

· 临床研究 ·

28 例下肢软组织肉瘤患者调强放射治疗的剂量学优势及近期疗效观察

白雪

(桂林医学院附属医院放疗科 541001)

摘要:目的 评价下肢软组织肉瘤(STS)术后调强放射治疗(IMRT)的剂量学优势及近期疗效。方法 分析 2009 年 5 月至 2011 年 1 月在该院采用 IMRT 治疗大腿 STS 28 例患者的临床资料。结果 常规放射治疗(CRT)和 IMRT 靶区剂量分布 PTV3 的平均值分别为 $(95.4 \pm 1.2)\%$ 和 $(98.6 \pm 1.1)\%$, Dmax 平均值, IMRT $(103.7 \pm 2.2)\%$ 显著低于 CRT $(113.2 \pm 1.1)\%$, $P < 0.05$ 。适形指数均值分别为 0.39 ± 0.03 和 0.74 ± 0.08 。局部控制率 92.6% (25/27), 总生存率为 96.3% (26/27)。股骨及皮肤的晚期不良反应较轻。结论 IMRT 具有明显的靶区剂量分布优势, 可以减少股骨、皮肤等正常组织器官的照射剂量。

关键词: 软组织肿瘤; 下肢; 调强放射治疗

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2013.07.018

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)07-0763-02

Dosimetric superiority and short term effective observation of intensity modulated radiotherapy in 28 cases of soft tissue sarcomas of lower extremity

Bai Xue

(Department of Radiotherapy, Affiliated Hospital, Guilin Medical College, Guilin, Guangxi 541001, China)

Abstract: Objective To evaluate the dosimetric superiority of postoperative intensity modulated radiation therapy(IMRT) for soft tissue sarcomas(STS) of the thigh and to observe its short term effect. **Methods** 28 patients with thigh STS undergoing post-operative IMRT in this hospital from May 2009 to January 2011 were performed the retrospective analysis on the clinical data. **Results** The planning target volume 3(PTV3) of the conventional radiotherapy(CRT) and IMRT was $(95.4 \pm 1.2)\%$ and $(98.6 \pm 1.1)\%$ in average, respectively. The mean Dmax in IMRT was $(103.7 \pm 2.2)\%$ and significantly lower than $(113.2 \pm 1.1)\%$ in CRT ($P < 0.05$). The mean conformity indexes were (0.39 ± 0.03) and (0.74 ± 0.08) respectively. The local control rate was 92.6% (25/27) and the total survival rate was 96.3% (26/27). The late adverse reactions of femur and skin was mild. **Conclusion** IMRT has significant superiority of target dose distribution in treating STS and reduces the irradiation dose to the normal tissues and organs such as femur and skin.

Key words: soft tissue neoplasms; lower extremity; intensity modulated radiation therapy; toxicities

软组织肉瘤(soft tissue sarcoma, STS)是一种起源于间叶组织的少见恶性肿瘤, 常见于四肢肢体。目前, 其主要治疗措施为保肢手术联合放射治疗, 放射治疗为重要的辅助治疗及新辅助治疗措施^[1-4]; 调强放射治疗(intensity modulated radiation therapy, IMRT)能增加肿瘤剂量并减少周围正常组织的受照剂量以解决肢体 STS 放疗的剂量学问题。本研究应用剂量体积直方图(dose volume histogram, DVH)、靶区覆盖率、适形指数(conformity index, CI)及股骨受量等指标来综合评价 IMRT 治疗效果, 为临床肢体 STS 的精确放疗提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2009 年 5 月至 2011 年 1 月在本院治疗的大腿 STS 患者 28 例, 其中, 男性 22 例, 女性 6 例, 年龄 20~75 岁, 中位年龄 48 岁。恶性纤维组织细胞瘤 10 例, 脂肪肉瘤 5 例, 神经纤维肉瘤 4 例, 恶性神经鞘瘤 4 例, 滑膜肉瘤 3 例, 横纹肌肉瘤 2 例。按 2002 年美国癌症联合委员会(American joint committee on cancer, AJCC)术后病理分期, II 期 9 例, III 期 19 例。全部患者均接受保肢手术, 未发现远处转移且无放疗禁忌证, 并排除复发及侵犯骨组织患者。治疗结束后的随访前 3 个月内每个月复查 1 次, 以后每 3 个月复查 1 次, 28 例患者全部接受术后 IMRT 治疗, 其中 1 例失访, 随访率 96.4%, 随访期 15~35 个月, 中位时间 23.6 个月。

