

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИКО-СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ А. И. ЕВДОКИМОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«МЕЖОТРАСЛЕВОЙ НАУЧНО-ТЕХНИЧЕСКИЙ КОМПЛЕКС
«МИКРОХИРУРГИЯ ГЛАЗА» ИМЕНИ АКАДЕМИКА С. Н. ФЕДОРОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ГОЛУБЕВА
Олеся Валентиновна

**Экспериментально-расчётное обоснование применения
внутриканевой брахитерапии с радиоизотопом йодом-125
для лечения опухолей орбиты**

14.01.07 - Глазные болезни

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук

ЯРОВОЙ Андрей Александрович

доктор медицинских наук, профессор

ГАРБУЗОВ Макс Исаакович

Москва - 2013

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	3
ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1. ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ ОПУХОЛЕЙ ОРБИТЫ (обзор литературы).....	12
1.1. Роль лучевой терапии в лечении опухолей орбиты.....	12
1.2. Современные методы дистанционной лучевой терапии опухолей орбиты	20
1.3. Осложнения дистанционной лучевой терапии опухолей орбиты.....	21
1.4. Брахитерапия в общей онкологии.....	25
1.5. Брахитерапия в офтальмоонкологии	26
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	38
2.1. Методика расчёта потребности в лучевой терапии при лечении пациентов с опухолями орбиты.....	38
2.2. Планирование внутритканевого облучения орбит экспериментальных животных источниками ^{125}I	39
2.2.1. Характеристики источника ионизирующего излучения ^{125}I	39
2.2.2. Компьютерная программа для планирования внутритканевого облучения орбиты с ^{125}I	40
2.2.3. Схема эксперимента	42
2.2.4. Методы дозиметрического исследования	46
2.2.5. Морфологические исследования тканей орбиты и глаза экспериментальных животных	48
2.3. Методика экспериментально-расчётного моделирования брахитерапии с ^{125}I некоторых опухолей орбиты	49
2.3.1. Предымплантационный этап моделирования брахитерапии опухолей орбиты	50
2.3.2. Экспериментальная модель орбиты человека, макеты источников ^{125}I и носители для них	53

2.3.3. Постимплантационный этап моделирования брахитерапии опухолей орбиты	55
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА ПОТРЕБНОСТИ В ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ..	57
ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОПУХОЛЕЙ ОРБИТЫ	57
Глава 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ВНУТРИТКАНЕВОГО ОБЛУЧЕНИЯ ОРБИТЫ	62
РАДИОИСТОЧНИКАМИ ¹²⁵ I В ЭКСПЕРИМЕНТЕ	62
4.1. Особенности орбиты экспериментальных животных по данным КТ и МРТ	62
4.2. Предымпантационное планирование внутритканевого облучения.....	65
4.3. Имплантация радиоактивных источников ¹²⁵ I в орбиты экспериментальных животных	67
4.4. Индивидуальный дозиметрический контроль персонала.....	70
4.5. Постимплантационное планирование внутритканевого облучения	71
4.6. Клинические изменения органа зрения экспериментальных животных	75
4.7. Патогистологические изменения тканей орбиты и глаза экспериментальных животных	76
Глава 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ПЛАНИРОВАНИЯ БРАХИТЕРАПИИ С ¹²⁵ I В РАМКАХ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ РЯДА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ОРБИТЫ	85
5.1. Моделирование брахитерапии при карциноме слёзной железы.....	85
5.2. Моделирование брахитерапии при базально-клеточном раке век с инвазией в орбиту	99
5.3. Моделирование брахитерапии при лимфоме орбиты	103
5.4. Моделирование брахитерапии при ретинобластоме с экстраокулярным распространением в орбиту	109
5.5. Моделирование брахитерапии при увеальной меланоме с экстраокулярным распространением в орбиту	113
ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	126
ВЫВОДЫ	145
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	147
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	148

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

^{125}I	радиоактивный изотоп йод-125
^{192}Ir	радиоактивный изотоп иридий-192
БТ	брахитерапия
ГДО	гистограмма доза-объём
(Д)ЛТ	(дистанционная) лучевая терапия
ИИИ	источник ионизирующего излучения
н\д	нет данных
(С)ОД	(суммарная) очаговая доза

Условные обозначения структур глаза, орбиты и изодозовых линий на рисунках (глава 5)

100% изодоза	– красная изолиния
90% изодоза	– синяя изолиния
50% изодоза	– оранжевая изолиния
глазное яблоко	- серый цвет
зрительный нерв	– зелёный цвет
конъюнктива	– голубой цвет
костная стенка орбиты	– синий цвет
прямые глазодвигательные мышцы	– розовый цвет
роговица	– оранжевый цвет
смежный с орбитой участок головного мозга	– тёмно-зеленый цвет
хрусталики	- желтый цвет
целевой объём облучения	- красный цвет
центральная зона глазного дна	– малиновый цвет
цилиарное тело	– фиолетовый цвет

ВВЕДЕНИЕ

В структуре офтальмоонкологической патологии опухоли орбиты занимают третье место после опухолей придаточного аппарата глаза и внутриглазных образований и составляют 11-27% [15,34,54]. Среди пациентов детского возраста этот показатель достигает 35% [77]. Распространённость опухолей орбиты и отсутствие снижения заболеваемости в нашей стране делают актуальной разработку различных методов лечения данной тяжёлой категории пациентов [12,16,19,55,65].

За более чем вековую историю своего развития дистанционная лучевая терапия прочно заняла ведущую позицию среди нехирургических методов лечения пациентов с опухолями орбиты. Радиотерапию применяют в комбинированных схемах, реже используют в качестве самостоятельного метода при лечении большинства злокачественных опухолей орбиты [54,149,230]. Однако потребность в лучевой терапии до сих пор не определена.

Несмотря на патогенетическую направленность лучевой терапии и её эффективность при лечении опухолей орбиты, развитие таких грозных осложнений как лучевая глаукома, катаракта, ретинопатия, индуцированные опухоли и другие ограничивают в ряде случаев успешное применение метода [66,68,188].

Снижения лучевой нагрузки на здоровые структуры органа зрения удалось добиться благодаря внедрению прецизионных методик и современных аппаратов лучевой терапии [6,119,180,189,250]. Однако уровень оснащённости таким оборудованием российских клиник значительно ниже необходимого [59].

Контактное облучение (брахитерапия) получило распространение в общей онкологии при лечении злокачественных опухолей в качестве альтернативы дистанционной лучевой терапии и хирургии, влекущей за собой полное удаление органа или значительных объёмов тканей [53,110]. Возрастающий интерес к брахитерапии объясняется представленными высокими результатами лечения, щадящим воздействием на окружающие

здоровые ткани и высокой потребностью в методах локальной органосохраняющей терапии. В качестве источника ионизирующего излучения часто используют закрытые источники с адсорбированным внутри радиоизотопом йод-125, которые имплантируют непосредственно в опухолевый объём или ложе удалённой опухоли на расчётное время.

В офтальмоонкологии брахитерапия является методом выбора при лечении большинства внутриглазных новообразований [42,56,81,93,117,170,171,221], некоторых опухолей век и эпibuльбарных образований [54,79,82].

Брахитерапия опухолей орбиты с йодом-125 является относительно новым методом лечения. Первая из найденных публикаций датирована 1987 г. С тех пор и до настоящего времени в доступной литературе найдено лишь 14 публикаций, посвящённых клиническому применению метода. При этом большинство из них опубликованы в последние годы. Информация по данному вопросу в отечественной литературе отсутствует.

Брахитерапию с источниками йод-125 проводили при распространении в орбиту внутриглазных опухолей (ретинобластома [217,236,237], меланома хориоидеи [109,220]), при карциноме слёзной железы [167,226], при рабдомиосаркоме орбиты [83]. Первые результаты авторов указывают на перспективность применения метода для лечения пациентов со злокачественными рецидивирующими опухолями орбиты. Однако получены они на небольшом клиническом материале.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что в мировой медицине опыт по применению брахитерапии с радиоизотопом йод-125 при лечении опухолей орбиты минимален. В проанализированной литературе представлены разрозненные и поверхностные сведения о методе. Теоретические основы метода не изложены вовсе. В результате чего нерешённым остаётся целый ряд вопросов. В частности, неизвестны последствия воздействия внутритканевого излучения источников йод-125 на структуры орбиты, также не ясен подход к

дозиметрическому планированию брахитерапии, то есть каким образом осуществлять необходимые расчёты, как выбрать режим облучения, определить объём орбиты, в котором необходимо провести эрадикацию опухоли, как рассчитать количество и активность источников, каков принцип их размещения при различных видах опухолей и их локализации. Неизвестны величины дозных нагрузок на критические структуры глаза и орбиты. Вопрос радиационной безопасности процедуры для пациента и персонала остаётся открытым. Техника проведения имплантации и удаления источников, соответствующий инструментарий также не разработаны.

Исходя из вышесказанного, **целью исследования** явилось проведение экспериментально-расчётного обоснования возможности применения брахитерапии с радиоизотопом йод-125 для лечения опухолей орбиты.

Для достижения цели были поставлены следующие **задачи**:

1. По данным ФГБУ «МНТК «МГ» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России провести ретроспективный анализ потребности в лучевой терапии при лечении пациентов с опухолями орбиты.

2. На основе морфологических исследований изучить наличие и степень повреждения структур орбиты и глаза экспериментальных животных при проведении внутритканевого облучения орбиты источниками йод-125 в дозах, аналогичных средним дозным нагрузкам, рассчитанным при планировании брахитерапии опухоли орбиты у человека.

3. Провести дозиметрические исследования с определением лучевой нагрузки на хирурга при выполнении внутритканевого облучения орбит экспериментальных животных источниками йод-125.

4. Создать модель орбиты человека, на основе которой с помощью моделирования и программно-математических дозиметрических расчётов разработать технологию планирования брахитерапии опухолей орбиты с источниками йод-125.

5. Создать носители для имплантации источников йод-125 и хирургический инструментарий для работы с ними при проведении брахитерапии опухолей орбиты.

6. Разработать схемы брахитерапии с источниками йод-125 для наиболее часто встречающихся опухолей орбиты, требующих проведения лучевой терапии, а также изучить характер дозных распределений и величины поглощённых доз на критические структуры глаза и орбиты.

Научная новизна исследования

1. Впервые проведенный анализ потребности в лучевой терапии по данным ФГБУ «МНТК «МГ» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России за период с 2005 год по 2012 год показал, что необходимость в лучевой терапии при лечении пациентов с первичными опухолями орбиты составила 28% и 40% среди всех пациентов с опухолями орбиты.

2. Впервые в экспериментальном исследовании на кроликах доказано, что при внутритканевом облучении орбиты источниками йод-125 в дозах, аналогичных средним дозным нагрузкам, рассчитанным при планировании брахитерапии опухоли орбиты у человека, не происходит повреждения критических структур глаза и орбиты (роговицы, хрусталика, цилиарного тела, центральной области глазного дна, зрительного нерва), а значения дозных нагрузок на хирурга при этом являются допустимыми.

3. Впервые предложен способ моделирования брахитерапии с источниками йод-125 опухолей орбиты, на основе которого разработана технология дозиметрического планирования метода.

4. Впервые разработаны схемы брахитерапии с источниками йод-125 для ряда наиболее распространенных опухолей орбиты с достижением тумороцидных доз в целевом объёме и минимальной рассчитанной лучевой нагрузкой на критические структуры глаза и орбиты.

Практическая значимость работы

1. Полученные данные о строении орбиты кролика по данным компьютерной и магнито-резонансной томографии расширяют представления о наиболее часто используемом в офтальмологии экспериментальном животном, что позволяет более рационально планировать экспериментальные хирургические вмешательства.

2. Показана возможность применения компьютерной программы PSID для планирования брахитерапии опухолей орбиты с источниками йод-125, проведена математическая адаптация данной программы для расчётов параметров временной брахитерапии.

3. Показано, что созданная оригинальная модель орбиты человека позволяет осуществлять моделирование брахитерапии с йодом-125 различных опухолей орбиты.

4. Разработанная на основе компьютерного моделирования технология планирования брахитерапии опухолей орбиты с йодом-125 позволяет осуществлять дозиметрическое планирование внутритканевого облучения с достижением тумороцидных доз в целевом объеме орбиты при минимальной рассчитанной лучевой нагрузке на критические структуры органа зрения.

5. Разработанные схемы облучения орбиты источниками йод-125 на основе моделирования конкретных клинических ситуаций опухолей орбиты (карцинома слезной железы, базально-клеточная карцинома век с распространением в орбиту, лимфома, внутриглазные злокачественные опухоли с экстраокулярным распространением) могут являться основой для применения в клинической практике.

6. Разработанные держатель для источников йод-125 и устройство для их размещения в трубчатом носителе позволяют повысить безопасность проведения манипуляций, а созданный носитель для источников позволяет проводить облучение анофтальмической орбиты в различном объёме.

Основные научные положения, выносимые на защиту

1. По данным ФГБУ «МНТК «МГ» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, потребность в лучевой терапии после хирургических вмешательств у пациентов с первичными опухолями орбиты составляет 28%; среди всех пациентов с опухолями орбиты лучевая терапия показана в 40% случаев.

2. Внутритканевое облучение орбиты экспериментальных животных источниками йод-125 в терапевтических дозах не вызывает повреждения критических структур глаза и орбиты, при этом дозы локального внешнего облучения хирурга не превышают допустимые значения для персонала группы А.

