

术中电子线放射治疗技术在肢体关节周围骨与软组织恶性肿瘤保肢手术中的应用

徐立斌 于胜吉 冯勤付 赵振国 李明辉 翟医蕊 范诚诚 张鑫鑫 叶智斌

【摘要】 目的 评价术中电子线放射治疗技术在肢体关节周围骨与软组织恶性肿瘤保肢手术中的应用价值。**方法** 2008 年 10 月至 2012 年 4 月间,应用术中电子线放射治疗技术联合保肢手术治疗肢体关节周围骨与软组织恶性肿瘤患者 19 例,其中肿瘤位于膝关节周围 8 例,髋关节周围 6 例,肘关节周围 4 例,肩关节周围 1 例。所有患者均行保肢手术,其中 R0 切除 18 例,R1 切除 1 例。术中照射剂量为 10~22 Gy,中位 19 Gy。采用单野照射 9 例,采用多野多次照射 10 例。**结果** 全组 19 例患者中,出现伤口愈合不良、感染和皮下积液等 7 例(36.8%),未出现Ⅲ级或以上急性放射损伤。1 例(5.3%)患者于术后 15 个月出现放射性溃疡,形成动脉瘘,急诊行截肢术。按照 1993 年美国骨肿瘤学会评分系统标准,全组患者的肢体功能评分为(26.26±4.04)分,关节功能总的优良率为 94.7%(18/19)。4 例(21.1%)患者出现局部复发,全组患者的 1、2 和 3 年局部控制率分别为 81.9%、73.7% 和 73.7%。7 例(36.8%)患者死亡,全组患者的 1、2 和 3 年生存率分别为 76.3%、61.2% 和 51.0%。**结论** 应用术中电子线放射治疗技术联合保肢手术治疗肢体关节周围骨与软组织恶性肿瘤,患者的急慢性不良反应较轻,临床安全性较高,肿瘤的局部控制率高,并可尽可能地保留肢体关节功能,提高患者的生活质量。

【主题词】 骨肿瘤; 软组织肿瘤; 关节; 手术中放射治疗

Value of intraoperative electron radiation therapy in the treatment of malignant bone or soft tissue tumors around the joints XU Li-bin*, YU Sheng-ji, FENG Qin-fu, ZHAO Zhen-guo, LI Ming-hui, ZHAI Yi-rui, FAN Cheng-cheng, ZHANG Xin-xin, YE Zhi-bin. * Department of Orthopedic Surgery, Cancer Hospital and Institute, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China

Corresponding author: YU Sheng-ji, Email: shengjiyu@126.com

【Abstract】 Objective To evaluate the value of intraoperative radiation therapy with electrons (ELIOT) in treatment of malignant bone or soft tissue tumors around the joints. **Methods** From October 2008 to April 2012, nineteen patients with malignant bone or soft tissue tumors around the joints were treated with ELIOT. The tumors were located around the knee joint in 8 patients, around the hip joint in 6 patients, around the elbow joint in 4 patients and around the shoulder joint in one patient. All of the patients underwent limb salvage surgeries. R0 resections were performed in 18 patients, while R1 resection was performed in one patient. The doses of intraoperative radiation ranged from 10 Gy to 22 Gy. The median dose was 19 Gy. More than one ELIOT fields were used in 10 patients because of the large tumor size. **Results** Seven patients suffered wound complications. No grade ≥ 3 acute toxicities were observed. One patient developed radiation ulcer and arterial fistula 15 months after surgery and ELIOT, and resulted in amputation finally (grade 4 late toxicity). The mean Musculoskeletal Tumor Society (MSTS) 93 score was 26.26±4.04 (87.5%±13.5%), with excellent to good extremity functions in 18 patients (94.7%). Four patients had local recurrences. The estimated locoregional control rates at 1, 2, and 3 years were 81.9%, 73.7%, and 73.7%, respectively. Seven patients died of the diseases. The estimated overall survivals of the entire group of patients at 1, 2, and 3 years were 76.3%, 61.2%, and 51.0%, respectively. **Conclusions** ELIOT is a safe and well-tolerable technique and could be widely used for patients with malignant bone or soft tissue tumors around the joints with acceptable rates of acute and late toxicity. There is positive significance for controlling the tumor local

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2012.12.009

基金项目: Terry Fox 基金(LC2009A07)

作者单位: 100021 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院骨科(徐立斌、于胜吉、赵振国、张鑫鑫、叶智斌), 放疗科(冯勤付、李明辉、翟医蕊、范诚诚)

通信作者: 于胜吉, Email: shengjiyu@126.com

recurrence, preserving the joint function and improving survival quality.

