The Hypo-fractionated Radiotherapy in the Management of Pigmented Villonodular Synovitis. One center experience

Dr. Bassam Saad*

(Received 22 / 10 / 2022. Accepted 5 / 1 / 2023)

□ ABSTRACT □

This article reviews our 6 years experience of radiotherapy (RT) as adjuvant treatment of histology confirmed pigmented villonodular synovitis (PVNS)

We identified 13 patients (5 men and 8 women) with diffuse PVNS of the knee who were treated with postoperative RT between 2014-2021 at Radiotherapy and chemical center in Tishreen University Hospital in Lattakia , Syria. The median patient age was 35 (range : 18 – 60) years. The median period for starting radiotherapy after surgery was 5.1 weeks (range : 0.5-12) weeks.

All patients received hypo-fractionated external-beam radiotherapy using 3-dimensional conformal techniques. The radiation dose delivered in two phases : the whole joint 25Gy (10 fractions of 2.5Gy) .

The median follow-up period was 2.7 (range , 0.5 – 5) years. Of the 13 patients , 12 had stable disease or were free of disease , clinically or on MRI imaging of the affected joint. 1 patients had local recurrence based on MRI imaging. None had acute or long-term complications from RT.

In conclusion , local radiotherapy should be considered for patients with PVNS, in cases of extensive disease with incomplete excision and / or local recurrence.

Key Words : Pigmented villonudular synovitis , Radiotherapy ,Treatment outcome

* **Associate Professor - Faculty of Human Medicine - Tishreen University - Lattakia - Syria.**

المعالجة الإشعاعية مخفضة الأجزاء في تدبير التهاب الغشاء المصلي العقدي المصطبغ – خبرة مركز واحد.

د. بسام سعد*

(تاريخ الإيداع 22 / 10 / 2022. قُبِل للنشر في 5 / 1 / 2023)

□ ملخّص □

في هذه الدراسة عرضت خبرة 6 سنوات عن المعالجة الإشعاعية بعد العمل الجراحي لمرضى مصابين بالتهاب الغشاء المصلي العقدي المصطبغ مثبتة نسيجياً. حيث تم حصر 13 ملفاً (5 ذكور و 8 إناث) لمرضى مصابين بالتهاب غشاء مصلي عقدي مصطبغ في مفصل الركبة عولجوا بين عامي 2014 – 2021 في مركز المعالجة الإشعاعية والكيميائية بمشفى تشرين الجامعي باللاذقية ، سوريا. بلغ متوسط عمر المرضى 35 سنة (المدى : 18 – 60) سنة ومتوسط المدة الزمنية بين التداخل الجراحي والبدء بتطبيق المعالجة الإشعاعية 5.1 أسبوعاً (المدى : 2 – 12) أسبوعاً.

تلقى جميع المرضى علاجاً إشعاعياً بأشعة فوتونية عالية الطاقة بعد إجراء تخطيط شعاعي ثلاثي البعد . الجرعة الإشعاعية الموصوفة 25Gy مجزأة على 10 أجزاء قدرها 2.5Gy.

بلغ متوسط زمن المتابعة بعد نهاية المعالجة 2.7 سنة (المدى 0.5 – 5) سنوات ، وجدت استجابة علاجية جيدة عند 12 مريضاً ، سريرياً وبالتصوير بالرنين المغناطيسي . وشوهدت حالة نكس واحدة بعد المعالجة الإشعاعية. ولم تسجل عند أي من المرضى أعراض جانبية حادة أو متأخرة ناتجة عن التشعيع.

نتائج هذه المراجعة تدعم خيار استخدام المعالجة الإشعاعية بعد العمل الجراحي لحالات التهاب المفصل المصطبغ من النمط المنتشر أو الناكسة.

الكلمات المفتاحية : التهاب مفصل عقدي مصطبغ ، معالجة إشعاعية ، نتائج علاجية .

* **أستاذ مساعد – كلية الطب البشري –جامعة تشرين– اللاذقية– سورية.**

مقدمة :

التهاب الغشاء المصلي العقدي المصطبغ Pigmented Villonodular Synovitis (PVNS) آفة مفصلية تنشؤية سليمة تصيب بشكل خاص الغشاء المصلي المبطن للمفصل وقد تمتد للنسج خارج المفصل كالأوتار والعضلات والعظم . تصيب بشكل خاص المفاصل الكبيرة والمفصل الفكي الصدغي . وهي من الآفات النادرة الحدوث حيث تشير الإحصائيات إلى حدوث 1.8 حالة لكل مليون شخص في العام مع ميل لإصابة الإناث أكثر من الذكور وذروة حدوثها في العمر المتوسط بين 30 – 40 سنة (1).

