

## Стереотаксическая протонная радиохирургия и фотонная терапия артериовенозных мальформаций

*Р.А. Шалек, В.М. Виноградов, Ю.А. Гармашов,  
Д.Л. Карлин, Н.Н. Ялыныч, М.В. Жидков, С.В. Герасимов*

*ФГУ “Российский научный центр радиологии и хирургических технологий”, г. Санкт-Петербург*

В период с 1978-го по 2007 г. протонная стереотаксическая терапия (ПСТ) была проведена 324 больным с артериовенозными мальформациями (АВМ), при этом количество сеансов терапии составило 492, из них 144 сеанса были повторными. Лечение проводилось на синхроциклотроне Петербургского института ядерной физики им. Б.П. Константинова РАН в городе Гатчина. Облучение было однократным методом “напролет”. Параметры пучка: энергия – 1000 МэВ, размеры – 6,0 × 6,0 и 10,0 × 10,0 мм, градиент падения дозы – 20–15% на 1 мм в области высоких изодоз (до 50% глубинной изодозы). Поглощенные дозы варьировали от 40 до 80 Грей (Гр). В ряде случаев применялись методы стыковки полей. В настоящей работе проанализированы результаты лечения 184 больных с 1978-го по 1992 г. Средний возраст составил 34 ± 3,3 года (от 7 до 56 лет). Средние показатели объема АВМ равнялись 5,24 ± 0,54 см<sup>3</sup> (от 0,2 до 45,9 см<sup>3</sup>). Излечение отмечено у 90 (49%) больных, у 41 (22,3%) эффект отсутствовал. Частичный эффект отмечен у 37 (20,1%) пациентов. В 1997 г. была введена в эксплуатацию установка для фотонной стереотаксической лучевой терапии. Ускоритель был оснащен специальными вольфрамовыми коллиматорами диаметром от 3,5 до 20 мм. В 2005 г. нам удалось перенести принципы этой методики на серийный ЛУЭ фирмы Philips SL 75-5, что позволило доказать возможность стереотаксической терапии на современных серийных ЛУЭ. В нашем центре в период с 1997-го по 2007 г. проведена фотонная стереотаксическая терапия (ФСТ) у 92 больным АВМ. Дважды ФСТ была выполнена у 15 пациентов. Размеры клубка АВМ варьировали от 0,25 до 79 см<sup>3</sup>, средние значения – 13,4 ± 1,4 см<sup>3</sup>. Суммарные очаговые дозы (СОД) варьировали от 25 до 54 Гр, с соответствующими

средними значениями 37,7 ± 10,4 Гр. Излечение отмечено у 11 (20%) из 55 больных. Уменьшение объема более чем на 75% выявлено у 7 (13%) пациентов, уменьшение объема АВМ на 50% у 6 (91%) больных, перестройка структуры клубка или уменьшение объема на 25% у 19 (34,5%) пациентов.

\*\*\*

### Введение

Артериовенозные мальформации относятся к врожденным порокам развития сосудов и сопровождаются нарушением дифференциации примитивных сплетений сосудистых каналов на капилляры, артерии и вены. Заболевание манифестирует, как правило, внутричерепными кровоизлияниями. Летальный исход при этом варьирует от 25 до 35%, в 23% отмечаются повторные кровоизлияния [1–3]. Ведущим методом лечения артериовенозных мальформаций в нашей стране и за рубежом является хирургический. Однако радикальность этих методов не всегда возможна, а локализация АВМ в функционально значимых зонах является противопоказанием к применению хирургических методов лечения. Изложенные факты явились причиной поиска других методов лечения. Таким методом лечения стала дистанционная лучевая терапия. Первая попытка применения рентгенотерапии АВМ была безуспешно предпринята в 1921 г. [14]. Первые положительные результаты дистанционной лучевой терапии были получены в 1965 г. [9]. В последнее время большое значение придается адронной лучевой терапии. Протонная терапия является вариантом этого метода и используется для стереотаксической