【Subject words】 Bone neoplasms; Soft tissue neoplasms; Joints; Intraoperative radiotherapy

肢体关节周围是骨与软组织肿瘤发生的常见部位。由于肢体关节周围的位置和解剖结构的特殊性,位于此部位的恶性肿瘤处理较为困难,肿瘤的切除范围往往相对有限,从而存在潜在的局部高复发风险,甚至部分患者还面临截肢的风险^[1,2]。以往临床医师常通过术后辅助性放射治疗进行弥补,以提高局部控制率,增加保肢治疗的机会。但是对于关节周围肿瘤而言,术后放射治疗有一定的局限性。近年来,一种新的术中电子线放射治疗技术(Mobetron 术中放射治疗技术)逐渐开始在临床上应用^[3]。其不但可以精确定位瘤床和需要照射的区域,还具有电子线照射的自身优势,可以最大限度地保护正常组织免受或少受不必要的照射,减少放射治疗的副作用。本研究中,我们回顾性分析了行术中电子线放射治疗联合保肢手术的 19 例肢体关节周围骨与软组织恶性肿瘤患者的临床资料和治疗效果,现将结果报告如下。

资料与方法

1. 临床资料:2008 年 10 月至 2012 年 4 月间,在中国医学科学院肿瘤医院行术中电子线放射治疗联合保肢手术的肢体关节周围骨与软组织恶性肿瘤患者 19 例,其中男 9 例,女 10 例;年龄 17~80 岁,平均年龄 52.3 岁。肿瘤位于膝关节周围 8 例,髋关节周围 6 例,肘关节周围 4 例,肩关节周围 1 例。肿瘤直径 3~20 cm,其中肿瘤直径 ≥ 5 cm 者 17 例, ≥ 10 cm 者 9 例。单发 14 例,多发 5 例。参照 2010 年美国癌症联合委员会第 7 版 TNM 分期标准^[4]进行分期,Ⅰ期 2 例,Ⅱ期 3 例,Ⅲ期 12 例,Ⅳ期 2 例。骨肿瘤 5 例,其中原发性肿瘤 4 例(骨肉瘤 3 例,软骨肉瘤 1 例),转移性肿瘤 1 例(肾透明细胞癌术后肱骨远端转移);软组织肿瘤 14 例,其中滑膜肉瘤 3 例,恶性外周神经鞘瘤 2 例,纤维肉瘤 2 例,平滑肌肉瘤 2 例,恶性纤维组织细胞瘤 1 例,未分化高级别多形性肉瘤 1 例,脂肪肉瘤 1 例,软组织透明细胞肉瘤 1 例,小圆细胞恶性肿瘤 1 例。

2. 术前治疗情况:19 例患者中,外院手术后复发 10 例(曾进行 1 次手术 5 例,2 次手术 3 例,3 次手术 2 例),外院非计划切除术后拟进一步广泛性切除 2 例,我院初治 7 例。3 例患者既往曾接受放射治疗,其中 2 例患者的放射剂量为 65 Gy,1 例具体剂量不详。3 例患者术前曾接受 2~4 个周期化

疗,平均 3 个周期。

3. 手术治疗:所有患者均行保肢手术。肿瘤切除方式为 R0 切除(肉眼及显微镜下均无肿瘤残存)18 例,R1 切除(肉眼无肿瘤残存,但显微镜下有肿瘤残存)1 例。合并重要结构切除 5 例,其中合并桡神经+肱动脉切除 1 例,桡神经+肱静脉切除 1 例,耻骨支切除 1 例,部分髌骨切除 1 例,部分肱骨切除 1 例。

修复及重建方式为皮瓣或肌皮瓣移位修复 5 例(胸脐皮瓣移位 2 例,腹直肌肌皮瓣移位 2 例,大收肌穿支皮瓣移位 1 例),人工肿瘤膝关节置换 4 例,人工肿瘤肘关节置换 1 例,异体骨植入+髓内针、钢板内固定 1 例,人工血管置换 1 例。

4. 术中放疗:所有患者术前均已获得病理学诊断,术中完成肿瘤广泛性切除或肿瘤切除后,直接在手术室使用美国 Intraop 公司 Mobetron 1000 可移动式术中放疗专用电子线直线加速器进行术中放疗。根据肿瘤的病理类型、大小、深度、分期以及是否联合术后体外照射等因素,由放疗科医生和外科医生共同决定术中放疗方式和剂量等。

