

Update Treatment of Intracranial AVM: Radiosurgery

คมสันต์ อารังคือนันตสกุล

หน่วยรังสีรักษา ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

บทนำ

Intracranial Arterio venous Malformation (AVM) คือภาวะที่มีความผิดปกติของเส้นเลือดในสมองคือระบบเส้นเลือดแดง (arterial systems) กลายเป็นรอยโรคที่เป็นกลุ่มเส้นเลือดผิดปกติเรียกว่า Nidus ไปเชื่อมต่อไปโดยตรงกับระบบเลือดดำ (venous systems) โดยไม่ผ่านระบบหลอดเลือดฝอย (capillary) ทำให้เลือดบริเวณนั้นมีการไหลที่รุนแรงและมีความต้านทานต่ำ ทำให้มีโอกาสเกิดการแตก และมีเลือดออกบริเวณนั้นได้ซึ่งจะนำไปสู่ความพิการหรือเสียชีวิตได้ โดยปกติ Intracranial arteriovenous malformation เป็นโรคที่เป็นมาตั้งแต่เกิดโดยอาจพบความเกี่ยวข้องกับโรคที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรมอื่นเช่น Osler-Weber-Rendu disease และ Sturge-Weber syndrome ในคนทั่วไปพบว่าการตรวจของ Intracranial arteriovenous malformation อยู่ที่ 10-18 ต่อแสนประชากร และอาจพบได้ประมาณร้อยละ 0.05 ในการทำ screening magnetic resonance imaging (MRI) ของสมอง

อาการและอาการแสดงของ Intracranial Arteriovenous Malformation (AVM) ขึ้นอยู่กับขนาดและตำแหน่งซึ่งในผู้ป่วยบางคนอาจไม่มีอาการใด ๆ เลยก็ได้ บางคนอาจมีอาการ ชัก ปวดศีรษะ หรือ มีเลือดออกในสมอง (Intracranial hemorrhage) โดยอาการเลือดออกในสมองเป็นอาการที่เป็นสาเหตุสำคัญที่นำไปสู่ความพิการหรือเสียชีวิตได้ โดยในผู้ป่วยที่มี AVM ในสมองจะมีโอกาสที่มีเลือดออกในสมองประมาณร้อยละ 2-4 ต่อปี ซึ่งความเสี่ยงของผู้ป่วยขึ้นอยู่กับปัจจัยต่าง ๆ เช่น ขนาด ตำแหน่ง ประวัติเคยเลือดออกมาก่อนในการรักษา AVM จึงเป็นการรักษาเพื่อลดหรือกำจัดโอกาสที่ผู้ป่วยจะมีเลือดออกในสมอง โดยทางเลือกหลักในการรักษา AVM มี 3 วิธีคือ

- การผ่าตัด (Surgery) การผ่าตัดถือว่าการรักษาหลักสำหรับ Intracranial arteriovenous malformation โดยที่หลังการผ่าตัดแล้วจะสามารถกำจัดโอกาสที่ผู้ป่วยจะมีเลือดออกในสมองได้ทันที แต่ก็มีข้อจำกัดที่ในบางครั้งถ้ารอยโรคอยู่ในตำแหน่งที่ลึก อยู่ติดสมองส่วนที่มีความสำคัญสูง หรือรอยโรคมีขนาดใหญ่ก็จะให้การผ่าตัดมีความเสี่ยงสูงที่จะนำพาความพิการมาสู่ผู้ป่วยได้ ความเสี่ยงของการผ่าตัดมักจะใช้ Spetzler-Martin score ซึ่งประเมินความเสี่ยงจาก ขนาด ตำแหน่ง และ pattern of venous drainage (ตารางที่ 1)

โดยในคะแนนที่สูงการผ่าตัดก็มีความเสี่ยงที่สูงด้วย

- รังสีรักษา (Radiotherapy) การรักษาทางรังสีก็เป็นทางเลือกหนึ่งในการรักษาผู้ป่วย โดยการรักษาจะให้รังสีที่มีความเข้มสูงไปที่รอยโรคทำให้กลุ่มเส้นเลือด ที่ผิดปกติยุบหายไป (obliteration) ทำให้โอกาสเลือดออกในสมองลดลง โดยมีความปลอดภัยมากกว่าการผ่าตัดและมีโอกาสรักษาประสบความสำเร็จสูง แต่ก็มีข้อเสียคือระยะเวลาที่กลุ่มเส้นเลือดจะยุบหายไปอาจใช้เวลานานถึง 2 ปี ซึ่งระหว่างนั้นโอกาสที่ผู้ป่วยจะมีเลือดออกในสมองจะยังไม่ลดลง นอกจากนี้ยังมีข้อจำกัดที่ทำการรักษาในรอยโรค ขนาดใหญ่ไม่ได้และเครื่องมือที่ทำการรักษามีราคาแพงและมีความซับซ้อนสูง

