

Anna Mucha-Matecka, Bogdan Gliński,  
Monika Wójtowicz, Krzysztof Matecki

Klinika Radioterapii, Centrum Onkologii-  
Instytut im. Marii Skłodowskiej- Curie  
Oddział w Krakowie  
Kierownik Kliniki:  
Prof. dr hab. med. Bogdan Gliński

Address for correspondence/  
Adres do korespondencji:  
Bogdan Gliński  
Klinika Nowotworów Głowy i Szyi,  
Centrum Onkologii-Instytut im. Marii  
Skłodowskiej-Curie Oddział w Krakowie  
ul. Garncarska 11, 31-115 Kraków  
Tel: 12 423 10 49  
Fax: (12) 426 97 50  
e-mail: b.glinski@wp.pl

Received: 20.02.2013  
Accepted: 22.03.2013  
Published: 28.06.2013

## STATISTIC STATYSTYKA

Word count Liczba słów	2721/2334
Tables Tabele	0
Figures Ryciny	0
References Piśmiennictwo	37

## Stereotactic radiosurgery for intracranial arteriovenous malformations

### Radiochirurgia stereotaktyczna śródczaszko- wych malformacji tętniczo-żylnych

Review article/Artykuł poglądowy

#### Summary

Within the last decades stereotactic radiosurgery has become popular as non-invasive treatment of intracranial arteriovenous malformations. Radiosurgery successfully obliterates carefully selected arteriovenous malformations (superficially seated in the brain, with a nidus having a diameter less than 3 cm and/or volume not exceeded 10 cu cm) with a high therapeutic efficacy and low complications rate. This review will highlight arteriovenous malformations radiosurgery indications, and results.

**Key words:** stereotactic radiosurgery, arteriovenous malformations

#### Streszczenie

W ciągu ostatniej dekady radiochirurgia stereotaktyczna stała się jedną z częściej stosowanych metod nieinwazyjnego leczenia śródczaszkowych malformacji tętniczo-żylnych. Przy właściwych wskazaniach i prawidłowej realizacji procedury cechuje się ona wysoką skutecznością i niską toksycznością. Najlepsze wyniki dotyczą malformacji umiejscowionych powierzchownie, o średnicy nie przekraczającej 3 cm i/lub objętości poniżej 10 cm<sup>3</sup>. Przedstawiono dane literaturowe ukazujące wyniki radiochirurgii w świetle wskazań obowiązujących w różnych ośrodkach stosujących tę procedurę.

**Słowa kluczowe:** radiochirurgia stereotaktyczna, malformacje tętniczo-żyłne

## INTRODUCTION

Recent technical progress in scope of equipment allowing application of increasingly efficient and safe techniques of irradiation made radiotherapy one of the most dynamically developing fields of modern medicine. Stereotactic radiotherapy is a good example. The technique uses a large number of beams, frequently non-coplanar, intersecting with a millimetre precision in a pre-determined area, leading to a high dose of radiation in a pathological lesion, with simultaneous protection of surrounding healthy tissues. A special form of the therapy is a single exposure stereotactic radiosurgery (SRS) allowing administration of a high dose, significantly different from doses routinely used in radiotherapy [1]. Complex anatomical conditions, close neighbourhood of important structures, make SRS applicable in therapy of intercranial lesions, of both neoplastic and other aetiology [2, 3]. In that latter group of pathologies, one on classical indications for SRS are arteriovenous malformations (AVM) [4].

AVM are congenital lesions consisting in a pathological connection between an artery and a vein, without a capillary network, leading to arteriovenous shunt. Their incidence rates are estimated at 10/100 000, with detectability level of under 10% [5].

Abnormal arterial and venous vessels in a tangle (referred to as *arteriovenous malformation nidus*) are connected with fistula(s). A direct connection between arterial and venous vessels causes that the pressure gradient between them is very high, and in case of thinning of the arterial/venous wall it may lead to a rupture and haemorrhage. The risk of bleeding is estimated at 2 to 4%, but becomes significantly increased if a previous extravasation had already occurred [6, 7].

A decision regarding choice of an optimum management of AVM (observation, micro-surgery, embolization, SRS) is usually arbitrary and should be made in a multidisciplinary team, according to IRSA (*International RadioSurgery Association*) recommendations [8].

Qualifying for the procedure neurosurgeons use a 6-grade Spetzler-Martin grading system (SM) developed over 20 years ago. The system determines the risk of complications associated with AVM resection, depending on three characteristic parameters: size, location within the cerebrum and vascularisation (venous drainage). Without getting into details of the system, its extremes are defined as follows: 1<sup>st</sup> grade AVM is a small lesion (less than 3 cm), located in a safe distance from important cortical centres, with a superficial venous drainage, qualified for a surgery; and in the 5th grade diameters of the lesion is over 6 cm, venous drainage is deep, intra- or peri-surgical mortality rate is 80- 100% [9]. 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> grade AVMs may be treated surgically; and in part of cases disqualified for neurosurgery, mostly because of their position, according to Coffey et al. SRS may be considered an alternative procedure [10].

## WSTĘP

Postęp techniczny ostatnich lat w zakresie aparatury umożliwiający stosowanie coraz skuteczniejszych i bezpieczniejszych technik napromieniania sprawił, że radio-terapia jest jedną z najbardziej dynamicznie rozwijających się dziedzin współczesnej medycyny. Dobrym przykładem jest radioterapia stereotaktyczna wykorzystująca dużą liczbę wiązek promieniowania, często niekoplanarnych, przecinających się z milimetrową precyzją w zaplanowanym obszarze co skutkuje uzyskaniem wysokiej dawki w obrębie zmian chorobowych przy jednoczesnej ochronie otaczających tkanek zdrowych. Szczególną formą tej terapii jest jednorazowa ekspozycja (Radiochirurgia Stereotaktyczna - RCHS) pozwalająca na podanie wysokiej dawki, znacznie odbiegającej od rutynowo stosowanych w radioterapii [1]. Złożone warunki anatomiczne, bliskie sąsiedztwo ważnych życiowo struktur sprawiają, że RSCH znajduje zastosowanie w leczeniu zmian śródczaszkowych zarówno nowotworowych jak i o innej etiologii [2, 3]. W drugiej grupie schorzeń, jednym z klasycznych wskazań do RCHS są malformacje tętniczo-żylne (MTŻ) [4].