радиохирургии. Начало этому методу положили ученые США и СССР более 40 лет тому назад в связи с развитием ядерных исследований и строительством циклотронов и синхротронов. В отличие от фотонного облучения существенным преимуществом терапии заряженными частицами является наличие пика Брэгга в конце их пробега, образующегося вследствие их торможения, что обеспечивает резкое возрастание поглощенной энергии в тканях. Благодаря этой особенности достигаются селективность лучевого воздействия, резкий градиент дозы за пределами мишени. В 1975 г. в ЦНИРРИ было создано отделение протонной терапии. Его основателем и бессменным руководителем в течение четверти века был профессор Б.А. Коннов, благодаря которому этот метод лучевого лечения стал одним из ведущих высокотехнологичных направлений деятельности института. При его непосредственном участии осуществлялось также строительство клинической части комплекса на базе синхроциклотрона Петербургского института ядерной физики им. Б.П. Константинова РАН в Гатчине.

Основным направлением научной и практической деятельности отделения является расширение возможностей применения стереотаксической радиохирургии и радиотерапии больных с небольшими патологическими образованиями головного мозга.

## Материал и методы

В период с 1978-го по 2007 г. ПСТ выполнена у 324 больных АВМ, при этом количество сеансов протонной стереотаксической терапии составило 492, из них 144 сеанса были повторными. Лечение проводилось на синхроциклотроне Петербургского института ядерной физики им. Б.П. Константинова РАН в г. Гатчина. Облучение было однократным методом “напролет”. Для обеспечения стереотаксического облучения был разработан комплекс оборудования, позволяющий осуществлять стереотаксическую предлучевую подготовку и прецизионную центрацию пучка излучения точно в зоне мишени. В процессе подготовки больных к ПСТ проводилась ангиография в стереотаксических условиях с целью определения зоны облучения, которую маркировали путем внедрения металлических меток в кости свода черепа слева и справа. По совмещенным маркерам и рентгенограмметрическим расчетам центрировали

пучок протонов. Продолжительность укладки больного и процедуры облучения занимали 30–40 мин. Параметры пучка: энергия – 1000 МэВ, размеры – 6,0 × 6,0 и 10,0 × 10,0 мм, градиент падения дозы – 20–15% на 1 мм в области высоких изодоз (до 50% глубинной изодозы). Поглощенные дозы варьировали от 40 до 80 Грей (Гр). В ряде случаев для адекватного охвата объема АВМ применялись методы стыковки полей. В настоящей работе проанализированы результаты лечения 184 больных, пролеченных с 1978-го по 199 г. Средний возраст составил  $34 \pm 3,3$  года (от 7 до 56 лет). Большинство больных (72%) были в возрасте до 30 лет. Заболевание манифестировало кровоизлиянием у 163 (88,6%) пациентов; мужчин было 105 (57%), женщин – 79 (43%). Средние показатели объема АВМ равнялись  $5,24 \pm 0,54$  см<sup>3</sup> (от 0,2 до 45,9 см<sup>3</sup>). Во всех случаях это были пациенты, у которых применение хирургических методов лечения было сопряжено с высоким риском осложнений, а порой, и вовсе невозможно. В сроки наблюдения от 1 до 4 и более лет излечение отмечено у 90 (49%) больных, у 41 (22,3%) пациента эффект отсутствовал, частичный эффект отмечен у 37 (20,1%) человек. Не прослежены 7 (3,8%) пациентов, 5 (2,7%) умерли от повторного кровоизлияния, 2 (1,1%) – от сопутствующей патологии. Причем у этих 2 пациентов было отмечено частичное тромбирование АВМ. В поздние сроки – 5 лет и более – у ряда больных на МРТ выявлялись кисты небольшого размера в зонах облучения. При этом усугубления неврологической симптоматики у этих пациентов не отмечалось. Напротив, присутствовало уменьшение проявлений ранее имевшегося неврологического дефицита в целом по группе в 48% наблюдений. Кисты после радиохирургических вмешательств описаны и в зарубежных публикациях [6, 8]. Ниже приводятся данные о характеристике и числе больных, леченных в нашем центре с применением узкого протонного пучка в период с 1975-го по 2007 г. (табл.).