3. Разработанные схемы брахитерапии с йодом-125 для конкретных клинических случаев опухолей орбиты могут являться основой для клинического применения метода.

4. Разработанная технология планирования брахитерапии опухолей орбиты с йодом-125 с помощью компьютерной программы PSID позволяет осуществлять дозиметрическое планирование внутритканевого облучения с достижением тумороцидных доз в целевом объеме орбиты при минимальной рассчитанной лучевой нагрузке на критические структуры органа зрения.

Публикации

По теме диссертационной работы опубликовано 16 научных работ, в том числе 10 статей в журналах, рецензируемых ВАК. Получено 2 патента на изобретения и 3 патента на полезные модели.

Апробация результатов исследования

Основные положения диссертации доложены на VII Всероссийской научной конференции молодых учёных «Актуальные проблемы офтальмологии» (Москва, 2012), IX и X Всероссийских научно-практических конференциях с международным участием «Фёдоровские чтения» (Москва,

2011, 2012), общеклинической конференции МНТК «МГ» совместно с кафедрой глазных болезней МГМСУ им. А. И. Евдокимова (2012).

Структура и объём работы

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов и 3-х глав результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа изложена на 168-ми страницах компьютерного текста, включает 16 таблиц и 41 рисунок. Список литературы состоит из 257-ми источников, из которых 175 иностранные.

Научное и практическое руководство осуществлялось заведующим отделом офтальмоонкологии, радиологии и реконструктивно-пластической хирургии ФГБУ «МНТК «МГ» им. акад. С.Н. Фёдорова» МЗ РФ, доктором медицинских наук Яровым А. А. и доктором медицинских наук, профессором кафедры онкологии и лучевой терапии ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ Гарбузовым М.И. Экспериментальный раздел работы выполнен на базе ФГБУ «МНРЦ» МЗ РФ (г. Обнинск) в лаборатории экспериментальной ядерной медицины экспериментального радиологического сектора (заведующий лабораторией - кандидат биологических наук Скворцов В. Г.). Анестезиологическое и терапевтическое пособие экспериментальным животным осуществлялось под руководством ветеринарного офтальмолога, микрохирурга, кандидата биологических наук Перепечаева К.А. Компьютерные программы планирования брахитерапии (PSID, Plaque Simulator) и радиоисточники йод-125 (IsoSeed) предоставлены Eckert & Ziegler BEBIG (Германия) и ООО «Бибиг» (Россия). Дозиметрическое планирование эксперимента *in vivo* и разработка схем брахитерапии опухолей орбиты осуществлялось совместно с Кузнецовым М.А. (НИЯУ «МИФИ», аспирант). Патоморфологические исследования выполнены на базе лаборатории

патологической анатомии и гистологии глаза ФГБУ «МНТК «МГ» им акад. С.Н. Фёдорова» МЗ РФ (заведующая лабораторией - кандидат медицинских наук Шацких А.В.). Томографические исследования орбит в эксперименте выполняли при участии врача-рентгенолога научного центра «Современная диагностика», кандидата медицинских наук Пестеровой Л.Ф., за что выражаю им свою искреннюю благодарность.

Глава 1.

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ ОПУХОЛЕЙ ОРБИТЫ

(обзор литературы)

1.1. Роль лучевой терапии в лечении опухолей орбиты

В России ежегодная заболеваемость опухолями органа зрения по обращению составляет 100–120 на 1 млн. населения [19]. В структуре офтальмоонкологических заболеваний опухоли орбиты составляют 11–27% [15,34]. Доброкачественные образования орбиты, по различным данным, составляют 40–80%, злокачественные опухоли орбиты диагностируют в 20–31% случаев [12,25,54]. Псевдотумор выявляют у 4,75–11,8% пациентов [7,10,61]. Первичные новообразования орбиты значительно преобладают (80–95%) над вторичными и метастатическими опухолями [16,21,54]. Анализ заболеваемости опухолями органа зрения за последние десятилетия выявил тенденцию к увеличению частоты поражения данной патологией [12,16,65]. По данным НИИ ДОГ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, у детей опухоли орбиты занимают 2-е место среди опухолей органа зрения и составляют 25,0–35,2% [77,78]. В структуре общей онкологии у детей на долю злокачественных образований орбиты (рабдомиосаркомы, бластные опухоли, лимфомы) приходится 1-3% [3,62], а среди опухолей орбиты они составляют порядка 10% [30].

Выявленная распространенность опухолей орбиты у взрослого и детского населения нашей страны, отсутствие снижения заболеваемости указывают на актуальность поиска рациональных методов лечения данной патологии.

В 1922 году на Международном онкологическом конгрессе в Париже лучевая терапия (ЛТ) была выделена в новую самостоятельную клиническую дисциплину [47]. Дистанционное облучение получило широкое распространение при лечении пациентов с опухолями орбиты. Радиотерапию применяют в комбинированных схемах, реже используют в качестве самостоятельного метода [54,149,230].

Карциномы слёзной железы составляют 4-32% случаев злокачественных образований орбиты [7,108,185,228] и являются одними из наиболее опасных опухолей, что сопряжено с неблагоприятным витальным прогнозом и низким локальным эффектом лечения. Современный алгоритм лечения пациентов с данной патологией складывается из широкой резекции опухоли или экзентерации орбиты с последующим облучением ложа удалённой опухоли [54,119,129]. Достоверно известно, что таким образом удаётся достичь повышения показателей выживаемости данной категории больных и улучшения локального контроля над опухолью [97,113,182,212]. Частота развития местного рецидива зависит от стадии процесса и колеблется от 15 до 50% [85,115,249]. Относительно низкая радиочувствительность и высокая злокачественность опухоли обуславливает необходимость проведения ЛТ в высоких дозах. По данным литературы, тумороцидная суммарная очаговая доза (СОД) фракционной радиотерапии составляет 50-60 Гр [33,149]. При этом распределение ионизирующего излучения таково, что здоровые структуры орбиты и глаза получают высокие дозные нагрузки. Это является причиной развития лучевых осложнений [54,197,230]. Особенности анатомического расположения слёзной железы в орбите (в костной ямке, близость к головному мозгу) повышают риск облучения смежных областей и препятствуют безопасному подведению более высоких доз ионизирующего излучения.

Лимфомы являются одними из самых распространенных злокачественных опухолей орбиты и составляют, по различным данным, 24-55,5% [7,24,108,176]. Проведение гамма-терапии или облучения электронами является методом выбора при локализации в орбите первичных лимфом низкой степени злокачественности [23,166,174,251]. Высокая эффективность метода подтверждена многочисленными исследованиями [24,114,122,164,239]. Проведение наружной ЛТ при выявлении лимфом высокой степени злокачественности показано в схеме комбинированного лечения [23,128,149,174]. Необходимость в применении облучения возникает у

75-80% пациентов с данной нозологией [22,37]. Применение ЛТ при лечении лимфом оправдано тем, что эти опухоли обладают относительно высокой радиочувствительностью [18]. Применяют ЛТ в диапазоне СОД 15-46 Гр [119], оптимальной считается доза 36 Гр [94,107]. По данным Красильниковой Б.Б., наружная ЛТ позволяет достичь ремиссии у 100% больных лимфоцитомой орбиты, но в 15% случаев отмечен рецидив опухоли в течение последующих 3-х лет, который у половины пациентов развивается за пределами облученного поля [37]. Проведение облучения орбиты сопровождается развитием локальных лучевых осложнений у 20-46% больных [37,38]. Увеличение риска отмечено при превышении СОД 36 Гр [107]. Снижение частоты развития и выраженности осложнений, высокий уровень противорецидивного эффекта, достигнутые с появлением прецизионных методик облучения, указывают на целесообразность использования современных аппаратов ЛТ для лечения лимфом орбиты [130,204].

Доля первичной меланомы среди первичных опухолей орбиты составляет 1,0-1,5% [108,121,196,228]. Наиболее часто происходит вторичное поражение. Частота экстраокулярного распространения меланомы хориоидеи колеблется от 3 до 21% [29,60,72,219,228]. Применение наружного облучения орбиты, по данным Нюкин Р.Г. с соавт., повышает эффективность лечения пациентов с распространением меланомы хориоидеи в орбиту. Проведённый ретроспективный анализ комбинированного лечения пациентов с вторичной меланомой орбиты, которым выполнена энуклеация с последующей ДЛТ СОД 50 Гр, показал, что общая выживаемость в течение 5-ти лет составила 51%, в течение 15-ти лет – 33%; в 6% случаев выявлен локальный рецидив [139]. Результаты других исследователей подтверждают улучшение показателя выживаемости данной категории пациентов в 2 раза в течение 5 лет [172,231]. В зависимости от состояния очага экстрабульбарного роста меланомы хориоидеи считается возможным проведение энуклеации или экзентерации орбиты с/без последующей ЛТ [95,119,149,187,196]. Применение протонотерапии

(СОД 70-80 Гр) при лечении вторичной меланомы орбиты оказалось более эффективным и менее опасным, чем другие виды ЛТ [6,54]. При первичных меланомах орбиты неоспоримым преимуществом метода явилась возможность сохранения и функционирования глаза. Однако отсутствие протонотерапии в России в настоящее время указывает на актуальность поиска и развития альтернативных методов ЛТ.

Частота экстраокулярного распространения ретинобластомы или рецидива опухоли в орбите после энуклеации составляет 2,5-12,0% случаев, что без лечения является причиной летальных исходов практически в 100% случаев в период до 14-ти месяцев [123,138,149]. «Золотым стандартом» лечения таких пациентов является комплексный подход, неотъемлемым звеном которого является ЛТ. СОД наружной гамма-терапии составляет 40-60 Гр [68,138,155]. Применение ДЛТ у пациентов детского возраста в указанных пределах очаговых доз (ОД) сопряжено с высоким риском лучевого поражения развивающихся структур орбиты и появлением индуцированных злокачественных опухолей. Установлено, что подведение СОД гамма-излучения менее 55 Гр значительно снижает частоту канцерогенеза в зоне облучения [119]. Применение электроно- и протонотерапии является более безопасным для развивающихся структур орбиты пациентов детского возраста [68,180]. Таким образом, использование прецизионных методик ЛТ особенно востребовано для лечения опухолей орбиты у детей.

В структуре злокачественных опухолей орбиты вторичные новообразования, распространяющиеся с век, составляют 2-25% [13,58,108,228]. В качестве органосохраняющих применяют комбинированные подходы к лечению, при этом ДЛТ способствует уменьшению частоты развития рецидивов, продолженного роста и метастазирования [39]. Hsu A. выделил показания для проведения ЛТ при лечении опухолей придаточного аппарата глаза распространенных стадий: наличие опухоли высокой активности по данным гистологического исследования, периневральная инвазия, удаление

опухоли по «больным» тканям, рецидивирующий характер процесса [136]. Кроме того, ДЛТ применяют с паллиативной целью в неоперабельных случаях, при рецидивах после калечащих операций, при отказе пациента от радикальных операций [224,247]. В качестве альтернативы экзентерации при злокачественных опухолях век стадий T₃-T₄ применяют протонотерапию [5,54,218], электронотерапию [119,130], предоперационную или постоперационную фракционную гамма-терапию [39,45,58], близкофокусную рентгенотерапию [13,45] в диапазоне СОД 30-60 Гр. «Наружная» локализация таких опухолей и близость к структурам переднего отдела глаза (в частности, к хрусталику) подчеркивают необходимость применения методов ЛТ, характеризующихся быстрым падением интенсивности излучения за пределами опухоли. Применение прецизионных методик наружной ЛТ (протоно-, электронотерапия) позволило увеличить безрецидивную выживаемость данной тяжёлой группы пациентов и снизить выраженность лучевых осложнений по сравнению со стандартной ДЛТ [5,13,45,130,232].

Рабдомиосаркомы составляют 5-15% злокачественных опухолей орбиты [54,131,185,228]. Особенностью является то, что опухоль встречается у пациентов всех возрастных групп [146]. При этом у детей она составляет 2-26 % случаев среди всех объёмных процессов в орбите [64,108,119]. С 60-х годов XX века в схему лечения рабдомиосаркомы орбиты была включена ДЛТ. На основании данных, полученных Интергруппой по изучению Рабдомиосаркомы (IRS I-IV), комбинация ЛТ (СОД 45-60 Гр) и химиотерапии является методом выбора при рабдомиосаркоме орбиты: тактика лечения позволяет достичь 90% выживаемости в течение 3-х лет и 80-90% выживаемости в течение 5-ти лет [54,119,150,168,223,225]. Применяют наружную гамма-терапию СОД 27-58 Гр [20], реже – протонотерапию СОД 50-55 Гр [137]. Комбинированный органосохраняющий подход российских исследователей в виде хирургического лечения и химиолучевой терапии (СОД 45-58 Гр) позволяет достичь сопоставимых с зарубежными коллегами

результатов лечения [46,63]. Несмотря на благоприятный витальный прогноз, количество локальных рецидивов может достигать 20%, что повышает риск необходимости выполнения калечащих операций [74,186,225]. Минимальная СОД в 45 Гр, особенно у детей, ассоциирована с высоким риском развития тяжёлых ранних и поздних лучевых осложнений, что ухудшает косметические результаты лечения и качество жизни пациентов [119,206,225]. Снижения лучевой нагрузки на здоровые ткани и выраженности токсических реакций удается достичь при использовании конформной ЛТ [102,137].