MTŻ są wrodzonymi zmianami polegającymi na patologicznym połączeniu pomiędzy tętnicą a żyłą z pominięciem sieci kapilarnej i prowadzącym w efekcie do przecieku tętniczo-żylnego. Częstość ich występowania określa się na około 10/100 000, przy wykrywalności nie przekraczającej 10% [5].

Nieprawidłowe naczynia tętnicze i żyłne w kłębku (gnieździe - często określanym jako *arteriovenous malformattion nidus*) są połączone przetoką/przetokami. Bezpośrednie połączenie naczyń tętniczych i żylnych sprawia, że gradient ciśnienia między nimi jest bardzo wysoki i w przypadku ścięnięcia ściany żyły/żył może doprowadzić do jej/ich pęknięcia skutkującego krwotokiem. Ryzyko wystąpienia krwotoku szacowane jest na 2 do 4%, ale zwiększa się bardzo wyraźnie w przypadku, gdy wynaczynienie już miało miejsce [6, 7].

Decyzja dotycząca wyboru optymalnego sposobu postępowania z MTŻ (obserwacja chorego, mikrochirurgia, embolizacja, RCHS) z reguły ma charakter arbitralny i powinna być podejmowana w zespole wielodyscyplinarnym zgodnie z rekomendacjami IRSA- *International RadioSurgery Association* [8].

Neurochirurgzy w kwalifikacji do zabiegu wykorzystują opracowaną ponad 20 lat temu sześciostopniową klasyfikację Spetzlera-Martina (SM). Określa ona ryzyko powikłań związanych z resekcją MTŻ w zależności od trzech charakteryzujących ją parametrów: wielkości, umiejscowienia w mózgowiu oraz sposobu unaczynienia (drenaż żylny). Nie wchodząc w jej szczegóły, na skrajnych biegunach: w I° MTŻ jest małą zmianą (poniżej 3 cm), umiejscowioną w bezpiecznej odległości od ważnych życiowo ośrodków korowych z powierzchownym drenażem żylnym, kwalifikującą się do zabiegu, w V° średnica przekracza 6 cm, drenaż żylny jest głęboki, śmiertelność operacyjna i/lub okołoperacyjna wynosi 80-100% [9]. MTŻ w I i II stopniu mogą być leczone chi-

In 2008 authors from the Mayo Clinic and University of Pittsburgh Medical Center, based on their own results of SRS performed using the GammaKnife® technique, developed a therapeutic index for AVM, so called RBAS - *radiosurgery based arteriovenous malformation score*. The score takes into account patient's age, volume of the lesion and its location.  $RBAS = 0.1 \times \text{volume (cm}^3) + 0.02 \times \text{age (years)} + 0.5 \times \text{location of the AVM (thalamus, brain stem, basal ganglia = 1, other location = 0)}$ . Practical implications of the index are significant. For the RBAS score  $\leq 1$  the ratio of successful obliterations ranges from 70% to 90%, compared to 32% - 46% for the RBAS score over 2. Majority of radiotherapeutic centres qualify patients with AVM below 3 cm in diameter for SRS [11,12].

Purpose of the paper is to present efficacy of SRS in therapy of intracranial AVMs in the most common clinical situations based on current literature reports.

### I. AVMs, diameter of up to 3 cm in peripheral localisation (grade I and II acc. to SM)

AVM I, II constitute a classical indication for SRS. In the Liscák et al. series of 195 patients, the obliteration ratio (evaluated based on the angiographic examination) was 74%. A year follow-up indicated bleeding from the lesion in 2.1% of treated patients, and neurological deficits developed in 2.7% of irradiated patients [13].

The Pittsburgh team presented results regarding 217 patients, including 34 with the grade I and 183 with the grade II. Median diameter of lesions was 19 mm, median volume of irradiated target was 2.3 cm<sup>3</sup>, median dose at target was 22 Gy with extreme values of 15 and 27 Gy. During the follow-up (median; 64 months), haemorrhage occurred in 20 patients, including fatal in 6 cases. Obliteration ratios (evaluated based on the angiographic examination) three, four, five and ten years after the SRS were 58%, 87%, 90% and 93%, respectively. The authors demonstrated that independent factors conditioning a successful obliteration were: AVM size and dose value at target. For the AVM diameter  $< 2$  cm obliteration ratios after 3, 4 and 5 years were: 54%, 84% and 87%, respectively, compared to 30%, 64% and 67% for the diameter  $> 2$  cm. For doses  $< 20$  Gy and  $> 20$  Gy the respective ratios were: 53%, 81% and 84%, and 35%, 67% and 70%. The risk of the procedure-associated haemorrhage was 2.3% per year, and the highest risk was observed in the first year of follow-up (3,7%). Patients with AVM accompanied by aneurysm were at particular risk of haemorrhage. In those cases the risk was 11%. A transient neurological deficit was observed in 2.3% of treated patients [14].

urgicznie, w części przypadków zdyskwalifikowanych od neurochirurgii głównie z powodu na ich umiejscowienie, zgodnie z opinią Coffeya i wsp. RCHS może być alternatywnym sposobem postępowania [10].

W 2008 roku autorzy z Kliniki Mayo i Uniwersytetu w Pittsburgu (University of Pittsburgh Medical Center) opierając się na wynikach własnych RCHS prowadzonej techniką GammaKnife® opracowali indeks terapeutyczny dla MTŻ tzw. RBAS - *radiosurgery based arteriovenous malformation score*. Uwzględnia on wiek chorych, objętość zmiany oraz jej umiejscowienie.  $RBAS = 0,1 \times \text{objętość w cm}^3 + 0,02 \times \text{wiek w latach} + 0,5 \times \text{umiejscowienie MTŻ (wzgórze, pień mózgu, jądra podstawy = 1, inne umiejscowienie = 0)}$ . Implikacje praktyczne tego indeksu są istotne. Dla wartości  $RBAS < 1$  odsetek udanych obliteracji waha się w granicach od 70% do 90% w porównaniu do 32% - 46% dla  $RBAS$  wynoszącego powyżej 2. W większości ośrodków radioterapeutycznych do RCHS z reguły kwalifikowani są chorzy z MTŻ o średnicy do 3 cm [11,12].