1.2 定位方法 患者采用真空气垫及网状体模固定体位, 根

据照射范围选择参考等中心层面, 采用三维激光灯标记——前和两侧等中心体表标记(扫描时用铅点标记)。CT 模拟定位机扫描范围为从骨盆入口至胫骨上缘, 层厚 3 cm, 层距 3 cm。扫描结果通过局域网传至三维治疗计划系统。

1.3 靶区及危及器官的勾画 根据术前影像学检查以及手术银夹来确定临床靶区(clinical tumor volume, CTV); 计划靶区(planning target volume, PTV)由手术瘤床(CTV_{tb})均匀外放, PTV1 设定为手术瘤床均匀外放 2 cm; PTV2 设定为手术瘤床横向外扩 3 cm, 纵向外扩 5~7 cm; PTV3 包括 PTV1、PTV2 以及整个肌腔隙; PTV 除外骨结构, 包至皮下 0.5 cm, 整个股骨作为危及器官。

1.4 治疗计划 为每位患者设计 IMRT 和常规放射治疗(conventional radiotherapy, CRT)2 套治疗计划。IMRT 计划给予 7~8 野照射, 采用同步推量技术, 一段计划完成全部靶区照射, 根据计划系统算出结果进行优化, 治疗计划最大剂量应在靶体积内, 全部病例采用多叶光栅静态调强方式进行。CRT 计划予 2 野对穿照射, 按 PTV 形状调整多叶光栅予连续 3 段缩野照射, 每段计划均予不同剂量处方, PTV3 予 50 Gy/25F, 然后 PTV2 缩野照射 10 Gy/5F, 最后 PTV1 缩野推量照射 10 Gy/5F, 采用 2.0 Gy/次, 5 次/周; 两种技术采用射线能量均为 6 MV X 射线, 均为共面照射; 两种治疗计划采用 LQ 模型重新计算生物学等效剂量来进行比对; 全部患者治疗均使用西门子

表 1 患者两种放疗技术股骨受量比较($\bar{x} \pm s, n=28$)

放疗技术	Dmean(Gy)	Mean($\pm 1 s$)	Dmax(Gy)	Mean($\pm 1 s$)	V45(%)	Mean($\pm 1 s$)
CRT	30.2~38.4	33.2(± 2.8)	70.1~81.2	74.3(± 3.1)	36.5~48.7	45.63(± 3.1)
IMRT	19.3~33.5	22.6(± 2.5)	60.4~68.3	62.9(± 2.5)	16.1~24.5	21.38(± 4.3)

primus 直线加速器, IMRT 计划由 ADAC Pinnacle3 version 7.4 逆向调强计划系统完成; 两种治疗计划均给予合适的照射角度来避免对侧腿部接受照射。

1.5 治疗计划评估 每例患者均分别于横断、矢状面及冠状面上比较两种技术的靶区剂量分布; 采用 DVH 图来评价 PTV 及危及器官; 评价适形指数, 其中适形指数采用公式 $CI = (V_{PTV95} \times V_{PTV95}) / (V_{body95} \times V_{PTV95})$ 计算^[5]; 分别评价 PTV 的最小剂量 (Minimum dose, Dmin) 及最大剂量 (maximal dose, Dmax); 研究股骨平均剂量 (mean dose, Dmean) 及 Dmax, 以及接受 45 Gy 处方剂量体积百分比 (V45) 大小。