- รังสีร่วมรักษา (Neurointerventional Radiology) รังสีร่วมรักษามีบทบาทอย่างมากในการช่วยการวินิจฉัยโรค และในการรักษาโรคทางรังสีร่วมรักษาจะใช้การอุดกั้นเส้นเลือด (Endovascular embolization) ทำให้รอยโรคเล็กลงหรือหายไปได้ แต่โดยมากแล้ว Intracranial arteriovenous malformation มักจะมีเส้นเลือดมาเลี้ยงหลายเส้นและมีการไหลของเลือดในรอยโรครุนแรงจึงมักจะไม่สามารถรักษาโดยการอุดกั้นเส้นเลือดวิธีเดียวได้ การอุดกั้นเส้นเลือด (Endovascular embolization) ส่วนใหญ่จะใช้ในการลดขนาดและความรุนแรงของการไหลของเลือดก่อนการผ่าตัดหรือรักษาทางรังสีรักษามากกว่า

การเลือกวิธีการรักษาในผู้ป่วยแต่ละคนต้องคำนึงถึงปัจจัยต่าง ๆ ของผู้ป่วยโดยคำนึงถึงทั้งความเสี่ยงผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นคู่ค้ำกับโอกาสเลือดออกในสมองที่ลดลงหรือไม่ เพราะการรักษาที่ให้ผู้ป่วยจะมักเป็นการลดความเสี่ยงไม่ใช้การรักษาอาการของโรคโดยตรง ในผู้ป่วยบางรายสิ่งที่ดีที่สุดอาจเป็นการไม่ทำการรักษาเลยแล้วสังเกตอาการเอาไว้ได้ โดยแนวทางการรักษาทั่วไปสำหรับ AVM ได้แสดงไว้ในรูปที่ 2

บทบาทของรังสีรักษาใน Intracranial Arteriovenous Malformation (AVM)

โดยปกติแล้วการรักษา Intracranial arteriovenous malformation (AVM) ในสมองนั้นการผ่าตัดถือว่าการรักษาที่ดีที่สุดเพราะสามารถลดโอกาสเกิดเลือดออกในสมองได้ทันทีหลังผ่าตัด แต่ในผู้ป่วยบางรายที่การผ่าตัดอาจจะไม่สามารถทำได้การฉายรังสีก็เป็นอีกทางเลือกหนึ่งที่ใช้



รักษาผู้ป่วยได้ โดยปกติผู้ป่วยกลุ่มที่จะเลือกมาฉายรังสีก็มักจะเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่การผ่าตัดมีความเสี่ยงมากเกินไป ไม่ว่าจะเป็นจากตำแหน่งของรอยโรคที่การผ่าตัดจะทำให้เสี่ยง เกิดความพิการและเสียชีวิต, ขนาดของรอยโรคที่ใหญ่เกินไป หรือผู้ป่วยมีโรคประจำตัวทำให้ผ่าตัดไม่ได้

การฉายรังสีใน Arteriovenous malformation เป้าหมายของการรักษาคือการให้กลุ่มเส้นเลือดที่ผิดปกติยุบหายไป (obliteration) เพื่อกำจัดโอกาสที่ผู้ป่วยจะมีเลือดออกในสมอง โดยเทคนิคที่ได้ผลดีในการฉายรังสีเพื่อรักษา Arteriovenous malformation นั้นคือเทคนิคที่เรียกว่าการผ่าตัดด้วยรังสี (Radiosurgery) คือการฉายรังสีที่ให้ปริมาณรังสีปริมาณสูงมาก ๆ จากทิศทางหลายๆ ทิศทางเข้ามารวมกันที่จุดโฟกัส ซึ่งจะทำให้เกิดการบาดเจ็บของเส้นเลือดบริเวณนั้นและกระตุ้นให้หลั่งสารไซโตไคน์ (Cytokine) ทำให้เกิดการอุดตันของเส้นเลือด (thrombosis) ตามมา และที่จะมีการบาดเจ็บของเนื้อสมองข้างเคียงน้อย สำหรับผลการรักษานั้นพบว่าสามารถทำให้เส้นเลือดเกิดการอุดตันหายไปได้ประมาณร้อยละ 65-90 ในรอยโรคที่มีขนาดไม่เกิน 3 เซนติเมตร และผลการรักษาจะลดลงในขนาดที่ใหญ่กว่านี้ โดยระยะเวลาที่ทำให้เกิดการอุดตันของเส้นเลือดจะใช้เวลาประมาณ 1-4 ปี ซึ่งในช่วงเวลาที่ยังไม่เกิดการอุดตันของเส้นเลือดนั้น โอกาสเสี่ยงที่จะมีเลือดออกในสมองก็จะยังไม่ลดลงจากเดิมแต่เมื่อเส้นเลือดที่ผิดปกติอุดตันไปหมดแล้ว โอกาสเสี่ยงที่มีเลือดออกจะลดลงประมาณร้อยละ 90