Celem pracy jest przedstawienie na podstawie aktualnych danych literaturowych skuteczności RCHS w leczeniu MTŻ śródczaszkowych w najczęściej spotykanych sytuacjach klinicznych.

### I. MTŻ o średnicy do 3 cm w lokalizacji obwodowej (wg SM I°, II°)

MTŻ I, II są klasycznym wskazaniem do RCHS. W serii Liscáka i wsp. obejmującej 195 chorych odsetek obliteracji (oceniony na podstawie badania angiograficznego) wyniósł 74%. W ciągu rocznej obserwacji krwawienie ze zmiany obserwowano u 2,1% leczonych a deficyty neurologiczne wystąpiły u 2,7% napromienianych [13].

Ekipa z Pittsburgha przedstawiła wyniki dotyczące 217 chorych, w tym 34 z I° i 183 z II°. Mediana średnicy zmian wynosiła 19 mm, mediana objętości targetu napromienianego 2,3 cm<sup>3</sup>, mediana dawki w targecie 22 Gy przy wartościach skrajnych wynoszących 15 i 27 Gy. W toku obserwacji (mediana; 64 miesiące), u 20 chorych wystąpił krwotok, w tym u 6 ze skutkiem śmiertelnym. Odsetki obliteracji (ocenione na podstawie badania angiograficznego) po upływie trzech, czterech, pięciu i dziesięciu lat po RCHS wyniosły odpowiednio 58%, 87%, 90% i 93%. Autorzy wykazali, że niezależnymi czynnikami warunkującymi udaną obliterację były rozmiary MTŻ oraz wysokość dawki w targecie. Przy średnicy MTŻ  $< 2$  cm odsetki obliteracji po 3, 4 i 5 latach wyniosły odpowiednio 54%, 84% i 87% w porównaniu do 30%, 64% i 67% dla średnicy  $> 2$  cm. Z kolei dla dawek  $< 20$  Gy i  $> 20$  Gy odpowiednie odsetki wyniosły 53%, 81% i 84% oraz 35%, 67% i 70%. Ryzyko krwotoku związanego z procedurą wyniosło 2,3% na rok, przy czym najwyższe było w pierwszym roku obserwacji (3,7%). Szczególnie narażeni na krwawienie byli chorzy u których MTŻ towarzyszył tętniak. W tych przypadkach ryzyko wyniosło 11%. Przejściowy deficyt neurologiczny obserwowano u 2,3% leczonych [14].

In the Flickinger et al. series, among 351 AVMs 112 were grade I and grade II cases. Median dose calculated in the 50% isodose was 20 Gy. During a 7-year follow-up a full angiographic control was demonstrated in 73% of patients subjected to SRS. The highest ratio of obliteration - 88% - was achieved for the dose of 23 Gy, and for doses ranging between 20 and 22 Gy or over 23 Gy the obtained results were inferior. Three-times lower efficacy of SRS was demonstrated for patients previously subjected to embolization/embolizations [15].

In the material reported by Zabel et al., AVMs of the grade I and grade II were found in 57/111 patients. Median dose (80% isodose) was 18 Gy. During a 4-year follow-up, control of AVMs of the grade I and grade II was achieved in 71% of cases, compared to 51% for higher grade lesions. Obliteration ratios for AVMs of diameter < 3 cm and  $\geq 3$  cm were 72% and 63%, respectively. Complications in form of intensified neurological deficits were noted in 5% of treated patients [16].

According to pooled data from four French centres (Paris, Marseille, Nancy, Lille), based on material of 487 patients with AVMs grade I and grade II, the ratio of obliterations ranged between 57% and 77%, with neurological complications ranging from 3% to 7%. Based on results of the multivariate analysis the authors demonstrated that factors conditioning the highest obliteration ratio were: AVM volume below 4.2 cm<sup>3</sup>, a minimum dose at the 85% isodose  $\geq 16$  Gy, and use of monoisocentric techniques [4].

Very good results of SRS are reported by Lunsford et al. In 80 patients with a lesion diameter below 1 cm they achieved the cure ratio of 100%, and for AVMs size 1-4 cm the obliteration ratio was 85% [17].

In a very small group of 13 patients from the Oncology Centre in Krakow, Poland, at the median dose of 18.5 Gy a complete obliteration was achieved in 7 treated patients. That unsatisfactory result may be explained by the fact that in 8 patients embolization was performed before application of SRS. An unfavourable effect of previous embolization was clearly demonstrated by Kano et al. [18].

## II. AVMs, diameter of over 3 cm (grade III acc. to SM).

AVMs with a diameter over 3 cm constitute a challenge for both surgical methods (difficulties associated with a complete resection or embolization of the lesion without the risk of increased neurological deficits and/or haemorrhage), and for SRS. For the latter procedure the maximum recommended volume of AVM is 10 cm<sup>3</sup>, allowing administration of appropriately effective obliterating dose [19, 20].

Miyawaki et al. performed SRS (median dose 16 Gy calculated for the 80% isodose) in 37 patients with symptomatic AVMs diameter over 3 cm (median volume 11.4 cm<sup>3</sup>), achieving obliteration in 72% of the treated patients. The main predictive parameters proved to be: extensive-

W serii Flickingera i wsp. spośród 351 MTŻ, 112 stanowiły przypadki w I° i II°. Mediana dawki obliczonej w izodozie 50% wynosiła 20 Gy. W trakcie 7-letniej obserwacji pełną kontrolę angiograficzną wykazano u 73% poddanych RCHS. Najwyższy, wynoszący 88% odsetek obliteracji osiągnięto podając dawkę 23 Gy, natomiast gorsze wyniki uzyskano dla dawek w zakresie 20-22 Gy lub powyżej 23 Gy. Stwierdzono również trzykrotnie niższą skuteczność RCHS u chorych poddanych uprzednio zabiegowi/zabiegom embolizacji [15].

