *Neurogenetics* 2013, 14:133–141 <https://doi.org/10.1007/s10048-013-0362-0>.

151. Knudson AG. Hereditary cancer: Two hits revisited. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 1996, 122:135-140 <https://doi.org/10.1007/BF01366952>.
152. Gault J, Shenkar R, Recksiek P, Awad IA. Biallelic somatic and germ line CCM1 truncating mutations in a cerebral cavernous malformation lesion. *Stroke* 2005, 36:872–874 <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000157586.20479.fd>.
153. Akers AL, Johnson E, Steinberg GK, Zabramski JM, Marchuk DA. Biallelic somatic and germline mutations in cerebral cavernous malformations (CCMs): Evidence for a two-hit mechanism of CCM pathogenesis. *Human Molecular Genetics* 2009, 18:919–930 <https://doi.org/10.1093/hmg/ddn430>.
154. McDonald DA, Shi C, Shenkar R, Gallione CJ, Akers AL, Li S, De Castro N, Berg MJ, Corcoran DL, Awad IA, et al. Lesions from patients with sporadic cerebral cavernous malformations harbor somatic mutations in the CCM genes: Evidence for a common biochemical pathway for CCM pathogenesis. *Human Molecular Genetics* 2014, 23:4357–4370 <https://doi.org/10.1093/hmg/ddu153>.
155. Hino O, Kobayashi T. Mourning Dr. Alfred G. Knudson: the two-hit hypothesis, tumor suppressor genes, and the tuberous sclerosis complex. *Cancer Science* 2017, 108:5–11 <https://doi.org/10.1111/cas.13116>.
156. Dammann P, Hehr U, Weidensee S, Zhu Y, Gerlach R, Sure U. Two-hit mechanism in cerebral cavernous malformation? A case of monozygotic twins with a CCM1/KRIT1 germline mutation. *Neurosurgical Review* 2013, 36:483–486 <https://doi.org/10.1007/s10143-013-0456-z>.
157. Mindea SA, Yang BP, Shenkar R, Bendok B, Batjer HH, Awad IA. Cerebral cavernous malformations: clinical insights from genetic studies. *Neurosurgical focus* 2006, 21:1–7 <https://doi.org/10.3171/foc.2006.21.1.2>.
158. Pagenstecher A, Stahl S, Sure U, Felbor U. A two-hit mechanism causes cerebral cavernous malformations: Complete inactivation of CCM1, CCM2 or CCM3 in affected endothelial cells. *Human Molecular Genetics* 2009, 18:911–918 <https://doi.org/10.1093/hmg/ddn420>.
159. Shenkar R, Shi C, Rebeiz T, Stockton RA, McDonald DA, Mikati AG, Zhang L, Austin C, Akers AL, Gallione CJ, et al. Exceptional aggressiveness of cerebral cavernous malformation disease associated with PDCD10 mutations. *Genetics in Medicine* 2015, 17:188–196 <https://doi.org/10.1038/gim.2014.97>.
160. Choquet H, Pawlikowska L, Lawton MT, Kim H. Genetics of Cerebral Cavernous Malformations: Current Status and Future Prospects. *Physiology & behavior* 2018, 176:139–148.
161. Wang L, Ge H, Peng L, Wang B. A meta-analysis of the relationship between VEGFR2 polymorphisms and atherosclerotic cardiovascular diseases. *Clinical Cardiology* 2019, 42:860–865 <https://doi.org/10.1002/clc.23233>.
162. Vernimmen FJAI. Vascular endothelial growth factor blockade: A potential new therapy in the management of cerebral arteriovenous malformations. *Journal of Medical Hypotheses and Ideas* 2014, 8:57–61 <https://doi.org/10.1016/j.jmhi.2013.10.001>.
163. Lee CZ, Xue Z, Zhu Y, Yang GY, Young WL. Matrix metalloproteinase-9 inhibition attenuates vascular endothelial growth factor-induced intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2007, 38:2563–2568 <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.106.481515>.
164. Balasubramanian M, Jain V, Glover RC, Robertson LK, Mordekar SR. Cerebral cavernous malformation: Clinical report of two families with variable phenotype associated with KRIT1 mutation. *European Journal of Paediatric Neurology* 2013, 17:661–665 <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2013.05.003>.
165. Choquet H, Pawlikowska L, Nelson J, McCulloch CE, Akers A, Baca B, Khan Y, Hart B, Morrison L, Kim H. Polymorphisms in inflammatory and immune response genes associated

- with cerebral cavernous malformation type 1 severity. *Cerebrovascular Diseases* 2014, 38:433–440 <https://doi.org/10.1159/000369200>.
166. Choquet H, Nelson J, Pawlikowska L, McCulloch CE, Akers A, Baca B, Khan Y, Hart B, Morrison L, Kim H. Association of cardiovascular risk factors with disease severity in cerebral cavernous malformation type 1 subjects with the common hispanic mutation. *Cerebrovascular Diseases* 2014, 37:57–63 <https://doi.org/10.1159/000356839>.
 167. Mikati AG, Khanna O, Zhang L, Girard R, Shenkar R, Guo X, Shah A, Larsson HBW, Tan H, Li L, et al. Vascular permeability in cerebral cavernous malformations. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 2015, 35:1632–1639 <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2015.98>.
 168. Sahoo T, Johnson EW, Thomas JW, Kuehl PM, Jones TL, Dokken CG, Touchman JW, Gallione CJ, Lee-Lin SQ, Kosofsky B, et al. Mutations in the gene encoding KRIT1, a Krev-1/rap1a binding protein, cause cerebral cavernous malformations (CCM1). *Hum Mol Genet* 1999, 8:2325–2333 <https://doi.org/10.1093/hmg/8.12.2325>.
 169. Simanshu DK, Nissley DV, McCormick F. RAS Proteins and Their Regulators in Human Disease. *Cell* 2017, 170:17–33 <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.06.009>.
 170. Schöneborn H, Raudzus F, Coppey M, Neumann S, Heumann R. Perspectives of RAS and RHEB GTPase signaling pathways in regenerating brain neurons. *International Journal of Molecular Sciences* 2018, 19:1–37 <https://doi.org/10.3390/ijms19124052>.
 171. Li X, Zhang R, Draheim KM, Liu W, Calderwood DA, Boggon TJ. Structural basis for small G protein effector interaction of ras-related protein 1 (Rap1) and adaptor protein krev interaction trapped 1 (KRIT1). *Journal of Biological Chemistry* 2012, 287:22317–22327 <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.361295>.
 172. Laberge-le Couteulx S, Jung HH, Labauge P, Houtteville JP, Lescoat C, Cecillon M, Marechal E, Joutel A, Bach JF, Tournier-Lasserre E. Truncating mutations in CCM1, encoding KRIT1, cause hereditary cavernous angiomas. *Nature Genetics* 1999, 23:189–193 <https://doi.org/10.1038/13815>.
 173. Eerola I, McIntyre B, Vikkula M. Identification of eight novel 5'-exons in cerebral capillary malformation gene-1 (CCM1) encoding KRIT1. *Biochimica et Biophysica Acta - Gene Structure and Expression* 2001, 1517:464–467 [10.1016/S0167-4781\(00\)00303-1](https://doi.org/10.1016/S0167-4781(00)00303-1).
 174. Zhang J, Clatterbuck RE, Rigamonti D, Chang DD, Dietz HC. Interaction between krit1 and icap1 α infers perturbation of integrin β 1-mediated angiogenesis in the pathogenesis of cerebral cavernous malformation. *Human Molecular Genetics* 2001, 10:2953–2960 <https://doi.org/10.1093/hmg/10.25.2953>.
 175. Sahoo T, Goenaga-Diaz E, Serebriiskii IG, Thomas JW, Kotova E, Cuellar JG, Peloquin JM, Golemis E, Beitinjaneh F, Green ED, et al. Computational and experimental analyses reveal previously undetected coding exons of the KRIT1 (CCM1) gene. *Genomics* 2001, 71:123–126 <https://doi.org/10.1006/geno.2000.6426>.
 176. Cavé-Riant F, Denier C, Labauge P, Cécillon M, Maciazek J, Joutel A, Laberg-le Couteulx S, Tournier-Lasserre E, Barbieux-Vaquez D, Canaple S, et al. Spectrum and expression analysis of KRIT1 mutations in 121 consecutive and unrelated patients with Cerebral Cavernous Malformations. *European Journal of Human Genetics* 2002, 10:733–740 <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5200870>.
 177. Glading A, Han J, Stockton RA, Ginsberg MH. KRIT-1/CCM1 is a Rap1 effector that regulates endothelial cell–cell junctions. *Journal of Cell Biology* 2007, 179:247–254 <https://doi.org/10.1083/jcb.200705175>.
 178. Gunel M, Laurans MSH, Shin D, DiLuna ML, Voorhees J, Choate K, Nelson-Williams C, Lifton RP. KRIT1, a gene mutated in cerebral cavernous malformation, encodes a microtubule-associated protein. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2002, 99:10677–10682 <https://doi.org/10.1073/pnas.122354499>.