การผ่าตัดด้วยรังสี (Radiosurgery) มีเครื่องฉายรังสีหลากหลายชนิด เช่น Gamma Knife, Cyber Knife และ Linac-based Radiosurgery โดยจะอาศัยหลักการคล้ายๆ กันคือให้รังสีจากหลายทางมารวมที่จุดโฟกัสที่ต้องการให้การรักษาและให้ปริมาณรังสีสูง อาจให้ปริมาณรังสีสูงมากในครั้งเดียวที่เรียกว่า Stereotactic Radiosurgery (SRS) หรือแบ่งให้หลายๆ ครั้งเรียกว่า Stereotactic Radiotherapy (SRT)

สำหรับ Arteriovenous malformation สมองการรักษาแบบ Stereotactic Radiosurgery (SRS) จะให้ผลการรักษาดีกว่าการฉายรังสีวิธีอื่นๆ โดยในรอยโรคที่ขนาดไม่เกิน 3 เซนติเมตร จะให้ปริมาณรังสีสูงครั้งละ 15-30 Gy ในการฉายรังสีเพียงครั้งเดียว ปริมาณรังสีที่เลือกใช้ขึ้นอยู่กับตำแหน่งของรอยโรคอยู่ในส่วนของสมองที่มีโอกาสเกิดผลข้างเคียงได้มากน้อยเพียงใด โดยเชื่อว่าปริมาณรังสีที่สูงกว่าจะให้ผลการรักษาที่ดีกว่าดังตารางที่ 2 และต้องมีความแม่นยำสูงคือมีความคลาดเคลื่อนของตำแหน่งไม่เกิน 1 มิลลิเมตร จึงต้องมีการตรวจสอบตำแหน่งอย่างรอบคอบและต้องมีอุปกรณ์ยึดตรึงผู้ป่วยที่เหมาะสมด้วย เพราะเนื้อสมอง

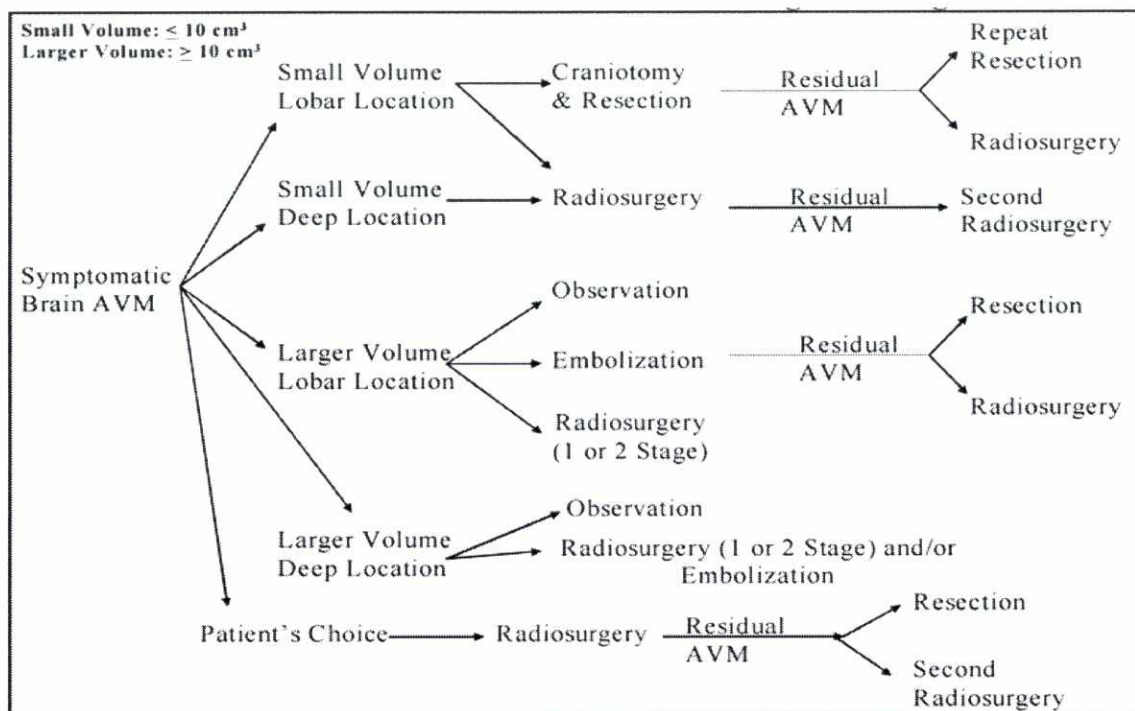
ส่วนที่ได้รับรังสีจะมีผลข้างเคียงรุนแรงได้คือเกิดการบาดเจ็บและสูญเสียเนื้อสมองบริเวณนั้นไป

