

## ·综述·

## 甲状腺相关眼病的放射治疗进展

苏丹 赵水喜

【摘要】 甲状腺相关眼病是一种机制不清的自身免疫疾病，放射治疗对缓解眼部症状有一定疗效，对传统放疗技术的沿用可能是有效率无明显提高的主要原因。随着放射治疗技术的发展，靶区、剂量等更多问题值得探讨，尤其是调强放疗，相比传统放疗，它具有靶区内剂量分布均匀、靶区外剂量梯度大等特点，可能对提高有效率、保护正常组织更有帮助。

【关键词】 Graves 眼病；放射治疗剂量；放射疗法，调强适形

**The development of radiotherapy for thyroid associated ophthalmopathy** Su Dan, Zhao Shuixi.  
Department of Oncology, the General Hospital of Chinese People's Armed Police Forces, Beijing 100039, China

Corresponding author: Su Dan, Email: almysu@126.com

【Abstract】 Thyroid-associated ophthalmopathy is an autoimmune disease with unclear mechanism. Radiotherapy has certain curative effect to relieve the eye symptoms. Usage of traditional radiotherapy technology might be the reason of no discernible improved efficiency. However, with the progress of radiotherapy, it is found that more problems like target volume, dose and radiotherapy which is especially stressed deserves further investigation. Compared with the traditional radiotherapy, the modern radiotherapy is featured with even dose distribution in target volume and large dose gradient outside target volume. Therefore, it is more helpful in improving efficiency and protecting normal tissue.

【Key words】 Graves ophthalmopathy; Radiotherapy dosage; Radiotherapy, intensity-modulated

甲状腺相关眼病(thyroid associated ophthalmopathy, TAO)又称为 Graves 眼病，是一种机制不清的自身免疫疾病，与甲状腺疾病密切相关<sup>[1]</sup>。放射治疗用于激素治疗无效的患者或作为全身治疗中的局部治疗，有效率约为 60%<sup>[2-4]</sup>。目前较少有人讨论 TAO 放射治疗的靶区及照射技术，治疗剂量及分割方式尚存争议，这些问题可能是 TAO 放疗有效率多年来无明显提高的主要原因。近年来随着放射治疗技术的飞速发展及相关临床证据的不断出现，对于甲状腺相关眼病的放射治疗也有了新的思考。

## 1 靶区勾画

国内外绝大部分文献报道的 TAO 放疗的临床靶区(clinical target volume, CTV)为疾病受累器官或组织，即眼外肌及球后脂肪；危险器官是对辐射敏感的器官及组织，即晶体、泪腺、角膜、垂体。但 Harris 等<sup>[5]</sup>对 128 例 TAO 患者的泪腺大小进行了

分析，采用轴位和冠状位 CT 扫描，对泪腺宽度和长度进行了测量并与正常人泪腺比较，结果发现，TAO 患者中的所有测量结果较正常人明显增大。而对于泪腺的病理变化国外尚未见报道，国内罕有，2008 年，黑砚等<sup>[6]</sup>对手术减压的 20 份泪腺标本进行研究，结果发现 TAO 患者泪腺的主要病理改变是淋巴细胞多灶性浸润和脂肪组织的明显增生。这两项研究提示泪腺可能也是疾病受累器官，那么是否也应该纳入 CTV 呢？还需要更进一步的研究。

## 2 照射技术

放射治疗已经有将近 100 年的历史，已经从二维传统放疗发展到三维适形及调强放疗。TAO 放射治疗相比恶性肿瘤的放射治疗进展较缓，目前国内大多数放疗机构仍然沿用传统的 Donaldson 法<sup>[2]</sup>及 Olivotto 法<sup>[3]</sup>，多年来少有学者尝试适形放疗或调强放疗。

### 2.1 传统放疗

#### 2.1.1 传统放疗方法

Donaldson 法：患者取仰卧位，头部固定，CTV

包含球后眶内容物, 6 MV X 射线侧野对穿,  $3^{\circ}\sim 5^{\circ}$  前倾角, 前界位于外眦, 避开晶体、泪腺、蝶鞍。射野面积为  $4\text{ cm}\times 4\text{ cm}$  或  $4.5\text{ cm}\times 4\text{ cm}$ 。部分学者基于 CT 调整了机架角及前界位置以避开危及器官并充分覆盖球后组织。

Olivotto 法: 患者取仰卧位, 头部固定, CTV 包含球后眶内容物, 采用 6 MV X 射线。机架水平位。铅标记置于双眼睑, 非对称半野照射, 中心轴置于眼睑边缘, 机架旋转调整使两个眼睑的标记平衡, 升床 2 cm 避开晶体。射野大小为  $4\text{ cm}\times 4\text{ cm}$ 。

