

Брахитерапия с йодом-125 при лечении злокачественных опухолей орбиты как возможная альтернатива дистанционному облучению

А.А. Яровой, О.В. Голубева

ФГБУ МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова Минздрава России, Москва

Контакты: Олеся Валентиновна Голубева O.V.Golubeva@mail.ru

Обзор имеющихся единичных публикаций по брахитерапии (БТ) опухолей орбиты создает лишь поверхностное представление о методе. Несмотря на попытки применения БТ в клинике, остается множество вопросов, которые требуют дальнейшего обсуждения и изучения: как составить индивидуальный план облучения опухоли орбиты? с помощью какой программы провести планирование БТ? каковы дозные нагрузки на структуры орбиты и глаза? и многие другие. На пути решения возникших вопросов и задач, касающихся БТ опухолей орбиты, выполнение экспериментальных исследований является необходимым этапом. Проведенные расчеты показали, что БТ с ^{125}I с дозиметрических позиций и с учетом технических возможностей является возможной альтернативой дистанционной радиотерапии злокачественных опухолей орбиты.

Ключевые слова: орбита, брахитерапия, йод-125, моделирование

^{125}I Iodine brachytherapy in the treatment of malignant orbital tumors as a possible alternative to teleirradiation

A.A. Yarovoy, O.V. Golubeva

Acad. S.N. Fedorov Eye Microsurgery Intersectorial Research-and-Technical Complex,
Ministry of Health of Russia, Moscow

The overview of single publications on brachytherapy (BT) for orbital tumors generates only a shallow idea of the technique. In spite of attempts to clinically use BT, many questions remain to be further discussed and investigated; these are how to draw an individual plan for orbital tumor irradiation; what program should be used to plan BT; which dosage load should be applied to the structure of the orbit and eye, and many other questions. Experimental studies are a necessary stage to solving the arising problems and tasks related to BT for orbital tumors. The calculations have shown that ^{125}I BT is a possible alternative to teleradiotherapy for malignant orbital tumors in terms of dosimetry and technical feasibility.

Key words: orbit, brachytherapy, ^{125}I , simulation

Введение

По данным ряда исследований, в структуре офтальмоонкологической патологии новообразования орбиты занимают 3-е место после опухолей век и внутриглазных образований и составляют 11–27% [1, 2]. У детей на долю опухолей орбиты среди всей онкологической патологии приходится 1–3% [3, 4], среди опухолей органа зрения они занимают 2-е место после внутриглазных опухолей и составляют 25–35,2% [5], при этом большинство представляют собой злокачественные опухоли.

Распространенность опухолей орбиты у взрослого и детского населения, а также отсутствие тенденции к снижению заболеваемости [6–8] указывают на актуальность выбора рациональных методов лечения новообразований орбиты. Особую значимость это приобретает в отношении злокачественных опухолей, так как в лечении данной категории больных основными проблемами до сих пор остаются сохранение жизни пациентов, функции органа зрения, достижение полной

эрадикации опухоли, обеспечение удовлетворительных косметических результатов.

Длительный опыт применения лучевой терапии (ЛТ) убедительно доказал незаменимость метода при лечении злокачественных опухолей орбиты [9]. В России наиболее распространенными и доступными видами дистанционной ЛТ являются гамма- и рентгенотерапия. При стандартных схемах ЛТ весь объем орбиты подвергается облучению, а при локализации опухоли в заднем отделе орбиты или выраженном экзофтальме возрастает вероятность лучевой нагрузки на контралатеральный глаз [2]. На страницах специальных изданий неоднократно обсуждался вопрос осложнений и последствий дистанционной ЛТ [10, 11], которые значительно ограничивают широкое применение метода. Закономерным решением проблемы явилось внедрение прецизионных методик ЛТ.

К современным технологиям дистанционной ЛТ, используемым в офтальмоонкологии при лечении опухолей орбиты, относят интенсивно-модулированную

радиотерапию, стереотаксическую радиохирургию, протоно- и нейтронотерапию [10, 12–14]. Однако обеспеченность российских клиник современными лечебными и планирующими системами конформной ЛТ невелика — количество таких аппаратов по всей стране исчисляется единицами, а данные об их применении при опухолях орбиты весьма ограничены.

