

Возможности и ограничения стереотаксического облучения в лечении больших артериовенозных мальформаций головного мозга

К.м.н. С.А. Маряшев, член-корр. РАН А.В. Голанов, д.м.н. С.Б. Яковлев,
Н.А. Антипина, Н.В. Фильченкова

ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Артериовенозные мальформации (АВМ) – это врожденные аномалии сосудов головного мозга, при которых недостаточно сформированные кровеносные сосуды шунтируют кровь непосредственно из системы артериального кровообращения в венозную систему в обход капиллярной сети. В настоящее время существует несколько способов лечения АВМ в зависимости от размера, строения, локализации, клинических проявлений, а также состояния и желания пациента. В мире накоплен большой опыт хирургического и эндоваскулярного лечения АВМ головного мозга. Несмотря на прогресс микрохирургической техники и совершенствование методик эндоваскулярного лечения, остается большое количество пациентов, которым хирургические методы не показаны либо лечение которых оказывается неполным (АВМ продолжают функционировать). В последние десятилетия все большее место в лечении пациентов с АВМ головного мозга занимает стереотаксическое облучение (радиохирургия и стереотаксическая лучевая терапия).

Цель: улучшение результатов лечения больших АВМ головного мозга путем создания алгоритма и стандартизации гипофракционирования.

Материал и методы: в НМИЦ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко за 2005–2013 гг. 108 пациентам с большими АВМ проведено стереотаксическое облучение. В 89 случаях применены три методики гипофракционирования на линейных ускорителях электронов «Новалис» и «Кибернож».

Результаты: облитерация АВМ после стереотаксической лучевой терапии в режиме гипофракционирования выявлена в среднем у 42% пациентов. Оптимальным режимом фракционирования является суммарная очаговая доза до 24 Гр, подведенная за 2 фракции, при этом достигнута облитерация АВМ у 46% пациентов. Статистически значимыми факторами прогноза наступления облитерации АВМ при гипофракционировании в однофакторном анализе являются объем АВМ $\leq 14 \text{ см}^3$ и отсутствие ранее проведенной эмболизации.

Заключение: стереотаксическое облучение в режиме гипофракционирования является приемлемым вариантом лечения крупных АВМ (с объемом 10 см^3 и более).

Ключевые слова: артериовенозная мальформация, радиохирургия, стереотаксическое облучение, гипофракционирование, облитерация, АВМ.

Для цитирования: Маряшев С.А., Голанов А.В., Яковлев С.Б. и др. Возможности и ограничения стереотаксического облучения в лечении больших артериовенозных мальформаций головного мозга // ПМЖ. 2017. № 16. С. 1155–1163.

ABSTRACT

Possibilities and limitations of stereotactic irradiation in the treatment of large arteriovenous malformations of the brain

Maryashev S.A., Golanov A.V., Yakovlev S.B., Antipina N.A., Filchenkova N.V.

National Medical Research Center of Neurosurgery named after Academic N.N. Burdenko, Moscow

Arteriovenous malformations (AVM) are congenital anomalies of cerebral vessels, in which insufficiently formed blood vessels shunt the blood directly from the arterial blood circulation system into the venous system, bypassing the capillary network.

Currently, there are several ways to treat AVM, depending on the size, structure, location, clinical manifestations, as well as the condition and desire of the patient. In the world, extensive experience in the surgical and endovascular treatment of AVM has been accumulated. Despite the progress of microsurgical techniques and the improvement of methods for endovascular treatment, there is a large number of patients, to whom surgical methods are not applicable, or whose treatment is incomplete (AVM continues to function). In recent decades, stereotactic irradiation (radiosurgery and stereotactic radiation therapy) takes an increasingly important place in the treatment of patients with AVM.

Aim: to improve the results of treatment of large AVM by creating an algorithm and standardizing the hypofractionation.

Patients and methods: in National Medical Research Center of Neurosurgery named after Academic N.N. Burdenko for the years 2005-2013 108 patients with large AVM were treated by stereotactic irradiation. In 89 cases three methods of hypofractionation were used on linear electron accelerators "Novalis" and «Cyber knife».

Results: obliteration of AVM after stereotactic radiation therapy in the mode of hypofractionation was found on average in 42% of patients. The optimal fractionation regimen is the total focal dose up to 24 Gy, fed for 2 fractions, while AVM obliteration was achieved in 46% of patients. Statistically significant factors predicting the onset of AVM obliteration during hypofractionation in a single-factor analysis are the AVM volume $\leq 14 \text{ cm}^3$ and the absence of previous embolization.

Conclusion: stereotactic irradiation in the mode of hypofractionation is an acceptable treatment option for large AVMs (with a volume of 10 cm^3 or more).

Key words: arteriovenous malformation, radiosurgery, stereotactic irradiation, hypofractionation, obliteration, AVM.

For citation: Maryashev S.A., Golanov A.V., Yakovlev S.B. et al. Possibilities and limitations of stereotactic irradiation in the treatment of large arteriovenous malformations of the brain // RMJ. 2017. № 16. P. 1155–1163.

Введение

В настоящее время для лечения артериовенозных мальформаций (АВМ) применяются несколько методов: хирургический, эндоваскулярный и радиохирургический. Выбор метода зависит от размера, строения, локализации, клинических проявлений, состояния и желания пациента. При АВМ I–II степени, как правило, используется хирургическое лечение, при котором практически всегда удается иссечь АВМ с минимальными рисками. Эндоваскулярное лечение показано при АВМ с хорошо развитыми афферентами. Неоспоримым преимуществом хирургического и эндоваскулярного методов лечения АВМ является то, что сразу после полного удаления мальформации или ее эмболизации пациент избавляется от вероятности возникновения повторного кровоизлияния, в противоположность облучению, после которого облитерация наступает через 2–4 года и более.

Большие АВМ создают определенные трудности в их лечении. Согласно определению, принятому Ассоциацией стереотаксического облучения, к большим АВМ относятся мальформации $>10 \text{ см}^3$ [1]. Большинство таких мальформаций принято считать «неподдающимися лечению». Радиохирургическое лечение АВМ большого объема связано с высоким риском лучевых осложнений со стороны окружающей мозговой ткани. Частота облитераций больших АВМ после облучения со стандартным фракционировани-

ем невысокая. В настоящее время используются две основные методики облучения больших АВМ – стажированная радиохирurgia и гипофракционирование.

Цель работы: улучшение результатов лечения больших с большими артериовенозными мальформациями головного мозга путем оценки результатов лечения, разработки и внедрения оптимальных методик стереотаксического облучения в режиме гипофракционирования.