W materiale Zabela i wsp. MTŻ w I° i II° dotyczyły 57/111 chorych. Mediana dawki (izodoza 80%) wyniosła 18 Gy. W okresie czteroletniej obserwacji kontrolę MTŻ w I° i II° uzyskano w 71% w porównaniu do 51% dla zmian bardziej zaawansowanych. Odsetki obliteracji dla MTŻ o średnicy < 3 cm oraz  $\geq 3$  cm wyniosły odpowiednio 72% i 63%. Powikłania w postaci nasilenia deficytów neurologicznych odnotowano u 5% leczonych [16].

Według danych zbiorczych z czterech ośrodków francuskich (Paryż, Marsylia, Nancy, Lille) opartych o materiał 487 chorych z MTŻ I° i II° odsetek obliteracji wahał się od 57% do 77% przy powikłaniach neurologicznych od 3% do 7%. W oparciu o wyniki analizy wielocechowej, autorzy wykazali, że czynnikami warunkującymi najwyższy odsetek obliteracji były: objętość MTŻ nie przekraczająca 4,2 cm<sup>3</sup>, dawka minimalna w izodozie 85%  $\geq 16$  Gy oraz stosowanie technik monoizocentrycznych [4].

Bardzo dobre wyniki RCHS sygnalizują Lunsford i wsp. U 80 chorych ze zmianą o średnicy nie przekraczającej 1 cm uzyskali 100% wyleczeń, natomiast dla MTŻ o wymiarach 1-4 cm odsetek obliteracji wyniósł 85% [17].

W bardzo małej liczbowo grupie 13 chorych pochodzących z Centrum Onkologii w Krakowie, przy medianie dawki 18,5 Gy pełną obliterację uzyskano u 7 leczonych. Ten nienajlepszy wynik można tłumaczyć faktem, że u 8 pacjentów przed wdrożeniem RCHS stosowano zabiegi embolizacyjne. Niekorzystny wpływ embolizacji poprzedzających procedurę radiochirurgii wykazali jednoznacznie Kano i wsp. [18].

## II. MTŻ o średnicy powyżej 3 cm (wg SM $\geq$ III°)

MTŻ o średnicy przekraczającej 3 cm stanowią wyzwanie zarówno dla metod chirurgicznych (trudności w przeprowadzeniu całkowitej resekcji lub embolizacji zmiany bez ryzyka powiększenia deficytów neurologicznych i/lub krwotoku), jak również dla RCHS, dla której to procedury rekomenduje się maksymalną objętość MTŻ nie przekraczającą 10 cm<sup>3</sup>, pozwalającą na podanie odpowiednio wysokiej skutecznej dawki obliteracyjnej [19, 20].

Miyawaki i wsp. poddali RCHS (mediana dawki 16 Gy obliczona w izodozie 80%) 37 chorych z objawowymi MTŻ o średnicy powyżej 3 cm (mediana objętości;



ness of the lesion and value of the administered dose. Obliteration indexes for volume  $< 4 \text{ cm}^3$ ,  $> 4 \text{ cm}^3$  to  $14 \text{ cm}^3$ ,  $> 14 \text{ cm}^3$  were 89%, 67% and 40%, and for doses of up to 16 Gy and over 16 Gy: 46% and 80%, respectively. The risk of haemorrhage was 3.9% and ranged from 0 for the volume of up to  $8.3 \text{ cm}^3$ , 3.3% for values in the range of  $8.4 \text{ cm}^3$  -  $14 \text{ cm}^3$ , and 7.8% for larger volumes [21]. Similar conclusions regarding a correlation between SRS efficacy and dose value and volume of the lesion were presented by Engenhardt et al. Seventy two percent of obliteration for the dose  $> 18 \text{ Gy}$ , zero for the dose  $< 14 \text{ Gy}$ . Obliteration indexes for the volume of up to  $33.5 \text{ cm}^3$  and over  $113 \text{ cm}^3$  were 75% and 50%, respectively [22]. Similar results and conclusions regarding the discussed parameters were presented by Yamamoto et al., determining the threshold value of the dose at 16 Gy [23].

Pan et al. irradiated 76 patients with AVMs over 10 cm in diameter with the dose of 15-18 Gy (calculated for the 55-60% isodose). The obliteration index in the whole group was 15% and ranged from 77% for the  $10\text{-}15 \text{ cm}^3$  volume to 25% for the volume over  $15 \text{ cm}^3$ . Incidence rate of complications, in form of bleeding from the lesion, increased with increasing AVM volume (1.8% for the volume  $< 10 \text{ cm}^3$ , and 9.2% for the volume  $> 10 \text{ cm}^3$ ) [24].

A Sheffield team achieved 63% of obliterations in the material of 492 patients. Median AVM volume was  $15 \text{ cm}^3$ . Post-irradiation necrosis developed in 16% of the treated patients [25].

A high efficacy of SRS in therapy of AVMs in children is reported by Blamek et al. from the Oncology Centre in Gliwice, Poland. Using doses ranging from 16 to 20 Gy, with median volume of  $13.2 \text{ cm}^3$ , the predicted 5-year obliteration index was 83% [26].

### III. AVMs in deep cerebral structures

#### (basal ganglia, thalamus, brain stem)

Presence of vital and functionally significant centres in deep structures of the brain causes that a radical neurosurgical procedure with potential haemorrhagic complications is associated with very serious consequences. In those cases SRS is an alternative.