Помимо дистанционных методик облучения, существует контактная ЛТ — брахитерапия (БТ), главным преимуществом и отличительной чертой которой является характерное дозное распределение: основная часть лучевой энергии поглощается тканью опухоли, а за пределами облучаемого объема происходит быстрое падение мощности излучения. Распространенность метода в общей онкологии как альтернативы дистанционному облучению и радикальным операциям обратила наше внимание на возможность применения метода при лечении опухолей орбиты.

В литературе описаны единичные попытки проведения БТ в схеме комбинированного лечения злокачественных первичных, вторичных и метастатических опухолей орбиты у взрослых и детей: рецидивов ретинобластомы и рабдомиосаркомы в орбите, аденокарциномы слезной железы, первичной и вторичной меланомы орбиты, инвазии злокачественных опухолей придатков глаза [15–18]. БТ проводили в качестве попытки органосохранного лечения в случаях, рефрактерных к остальным видам лечения опухолей орбиты. Наиболее многочисленные группы пациентов, которым была проведена БТ, составили дети с ретинобластомой орбиты — пролечено 56 детей [16], пациенты с рецидивной или рефрактерной рабдомиосаркомой орбиты — до 13 пациентов [17, 19], с аденокарциномой слезной железы — до 21 пациента [15, 18], с меланомой орбиты — 5 больных [15]. В остальных публикациях число пролеченных больных исчислялось единицами. В качестве источника ионизирующего излучения (ИИИ) использовали закрытые источники с йодом-125 (^{125}I), реже с иридием-192 (^{192}Ir), которые временно имплантировали в орбиту в различных носителях ручным способом или автоматически. Радиоактивный источник ^{125}I представляет собой герметичную цилиндрической формы титановую капсулу размером $0,8 \times 4,5$ мм, внутри которой находится керамический сердечник с осажденным на нем радионуклидом. Результатом лечения было значительное снижение частоты развития локальных рецидивов, уменьшение выраженности токсических реакций и постлучевых осложнений, отсутствие развития вторичных опухолей у детей, в ряде случаев возможность сохранить орган зрения и его функции.

Важнейшим этапом БТ является дозиметрическое планирование лечения. Из отдельных сообщений известно, что планирование БТ проводили с помощью компьютерных программ, не специализи-

рованных для планирования БТ опухолей орбиты [17, 20, 21]. Конкретные этапы программного планирования неизвестны.

Таким образом, обзор тематических публикаций зарубежных авторов дает лишь поверхностное представление о методе. Несмотря на попытки применения БТ в клинике, остается множество вопросов, которые требуют дальнейшего обсуждения и изучения: как составить индивидуальный план облучения опухоли орбиты? с помощью какой программы провести планирование БТ? в каком количестве и какой активности использовать источники? каким образом разместить источники в орбите? как определить границы облучаемого объема орбиты, в котором необходимо провести редукцию опухолевых клеток? какой должна быть очаговая доза (ОД)? как рассчитать время экспозиции ИИИ в орбите для набора ОД? каковы дозные нагрузки на структуры орбиты и глаза? и многие другие.

На пути решения возникших вопросов и задач, касающихся БТ опухолей орбиты, проведение экспериментальных исследований является необходимым этапом. В частности, модельный эксперимент, будучи наиболее приближенным к реальному объекту изучения, способен повысить информативность исследования и позволяет найти решение ряда задач.

Цель исследования — провести компьютерное и экспериментальное моделирование внутритканевой БТ с ^{125}I анофтальмической орбиты после энуклеации по поводу меланомы хориоидеи с экстраокулярным распространением.

Материалы и методы

При проведении моделирования БТ выполняли ряд последовательных этапов, стандартных для БТ любой локализации: предимплантационное планирование БТ (препланирование), установка носителей с ИИИ по разработанной схеме в облучаемую зону и постимплантационное планирование БТ (постпланирование). Отличие состояло в том, что вторым этапом создавали модель орбиты человека, содержащую основные ее структуры, изготавливали макеты ИИИ и их носителей.