179. Zhang J, Clatterbuck RE, Rigamonti D, Dietz HC. Mutations in KRIT1 in familial cerebral cavernous malformations. *Neurosurgery* 2000, 46:1272–1279 <https://doi.org/10.1097/00006123-200005000-00064>.
180. Bergametti F, Denier C, Labauge P, Arnoult M, Boetto S, Clanet M, Coubes P, Echenne B, Ibrahim R, Irthum B, et al. Mutations within the programmed cell death 10 gene cause cerebral cavernous malformations. *American Journal of Human Genetics* 2005, 76:42–51 <https://doi.org/10.1086/426952>.
181. Liquori CL, Berg MJ, Squitieri F, Ottenbacher M, Sorlie M, Leedom TP, Cannella M, Maglione V, Ptacek L, Johnson EW, et al. Low frequency of PDCD10 mutations in a panel of CCM3 probands: potential for a fourth CCM locus. *Human mutation* 2006, 27:118–118 <https://doi.org/10.1002/humu.9389>.
182. Liquori CL, Berg MJ, Squitieri F, Leedom TP, Ptacek L, Johnson EW, Marchuk DA. Deletions in CCM2 are a common cause of cerebral cavernous malformations. *American Journal of Human Genetics* 2007, 80:69–75 <https://doi.org/10.1086/510439>.
183. Denier C, Labauge P, Bergametti F, Marchelli F, Riant F, Arnoult M, Maciazek J, Vicaut E, Brunereau L, Tournier-Lasserre E. Genotype-phenotype correlations in cerebral cavernous malformations patients. *Annals of Neurology* 2006, 60:550–556 <https://doi.org/10.1002/ana.20947>.
184. Li X, Zhang R, Zhang H, He Y, Ji W, Min W, Boggon TJ. Crystal structure of CCM3, a cerebral cavernous malformation protein critical for vascular integrity. *Journal of Biological Chemistry* 2010, 285:24099–24107 <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.128470>.
185. Mardakheh FK, Self A, Marshall CJ. RHO binding to FAM65A regulates Golgi reorientation during cell migration. *Journal of Cell Science* 2016, 129:4466–4479 <https://doi.org/10.1242/jcs.198614>.
186. Del Curling O, Jr., Kelly DL, Jr., Elster AD, Craven TE. An analysis of the natural history of cavernous angiomas. *J Neurosurg* 1991, 75:702–708 <https://doi.org/10.3171/jns.1991.75.5.0702>.
187. Viñas FC, Gordon V, Guthikonda M, Diaz FG. Surgical management of cavernous malformations of the brainstem. *Neurol Res* 2002, 24:61–72 <https://doi.org/10.1179/016164102101199558>.
188. Caton MT, Shenoy VS. Cerebral Cavernous Malformations. *StatPearls* 2020.
189. Fritschi JA, Reulen HJ, Spetzler RF, Zabramski JM. Cavernous malformations of the brain stem. A review of 139 cases. *Acta Neurochir (Wien)* 1994, 130:35–46 <https://doi.org/10.1007/bf01405501>.
190. Barker FG, 2nd, Amin-Hanjani S, Butler WE, Lyons S, Ojemann RG, Chapman PH, Ogilvy CS. Temporal clustering of hemorrhages from untreated cavernous malformations of the central nervous system. *Neurosurgery* 2001, 49:15–24; discussion 24–15 <https://doi.org/10.1097/00006123-200107000-00002>.
191. Ferrolì P, Sinisi M, Franzini A, Giombini S, Solero CL, Broggi G. Brainstem cavernomas: long-term results of microsurgical resection in 52 patients. *Neurosurgery* 2005, 56:1203–1212; discussion 1212–1204 <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000159644.04757.45>.
192. Aiba T, Tanaka R, Koike T, Kameyama S, Takeda N, Komata T. Natural history of intracranial cavernous malformations. *J Neurosurg* 1995, 83:56–59 <https://doi.org/10.3171/jns.1995.83.1.0056>.
193. Gangemi M, Longatti P, Maiuri F, Cinalli G, Carteri A. Cerebral cavernous angiomas in the first year of life. *Neurosurgery* 1989:465–465 <https://doi.org/10.1097/00006123-198909000-00026>.
194. Kon T, Mori H, Hasegawa K, Nishiyama K, Tanaka R, Takahashi H. Neonatal cavernous angioma located in the basal ganglia with profuse intraoperative bleeding. *Child's Nervous System* 2007, 23:449–453 <https://doi.org/10.1007/s00381-006-0231-3>.