Kano et al. series involved 133 patients with AVMs (56 in the globus pallidus, 77 in the thalamus) classified as grade III (36%), grade IV (15%) and grade VI acc. to SM. The RBAS index (see Introduction)  $< 1$  and  $> 1.5$  was demonstrated in 17% and 41% of the treated patients, respectively. Median tangle diameter was  $2.7 \text{ cm}^3$ , dose values from 15 to 25 Gy. Obliteration indexes after 3, 4, 5, and 10 years were 47%, 60%, 67% and 72%, respectively. The multivariate analysis indicated that factors significantly influencing the obliteration index were: AVM volume  $< 6 \text{ cm}^3$ , RBAS  $< 1.5$  and localisation in the pale globe. Bleeding occurred in 11% of the treated patients. In 7 cases the bleeding was fatal. A transient intensification of neurological deficits was observed in

$11.4 \text{ cm}^3$ ), uzyskując obliterację u 72% leczonych. Głównymi parametrami predykcijnymi okazały się rozległość zmiany oraz wysokość zastosowanej dawki. Współczynniki obliteracji dla objętości  $< 4 \text{ cm}^3$ ,  $> 4 \text{ cm}^3$  do  $14 \text{ cm}^3$ ,  $> 14 \text{ cm}^3$  wyniosły 89%, 67% i 40% oraz dla dawek do 16 Gy i powyżej 16 Gy odpowiednio 46% i 80%. Ryzyko wystąpienia krwotoku wyniosło 3,9% i wahało się od 0 dla objętości do  $8,3 \text{ cm}^3$ , poprzez 3,3% dla wartości  $8,4 \text{ cm}^3$  -  $14 \text{ cm}^3$  do 7,8% dla objętości większych [21]. Podobne wnioski dotyczące zależności pomiędzy skutecznością RCHS a wysokością dawki i objętością zmiany przedstawili Engenhardt i wsp. Siedemdziesiąt dwa procent obliteracji dla dawki  $> 18 \text{ Gy}$ , zero dla dawki  $< 14 \text{ Gy}$ . Współczynniki obliteracji dla objętości do  $33,5 \text{ cm}^3$  oraz powyżej  $113 \text{ cm}^3$  wyniosły odpowiednio 75% i 50% [22]. Zbliżone wyniki i wnioski dotyczące opisanych parametrów przedstawili Yamamoto i wsp. określając wysokość progową dawki na 16 Gy [23].

Pan i wsp. napromieniowali dawką 15-18 Gy (obliczaną w izodozie 55-60%), 76 chorych z MTŻ o średnicy powyżej 10 cm. Współczynnik obliteracji w całej grupie wyniósł 15% i wahał się od 77% dla objętości  $10\text{-}15 \text{ cm}^3$  do 25% dla objętości powyżej  $15 \text{ cm}^3$ . Wraz ze wzrostem objętości MTŻ rosła częstość powikłań w postaci krwawienia ze zmiany (1,8% dla objętości  $< 10 \text{ cm}^3$ , przy 9,2% dla wartości  $> 10 \text{ cm}^3$ ) [24].

Grupa z Sheffield uzyskała 63% obliteracji w materiale 492 chorych. Mediana objętości MTŻ wyniosła  $15 \text{ cm}^3$ . U 16% leczonych wystąpiła martwica popromienna [25].

Na wysoką skuteczność RCHS w leczeniu MTŻ u dzieci wskazują Blamek i wsp. z Centrum Onkologii w Gliwicach. Stosując dawki w zakresie 16 do 20 Gy, przy medianie objętości wynoszącej  $13,2 \text{ cm}^3$ , pięcioletni prognozowany współczynnik obliteracji wyniósł 83% [26].

### III. MTŻ w głębokich strukturach mózgowia (jądra podstawy, wzgórze, pień mózgu)

Obecność ważnych życiowo i funkcjonalnie ośrodków w strukturach głębokich mózgu sprawia, że możliwości przeprowadzenia radykalnego zabiegu neurochirurgicznego z potencjalnym powikłaniem w postaci krwotoku wiążą się z bardzo poważnymi konsekwencjami. Alternatywnym sposobem postępowania jest w takich przypadkach RCHS.

Seria Kano i wsp. obejmowała 133 chorych z MTŻ (56 w gałce bladej, 77 we wzgórzu), w III° (36%), IV° (15%) i VI° wg SM. Indeks RBAS (vide wstęp)  $< 1$  oraz  $> 1,5$  stwierdzono u 17% i 41% poddanych procedurze. Mediana objętości gniazda wynosiła  $2,7 \text{ cm}^3$ , wysokości dawek od 15 do 25 Gy. Współczynniki obliteracji 3, 4, 5, i 10-letni wyniosły odpowiednio 47%, 60%, 67% i 72%. Analiza wielocechowa wskazała, że czynnikami istotnie wpływającymi na współczynnik obliteracji były objętość MTŻ  $< 6 \text{ cm}^3$ , RBAS  $< 1,5$  oraz lokalizacja w gałce bladej. U 11% leczonych wystąpiło krwawienie

13 patients (10%), hemiparesis in 4.5%. Among patients marked as lack of success, eighteen were qualified for re-SRS. Obliteration of AVM was achieved in half of them. Median time between the first and the repeated procedure was 45 months [27].

Another report of the Pittsburgh team was devoted to AVMs localised in the brain stem and in the medulla oblongata. The analysed group consisted of 67 patients (14 cases of the grade III acc. to SM, the remaining were grade IV), median AVM volume was 1.4 cm<sup>3</sup> (0.1 – 13.4), the dose calculated for the 70% isodose did not exceed 20 Gy. The multivariate analysis demonstrated that the only factor influencing efficacy of the therapy was the SM score. In the whole group the 3, 4 and 5-year obliteration indexes were 41%, 70% and 76%, respectively; and for the SM grade III they were 50%, 83% and 85%, respectively. Irreversible deterioration of the neurological condition was found in 10% of the treated patients [28].

Pollock et al. treated 56 patients (localisation: brain stem and thalamus). In 62% of them the SM grade III was diagnosed, in 38% SM grade IV. Over half of patients had an episode of bleeding in anamnesis. Median AVM volume was 3.8 cm<sup>3</sup>, median dose 18 Gy. The three- and four-year obliteration index was determined at 47% and 66% [29].

An impressive material of 516 patients was presented by the team of the National Centre for Stereotactic Radiosurgery in Sheffield (England). 356 AVMs were located in the thalamus and in subcortical nuclei, the remaining ones in the brain stem. Previous bleeding episodes were reported by 80% of patients – approximately 1/2 of them were subject to embolization. Median lesion volume was 2 cm<sup>3</sup>, the dose ranged between 17.5 and 25 Gy. The five-year obliteration index for AVMs in the brain stem was 53%, and for the other localisations – 69%. None of the lesions of volume over 8 cm<sup>3</sup> could not be successfully obliterated! In 17% of non-responders a repeated procedure was performed (interval of at least 5 years) with a positive outcome in 1/3 of cases. The highest efficacy with the lowest simultaneous toxicity was observed for AVMs volume of which did not exceed 4 cm<sup>3</sup> [30].