Материал и методы

В НИИЦ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко за 2005–2015 гг. 108 пациентам с большими АВМ проведено стереотаксическое облучение. В 89 случаях применены три методики гипофракционирования на линейных ускорителях электронов (ЛУЭ) «Новалис» и «Кибернож». На ЛУЭ «Новалис» 1-я группа из 39 пациентов получала за 7 фракций по 5 Гр до суммарной очаговой дозы (СОД) 35 Гр. На ЛУЭ «Кибернож»: 2-я группа из 32 пациентов получала за 2 фракции по 10–12 Гр до СОД 20–24 Гр и 3-я группа из 18 пациентов получала за 3 фракции по 8–10 Гр до СОД 24–30 Гр. Из 89 пациентов катанез известен у 65 (27, 24 и 14 пациентов из трех групп соответственно) (табл. 1).

Анализ выполнен на катанестическом материале 65 пациентов (32 женщины и 33 мужчины), которые представляли 3 группы в соответствии с тремя методиками гипофракционирования. Средний возраст пациентов составил 33 года (диапазон 6–67 лет). Кровоизлияния выявлены у 40 пациентов (62%), эпилептические припадки – у 12 (18%), головные боли – у 55 (85%), слабость в конечностях – у 3, парестезии в конечностях – у 10, нарушения статики, походки и координации – у 7 пациентов. Предлучевая эмболизация проведена у 37 (57%) пациентов, и 9 пациентам было выполнено неполное удаление АВМ после кровоизлияния.

У 28 пациентов АВМ локализовались в больших полушариях. У остальных пациентов АВМ были расположены в области функциональных зон головного мозга: в таламусе – у 19, базальных ганглиях – у 10, в области задней черепной ямки (мозжечок и ствол мозга) – у 8 пациентов АВМ III степени по шкале Спецлера – Мартина диагностирована у 5 пациентов, IV степени – у 19 и V степени – у 36 пациентов. Характеристика исследуемых пациентов с АВМ представлена в таблице 2.

Таблица 1. Методики фракционированного облучения у пациентов на ЛУЭ «Новалис» и «Кибернож»

Группа	Методика	Общее число пациентов	Кол-во пациентов с известным катанезом
1	«Новалис»: 5 Гр, 7 фракций (СОД 35 Гр)	39	27
2	«Кибернож»: 10–12 Гр, 2 фракции (СОД 20–24 Гр)	32	24
3	«Кибернож»: 8–10 Гр, 3 фракции (СОД 24–30 Гр)	18	14

Таблица 2. Распределение пациентов в соответствии с особенностями проявления АВМ и методиками гипофракционирования при лечении

Показатель	Общее число пациентов	Облучение на ЛУЭ «Новалис»	Облучение на ЛУЭ «Кибернож»
Облучение на ЛУЭ	65	27	38
Мужчин	33	15	18
Женщин	32	12	20
Полушарные АВМ	28	11	17
АВМ таламуса	19	7	12
АВМ базальных ганглий	10	4	6
АВМ мозжечка и ствола	8	3	5
Предшествующее САК	40(62%)	15	25
Головные боли	55(85%)	21	34
Эпилептические приступы	12(18%)	5	7
Предшествующее эндоваскулярное лечение	37(57%)	16	21
Предварительная хирургия	9	6	3
III степень по шкале Спецлера – Мартина	5	3	2
IV степень по шкале Спецлера – Мартина	25	10	15
V степень по шкале Спецлера – Мартина	36	16	20

При облучении на аппарате «Новалис» при стереотаксической лучевой терапии в режиме гипофракционирования были использованы методики динамических конформных арок – у 8 (32%) пациентов, конформного пучка – у 19 (68%) пациентов. Однородность дозы в рамках целевого объема определяли как частное максимальной и назначенной доз. Индекс соответствия определяли как отношение объема назначенной изодозы к объему мишени. При облучении на «Киберноже» использовано от 90 до 145 пучков, применены коллиматоры с диаметром 5 и 10,5 мм.

Физические параметры облучения пациентов 1-й группы представлены в таблице 3. Физические параметры облучения пациентов 2-й группы представлены в таблице 4. Физические параметры облучения пациентов 3-й группы представлены в таблице 5.

Решение о количестве фракций принимается на основе анализа линейно-квадратичной модели. Мы рассчитываем дозу, которую необходимо подвести за 2–7 фракций, чтобы биологический эффект был эквивалентен радиохирургическому облучению. Дозы корректируются с учетом нагрузок на критические структуры и здоровые ткани. Допустимой для ствола мозга считается доза 12 Гр на 1 см³ за 1 фракцию. Это эквивалентно 16 Гр на 1 см³ ствола за 2 фракции или 18 Гр на 1 см³ ствола за 3 фракции.

Доза на здоровые ткани мозга рассчитывается на 15 см³, которые получают дозу 12 Гр за 1 фракцию, 16 Гр за 2 фракции и 18 Гр за 3 фракции. Допустимые лучевые нагрузки на структуры мозга даны в таблице 6.

Оценка результатов. При оценке результатов лечения учитывались следующие параметры: облитерация, повторные кровоизлияния, постлучевые изменения: отек (по данным МРТ в режиме T2), симптоматический отек, лучевой некроз, а также физические параметры: доза, охватывающая 95% мишени (Гр); средняя доза, объем АВМ; доза, облучающая 15 см³ здоровой ткани (Гр).

Таблица 3. Физические параметры облучения на аппарате «Новалис» (1-я группа)

Параметр	Значение
Доза, охватывающая 95% мишени за фракцию, Гр	29–33
Краевой захват (<i>margin</i>), мм	0–1,5
V, см ³	4,5–46,14
Средняя доза за фракцию, Гр	35
Доза, облучающая 15 см ³ здоровых тканей, Гр	22–35
Изодоза, %	83–92
Количество арок при технике «динамические арки»	3–5
Количество пучков при технике «конформные пучки»	6–10

Таблица 4. Физические параметры облучения на аппарате «Кибернож» (2-я группа)

Параметр	Значение
Доза, охватывающая 95% мишени, Гр	20–24
V, см ³	7,13–24,88
Средняя доза, Гр	24,4–30,5
Доза, облучающая 15 см ³ здоровых тканей, Гр	21,6–28,9
Изодоза, %	79–82

Результаты

Результаты стереотаксического облучения больших АВМ головного мозга

Облитерация после гипофракционирования в режиме 7 фракций по 5 Гр до СОД 35 Гр: в 1-й группе из 27 пациентов у 10 (37%) больных была достигнута полная облитерация, у 8 (30%) пациентов отмечено частичное уменьшение размеров АВМ и у 9 (33%) пациентов динамика не выявлена.

Облитерация после гипофракционирования в режиме 2 фракции по 10–12 Гр до СОД 20–24 Гр: во 2-й группе из 24 пациентов полная облитерация достигнута у 11 (46%) пациентов, неполная облитерация – у 7 (29%) пациентов и отсутствие облитерации выявлено у 6 (25%) больных (рис. 1).

Облитерация после гипофракционирования в режиме 3 фракции по 8–10 Гр, СОД 24–30 Гр: в 3-й группе из 14 пациентов полная облитерация АВМ достигнута у 6 (42%) пациентов, частичная облитерация – у 4-х (29%) пациентов, и у 4-х (29%) пациентов облитерация не наступила (рис. 2).