ในกรณีที่รอยโรคของ Arteriovenous malformation มีขนาดใหญ่กว่า 3 เซนติเมตร การทำ Stereotactic Radiosurgery อาจมีความเสี่ยงต่อผลข้างเคียงสูง การรักษาจึงอาจต้องทำตามทางเลือกอื่น คือ อาจจะต้องใช้เทคนิค Stereotactic Radiotherapy (SRT) แทนโดยแบ่งใช้รังสีหลายครั้งในหลายๆ วันแทนครั้งเดียวและยอมรับความคลาดเคลื่อนได้ที่ไม่เกิน 2 มิลลิเมตร หรือ ให้ผู้ป่วยทำ Embolization เพื่อลดขนาดให้เล็กลงก่อนแล้วจึงมาฉายรังสี หรือ อาจจะเป็นการฉายรังสีแบบ Stereotactic Radiosurgery แต่ไม่ได้ครอบคลุมรอยโรคทั้งหมดเมื่อขนาดรอยโรคลดลงจึงมาฉายรังสีซ้ำที่เรียกว่า Staged-volume Radiosurgery แต่อย่างไรก็ตามวิธีการที่กล่าวมาผลการรักษาก็ยังไม่ได้เท่าการทำ Stereotactic Radiosurgery ที่ให้รังสีปริมาณสูงกว่าในครั้งเดียว

การรักษาด้วยเทคนิค Stereotactic Radiosurgery นั้นอีกสิ่งหนึ่งที่สำคัญคือการยึดตรึงผู้ป่วยให้อยู่ในตำแหน่งที่ถูกต้องเนื่อง จากความคลาดเคลื่อนที่ยอมรับได้ไม่เกิน 1 มิลลิเมตร ทำให้เดิมที่การยึดตรึงผู้ป่วยจะต้องเป็นแบบ invasive frame คือมีการเจาะเพื่อยึดตรึงกับกะโหลกศีรษะของผู้ป่วยทำให้เกิดความเจ็บปวดไม่สบายตัวได้และอาจมีผลข้างเคียง จากการยึดตรึงในตำแหน่งที่เจาะกะโหลกศีรษะได้แต่ในปัจจุบันเริ่มมีการใช้เป็นแบบ noninvasive immobilization frame คือไม่มีการเจาะยึดตรึงที่กะโหลกศีรษะโดยตรง แต่ใช้การตรวจสอบตำแหน่งด้วยการใช้ X-ray และ Infrared tracking ร่วมกับเตียงฉายรังสีที่สามารถปรับการเคลื่อนไหวได้ 6 มิติ ก็จะทำให้ผู้ป่วยสะดวกสบายมากขึ้น การวางแผนการฉายรังสีด้วยวิธี Radiosurgery จะใช้หลักการที่ให้รังสี

ตารางที่ 1 Spetzler-Martin score system for AVM (ดัดแปลงจาก Spetzler RF, Martin NA. A proposed grading system for arteriovenous malformations. J Neurosurg. 1986; 65(4): 476-3.)