195. Robinson JR, Awad IA, Little JR. Natural history of the cavernous angioma. *J Neurosurg* 1991, 75:709–714 <https://doi.org/10.3171/jns.1991.75.5.0709>.
196. Amin-Hanjani S, Ogilvy CS, Ojemann RG, Crowell RM. Risks of surgical management for cavernous malformations of the nervous system. *Neurosurgery* 1998, 42:1220–1227; discussion 1227–1228 <https://doi.org/10.1097/00006123-199806000-00007>.
197. Stapleton CJ, Barker FG. Cranial cavernous malformations natural history and treatment. 2018. Vol. 49, Pages 1029–1035 <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.017074>.
198. Agosti E, Flemming KD, Lanzino G. Symptomatic Cavernous Malformation Presenting with Seizure without Hemorrhage: Analysis of Factors Influencing Clinical Presentation. *World Neurosurg* 2019, 129:e387–e392 <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.05.157>.
199. Kim MS, Pyo SY, Jeong YG, Lee SI, Jung YT, Sim JH. Gamma knife surgery for intracranial cavernous hemangioma. *Journal of Neurosurgery* 2018, 102:102–106 https://doi.org/10.3171/sup.2005.102.s_supplement.0102.
200. Patibandla MR, Thotakura AK, Panigrahi MK. Third ventricular cavernous malformation: an unusual lesion. *Br J Neurosurg* 2014, 28:110–112 <https://doi.org/10.3109/02688697.2013.812183>.
201. Yamasaki T, Handa H, Yamashita J, Paine JT, Tashiro Y, Uno A, Ishikawa M, Asato R. Intracranial and orbital cavernous angiomas. A review of 30 cases. *J Neurosurg* 1986, 64:197–208 <https://doi.org/10.3171/jns.1986.64.2.0197>.
202. Winslow N, Abode-Iyamah K, Flouty O, Park B, Kirby P, Howard M. Intraventricular foramen of Monro cavernous malformation. *Journal of Clinical Neuroscience* 2015, 22:1690–1693 <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2015.03.043>.
203. Beechar VB, Srinivasan VM, Reznik OE, Sen A, Klisch TJ, Ropper AE, Mandel JJ, Heck KA, Seipel TJ, Patel AJ. Intraventricular Cavernomas of the Third Ventricle: Report of 2 Cases and a Systematic Review of the Literature. *World Neurosurgery* 2017, 105:935–943.e933 <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.06.109>.
204. Surendrababu NRS, Rao A. Cavernoma of cavernous sinus. *Neurology* 2006, 66:62–68 <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000191308.22233.88>.
205. El Ahmadi TY, Aoun SG, Bendok BR, Batjer HH. Management of brainstem cavernous malformations. *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine* 2012, 14:237–251 <https://doi.org/10.1007/s11936-012-0181-x>.
206. Yousaf T, Dervenoulas G, Politis M. *Advances in MRI Methodology*. 1 ed. Vol. 141: Elsevier Inc.; 2018 <https://doi.org/10.1016/bs.irn.2018.08.008>.
207. Hart BL, Taheri S, Rosenberg GA, Morrison LA. Dynamic Contrast-Enhanced MRI Evaluation of Cerebral Cavernous Malformations. *Translational Stroke Research* 2013, 4:500–506 <https://doi.org/10.1007/s12975-013-0285-y>.
208. Mikati AG, Tan H, Shenkar R, Li L, Zhang L, Guo X, Larsson HBW, Shi C, Liu T, Wang Y, et al. Dynamic permeability and quantitative susceptibility related imaging biomarkers in cerebral cavernous malformations. *Stroke* 2014, 45:598–601 <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.003548>.
209. Schmilz BL, Aschoff AJ, Hoffmann MHK, Grön G. Advantages and pitfalls in 3T MR brain imaging: A pictorial review. *American Journal of Neuroradiology* 2005, 26:2229–2237.
210. Neema M, Stankiewicz J, Arora A, Dandamudi VSR, Batt CE, Guss ZD, Al-Sabbagh A, Bakshi R. T1- and T2-based MRI measures of diffuse gray matter and white matter damage in patients with multiple sclerosis. *Journal of Neuroimaging* 2007, 17:16–21 <https://doi.org/10.1111/j.1552-6569.2007.00131.x>.
211. Anqi X, Zhang S, Jiahe X, Chao Y. Cavernous sinus cavernous hemangioma: imaging features and therapeutic effect of Gamma Knife radiosurgery. *Clin Neurol Neurosurg* 2014, 127:59–64 <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2014.09.025>.
212. Osborn AG, Jhaveri MD, Salzman KL. *Diagnostic Imaging – Brain*, 3 edition (2016); 2016.

213. Pinker K, Stavrou I, Knosp E, Tratznig S. Are cerebral cavernomas truly nonenhancing lesions and thereby distinguishable from arteriovenous malformations?. *MRI findings and histopathological correlation. Magnetic Resonance Imaging* 2006, 24:631–637 <https://doi.org/10.1016/j.mri.2005.10.037>.
214. Aguilar MI, Brott TG. Update in Intracerebral Hemorrhage. *The Neurohospitalist* 2011, 1:148–159 <https://doi.org/10.1177/1941875211409050>.
215. Assaf Y, Pasternak O. Diffusion Tensor Imaging (DTI)-based White Matter Mapping in Brain Research: A Review. *Journal of Molecular Neuroscience* 2008, 34:51-61 <https://doi.org/10.1007/s12031-007-0029-0>.
216. Morrison L, Akers A, Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Mirzaa G, Amemiya A, Editors. *Cerebral Cavernous Malformation, Familial*. Seattle, WA: GeneReviews®; 2016.
217. Akers A, Al-Shahi Salman R, Awad IA, Dahlem K, Flemming K, Hart B, Kim H, Jusue-Torres I, Kondziolka D, Lee C, 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 experts panel. *Clinical Neurosurgery* 2017, 80:665–680 <https://doi.org/10.1093/neuros/nyx091>.
218. Gross BA, Du R. Diagnosis and treatment of vascular malformations of the brain. *Current Treatment Options in Neurology* 2014, 16 <https://doi.org/10.1007/s11940-013-0279-9>.
219. Vaquero J, Salazar J, Martinez R, Martinez P, Bravo G. Cavernomas of the Central Nervous System: Clinical Syndromes, CT Scan Diagnosis, and Prognosis After Surgical Treatment in 25 cases. *Acta Neurochirurgica* 1987, 85:29–33.
220. Forsting M, Wanke I, Editors. *Intracranial Vascular Malformations and Aneurysms*; 2008 <https://doi.org/10.1007/978-3-540-32920-6>.
221. Kaard HP, Khangure MS, Waring P. Extraaxial parasellar cavernous hemangioma. *American Journal of Neuroradiology* 1990, 11:1259–1261.
222. Hegde AN, Mohan S, Lim CCT. CNS cavernous haemangioma: "Popcorn" in the brain and spinal cord. *Clinical Radiology* 2012, 67:380–388 <https://doi.org/10.1016/j.crad.2011.10.013>.
223. Law ZK, Ali A, Krishnan K, Bischoff A, Appleton JP, Scutt P, Woodhouse L, Pszczolkowski S, Cala LA, Dineen RA, et al. Noncontrast Computed Tomography Signs as Predictors of Hematoma Expansion, Clinical Outcome, and Response to Tranexamic Acid in Acute Intracerebral Hemorrhage. *Stroke* 2020, 51:121–128 <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.026128>.
224. Abdulrauf SI, Kaynar MY, Awad IA. A Comparison of the Clinical Profile of Cavernous Malformations with and without Associated Venous Malformations. *Neurosurgery* 1999, 44:41–46.
225. Flemming KD, Kumar S, Lanzino G, Brinjikji W. Baseline and Evolutionary Radiologic Features in Sporadic, Hemorrhagic Brain Cavernous Malformations. *AJNR Am J Neuroradiol* 2019, 40:967–972 <https://doi.org/10.3174/ajnr.A6076>.
226. Kwon CS, Sheth SA, Walcott BP, Neal J, Eskandar EN, Ogilvy CS. Long-term seizure outcomes following resection of supratentorial cavernous malformations. *Clin Neurol Neurosurg* 2013, 115:2377–2381 <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2013.08.024>.
227. Richardson RM. Decision Making in Epilepsy Surgery. *Neurosurgery Clinics of North America* 2020, 31:471–479 <https://doi.org/10.1016/j.nec.2020.03.014>.
228. Engel J. Evolution of concepts in epilepsy surgery. *Epileptic Disorders* 2019, 21:391–409 <https://doi.org/10.1684/epd.2019.1091>.
229. Rosenow F, Alonso-Vanegas MA, Baumgartner C, Blümcke I, Carreño M, Gizewski ER, Hamer HM, Knake S, Kahane P, Lüders HO, et al. Cavernoma-related epilepsy: Review and recommendations for management - Report of the Surgical Task Force of the ILAE

- Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2013, 54:2025–2035 <https://doi.org/10.1111/epi.12402>.
230. Hsu PW, Chang CN, Tseng CK, Wei KC, Wang CC, Chuang CC, Huang YC. Treatment of epileptogenic cavernomas: surgery versus radiosurgery. *Cerebrovasc Dis* 2007, 24:116–120; discussion 121 <https://doi.org/10.1159/000103126>.
 231. Sola RG, Pulido P, Pastor J, Ochoa M, Castedo J. Surgical treatment of symptomatic cavernous malformations of the brainstem. *Acta neurochirurgica* 2007, 149:463–470.
 232. Leblanc GG, Golanov E, Awad IA, Young WL. Biology of vascular malformations of the brain. *Stroke* 2009, 40 <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.563692>.
 233. Acerbi F, La Corte E, D'Incerti L, Ferroli P. Are there effective alternatives to surgery for the treatment of symptomatic brainstem cavernous malformation? *World Neurosurgery* 2015, 83:313–316 <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2014.03.018>.
 234. Almefty KK, Spetzler RF. Management of brainstem cavernous malformations. *World Neurosurg* 2015, 83:317–319 <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2014.03.019>.
 235. Gross BA, Du R. Cerebral cavernous malformations: natural history and clinical management. *Expert Rev Neurother* 2015, 15:771–777 <https://doi.org/10.1586/14737175.2015.1055323>.
 236. Zhou LF, Mao Y, Chen L. Diagnosis and surgical treatment of cavernous sinus hemangiomas: An experience of 20 cases. *Surgical Neurology* 2003, 60:31–36 [https://doi.org/10.1016/S0090-3019\(03\)00190-3](https://doi.org/10.1016/S0090-3019(03)00190-3).
 237. Bradac O, Majovsky M, de Lacy P, Benes V. Surgery of brainstem cavernous malformations. *Acta Neurochir (Wien)* 2013, 155:2079–2083 <https://doi.org/10.1007/s00701-013-1842-6>.
 238. Bertalanffy H, Gerganov VM. Microsurgical or radiosurgical management of intracranial cavernomas. *Acta Neurochir Suppl* 2013, 116:103–106 https://doi.org/10.1007/978-3-7091-1376-9_16.
 239. Pozzati E, Acciarri N, Tognetti F, Marliani F, Giangaspero F. Growth, subsequent bleeding, and de novo appearance of cerebral cavernous angiomas. *Neurosurgery* 1996, 38:662–669; discussion 669–670.
 240. Gross BA, Batjer HH, Awad IA, Bendok BR, Du R. Brainstem Cavernous Malformations: 1390 Surgical Cases from the Literature. *World Neurosurgery* 2013, 80:89–93 <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2012.04.002>.
 241. Zhao J, Wang Y, Kang S, Wang S, Wang J, Wang R, Zhao Y. The benefit of neuronavigation for the treatment of patients with intracerebral cavernous malformations. *Neurosurgical Review* 2007, 30:313–319 <https://doi.org/10.1007/s10143-007-0080-x>.
 242. Wostrack M, Shibani E, Harmening K, Obermueller T, Ringel F, Ryang YM, Meyer B, Stoffel M. Surgical treatment of symptomatic cerebral cavernous malformations in eloquent brain regions. *Acta Neurochir (Wien)* 2012, 154:1419–1430 <https://doi.org/10.1007/s00701-012-1411-4>.
 243. Májovský M, Netuka D, Bradáč O, Beneš V. Surgical Treatment of Supratentorial Cortico-subcortical Cavernous Malformation. *Cesk Slov Neurol N* 2014, 5:631–637.
 244. Giulioni M, Acciarri N, Padovani R, Frank F, Galassi E, Gaist G. Surgical Management of Cavernous Angiomas in Children. *Surgical Neurology* 1994, 42:194–199.
 245. Acciarri N, Galassi E, Giulioni M, Pozzati E, Grasso V, Palandri G, Badaloni F, Zucchelli M, Calbucci F. Cavernous malformations of the central nervous system in the pediatric age group. *Pediatr Neurosurg* 2009, 45:81–104 <https://doi.org/10.1159/000209283>.
 246. Abila AA, Lekovic GP, Turner JD, de Oliveira JG, Porter R, Spetzler RF. Advances in the treatment and outcome of brainstem cavernous malformation surgery: a single-center case series of 300 surgically treated patients. *Neurosurgery* 2011, 68:403–414; discussion 414–405 <https://doi.org/10.1227/NEU.0b013e3181ff9cde>.
 247. Mathiesen T, Edner G, Kihlström L. Deep and brainstem cavernomas: a consecutive 8-year series. *Journal of Neurosurgery* 2003, 99:31–37 <https://doi.org/10.3171/jns.2003.99.1.0031>.

248. Lekovic GP, Gonzalez F, Khurana V, Spetzler R. Intraoperative rupture of brainstem cavernous malformation. 2006.
249. Zheng JJ, Liu PP, Wang L, Zhang LW, Zhang JT, Li D, Wu Z, Wu YM. Natural history of incidentally diagnosed brainstem cavernous malformations in a prospective observational cohort. *Neurosurg Rev* 2020 <https://doi.org/10.1007/s10143-020-01308-0>.
250. Wanebo JE, Lanzino G, Zabramski JM, Spetzler RF. Supratentorial cavernous malformations. *Operative Techniques in Neurosurgery* 2002, 5:176–184 <https://doi.org/10.1053/otns.2002.32484>.
251. Moran NF, Fish DR, Kitchen N, Shorvon S, Kendall BE, Stevens JM. Supratentorial cavernous haemangiomas and epilepsy: A review of the literature and case series. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 1999, 66:561–568 <https://doi.org/10.1136/jnnp.66.5.561>.
252. Baumann CR, Acciarri N, Bertalanffy H, Devinsky O, Elger CE, Lo Russo G, Cossu M, Sure U, Singh A, Stefan H, et al. Seizure outcome after resection of supratentorial cavernous malformations: a study of 168 patients. *Epilepsia* 2007, 48:559–563 <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00941.x>.
253. Gross BA, Batjer HH, Awad IA, Bendok BR. Cavernous malformations of the basal ganglia and thalamus. *Neurosurgery* 2009, 65:7–18; discussion 18–19 <https://doi.org/10.1227/01.Neu.0000347009.32480.D8>.
254. Sarris CE, Atwal GS, Nakaji P. Thalamic cavernous malformations. In: *Handbook of Clinical Neurology*. Vol. 143: Elsevier; 2017, 297–302.
255. Ren Y, Li J, Tao C, Zheng J, Zhang S, Xiao A, Chen R, You C. Surgical Treatment of Cavernous Malformations Involving the Midbrain: A Single-Center Case Series of 34 Patients. *World Neurosurgery* 2017, 107:753–763 <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.08.117>.
256. Pandey P, Westbroek EM, Gooderham PA, Steinberg GK. Cavernous Malformation of Brainstem, Thalamus, and Basal Ganglia: A Series of 176 Patients. *Neurosurgery* 2013, 72:573–589 <https://doi.org/10.1227/NEU.0b013e318283c9c2>.
257. Li D, Zhang J, Hao S, Tang J, Xiao X, Wu Z, Zhang L. Surgical treatment and long-term outcomes of thalamic cavernous malformations. *World Neurosurgery* 2013, 79:704–713 <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2012.01.037>.
258. Abula AA, Spetzler RF. Cavernous malformations of the thalamus: A relatively rare but controversial entity. *World Neurosurgery* 2013, 79:641–644 <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2012.04.012>.
259. Garcia RM, Ivan ME, Lawton MT. Brainstem Cavernous Malformations: Surgical Results in 104 Patients and a Proposed Grading System to Predict Neurological Outcomes. *Neurosurgery* 2015, 76:265–278 <https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000000602>.
260. Dammann P, Herten A, Santos AN, Rauschenbach L, Chen B, Darkwah Oppong M, Schmidt B, Forsting M, Kleinschnitz C, Sure U. Multimodal outcome assessment after surgery for brainstem cavernous malformations. *J Neurosurg* 2020:1–9 <https://doi.org/10.3171/2020.6.Jns201823>.
261. Bradac O, Skalicky P, Benes V. Surgery of Brainstem and Cerebellar Cavernous Malformations. In: *Basic Science to Clinical Practice Cavernomas of the CNS*: Springer; 2020, 143–163 <https://doi.org/10.1007/978-3-030-49406-3>.
262. Xie MG, Li D, Guo FZ, Zhang LW, Zhang JT, Wu Z, Meng GL, Xiao XR. Brainstem Cavernous Malformations: Surgical Indications Based on Natural History and Surgical Outcomes. *World Neurosurg* 2018, 110:55–63 <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.10.121>.
263. Hayashi T, Fukui M, Shyojima K, Utsunomiya H, Kawasaki K. Giant cerebellar hemangioma in an infant. *Child's Nervous System* 1985, 1:230–233 <https://doi.org/10.1007/BF00270768>.