A five-year obliteration index of 65% was achieved by authors from Heidelberg, in material of 65 patients with AVMs in the thalamus and brain stem. Median dose was 18 Gy, median irradiated volume was 5.2 cm<sup>3</sup>, with a high scatter of extreme values: from 0.2 to 26.5 cm<sup>3</sup>. A relative annual risk of haemorrhage was determined at 3.9% two years and 2.7% three years after the procedure. The best results were achieved for AVMs with the diameter below 3 cm, at the administered dose of 18 – 20 Gy [31].

w 7 przypadkach skutkujące zgonem. Przejściowe nasilenie deficytów neurologicznych stwierdzono u 13 chorych (10%), niedowład połowiczy u 4,5% leczonych. Spośród chorych u których odnotowano niepowodzenie, osiemnastu zakwalifikowano do powtórnej RCHS, u połowy z nich uzyskując obliterację MTŻ. Mediana czasu pomiędzy pierwszym a drugim zabiegiem wyniosła 45 miesięcy [27].

Drugie doniesienie grupy z Pittsburgha poświęcono MTŻ zlokalizowanym w pniu mózgu i rdzeniu przedłużonym. Grupa objęta analizą składała się z 67 chorych (14 przypadków w III° wg SM, pozostałe IV°), mediana objętości MTŻ wynosiła 1,4 cm<sup>3</sup> (0,1 – 13,4), dawka obliczona w izodozie 70% nie przekraczała 20 Gy. Analiza wielocechowa wykazała, że jedynym czynnikiem rzutującym na skuteczność leczenia był wskaźnik SM. W całej grupie współczynniki obliteracji 3, 4 i 5-cio letni wyniosły 41%, 70% i 76% natomiast dla SM III° odpowiednio 50%, 83% i 85%. U 10% leczonych stwierdzono nieodwracalne pogorszenie stanu neurologicznego [28].

Pollock i wsp. leczyli 56 chorych (lokalizacja pień mózgu i wzgórze). U 62% stwierdzono zaawansowanie SM III°, u 38% SM IV°. U ponad połowy chorych w anamnezie odnotowano epizod krwawienia. Mediana objętości MTŻ wyniosła 3,8 cm<sup>3</sup>, mediana dawki 18 Gy. Trzyletni oraz czteroletni współczynnik obliteracji określono na 47% i 66% [29].

Imponujący liczbowo materiał 516 chorych przedstawiła grupa z National Centre for Stereotactic Radiosurgery z Sheffield (Anglia). 356 MTŻ umiejscowionych było we wzgórzu i jadrach podkorowych, pozostałe w pniu mózgu. Uprzednie krwawienia zgłaszało 80% pacjentów, u około jednej czwartej z nich przeprowadzono zabiegi embolizacyjne. Mediana objętości zmian wyniosła 2 cm<sup>3</sup>, dawka wahała się od 17,5 do 25 Gy. Pięcioletni współczynnik obliteracji dla MTŻ w pniu wyniósł 53%, dla pozostałych umiejscowień 69%. Żadnej ze zmian przekraczających objętość 8 cm<sup>3</sup> nie udało się zobliterować! U 17% chorych którzy nie odpowiedzieli na leczenie przeprowadzono drugi zabieg (w odstępie co najmniej 5 lat od pierwszego), z pozytywnym skutkiem w 3/4 przypadków. Najwyższą skuteczność przy jednoczesnej najniższej toksyczności autorzy obserwowali w przypadku MTŻ, których objętość nie przekraczała 4 cm<sup>3</sup> [30].

Pięcioletni współczynnik obliteracji wynoszący 65% uzyskali autorzy z Heidelbergu w materiale 65 chorych z MTŻ wzgórza i pnia mózgu. Mediana dawki wynosiła 18 Gy, mediana objętości napromienianej 5,2 cm<sup>3</sup>, przy dużym rozrzucie wartości skrajnych, od 0,2 do 26,5 cm<sup>3</sup>. Względne roczne ryzyko krwotoku określono na 3,9% po dwóch latach i 2,7% po trzech latach od przeprowadzenia procedury. Najlepsze wyniki uzyskano dla MTŻ o średnicy nie przekraczającej 3 cm, przy podaniu dawki w zakresie 18-20 Gy [31].

#### IV. Re-irradiation of malformations that were only partially embolized in the first radiosurgical procedure

The expected therapeutic effect of a complete obliteration of the lesion is not achieved in part of patients. In case of AVMs with diameters below 3 cm the ratio of failure is 20-30%, and for bigger lesions the ratio climbs to 40-60%. It is an important problem, as a partial obliteration of AMV does not protect the patient from a potential haemorrhage [4, 13, 32]. Some authors make a decision on re-irradiation of that part of AVM, in which obliteration of pathological vessels was unsuccessful.

Karlsson et al. re-irradiated 112 patients (mean volume 3.2 cm<sup>3</sup>, mean dose 16.5 Gy) and achieved the cure ratio of 62% [33]. A similar result (60%) was achieved by Foote et al. in the group of 52 patients re-irradiated with the dose of 15 Gy for the 4.7 cm<sup>3</sup> volume (the respective values for the initial procedure were 12.5 Gy and 13.8 cm<sup>3</sup>) [34]. Schlienger et al. performed salvage radiosurgery in 41 patients, on average 51 months after the initial procedure with median tangle diameter of 2.7 cm and AVM volume of 2.7 cm<sup>3</sup> (3 cm and 4.2 cm<sup>3</sup>, respectively for the re-irradiation). Obliteration was achieved in 59% of the treated patients. Intensification of neurological deficits was observed in 6 patients [35]. Kano et al. introduced the salvage SRS in 105 patients (mean interval between the first and the second procedure was 41 months). Median volume of the primary and secondary irradiated lesion were 6.4 cm<sup>3</sup> and 2.3 cm<sup>3</sup>, median doses 18 Gy and 22 Gy, respectively. Obliteration was achieved in 77% of cases. The authors demonstrated that the most important prognostic factor for the salvage SRS was the reduction of AVM volume by at least 50% after the initial procedure [36].