تشاهد الإصابة بشكل رئيسي في المفاصل الكبيرة وخاصة مفصل الركبة حيث يبلغ معدل إصابتها 74–88% من مجموع الحالات المشاهدة (2) وفي حالات نادرة قد يصاب المفصل الفكي الصدغي.

يتظاهر المرض عادة بألم وتورم المفصل ، وغالباً يتأخر التشخيص من عدة أشهر إلى سنوات بسبب عدم نوعية الأعراض (2 ، 3). وفي حالة إصابة المفصل الحرقفي الفخذي يشكو المريض فقط من الألم دون حدوث تورم ملاحظ بسبب التوضع العميق للمفصل.

يصنف للمرض إلى نوعين حسب انتشار الآفة في الغشاء المصلي للمفصل المصاب ، النوع الأول هو الشكل الموضع وتكون الإصابة فيه محدودة في بعض مناطق الغشاء المفصلي الموضع والنوع الثاني وهو الشكل المعمم المنتشر الذي يكون فيه كامل الغشاء المصلي مصاباً. من ناحية التشريح المرضي لا يوجد أي اختلاف بين النوعين ، لكن الشكل المعمم يعطي أعراضاً أكثر وضوحاً مع حدوث تخرب سريع للمفصل وميل للانتشار إلى البنى التشريحية المجاورة للمفصل كالعضلات والأوتار والعظم (4).

التصوير الشعاعي البسيط للمفصل قد يكشف وجود تشكلات عقدية كتلية في النسيج الرخو والتخرب العظمي في حال وجوده ، لكن التصوير بالرنين المغناطيسي هو الطريقة الأفضل للمقاربة التشخيصية لهذه الحالات ، رغم أنه في بعض الحالات قد يحدث تشويش للصورة في حال وجود نسبة عالية من توضعات الهيموسيدرين الغنية بالحديد في مكان الإصابة. يبقى التشخيص النهائي للمرض هو التشخيص النسيجي.(5)

تعتبر المعالجة الجراحية هي الخيار العلاجي الأول ، والنتائج غالباً ما تكون مرضية في الشكل الموضع ، أما في الشكل المنتشر فإن نسبة النكس مرتفعة تتراوح بين 8 – 56 % وهذه النسبة تتعلق بصعوبة التداخل الجراحي ومهارة الجراح ومدى القدرة على استئصال كامل الغشاء المصلي المصاب ، حيث قد تبقى أجزاء من الغشاء المصلي غير مستأصلة مما يسبب النكس . في هذه الحالة فإن اللجوء إلى المعالجة الإشعاعية كخيار علاجي متمم يعتبر وسيلة فعالة للسيطرة الموضعية على المرض .(6 ، 7)

نظراً لندرة الحالات المشاهدة لم توضع إرشادات محددة بالنسبة للجرعة الإشعاعية التي يجب أن تعطى للمريض اعتماداً على تجارب سريرية مقارنة ، لذلك فإن الجرعة الإشعاعية المستخدمة تنوعت كثيراً بين جرعات منخفضة 20) (Gy وبين جرعات عالية (32-36Gy) ومرد هذا الاختلاف في المقاربة يعود إلى عدم تحديد الإمراضية بشكل دقيق . هناك رأي يعتبر أن هذا المرض آفة التهابية مزمنة ويكفي اللجوء لجرعات إشعاعية منخفضة لتحقيق السيطرة الموضعية ، أما الرأي الآخر فيعتبر المرض آفة تنشؤية ورمية بسبب السلوك الهجومي المخرب ويجب التعامل معها بجرعات إشعاعية أعلى.

في هذه المقالة قمنا بمراجعة نتائج المعالجة الإشعاعية لحالات التهاب المفصل العقدي المصطبغ التي قمنا بعلاجها في شعبة المعالجة الإشعاعية في مشفى تشرين الجامعي باللاذقية – سوريا خلال 6 سنوات.