1.6 质量保证 放疗前再次用 CT 进行等中心的验证与校正, 确认摆位误差小于 3 cm。采用多通道剂量仪进行剂量验证, 实测值与计划值相差小于 3%; 使用柯达慢感光胶片分别测通量分布单野, 实测通量分布与计划通量分布相一致。

1.7 疗效评价 放疗后每个月 (3 个月以内) 及每 3 个月 (2 年以内) 行患侧肢体 MRI 或 CT 检查, 来评价肿瘤是否复发。骨组织不良反应按美国肿瘤放射治疗协作组 (radiation therapy oncology group, RTOG) 评价标准: 0 级为正常; 1 级为无症状, 无生长停滞; 骨密度降低; 2 级为中度疼痛或触痛; 生长停滞; 不规则骨硬化; 3 级为重度疼痛或触痛; 骨生长完全停滞; 致密骨硬化; 4 级为坏死及自发性骨折。皮肤不良反应按 RTOG 评价标准: 0 级为正常; 1 级为轻度萎缩, 色素沉着, 少许脱发; 2 级为片状萎缩, 中度毛细血管扩张, 完全脱发; 3 级为明显萎缩, 明显毛细血管扩张; 4 级为溃疡。

1.8 统计学处理 应用 SPSS13.0 统计软件进行分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 计数资料采用 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

CRT 和 IMRT 靶区剂量分布 PTV3 的平均值分别为 $(95.4 \pm 1.2)\%$ 和 $(98.6 \pm 1.1)\%$; Dmax 平均值, IMRT $(103.7 \pm 2.2)\%$ 显著低于 CRT $(113.2 \pm 1.1)\%$, $P < 0.05$ 。CRT 与 IMRT 的适形指数均值分别为: 0.39 ± 0.03 和 0.74 ± 0.08 。IMRT 的适形度明显优于 CRT。CRT 和 IMRT 放疗技术股骨受量见表 1。局部控制率 92.6% (25/27), 总生存率为 96.3% (26/27); 所有患者都出现了皮肤和骨组织不良反应, 见表 2。

表 2 不良反应发生情况(n)

RTOG 评价	0 级	1 级	2 级	3 级	4 级
股骨	0	26	1	0	0
皮肤	0	24	3	0	0

3 讨论

STS 是一种相对少见的肿瘤, 发病率在恶性肿瘤中约占 1%, 其中肢体发病约占 75%, 而其中下肢发病率最高, 占总发病率的 50% 左右^[6]。其组织类型复杂多样, 以恶性纤维组织肉瘤、脂肪肉瘤和平滑肌肉瘤最多见。目前, STS 多采用多学科综合治疗, 根据肿瘤类型、组织学分级以及分期予手术、放疗及化疗, 其中放疗在 STS 综合治疗中起到了非常重要的作用,

可以缩小手术范围, 在提高肢体保全率的同时保持较高的局部控制率, 国内外进行的大量肢体 STS 放疗的研究大部分都明确肯定其疗效^[1-4]。随着患者局部控制率的改善, 放疗相关不良反应报道日益增多, 包括肱骨、尺骨、股骨、胫骨、腓骨等患侧肢体的长骨骨折, 尤其股骨骨折发病率较高^[7-10], 其危害较大, 常出现延迟愈合、不愈合及骨不连接, 需要接受人工假体置换手术或截肢手术治疗, 严重影响患者的生活质量^[11-12]; 长期以来, 肢体 STS 均以前后对穿野的常规放疗为主, 其靶区的剂量分布上存在着一些难以克服的问题, 如靶区剂量偏低、骨及周边正常组织剂量过高等, 而 IMRT 可产生高度适合靶区形状的剂量分布, 明显减少周围危及器官的受照剂量和体积, 减轻周围正常组织的不良反应, 达到提高治疗增益比的目的。本研究结果显示, 在靶区的剂量分布与适形性方面, IMRT 技术相对于其他技术具有明显优势, 尤其当靶区形状为凹形时; 所有患者 IMRT 计划中股骨的平均剂量及最大剂量均显著减低, 股骨 V45 减少近 50%, 高剂量区明显减低, 减少了放疗后发生骨折的风险, 本研究关于靶区适形度与骨结构保护的结果与其他报道的结果相近^[13-14]。同时, IMRT 通过同步推量技术, 使多个靶区可以在同一段计划中得到不同的照射剂量, 缩短了治疗时间; 短期随访发现 IMRT 有较好的近期疗效, 初步临床观察证实, IMRT 治疗大腿 STS 保肢术后患者有较高的局部控制率, 皮肤及骨组织的晚期不良反应较轻, 改善了患者的生活质量。