	Points
Size of nidus	
- Small (<3 cm)	1
- Medium (3-6 cm)	2
- Large (>6cm)	3
Location	
- Noneloquent site	0
- Eloquent site	1
Pattern of venous drainage	
- Superficial only	0
- Deep	1



รูปที่ 1 แนวทางการรักษา AVM (ดัดแปลงจาก International RadioSurgery Association. Radiosurgery Practice Guideline: Initiative Stereotactic Radiosurgery for Patients with Intracranial Arteriovenous Malformations (AVM) [Internet]. Radiosurgery Practice Guideline Report; 2009. Available from: <http://www.irsa.org/AVM%20Guideline.pdf>)

เข้าสู่ตัวผู้ป่วยเป็นล้านขนาด เล็กหลายๆ ทิศทางแต่ละลำรังสี มีพลังงานไม่มากแต่มารวมตัวกันที่จุดๆ เดียวกันให้ได้เป็น บริเวณที่ต้องการรักษาที่มีความเข้มข้นรังสีความสูงใน ขณะที่ยังรอบนอกอยู่โรคได้รับรังสีต่ำกว่ามาก โดยมีตัวอย่าง การวางแผน (รูปที่ 2)

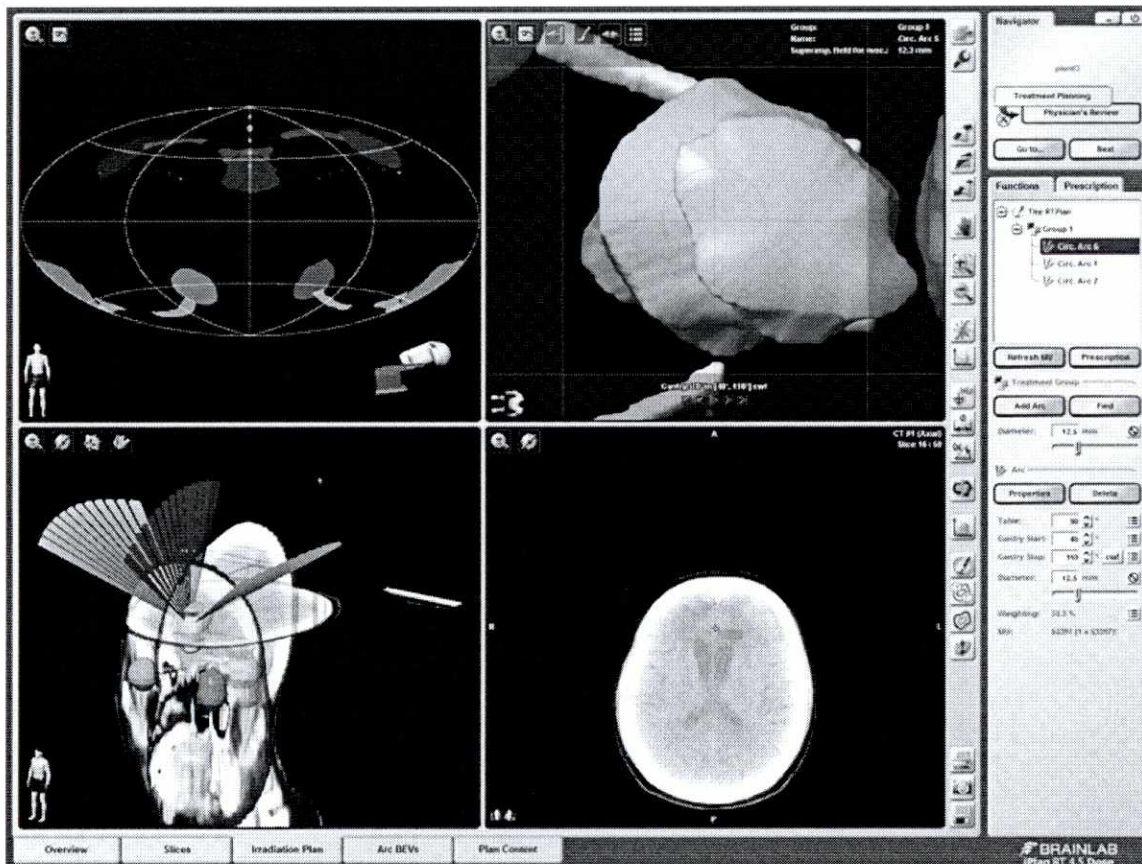
ในส่วนของผลข้างเคียงจากการรักษาโดยการฉายรังสี ใน Arteriovenous malformation พบได้ไม่บ่อยนักแต่ที่สำคัญคือบริเวณ ที่ได้รับรังสีสูงเนื้อสมองบริเวณนั้น อาจเกิดการตายเฉพาะส่วน (Necrosis) ทำให้เสียการทำงานใน ส่วนนั้นไปหรือเกิดลมชักขึ้นตามมาได้โดยมักเกิดกับบริเวณ เนื้อสมองที่ได้รับรังสีเกิน 12 Gy และในผู้ป่วยบางส่วนอาจพบ MRI ที่เปลี่ยนแปลงไปโดยไม่มีอาการใดๆ เลยก็ได้ ส่วนผล ข้างเคียงอื่นๆ เช่น ปวดศีรษะ คลื่นไส้ อาเจียน หรือการ บาดเจ็บของเส้นประสาทสมองก็พบได้เช่นกัน