根据所需照射的深度选用不同的电子线能量进行照射,其中选用 6 Mev 电子线 6 例,9 Mev 电子线 13 例。根据肿瘤大小、照射角度选用不同直径和倾斜角度的限光筒,直径 6~10 cm,倾斜角度为 0°~30°。由于本组患者的肿瘤体积较大,而限光筒的最大直径仅为 10 cm,因此,除 9 例患者行单野照射外,另外 10 例患者均采用多野多次照射,其中 2 野照射 4 例,3 野照射 3 例,4 野照射 3 例。照射剂量 10~22 Gy,中位照射剂量 19 Gy。

5. 术后辅助治疗:术后补充体外照射 1 例,剂量为 50 Gy。辅助化疗 4 例,化疗 2~3 个周期,化疗药物为蒽环类、铂类、异环磷酰胺、甲氨蝶呤和氮烯咪胺等。

6. 不良反应和肢体关节功能评价:参照肿瘤放射治疗协作组-欧洲肿瘤研究及治疗机构(RTOG-EORTC)急性放射性损伤分级标准^[5]对患者放疗后的不良反应进行评估。晚期不良反应定义为首发症状发生于术中电子线放射治疗后 3 个月或完成治疗后症状持续 3 个月以上^[5]。参照 1993 年美国骨肿瘤学会评分系统^[6]对患者治疗后的肢体关节功能进行评价。

7. 随访:采用门诊复查或电话等方式对患者进

行随访,随访截至 2012 年 4 月 30 日。全组 19 例患者均获得随访,随访率为 100%。随访时间 1~42 个月,中位随访时间为 17 个月。

8. 统计学方法:采用 SPSS 19.0 统计软件进行统计学分析,以 Kaplan-Meier 法计算局部复发率和生存率等,并进行 Log rank 显著性检验。检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

结 果

1. 并发症和不良反应的发生情况:(1)近期:全组 19 例患者中,出现伤口愈合不良、感染和皮下积液等 7 例(36.8%),出现失血性休克 1 例(5.3%)。全组患者均未出现 III 级或以上急性放射损伤。(2)晚期:1 例(5.3%)患者于术后 15 个月出现放射性溃疡,形成动脉瘘,出现伤口感染和失血性休克等,属于 IV 级皮肤、皮下组织晚期放射损伤,急诊行截肢术。

2. 术后肢体关节的功能评价:术后全组患者的肢体关节功能评分为 15~30 分(50%~100%),平均为(26.26±4.04)分(87.5%±13.5%)。肢体关节功能总的优良率为 94.7%(18/19)。

3. 局部复发和远处转移情况:术后全组有 4 例(21.1%)患者出现局部复发。全组患者的 1、2 和 3 年局部控制率分别为 81.9%、73.7% 和 73.7%。9 例(47.4%)患者出现远处转移,转移部位为肺、纵隔、脑和软组织等。

4. 生存情况:至随访结束,全组有 7 例(36.8%)患者死亡,全组患者的 1、2 和 3 年生存率分别为 76.3%、61.2% 和 51.0%。

讨 论

肢体大关节是指肢体骨与骨之间的连接部分,主要包括髋关节、膝关节、踝关节、肩关节、肘关节和腕关节等,是肢体进行屈曲、伸展以及旋转等各项活动的重要部位,是人体进行日常活动的重要和基本单元^[1,2]。肢体关节周围的解剖结构较为复杂,其既是肢体重要肌肉、肌腱起止点的汇合处,又是重要血管、神经等的走行位置。

发生于肢体关节周围恶性肿瘤的处理较为困难。此处肿瘤切除后,为保留肢体功能,往往涉及关节或软组织的修复和重建。如骨肿瘤瘤段截除后的关节功能重建,可用人工关节假体置换、同种异体骨移植、瘤段骨灭活再植、带血管的自体骨移植等;软组织肿瘤切除后的带血管蒂或游离的皮瓣或肌皮瓣转移覆盖等;亦可能涉及血管或神经的修复重建