Наружное облучение проводят и при некоторых доброкачественных опухолях орбиты. Так, низкодозная ЛТ эффективна при лечении доброкачественных сосудистых образований [14,33,34,168,179]. При глиомах зрительного нерва проводят наружное облучение с целью стабилизации болезни и сохранения зрительных функций, а так же при двустороннем процессе, отказе пациента от операции и при злокачественном течении заболевания [4,10,71,159]. Чаще применяют фотонное облучение в диапазоне СОД 42-54 Гр [119,152], в некоторых случаях проводят стереотаксическую радиохирургию [129,163,168]. При менингиомах зрительного нерва ЛТ применяют в неоперабельных случаях и рецидивах, у пациентов с неудовлетворительным соматическим статусом [119]. Наружное облучение СОД 45-60 Гр является предпочтительной по данным многих исследователей [8,149,177,241]. Постоперационную ЛТ по поводу менингиомы зрительного нерва рекомендуется применять как второй этап лечения для профилактики рецидива опухоли [10,168]. Кроме того, ДЛТ на область орбит применяют у пациентов, страдающих эндокринной офтальмопатией (стадия отёчного экзофтальма), идиопатическим воспалением тканей орбиты [33,34,99,119].

Таким образом, ДЛТ занимает важнейшее место в лечении большинства онкологических заболеваний орбиты у взрослых и детей. Мировой опыт использования ЛТ в практике офтальмоонкологов доказал эффективность метода при лечении пациентов, ранее считавшихся бесперспективными,

позволил значительно сократить количество калечащих операций, продлевать жизнь пациентов и улучшать её качество. Многообразие видов наружной ЛТ обеспечивает возможность применения облучения практически при любой локализации опухоли. ЛТ в ряде случаев является альтернативой калечащим операциям – энуклеации, экзентерации орбиты. Учитывая современные тенденции к проведению органосохраняющего и функциональносберегающего лечения, ЛТ является незаменимым методом.

Какова же реальная необходимость проведения ДЛТ при лечении пациентов с опухолевой патологией орбиты? Для количественной оценки потребности проведён анализ литературных данных. Demirci H. с соавт. проанализировали 200 случаев опухолей орбиты у пациентов старше 60 лет. В 63% случаев выявлены злокачественные опухоли орбиты, наиболее распространёнными из которых являлись лимфома, вторичные и метастатические опухоли; в 27% имели место доброкачественные опухоли (кавернозная гемангиома, опухоли зрительного нерва); в 10% выявлено идиопатическое воспаление орбиты. Авторы сообщают, что после установления диагноза в качестве первичного лечения ЛТ как монотерапия либо в комбинированной схеме была назначена 24% пациентов [108]. В дальнейшем прямых данных о частоте проведения ЛТ при лечении пациентов с опухолями орбиты найти не удалось. Косвенную оценку этой потребности проводили на основании наиболее крупных работ отечественных и зарубежных исследователей по структуре опухолевой патологии у наблюдаемых групп пациентов. Количество возможно проведённых курсов ЛТ рассчитывали на основании современных представлений о показаниях к наружному облучению при опухолях орбиты (карциномы слёзной железы, лимфомы, метастатические и вторичные опухоли, саркомы, глиомы и менингиомы зрительного нерва, редкие новообразования). В табл. 1.1 представлена сводная информация по проведённому анализу на основании данных 7-ми исследователей.

Таблица 1.1

Потребность в лучевой терапии при лечении опухолей орбиты

Структура патологии орбиты	Henderson J.W., 1980 [126]	Kennedy R.E., 1984 [144]	Бровкина А.Ф., 1993 [6]	Shields J., 2002 [223]	Попов И.А., 2006 [63]		Neto H.A., 2008 [178]	Зотова А.С., 2008 [28]
Количество пациентов	739	820	1544	1264	189	141	181	74
Первичные опухоли:	36,8%	42,4%	61,4%	52,2%	100%		54,7%	100%
доброкачественные	68,0%	66,1%	75,4%	69,7%	80%	73%	61,6%	61%
злокачественные	32%	33,9%	24,6%	30,3%	20%	27%	38,4%	39%
Вторичные опухоли	40,4%	6,2%	4,4%	11,2%	н\д		23,2%	н\д
Метастатич. опухоли	7,6%	3,3%		7,2%	н\д		1,1%	н\д
Опухолоподобные процессы	8,1%	14,7%	15,1%	11,6%	н\д		16,6%	н\д
Неопухолевые заболевания	6,7%	31%	18,3%	17,9%	н\д		2,7%	н\д
Опухоли не выявлено\ норма	н\д	2,4%	0,6%	н\д	н\д		1,1%	н\д
ЛТ показана:								
- среди первичных опухолей	38%	30,7%	28%	39,2%	31,2%	24,3%	37,4%	32,4%
- общее значение по группе	55%	41,3%	32,8%	64,7%	н\д	н\д	56,6%	н\д

Расчёт потребности в ЛТ осуществляли в группе пациентов с первичными опухолями, а общее значение выявляли среди пациентов с первичными, вторичными и метастатическими опухолями орбиты.

Таким образом, пациентам с первичными опухолями орбиты после установления диагноза ЛТ как первичное лечение либо в составе комбинированной схемы могла быть показана в 24-39% случаев. Среди всех пациентов в исследуемых группах потребность в ЛТ составила 33-65%. Учитывая то, что необходимость в проведении ЛТ при опухолях орбиты определяется индивидуально, полученные расчётные значения этой потребности являются ориентировочными, и для объективной оценки необходимо проведение дополнительных исследований.

1.2. Современные методы дистанционной лучевой терапии опухолей орбиты

Согласно заключению экспертов ВОЗ, успех ЛТ примерно на 25% зависит от аппаратного оснащения [26].

Сегодня в общей онкологии на смену традиционным фракционным методикам ЛТ приходит конформная радиотерапия: модулированная по интенсивности ЛТ (IMRT), стереотаксическая радиохирургия и терапия, протонотерапия, визуализационная ЛТ (IGRT), 4-D радиотерапия, интраоперационная ЛТ [17,47]. Их преимущество заключается в достижении оптимального пространственного распределения лучевой энергии, что позволяет снизить лучевые нагрузки на окружающие здоровые ткани.

Указанные виды конформной ЛТ в ряде случаев находят применение и в офтальмоонкологии для лечения опухолей орбиты – лимфом [24,100,124], карцином слёзной железы [153,214,250], рецидива увеальной меланомы в орбите [5,119], орбитального распространения ретинобластом [180,207], рабдомиосарком [102,137,255], метастатических опухолей орбиты [153,203], опухолей зрительного нерва [86,153,189,198].

Анализ современного оснащения радиотерапевтических отделений страны, проведенный Рахманиным Ю.А. и Костылевым В.А., выявил отставание службы ЛТ в целом по стране на 30-40 лет от должного уровня. В России не хватает практически всех необходимых для ЛТ видов оборудования, включая гамма-аппараты, 80% из которых уже давно выработали свой ресурс, морально и физически устарели. Также подавляющее большинство отделений ЛТ оснащено устаревшими аппаратами для контактной гамма-терапии, системами компьютерного дозиметрического планирования и клиническими дозиметрами [59,67]. Обеспеченность современными аппаратами ЛТ медицинских центров нашей страны исчисляется единицами, вследствие чего доступность современных методик ЛТ для лечения пациентов с опухолями орбиты практически равна нулю.

Таким образом, выявлено несоответствие существующей потребности в ЛТ и уровня оснащенности и развития специализированной радиотерапевтической сети, что подчёркивает своевременность разработки и внедрения альтернативных методов облучения.

1.3. Осложнения дистанционной лучевой терапии опухолей орбиты

В России дистанционное облучение опухолей орбиты традиционно проводят на аппаратах гамма- и рентгенотерапии. Дозное распределение при конвенциональной ЛТ орбиты таково, что нередко облучению подвергается весь объём орбиты, а при локализации опухоли в заднем отделе глазницы или выраженном экзофтальме возрастает лучевая нагрузка на парный глаз [54,197]. Многообразие разработанных режимов облучения, а также средств и методов защиты глазного яблока направлены на снижение дозных нагрузок на расположенные вблизи зоны облучения здоровые структуры глаза и орбиты [33,230]. Тем не менее, небольшой терапевтический интервал, невозможность или неадекватность применения защиты для глаза, высокие тумороцидные СОД приводят к развитию радиационно-индуцированных осложнений со стороны

органа зрения. При использовании конформных методик ЛТ отмечается снижение частоты и выраженности лучевых осложнений [99,130,143].

Воздействие ионизирующего излучения на хрусталик является причиной развития наиболее частого осложнения ДЛТ – лучевой катаракты. Даже однократное воздействие гамма- или рентгеновского излучения в минимальной дозе 2-8 Гр приводит к снижению его прозрачности [33,66,149,197].

Одним из наиболее грозных осложнений ДЛТ при лечении опухолей орбиты является развитие вторичной глаукомы. Неоваскуляризация радужки, угла передней камеры и геморрагии являются причиной её развития, а течение заболевания отличается рефрактерностью к проводимому лечению. Поражение сосудистой оболочки глаза развивается при однократном воздействии 10-20 Гр или стандартном фракционировании СОД 70 Гр. Цепь патологических изменений, имеющих в исходе формирование синехий и неоваскуляризации, приводит к декомпенсации ВГД и гибели глаза [66,119,149].

Снижение остроты зрения после ДЛТ может быть обусловлено несколькими причинами. Лучевая ретинопатия ассоциирована с развитием микроангиопатии при воздействии на сетчатку дозы ионизирующего излучения более 45 Гр; угроза значительного снижения зрения вплоть до слепоты возникает при дозе 50-60 Гр [132,193,194]. Риск оптической нейропатии повышается, если более 1 см зрительного нерва получает суммарную дозу более 50-60 Гр или однократную дозу более 12 Гр [119,149,188]. По данным некоторых исследователей, облучение хиазмы в дозе 54 Гр приводит к двусторонней слепоте [144,230].

Радиационное повреждение слёзопродуцирующего аппарата является фактором риска развития синдрома сухого глаза, причиняющего мучительные ощущения пациентам. Функция добавочных слёзных желёз подавляется при дозе облучения 30-40 Гр [119,192,194]. Атрофические изменения в секреторном аппарате слёзной железы возникают при однократном воздействии 20 Гр или стандартном фракционировании 50-60 Гр [33,149]. Облучение носослёзного

протока приводит к его облитерации и слёзотечению при дозе внешнего облучения в 60 Гр. При однократном воздействии на конъюнктиву излучения в 2-3 Гр возникает преходящая инъекция, в отдалённые сроки при стандартном фракционировании 40-50 Гр через 6-12 месяцев развиваются телеангиэктазии, ксероз, симблефарон [66].

Болевой синдром может быть обусловлен декомпенсацией ВГД или изменениями в роговице. При воздействии на роговицу более 50-60 Гр развивается глубокий кератит, отек, возможно формирование язвы с угрозой перфорации; при меньших дозах происходит обратимое снижение чувствительности роговицы, десквамация эпителия [132,188].

Неудовлетворительный косметический эффект после ДЛТ является результатом поражения периокулярных мягких тканей. Воздействие ионизирующего излучения на кожу век в минимальной дозе 1,2 Гр вызывает развитие простой эритемы. Чем больше доза, тем быстрее проявляются и дольше сохраняются покраснение и отек кожи век, возрастает риск необратимых изменений: атрофия, де- или гиперпигментация, рубцовые изменения развиваются через 6-12 месяцев после облучения фракционированной дозы в 40-50 Гр, при воздействии более 30 Гр поражаются брови и ресницы вплоть до стойкой эпиляции [66,119]. Большее негативное воздействие на кожу отмечено при использовании рентгеновского излучения вследствие особенностей его проникновения в биологических тканях [36]. Хрящевая пластинка век и мейбомиевы железы имеют толерантность к воздействию наружного облучения в дозе до 40-50 Гр [119,149].

Случаи развития осложнений со стороны фиброзной оболочки глаза, экстраокулярных мышц и костных стенок орбиты достаточно редки. У взрослых склера обладает относительно высокой радиорезистентностью (поздние изменения зафиксированы при дозе более 200 Гр) [66,188,197]. Костные структуры орбиты толерантны к дозе наружного облучения порядка

60 Гр [68]. Глазодвигательные мышцы также малоуязвимы при проведении ДЛТ [33].

Развивающиеся ткани в 2-2,5 раза чувствительнее к ионизирующему излучению, чем зрелые. При проведении ДЛТ опухолей орбиты у детей необходимо помнить о том, что костные стенки орбиты ребенка, особенно в периоды интенсивного роста, имеют низкий порог радиочувствительности - уже при 10 Гр отмечаются структурные нарушения и задержка роста [68,134,142]. Экранировать костные стенки орбиты от воздействия ионизирующего излучения при наружной ЛТ не представляется возможным, вследствие чего развиваются гипоплазия и атрофия тканей лица. Последствия перенесенной в детстве ЛТ требуют проведения сложнейших травматичных и многоэтапных реконструктивных операций [31,32,75]. Еще более грозным осложнением ЛТ, проведенной в детском возрасте, является развитие индуцированных (вторых и даже третьих, четвертых) опухолей, которые имеют преимущественно саркомный характер [49,157,207,254]. Облучение орбиты в первый год жизни ребенка увеличивает риск развития новых опухолей до 34% и до 13% после 12-го месяца жизни [68]. Кроме того, лучевая нагрузка на второй (единственный) глаз при облучении анофтальмической орбиты также может иметь негативные последствия [197,246]. Комбинация некоторых химиотерапевтических препаратов с ЛТ может усиливать действие радиации [68].