สำหรับหน่วยรังสีรักษา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่นในปัจจุบันได้ให้บริการการฉายรังสี ในผู้ป่วย Arteriovenous malformation โดยเทคนิค Stereotactic Radiosurgery ด้วยเครื่องมือแบบ Linac-based Radiosurgery และการยิงดัดรังสีด้วย noninvasive

immobilization frame ซึ่งเป็นสถาบันเดียวในภาคตะวันออกเฉียงเหนือที่สามารถให้การรักษาผู้ป่วยด้วยการผ่าตัด ด้วยรังสีได้

ตารางที่ 2 ปริมาณรังสีและโอกาส AVM จะเกิดการอุดตัน (ดัดแปลงจาก Flickinger JC, Kondziolka D, Maitz AH, Dade Lunsford L. An analysis of the dose-response for arteriovenous malformation radiosurgery and other factors affecting obliteration. Radiotherapy and Oncology. 2002; 63: 347-54.)

ปริมาณรังสี (Gy)	Obliteration (%)
12	23.4
14	49.3
16	66.9
18	76.7
20	81.8
22	84.4
24	85.0
25	85.3
26	85.1



รูปที่ 2 การวางแผนการรักษาแบบ Arteriovenous malformation

Reference

1. Ajiboye N, Chalouhi N, Starke RM, Zanaty M, Bell R. Cerebral arteriovenous malformations: evaluation and management. *Scientific World Journal*. 2014; 2014: 649036.
2. Fleetwood IG, Steinberg GK. Arteriovenous malformations. *Lancet* 2002; 359(9309): 863-73.
3. Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford LD, Kassam A, Phuong LK, Liscak R, et al. Development of a model to predict permanent symptomatic postradiosurgery injury for arteriovenous malformation patients. Arteriovenous Malformation Radiosurgery Study Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46: 1143-8.
4. Flickinger JC, Kondziolka D, Maitz AH, Lunsford LD. Analysis of neurological sequelae from radiosurgery of arteriovenous malformations: how location affects outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40: 273-8.
5. Flickinger JC, Kondziolka D, Maitz AH, Lunsford LD. An analysis of the dose-response for arteriovenous malformation radiosurgery and other factors affecting obliteration. *Radiother Oncol* 2002; 63: 347-54.
6. Friedman WA, Bova FJ, Mendenhall WM. Linear accelerator radiosurgery for arteriovenous malformations: the relationship of size to outcome. *J Neurosurg* 1995; 82: 180-9.
7. International RadioSurgery Association. Radiosurgery Practice Guideline/: Initiative Stereotactic Radiosurgery for Patients with Intracranial Arteriovenous Malformations (AVM) [Internet]. Radiosurgery Practice Guideline Report; 2009. Available from: <http://www.irs.org/AVM%20Guideline.pdf>
8. Kihlstrom L, Guo WY, Karlsson B, Lindquist C, Lindqvist M. Magnetic resonance imaging of obliterated arteriovenous malformations up to 23 years after radiosurgery. *J Neurosurg* 1997; 86: 589-93.
9. Peschillo S, Caporlingua A, Colonnese C, Guidetti G. Brain AVMs: an endovascular, surgical, and radiosurgical update. *Scientific World Journal* 2014; 2014: 834931.
10. Spetzler RF, Martin NA. A proposed grading system for arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 1986; 65: 476-83.
11. The Arteriovenous Malformation Study Group. Arteriovenous malformations of the brain in adults. *N Engl J Med* 1999; 340: 1812-8.