С целью расширения терапевтических возможностей, кроме лечения узким протонным пучком, в 1997 г. на базе ЦНИРРИ путем модернизации отечественного линейного ускорителя электронов (ЛУЭ) ЛУЭР 20 была введена в эксплуатацию установка для фотонной стереотаксической лучевой терапии. Руководителем данного проекта и непосредственным участником был вышеназванный выдающийся врач-радиолог, профессор Б.А. Коннов. Это

**Таблица 1.** Характеристика пациентов, прошедших протонное облучение

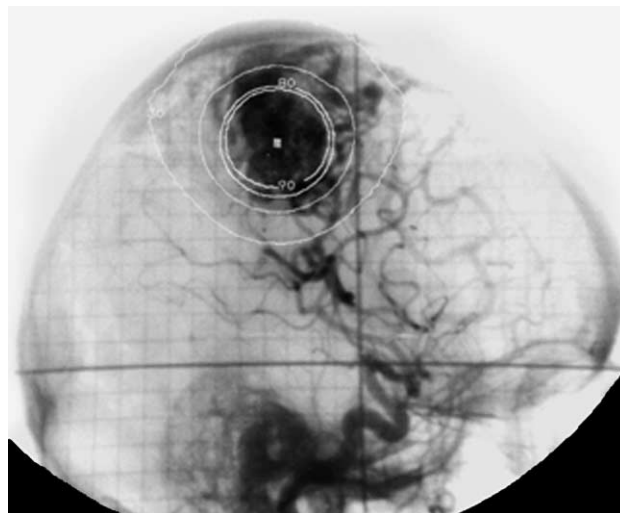
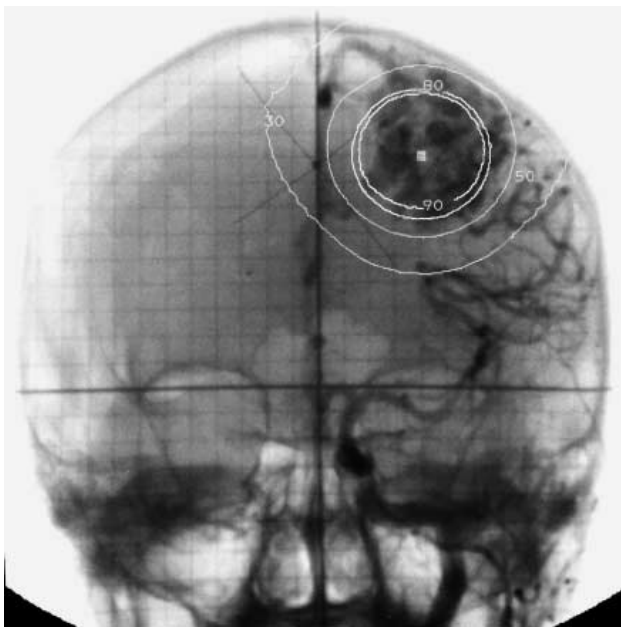
Нозологические формы	Число больных	Максимальная очаговая доза, Гр
Рак молочной железы	186	90–150
Рак предстательной железы	120	90–150
Офтальмопатия	29 (1)*	80–120
Диабетическая ретинопатия	25	80–120
Аденомы гипофиза:		
болезнь Иценко – Кушинга	108 (1)*	
пролактинома	116	80–120
соматотропинома	205(3)*	
гормонально-неактивная	35	
Мальформации головного мозга:		
артериовенозные	492 (144)*	40–80
артериальные	6	
эпилепсия	5	

\* Повторная протонная терапия.