Среднее время облитерации составило 43 мес. после облучения. Сравнительный анализ результатов облитерации в зависимости от методики гипофракционирования показал, что при подведении максимальной дозы за минимальное количество фракций результаты облитерации выше (46% – до СОД 20–24 Гр за 2 фракции и 37% – до СОД 35 Гр за 7 фракций), в среднем облитерация наблюдалась в 41,54% случаев ($p=0,8414$) (рис. 3).

Несмотря на зависимость облитерации от методики гипофракционирования, статистически значимых различий в режимах фракционирования выявлено не было (табл. 7).

Анализ результатов облитерации

1. Анализ результатов облитерации больших АВМ после облучения в режиме гипофракционирования в зависимости от предлучевой эмболизации показал, что в группе без проведения эмболизации облитерация составила 57%; в группе с проведением эмболизации перед облучением облитерация составила 29% (табл. 8).

Шансы наступления облитерации без предлучевой эмболизации в 2,3 раза выше, чем при проведении предлучевой эмболизации (отношение рисков (ОР) 2,33; 95% ДИ: 1,07–5,05; $p=0,0229$) (рис. 4).

Таблица 5. Физические параметры облучения на аппарате «Кибернож» (3-я группа)

Параметр	Значение
Доза, охватывающая 95% мишени, Гр	24–30
V, см ³	6,7–27,06
Средняя доза, Гр	24,4–30,2
Доза, облучающая 15 см ³ здоровых тканей, Гр	19,2–26,5
Изодоза, %	79–84

Таблица 6. Допустимые нагрузки на здоровые ткани мозга и критические структуры (ствол мозга) при облучении в режиме гипофракционирования

Режим облучения	Мозг (15 см ³)	Ствол (1 см ³)
1 фракция, Гр	12	12
2 фракции, Гр	8	8
3 фракции, Гр	6–6,5	6–6,5
5 фракций, Гр	4–5	4–5

2. Анализ облитерации в зависимости от объема АВМ показал, что при объеме АВМ $\leq 14 \text{ см}^3$ частота облитерации составляет 54,29%, при объеме АВМ $> 14 \text{ см}^3$ – 26,67% (табл. 9).

Шансы наступления облитерации АВМ после облучения в режиме гипофракционирования при объеме АВМ $\leq 14 \text{ см}^3$ в 2,5 раза выше, чем при объеме АВМ $> 14 \text{ см}^3$ (ОР 2,53; 95% ДИ: 1,19 – 5,39; $p = 0,0154$) (рис. 5).

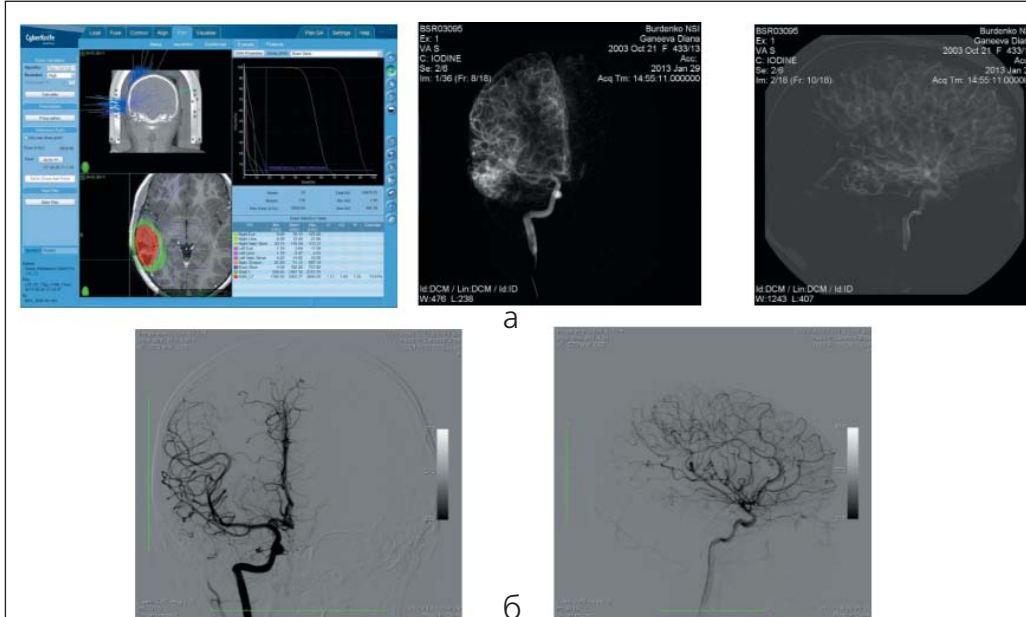


Рис. 1. АВМ правой височной доли. а – план облучения ($V=19,2 \text{ см}^3$, 2 фракции $\times 12 \text{ Гр}$, СОД 24 Гр) и церебральная ангиография до облучения; б – церебральная ангиография через 3,5 года после облучения. Определяется облитерация АВМ

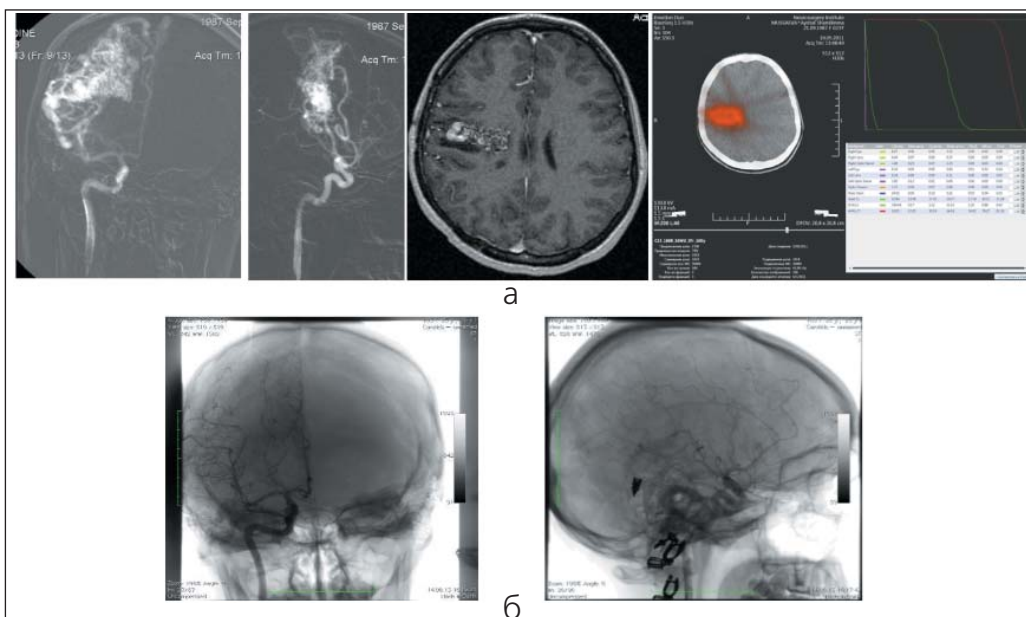


Рис. 2. АВМ правой лобно-теменной области. а ? план облучения ($V=20,046 \text{ см}^3$, 3 фракции до СОД 30 Гр, 80% ИД); б ? облитерация через 3 года после облучения, по данным контрольной ангиографии