### 2.1.2 传统放疗疗效

Prummel 等<sup>[7]</sup>在一项随机双盲临床试验中使用 Donaldson 法对 44 例 TAO 患者实施眼眶放疗(2 Gy/次, 10 次)(放疗组), 另外 44 例 TAO 患者作为空白对照组(0 Gy, 10 次)。评估的主要内容包括眼裂、眼睑水肿、眼球突出、眼球运动和临床活动评分等。12 个月后评价疗效, 放疗组改善者占 52%(23/44), 对照组改善者占 27%(12/44)。结论: 放疗有效地改善了眼部肌肉的运动并减轻了复视的严重性。

Mourits 等<sup>[8]</sup>在一项随机双盲临床试验中使用 Olivotto 法对从 368 例 TAO 患者中选出的 30 例中度 TAO 患者实施放疗(2 Gy/次, 10 次), 另选 30 例患者作为空白对照组(0 Gy, 10 次)。评估的主要内容包括眼裂、眼睑水肿、眼球突出、眼球运动和临床活动评分等。结果发现, 在 24 周时放疗组改善者占 60%(18/30), 对照组改善者占 31%(9/29)。实验的结果显示, 患者放疗后复视改善, 眼裂、眼球突出、眼球向下、内收、外展运动得分或临床活动性评分在 24 周内与对照组无明显差异。结论: 放疗只能改善但不能治愈眼球运动障碍。

### 2.1.3 传统放疗的不足

运用 Donaldson 法和 Olivotto 法放疗的结论是相似的, 对于运动功能的改善主要局限于轻度功能障碍患者, 观察靶区剂量分布可以发现 CTV 内的剂量分布不均, 尤其在直肌近眼球处。Gripp 等<sup>[9]</sup>在使用 CT 评价放疗计划时也曾发现该部位处于低剂量区, 更早期 Katz 等<sup>[10]</sup>尝试运用 CT 评估放疗前的状态时也曾提到过这个问题, 但若干年来并没有深入研究其对疗效的影响, 而对眼球的运动功能影响最大的主要是内直肌<sup>[11]</sup>, 这可能是中重度 TAO 患者眼球运动功能改善不理想的原因。对于眼球突

出, 两种方法治疗后都没有明显的改善, 也许与球后组织的剂量分布不均有关。

## 2.2 调强放疗

### 2.2.1 调强放疗方法

患者取仰卧位, 热塑面网固定, CT 扫描层厚 3 mm, 获得图像传输至调强治疗计划工作站。CTV 包含球后眶内容物, 由物理师根据靶区、剂量处方的要求, 以及对相关危险器官剂量的限制, 通过计算机运用数学的方法自动进行优化, 确定多个射野方向上需要的强度分布, 得出靶区剂量分布和危险器官具体受照剂量, 医生评价计划的可实施性, 选择靶区剂量分布均匀、危险器官受照剂量低的计划执行。最大晶体受照射剂量和平均泪腺受照射剂量为 500 cGy<sup>[12]</sup>。

### 2.2.2 调强放疗疗效

2004 年 Espinoza 等<sup>[13]</sup>报道了 1 例复发的 TAO 患者接受球后调强放疗, 靶区包含球后脂肪及眼肌, 靶区剂量为 2 Gy/次, 共 10 次。患者放疗 1.5 周后复视明显减轻, 治疗结束后突眼明显减轻, 2 月后随访发现, 患者的眼部活动度等指标明显改善, 随访 2 年后趋于稳定。2011 年第一个比较传统照射技术和调强放疗的研究出现, Nguyen 等<sup>[12]</sup>分析比较了 Donaldson 法、Olivotto 法的常规放疗及调强放疗对靶区的覆盖程度以及晶体、泪腺的受照剂量。7 例患者入组, 其中 3 例接受调强放疗(3 例全部眼球突出, 其中 2 例有轻度眼球运动功能障碍, 1 例眼球运动受限), 其他 4 例接受 Donaldson 法放疗(2 例没有眼球突出, 但伴轻度眼球运动功能障碍, 1 例眼球突出伴轻度眼球运动功能障碍, 1 例眼球突出但无眼球运动功能障碍)。结果: 接受调强放疗的患者眼球突出全部消失, 眼球运动功能障碍 1 例缓解, 2 例消失。接受常规照射的患者眼球突出 1 例缓解, 1 例无效且需要手术, 而有眼球运动功能障碍的 3 例都有缓解。显然调强放疗对于 TAO 治疗更有效, 尤其是在眼球突出方面。

### 2.2.3 调强放疗优点

Lee 等<sup>[14]</sup>对 10 例 TAO 患者同时制定常规放疗、三维适形放疗、调强放疗的治疗计划, 在普通及三维适形计划中 CTV 被 70% 的剂量曲线包围, 而在调强计划中被接近 100% 的剂量曲线包围。调强计划使 CTV、计划靶区的最大剂量区域的体积更小, 最小点剂量区域的剂量更高, 平均受照剂量及中位