был единственный на территории СНГ отечественный ускоритель для стереотаксической терапии. Способ облучения на данной установке и его техническая разработка защищены патентом на изобретение № 2104595 от 10.02.1998 г. Ускоритель был оснащен специальными вольфрамовыми коллиматорами от 3,5 до 20 мм в диаметре. Это позволяло лечить пациентов с патологическими внутричерепными образованиями размером до 5 см в диаметре. По дозному распределению и градиенту падающей дозы возможности ускорителя несколько уступали протонному пучку. В 2005 г. нам удалось перенести принципы этой методики на серийный ЛУЭ фирмы Philips SL 75-5. Это позволило доказать возможность стереотаксической терапии на современных серийных ЛУЭ при соблюдении соответствующих технических требований и наличии системы, обеспечивающей стереотаксическую подготовку. ЛСТ на этих аппаратах проводилась на специальной подставке для головы в индивидуальной фиксирующей маске. Принципы подготовки больных к ФСТ были те же. Отличие заключалось в том, что маркеры внедрялись не в кости свода черепа, а в толщу фиксирующей маски. При этом точность укладки не превышала  $\pm 1$  мм.

В нашем центре в период с 1997-го по 2007 г. проведена фотонная стереотаксическая терапия (ФСТ) у 92 больных АВМ. Дважды ФСТ была выполнена у 15 пациентов. Еще 3 больным на остаток клубка, объем которого не превышал  $1,5 \text{ см}^3$ , после успешной ФСТ была проведена ПСТ. Из 15 больных повторная ФСТ осуществлена у 6 пациентов вслед-

ствие отсутствия эффекта лечения не ранее чем через 2 года, на остаток клубка – у 4, как продолжение лучевого лечения на смежный фрагмент АВМ – у 5 больных. Среди этих 92 пациентов женщин было 42 (45,7%), мужчин – 54 (54,3%). Возраст больных варьировал от 9 до 63 лет (средний возраст –  $30 \pm 1,1$  года). По локализации АВМ больные были классифицированы следующим образом: в левом полушарии выявлены 47 (51,1%) АВМ, в правом – 41 (44,6%), центрально – 4 (4,3%). У 67 (73%) больных АВМ располагались в глубинных отделах головного мозга. Самым частым и грозным проявлением у больных АВМ являются кровоизлияния с соответствующей очаговой и общемозговой неврологической симптоматикой. Среди 92 больных у 61 (66,3%) были отмечены кровоизлияния, причем у 21 (22,8%), они были множественные. Вторым по частоте проявлений АВМ является эпилептический синдром разной степени выраженности. В нашей группе больных эписиндром отмечался у 44 (47,8%) больных, у 13 (14,1%) – в сочетании с перенесенными кровоизлияниями. Предшествующее хирургическое лечение, чаще всего эмболизация АВМ, было проведено у 29 (31%) пациентов, многократное – у 10 (10,9%). До 1997 г. в нашем институте стереотаксическое лучевое лечение внутричерепных патологических образований проводилось только на протонном медицинском комплексе, на синхроциклотроне ПИЯФ им Б.П. Константинова, ограничивающем показания для ПСТ в связи с размерами протонного пучка: 6 x 6 мм; 10 x 10мм. ПСТ до ФСТ была проведена у 28 (30,4%) больных, у 12 (13%) из них –