Сравнительный анализ облитерации больших АВМ в зависимости от средней дозы и дозы на край выполнить невозможно, учитывая различие доз и различия режимов фракционирования. Анализ соотношения дозы и объема показал, что в 60% случаев облитерация отмечалась при объеме АВМ $< 14,0 \text{ см}^3$ и при дозе на край $> 31 \text{ Гр}$ (гипофракционирование 5 Гр $\times 7$ фракций, СОД 35 Гр. При режиме гипофракционирования 2 фракции до СОД 20–24 Гр в 70% случаев облитерация отмечалась при объеме АВМ $< 14 \text{ см}^3$ и при дозе на край $> 23 \text{ Гр}$. При режиме гипофракционирования 3 фракции по 8–10 Гр до СОД 24–30 Гр облитерация отмечалась в 70% при дозе на край $> 26 \text{ Гр}$ и при объеме АВМ $< 14 \text{ см}^3$.

Однофакторный анализ показал, что статистически значимыми критериями облитерации больших АВМ после облучения с применением различных методик гипофракционирования являются объем $< 14 \text{ см}^3$ и отсутствие предлучевой эмболизации (табл. 10).

Многофакторный анализ показал, что статистически значимым фактором наступления облитерации больших АВМ является их объем $< 14 \text{ см}^3$ ($p < 0,05$).

Динамика неврологического статуса у пациентов с большими АВМ после стереотаксического облучения

Анализ результатов облучения больших АВМ в режи-

Таблица 7. Частота облитерации больших АВМ в зависимости от методики гипофракционирования

Методика облучения	Облитерация АВМ		Отсутствие облитерации		Количество пациентов
	n	%	n	%	
«Кибернож»: 2 фр. до 20–24 Гр	11	45,83	13	54,17	24
«Кибернож»: 3 фр. до 24–30 Гр	6	42,36	8	57,64	14
«Новалис»: 7 фр до 35 Гр	10	37,04	17	62,96	27
Всего	27	41,54	38	58,46	65

ме гипофракционирования у 46 пациентов из 65 выявил полную и неполную облитерацию АВМ (табл. 11).

Из 65 пациентов у 26 (40%) достигнуты объективные признаки улучшения по сравнению с клинической картиной до лечения: благоприятные изменения пароксизмальной симптоматики или исчезновение сосудистой головной боли. Индекс Карновского у этих пациентов увеличился по сравнению с показателями до облучения. По данным контрольной ангиографии, произошла полная или частичная облитерация АВМ после облучения.

Лучевые реакции после фракционированного облучения. Из 65 пациентов у 33 (51%), по данным МРТ головного мозга, в сроки 6–15 мес. выявлялся отек. У 16 (24%) пациентов отек сопровождался очаговой симптоматикой: у 6 пациентов отмечалось усиление головной боли; у 4-х пациентов нарастала выраженность эписиндрома, который наблюдался до лечения; у 4-х больных нарастали или вновь появились пирамидная симптоматика и речевые нарушения; у 3-х пациентов

Таблица 8. Характеристика облитерации АВМ у пациентов с проведением предлучевой эмболизации и без проведения предлучевой эмболизации

Эмболизация	Облитерация АВМ		Отсутствие облитерации		Количество пациентов
	n	%	n	%	
Проведена	11	29,73	26	70,27	37
Не проведена	16	57,14	12	42,86	28
Всего	27	41,54	38	58,46	65

Таблица 9. Частота облитерации после облучения в режиме гипофракционирования в зависимости от объема АВМ

Объем АВМ, см ³	Облитерация АВМ		Отсутствие облитерации		Количество пациентов
	n	%	n	%	
>14	8	26,67	22	73,33	30
≤14	19	54,29	16	45,71	35
Всего	27	41,54	38	58,46	65

Таблица 10. Однофакторный анализ облитерации больших АВМ головного мозга после облучения в режиме гипофракционирования

Фактор	Облитерация АВМ. Однофакторный анализ			
	p	ОР	95% ДИ: для ОР	
Объем АВМ <14 см ³	0,0154	2,54	1,19–5,39	
Эмболизация АВМ (нет)	0,0229	2,32	1,07–5,05	

Таблица 11. Характеристика облитерации больших АВМ после облучения в режиме гипофракционирования

Методика облучения	Полная облитерация	Неполная облитерация	Отсутствие облитерации	Отек	Симптоматический отек	Некроз	Кровоизлияние	Киста	Количество пациентов
«Новалис»: 5 Гр × 7 фракций до СОД 35 Гр	10 (37%)	8 (30%)	9 (33%)	13 (48%)	6 (22%)	3 (11%)	1 (3,7%)	1	27
«Кибернож»: 3 фракции × 8–10 Гр до СОД 24–30 Гр	6 (42%)	4 (29%)	4 (29%)	9 (65%)	4 (32%)	1 (7%)	1 (7%)	–	14
«Кибернож»: 10–12 Гр × 2 фракции до СОД 20–24 Гр	11 (46%)	7 (29%)	6 (25%)	11(45%)	6 (25%)	2 (8%)	1 (4%)	1(4%)	24
Всего	27	19	19	33 (51%)	16 (24%)	6 (9%)	3 (4,6%)	2(3%)	65

Таблица 12. Частота развития отека после облучения в режиме гипофракционирования в зависимости от дозы на 15 см³ здоровой ткани мозга

Доза на 15 см ³ здоровой ткани, Гр	Отек		Отсутствие отека		Общее количество пациентов
	n	%	n	%	
>24	19	70,37	8	29,63	27
≤24	14	36,84	24	63,16	38
Всего	33	50,77	32	49,23	65

из 5 с АВМ в области задней черепной ямки была выявлена мозжечковая симптоматика, еще у 2-х отмечались выпадение полей зрения и развитие глазодвигательных нарушений. Все случаи развития симптоматического отека были связаны с локализацией АВМ в области функциональных зон головного мозга. У 13 (20%) пациентов до лечения наблюдались эпилептические припадки. После лечения у 7 пациентов из 13 приступы стали реже либо исчезли совсем. У этих пациен-

тов по данным контрольной ангиографии была выявлена полная либо частичная облитерация АВМ. Из 65 пациентов у 6 (9%) выявлено развитие лучевого некроза. Сроки развития лучевого некроза составили 15–25 мес. (рис. 6, 7).

Отмечены 3 (4,6%) случая повторного кровоизлияния через 1, 2 и 3 года после облучения и 2 случая развития кист через 4 и 6 лет. Два пациента погибли в результате повторного кровоизлияния из АВМ.