Hauswald et al., who achieved the rate of 61% of obliterations for the salvage SRS believe that the effective dose value for the re-irradiation in radiosurgical conditions is 15 Gy [37].

A technical note: procedures described in literature references 11-15, 18, 22-25, 27-30, 33, 34, 36 were completed using the Gamma-Knife® technique; the remaining ones were completed using dedicated linear accelerators.

#### CONCLUSION

Stereotactic radiosurgery is a non-invasive method of therapy of intracranial arteriovenous malformations. For lesions with the diameter below 3 cm and/or volume below 10 cm<sup>3</sup> the ratio of complete obliteration is 70% to 90%. Complications in form of haemorrhage or intensification of neurological deficits occur in 10% of cases. In case of larger malformations, efficacy of the discussed method is lower, and the obliteration index does not exceed 70%.

#### IV. Powtórne napromienianie malformacji, które po pierwszej radiochirurgii uległy jedynie częściowej embolizacji

U części chorych nie udaje się osiągnąć oczekiwanego efektu terapeutycznego jakim jest pełna obliteracja zmiany. W przypadku MTŻ o średnicy nie przekraczającej 3 cm odsetek ten wynosi 20-30%, sięgając 40-60% dla zmian większych. Jest to problem istotny, ponieważ obliteracja częściowa MTŻ nie chroni pacjenta przed potencjalnym krwotokiem [4, 13, 32]. Niektórzy autorzy podejmują wówczas powtórne napromienianie tej części MTŻ w której nie doszło do zamknięcia patologicznych naczyń.

Karlsson i wsp. napromieniając po raz drugi 112 chorych (średnia objętość 3,2 cm<sup>3</sup>, średnia dawka 16,5 Gy) uzyskał 62% wyleczeń [33]. Zbliżony wynik (60%) uzyskał Foote i wsp. w grupie 52 pacjentów powtórnie napromienianych dawką 15 Gy na objętość 4,7 cm<sup>3</sup> (podczas pierwszej procedury wartości te wynosiły odpowiednio 12,5 Gy oraz 13,8 cm<sup>3</sup>) [34]. Schlienger i wsp. poddali ratującej radiochirurgii (*salvage radiosurgery*) 41 chorych, po upływie średnio 51 miesięcy po pierwszej procedurze, podczas której mediana średnicy gniazda oraz objętości MTŻ wynosiły 2,7 cm i 2,7 cm<sup>3</sup> (przy powtórnym napromienianiu odpowiednio 3 cm i 4,2 cm<sup>3</sup>). Obliterację uzyskano u 59% leczonych, nasilenie deficytów neurologicznych obserwowano u 6 chorych [35]. Kano i wsp. wdobyli ratującą RCHS u 105 pacjentów (średni czasokres pomiędzy pierwszą i drugą procedurą: 41 miesięcy). Mediana objętości zmian pierwotnie i wtórnie napromienianych wyniosły 6,4 cm<sup>3</sup> i 2,3 cm<sup>3</sup>, mediany dawki odpowiednio 18 Gy i 22 Gy. Obliterację osiągnięto w 77% przypadków. Autorzy wykazali, że najistotniejszym czynnikiem predykcyjnym dla RCHS ratującej było zmniejszenie objętości MTŻ o co najmniej 50% w wyniku procedury pierwotnej [36].

Hauswald i wsp., którzy osiągnęli 61% obliteracji dla RCHS ratującej uważają, że wysokość minimalnej dawki skutecznej dla powtórnej napromieniania w warunkach radiochirurgii wynosi 15 Gy [37].

Uwaga techniczna: procedury opisane w pozycjach piśmiennictwa 11-15, 18, 22-25, 27-30, 33, 34, 36 realizowano techniką Gamma-Knife®, pozostałe przy pomocy dedykowanych przyspieszaczy liniowych.

#### PODSUMOWANIE

Radiochirurgia stereotaktyczna jest nieinwazyjną metodą leczenia śródczaszkowych malformacji tętniczo-żylnych. Dla zmian o średnicy nie przekraczającej 3 cm i/lub objętości 10 cm<sup>3</sup> odsetek całkowitych obliteracji wynosi 70% do 90%. Powikłania w postaci krwotoku lub nasilenia deficytów neurologicznych dotyczą 10% przypadków. Przy większych rozmiarach malformacji skuteczność opisanego metody jest niższa, współczynnik obliteracji nie przekracza 70%.