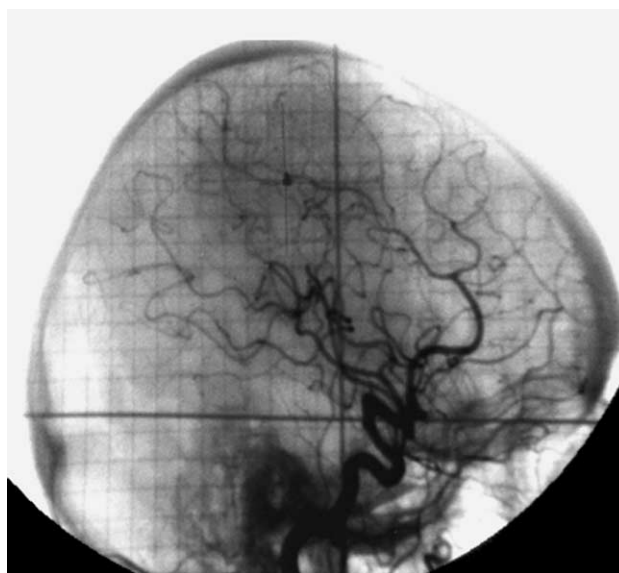


*Рис. 1. Пациентка К., 32 года. АВМ левой теменной доли с наложением изодоз.*

неоднократно. Размеры клубка АВМ варьировали от 0,25 до 79 см<sup>3</sup>, средние значения — 13,4 ± 1,4 см<sup>3</sup>. Больных, у которых объем клубка превышал его средние значения, было 29 (31,6%), меньше его средних значений — 63 (68,4%). Поглощенные разовые очаговые дозы (РОД) составляли от 3,0 до 12 Гр, средние его значения — 5,7 ± 2,3 Гр. Суммарные очаговые дозы (СОД) варьировали от 25 до 54 Гр, с соответствующими средними значениями 37,7 ± 10,4 Гр. При выборе РОД и СОД учитывались ограничения, связанные с прилежащими функционально значимыми зонами (ФЗЗ) головного мозга, которые отмечены были у 66 (60,3%) больных. По краю АВМ с прилежащими ФЗЗ, как правило, проходила 50%-ная глубинная изодозная кривая, в остальных случаях мы стремились к охвату клубка 70–90% изодозной кривой. Более 2 лет прослежено 55 пациентов. Результаты лечения оценивались по данным церебральной ангиографии, магнитно-резонансной и компьютерной рентгеновской томографии, включая режим ангиографии. Однако корректным окончательным подтверждением результатов лечения является церебральная ангиография. Излечение отмечено у 11 (20%) из 55 больных. Уменьшение объема более чем на 75% документировано у 7 (13%) пациентов, уменьшение объема АВМ на 50% — у 6 (91%), перестройка структуры клубка или уменьшение объема на 25% — у 19 (34,5%) пациентов. Таким образом, у 43 (78,2%) из 55 больных, прослеженных более

2 лет, со средними размерами объема клубка АВМ 13,4 ± 1,4 см<sup>3</sup>, как правило, после малоэффективного хирургического лечения с локализацией АВМ в 60,3% наблюдений в глубинных отделах головного мозга, отмечен объективный положительный эффект результатов ФСТ. Следует отметить, что из числа больных, излеченных и с уменьшением объема АВМ на 50–75%, у 17 пациентов СОД и РОД варьировали от 42 до 54 Гр и 6–9 Гр соответственно. Ниже демонстрируются ангиограммы пациентки до и через 3 года после ФСТ с наложением дозных полей. Надо отметить, что объем АВМ у этой больной равнялся 36,4 см<sup>3</sup>, РОД — 9 Гр, СОД — 54 Гр, от хирургических методов лечения она отказалась (рис. 1, 2).

Проблемы выбора оптимальных РОД и СОД дискутируются по литературным данным, и, очевидно, чем больше объем АВМ, тем ниже показатель излечения пациентов [7, 11]. Этой категории больных нередко показано повторное лучевое воздействие [10]. Среди наших пациентов через 5 мес после ФСТ у одного больного, 23 года, вследствие кровоизлияния произошел летальный исход. Объем АВМ у этого больного составлял 21,1 см<sup>3</sup>, РОД — 9 Гр, СОД — 54 Гр. У больного ФСТ предшествовало кровоизлияние в головной мозг в анамнезе и имелся эпилептический синдром с большими судорожными приступами. Еще у 6 пациентов в сроки 3–4 года после ФСТ отмечено кровоизлияние в головной мозг, и у одного больного — усугубление ранее