264. Ishikawa S, Kuwabara S, Fukuma A, Seo H, Andoh S. Cavernous angioma of the cerebellum. *Neurologia Medico-Chirurgica* 1989, 29:35–39 <https://doi.org/10.2176/nmc.29.35>.
265. Fortuna A, Ferrante L, Mastronardi L, Acqui M, Addetta R, Neurologiche S, Neurochirurgia S, Roma U, Sapienza L, Universit V. Cerebral cavernous angioma in children. *Child's Nervous System* 1989, 5:201–207.
266. Atwal GS, Sarris CE, Spetzler RF. Brainstem and cerebellar cavernous malformations. *Handb Clin Neurol* 2017, 143:291–295 <https://doi.org/10.1016/b978-0-444-63640-9.00028-x>.
267. Wu H, Yu T, Wang S, Zhao J, Zhao Y. Surgical Treatment of Cerebellar Cavernous Malformations: A Single-Center Experience with 58 Cases. *World Neurosurg* 2015, 84:1103–1111 <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2015.05.062>.
268. Seung SK, Larson DA, Galvin JM, Mehta MP, Potters L, Schultz CJ, Yajnik SV, Hartford AC, Rosenthal SA. American College of Radiology (ACR) and American Society for Radiation Oncology (ASTRO) Practice Guideline for the Performance of Stereotactic Radiosurgery (SRS) Steven. *Am J Clin Oncol* 2008, 36:310–315 <https://doi.org/10.1097/COC.0b013e31826e053d>.
269. Balagamwala EH, Chao ST, Suh JH. Principles of radiobiology of stereotactic radiosurgery and clinical applications in the central nervous system. *Technology in Cancer Research and Treatment* 2012, 11:3–13 <https://doi.org/10.7785/tcrt.2012.500229>.
270. Pollock BE. *Intracranial Stereotactic Radiosurgery, An Issue of Neurosurgery Clinics*. 1st Editio ed. Vol. 24-4: Elsevier; 2013.
271. Flemming KD, Lanzino G. Stereotactic radiosurgery for cavernous malformations: Natural history or treatment effect? *Neurology* 2019, 93:921–922 <https://doi.org/10.1212/wnl.00000000000008516>.
272. Nagy G, Kemeny AA. Radiosurgery for cerebral cavernomas. *J Neurosurg Sci* 2015, 59:295–306.
273. Lévêque M, Carron R, Bartolomei F, Régis J. Radiosurgical treatment for epilepsy associated with cavernomas. *Prog Neurol Surg* 2013, 27:157–165 <https://doi.org/10.1159/000341785>.
274. Dalyai RT, Ghobrial G, Awad I, Tjoumakaris S, Gonzalez LF, Dumont AS, Chalouhi N, Randazzo C, Rosenwasser R, Jabbour P. Management of incidental cavernous malformations: A review. 2011. Vol. 31 <https://doi.org/10.3171/2011.9.FOCUS11211>.
275. Söderman M, Guo WY, Karlsson B, Pelz DM, Ulfarsson E, Andersson T. Neurovascular Radiosurgery. *Interventional Neuroradiology* 2006, 12:189–202 <https://doi.org/10.1177/159101990601200301>.
276. Monaco EA, Khan AA, Niranjana A, Kano H, Grandhi R, Kondziolka D, Flickinger JC, Dade Lunsford L. Stereotactic radiosurgery for the treatment of symptomatic brainstem cavernous malformations. *Neurosurgical Focus* 2010, 29:1–6 <https://doi.org/10.3171/2010.7.FOCUS10151>.
277. Karlsson B, Kihlström L, Lindquist C, Ericson K, Steiner L. Radiosurgery for cavernous malformations. *J Neurosurg* 1998, 88:293–297 <https://doi.org/10.3171/jns.1998.88.2.0293>.
278. Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford LD. Radiosurgery of benign lesions. *Seminars in Radiation Oncology* 1995, 5:220–224 [https://doi.org/10.1016/S1053-4296\(05\)80020-7](https://doi.org/10.1016/S1053-4296(05)80020-7).
279. Hasegawa H, Yamamoto M, Shin M, Barford BE. Gamma Knife Radiosurgery For Brain Vascular Malformations: Current Evidence And Future Tasks. *Ther Clin Risk Manag* 2019, 15:1351–1367 <https://doi.org/10.2147/tcrm.S200813>.
280. Kim DG, Choe WJ, Paek SH, Chung HT, Kim IH, Han DH. Radiosurgery of intracranial cavernous malformations. *Acta Neurochir (Wien)* 2002, 144:869–878; discussion 878 <https://doi.org/10.1007/s00701-002-0983-9>.
281. Sager O, Beyzadeoglu M, Dincoglan F, Uysal B, Gamsiz H, Demiral S, Oysul K, Dirican B, Sirin S. Evaluation of linear accelerator (LINAC)-based stereotactic radiosurgery (SRS) for

- cerebral cavernous malformations: a 15-year single-center experience. *Ann Saudi Med* 2014, 34:54–58 <https://doi.org/10.5144/0256-4947.2014.54>.
282. Brian Nasca BB, Viereck MJ, Nohra Chalouhi MD, Md PJ, Md RHR, Stavropoula Tjoumakaris MD. Stereotactic Radiosurgery for Management of Cavernous Malformations. *JHN Journal* 2015, 10:2–5.
283. Aboukais R, Estrade L, Devos P, Blond S, Lejeune JP, Reyns N. Gamma Knife Radiosurgery of Brainstem Cavernous Malformations. *Stereotactic and Functional Neurosurgery* 2017, 94:397–403 <https://doi.org/10.1159/000452844>.
284. Lunsford LD, Khan AA, Niranjana A, Kano H, Flickinger JC, Kondziolka D. Stereotactic radiosurgery for symptomatic solitary cerebral cavernous malformations considered high risk for resection. *Journal of Neurosurgery* 2010, 113:23–29 <https://doi.org/10.3171/2010.1.JNS081626>.
285. Nagy G, Burkitt W, Stokes SS, Bhattacharyya D, Yianni J, Rowe JG, Kemeny AA, Radatz MWR. Contemporary radiosurgery of cerebral cavernous malformations: Part 1. Treatment outcome for critically located hemorrhagic lesions. *Journal of Neurosurgery* 2019, 130:1817–1825 <https://doi.org/10.3171/2017.5.JNS17776>.
286. Kida Y. Radiosurgery for Symptomatic Cavernous Malformation in the Brainstem: Two Difficult Cases with Large and Multiple Lesions. *Cureus* 2019, 11:1–8 <https://doi.org/10.7759/cureus.6523>.
287. Murphy RKJ, Reynolds MR, Mansur DB, Smyth MD. Gamma Knife surgery for a hemangioma of the cavernous sinus in a child: Case report. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics* 2013, 11:74–78 <https://doi.org/10.3171/2012.9.PEDS12213>.
288. Di B, A K. Cavernous malformation and hemorrhage. In; 1993, 65–85.
289. Steiger H, Markwalder T, Reulen H-J. Clinicopathological Relations of Cerebral Cavernous Angiomas: Observations in Eleven Cases. *Neurosurgery* 1987, 21.
290. Batra S, Rigamonti K, Rigamonti D. Management of hemorrhage from cavernous malformations. *Current Atherosclerosis Reports* 2012, 14:360–365 <https://doi.org/10.1007/s11883-012-0261-0>.
291. Rinkel LA, Salman RAS, Rinkel GJE, Greving JP. Radiosurgical, neurosurgical, or no intervention for cerebral cavernous malformations: A decision analysis. *International Journal of Stroke* 2019, 14:939–945 <https://doi.org/10.1177/1747493019851290>.
292. Horne MA, Flemming KD, Su IC, Stapf C, Jeon JP, Li D, Maxwell SS, White P, Christianson TJ, Agid R, et al. Clinical course of untreated cerebral cavernous malformations: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Neurol* 2016, 15:166–173 [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(15\)00303-8](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(15)00303-8).
293. Li DA, Hao SYU, Jia GJ, Wu Z, Zhang LIW, Zhang JT. Hemorrhage risks and functional outcomes of untreated brainstem cavernous malformations: Clinical article. *Journal of Neurosurgery* 2014, 121:32–41 <https://doi.org/10.3171/2014.3.JNS132537>.
294. Lin F, He Q, Gao Z, Yu L, Wang D, Zheng S, Lin Y, Kang D. Treatments and outcomes of untreated cerebral cavernous malformations in China: study protocol of a nationwide multicentre prospective cohort study. *BMJ Open* 2020, 10:e037957 <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-037957>.
295. Kim DS, Park YG, Choi JU, Chung SS, Lee KC. An analysis of the natural history of cavernous malformations. *Surg Neurol* 1997, 48:9–17; discussion 17–18 [https://doi.org/10.1016/s0090-3019\(96\)00425-9](https://doi.org/10.1016/s0090-3019(96)00425-9).
296. Porter RW, Detwiler PW, Spetzler RF, Lawton MT, Baskin JJ, Derksen PT, Zabramski JM. Cavernous malformations of the brainstem: experience with 100 patients. *Journal of Neurosurgery* 1999, 90:50–58 <https://doi.org/10.3171/jns.1999.90.1.0050>.