受照剂量更接近,而泪腺、视神经、视交叉、眼球、晶体内的受照剂量更小。所以调强放射治疗相比传统照射技术可提供更加均匀的剂量分布,适形程度更高,同时可减少正常组织的受照剂量。Nguyen等<sup>[12]</sup>的研究中同样对比了3种照射技术,结果发现Olivotto法虽改进了靶区的覆盖,但是泪腺及晶体的受照剂量明显升高,且调强放疗对靶区的覆盖优于常规放疗,靶区内剂量分布均匀,靶区外剂量梯度相对变化大,周围器官受照剂量低。从剂量分布情况及疗效来看,调强放疗对改善内直肌处的剂量分布有明显优势,更合理的靶区覆盖可能对减轻严重的突眼更有效,能进一步提高眼球运动的缓解率。

### 3 放疗剂量及分割方式

尽管已经有一些回顾性研究评价了常规分割总剂量(20 Gy)治疗TAO的安全性及有效性<sup>[15-16]</sup>,但研究证明4~10 Gy的放疗剂量同样有效<sup>[17]</sup>,目前,合适的放疗剂量和分割方式仍然是争议的焦点。Kahaly等<sup>[18]</sup>的一项单纯放疗的随机单盲研究将60例甲状腺功能正常的TAO患者随机分为A、B、C3组,探讨放射治疗的有效性及耐受性。A组放疗方案:1 Gy/次、1次/周、持续20周;B组放疗方案:1 Gy/次、5次/周、持续2周;C组放疗方案:2 Gy/次、5次/周、持续2周。随访24周后,A组眼部症状缓解最明显,未出现不良反应。24周后3组的缓解率分别为69%、59%、55%。Gerling等<sup>[19]</sup>在一项单纯放疗的随机双盲的研究中将TAO患者分为2组,A组放疗方案:0.3 Gy/次、8次;B组放疗方案:2 Gy/次、共8次,其中随访6月,比较其在外观、眼球突出、垂直范围活动、眼外肌厚度、患者的主诉方面的变化,结果没有差别。

### 4 小结

随着放射治疗技术的发展及相关临床证据的出现,对TAO放疗在靶区、剂量及分割方式的研究上都有了一些进展。目前认识到该病累及的不只是球后部分,可能也包括泪腺,这就使临床靶区范围的勾画受到影响。目前,调强放疗解决了传统放疗的靶区内剂量分布不均匀的问题,且小样本病例报告疗效显著,但暂缺乏大宗临床证据支持。无论放疗剂量及分割方式如何改变,基于传统放疗的多数文献报道没有得出阳性结果,这可能是受到了靶区

及放疗方式落后的影响。随着科技的发展,调强放疗可能会逐步替代传统放疗广泛应用于临床,且其他相关问题也会得到解决。

### 参 考 文 献

- [1] 宋国祥,吴中耀.眼眶病学[M].北京:人民卫生出版社,1999: 212-223.
- [2] Donaldson SS, Bagshaw MA, Kriss JP. Supervoltage orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1973, 37(2): 276-285.
- [3] Olivotto IA, Ludgate CM, Allen LH, et al. Supervoltage radiotherapy for Graves' ophthalmopathy: CCABC technique and results[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1985, 11(12): 2085-2090.
- [4] Prummel MF, Mourits MP, Blank L, et al. Randomized double-blind trial of prednisone versus radiotherapy in Graves' ophthalmopathy[J]. Lancet, 1993, 342(8877): 949-954.
- [5] Harris MA, Realini T, Hogg JP, et al. CT dimensions of the lacrimal gland in Graves orbitopathy[J]. Ophthal Plast Reconstr Surg, 2012, 28(1): 69-72.
- [6] 黑砚,康莉,李月月,等.甲状腺相关眼病眼眶组织的病理改变[J].中华眼科杂志,2008,44(5): 423-426.
- [7] Prummel MF, Terwee CB, Gerding MN, et al. A randomized controlled trial of orbital radiotherapy versus sham irradiation in patients with mild Graves' ophthalmopathy[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2004, 89(1): 15-20.
- [8] Mourits MP, van Kempen-Harteveld ML, García MB, et al. Radiotherapy for Graves' orbitopathy: randomised placebo-controlled study[J]. Lancet, 2000, 355(9214): 1505-1509.
- [9] Gripp S, Doeker R, Glag M, et al. Conventional and virtual simulation in retrobulbar irradiation[J]. Strahlenther Onkol, 2000, 176(3): 131-134.
- [10] Katz HR, Danoff B, Kramer S. Computerized orbital tomography in the radiotherapeutic treatment planning of graves' ophthalmopathy[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1977, 2 Suppl 2: S150.
- [11] Dagi LR, Zoumalan CI, Konrad H, et al. Correlation between extraocular muscle size and motility restriction in thyroid eye disease[J]. Ophthal Plast Reconstr Surg, 2011, 27(2): 102-110.
- [12] Nguyen NP, Krafft SP, Vos P, et al. Feasibility of tomotherapy for Graves' ophthalmopathy: Dosimetry comparison with conventional radiotherapy[J]. Strahlenther Onkol, 2011, 187(9): 568-574.
- [13] Espinoza S, Saboori M, Forman S, et al. Use of stereotactic intensity-modulated radiotherapy in thyroid-related ophthalmopathy. Case report[J]. J Neurosurg, 2004, 101 suppl3: S396-401.
- [14] Lee VH, Ng SC, Choi CW, et al. Comparative analysis of dosimetric parameters of three different radiation techniques for patients with Graves' ophthalmopathy treated with retro-orbital irradiation[J]. Radiat Oncol, 2012, 7(1): 199.
- [15] Wakelkamp IM, Tan H, Saeed P, et al. Orbital irradiation for Graves' ophthalmopathy: Is it safe? A long-term follow-up study