*Рис. 2. Ангиограммы той же пациентки через 3 года после ФСТ.*

имеющегося неврологического дефицита. Таким образом, осложнения отмечены у 7 (12,7%) из 55 больных, прослеженных более 2 лет после ФСТ. Кровоизлияния после лучевых методов воздействия встречаются с частотой до 12% [15]. Следует отметить, что 2 пациентки в сроки 1,5 года после ФСТ родили здоровых детей. Беременность протекала без осложнений, родоразрешение было осуществлено через хирургическое пособие – кесарево сечение, без осложнений для рожениц и новорожденных.

### Обсуждение

Ни один метод не гарантирует 100%-го излечения больных АВМ. Однако в случаях их глубинного расположения, занимающих значительные относительно объемы в ткани головного мозга радиохирurgia и прецизионная радиотерапия являются альтернативным и адекватным способами лечения. При этих методах лечения эффект реализуется в течение 2–4 лет. За это время происходит постепенное тромбирование патологических сосудов. Характеристика пациентов, пролеченных с помощью ПСТ до 1997 г., сравнима с пациентами, пролеченными ФСТ. В то время ПСТ проводилась всем пациентам, не подлежащим хирургическому лечению, включая больных со значительными объемами АВМ. В таких случаях придерживались тактики неоднократного

последовательного облучения, стремясь охватить более адекватно объем мишени, применяя варианты облучения нескольких зон АВМ. Сроки излечения зависят от поглощенной дозы ионизирующего излучения. Эти данные были опубликованы в ранних работах нашего отделения. Так, в работе Н.Н. Ялыныч и соавт. (1988) сравнивались 2 группы пациентов после ПСТ с различными средними поглощенными дозами (СПД) в облученном объеме АВМ. В 1-й группе СПД составляла  $33,6 \pm 0,7$  Гр, во 2-й –  $47,6 \pm 1$  Гр. Объемы АВМ были большими, но близкими по значениям –  $23,8 \pm 2,1$  и  $22,0 \pm 0,5$  см<sup>3</sup>. Положительный эффект в сроки наблюдения до 4 лет после ПСТ был отмечен соответственно у 61 и 83% больных. Авторы отметили зависимость от объема АВМ, включенного в эффективное дозное поле: положительный эффект в 68% случаев отмечался при подведении в максимум дозного поля примерно 40 Гр в объеме 30% клубка АВМ. Отмечено также, что при лечении АВМ больших размеров оценивать результаты лечения и принимать решение о проведении повторной ПСТ следует через 3–4 года [4]. При предварительном анализе результатов лечения больных на ЛУЭ также отмечены лучшие результаты при объемах АВМ меньше его средних значений в группе с подведением поглощенных доз в 42–54 Гр за 6–7 фракций. Однако не всегда можно подвести эффективную поглощенную дозу. При современных технических возмож-

ностях лучевых установок это решаемая задача, но даже при конформных методах прецизионной лучевой терапии с применением модуляции интенсивности дозы всегда будут ограничения, связанные с риском повреждения мозговой ткани между петлями клубка АВМ и в прилегающих зонах [5, 13]. Современное развитие микрохирургической техники позволяет проводить операции высочайшей степени сложности. При сравнении с радиохирургическими методами лечения отмечено большее количество осложнений, связанных с неврологическими дефицитами. В то же время при радиохирургических методах лечения наблюдается большее количество кровоизлияний [12]. Таким образом, лучевые методы лечения по-прежнему развиваются параллельно хирургическим. Каждый метод имеет свои преимущества, однако всегда будут проблемы связанные с локализацией АВМ в жизненно важных структурах головного мозга. В этих случаях методом выбора будут различные варианты лучевого воздействия.

### Выводы

1. Протонная радиохирургия и фотонная радиотерапия являются безопасными и эффективными методами лечения неоперабельных пациентов с АВМ.