297. Moriarity JL, Wetzel M, Clatterbuck RE, Javedan S, Sheppard J-M, Hoenig-Rigamonti K, Crone NE, Breiter SN, Lee RR, Rigamonti D. The natural history of cavernous malformations: a prospective study of 68 patients. *Neurosurgery* 1999, 44:1166–1173.
298. Jr R, Ia A, M M, L P. Factors Predisposing to Clinical Disability in Patients with Cavernous Malformations of the Brain Clinical Study. *Neurosurgery* 1993, 32:730–736.
299. Kondziolka D, Monaco EA, Lunsford LD. Cavernous malformations and hemorrhage risk. *Progress in Neurological Surgery* 2013, 27:141–146 <https://doi.org/10.1159/000341774>.
300. D'Angelo VA, De Bonis C, Amoroso R, Cali A, D'Agruma L, Guarnieri V, Muscarella LA, Zelante L, Bisceglia M, Scarabino T, et al. Supratentorial cerebral cavernous malformations: clinical, surgical, and genetic involvement. *Neurosurg Focus* 2006, 21:e9 <https://doi.org/10.3171/foc.2006.21.1.10>.
301. Cheek SK, Chiang VL. Adverse radiation effects. *Progress in Neurological Surgery* 2019, 34:138–148 <https://doi.org/10.1159/000493058>.
302. Nagy G, Yianni J, Bhattacharyya D, Rowe JG, Kemeny AA, Radatz MWR. Repeat Radiosurgery Treatment After Cavernous Malformation Radiosurgery. *World Neurosurg* 2018, 118:e296–e303 <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.06.183>.
303. Monaco EA, Niranjana A, Kano H, Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford LD. Management of adverse radiation effects after radiosurgery for arteriovenous malformations. *Progress in Neurological Surgery* 2013, 27:107–118 <https://doi.org/10.1159/000341647>.
304. Wang X, Liu X, Mei G, Dai J, Pan L, Wang E. Phase II study to assess the efficacy of hypofractionated stereotactic radiotherapy in patients with large cavernous sinus hemangiomas. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2012, 83:e223–e230 <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.12.051>.
305. Lee CC, Sheehan JP, Kano H, Akpınar B, Martinez-Alvarez R, Martinez-Moreno N, Guo WY, Lunsford LD, Liu KD. Gamma Knife radiosurgery for hemangioma of the cavernous sinus. *Journal of Neurosurgery* 2017, 126:1498–1505 <https://doi.org/10.3171/2016.4.JNS152097>.
306. Liu HB, Wang Y, Yang S, Gong FL, Xu YY, Wang W. Gamma knife radiosurgery for brainstem cavernous malformations. *Clin Neurol Neurosurg* 2016, 151:55–60 <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2016.09.018>.
307. Nagy G, Stokes SS, Erőss LG, Bhattacharyya D, Yianni J, Rowe JG, Kemeny AA, Radatz MWR. Contemporary radiosurgery of cerebral cavernous malformations: Part 2. Treatment outcome for hemispheric lesions. *Journal of Neurosurgery* 2019, 130:1826–1834 <https://doi.org/10.3171/2018.2.jns171267>.
308. Dade Lunsford L, Niranjana A, Kano H, Monaco EA, Flickinger JC. Leksell stereotactic radiosurgery for cavernous malformations. *Progress in Neurological Surgery* 2019, 34:260–266 <https://doi.org/10.1159/000493072>.
309. Hasegawa T, McInerney J, Kondziolka D, Lee JY, Flickinger JC, Lunsford LD. Long-term results after stereotactic radiosurgery for patients with cavernous malformations. *Neurosurgery* 2002, 50:1190–1197; discussion 1197–1198 <https://doi.org/10.1097/00006123-200206000-00003>.
310. Lee CC, Pan DHC. Brainstem cavernous malformations: The role of Gamma Knife surgery. *Journal of Neurosurgery* 2012, 118:1387–1388 <https://doi.org/10.3171/2013.3.GKS121066a>.
311. Liscak R, Vladyka V, Simonova G, Vymazal J, Jr JN. Gamma Knife Radiosurgery of the Brainstem Cavernomas. *Minimally Invasive Neurosurgery* 2000, 43:201–207.
312. Fuetsch M, El Majdoub F, Hoevens M, Müller RP, Sturm V, Maarouf M. Stereotactic LINAC radiosurgery for the treatment of brainstem cavernomas. *Strahlenther Onkol* 2012, 188:311–316 <https://doi.org/10.1007/s00066-011-0050-7>.