(如血管置换、血管移植和神经移植等)。本组 19 例患者中,皮瓣或肌皮瓣移位 5 例,关节置换 5 例,异体骨植入、内固定 1 例,人工血管置换 1 例。

关节周围的恶性肿瘤往往位于间室外,缺乏自然屏障,在肿瘤的外科分期系统中属间室外肿瘤,肿瘤组织容易沿神经血管间隙或组织间隙等向四周蔓延^[1]。因此,对于此类肿瘤应该进行广泛性切除。但对于关节周围恶性肿瘤而言,常规的手术方式(如广泛性切除或间室切除)由于受到重要血管、神经和肌肉肌腱等的限制,往往很难实现;而广泛性切除所导致的巨大毁损几乎无法或很难修复,可能造成肢体关节功能的严重障碍,甚至肢体关节无功能。因此,关节周围的骨与软组织恶性肿瘤往往只能行边缘切除甚至囊内切除,从而导致潜在的局部高复发风险。关节周围的肿瘤一旦局部控制不当,常导致严重的肢体功能障碍,甚至面临截肢的风险。因此,围手术期的辅助性治疗手段在关节周围恶性肿瘤的局部控制中起着重要作用,其中放射治疗是一种有效且又重要的辅助性治疗手段^[7]。

以往,临床上常通过术后辅助性放疗来提高肢体肿瘤切除术后的局部控制率。但是对于关节周围肿瘤而言,术后放疗有一定的局限性:(1)当涉及关节功能重建时,如采用人工关节假体置换、同种异体骨移植、瘤段骨灭活再植、带血管的自体骨移植等方法后,术后放疗可能导致严重的骨溶解或骨破坏,从而对重建的关节功能进行毁灭性的打击。因此,术后放疗对于关节重建的患者而言,几乎无法实现。(2)当涉及软组织修复时,如使用带血管蒂或游离的皮瓣或肌皮瓣进行转移覆盖后,伤口的愈合时间往往较长,导致术后放疗无法及时进行,从而影响术后放疗的效果^[8]。(3)术后放疗对瘤床的定位不够精确,照射范围大,可能导致关节周围大范围纤维化,将严重影响关节功能,甚至导致关节无功能。另外,照射需通过皮肤、皮下组织到达瘤床,将导致皮下淋巴引流系统和静脉回流系统不畅,造成肢体远端的严重水肿^[9],进一步加重肢体关节的功能障碍。

术中电子线放射治疗可以精确定位靶区,有效保护周围正常组织,最大限度地减少放疗不良反应。本研究中,我们采用术中电子线放射治疗技术联合保肢手术对肢体关节周围肿瘤患者进行治疗,以期提高肿瘤的治疗效果,改善关节功能,从而提高患者的生存质量。

本研究结果显示,全组患者伤口并发症的发生率较高,为 36.8%。分析其原因,可能与关节周围肿

瘤的手术较为复杂,手术创伤较大,且多需要修复重建性手术等有关。而同期非关节周围患者伤口并发症的发生率为 6.7% (1/15), 低于文献报道的结果^[7,9-11]。Kunos 等^[12]的研究结果显示,采用术中电子线放射治疗联合保肢手术治疗肢体软组织肉瘤, 并不显著增加患者急慢性毒副反应的发生率。本组有 1 例同时行桡神经切除的患者, 术后 15 个月出现放射性溃疡, 形成动脉瘘, 考虑与术中放疗的晚期放射性损伤(血管平滑肌层的破坏)有关^[8]。但血管或周围组织的局部失神经支配是否可能促进放射性溃疡的发生, 尚有待进一步研究。

本组患者的术后肢体关节功能较为满意, 优良率为 94.7%。可能与术中电子线放射治疗定位较为精确、照射范围相对较小、较大程度地降低关节周围、皮肤和皮下组织的纤维化等有关。

本组患者的 1、2 和 3 年局部控制率分别为 81.9%、73.7% 和 73.7%, 与文献报道的结果^[7,9-11]相似。但远处转移的发生率和死亡率较高, 可能与本组复发患者较多、病期较晚、肿瘤体积较大等因素有关。Skandarajah 等^[13]的分析结果显示, 术中放疗可以显著提高实体肿瘤患者的局部控制率, 但可能并不能提高患者的总生存率。