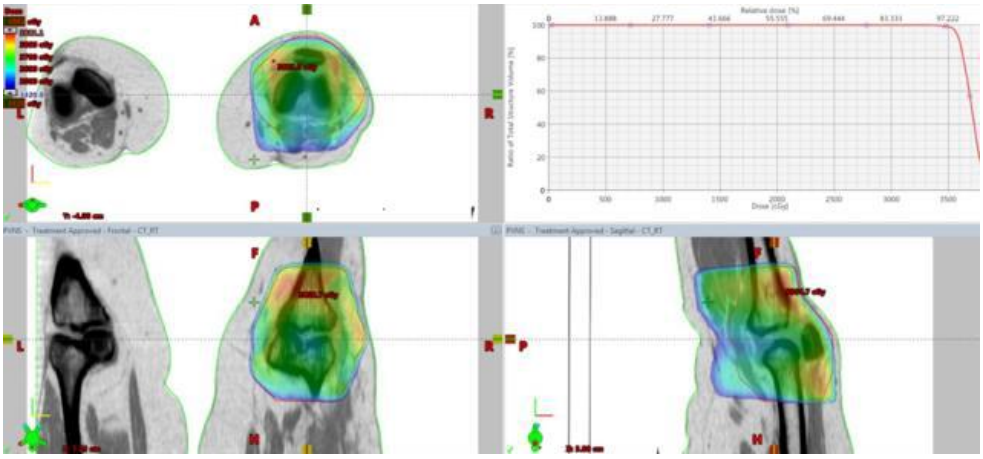
الطريقة :

بين عامي 2014–2022 راجع شعبة المعالجة الإشعاعية 13 حالة التهاب مفصل عقدي مصطبغ منتشر لتلقي المعالجة الإشعاعية المتممة بعد الاستئصال الجراحي . جميع الحالات كانت الإصابة في مفصل الركبة ، توزعت الحالات حسب جنس المريض بين 8 إناث و5 ذكور. (جدول –1) ، كان التشخيص مثبتاً نسيجياً عند جميع الحالات . متوسط العمر 35 سنة (المدى : 18 –60) . الأعراض الرئيسية للمفصل المصاب كانت الألم والتورم وتحدد الحركة. أجري لجميع المرضى دراسة بالرنين المغناطيسي MRI عند التشخيص الأولي وأثناء المتابعة بعد العلاج.

تلقى جميع المرضى علاجاً إشعاعياً بعد المداخلة الجراحية بأشعة فوتونية عالية الطاقة 6 MV باستخدام تقنية المعالجة الإشعاعية ثلاثية الأبعاد (3DCRT) 3D Conformal Radiotherapy على المسرع الخطي. ووضعت الخطة العلاجية على الصور المقطعية للمفصل المصاب (مقاطع بسماكة 0.5 cm المسجلة باستخدام المحاكي الطبقي CT-Simulator ، وقد تمت أثناء تحديد حجم الهدف Target Volume مراعاة حماية شريط من النسيج المجاور للمفصل لوقاية الجريان الدموي واللمفاوي الراجع لتجنب حدوث الوذمة اللمفاوية. الشكل–1

الجرعة الإشعاعية التي أعطيت لجميع المرضى هي 25 Gy مجزأة على 10 جرعات يومية قدرها 2.5 Gy . أعطي المريض عند الشعور بزيادة الألم أو تفاقم الوذمة جرعة قدرها 4mg من Dexamethazone خفضت بالتدريج بعد نهاية المعالجة .

وضع الاستطباب لتقديم المعالجة الإشعاعية في الحالات التالية : النكس الموضعي بعد العمل الجراحي ، عدم القدرة على استئصال كامل الغشاء المصلي وحالات الامتداد خارج المفصل.



الشكل–1 : خطة علاج شعاعي للحالة رقم (1)

تمت متابعة المرضى بشكل دوري سريرياً وبالتصوير بالرنين المغناطيسي وبالفحص النسيجي عند الشك بوجود النكس وإعادة الجراحة.

الجدول –1 مجموعة مرضى الدراسة

رقم المريض	الجنس	العمر وقت التشخيص (سنة)	زمن الأعراض قبل التشخيص (سنة)	التداخل الجراحي	استطباب العلاج الإشعاعي
1	M	30	0.5	Partial Synovectomy	نكس موضعي
2	M	24	1.5	2 Synovectomies	نكس موضعي
3	F	18	1	1 Synovectomy	استئصال غير كامل
4	M	55	0.5	3 Synovectomies	نكس موضعي
5	F	56	2	1Arthroplasty 2 Synovectomies	نكس موضعي
6	F	38	5	1 Synovectomy	استئصال غير كامل
7	F	26	4	1 Synovectomy	استئصال غير كامل
8	F	27	2	1 Synovectomy	نكس موضعي
9	M	30	1.5	1 Synovectomy	استئصال غير كامل
10	F	22	0.9	1Synovectomy	استئصال غير كامل
11	F	60	3.5	3 Synovectomies	امتداد خارج المفصل
12	M	34	2.5	1Synovectomy	استئصال غير كامل
13	F	35	0.5	1 Synovectomy	استئصال غير كامل