2. Результаты лечения зависят от поглощенных доз в объеме АВМ: при однократной ПСТ методом “напролет” они должны составлять в изоцентре 40–60 Гр, при фракционированной ФСТ лучшие результаты отмечены при подведении 42–54 Гр за 6–7 фракций.

3. Лучевые методы лечения являются альтернативными хирургическим, а порой — единственными методами лечения данной категории больных.

### Список литературы

1. Зубков Ю.Н., Иванова Н.Е., Мацко Д.Ю. Комплексное лечение АВМ головного мозга: Методические рекомендации. Л.: Изд. ЛНХИ, 1990. 14 с.
2. Коннов Б.А. и др. Протонная стереотаксическая терапия артериовенозных мальформаций // Мед. радиология. 1993. № 10. С. 4–7.

3. Коннов Б.А. Использование пучка протонов с энергией 1000 МэВ для лучевой терапии: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Л., 1982. 28 с.
4. Ялынич Н.Н., Коннов Б.А., Мельников Л.Ф. Протонная стереотаксическая терапия артериовенозных аневризм головного мозга // Мед. радиология. 1988. № 6. С. 52–55.
5. Clark B., McKenzie M., Robar J. et al. Does intensity modulation improve healthy tissue sparing in stereotactic radiosurgery of complex arteriovenous malformations? // Neurosurgery. 2007. V. 60. N 6. P. 1005–1014.
6. Izawa M., Chernov M., Hayashi M. et al. Management and prognosis of cysts developed on long-term follow-up after Gamma Knife radiosurgery for intracranial arteriovenous malformations // Surg. Neurol. 2007. V. 68. N 4. P. 400–406.
7. Jones J., Jang S., Getch C.C. et al. Advances in the radiosurgical treatment of large inoperable arteriovenous malformations // Neurosurg. Focus. 2007. V. 23. N 6. E7.
8. Karlsson B., Jokura H., Yamamoto M. et al. Is repeated radiosurgery an alternative to staged radiosurgery for very large brain arteriovenous malformations? // Phys. Med. Biol. 2007. V. 52. N 18. P. 5667–5682.
9. Kjellberg R.N., Hanamura T., Davis K.R. et al. Bragg peak proton beam therapy for arteriovenous malformations of the brain // N. Engl. J. Med. 1983. V. 309. N 5. P. 269–279.
10. Liscak R., Vladyka V., Simonov EG. et al. Arteriovenous malformations after Leksell gamma knife radiosurgery: rate of obliteration and complications // Surg. Neurol. 2007. V. 67. N 5. P. 487–491.
11. Moreno-Jimenez S., Celis M.A., Lleraga-Gutiérrez J.M. et al. Intracranial arteriovenous malformations treated with linear accelerator-based conformal radiosurgery: clinical outcome and prediction of obliteration // J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2007. V. 68. N 4. P. 999–1003.
12. Nataf F., Schlienger M., Bayram M. et al. Microsurgery or radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations? A study of two paired series // Neurosurgery. 2007. V. 61. N 1. P. 39–49.
13. Qi X.S., Schultz C.J., Li X.A. Possible fractionated regimens for image-guided intensity-modulated radiation therapy of large arteriovenous malformations // Med. Dosim. 2007. V. 32. N 3. P. 172–180.
14. Steiner L., Backlund E.O., Greits T. et al. Radiosurgery in intracranial arteriovenous malformations. II. A follow-up study // Neurological surgery: With emphasis on non-invasive methods of diagnosis and treatment: Proc. Sixth Intern. Congr. Neurol. Surg. Amsterdam: Excerpta Medica, 1978. P. 168–180.
15. Zabel-du Bois A., Milker-Zabel S., Huber P. et al. Risk of hemorrhage and obliteration rates of LINAC-based radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations treated after prior partial embolization // J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2007. V. 68. N 4. P. 999–1003.