本研究中, 我们根据是否配合术后体外放疗, 将患者分为单纯术中放疗组和术后补充放疗组。对于单纯术中放疗的患者, 我们考虑到放射线对于关节腔、重要血管等可能造成的严重不良反应, 采用阶梯式逐步提高放射剂量, 在前 8 例患者中放射剂量逐步从 10 Gy 提高至 20 Gy。由于在此剂量范围内, 放射剂量的提高并不明显增加近期并发症。因此, 此后患者的放射剂量均达 20 Gy。随访至今, 采用 20 Gy 放疗的患者仅有 1 例出现局部复发。在术后补充放疗组中, 有 3 例患者拟配合术后辅助放疗, 术中放射剂量为 10 ~ 13 Gy, 但由于关节周围肿瘤的术后并发症相对较高, 仅 1 例患者顺利完成术后辅助放疗, 另 2 例术后伤口出现皮下积液, 拖延了治疗时间, 最终放弃进一步术后放疗。因此, 对于关节周围恶性肿瘤, 我们认为, 目前较为合适的术中放射剂量为 20 Gy, 暂不推荐术后补充体外放疗。而是否有必要进一步提高术中放射剂量, 尚有待于进一步研究。

另外, 由于骨或软组织恶性肿瘤的体积相对较大, 而 Mobetron 1000 电子线直线加速器限光筒的最大直径仅为 10 cm, 因此本组部分患者需要采用多野多次照射技术, 照射过程相对比较复杂。首先要

明确所需照射区域的范围, 再将照射区域按照限光筒的形状划分成若干个照射野, 照射野之间以缝线标记界限, 然后用铅块挡掉非照射区域, 进行逐野分次照射, 最终完成整个区域的照射。照射过程中必须严格注意照射野之间的交界区域, 照射之前必须再次从限光筒的上方明确遮挡铅块和标记缝线的严格一致, 避免照射野交界区域的重复照射或漏照。

综上所述, 我们将术中电子线放射治疗技术应用于关节周围恶性肿瘤的保肢手术中, 结果显示, 术中电子线放射治疗可以明显提高肿瘤的局部控制率, 减少关节并发症的发生率, 改善肢体功能, 提高患者的生活质量, 治疗效果较好。但术中电子线放射治疗是否可以明显提高患者的生存率, 尚有待于进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Turcotte RE, Ferrone M, Isler MH, et al. Outcomes in patients with popliteal sarcomas. *Can J Surg*, 2009, 52:51-55.
- [2] Hayashi K, Karita M, Yamamoto N, et al. Functional outcomes after total scapulectomy for malignant bone or soft tissue tumors in the shoulder girdle. *Int J Clin Oncol*, 2011, 16:568-573.
- [3] Meurk ML, Goer DA, Spalek G, et al. The Mobetron: a new concept for IORT. *Front Radiat Ther Oncol*, 1997, 31:65-70.
- [4] Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. *AJCC cancer staging manual*. 7th ed. New York: Springer, 2010:279-298.
- [5] Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995, 31:1341-1346.
- [6] Enneking WF, Dunham W, Gebhardt MC, et al. A system for the functional evaluation of reconstructive procedures after surgical treatment of tumors of the musculoskeletal system. *Clin Orthop Relat Res*, 1993, 286:241-246.
- [7] Tran PT, Hara W, Su Z, et al. Intraoperative radiation therapy for locally advanced and recurrent soft-tissue sarcomas in adults. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, 72:1146-1153.
- [8] Most MD, Allori AC, Hu K, et al. Feasibility of flap reconstruction in conjunction with intraoperative radiation therapy for advanced and recurrent head and neck cancer. *Laryngoscope*, 2008, 118:69-74.
- [9] Tran QN, Kim AC, Gottschalk AR, et al. Clinical outcomes of intraoperative radiation therapy for extremity sarcomas. *Sarcoma*, 2006, 2006:91671.
- [10] Oertel S, Treiber M, Zahlten-Hinguranage A, et al. Intraoperative electron boost radiation followed by moderate doses of external beam radiotherapy in limb-sparing treatment of patients with extremity soft-tissue sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 64:1416-1423.
- [11] Niewald M, Fleckenstein J, Licht N, et al. Intraoperative radiotherapy (IORT) combined with external beam radiotherapy (EBRT) for soft-tissue sarcomas: a retrospective evaluation of the Homburg experience in the years 1995-2007. *Radiat Oncol*, 2009, 4:32.
- [12] Kunos C, Colussi V, Getty P, et al. Intraoperative electron radiotherapy for extremity sarcomas does not increase acute or late morbidity. *Clin Orthop Relat Res*, 2006, 446:247-252.
- [13] Skandarajah AR, Lynch AC, Mackay JR, et al. The role of intraoperative radiotherapy in solid tumors. *Ann Surg Oncol*, 2009, 16:735-744.

(收稿日期:2012-07-30)