К негативным сторонам традиционной ЛТ относится и необходимость фракционирования ОД, что приводит к увеличению сроков лечения в среднем до 4-6 недель [33,54,119,149].

Побочные эффекты ЛТ значительно ограничивают широкое применение метода, снижают качество жизни пациентов, что подчеркивает необходимость использования более щадящих видов ЛТ при лечении опухолей орбиты. Закономерным решением данной проблемы являются попытки внедрения прецизионных методик радиотерапии, особенность которых состоит в

возможности концентрации максимума лучевой энергии в опухолевом очаге при щадящем воздействии на окружающие здоровые ткани.

1.4. Брахитерапия в общей онкологии

Помимо дистанционных методик облучения существует контактная ЛТ, или брахитерапия (БТ), при которой источник излучения вводится в опухоль или непосредственно прилежит к ней. Главным преимуществом и отличительной чертой метода является характерное дозное распределение: основная часть лучевой энергии поглощается тканью опухоли, а за пределами облучаемого объёма происходит быстрое падение мощности излучения [18]. БТ даёт возможность однократного подведения тумороцидной дозы, что является предпочтительным с точки зрения клинической радиобиологии, а также концентрации более высокой ОД с минимальным воздействием на окружающие здоровые ткани [53].

Контактную ЛТ применяют в общей онкологии в качестве альтернативы радикальным хирургическим операциям и ДЛТ либо в схеме сочетанной ЛТ [53,110]. В зависимости от длительности нахождения источников ионизирующего излучения в организме пациента различают временную и постоянную БТ. По способу введения радиоактивных источников выделяют ручную и автоматизированную БТ. Наиболее часто используют микроисточники на основе ^{192}Ir или ^{125}I .

БТ с ^{125}I проводят при злокачественных образованиях многих локализаций: опухоли головы и шеи [126,145,148,209,215], саркомы мягких тканей [110,161,210], опухоли молочной железы и репродуктивной системы [147,162,211], легких [120] и желудочно-кишечного тракта [111,252,256], наибольшее распространение она получила при раке предстательной железы [1,110]. Эффективность БТ как монотерапии, так и в комбинированной схеме подтверждена многочисленными мультицентровыми исследованиями.

Проведение БТ с источниками ^{125}I в нашей стране ограничено лечением рака предстательной железы.

БТ состоит из последовательных этапов: предимплантационное планирование, установка радиоактивных источников в опухолевую зону, постимплантационные исследования. Планирование современной контактной ЛТ проводят с помощью специализированных компьютерных программ, что даёт ряд преимуществ: возможность оптимизации индивидуального дозиметрического плана облучения, возможность 3D-визуализации структур облучаемой области и пространственного расположения источников, распределения изодоз, возможность расчёта поглощённых доз на критические структуры [147]. В России планирование перманентной БТ с ^{125}I для лечения рака предстательной железы проводят с использованием компьютерных программ PSID и VariSeed [40,69].

1.5. Брахитерапия в офтальмоонкологии

Применение БТ в офтальмологии началось в первой половине XX века, когда Р. Моогге предложил проводить контактное облучение меланом хориоидеи [230]. В середине XX века были разработаны и предложены офтальмоаппликаторы на основе ^{60}Co , применение которых вызывало развитие серьезных осложнений [54]. В 60-х годах прошлого столетия в Германии были начаты разработки по созданию первых офтальмоаппликаторов, несущих бета-излучение – ^{106}Ru / ^{106}Rh , в 70-х годах в нашей стране появились офтальмоаппликаторы на основе ^{90}Sr / ^{90}Y [9]. Офтальмоаппликаторы представляют собой металлическую пластинку диаметром 12-25 мм и толщиной 1 мм, повторяющую по своей форме наружную кривизну глаза и содержащую равномерно нанесённый на подложку радионуклид; устройство офтальмоаппликатора таково, что активной является только внутренняя поверхность аппликатора.

БТ с успехом применяют при лечении ретинобластом [68,73,207] и сосудистых внутриглазных опухолей [98,181], при опухолях век и эпibuльбарных образованиях [44,76,79,82,127]. Трансклеральная БТ с $^{106}\text{Ru}/^{106}\text{Rh}$ является методом выбора при лечении меланом хориоидеи [11,27,43,57,70,80,92,105]. Методика проведения БТ является хорошо отработанной и заключается в проведении трансклерального облучения опухоли посредством прецизионной фиксации аппликатора к склере [54,230]. Дозиметрическое планирование БТ проводят ручным способом с использованием специальных номограмм, реже с помощью специальных компьютерных программ [54,208]. В офтальмоонкологии применяют временную БТ с низкой мощностью излучения, что является достаточным для разрушения медленно пролиферирующих опухолей.

К основным преимуществам БТ относят сохранение глаза как косметического, а нередко и функционирующего органа, возможность лечения внутриглазных образований практически любой локализации и проведения облучения при непрозрачных средах, любых размерах отслойки сетчатки, высокую вероятность полной регрессии опухоли.

Одним из главных условий эффективной БТ является набор необходимой дозы излучения на вершине опухоли. К факторам, ограничивающим применение БТ с $^{106}\text{Ru}/^{106}\text{Rh}$, относится высота опухоли. В частности, при лечении меланомы сосудистой оболочки принятым ограничением является высота очага более 6 мм, что обусловлено пробегом бета-частиц [54].

Использование источников радиоактивного ^{125}I в онкологии впервые описано Henschke U. K. и Lawrence D. C. в 1965 году [175,216]. В 1976 году аппликаторы с ^{125}I впервые применили для лечения внутриглазной меланомы и ретинобластомы [135]. Отличительной особенностью этого изотопа является большой пробег фотонов в биологических тканях (по сравнению с бета-частицами $^{106}\text{Ru}/^{106}\text{Rh}$ и ^{90}Sr), что открывает возможность лечения внутриглазных опухолей высотой более 6 мм [201,202,221,229]. Источники ^{125}I

в офтальмоаппликаторах аналогичны источникам, используемым в общей онкологии. БТ внутриглазных опухолей с офтальмоаппликаторами ^{125}I проводится по стандартной методике, однако имеет свои технические особенности установки носителя [188]. При БТ с ^{125}I внутриглазных меланом оптимальной считается поглощённая доза на вершину опухоли равная 85 Гр, при этом доза на основание в зависимости от высоты очага находится в пределах 200-700 Гр. Мощность излучения составляет 0,42-0,5 Гр/ч. Экспозиция варьирует от 30 до 300 часов [101,245].

Одно из первых упоминаний в литературе о БТ опухолей орбиты относится к 1965 году и принадлежит Paterson M. W. и Charteris A. A. [195]. Они описали опыт применения радиоактивных источников («seed») с превентивной целью развития рецидива ретинобластомы в орбите после экзентерации у ребенка. Источники ионизирующего излучения представляли собой миниатюрные платиновые капсулы с радием, которые установили в анатомические отверстия орбиты. В течение 22-х лет наблюдения за пациенткой после проведённого лечения рецидива опухоли в орбите не было.

Обзор литературного материала с 60-х годов прошлого столетия и до настоящего времени выявил всего несколько десятков зарубежных публикаций, посвящённых клиническому применению БТ опухолей орбиты. Научных работ отечественных исследователей по данному направлению офтальмоонкологии не найдено.

В поисках наиболее подходящего радиоизотопа и формы источника описан опыт проведения БТ опухолей орбиты с ^{222}Rn [133,195], ^{137}Cs [154], а также ^{125}I [84,220,227,236] и ^{192}Ir [96,116,169,238,244], последние из которых в настоящее время имеют наибольшее распространение. Первое упоминание в литературе о проведении БТ опухолей орбиты микроисточниками ^{125}I относится к 1974 году [217,237], а начало применения радиоисточников ^{192}Ir датировано 1988 годом [243].

Различные физические свойства ^{125}I и ^{192}Ir обуславливают особенности проведения БТ с ними. К примеру, ^{192}Ir обладает большей энергией излучения, вследствие чего при работе с источниками применяют только автоматизированный способ их введения в орбиту. При этом радиоактивные источники собраны в виде «нити». При автоматизированной подаче источников необходима стабильность положения проводников. В некоторых случаях этого добивались, выполняя искусственные отверстия в костной стенке орбиты [116,119,149,238]. Необходимость использования специализированной аппаратуры повышает вероятность технических ошибок при лечении [158]. При БТ с ^{192}Ir возможно проведение различных режимов облучения – временной БТ высокой или низкой мощности дозы, а также пульс-БТ. К особенностям планирования БТ с ^{192}Ir следует отнести необходимость интраоперационной установки проводников с макетами источников, после чего на основе снимков орбит проводят компьютерное планирование облучения [96,116].

Выявленные особенности БТ опухолей орбиты с ^{192}Ir затрудняют применение метода. Таким образом, далее проводили целенаправленное изучение состояния вопроса о БТ опухолей орбиты с ^{125}I .

Найденная в литературе информация представлена достаточно обрывочно и разрозненно. По сводным данным известно, что БТ опухолей орбиты с ^{125}I проводится по общему принципу: на начальном этапе выполняют планирование облучения, затем имплантируют источники ионизирующего излучения (ИИИ) в зону интереса, заключительным является проведение постимплантационного исследования.

Установлено, что на этапе предлучевого планирования определяют необходимое количество и активность радиоисточников для обеспечения покрытия опухолецидной дозой облучаемого объёма орбиты, а также расположения их в орбите и в носителях относительно друг друга [220,236]. Уже первые процедуры БТ с ^{125}I были проведены с применением компьютерной технологии планирования [217,236]. Abramson D. с соавт.

использовали трёхмерную компьютерную систему, применяемую для планирования БТ опухолей головного мозга: проводили компьютерную симуляцию дозных распределений таким образом, чтобы облучаемый объём орбиты получил тумороцидную дозу, а лучевые нагрузки на головной мозг, парный глаз и гипофиз при этом были бы минимальны [83]. Shields J. для дозиметрического планирования облучения использовал программу Plaque Simulator (Bebig, Germany), применяемую в офтальмологии для планирования БТ внутриглазных опухолей [222,226,227]. Позднее появились данные о трёхмерном планировании БТ с помощью компьютерной программы Theraplan Plus (Nucletron, Netherlands), которая применяется для планирования БТ опухолей различных локализаций [236]. Основой для компьютерного планирования являлись рентгеновские или томографические снимки орбит. Однако не известно, каким образом они были использованы. Адекватность применения данных программ для целей БТ опухолей орбиты не освещена в полной мере, не представлены особенности дозиметрического планирования контактной ЛТ, проводимого с помощью неспециализированных компьютерных программ. Другие исследователи данных об используемых планирующих программах вовсе не приводят.

Результаты планирования в публикациях представлены фрагментарно. К примеру, при БТ по поводу распространения ретинобластомы в орбиту приведена лишь суммарная активность используемых источников, которая в среднем составляла 77 мКи (59-95 мКи) [217,234,236,237]. Сведения о количестве источников и активностях каждого не приведены. По данным иллюстративного материала статей насчитывалось порядка 32-35 источников [217,237]. Таким образом, активность каждого из них составляла порядка 2 мКи. В публикации Shi J. по БТ карциномы слёзной железы и вторичной меланомы орбиты приведены сведения об использовании источников активностью 0,5-0,9 мКи [220]. По другим сведениям, средняя суммарная активность источников, использованных при облучении орбиты по поводу

вторичной меланомы, составила 87 мКи (73-120 мКи) [236]. Единичные данные и большой разброс приведенных значений активностей источников, отсутствие сведений об их количестве указывают на непроработанность данного вопроса.

Планирование БТ с ^{125}I осуществляли для низкодозного облучения опухоли орбиты в непрерывном режиме, которое проводили в течение нескольких суток. Тумороцидные дозы были равны таковым при ДЛТ опухолей орбиты. К примеру, при инвазии ретинобластомы в орбиту лечебная доза составляла в среднем 34 Гр (17-51 Гр), расчётная экспозиция источников в орбите - 70 часов (22-175 часов), мощность дозы в среднем 0,43 Гр/час (диапазон 0,27-0,9 Гр/час) [84,236,237]. Для лечения меланом орбиты применяли дозу ионизирующего излучения 50-74 Гр, облучение проводили в течение 3,5-7 суток [91,109,235,236]. При рабдомиосаркоме орбиты подводили 58-60 Гр по 10 Гр/сутки [83]. При карциноме слёзной железы применяли внутритканевую ЛТ в дозе 47-61 Гр с мощностью излучения 0,35-0,75 Гр/час [112,167,226,227], по другим данным – 90 Гр с мощностью дозы 0,85 Гр/час [109]; лечение длилось в среднем в течение 4-6 дней. Однако каким образом осуществляли расчёты необходимой экспозиции радиоисточников – с помощью программы или дополнительных вычислений – осталось не известно.