الاختصارات :(M) ذكر ، (F) أنثى

النتائج :

بلغ متوسط المدة الزمنية بين التداخل الجراحي والبدء بتطبيق المعالجة الإشعاعية 5.1 أسبوعاً (المدى : 2–12) أسبوعاً ، ومتوسط زمن المتابعة بعد نهاية المعالجة 2.7 سنة (المدى 0.5 – 5) سنة .

شوهد عند 12 مريضاً استجابة سريرية جيدة دون مشاهدة أية تغيرات على التصوير بالرنين المغناطيسي تشير لحدوث النكس مع المحافظة على الحالة الوظيفية للمفصل المصاب ولم يسجل حدوث وذمة لمفاوية بعد المعالجة. حصل النكس الموضعي عند حالة واحدة . وهي الحالة رقم (10) لسيدة كان لديها إصابة خارج مفصلية مع قصة رض سابق على الركبة خضعت للتداخل الجراحي 3 مرات وتلقت العلاج الإشعاعي بعد 12 أسبوعاً عقب العمل الجراحي. لم تسجل أثناء المعالجة أو خلال المتابعة الدورية أية آثار جانبية حادة أو متأخرة ناتجة عن المعالجة. جدول–2

الجدول –2 معطيات المعالجة الإشعاعية والمتابعة والاستجابة .

المريض	زمن بدء المعالجة (أسبوع)	زمن المتابعة(سنة)	الاستجابة العلاجية	الآثار الجانبية
1	3	3	++	–
2	5	5	+	–
3	10	4	+	–
4	2	2	++	–
5	3	1	+	–
6	4	1.5	+	–
7	6	3	+	–

8	8	4	++	–
9	7	5	+	–
10	12	3.5	–	–
11	3	0.9	+	–
12	2	2.5	+	–
13	2	3.5	+	–

المناقشة

التهاب المفصل العقدي المصطبغ من الآفات المفصلية النادرة ، سلوك عدواني مخرب لبنى المفصل ومجاوراته، لكن نظراً لأن العقد المشاهدة في هذا الالتهاب متعددة النسيلات الخلوية Polyclonal استبعد عنها صفة الخبث . غالباً ما يتأخر تشخيصه بسبب عدم نوعية الأعراض والتي تتشابه مع أعراض التهاب المفاصل التنكسي. كما التشخيص النسيجي قد يكون صعباً في بعض الحالات وقد تشخص الآفة خطأ ساركوما نسج رخوة (8) . من ناحية الإمراضية ، الفرضية الأكثر قبولاً هو الالتهاب المزمن للغشاء المصلي بسبب وجود توضعات الهيموسيدرين الغنية بالحديد إضافة إلى وجود الخلايا التائية البالغة (CD8 T Cells) ، وهناك بعض الفرضيات التي ترجع سبب حدوثه لاضطراب في استقلاب الليبيدات بسبب وجود خلايا ذات محتوى عالي من الليبيدات.

على مدى العقود الماضية ، لم يتم إحراز تقدم فيما يتعلق بالعلاج . هدف العلاج عموماً هو إزالة جميع أجزاء الغشاء المصلي من أجل تخفيف الألم ، والحد من خطر تخرب المفصل ، ومنع النكس . تم اقتراح العديد من الخيارات العلاجية لهذا المرض، ويبقى الخيار العلاجي الرئيسي هو الاستئصال الجراحي إما بالتنظير أو الجراحة المفتوحة . والتداخل الجراحي غالباً ما يكون ذو نتيجة مرضية في الشكل الموضع ، لكن في الشكل المنتشر فإن الاستئصال الكامل قد يكون صعباً ولهذا السبب تشاهد نسب نكس مرتفعة قد تصل إلى 40% من الحالات وخاصة في إصابات مفصل الركبة .

تم استخدام العلاج الإشعاعي لسنوات عديدة كبديل لاستئصال الغشاء المصلي الجراحي في المرضى الذين يعانون من التهاب المفصل غير النوعي. ولقد درس دور المعالجة الإشعاعية في التهاب المفصل العقدي المصطبغ الناجم من قبل العديد من الباحثين و بشكل عام تم الإبلاغ عن نتائج جيدة للمعالجة الإشعاعية الخارجية كعلاج متمم في حالات النكس . (8 ، 9 ، 10، 11 ، 12).