- [J]. Ophthalmology, 2004, 111(8): 1557-1562.
- [16] Matthiesen C, Thompson JS, Thompson D, et al. The efficacy of radiation therapy in the treatment of Graves' orbitopathy[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012, 82(1): 117-123.
- [17] Heyd R, Seegenschmiedt MH, Strassmann G, et al. Radiotherapy for Graves' orbitopathy: results of a national survey[J]. Strahlenther Onkol, 2003, 179(6): 372-376.
- [18] Kahaly GJ, Rösler HP, Pitz S, et al. Low-versus high-dose radiotherapy for Graves' ophthalmopathy: a randomized, single blind trial[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2000, 85(1): 102-108.
- [19] Gerling J, Kommerell G, Henne K, et al. Retrobulbar irradiation for thyroid-associated orbitopathy: double-blind comparison between 2, 4 and 16 Gy[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003, 55(1): 182-189.
- (收稿日期: 2013-01-22)

## ·消息·

### 中华预防医学会放射卫生专业第七次全国学术会议暨放射卫生专业委员会成立 20 周年纪念会征文通知（第一轮）

中华预防医学会放射卫生专业第七次全国学术会议暨放射卫生专业委员会成立 20 周年纪念会，拟定于 2014 年 10 月下旬在重庆市召开。会议由中华预防医学会放射卫生专业委员会主办。要求中华预防医学会第四届委员会委员及各学组和青年委员会委员全体到会，同时欢迎中华预防医学会放射卫生专业委员会的历届委员参会。会议将以特邀报告、大会报告和壁报展示形式进行学术交流。会议期间将进行会议优秀论文评选和优秀放射卫生工作者表彰。本次会议已申报中华预防医学会继续教育项目，授予 I 类学分。凡被论文集收录的文章，均发论文录用证明，对优秀论文获得者颁发优秀论文证书。现向国内外学者征稿：

一. 征文内容(包括以下各领域的研究成果、新进展等)

1. 放射医学基础与临床、放射生物学基础、辐射流行病学；2. 辐射剂量学；3. 辐射监测与防护；4. 天然本底辐射、环境辐射的污染监测与治理；5. 放射(核)事故和医学应急；6. 抗放药及防护用药品；7. 放射防护、核安全法规标准；8. 介入放射学、核医学、放射治疗中生物学、剂量学及其防护；9. 放射防护、卫生监督管理的经验及新措施；10. 非电离辐射的监测、剂量、效应与防护；11. 其他。

二. 论文摘要格式及要求

论文摘要的要素需完整，字数 800 字，word 文档编排。题目三号黑体、作者及单位 5 号宋体、正文小 4 号宋体。

三. 投稿及报名方式

1. 本次会议投稿请将论文摘要电子版发送至会议联系人邮箱 (zhangyz12345@sina.cn; zhaoyc60@irm-cams.ac.cn); 2. 投稿截止日期: 2014 年 8 月 15 日; 3. 参会代表报名请于 2014 年 8 月 30 日前将参会回执以电子邮件或传真(022-85683033)方式发至会议联系人，以便提前预订会议用房。

四. 会议联系人

张颖珍(13803000723, 022-85682236), 余义(13920709252, 022-85683034), 赵永成(13920508556, 022-85683040)。

五. 有关会议更多信息，请关注中国医学科学院放射医学研究所网站 <http://www.irm-cams.ac.cn> 和本刊网站 <http://www.ijrmnm.com>。

中华预防医学会放射卫生专业委员会

注：有关举办《全国放射工作人员职业健康检查技术培训班》的通知（第一轮），请关注中国医学科学院放射医学研究所网站 <http://www.irm-cams.ac.cn> 和本刊网站 <http://www.ijrmnm.com>。