Задачей этапа препланирования была разработка схемы облучения орбиты: определение облучаемого объема орбиты, расположение источников в орбите, расчет времени, необходимого для набора тумороцидной ОД в облучаемом объеме, а также полученных при этом дозных нагрузок на структуры орбиты.

Для этого выполняли компьютерную томографию (КТ) орбит реального пациента в постоперационном периоде с соответствующей опухолевой патологией. Полученные изображения импортировали в компьютерную программу планирования БТ (PSID 4.5), где методом последовательного подбора составляли пространственную схему расположения ИИИ в облучае-



Рис. 1. Носитель ИИИ для проведения БТ анофтальмической орбиты

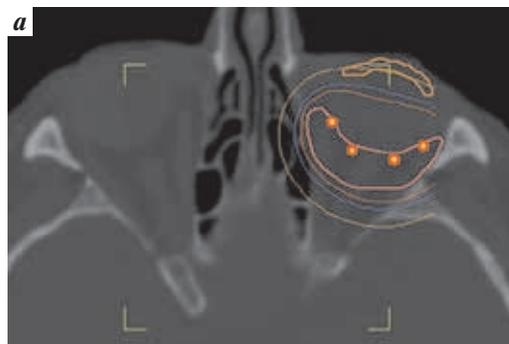


Рис. 2. Препланирование у человека: а — распределение изодозовых кривых; б — 3D-реконструкция структур орбиты. Условные обозначения: красным цветом обведен целевой объем облучения; синим — верхняя костная стенка орбиты; оранжевым — передняя поверхность глаза / конъюнктивы; розовым — прямые мышцы. Красная изолиния — 100% ОД, синяя изолиния — 80% ОД, оранжевая изолиния — 50% ОД. Красные фигуры — условное обозначение источников в программе



мом объеме орбиты, определяли их необходимое количество и активность. С помощью дополнительных расчетов, описанных ранее [22], вычисляли соответствующие дозные нагрузки на интересующие структуры орбиты и необходимую экспозицию источников в орбите.

Расчет поглощенных доз проводили для верхней костной стенки (учитывая близость структур головного мозга), для конъюнктивы (с целью прогнозирования развития ксеротического или рубцового процесса) и глазодвигательных мышц.

При расчете облучаемого объема орбиты учитывали данные литературы, согласно которым после хирургического удаления опухоли планируемый объем облучения должен включать зону потенциального субклинического распространения опухоли, т. е. объем тканей на глубину 3–5 мм от поверхности носителя ИИИ, а планируемый облучаемый объем тканей при неудаленной опухоли равен объему визуализируемой/пальпируемой опухоли [16, 22, 23]. Согласно рекомендациям Международной комиссии по радиологическим единицам и измерениям (ICRU), минимальный объем тканей, покрытый предписанной ОД, должен составлять не менее 90% [24]. Значения планируемых ОД и экспозиции источников были основаны на данных литературы по БТ опухолей орбиты [21].

Модель орбиты человека была создана на основе костного черепа человека с изготовлением из пластичного материала в масштабе 1 : 1 макетов прямых мышц и зрительного нерва, которые были помещены в модель орбиты единым блоком. Для гомогенного заполнения оставшегося свободного объема орбиты использовали жидкую гелевую массу, застывание которой обеспечивало неподвижность установленных структур. Макеты ИИИ были изготовлены из металла и имели размеры 0,8 × 4,5 мм. Для размещения макетов ИИИ в модели орбиты человека при анофтальме был предложен носитель в виде сферы из медицинского силикона диаметром 20 мм (рис. 1).

После имплантации макетов ИИИ в модель орбиты человека проводили КТ орбит в 2 стандартных проекциях с шагом сканирования 1 мм и записью изображений в формате DICOM. На основе полученных изображений с помощью компьютерной программы осуществляли постпланирование: выполняли расчет экспозиции для набора канцерцидной ОД в целевом объеме, дозных нагрузок на интересующие структуры орбиты, а также анализ соответствия схемы препланирования с полученными при моделировании результатами.