Одной из главных задач предлучевого этапа планирования является составление пространственной схемы расположения ИИИ в орбите. Наиболее разработанной и применяемой на практике является схема размещения радиоактивных имплантов для облучения орбиты после энуклеации в связи с экстраокулярным распространением внутриглазной опухоли, которая была предложена в 1983 году R. Sealy с соавт. [217]. Однако не всегда требуется облучение всего объёма орбиты после радикальных операций, вследствие чего разработка схем субтотального или секторального облучения анофтальмической орбиты является актуальным вопросом. Частичное облучение орбиты методом БТ с ^{125}I после удаления некоторых опухолей описано в литературе [167,220,226,227]. Но общие принципы и схемы

размещения источников в носителе и расположения их в орбите для наиболее часто встречающихся клинических ситуаций не приведены.

При определении объёма облучения орбиты руководствовались данными о конкретной клинической ситуации. К примеру, при облучении анофтальмической орбиты после энуклеации по поводу меланомы хориоидеи или ретинобластомы стадии T₄, как правило, облучали весь объём орбиты [87,169,235,236]. По сведениям других авторов, достаточным оказалось провести облучение на глубину 2 мм от поверхности носителя источников [91]. Профилактическое облучение костной орбиты выполняли после экзентерации, проведенной по поводу рабдомиосаркомы [83]. После удаления злокачественных опухолей с сохранением глазного яблока, по сведениям отдельных авторов, расчёт планируемого объёма облучения орбиты проводили на 2-5 мм от поверхности носителя [96,116,226,227,243]. Другие исследователи рассчитывали дозу на глубину 9-10 мм от поверхности носителя [109,238]. По единичным данным литературы, облучаемый объём орбиты составлял от 0,82 до 4,0 см³ [109,243].

Таким образом, найденные сведения об этапе предлучевого планирования БТ с ¹²⁵I опухолей орбиты не являются едиными и не могут сложиться в целостную методику.

БТ опухолей орбиты отличается от ДЛТ тем, что предусматривает проведение хирургического этапа – имплантации закрытых радиоактивных источников в опухоль или ложе удалённой опухоли. Введение источников ¹²⁵I и их удаление проводят вручную без использования специального оборудования (Manual Afterloading Techniques). Источники ¹²⁵I представляют собой не связанные друг с другом закрытые микрокапсулы, вследствие чего необходимо применение специальных носителей для их имплантации в орбиту и удаления.

Для контактного облучения орбиты после энуклеации по поводу внутриглазной опухоли с экстрабульбарным распространением Sealy R. с соавт. разработали уникальную методику изготовления носителей с ИИИ: в качестве

носителей применяли полые термопластичные нейлоновые трубочки, длина которых зависела от размера орбиты; в них помещали источники ^{125}I , между которыми устанавливали пластиковые разделители; при облучении орбиты детей для защиты от ионизирующего излучения развивающейся костной стенки орбиты на наружной полуокружности трубчатых носителей размещали желоб из нержавеющей стали. Хирургическая техника установки носителей с радиоисточниками в орбиту описана в литературе [217,235,236]. Однако авторы не приводят данных о том, какими инструментами осуществляли манипуляции с источниками и проводили размещение их в полых носителях, длина которых составляла несколько сантиметров. Другие исследователи для облучения анофтальмической орбиты изготавливали носитель в виде сферы из ПММА [91]. Подробное описание устройства и способ размещения в нем источников ^{125}I авторами не приведены. Для облучения орбиты после экзентерации применяли индивидуально изготовленный по форме орбиты носитель из ПММА, в отверстия которого, согласно предлучевому планированию, помещали радиоактивные источники [83,90]. Однако изготовление такого устройства сопряжено с определенными технологическими трудностями. Для облучения орбиты после удаления злокачественной опухоли слёзной железы Shields J. с соавт. в качестве носителя и одновременной защиты для глаза применяли изделие, схожее с офтальмоапликатором для проведения БТ с ^{125}I внутриглазных опухолей – оно представляло собой полусферу диаметром от 18x18 до 20x25 мм, на выпуклой стороне которого размещали источники, а вогнутая сторона была выполнена из свинцовой фольги толщиной 0,3 мм [222,227]. При использовании открытого аппликатора (COMS) в качестве защиты для глаза к склере подшивали 15-мм золотую пластину [227]. Другие авторы также применяли в качестве носителя «инвертированный» офтальмоапликатор, содержащий 12-15 ИИИ ^{125}I [109,167]. Носитель помещали в орбиту методом трансконъюнктивальной орбитотомии и подшивали к склере. Сложное пространственное размещение ИИИ в

аппликаторе требует применения специальных компьютерных программ для планирования облучения. Все представленные модели, как правило, изготавливались в единичном «черновом» варианте. В 1997г. Линником Л.Ф. с соавт. был предложен аппликатор на основе $^{106}\text{Ru}/^{106}\text{Rh}$ для облучения орбиты при выявлении экстрабульбарного роста внутриглазной меланомы после энуклеации или новообразований конъюнктивы при анофтальме [2]. Однако его применение не получило широкого распространения ввиду ряда причин (необходимость применения сразу после операции, несовершенство модели, значительная площадь контакта с непоражёнными тканями).

Залогом эффективно проведённой БТ является соответствие предлучевого планирования процедуры полученным на практике результатам. Вследствие того, что опухоли орбиты не доступны прямой визуализации и пальпации, возникают трудности с точной установкой источников, следовательно, возрастает риск радиационного и механического повреждения структур глаза и орбиты. Необходимы специальные приспособления и отработанная хирургическая техника, которые обеспечат точное воспроизведение намеченного плана и стабильность положения источников. В 1999 г. Poulsen M. с соавт. впервые описали технику стереолитографического биомоделирования для БТ опухолей орбиты. С помощью современных технологий изготовили индивидуальную модель наружной поверхности области орбиты пациента, то есть воссоздали биологическую структуру в пластиковой 3D-биомодели. Её расположение над орбитой обеспечило правильное направление и надежную фиксацию носителей с радиоактивными элементами [200]. Но высокая трудоёмкость метода, материальные затраты и малая распространенность технологии ограничивают её практическое пользование.

Проведение БТ с ^{125}I предполагает выполнение определенных манипуляций с радиоактивными источниками на этапе сборки и установки их в орбиту. Следовательно, оно должно проводиться под строгим радиологическим

контролем. Ни в одном из найденных литературных источников сведений о лучевой нагрузке на пациента и персонал, дозиметрическом контроле проводимых процедур с источниками ^{125}I не найдено.

В публикациях по БТ опухолей орбиты с ^{125}I сведения о постимплантационном этапе планирования практически отсутствуют. Известно, что его проводили с целью контроля положения источников и расчёта полученных дозных нагрузок на критические структуры органа зрения с применением компьютерных программ. Однако данные о величинах поглощённых доз на структурах глаза и орбиты, смежных областях при БТ опухолей орбиты с ^{125}I отсутствуют. Косвенно судить о дозных нагрузках возможно по частоте развития лучевых осложнений. Среди них в единичных случаях было отмечено развитие катаракты, повреждение эпителия роговицы, синдром сухого глаза, ретинопатия, длительное заживление операционной раны [109,220]. Ни в одном случае не было развития вторых опухолей или задержки развития орбиты у детей, а косметический эффект лечения оценивался как хороший.

В литературе приведены дозные нагрузки лишь при БТ опухолей орбиты с ^{192}Ir : в случае облучения анофтальмической орбиты парный глаз получил дозу излучения менее 6 Гр, в хрусталике регистрировали дозу менее 3,5 Гр, поглощённая доза излучения на зрительном нерве единственного глаза составила менее 6 Гр, на хиазму распределено менее 8,5 Гр, а на переднюю треть головного мозга менее 1,5 Гр [87,169]. Постлучевое планирование БТ у группы пациентов, находившихся на лечении у Тул J. по поводу злокачественных новообразований орбиты, выявило, что поглощённые дозы гамма-излучения на стороне облучения составили: в хрусталике – 5-36,7 Гр, на сетчатке – 28,8-76 Гр, на зрительном нерве – 6,2-66 Гр [243].

Учитывая значительные пробелы и разрозненность сведений о БТ опухолей орбиты с ^{125}I , интерес представляет экспериментальная база метода. Проведённый поиск печатных работ по доклиническим исследованиям метода,

касающихся изучения характера воздействия излучения ^{125}I на здоровые ткани орбиты, результатов не дал. Результаты патогистологических исследований энуклеированных глаз по поводу меланомы хориоидеи после БТ с ^{125}I приведены в соответствующей литературе [89,213,253]. Однако большее внимание уделяется изменениям, произошедшим в самой опухоли, нежели в здоровых структурах глаза. Публикации о влиянии контактного излучения источников ^{125}I на различные органы экспериментальных животных нешироко представлены в литературе [173,242,257]. Исследовательских работ по изучению и разработке ключевых этапов БТ (дозиметрическое планирование, хирургический этап) в эксперименте также не найдено.

В офтальмологии наиболее часто используемой моделью для научных исследований является глаз кролика. Однако орбита довольно редко оказывается объектом экспериментальных исследований. В литературе недостаточно подробно освещен вопрос строения орбиты кролика с хирургических позиций [52,106]. Топографические взаимоотношения структур орбиты кролика по данным КТ и МРТ исследований вовсе не описаны. В результате чего вопрос о возможности использования орбиты кролика для решения поставленных перед исследователями задач остаётся открытым.

Таким образом, обзор литературы, посвящённый ЛТ и её роли при лечении онкопатологии орбиты, подтвердил значение метода как одного из ведущих звеньев в схемах комбинированного лечения злокачественных опухолей орбиты. Однако высокий уровень развития лучевых осложнений, устаревшее оборудование ЛТ и практическое отсутствие доступности современных аппаратов для конформного облучения в нашей стране указывают на необходимость модернизации службы ЛТ и использования прецизионных методик облучения.

В зарубежной литературе высказываются надежды, что применение БТ при лечении опухолей орбиты может обеспечить высокий локальный противорецидивный эффект, значительно снизить частоту и выраженность

лучевых осложнений, дать хороший косметический результат, применение метода у детей позволит избежать развития вторых опухолей и лицевых деформаций. Однако количество публикаций по БТ с ^{125}I незначительно - всего 14, а количество пролеченных пациентов по всему миру исчисляется несколькими десятками. Исследований российских учёных по данной проблеме не найдено.

В представленном литературном материале по БТ опухолей орбиты с ^{125}I выявлены многочисленные пробелы. Так, ни одна из применяемых программ для планирования БТ не является специализированной для опухолей орбиты. Не известно, насколько их использование является адекватным, требуются ли дополнительные расчёты. Не описаны общие принципы планирования БТ при работе в программе. Отсутствуют общие схемы БТ для наиболее часто встречающихся опухолей орбиты, которые были бы основой для планирования частных случаев облучения опухолей орбиты. При проведении манипуляций с источниками отсутствуют сведения о дозиметрическом контроле и лучевой безопасности метода для пациента и персонала. Нет сведений о применении вспомогательного инструментария при работе с источниками ^{125}I . Применяемые носители ИИИ изготавливались индивидуально и не доступны широкому пользованию, а исполнение некоторых из них достаточно трудоёмко. Менее всего известно о постимплантационном планировании БТ – характер допущенных ошибок и способы коррекции дозиметрического плана, величины дозных нагрузок на здоровые структуры глаза и орбиты, расчёт необходимой экспозиции источников в орбите. Положительный, но весьма ограниченный опыт клинического применения внутритканевой БТ с источниками ^{125}I для лечения опухолей орбиты, малая изученность метода и выявленные многочисленные нерешённые вопросы указывают на актуальность более детальной разработки метода. Проведение многосторонних экспериментальных исследований позволит подойти к решению вопросов клинического применения метода на новом качественном уровне.

Глава 2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Настоящая работа является экспериментально-расчётной и состоит из 3-х разделов, направленных на решение поставленных задач.

Первый из них посвящён анализу потребности в лучевой терапии при лечении пациентов с опухолями орбиты. Исследование проводили на основе ретроспективного анализа клинического материала ФГБУ «МНТК «МГ» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, накопленного в течение 6,5 лет.

Второй раздел посвящён экспериментальному исследованию *in vivo*, связанному с проведением внутритканевого облучения источниками йод-125 здоровых тканей орбиты животных (кроликов) с последующей гистологической интерпретацией изменений.

Третий раздел посвящён разработке технологии дозиметрического планирования брахитерапии с йодом-125 и созданию схем внутритканевого облучения для наиболее распространенных опухолей орбиты у человека.

2.1. Методика расчёта потребности в лучевой терапии при лечении пациентов с опухолями орбиты

С помощью компьютерной базы данных ФГБУ «МНТК «МГ» имени академика С. Н. Фёдорова» Минздрава России составлен перечень пациентов, обратившихся на консультацию в отделение офтальмоонкологии в период с января 2005 года по июнь 2012 года и которым установлен диагноз «новообразование орбиты», «опухоль придаточного аппарата глаза с инвазией в орбиту», «злокачественная внутриглазная опухоль». Включение в анализ последней группы обусловлено возможностью распространения таких опухолей в орбиту.

Всего были отобраны амбулаторные карты 2280 пациентов, удовлетворяющих критериям поиска.

После хирургического удаления или биопсии опухоли орбиты ДЛТ рекомендовали пациентам с высоким риском развития продолженного роста или рецидива опухоли (то есть при инфильтративном росте опухоли с невозможностью полного её удаления, нарушении целостности капсулы при хирургическом удалении злокачественной опухоли, выявление опухоли высокой степени злокачественности), а также в случаях высокой радиочувствительности опухоли, локализованной в орбите. После энуклеации проведение ЛТ на орбиту рекомендовали в случаях выявления экстраокулярного распространения опухоли у взрослых и детей (формирование эписклерального узла, выявление опухоли по линии отсечения зрительного нерва). После поднадкостничной экзентерации орбиты наружное облучение назначали при выявлении опухолевых клеток в мягких тканях вершины орбиты или смежных структурах (например, в слёзных путях).