Таблица 13. Частота наступления отека после облучения в режиме гипофракционирования больших АВМ в зависимости от их объема

Объем АВМ, см ³	Отек		Отсутствие отека		Общее количество пациентов
	n	%	n	%	
>14	23	76,67	7	23,33	30
≤14	10	28,57	25	71,43	35
Всего	33	50,77	32	49,23	65

Таблица 14. Вероятность развития некроза после облучения в режиме гипофракционирования больших АВМ в зависимости от дозы облучения на 15 см³ здоровой ткани мозга

Доза на 15 см ³ здоровой ткани, Гр	Некроз		Отсутствие некроза		Общее количество пациентов
	n	%	n	%	
>24	5	18,52	22	81,48	27
≤24	1	2,63	37	97,37	38
Всего	6	9,23	59	90,77	65

Таблица 15. Результаты фракционированного облучения пациентов с АВМ головного мозга, по данным разных авторов

Автор, год	n	Размеры, V	Доза/число фракций	Первичное лечение	Период отслеживания	Облитерация, %	Осложнения
Aoyama, 2001 [7]	СТЛТ 26	>2,5 см ³ (ср. 2,26 см ³)	24–28 Гр/4	Эмболизация 11%, хирургия 9%	>1 года (ср. 35,4 мес.)	>3 лет: 53%	Кровоизлияния 12%, некрозы 0%
	РХ 27	<2,5 см ³ (ср. 1,78 см ³)	12–20 Гр (ср. 18,5 Гр)	–	>1 года (ср. 34,6 мес.)	>3 лет: 71%	Кровоизлияния 7%, некрозы 8%
Veznedaroglu, 2008 [8]	СТЛТ 24	ср. 23,8 см ³	42 Гр/6 (6 пациентов)	Эмболизация 86%	>5 лет (ср. 102 мес.)	83% (108±52 нед.)	14%
	–	ср. 14,5 см ³	30 Гр/6 (18 пациентов)	Эмболизация 57%	>5 лет (ср. 82 мес.)	22% (192 нед.)	8,7%
Chang, 2004 [3]	СТЛТ 33	>2,5 см ³	20–28 Гр/4	Эмболизация 10%, хирургия 15%	52 мес.	3 года: 32%, 5 лет: 61%, 6 лет: 71%	Кровоизлияния 22%, некрозы 3%
	РХ	<2,5 см ³	12–20 Гр (ср. 19,3 Гр)	–	–	3 года: 52%, 5 лет: 81%, 6 лет: 81%	Кровоизлияния 8%, некрозы 10%, эписиндром 2%
Zabel-Du Bois, 2006 [9]	СТЛТ 15	>4 см ³ ср. 27 см ³	20–32,5 Гр/4–5 (ср. 26 Гр)	Эмболизация 27%, хирургия 0%	2,6 года	3 года: 17%, 5 лет: 33%	Кровоизлияния 20%, некрозы 0%
	РХ	Ср. 7 см ³	15–19 Гр (ср. 17 Гр)	Эмболизация 27%, хирургия 0%	2,6 года	3 года: 47%, 5 лет: 60%	Кровоизлияния 21%, некрозы 0%
Xiao, 2010 [10]	СТЛТ 20	>5 см ³ ср. 46,84 см ³	25–30 Гр/5–6 (ср. 30 Гр)	Эмболизация 50%	32 мес.	0% ср. объем после облучения: 13,51 см ³	Увеличение эписиндрома 5%, кровоизлияния 2,06% в год
Chen, 2016 [11]	СТЛТ 35	ср. 11,4 см ³	28–35 Гр/5,6 – 7 Гр	–	>4-х лет	74%	9% лучевые реакции, 5 кист
Lindvall, 2010 [12]	СТЛТ 40	ср. 18,5 см ³	30–35 Гр/6–7 Гр	–	>4-х лет	74%	1% лучевые реакции, 5 кист

Анализ лучевых реакций после стереотаксического облучения больших АВМ головного мозга с применением различных методик гипофракционирования

1. Развитие отека в зависимости от дозы на 15 см³ здоровой ткани мозга.

Анализ показал, что при облучении в режиме гипофракционирования по различным методикам при облучении 15 см³ здоровых тканей мозга дозой >24 Гр частота развития отеков составляет 70,37%. При дозе ≤24 Гр на 15 см³ здоровой ткани частота развития отека составляет 36,84% (табл. 12).

Риск развития отека при дозе >24 Гр на 15 см³ здоровой ткани мозга в 2,5 раза выше, чем аналогичный риск при дозе ≤24 Гр (ОР 2,54; 95% ДИ: 1,24–5,20; p=0,0039) (рис. 8).

2. Анализ развития отека в зависимости от объема АВМ после облучения в режиме гипофракционирования показал, что при объеме >14 см³ частота развития отека составляет 76,67%, при объеме ≤14 см³ – 28,57% (табл. 13).

Риск развития отека при объеме АВМ >14 см³ в 3,3 раза выше, чем у больных с объемом АВМ ≤14 см³ (ОР 3,50; 95% ДИ: 1,75–7,04; p=0,0002) (рис. 9).

Многофакторный анализ показал, что статистически значимым фактором наступления отека больших АВМ является доза >24 Гр на 15 см³ здоровой ткани (p<0,05).

Анализ результатов развития лучевого некроза после облучения в режиме гипофракционирования по различным методикам показал, что значимым показателем воз-

никновения некроза является доза на 15 см³ здоровой ткани. В группе пациентов с дозой облучения >24 Гр на 15 см³ здоровой ткани частота развития некроза составила 18,52%. В группе пациентов с дозой облучения ≤24 Гр на 15 см³ здоровой ткани частота развития некроза составила 2,63% (табл. 14).

Риск развития некроза при дозе >24 Гр на 15 см³ здоровой ткани в 7,2 раз выше рисков развития некроза при дозе ≤24 Гр на 15 см³ здоровой ткани мозга (ОР 7,30, 95%ДИ: 1,43–37,20; p=0,0328) (рис. 10).