与 CRT 比较, IMRT 能提高大腿 STS 保肢术后放疗靶区剂量, 减少周围骨组织等危及器官受照剂量, 减轻急慢性放射反应。但 IMRT 在临床应用中仍面临着许多问题: 靶区范围的确定难度大, 分次剂量变化大, 执行时间长, 对肿瘤生物学效应的影响尚不明确等。

参考文献:

- [1] 易俊林, 刘新帆, 顾大中. 术后放射治疗在原发肢体软组织肉瘤治疗中的作用[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2000, 9(2): 23-26.
- [2] Clarkson P, Ferguson PC. Primary multidisciplinary management of extremity soft tissue sarcomas[J]. Curr Treat Options Oncol, 2004, 5(6): 451-462.
- [3] 罗英, 胡炳强. 184 例软组织肉瘤患者不同治疗方法分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2004, 13(8): 57-59.
- [4] Alektiar KM, Hong L, Brennan MF, et al. Intensity modulated radiation therapy for primary soft tissue sarcoma of the extremity: preliminary results[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007, 68(2): 458-464.
- [5] Kutcher GJ, Burman C, Brewster L, et al. Histogram reduction method for calculating complication probabilities for three-dimensional treatment planning evaluations[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1991, 21(1): 137-146.
- [6] Swallow CJ, Catton CN. Local management of adult soft tissue sarcomas[J]. Semin Oncol, 2007, 34(3): 256-269.
- [7] Cannon CP, Ballo MT, Zagars GK, et al. (下转第 773 页)

胞长入替代,可见较多软骨细胞,从肌腱到骨之间形成软骨组织移行带。术后 8 周肌腱与骨隧道之间的连接变得紧密,胶原纤维大量合成,排列较规则。术后 12 周新生骨与肌腱界限不清,形成了较明显的胶原纤维-纤维软骨-钙化的软骨组织-骨组织的移行带改变。可见,此固定方式有效保证了骨隧道内腱-骨界面的愈合。

实验中应用腱骨复合体固定时,骨块部分为主要镶嵌固定部分,属于骨隧道内固定,但由于兔的膝关节操作时要求精细程度较高,尤其是实验中移植植物切取时应用手工环锯,因器械性能所限,加之兔的胫骨近端骨皮质、骨松质厚度不是很大,不能切取较长的完整骨块,因此,固定的骨块较小,镶嵌固定时位置距离关节面较远,不能达到更大限度的类直接固定;甚至在取移植物的操作过程中可能出现腱骨复合体的损伤,出现股骨侧韧带固定不牢的情况。本研究中术后 4 周时出现 1 例从股骨隧道拉出可能即为此因所致。因此,在手术中取腱骨复合体时,要遵循稳、巧的原则,环锯要求较为锐利,防止操作中出现骨块碎裂或出现肌腱止点受损伤。幸运的是,实际操作中对于人的膝关节韧带重建时,因器械配套性能优越、大小适当,加之可以应用同种异体移植植物,骨块切取、修饰的自由性大大增加^[11-12]。本实验通过腱骨复合体镶嵌固定,主要是观测此种方式固定的愈合特点,为其临床应用提供理论依据,为前交叉韧带重建的方法选择提供参考,开拓思路。

参考文献:

- [1] Beynon BD, Johnson RJ, Abate JA, et al. Treatment of anterior cruciate ligament injuries, part 2[J]. *Am J Sports Med*, 2005, 33(11): 1751-1767.
- [2] 王健, 敖英芳. 不同固定方法重建前交叉韧带后骨道变化的对比临床观察研究[J]. *中国运动医学杂志*, 2007, 26(4): 438-443.
- [3] 白正武, 朱本珂, 张明, 等. 移植植物不同固定方式对自体腘

绳肌腱重建膝前交叉韧带术后股骨骨道影响的对比研究[J]. *中国矫形外科杂志*, 2010, 18(2): 106-109.