Оценку частоты назначения ЛТ проводили среди пациентов с первичными новообразованиями, а также среди всех наблюдаемых с опухолями орбиты.

2.2. Планирование внутритканевого облучения орбит экспериментальных животных источниками ^{125}I

2.2.1. Характеристики источника ионизирующего излучения ^{125}I

В эксперименте в качестве ИИИ использовали закрытые микроисточники на основе ^{125}I – IsoSeed (Eckert & Ziegler BEBIG GmbH, Germany). Они представляют собой герметичные цилиндрической формы титановые капсулы размером 0,8 мм x 4,5 мм, внутри которых находится радионуклид, осажденный на керамическом сердечнике (рис. 2.1).

Каждая капсула поставляется в индивидуальном защитном контейнере из нержавеющей стали, который обеспечивает 100% поглощение излучения от радиоисточников.

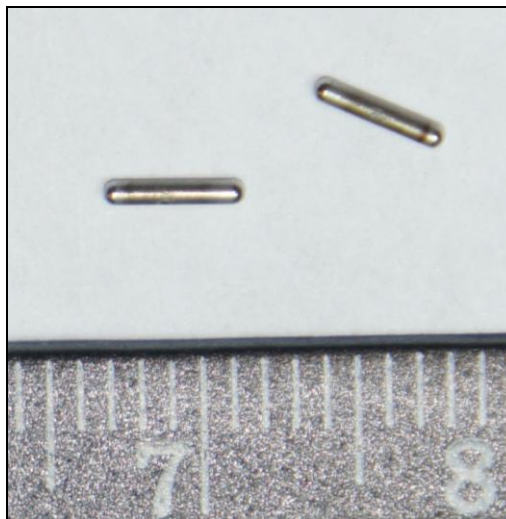


Рис. 2.1. Источники ионизирующего излучения ^{125}I

Данный радионуклид является среднеживущим (период полураспада – 59,4 суток), короткопробежным (слой половинного ослабления излучения мягкими тканями организма равен 2 см, свинца - 0,025 мм), низкоэнергетичным (27-35,5 кэВ, вследствие чего отмечается быстрый спад интенсивности излучения за пределами облучаемого объёма) гамма-излучателем (распадается путем электронного захвата с испусканием фотонов и мягкого рентгеновского излучения) [48].

2.2.2. Компьютерная программа для планирования внутриканевого облучения орбиты с ^{125}I

Дозиметрическое планирование контактного облучения орбиты с ^{125}I на всех этапах исследования выполняли с помощью компьютерной программы Permanent Seed Implant Dosimetry версии 4.5 (PSID 4.5, Sonotech, Germany), основанной на рекомендациях American Association of Physicists in Medicine Task Group No. 43 (AAPM TG-43 formalism). В клинической практике PSID используют для планирования перманентной БТ с ^{125}I рака предстательной железы. Система дозного планирования программы PSID автоматически осуществляет расчёты для постоянного нахождения радиоактивных источников ^{125}I в облучаемом объёме. Для адекватного подсчёта параметров облучения при

временной БТ, к примеру, для лечения опухолей орбиты, необходим пересчёт полученных поглощённых доз с учётом времени нахождения радиоисточников в орбите.

Для определения и математического описания связи между поглощённой дозой при перманентном и временном облучении выполняли следующие расчёты: при проведении БТ рака предстательной железы путем имплантации закрытых радионуклидных источников поглощённая доза D в органе рассчитывается за весь период экспозиции источников и выражается через мощность дозы \dot{D} , время экспозиции t и период полураспада радионуклида $T_{1/2}$ следующим образом:

$$D = \int_0^t \dot{D} \cdot e^{-t \frac{\ln 2}{T_{1/2}}} dt \quad (1)$$

Если имплантация источников постоянна, как в случае лечения рака предстательной железы, и $t = \infty$, выражение (1) имеет следующий вид:

$$D_{\infty} = \dot{D} \frac{T_{1/2}}{\ln 2} \quad (2)$$

В том случае, когда источники находятся в ткани временно, исходя из приведённых формул, для нахождения поглощённой дозы в каком-либо органе за определенный период времени t выражение (1) имеет следующий вид:

$$D = D_{\infty} \left(1 - e^{-\frac{t \cdot \ln 2}{T_{1/2}}} \right) \quad (3)$$

где D_{∞} - доза, полученная за время постоянной экспозиции источников в ткани (рассчитывается компьютерной программой).

Таким образом, значения поглощённых доз (D_{∞}) в интересующих структурах глаза и орбиты, рассчитанные программой PSID, на всех этапах эксперимента пересчитывали вручную соответственно формуле (3).

Для расчёта экспозиции ИИИ, необходимой для набора ОД, использовали формулу, обратную (3):

$$t = - \frac{\ln\left(1 - \frac{D}{D_{\infty}}\right) \cdot T_{1/2}}{\ln 2} \quad (4)$$

2.2.3. Схема эксперимента

Экспериментальное исследование проводили на 27-ми кроликах породы шиншилла в возрасте 1,5 лет, мужского пола, массой 2,250 кг.

Для изучения изменений здоровых структур органа зрения экспериментальных животных в ответ на воздействие внутритканевого излучения источников ^{125}I расчётным способом определяли дозные нагрузки на основные критические структуры (роговица, цилиарное тело, хрусталик, центральная зона глазного дна, зрительный нерв). Планировалось, что эти значения будут аналогичны рассчитанным при компьютерном планировании БТ с ^{125}I опухоли орбиты у человека. Так как, по данным литературы, одной из наиболее часто встречающихся первичных злокачественных опухолей орбиты у человека является карцинома слёзной железы, соответствующие клинические ситуации были выбраны для дозиметрических расчётов. С целью получения средних значений поглощённых доз на критических структурах органа зрения человека выполняли виртуальное планирование БТ для 5-ти пациентов, нуждавшихся в проведении облучения орбиты после хирургического удаления опухоли слёзной железы. Планирование БТ проводили с помощью компьютерной программы PSID на основе КТ-орбит пациентов. При этом зона облучения соответствовала области удалённой слёзной железы; тумороцидная доза была равна 50 Гр; так как для проведения эксперимента планировали использование радиоисточников активностью 4,8 мКи (177,6 МБк), предварительные расчёты осуществляли с источниками данной активности; параметры БТ (количество и активность ИИИ, расположение источников в

орбите, экспозиция) были одинаковы для всех случаев. Полученные таким образом значения дозных нагрузок на критические структуры глаза и орбиты у человека явились ориентировочными для планирования внутритканевого облучения орбиты кроликов.

Задачей предымплантационного планирования контактного облучения орбиты в эксперименте было установить, в какой квадрант орбиты животных целесообразно имплантировать источники и в каком количестве, рассчитать необходимое время экспозиции источников в орбите для набора ориентировочных поглощённых доз в изучаемых структурах, а также оценить техническую возможность выполнения намеченного плана облучения.

Для определения оптимальной локализации источников в орбите кроликов изучали строение орбиты кроликов на основе прижизненной визуализации структур по данным КТ и МРТ орбит, а также исследований в процессе хирургического доступа к орбите.

Определение количества имплантируемых источников в орбиту кролика и необходимого времени их экспозиции в орбите проводили с помощью программы для планирования БТ PSID 4.5 и дополнительных расчётов по формулам (3) и (4) методом многократного подбора параметров облучения.

Экспериментальные работы с животными проводили согласно требованиям, изложенным в "Международных рекомендациях по проведению медико-биологических исследований с использованием животных" (разработаны и опубликованы в 1985 г. Советом международных научных организаций), и требованиям приказа МЗ СССР от 12.08.1977 г. № 755 «О мерах по дальнейшему совершенствованию организационных форм работы с использованием экспериментальных животных».

Хирургический этап эксперимента заключался в имплантации радиоактивных источников ^{125}I , которые были установлены в носителях (гибкие полые полимерные трубки, имеющие наружный диаметр 1,1 мм и длину 11 мм)

в опытные орбиты животных. На контрольных орбитах проводили установку носителей без ИИИ.

Все манипуляции с животными, которые вызывали повышенное беспокойство, боль, или требующие длительной неподвижности, выполняли под общей анестезией. Для премедикации применяли внутримышечные инъекции дексаметазона 0,4% в дозе 0,5 мл за 15 мин до анестезии. Для проведения общего обезболивания у кроликов применяли ветеринарные лекарственные средства. Внутримышечно вводили 2% раствора рометара из расчёта 0,15-0,20 мл\кг. Инъекцию повторяли в 100% дозировке через 10 мин при недостаточной седации животного. Затем внутримышечно вводили золетил-100 из расчёта 0,1 мл\кг. При достижении стадии возбуждения, которая проявлялась в подвижности животного, сохранении реакции на звуковые и болевые раздражители, повторно вводили еще 0,1 мл золетила-100. Хирургические манипуляции проводили при углублении наркоза, когда наблюдали сужение зрачков, вялую реакцию на свет, отсутствие роговичного рефлекса, отсутствие сухожильных рефлексов, миорелаксацию.

Хирургические манипуляции на орбитах кроликов проводили с соблюдением правил асептики и антисептики: обработка операционного поля 0,05% раствором хлоргексидина. Санацию конъюнктивальной полости проводили раствором тобрекса 0,3%. Внутримышечно после операции однократно выполняли инъекции раствора цефазолина 0,2 мл (1г цефазолина в 5 мл новокаина 5%). Послеоперационный ежедневный уход за исследуемыми животными заключался в 5-кратной инстилляции раствора тобрекса и индоколлина в течение первых суток после операции, механическом удалении отделяемого из конъюнктивальной полости.

Динамическую оценку клинических изменений органа зрения кроликов проводили на 1-е, 3-е, 5-е, 7-е, 14-е сутки, 1-й, 2-й, 3-й, 4-й месяцы после операции имплантации источников в экспериментальные орбиты и их носителей в контрольные орбиты. Для клинической оценки выраженности

острых лучевых изменений (1-90-е сутки) органа зрения экспериментальных животных использовали критерии CTC (Common toxicity criteria, version 2.0) [240]. Для оценки изменений, развившихся по прошествии 3-х месяцев после контактного облучения, использовали шкалу RTOG/EORTC Late Radiation Morbidity Scoring Scheme [104].

Для исследования переднего отрезка глаза кроликов проводили биомикроскопию с помощью портативной щелевой лампы. Для осмотра глазного дна использовали прямой офтальмоскоп. Проводили фотоархивирование макроскопических изменений органа зрения.

Постимплантационное планирование контактного облучения проводили с целью расчёта необходимой экспозиции и соответствующих дозных нагрузок на критические структуры органа зрения исследуемых животных. Этап проводили с использованием программы планирования БТ PSID на основе контрольных томографических исследований орбит кроликов, выполненных сразу после хирургического этапа. КТ или МРТ орбит животных выполняли в 3 стандартных проекциях с шагом исследования 1- 3 мм.

Серию последовательных изображений орбит кроликов обрабатывали в компьютерной программе планирования и с помощью дополнительных расчётов получали сведения о необходимом времени экспозиции источников и реальных дозных нагрузках на структуры органа зрения у кроликов в эксперименте.

Эксплантацию источников ^{125}I из исследуемых орбит выполняли после набора расчётной поглощённой дозы в критических структурах органа зрения животных. Одновременно проводили удаление носителей из контрольных орбит.

Завершением эксперимента был вывод кроликов из исследования. Эвтаназию лабораторных животных проводили на различных сроках эксперимента, применяя метод двукратной передозировки используемых ветеринарных препаратов с последующей воздушной эмболией ушной вены.

Экзентерацию орбиты для гистологического исследования тканей проводили через час после эвтаназии животного.

2.2.4. Методы дозиметрического исследования

В непосредственной близости с источниками выполняли следующие манипуляции: извлечение источников из индивидуальных контейнеров, установка их в просвет индивидуальных гибких носителей, имплантацию подготовленного комплекса из двух источников в орбиты животных. Все этапы операции осуществлялись вручную, при этом правой рукой проводили манипуляции с источником, держа его пинцетом, левой выполняли поддерживающие функции.

Во время работы с источниками средствами индивидуальной защиты являлись рентгенозащитный фартук и хирургические перчатки. Все работы с источниками ^{125}I проводил сертифицированный врач-радиолог.

Мониторинг индивидуальных полученных доз осуществлялся инструментально. Учитывая низкую энергию радиоизотопа ^{125}I , использовали высокочувствительные датчики излучения - индивидуальные термоллюминесцентные дозиметры ТЛД-500К на основе Al_2O_3 российского производства. Их преимуществами являются высокая чувствительность при работе в диапазоне низких энергий (регистрация энергии фотонов от 15 кэВ), хорошая точность измерений доз, малая потеря информации о дозе («фединг» 5% за год при хранении в темноте), малые размеры (1,0 x 5,0 x 5,0 мм), хорошая устойчивость к химическому и радиационному воздействию, механическая прочность.