Результаты

Экспериментально-расчетное моделирование БТ анофтальмической орбиты проведено для клинической ситуации выявления у пациента экстрасклерального распространения меланомы хориоидеи на заднем полюсе глаза по данным КТ орбит. В ходе энуклеации выявлен эпibuльбарный пигментированный очаг вблизи зрительного нерва размером 3 × 4 мм. С целью профилактики рецидива опухоли в орбите пациенту в постоперационном периоде назначена дистанционная ЛТ на область орбиты. Выполнено моделирование данного случая для изучения возможностей БТ с ^{125}I как альтернативы дистанционной ЛТ.

Препланирование проводили с помощью компьютерной программы планирования БТ на основе последовательных КТ-изображений пораженной орбиты пациента, выполненной до операции (рис. 2). Облучаемый объем орбиты составил 5,04 см³. При этом планируемая ОД равна 60 Гр на 100% целевого объема орбиты.

Для моделирования данной клинической ситуации был создан специальный носитель ИИИ (рис. 1), поэтому на этапе препланирования ИИИ размещали в орбите по той же схеме, что и на представленном носителе. Всего было использовано 13 ИИИ, активность каждого по 7,0 мКи (259,0 МБк). Расчетное время нахождения ИИИ в орбите для набора ОД составило 5 сут.

При этом поглощенная доза на внутреннюю поверхность верхней костной стенки равнялась 15,8 Гр, на переднюю поверхность (конъюнктиву) — 18,9 Гр, на экстраокулярные прямые мышцы — в среднем 19,4 Гр.

Далее создавали модель анофтальмической орбиты, в которую помещали носитель таким образом, чтобы его поверхность с фиксированными макетами ИИИ была обращена в сторону вершины орбиты.

Затем была выполнена стандартная КТ орбиты модели для осуществления постпланирования (рис. 3). На импортированных изображениях КТ модели орбиты человека отметили облучаемый объем, который составил 5,15 см³. Рассчитано, что при неизменяемых параметрах облучения (количество, активность, расположение ИИИ) и ориентировочной ОД в облучаемом объеме около 60 Гр потребуются также 5 сут экспозиции ИИИ в орбите.

При этом поглощенная доза на внутреннюю поверхность верхней костной стенки составила 17,2 Гр, на переднюю поверхность (конъюнктиву) — 20,6 Гр, на экстраокулярные прямые мышцы в среднем 10,6 Гр.

В экспериментальном моделировании БТ опухоли орбиты при аналогичных значениях поглощенных доз на интересующие структуры орбиты и прочих равных условиях требуемая ОД распределена на 90 % облучаемого объема тканей орбиты, что является допустимым для достижения лучевого патоморфоза опухоли.

Обсуждение

Частота выявления экстраокулярного распространения меланомы хориоидеи составляет около 3 % [25, 26]. Как попытка сохранения структуры орбиты с лечебной (или профилактической) целью показано проведение дистанционной ЛТ. Однако превышение толерантных значений дозных нагрузок на здоровые ткани орбиты при конвенциональной ЛТ приводит к развитию нежелательных последствий в анофтальмической орбите.

На примере клинической ситуации экстрасклерального распространения меланомы хориоидеи в орбиту у конкретного пациента проведено моделирование БТ опухолей орбиты в эксперименте.

На основе расчетно-экспериментального исследования удалось провести стандартные этапы БТ, выявить особенности каждого из них применительно к орбите.

Используемая на этапах планирования компьютерная программа показала приемлемость ее использования в комплексе с дополнительными расчетами. Общая активность источников, мощность дозы излучения, время облучения согласовались с данными литературы [21]. Облучаемый объем орбиты составил 5 см³, в то время как при стандартной ЛТ проводят облучение всей орбиты.