Обсуждение

В настоящее время существуют 2 основные методики облучения больших АВМ головного мозга: стажированная радиохирургия и методика гипофракционирования. При объеме АВМ более 10 см³ радиохирургическое облучение оказывается малоэффективным и приводит к развитию лучевых осложнений. Обычная лучевая терапия при АВМ больших объемов позволяет достигать облитерации не более чем в 15–20% случаев, по данным различных авторов [2, 3]. В группе из 48 пациентов с АВМ объемом >15 см³ D.H. Pan et al. выявили частоту облитерации после радиохирургии через 40 мес., достигавшую 25% [4]. Средняя доза на край со-

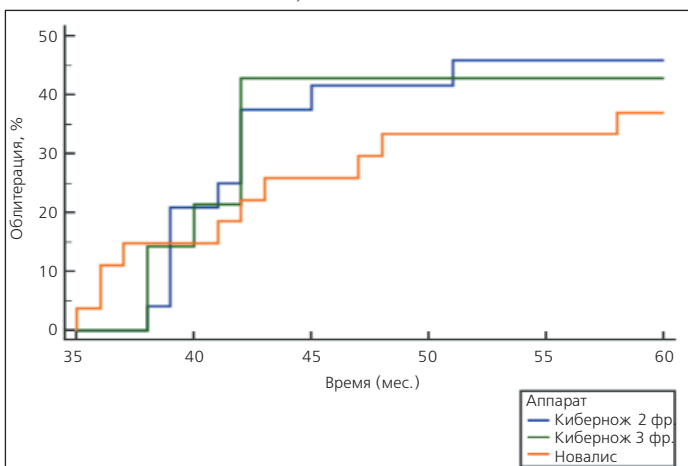


Рис. 3. Частота и время облитерации больших АВМ в зависимости от методики гипофракционирования

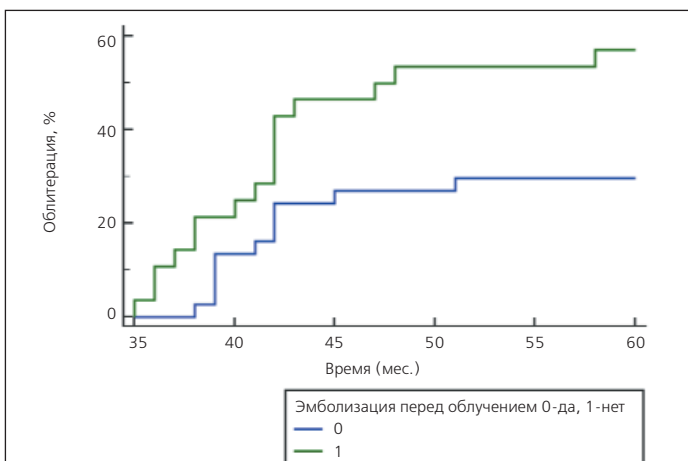


Рис. 4. Частота облитерации в зависимости от наличия или отсутствия предлучевой эмболизации

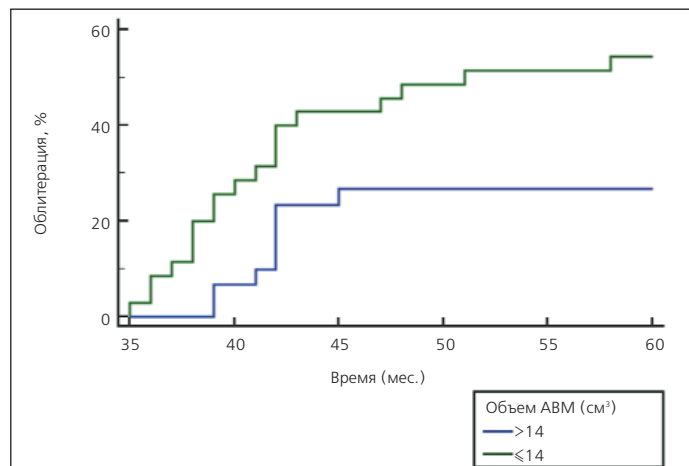


Рис. 5. Частота облитерации после облучения в режиме гипофракционирования в зависимости от объема АВМ

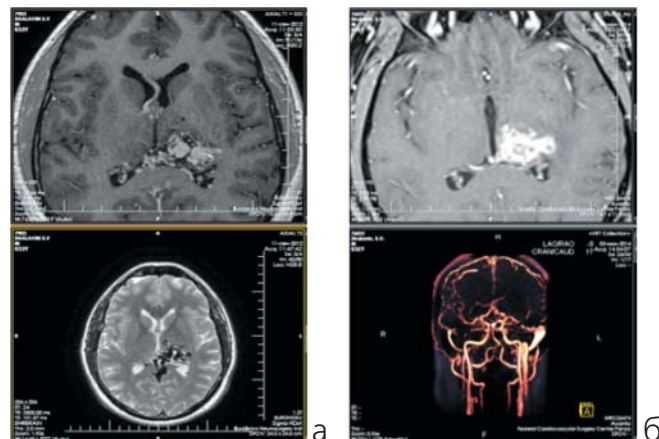


Рис. 6. АВМ левого таламуса объемом 11,978 см³. а ? план облучения (2 фракции по 12 Гр, до СОД 21,3 Гр по 79% ИД); б ? формирование лучевого некроза через 15 мес. после облучения

ставила для АВМ объемом 10–20 см³ и объемом более 20 см³ соответственно 17,7 Гр и 16,5 Гр. В последующих исследованиях авторы наблюдали частоту лучевых реакций в АВМ объемом >10 см³, составившую 37% и 12% соответственно. L. Miyawaki утверждал, что частота облитерации АВМ объемом >14 см³ при радиохирургическом лечении с использованием ЛУЭ составляет 22% [5]. Н.К. Inoue представил группу больных с АВМ >10 см³, леченных радиохирургически с частотой облитерации 36,4% и частотой развития повторных кровоизлияний 35,7% [6].

В представленной нами работе оценены результаты облучения АВМ на ЛУЭ «Новалис» по методике 5 Гр по 7 фракций до СОД 35 Гр и на ЛУЭ «Кибернож» по методике 2 фракции по 10–12 Гр до СОД 20–24 Гр и методике 3 фракции по 8–10 Гр до СОД 24–30 Гр. Благодаря применению различных методик гипофракционирования в среднем облитерация АВМ составила 41,54%. Среднее время наступления облитерации составило 43 мес. Сравнение методик облучения показало, что при подведении максимальной лечебной дозы за минимальное количество фракций удается достичь максимального значения облитерации (46% облитерации при подведении 24 Гр за 2 фракции), хотя статистически значимого различия между методиками не получено.

Анализ факторов облитерации показал, что статистически значимыми критериями облитерации крупных АВМ при различных методиках гипофракционирования являются объем <14 см³, (ОР 2,53; 95% ДИ: 1,19–5,39;

p=0,0154) и отсутствие предлучевой эмболизации (ОР 2,33; 95% ДИ: 1,07–5,04; p=0,0229). Результаты облитерации крупных АВМ, по данным разных авторов, представлены в таблице 15.

По мнению Veznedaroglu, при гипофракционировании результаты облитерации выше при подведении 7 Гр за фракцию, чем при подведении 5 Гр за большее количество фракций. При этом облитерация составляет 50–83% при дозе 7 Гр за фракцию и 8–22% – при дозах менее 7 Гр за 1 фракцию, СОД одинаковы в обоих случаях. Разница между результатами при дозах >7 Гр и <7 Гр не была статистически значимой [8]. Этому же мнения придерживается F. Xiao. Им проанализированы результаты 20 наблюдений с большими АВМ (средний объем составил 13,51 см³). Облучение проводилось по методике 5–6 Гр за фракцию до СОД 25–30 Гр. Результаты облитерации оказались выше в группе, где доза за фракцию составляла 6 Гр, чем в группе, где доза составила 5 Гр, и в группе, где не проводилась предлучевая эмболизация. Что касается выявленных осложнений, то у одного пациента отмечалось повторное кровоизлияние и у 2-х пациентов – проходящие неврологические нарушения [13].