## References/Piśmiennictwo:

1. Reinfuss M, Byrski E, Walasek T, Blecharz P. Postęp w technikach radioterapii i jego implikacje kliniczne. *Nowotwory J Oncol* 2011; 61: 211-23.
2. Harat M, Makarewicz R, Grzela M, Sokal P. Radiochirurgia zmian śródczaszkowych *Onkologia Info* 2011; 3: 168-174.
3. Mazon JJ, Valery CA, Boissier G, Cornu P. Historique de la radiochirurgie. *Cancer/Radiothér* 2012; 16: 2-4.
4. Latorzeff I, Schlienger M, Sabatier J i wsp. Radiochirurgie stéréotaxique des malformations artérioveineuses cérébrales. *Cancer/Radiothérapie* 2012; 16: 46-56.
5. Friedlander RM. Clinical practice. Arteriovenous malformations of the brain. *N Engl J Med*. 2007; 356: 2704-12.
6. Geibprasert S, Pongpech S, Jiarakongmun P i wsp. Radiologic assessment of brain arteriovenous malformations: what clinicians need to know. *Radiographics* 2010; 30: 483-501.
7. Hernesniemi JA, Dashti R, Juvela S i wsp. Natural history of brain arteriovenous malformations: a long term follow-up study of risk of hemorrhage in 238 patients. *Neurosurgery* 2008; 63: 823-9.
8. Lunsford LD, Kondziolka D, Niranjan A i wsp. Stereotactic radiosurgery for patients with intracranial arteriovenous malformations (AVM) [Radiosurgery Practice Guideline Report # 2-03]. Harrisburg, PA: IRSA (International RadioSurgery Association); 2009.
9. Spetzler RF, Martin NA. A proposed grading system for arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 1986; 65: 476-83.
10. Coffey R, Rosati G, Caudana R i wsp. Radiosurgery and microsurgery for AVMs. *J Neurosurg* 1998; 89: 690-3.
11. Pollock BE, Flickinger JC. Modification of the radiosurgery-based arteriovenous malformation grading system. *Neurosurgery* 2008; 63: 239-43.
12. Wegner RE, Oysul K, Pollock BE i wsp. A modified radio-surgery based arteriovenous malformation grading scale and its correlation with outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 79: 1147-50.
13. Liscák R, Vladyka V, Simonová G i wsp. Arteriovenous malformations after Leksell gamma knife radiosurgery: rate of obliterations and complications. *Neurosurgery* 2007; 60: 1005-14.
14. Kano H, Lunsford LD, Flickinger JC i wsp. Stereotactic radiosurgery for arteriovenous malformations. Part 1: management of Spetzler-Martin Grade I and II arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 2012; 116: 11-20.
15. Flickinger JC, Kondziolka D, Maitz AH i wsp. An analysis of the dose-response for arteriovenous malformation radiosurgery and other factors affecting obliteration. *Radiother Oncol* 2002; 63: 347-54.
16. Zabel A, Milker-Zabel S, Huber P i wsp. Treatment outcome after Linac-based radiosurgery in cerebral arteriovenous malformations: retrospective analysis of factors affecting obliteration. *Radiother Oncol* 2005; 77: 105-110.
17. Lunsford LD, Kondziolka D, Flickinger JC i sp. Stereotactic radiosurgery for arteriovenous malformations of the brain. *J Neurosurg* 2010; 112: 512-24.
18. Kano H, Kondziolka D, Flickinger JC i wsp. Stereotactic radiosurgery for a arteriovenous malformations after embolization: a case-control study. *J Neurosurg* 2012; 117: 265-75.
19. Gérard JP, Aubert B, Buchheit J i wsp. Avis du groupe de travail missionné par l'Autorité de sûreté nucléaire concernant la radiothérapie stéréotaxique. *Cancer Radiothér* 2012; 16: 5-9.
20. Schlienger M, Lartigau E, Nataf F i wsp. Radiothérapie stéréotaxique intracrânienne: prescription de la dose. *Cancer Radiothér* 2012; 16: 38-45.
21. Miyawaki L, Dowd C, Wara W i wsp. Five Year results of LINAC radiosurgery for arteriovenous malformations: outcome for large AVMs. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44: 1089-106.
22. Engenhart R, Wowra B, Debus J i wsp. The role of high-dose, single fraction irradiation in small and large intracranial arteriovenous malformations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 30: 521-29.
23. Yamamoto Y, Coffey RJ, Nichols DA i wsp. Interim report on the radio-surgical treatment of cerebral arteriovenous malformations. The influence of size, dose, time, and technical factors on obliteration factor. *J Neurosurg* 1995; 83: 832-37.
24. Pan DH, Guo WY, Chung WY i wsp. Gamma knife radiosurgery as a single modality treatment for large cerebral arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 2000; 93: 113-119.
25. Nagy G, Rowe JG, Radatz MW i wsp. A historical analysis of single stage gamma knife radiosurgical treatment for large arteriovenous malformations: evolution and outcomes. *Acta Neurochir (Wien)* 2012; 154: 383-94.
26. Blane S, Larysz D, Miszczyk L. Stereotactic linac radiosurgery and hypofractionated stereotactic radiotherapy for pediatric arteriovenous malformations of the brain: experience of a single institution. *Child's Nervous System* 2012; 10: 1983-86.
27. Kano H, Kondziolka D, Flickinger JC i wsp. Stereotactic radiosurgery for arteriovenous malformations. Part 4: management of basal ganglia and thalamus AVM's. *J Neurosurg* 2012; 116: 33-43.
28. Kano H, Kondziolka D, Flickinger JC i wsp. Stereotactic radiosurgery for arteriovenous malformations. Part 5: management of brain stem AVM's. *J Neurosurg* 2012; 116: 44-53.
29. Pollock BE, Gorman DA, Brown PD. Radiosurgery for arteriovenous malformations of the basal ganglia, brainstem and thalamus. *J Neurosurg* 2004; 100: 210-14.
30. Nagy G, Major O, Rowe J i wsp. Stereotactic radiosurgery for arteriovenous malformations located in deep critical regions. *Neurosurgery* 2012; 70: 1458-71.
31. Zabel-du-Bois A, Milker-Zabel S, Huber P i wsp. Stereotactic LINAC - based radiosurgery in the treatment of cerebral arteriovenous malformations located deep, involving corpus callosum, motor cortex or brain-stem. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64: 1044-48.
32. Maruyama K, Shin M, Tago M i wsp. Radiosurgery to reduce the risk of first hemorrhage of brain arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 2007; 60: 453-59.
33. Karlsson B, Kihlström L, Lindquist C i wsp. Gamma knife surgery for previously irradiated arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 1998; 42: 1-5.
34. Foote KD, Friedman WA, Ellis TL i wsp. Salvage retreatment after failure of radiosurgery in patients with arteriovenous malformations. *J Neurosurgery* 2003; 98: 337-41.
35. Schlienger M, Nataf F, Lefkopoulos D i wsp. Repeat linear accelerator radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56: 529-536.
36. Kano H, Kondziolka D, Flickinger JC i wsp. Stereotactic radiosurgery for arteriovenous malformations. Part 3: outcome predictors and risks after repeat radiosurgery. *J Neurosurg* 2012; 116: 21-32.
37. Hauswald H, Milker-Zabel S, Sterzing F i wsp. Repeated linac-based radiosurgery in high-graded cerebral arteriovenous malformations (AVM) Spetzler-Martin grade III to IV previously treated with radiosurgery. *Radiother Oncol* 2011; 98: 217-22.