- [4] Wojcicki P, Kaczmarczyk J, Balcerkiewicz K. Anterior crucial ligament reconstruction with semitendineous tendons of rigid-fix and intrafix anchorage[J]. *Chir Narzadow Ruchu Ortop Pol*, 2005, 70(1): 9-12.
- [5] 刘玉杰, 李众利, 王志刚, 等. 腘绳肌腱结嵌压固定法重建交叉韧带的临床应用与生物力学研究[J]. *中华外科杂志*, 2005, 43(4): 239-242.
- [6] 周密, 刘玉杰, 田玥, 等. 嵌压固定法重建交叉韧带肌腱结部分腱骨止点的组织学实验[J]. *军医进修学院学报*, 2009, 30(1): 97-98.
- [7] 张力, 靳安民, 田京. 前交叉韧带重建术后腱-骨和骨-骨界面愈合的比较研究[J]. *中国修复重建外科杂志*, 2009, 23(4): 473-477.
- [8] Eriksson E. Vascular in growth into ACL-grafts[J]. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2008, 16(4): 341.
- [9] Hays PL, Kawamura S, Deng XH, et al. The role of macrophages in early healing of a tendon graft in a bone tunnel[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2008, 90(3): 565-579.
- [10] 曾春, 蔡道章, 王昆, 等. 关节镜下前交叉韧带重建术后的康复干预[J]. *中国临床康复*, 2005, 9(14): 1-3.
- [11] 张义龙, 李宁, 李志怀, 等. 一端带骨块同种异体深冻下肢肌腱重建前交叉韧带的应用[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2011, 15(7): 1295-1299.
- [12] 李志怀, 李宁, 张义龙, 等. 同种异体腱 Tibial-inlay 技术重建膝关节后交叉韧带 31 例[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2010, 14(7): 1311-1314.

(收稿日期: 2012-08-16 修回日期: 2012-10-18)

(上接第 764 页)

Complications of combined modality treatment of primary lower extremity soft-tissue sarcomas[J]. *Cancer*, 2006, 107(10): 2455-2461.

- [8] Dickie CI, Parent AL, Griffin AM, et al. Bone fractures following external beam radiotherapy and limb-preservation surgery for lower extremity soft tissue sarcoma: relationship to irradiated bone length, volume, tumor location and dose[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, 75(4): 1119-1124.
- [9] Blaes AH, Lindgren B, Mulrooney DA, et al. Pathologic femur fractures after limb-sparing treatment of soft-tissue sarcomas[J]. *J Cancer Surviv*, 2010, 4(4): 399-404.
- [10] Gortzak Y, Lockwood GA, Mahendra A, et al. Prediction of pathologic fracture risk of the femur after combined modality treatment of soft tissue sarcoma of the thigh[J]. *Cancer*, 2010, 116(6): 1553-1559.
- [11] Lin PP, Boland PJ, Healey JH. Treatment of femoral frac-

tures after irradiation[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 1998(352): 168-178.

- [12] Lin PP, Schupak KD, Boland PJ, et al. Pathologic femoral fracture after periosteal excision and radiation for the treatment of soft tissue sarcoma[J]. *Cancer*, 1998, 82(12): 2356-2365.
- [13] Alektiar KM, Brennan MF, Singer S. Influence of site on the therapeutic ratio of adjuvant radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the extremity[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, 63(1): 202-208.
- [14] Stewart AJ, Lee YK, Saran FH. Comparison of conventional radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for post-operative radiotherapy for primary extremity soft tissue sarcoma[J]. *Radiother Oncol*, 2009, 93(1): 125-130.

(收稿日期: 2012-08-17 修回日期: 2012-10-20)