Проведенное моделирование показало возможность соблюдения составленной дозиметрической

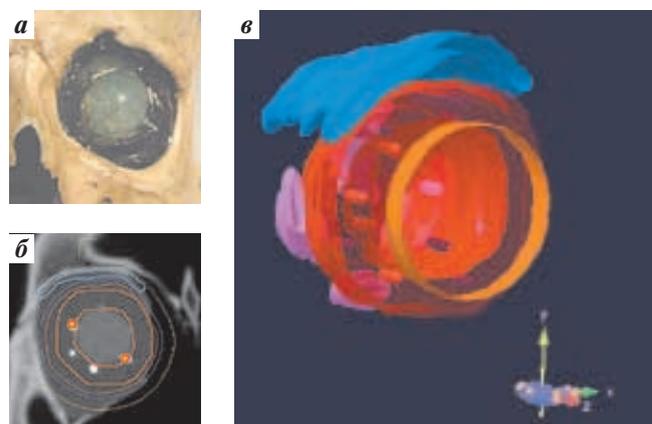


Рис. 3. Постпланирование на модели орбиты человека: а — модель орбиты человека с установленными макетами ИИИ в сферическом носителе; б — распределение изодозовых кривых; в — 3D-реконструкция структур орбиты (условные обозначения: см. рис. 2)

схемы БТ на этапе предлучевого планирования, а при необходимости — коррекции параметров контактной ЛТ. Установлено, что рассчитанные данные дозных нагрузок не превышают известных критических значений для здоровых структур орбиты (костная стенка, слизистая оболочка, глазодвигательные мышцы, кожа век) [11, 27, 28]. Это позволяет рассматривать БТ как возможную альтернативу наружной ЛТ при лечении некоторых злокачественных опухолей орбиты.

К прочим преимуществам метода следует отнести значительное сокращение срока лечения (несколько дней), отсутствие дорогостоящего громоздкого оборудования и техническую простоту выполнения хирургического этапа.

Выводы

1. Проведено моделирование БТ опухоли орбиты для конкретной клинической ситуации — профилактики риска развития меланомы хориоидеи в анофтальмической орбите после энуклеации глаза с экстрабульбарным ростом опухоли.

2. Показана возможность практического применения метода — использован специальный носитель для ИИИ, имплантация которого в орбиту не вызывает технических сложностей.

3. Предложенная схема облучения опухоли орбиты с помощью источников ¹²⁵I осуществима на практике с распределением аналогичных дозовых нагрузок на структуры органа зрения на этапах пред- и постимплантационного планирования.