313. Park SH, Hwang SK. Gamma knife radiosurgery for symptomatic brainstem intra-axial cavernous malformations. *World Neurosurgery* 2013, 80:e261–e266 <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2012.09.013>.
314. Lanzino G, Spetzler RF. *Cavernous Malformations of the Brain and Spinal Cord*. 1 ed; 2007.
315. Clatterbuck RE, Moriarity JL, Elmaci I, Lee RR, Breiter SN, Rigamonti D. Dynamic nature of cavernous malformations: a prospective magnetic resonance imaging study with volumetric analysis. *J Neurosurg* 2000, 93:981–986 <https://doi.org/10.3171/jns.2000.93.6.0981>.
316. Li D, Wu ZY, Liu PP, Ma JP, Huo XL, Wang L, Zhang LW, Wu Z, Zhang JT. Natural history of brainstem cavernous malformations: prospective hemorrhage rate and adverse factors in a consecutive prospective cohort. *J Neurosurg* 2020:1–12 <https://doi.org/10.3171/2019.12.Jns192856>.
317. Salman RAS, Hall JM, Horne MA, Moultrie F, Josephson CB, Bhattacharya JJ, Counsell CE, Murray GD, Papanastassiou V, Ritchie V, et al. Untreated clinical course of cerebral cavernous malformations: A prospective, population-based cohort study. *The Lancet Neurology* 2012, 11:217–224 [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70004-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70004-2).
318. Chernov MF, Hayashi M, Ganz JC, Takakura K. Gamma Knife Neurosurgery in the Management of Intracranial Disorders. Vol. 102; 2013 <https://doi.org/10.1007/978-3-211-85578-2>.
319. Nanda A. *Complications in Neurosurgery*: Elsevier; 2019 <https://doi.org/10.1016/C2014-0-03965-2>.
320. Grotta J, Albers GW, Broderick JP, Kasner SE, Lo EH, Mendelow AD, Sacco RL, Wong LKS. *Stroke: Pathophysiology, Diagnosis, and Management*. 6th Editio ed; 2016 <https://doi.org/10.1016/C2012-0-02756-1>.
321. Spetzler R, Moon K, Almefty RO. *Arteriovenous and Cavernous Malformations*. 1st Editio ed; 2017.
322. Welch KMA, Caplan LR, Reis DJ, Siesjo BK, Weir B. *Primer on Cerebrovascular Diseases*: Elsevier; 1997.
323. Engel J. *Surgical Treatment of the Epilepsies*. 2nd Editio ed: Lippincott Williams & Wilkins; 1993.
324. Xia M, Zheng G, Mukherjee S, Shokouhi M, Neubig G, Awadallah AH. MetaXL: Meta Representation Transformation for Low-resource Cross-lingual Learning. 2021:499–511 <https://doi.org/10.18653/v1/2021.naacl-main.42>.
325. Li D, Jiao YM, Wang L, Lin FX, Wu J, Tong XZ, Wang S, Cao Y. Surgical outcome of motor deficits and neurological status in brainstem cavernous malformations based on preoperative diffusion tensor imaging: a prospective randomized clinical trial. *J Neurosurg* 2018, 130:286–301 <https://doi.org/10.3171/2017.8.Jns17854>.
326. Frischer JM, Gatterbauer B, Holzer S, Stavrou I, Gruber A, Novak K, Wang WT, Reinprecht A, Mert A, Trattnig S, et al. Microsurgery and radiosurgery for brainstem cavernomas: effective and complementary treatment options. *World Neurosurg* 2014, 81:520–528 <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2014.01.004>.
327. Arauz A, Patiño-Rodríguez HM, Chavarria-Medina M, Becerril M, Longo GM, Nathal E. Rebleeding and Outcome in Patients with Symptomatic Brain Stem Cavernomas. *Cerebrovascular Diseases* 2017, 43:283–289 <https://doi.org/10.1159/000463392>.
328. Huang APH, Chen JS, Yang CC, Wang KC, Yang SH, Lai DM, Tu YK. Brain stem cavernous malformations. *Journal of Clinical Neuroscience* 2010, 17:74–79 <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2009.06.009>.
329. Liu KD, Chung WY, Wu HM, Shiau CY, Wang LW, Guo WY, Pan DH. Gamma knife surgery for cavernous hemangiomas: an analysis of 125 patients. *J Neurosurg* 2005, 102 Suppl:81–86 https://doi.org/10.3171/jns.2005.102.s_supplement.0081.

330. Sepideh A-H, Ogilvy CS, Candia GJ, Lyons S, Chapman PH. Stereotactic Radiosurgery for Cavernous Malformations: Kjellberg's Experience with Proton Beam Therapy in 98 Cases at the Harvard Cyclotron. *Neurosurgery* 1998, 42:1229-1236 <https://doi.org/10.1097/00006123-199806000-00013>.
331. Schweser F, Deistung A, Lehr BW, Reichenbach JR. Differentiation between diamagnetic and paramagnetic cerebral lesions based on magnetic susceptibility mapping. *Medical Physics* 2010, 37:5165–5178 <https://doi.org/10.1118/1.3481505>.
332. Tong KA, Ashwal S, Obenaus A, Nickerson JP, Kido D, Haacke EM. Susceptibility-weighted MR imaging: A review of clinical applications in children. *American Journal of Neuroradiology* 2008, 29:9–17 <https://doi.org/10.3174/ajnr.A0786>.
333. Wu Z, Mittal S, Kish K, Yu Y, Hu J, Haacke EM. Identification of calcification with MRI using susceptibility-weighted imaging: A case study. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2009, 29:177–182 <https://doi.org/10.1002/jmri.21617>.
334. Tang MY, Chen TW, Zhang XM, Huang XH. GRE T2*-weighted MRI: Principles and clinical applications. *BioMed Research International* 2014, 2014 <https://doi.org/10.1155/2014/312142>.
335. Rivera PP, Willinsky RA, Porter PJ. Intracranial cavernous malformations. *Neuroimaging Clinics of North America* 2003, 13:27–40 [https://doi.org/10.1016/S1052-5149\(02\)00060-6](https://doi.org/10.1016/S1052-5149(02)00060-6).
336. Adams JG, Melhem ER. Clinical Usefulness of T2-Weighted Fluid-Attenuated Inversion Recovery MR imaging of the CNS. *AJR* 1999.
337. Hajnal JV, Bryant DJK, L PPM, De Coene B, Lewis PD, Bydder GM. Use of Fluid Attenuated Inversion Recovery (FLAIR) Pulse Sequences in MRI of the Brain. 1992.
338. De Coene B, Hajnal JV, Pennock JM, Bydder GM. MRI of the brain stem using fluid attenuated inversion recovery pulse sequences. *Neuroradiology* 1993, 35:327–331 <https://doi.org/10.1007/BF00588360>.
339. Ganti L. External Ventricular Drain Placement. *Atlas of Emergency Medicine Procedures* 2016:1–5 <https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2507-0>.
340. Bender M, Schwarm F, Stein M, Uhl E, Reinges MHT. Placement of External Ventricular Drain: Comparison of Two Methods. *Journal of Neurological Surgery, Part A: Central European Neurosurgery* 2019, 80:116–121 <https://doi.org/10.1055/s-0038-1676576>.
341. Stachura K, Grzywna E, Kwinta BM, Moskala MM. Endoscopic third ventriculostomy - Effectiveness of the procedure for obstructive hydrocephalus with different etiology in adults. *Wideochirurgia I Inne Techniki Maloinwazyjne* 2014, 9:586–595 <https://doi.org/10.5114/wiitm.2014.46076>.
342. Yadav YR, Parihar V, Pande S, Namdev H, Agarwal M. Endoscopic third ventriculostomy. *Journal of Neurosciences in Rural Practice* 2012, 3:163–173 <https://doi.org/10.4103/0976-3147.98222>.
343. Choudhury SR. Hydrocephalus. *Pediatric Surgery*. 2018:55–59.
344. Kim BS, Kim KH, Lee MH, Lee JI. Stereotactic Radiosurgery for Brainstem Cavernous Malformations: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurg* 2019, 130:e648–e659 <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.06.183>.
345. Englot DJ, Han SJ, Lawton MT, Chang EF. Predictors of seizure freedom in the surgical treatment of supratentorial cavernous malformations. *J Neurosurg* 2011, 115:1169–1174 <https://doi.org/10.3171/2011.7.Jns11536>.
346. Schwartz C, Grillhösl A, Schichor C, Suchorska B, Romagna A, Tonn JC, Zausinger S. Symptomatic cavernous malformations of the brainstem: functional outcome after microsurgical resection. *J Neurol* 2013, 260:2815–2822 <https://doi.org/10.1007/s00415-013-7071-3>.
347. Zhang S, Li H, Liu W, Hui X, You C. Surgical treatment of hemorrhagic brainstem cavernous malformations. *Neurology India* 2016, 64:1210 <https://doi.org/10.4103/0028-3886.193825>.