В нашем случае дозиметры фотонного излучения представляли собой сборку из 3 миниатюрных детекторов, помещённых в светонепроницаемый пакет для защиты от коротковолнового и длинноволнового УФ-излучения, способного занизить полученные нагрузки (рис. 2.2).

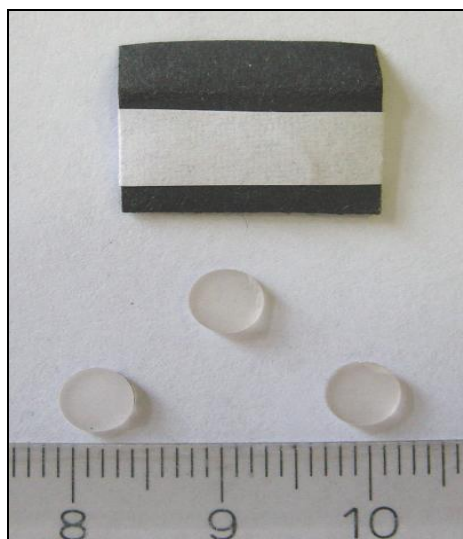


Рис. 2.2. Индивидуальные термолюминесцентные дозиметры ТЛД-500К

Предметом изучения были локальные дозы облучения, полученные хирургом на различные участки тела. Сборки из детекторов крепились на участках, максимально подверженных облучению (на коже правой и левой рук на второй фаланге среднего пальца), а также чувствительных к ионизирующему излучению зонах (на передней поверхности шеи в области щитовидной железы и на лбу, ближе к уровню глаз, на груди).

Снятие показаний с каждого дозиметра осуществляли после окончания работы на термолюминесцентном дозиметрическом считывателе Harshaw 3500 (США) с соответствующим программным обеспечением по стандартной методике (максимальная погрешность измерений не превышает $\pm 10\%$).

Для оценки риска возникновения отдалённых последствий облучения всего тела человека и отдельных его органов и тканей с учётом их радиочувствительности существует понятие об эффективной дозе. Для её расчёта использовали следующую формулу:

$$E = 0.5H_W + 0.025H_N \quad (5)$$

где H_W - доза, измеренная на уровне груди под фартуком, H_N - доза, измеренная на уровне шеи над фартуком [140,183].

После имплантации источников в орбиты проводили контрольные радиометрические исследования животных. Для этого применяли прибор InSpector 1000 (Canberra, USA).

2.2.5. Морфологические исследования

тканей орбиты и глаза экспериментальных животных

Объектом эксперимента были здоровые орбиты и глаза 27 кроликов. Для гистологического исследования осуществляли экзентерацию орбит животных. Удалённый материал состоял из глазного яблока с блоком окружающих мягких тканей (глазодвигательные мышцы, жировая клетчатка, зрительный нерв, орбитальные железы, веки). Проводили макроскопическое исследование содержимого орбит кроликов. Далее полученный материал помещали в 5% раствор формалина с последующей заменой его на 10% раствор для фиксации.

Для гистологического исследования полученного материала выполняли формирование центрального блока в меридиане нахождения источников в тканях орбиты. Зону имплантации источников на хирургическом этапе отмечали с помощью наложения шва на конъюнктиву глазного яблока, на этапе приготовления материала маркировали с помощью цветного красителя.

Приготовление гистологических препаратов осуществляли по стандартной методике: после фиксации в растворе формалина материал промывали проточной водой, обезвоживали в спиртах восходящей концентрации и заливали в парафин. Затем выполняли серии гистологических срезов приготовленного материала. Окраску препаратов проводили гематоксилин-эозином. Препараты тканей орбиты и глаза изучали под микроскопом фирмы Leica DM LB2 при x50, x100, x200-кратном увеличении с последующим фотографированием.

Изучение морфологических изменений тканей опытных орбит проводили на ранних (1-е, 7-е сутки) и отдалённых (14-е сутки, 1-й, 2-й, 3-й и 4-й месяц

после удаления ИИИ и носителей из орбит) сроках исследования. Изменения в тканях контрольных орбит изучали в те же сроки.

Проводили гистологические исследования основных критических структур органа зрения экспериментальных животных (роговица, хрусталик, цилиарное тело, центральная зона глазного дна, орбитальный отрезок зрительного нерва) и зоны локализации ИИИ или носителя в орбите. У 21-го кролика, которым проводили имплантацию ИИИ в мягкие ткани орбиты, исследования проводили с 1-х суток до 4-х месяцев наблюдения с целью оценки реакции медленно пролиферирующих тканей; у 6-ти кроликов, которым имплантацию осуществляли в орбитальную железу, изучали реакцию активно пролиферирующих тканей на ранних сроках исследования.

На контрольных орбитах изучали динамику процессов в ответ на хирургическую травму и нахождение инородного тела в орбите. На опытных орбитах, кроме того, наблюдали реакцию тканей орбит и глаза в ответ на воздействие излучения от источников ^{125}I . По различиям в динамике процессов делали вывод о характере изменений в здоровых структурах органа зрения кроликов на внутритканевое излучение источников ^{125}I .

2.3. Методика экспериментально-расчётного моделирования брахитерапии с ^{125}I некоторых опухолей орбиты

Экспериментально-расчётное моделирование БТ с радиоисточниками ^{125}I осуществляли для некоторых злокачественных опухолей орбиты, которые требуют проведения ЛТ в составе комбинированного лечения после хирургического удаления опухоли либо как монотерапии после биопсии с последующей гистологической верификацией вида опухоли. К таким новообразованиям относили наиболее часто встречающиеся опухоли орбиты - карциному слёзной железы, меланому хориоидеи и ретинобластому с экстраокулярным распространением опухоли, базально-клеточную карциному век с инвазией в орбиту, а также лимфому орбиты.

Моделирование БТ состояло из следующих этапов: 1) предимплантационное планирование БТ (препланирование), 2) создание модели орбиты человека, изготовление макетов ИИИ и установка их в носители, имплантация носителей с ИИИ по разработанной схеме в модель орбиты человека и 3) постимплантационное планирование БТ (постпланирование).

2.3.1. Предимплантационный этап моделирования брахитерапии опухолей орбиты

На первом этапе проводили разработку виртуальной схемы контактного облучения орбиты. Препланирование БТ включало определение объёма орбиты, в котором необходимо провести эрадикацию опухоли, а также количества, активности и расположения источников в орбите для облучения опухоли или ложа удалённой опухоли, расчёт времени, необходимого для набора тумороцидной дозы в облучаемом объёме, и ожидаемых при этом дозных нагрузок на структуры глаза и орбиты.

Для этого в постоперационном периоде после гистологической верификации клинического диагноза выполняли КТ орбит пациентов с соответствующей опухолевой патологией. Предпочтительным являлось выполнение исследований с шагом сканирования 1-2 мм в стандартных проекциях и записью изображений в формате DICOM. Полученные снимки импортировали в компьютерную программу планирования БТ PSID 4.5. Методом последовательного многократного подбора параметров БТ (количество, активность, расположение источников и экспозиция) осуществляли разработку наиболее рациональной схемы контактного облучения, то есть добивались покрытия тумороцидной дозой целевого объёма орбиты при минимальном облучении критических структур органа зрения.

Определение облучаемого объёма орбиты проводили на основании данных томографического исследования орбит, учитывая особенности

клинической ситуации (характер роста опухоли, состояние костной стенки, наличие повреждения капсулы опухоли) и вида хирургического вмешательства (удаление *ad maximum* или биопсия). При определении границ зоны облучения учитывали принятые в общей онкологии подходы, а также данные литературы по БТ опухолей орбиты [96,116,141,147,226,227,243]. Таким образом, после хирургического удаления опухоли объём облучения орбиты включал зону, в которой необходимо ликвидировать макро- или микроскопические признаки распространения опухоли (*clinical target volume, CTV-T*). Эту область определяли по данным КТ как зону повышенной плотности в заинтересованном отделе орбиты. Облучаемый объём орбиты при неудалённой опухоли включал объём визуализируемой опухоли (*gross tumor volume, GTV*), зону субклинического распространения опухоли (*CTV*) и дополнительного объёма с учётом погрешностей плана облучения, например, на этапе имплантации (*planning tumor volume, PTV*). Таким образом, необходимый объём облучения орбиты состоял из самой опухоли и окружающих тканей на 2-3 мм от видимых границ опухоли.

Согласно рекомендациям Международной комиссии по радиологическим единицам и измерениям по внутритканевой БТ (ICRU, report 58), минимальная доза на периферии облучаемого объёма должна составлять не менее 90% предписанной дозы [141]. Считается, что при планировании облучения показатель D_{90} (минимальная доза, покрывающая 90% целевого объёма) «стабильнее», чем D_{100} , так как при этом колебания изодовых кривых при смещении источников менее значительны [35,199]. Таким образом, в эксперименте планирование осуществляли так, чтобы 100% тумороцидная доза была распределена на 90% целевого объёма облучения орбиты.

Значения планируемых тумороцидных доз были основаны на данных литературы по БТ опухолей орбиты: при карциноме слёзной железы, меланоме орбиты и базально-клеточном раке - 50-60 Гр [226,227,235], при распространении ретинобластомы в орбиту - 35-40 Гр [236,237]. Клинические

случаи лечения лимфом орбиты методом БТ с ^{125}I , по данным литературы, не известны. Найдены лишь единичные публикации по БТ с ^{192}Ir лимфом век и конъюнктивы, по данным которых СОД составляла 25 Гр (изоэквивалентна 40 Гр при фракционной ДЛТ) [50]. Значение тумороцидной дозы в эксперименте было принято равным дозе, применяемой при наружной гамма-терапии лимфом орбит, - 40 Гр.

Расчёт времени нахождения источников в орбите, необходимого для набора тумороцидной дозы, и соответствующие дозные нагрузки на структуры орбиты и глаза выполняли с помощью дополнительных вычислений по формулам (3) и (4):

$$D = D_{\infty} \left(1 - e^{-\frac{t \cdot \ln 2}{T_{1/2}}}\right) \quad \text{и} \quad t = -\frac{\ln\left(1 - \frac{D}{D_{\infty}}\right) \cdot T_{1/2}}{\ln 2}$$

Планируемый режим облучения - временный непрерывный с низкой мощностью дозы (до 1 Гр/час). Ориентиром для расчёта экспозиции источников являлись данные литературы по БТ опухолей орбиты, а также известная длительность воздействия офтальмоаппликаторов с ^{125}I при проведении БТ внутриглазных опухолей, то есть в среднем 4-7 суток.

Необходимое количество и активность ИИИ определяли индивидуально для каждого случая. При составлении пространственной схемы расположения источников в орбите учитывали необходимость создания однородной дозы в облучаемом объёме, возможность технического исполнения геометрического плана расстановки ИИИ, вид используемого носителя ИИИ, а также минимально рассчитанный уровень дозных нагрузок на здоровые структуры и меньшего объёма хирургических манипуляций при имплантации. При использовании трубчатых носителей источники размещали друг за другом в виде цепочки, а сами носители располагали параллельными рядами в

облучаемом объёме. С целью определения наиболее предпочтительной активности ИИИ для конкретного случая планирование осуществляли с источниками различных активностей; при этом схема их размещения была одинакова. Выбор в пользу той или иной активности осуществляли на основании оптимального сочетания нескольких факторов: наименьшие значения поглощённых доз и быстрое падение дозы в объёме критических структур при максимальной дозе в целевом объёме по данным гистограммы доза-объём (ГДО), а также расчётной экспозиции ИИИ в пределах 4-7 суток.

Лучевые нагрузки при планировании БТ рассчитывали на конъюнктиву глаза, роговицу, цилиарное тело, хрусталики глаз исследуемой и парной орбит, центральную зону глазного дна, зрительный нерв, подлежащую облучению костную стенку орбиты, глазодвигательные мышцы, прилежащий к верхней стенке орбиты участок головного мозга. Рассчитанные значения поглощённых доз на смежные структуры представлены без учёта ослабления излучения костными стенками.

2.3.2. Экспериментальная модель орбиты человека, макеты источников ^{125}I и носители для них

Для моделирования БТ с ^{125}I опухолей орбиты был предложен способ моделирования постоперационной БТ (патент РФ на изобретение № 2470615). Модель орбиты человека создавали на основе костного черепа человека, размеры орбит которого были следующими: глубина – 4,5 см, ширина входа – 3,5 см, высота входа – 3,0 см. Макеты глазного яблока, прямых мышц и зрительного нерва изготавливали из пластичного материала в масштабе 1:1 и помещали в модель орбиты единым блоком (рис. 2.3). Для гомогенного заполнения оставшегося свободного объёма модели орбиты использовали жидкую гелевую массу, застывание которой обеспечивало неподвижность

установленных структур. Расположение макетов структур в модели было приближено к естественным условиям.