في دراسة قام بها Mollon B. Et al (7) حللوا فيها نتائج 35 دراسة نشرت عن نتائج المعالجة الجراحية والإشعاعية لالتهاب المفصل العقدي المصطبغ . عدد المرضى الكلي بلغ 630 مريضاً ، متوسط زمن المتابعة كان 56 شهراً . بلغت نسبة النكس الكلية بعد الاستئصال الجراحي 21.7% (7.1% في النمط الموضع و 27.7% في النمط المنتشر) . بالنسبة لحالات النمط المنتشر التي تلقت علاجاً إشعاعياً بعد العمل الجراحي كان متوسط نسب النكس 10.4% عند تطبيق المعالجة الإشعاعية بوقت قصير بعد العمل الجراحي ، بينما كان متوسط معدل النكس عند عدم تطبيق المعالجة الإشعاعية أو تأخيرها 51% .

نظراً لتعدد وجهات النظر في موضوع الجرعة الإشعاعية اللازمة لمعالجة هذه الحالات اعتمدنا على تطبيق بروتوكول علاجي مخفض الأجزاء (10x2.5Gy) 25Gy هذه الجرعة تكافئ جرعة فعالة قدرها 45Gy بجزء يومي قدره 2Gy. ومن خلال متابعة هذه الحالات تحققت نسبة استجابة جيدة عند 12 حالة وحدثت حالة نكس واحد (7%)

وهي شبيهة بنسب الاستجابة والنكس المذكورة في الدراسات المختلفة . كما لم تسجل سوى بعض الآثار الجانبية الحادة الخفيفة مثل زيادة بسيطة في الألم أثناء جلسات العلاج وبعدها بفترة قصيرة.

التوصيات :

ينصح باستخدام المعالجة الاشعاعية منخفضة الأجزاء في حالات النهاب المفصل العقدي المصطبغ وخاصة الشكل المنتشر بعد الجراحة

Reference

1) Myers BW, Masi AT. Pigmented villonodular synovitis and tenosynovitis: a clinical epidemiologic study of 166 cases and literature review.
Medicine (Baltimore) 1980;59:223–238.
2) Xie GP, Jiang N, et al. Pigmented villonodular synovitis: a retrospective multicenter study of 237 cases. PLoS One. 2015;10:e0121451.
3) Ottaviani S, et al. Pigmented villonodular synovitis: a retrospective single-center study of 122 cases and review of the literature. Semin Arthritis Rheum. 2011;40:539-46.
4) Tyler WK, et al. . Pigmented villonodular synovitis. J Am Acad Orthop Surg 2006;14:376–385.
5) Coutinho M, et al. Pigmented villonodular synovitis: a diagnostic challenge. Review of 28 cases . Acta Reumatol. Port. 2012;37:335-41.
6) Griffin AM, et al. Long-term outcome of the treatment of high-risk tenosynovial giant cell tumor/pigmented villonodular synovitis with radiotherapy and surgery. *Cancer* 2012;118:4901–4909
7) Mollon B. et al. The effect of surgical synovectomy and radiotherapy on the rate of recurrence of pigmented villonodular synovitis of the knee.
Bone Joint J 2015;97-B:550–7.
8) De Carvalho LH Jr, et al. Long-term success in the treatment of diffuse pigmented villonodular synovitis of the knee with subtotal synovectomy and radiotherapy. *Arthroscopy* 2012;28:1271–1274.
9) Nassar WA, et al. Treatment of diffuse pigmented villonodular synovitis of the knee with combined surgical and radiosynovectomy. HSS J 2009;5:19–23.
10) Park G, Kim YS, Kim JH, et al. Low-dose external beam radiotherapy as a postoperative treatment for patients with diffuse pigmented villonodular synovitis of the knee. *Acta Orthop* 2012;8:256–260.
11) T.Al-Hajri , et al . Postoperative radiotherapy for pigmented villonodular synovitis (PVNS): case series and literature review. *J of Radiotherapy in Practice 2021;*1-3.
12) Guelhan ,G. The Importance and Side Effects of Radiotherapy For Diffuse Pigmented Villonodular Synovitis; Case Reports and Literature Review . *Acta Oncologica Turcica 2020* ; 162-165.