4. Проведенные расчеты показали, что БТ с ¹²⁵I с дозиметрических позиций является возможной альтернативой дистанционной радиотерапии злокачественных опухолей орбиты, так как полученные дозы не превышают критических значений для интересующих структур, при этом облучаемый объем орбиты покрыт опухолюцидной дозой.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Важенин А.В., Панова И.Е. Избранные вопросы онкоофтальмологии. М.: Изд-во РАМН, 2006. 156 с.
2. Бровкина А.Ф. Офтальмоонкология. Руководство для врачей. М.: Медицина, 2002. 424 с.
3. Белкина Б.М., Поляков В.Г., Ушакова Т.Л., Шишков Р.В. Современные подходы к диагностике и лечению злокачественных опухолей орбиты у детей. Тез. научн.- практ. конф. с межд. участием «Опухоли и опухолеподобные заболевания органа зрения». М., 1998. С. 15–16.
4. Поляков В.Г., Максимова О.В., Ушакова Т.Л. Отдаленные результаты лечения локальных форм злокачественных мягкотканых опухолей орбиты у детей. Сб-к научн. тр. межд. симп. «Заболевания, опухоли и травматические повреждения орбиты». М., 2007. С. 241–247.
5. Хозяйкина О.В. Ультразвуковое исследование в комплексной лучевой диагностике злокачественных опухолей орбиты у детей. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2006.
6. Бровкина А.Ф., Пантелеева О.Г. Изменение структуры заболеваемости по данным офтальмоонкологического отделения МНИИ ГБ им. Гельмгольца. Тез. научн.-практ. конф. с межд. участием «Опухоли и опухолеподобные заболевания органа зрения». М., 1998. С. 18–19.
7. Попов И.А. Эпидемиология офтальмоонкологических заболеваний в Уральско-Западно-Сибирском регионе. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2006.
8. Полежаева Н.С. Некоторые аспекты эпидемиологии опухолей орбиты в Красноярском крае по данным Красноярской краевой офтальмологической больницы. Сб-к научн. тр. межд. симп. «Опухоли и опухолеподобные заболевания органа зрения». М., 2007. С. 73–76.
9. Голубева О.В., Гарбузов М.И., Яровой А.А., Клеянкина С.С., Маханова О.В. Роль дистанционной лучевой терапии в лечении новообразований орбиты (обзор литературы). Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2011;22(2):12–9.
10. Finger P.T. Radiation therapy for orbital tumors: concepts, current use and ophthalmic radiation side effects. *Surv Ophthalmol* 2009;54(5):545–68.
11. Саакян С.В. Ретинобластома (клиника, диагностика, лечение). М.: Медицина, 2005. 200 с.
12. Combs S.E., Behnisch W., Kulozik A.E. et al. Intensity modulated radiotherapy (IMRT) and fractionated stereotactic radiotherapy (FSRT) for children with head-and-neck-rhabdomyosarcoma. *BMC Cancer* 2007;7:177.
13. Paselli R., Cella L., Conson M. et al. Fractionated stereotactic radiation therapy for orbital optic nerve sheath meningioma — a single institution experience and a short review of the literature. *J Radiat Res* 2011; 52(1):82–7.
14. Hug E.B., Adams J., Fitzek M. et al. Fractionated, three-dimensional, planning-assisted protonradiation therapy for orbital rhabdomyosarcoma: a novel technique. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2000; 47(4):979–84.
15. Shi J. Use of BT with I-125 in the management of orbital tumor. *ISO meeting*, 2007. P. 106.
16. Stannard C., Sealy R., Hering E. et al. Postenucleation orbits in retinoblastoma: treatment with ¹²⁵I brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54(5):1446–54.
17. Blank L.E., Koedooder K., van der Grient H.N. et al. Brachytherapy as part of the multidisciplinary treatment of childhood rhabdomyosarcomas of the orbit. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77(5):1463–9.
18. Tyl J.W., Blank L.E., Koornneef L. Brachytherapy in orbital tumors. *Ophthalmology* 1997;104(9):1475–9.
19. Strega R.J., Kovács G., Meyer J.E. et al. Perioperative intensity-modulated brachytherapy for refractory orbital rhabdomyosarcomas in children. *Strahlenther Onkol* 2009;12:789–98.
20. Abramson D.H., Fass D., McCormick B. et al. Implant brachytherapy: a novel treatment for recurrent orbital rhabdomyosarcoma. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus (JAAPOS)* 1997;1(3):154–7.
21. Stannard C., Maree G., Munro R. et al. Iodine-125 orbital brachytherapy with a prosthetic implant in situ. *Strahlenther Oncol* 2011(5):322–7.
22. Яровой А.А., Голубева О.В., Кузнецов М.А. Дозиметрическое планирование брахитерапии с йодом-125 при опухолях орбиты (экспериментальное исследование). *Офтальмохирургия* 2011;4:70–4.
23. De Potter P., Levecq L., Godfraind C., Renard L. Primary orbital melanoma treated with iodine-125 plaque radiotherapy. *Am J Ophthalmol* 2006;142(5):864–6.
24. International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU). Dose and volume specification for reporting interstitial therapy. *ICRU, Report 58, Bethesda*, 1997.
25. Пилат А.В. Распространение стадии увеальной меланомы: особенности клинического течения, диагностика. Дис. ... канд. мед. наук. Челябинск, 2005.
26. Bellmann C., Lumbroso-Le Rouic L., Levy C. et al. Uveal melanoma: management and outcome of patients with extraocular spread. *Br J Ophthalmol* 2010 May;94(5):569–74.
27. Parsons J.T., Bova F.J., Mendenhall W.M. et al. Response of the normal eye to high dose radiotherapy. *Oncology (Williston Park)* 1996;10(6):837–47.
28. Клиническая рентгенорадиология. Руководство в 5 томах / под ред. Г.А. Зеденидзе. М.: Медицина, 1985, т. 5. 496 с.