348. Niranjan A, Lunsford LD. Stereotactic radiosurgery guidelines for the management of patients with intracranial cavernous malformations. *Prog Neurol Surg* 2013, 27:166–175 <https://doi.org/10.1159/000341792>.
349. Al-Shahi Salman R, Hall JM, Horne MA, Moultrie F, Josephson CB, Bhattacharya JJ, Counsell CE, Murray GD, Papanastassiou V, Ritchie V, et al. Untreated clinical course of cerebral cavernous malformations: a prospective, population-based cohort study. *Lancet Neurol* 2012, 11:217–224 [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(12\)70004-2](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(12)70004-2).
350. Porter RW, Detwiler PW, Spetzler RF. Surgical technique for resection cavernous malformations of the brain stem. *Operative Techniques in Neurosurgery* 2000, 3:124–130 <https://doi.org/10.1053/oy.2000.6574>.
351. Nagy G, Kemeny AA. Stereotactic radiosurgery of intracranial cavernous malformations. *Neurosurg Clin N Am* 2013, 24:575–589 <https://doi.org/10.1016/j.nec.2013.05.004>.
352. Poorthuis MHF, Klijn CJM, Algra A, Rinkel GJE, Salman RAS. Treatment of cerebral cavernous malformations: A systematic review and meta-regression analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2014, 85:1319–1323 <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-307349>.
353. Poorthuis M, Samarasekera N, Kontoh K, Stuart I, Cope B, Kitchen N, Al-Shahi Salman R. Comparative studies of the diagnosis and treatment of cerebral cavernous malformations in adults: systematic review. *Acta Neurochir (Wien)* 2013, 155:643–649 <https://doi.org/10.1007/s00701-013-1621-4>.
354. Park SJ, Park SH. Systemic expression of vascular endothelial growth factor in patients with cerebral cavernous malformation treated by stereotactic radiosurgery. *Journal of Korean Neurosurgical Society* 2016, 59:442–448 <https://doi.org/10.3340/jkns.2016.59.5.442>.
355. Kondziolka D, Lunsford LD, Flickinger JC, Kestle JR. Reduction of hemorrhage risk after stereotactic radiosurgery for cavernous malformations. *J Neurosurg* 1995, 83:825–831 <https://doi.org/10.3171/jns.1995.83.5.825>.
356. Amin-Hanjani S, Barker FG, Ogilvy CS, Candia GJ, Lyons S, Chapman PH. Stereotactic radiosurgery for cavernous malformations: Kjellberg's experience with proton beam therapy in 98 cases at the Harvard cyclotron. *Neurosurgery* 1998, 42:1229–1236 <https://doi.org/10.1097/00006123-199806000-00013>.
357. Nagy G, Razak A, Rowe JG, Hodgson TJ, Coley SC, Radatz MW, Patel UJ, Kemeny AA. Stereotactic radiosurgery for deep-seated cavernous malformations: a move toward more active, early intervention. *Clinical article. J Neurosurg* 2010, 113:691–699 <https://doi.org/10.3171/2010.3.Jns091156>.
358. Jacobs R, Kano H, Gross BA, Niranjan A, Monaco EA, 3rd, Lunsford LD. Defining Long-Term Clinical Outcomes and Risks of Stereotactic Radiosurgery for Brainstem Cavernous Malformations. *World Neurosurg* 2018 <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.11.226>.
359. Lee SH, Choi HJ, Shin HS, Choi SK, Oh IH, Lim YJ. Gamma Knife radiosurgery for brainstem cavernous malformations: should a patient wait for the rebleed? *Acta Neurochir (Wien)* 2014, 156:1937–1946 <https://doi.org/10.1007/s00701-014-2155-0>.

10 SEZNAM OBRÁZKŮ

Obr. 1	Postavení meta-analýz v rámci EBM	13
Obr. 2	Pyramidový diagram	14
Obr. 3	Cerebrální vaskulární malformace	20
Obr. 4	Historie mapování genů CCM	23
Obr. 5	Lokusy CCM1, CCM2, CCM3	26
Obr. 6	MRI CM III. mozkové komory	29
Obr. 7	MRI CM mozkového kmene	31
Obr. 8	MRI precentrální CM	32
Obr. 9	DTT kortikospinální dráha – lobární CM	33
Obr. 10	DTI kortikospinální dráha – kmenová CM	33
Obr. 11	MRI multiplicitních CM	34
Obr. 12	CT supratentoriální CM	35
Obr. 13	Grafy závislosti rehemoragie na již jednou zaznamenané hemoragii	43
Obr. 14	MRI hemisferální CM podrobena observaci	44
Obr. 15	PRISMA diagram	58
Obr. 16	NOS hodnocení	59
Obr. 17	Forest-graf – efektivita observace	65
Obr. 18	Forest-graf – morbidita a mortalita observace	66
Obr. 19	Forest-graf – efektivita chirurgické léčby	68
Obr. 20	Forest-graf – morbidita a mortalita chirurgické léčby	69
Obr. 21	Forest-graf – efektivita radiochirurgické léčby	71
Obr. 22	Forest-graf – morbidita a mortalita radiochirurgické léčby	72
Obr. 23	MRI lobární CM – preoperační axiální snímek	75
Obr. 24	MRI lobární CM – preoperační koronární snímek	76
Obr. 25	MRI SWI lobární CM – preoperační axiální snímek	77
Obr. 26	MRI lobární CM – intraoperační snímek	78
Obr. 27	MRI lobární CM – pooperační snímek	79
Obr. 28	MRI intraventriculární CM – preoperační axiální snímek	80
Obr. 29	MRI intraventriculární CM – preoperační A) sagitální; B) koronární snímek	81
Obr. 30	MRI GRE intraventriculární CM – preoperační axiální snímek	82
Obr. 31	MRI intraventriculární CM – intraoperační A) axiální; B) koronární snímek	83
Obr. 32	CT intraventriculární CM – pooperační koronární snímky	84
Obr. 33	MRI intraventriculární CM – pooperační koronární snímek	85
Obr. 34	MRI intraventriculární CM – follow-up; axiální snímek	86
Obr. 35	MRI thalamické CM – preoperační axiální porovnání	87
Obr. 36	MRI GRE zobrazení mnohočetných CM CNS	88
Obr. 37	MRI thalamické CM – preoperační A) koronární; B) sagitální porovnání	89
Obr. 38	Intraoperační snímek thalamické CM	90
Obr. 39	Intraoperační snímek thalamické CM – resekční dutina	90
Obr. 40	Ukázka pozice operátora při supracerebellárním infratentoriálním přístupu	91

Obr. 41	MRI thalamické CM – pooperační axiální snímek	92
Obr. 42	MRI thalamické CM – follow-up; koronární snímek	93
Obr. 43	MRI CM v bazálních gangliích – preoperační axiální snímek	94
Obr. 44	MRI CM v bazálních gangliích – pooperační axiální snímek	95
Obr. 45	MRI kmenové CM – preoperační axiální porovnání	96
Obr. 46	MRI kmenové CM – pooperační snímek po evakuaci hematomu.....	97
Obr. 47	MRI kmenové CM – akutní krvácení.....	97
Obr. 48	MRI kmenové CM – pooperačně, follow-up.....	98
Obr. 49	MRI cerebellární CM – preoperační axiální snímek.....	99
Obr. 50	MRI cerebellární CM a akut. hydrocefalus – A) sagitální; B) axiální snímek.....	100
Obr. 51	CT EVD akut. obstrukčního hydrocefalu	101
Obr. 52	MRI cerebellární CM – pooperační axiální snímek.....	102
Obr. 53	CT a MRI – pooperační progrese hydrocefalu	103
Obr. 54	CT plastika dury mater – pooperační axiální snímek.....	104

11 SEZNAM TABULEK

Tab. 1	Molekulární genetiky CCM	24
Tab. 2	Symptomatologie CM	27
Tab. 3	Chirurgické komplikace při léčbě CCM.....	46
Tab. 4	Radiochirurgické komplikace při léčbě CCM	47
Tab. 5	Komplikace přirozeného průběhu CCM	48
Tab. 6	PICO	51
Tab. 7	NOS	53
Tab. 8	Souhrn extrakce dat.....	55
Tab. 9	Charakteristika zahrnutých studií.....	61
Tab. 10	Výpočet kumulativní incidence – hemoragie, mortalita a morbidita.....	62
Tab. 11	Výpočet kumulativní incidence – shrnutí.....	63
Tab. 12	Poissonova analýza – všechny kohorty a chirurgie	67
Tab. 13	Poissonova analýza – radiochirurgie a observace.....	70
Tab. 14	Analýza citlivosti	73

12 SEZNAM PŘÍLOH

12.1 Příloha 1: PRISMA checklist

12.2 Příloha 2: Hodnocení Newcastle-Ottawa Scale

12.3 Příloha 3: Extrahovaná data

12.4 Příloha 4: Posudek školitele

12.5 Příloha 5: Posudek spoluškolitele

12.6 Příloha 6: Přiložený anglický článek