Другая сложность облучения крупных АВМ связана с развитием лучевых осложнений после фракционированного облучения. Лучевые реакции в виде отека выявлялись у 33 (51%) пациентов из 65, по данным МРТ головного мозга. У 16 (24%) пациентов отек сопровождался клиническими проявлениями. У 6 (9%) пациентов выявлено развитие лучевого некроза. Статистически значимыми

критериями развития отека был объем АВМ >14 см³ (ОР 3,50; 95% ДИ: 1,75–7,04; p=0,0002) и доза >24 Гр на 15 см³ здоровой ткани. При различных методиках гипофракционирования при облучении 15 см³ здоровой ткани мозга дозой >24 Гр за весь курс облучения частота развития отеков составляет 70,37%. При дозе ≤24 Гр

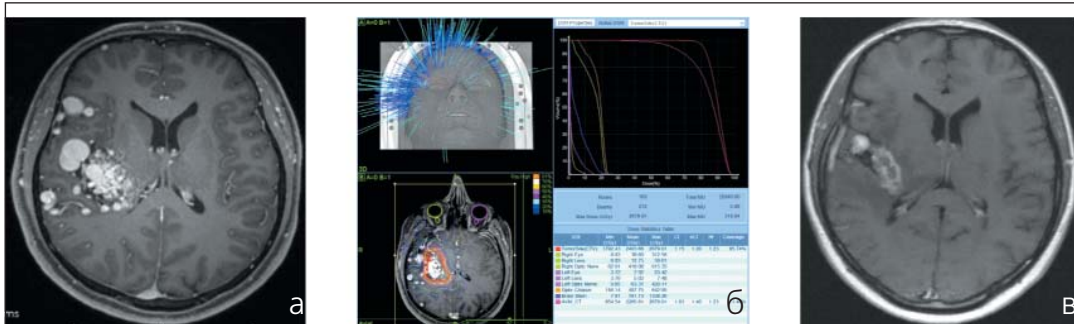


Рис. 7. Результат фракционированного облучения. а ? МРТ до лечения; б ? план облучения (V=24,1 см³, 3 фракции до СОД 27 Гр); в ? облитерация АВМ и развитие небольшого локального лучевого некроза через 2 года после облучения

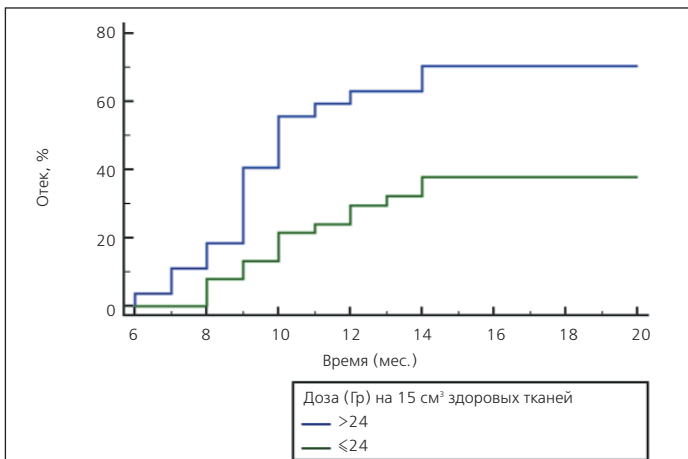


Рис. 8. Частота развития отека у пациентов с большими АВМ после облучения в режиме гипофракционирования в зависимости от дозы на 15 см³ здоровой ткани мозга

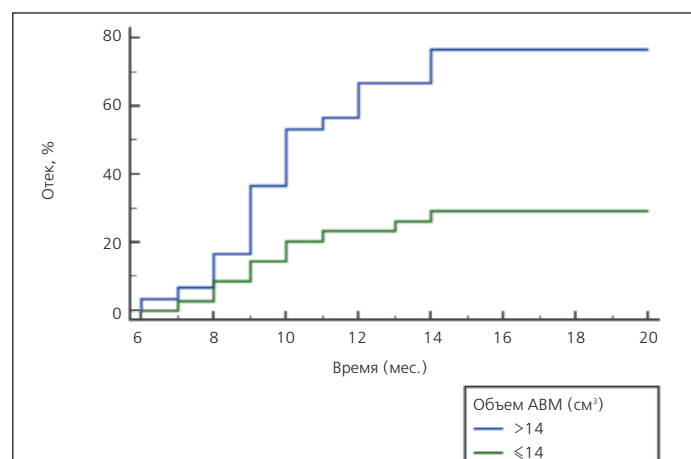


Рис. 9. Частота наступления отека после облучения в режиме гипофракционирования больших АВМ в зависимости от их объема

на 15 см³ здоровой ткани частота развития отека составляет 36,84% (ОР 2,54; 95% ДИ: 1,24–5,20). Риск развития отека при дозе >24 Гр на 15 см³ здоровой ткани мозга в 2,5 раза выше, чем аналогичный риск у больных с дозой ≤24 Гр (p=0,0039). Отмечены 3 случая повторного кровоизлияния на сроках до 3-х лет после облучения. Анализ результатов развития лучевых реакций показал, что статистически значимым критерием развития некроза является доза >24 Гр на 15 см³ здоровой ткани (ОР 7,30; 95% ДИ: 1,43–37,20). Вероятность развития некроза при дозе >24 Гр на 15 см³ здоровой ткани в 7 раз выше, чем при дозе ≤24 Гр на 15 см³ здоровой тканью (p=0,0328). Развитие отека с клиническими проявлениями зависит от расположения АВМ по отношению к критическим структурам мозга. Анализ показал, что вероятность развития симптоматического отека в области критических структур составляет 34,3%, вне критических структур – 13,3%. Фракционированная методика позволяет подводить лечебную дозу на мишень с меньшими повреждениями окружающих тканей. По мнению F. Xiao и T.C. Chang, частота лучевых некрозов не превышает 3% [3, 9]. С другой стороны, у R. Engenhardt именуется данные о частоте лучевых некрозов до 7–8% [14].

Стажированная радиохирургия имеет намного больший опыт использования в лечении больших АВМ головного мозга [15]. Одна из репрезентативных серий стажированной радиохирургии представлена в работе H. Kano и D. Kondziolka. Авторы описали результаты облучения 47 пациентов с большими АВМ. Они выявили частоту облитерации 7, 20, 28 и 36% соответственно через 3, 4, 5 и 10 лет после облучения. После этого 17 пациентов прошли радиохирургическое облучение по поводу функционирующих остатков АВМ. После этого облитерация составила 56%. У 7 пациентов случились повторные кровоизлияния. Среди факторов облитерации была отмечена высокая доза на край [16]. Как считает S. Moosa, этапный подход в лечении позволяет здоровой ткани восстановиться после облучения части АВМ во время перерыва между этапами лечения [17]. Он описал серию из 28 пациентов с АВМ, которые были пролечены с помощью этапной радиохирургии. Средний объем АВМ в каждом случае составил 24,9 см³. В результате этапного лечения отмечено уменьшение объема АВМ на 27% при дозе 12 Гр. Авторы считают, что при

таком подходе в лечении отмечено гораздо меньше неблагоприятных радиологических эффектов на окружающие структуры в отличие от радиохирургического облучения больших АВМ. В данной серии пациентов только в одном случае потребовалось повторное облучение [17].

Выводы

Стереотаксическое облучение в режиме гиподифракционирования является приемлемым вариантом лечения крупных АВМ. Облитерация АВМ после стереотаксической лучевой терапии в режиме гиподифракционирования выявлена в среднем у 42% пациентов. Оптимальным режимом является суммарная очаговая доза до 24 Гр, подведенная за 2 фракции, что подтверждает достижение облитерации АВМ у 46% пациентов. Факторами, благоприятными для наступления облитерации АВМ при облучении в режиме гиподифракционирования, являются объем АВМ ≤14 см³ и отсутствие ранее проведенной эмболизации. Проведение стереотаксического облучения снижает частоту повторных кровоизлияний. У больных с АВМ до лечения частота кровоизлияний в анамнезе достигает 62%. После проведения лучевой терапии в режиме гиподифракционирования повторные кровоизлияния отмечаются в 4,6% случаев.

Литература

- Lunsford L.D., Kondziolka D. Radiosurgery Practice Guideline Initiative Stereotactic Radiosurgery for Patients with Intracranial Arteriovenous Malformations (AVM) // Radiosurgery Practice Guideline. 2009. Report. №2.
- Kenan Al Khalili, Nohra Chalouhi, Stavropoula Tjounmakaris et al. Staged-volume radiosurgery for large arteriovenous malformations: a review // Neurosurgical Focus. Vol. 37(3). E20.
- Chang T.C., Shirato H., Aoyama H. et al. Stereotactic irradiation for intracranial arteriovenous malformation using stereotactic radiosurgery or hypofractionated stereotactic radiotherapy // Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004. Vol. 60. P.861–870.
- Pan D.H., Guo W.Y., Chung W.Y. et al. Gamma knife radiosurgery as a single treatment modality for large cerebral arteriovenous malformations // J Neurosurg. 2000. Vol. 93 (Suppl 3). P.113–119.
- Miyachi S., Negoro M., Okamoto T. et al. Embolisation of cerebral arteriovenous malformations to assure successful subsequent radiosurgery // J Clin Neurosci. 2000. Vol. 7 (Suppl 1). P.82–85.
- Inoue H.K., Ohye C. Hemorrhage risks and obliteration rates of arteriovenous malformations after gamma knife radiosurgery // J Neurosurg. 2002. Vol. 97. P.474–476.
- Aoyama H., Shirato H., Nishioka T. Treatment outcome of single or hypofractionated single-isocentric stereotactic irradiation (STI) using a linear accelerator for intracranial arteriovenous malformation // Radiother Oncol. 2001. Vol. 59(3). P.323–328.
- Veznedaroglu E., Andrews D.W., Benitez R.P. et al. Fractionated stereotactic radiotherapy for the treatment of large arteriovenous malformations with or without previous partial embolization // Neurosurgery. 2008. Vol. 62 (Suppl 2). S. 763–775.
- Zabel-du Bois A., Milker-Zabel S., Huber P. et al. Pediatric cerebral arteriovenous malformations: the role of stereotactic linac-based radiosurgery // Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006. Vol. 65(4). P.1206–1211.
- Xiao F., Gorgulho A.A., Lin C.S. et al. Treatment of giant cerebral arteriovenous malformation: hypofractionated stereotactic radiation as the first stage // Neurosurgery. 2010. Vol. 67(5). P.1253–1259.
- Chen J.C., Mariscal L., Girvigian M.R. et al. Hypofractionated stereotactic radiosurgery for treatment of cerebral arteriovenous malformations: outcome analysis with use of the modified arteriovenous malformation scoring system // J Clin Neurosci. 2016. Vol. 29. P.155–161.
- Lindvall P., Bergstrom P., Blomquist M. Radiation schedules in relation to obliteration and complications in hypofractionated conformal stereotactic radiotherapy of arteriovenous malformations // Stereotact Funct Neurosurg. 2010. Vol. 88(1). P.24–28.
- Niranjan A., Kano H., Lunsford L.D. Gamma Knife Radiosurgery for Brain Vascular Malformations. Vol. 27. Karger.
- Engenhardt R., Wowra B., Debus J. et al. The role of high-dose, single-fraction irradiation in small and large intracranial arteriovenous malformations // Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1994. Vol. 30. P.521–529.
- Sirin S., Kondziolka D., Niranjan A. et al. Prospective staged volume radiosurgery for large arteriovenous malformations: indications and outcomes in otherwise untreatable patients // Neurosurgery. 2008. Vol. 62 (Suppl 2). P.744–754.
- Kano H., Kondziolka D., Flickinger J.C. et al. Stereotactic radiosurgery for arteriovenous malformations, Part 6: multistaged volumetric management of large arteriovenous malformations // J Neurosurg. 2012. Vol. 116(1). P.54–65. doi: 10.3171/2011.9.JNS11177. Epub 2011 Nov 11.
- Shayan Moosa, Ching-Jen Chen, Dale Ding et al. Sheehan Volume-staged versus dose-staged radiosurgery outcomes for large intracranial arteriovenous malformations // Neurosurgical Focus. Vol. 37(3). E18.

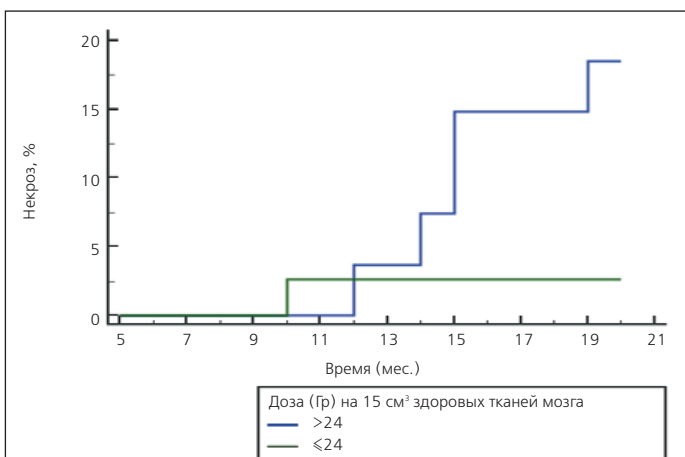


Рис. 10. Развитие и сроки возникновения некроза после облучения в режиме гиподифракционирования больших АВМ в зависимости от дозы на 15 см³ здоровой ткани мозга