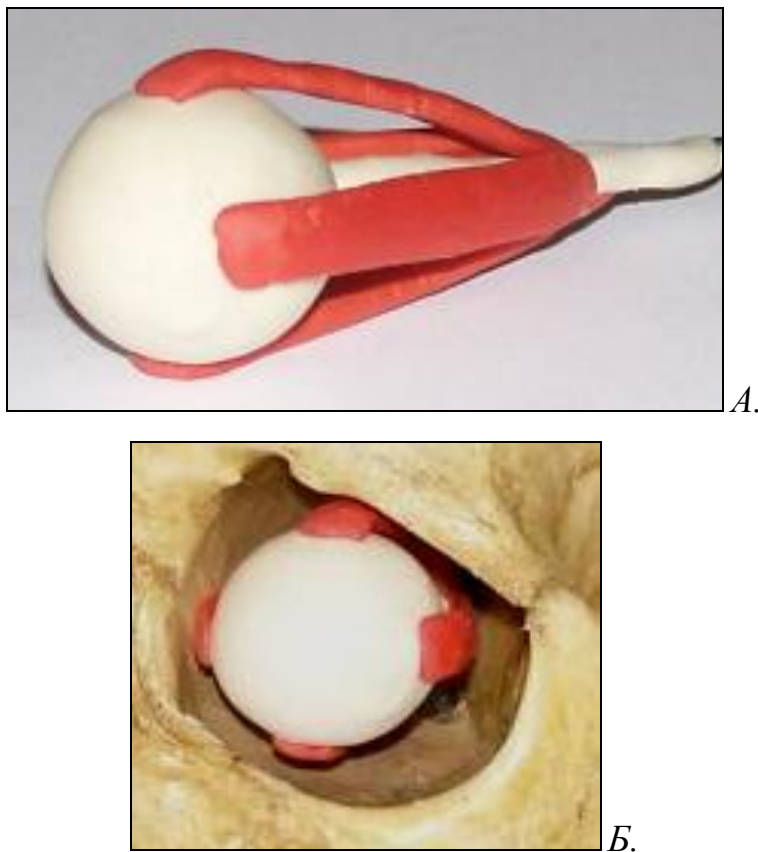


Рис. 2.3. Модель орбиты человека, *А* - макет глазного яблока, экстраокулярных мышц и зрительного нерва, *Б* - установленные макеты структур орбиты в костной орбите человека

Были изготовлены металлические макеты ИИИ размерами, соответствующими оригиналу. Для их размещения в модель орбиты человека использованы гибкие полимерные трубки, внутренний диаметр которых составлял 0,9 мм, наружный – 1,1 мм (рис. 2.4А).

Для облучения анофтальмической орбиты было предложено устройство, представляющее собой шар из медицинского силикона диаметром 17-20 мм и позволяющее провести контактное облучение орбиты в различном объёме (патент РФ на полезную модель № 112036) (рис. 2.4Б).

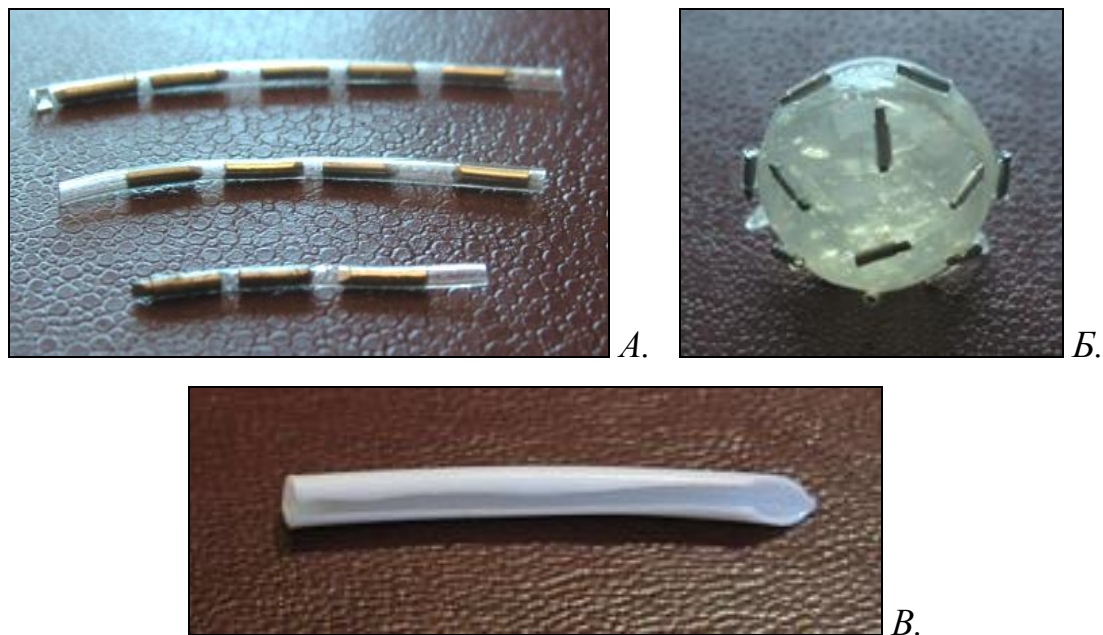


Рис. 2.4. Носители для ИИИ для проведения моделирования БТ опухолей орбиты, *А* - для облучения опухолей в различных отделах орбиты, *Б* - для облучения анофтальмической орбиты, *В* - проводник-направитель для установки гибких трубчатых носителей в орбиту

По составленной на предыдущем этапе виртуальной схеме осуществляли имплантацию макетов ИИИ в модель орбиты человека. Установку гибких трубчатых носителей с макетами ИИИ выполняли пункционным способом. Для этого использовали жесткий полый проводник-направитель, одна из сторон которого была незамкнута (рис. 2.4В). Точность расположения трубчатых носителей с макетами ИИИ соответственно плану контролировали по костным ориентирам модели орбиты и разметке на поверхности трубчатых носителей.

2.3.3. Постимплантационный этап моделирования брахитерапии опухолей орбиты

Далее выполняли КТ орбит модели в двух стандартных проекциях - аксиальной и фронтальной. Учитывая размеры макетов источников, наиболее предпочтительным являлось выполнение томографии орбиты с шагом сканирования 1-2 мм, но не более 3 мм. Запись изображений осуществляли в

формате DICOM. На основе полученных изображений с помощью программы PSID 4.5 и дополнительных расчётов по формулам (3) и (4) осуществляли постпланирование: на основе известного положения макетов ИИИ, активности и количества источников, а также тумороцидной дозы, выполняли расчёт дозовых нагрузок на интересующие структуры глаза и орбиты, времени для набора тумороцидной дозы в целевом объёме. На заключительном этапе сопоставляли результаты препланирования (дозные нагрузки, геометрия расположения ИИИ, экспозиция) БТ с полученными при моделировании результатами и делали вывод о возможности повторения схемы БТ и её применения на практике.

При моделировании БТ для случаев облучения орбиты после хирургического удаления опухоли в ряде случаев было возможно проведение только этапа препланирования в связи с наличием послеоперационных изменений в орбите пациента (отёк мягких тканей, дефект костной стенки орбиты пациента) и невозможностью воссоздания индивидуальных особенностей на стандартной модели орбиты человека. При моделировании интратуморального контактного облучения небольших по объёму образований орбиты макеты структур орбиты размещали соответственно выявленным особенностям у пациента; при значительных по объёму образованиях также проводили только этап препланирования.

Глава 3.

РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА ПОТРЕБНОСТИ В ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОПУХОЛЕЙ ОРБИТЫ (ретроспективный анализ)

В период с января 2005 года по июнь 2012 года проконсультировано 702 первичных пациента с подозрением на объёмный процесс в орбите. Из них на стационарном лечении находилось 282 пациента. Остальные пациенты не нуждались в локальном лечении либо были направлены в специализированные учреждения (онкологические, эндокринологические и др.). Среди госпитализированных было 118 (41,8%) мужчин и 164 (58,2%) женщины. Возрастной состав пациентов - от 3-х месяцев до 84-х лет.

Орбитотомия с удалением опухоли орбиты была проведена у 144-х пациентов. Хирургическое вмешательство в объёме биопсии образования выполнено у 72-х человек. Поднадкостничная экзентерация орбиты была проведена у 9-ти пациентов: у 1-го - пациента как первичная мера лечения, у 8-ми человек - после ранее проведённых хирургических вмешательств. Показаниями к выполнению экзентерации явились меланома хориоидеи стадии T₄N₀M₀ с формированием обширного экстрабульбарного узла (1 пациент), диффузная меланома конъюнктивы век и глазного яблока с инвазией в слёзные пути (1 пациент), рецидив меланомы хориоидеи в орбите после энуклеации (4 пациента), рецидив карциномы слёзной железы (1 пациент) и альвеолярной рабдомиосаркомы орбиты (2 пациента) после комбинированного лечения (орбитотомия с удалением опухоли и последующей ДЛТ). У 15-ти человек в различные сроки после получения результатов гистологического исследования удалённого материала потребовалось проведение дополнительного лечения - в 10-ти случаях после биопсии в связи с необходимостью проведения полного удаления опухоли либо курса консервативного лечения, в 5-ти случаях - после орбитотомии по причине рецидива опухолей.

При подсчёте количества вторичных опухолей орбиты проводили анализ пациентов с диагнозом злокачественной внутриглазной опухоли. В указанный период на консультацию впервые обратилось 1578 пациентов с данной патологией. Среди них было 1511 (95,7%) взрослых: 960 (63,5%) женщин и 551 (36,5%) мужчина в возрасте от 18 до 89 лет. Детей в возрасте от 4-х месяцев до 17 лет было 67 (4,3%): 40 (59,7%) мальчиков, 27 (40,3%) девочек. У 292 (18,5%) пациентов органосохраняющее лечение было не показано, проведена энуклеация. Гистологические исследования удалённых глаз подтвердили наличие меланомы сосудистой оболочки глаза у 283-х взрослых пациентов (284 глаза), у 1-й пациентки выявлен метастаз карциномы молочной железы в хориоидею, у 1-го пациента выявлен метастаз рака лёгкого в сосудистую оболочку, ещё у 1-го пациента выявлен рецидив иридоцилиарной медуллобластомы после хирургического удаления опухоли. Экстраокулярный выход опухоли выявлен у 49-ти пациентов (17,1%) с внутриглазной злокачественной опухолью. Из 6-ти прооперированных детей у 5-ти патоморфологически верифицирован диагноз ретинобластомы, у 1-го ребенка выявлена меланома хориоидеи. Признаки экстраокулярного распространения опухоли выявлены у 3-х детей с ретинобластомой. Таким образом, в данной группе пациентов распространение опухоли в орбиту было у 52-х человек.

Среди 282-ти пациентов с подозрением на новообразование орбиты в 43-х случаях (15,2%) выявлены псевдоопухолевые заболевания орбиты, у 68-ми пациентов (24,1%) – неопухолевая патология.

Первичные опухоли орбиты выявлены в 67,3% среди всех случаев опухолей орбиты (62,7% доброкачественные опухоли, 37,3% - злокачественные). Вторичные и метастатические образования имели место в 32,7% случаях.

Структура выявленной опухолевой патологии орбиты представлена в табл. 3.1.

Структура опухолей орбиты

Вид опухоли	Кол-во пациентов	Вид опухоли	Кол-во пациентов
Первичные опухоли орбиты			
Доброкачественные		Злокачественные	
Кавернозная гемангиома	32 (34,0%)	Неходжкинская лимфома	37 (66,1%)
Дермоидная киста	25 (26,7%)	Рак слёзной железы	7 (12,5%)
Киста слёзной железы	12 (12,7%)	Рабдомиосаркома	7 (12,5%)
Аденома слёзной железы	10 (10,6%)	Злокачественная фиброгистиоцитома	4 (7,1%)
Нейрофиброма	4 (4,2%)	Ходжкинская лимфома	1 (1,8%)
Липодермоид	4 (4,2%)		
Ангиофиброма	2 (2,1%)		
Ангионейрофиброма	1 (1,1%)		
Нейрофибролипома	1 (1,1%)		
Липома	1 (1,1%)		
Миоперицитома	1 (1,1%)		
Лимфангиома	1 (1,1%)		
Всего	94		56
Вторичные и метастатические опухоли орбиты			
Внутриглазные (T ₄):			
- меланома хориоидеи			49 (67,1%)
- ретинобластома			3 (4,1%)
- метастаз рака лёгкого			1 (1,4%)
Рецидив меланомы хориоидеи в анофт. орбите			5 (6,8%)
Карциномы век			8 (11,0%)
Метастатические			5 (6,8%)
Карцинома конъюнктивы			1 (1,4%)
Меланома конъюнктивы			1 (1,4%)
Всего			73

Виды опухолей орбиты и соответствующее количество пациентов, которым была назначена ЛТ после гистологической верификации диагноза, представлены в табл. 3.2.

Таблица 3.2

Потребность в ЛТ при лечении опухолей орбиты

Вид опухоли	Количество пациентов
Первичные опухоли орбиты (n=150)	
Неходжкинская лимфома	25
Рак слёзной железы	7
Рабдомиосаркома	7
Злокачественная фиброгистиоцитома	2
Ходжкинская лимфома	1
Всего	42
Вторичные и метастатические опухоли орбиты (n=73)	
Внутриглазные:	
- меланома хориоидеи	28
- ретинобластома	3
- метастаз рака легкого	1
Рецидив меланомы хориоидеи в анофт. орбите	4
Карциномы век	5
Метастатические (рак молочной железы)	5
Карцинома конъюнктивы глаза	1
Меланома конъюнктивы глаза	1
Всего	48

Таким образом, по данным проведённого ретроспективного анализа, потребность в ЛТ как монотерапии либо в схеме комбинированного лечения в

группе первичных опухолей составила 28,0%, а среди всех пациентов с опухолями орбиты этот показатель достиг 40,3%.

В результате проведённого анализа установлено, что среди новообразований орбит у пролеченных пациентов первичные опухоли значительно преобладали над вторичными и метастатическими. В структуре первичной опухолевой патологии доброкачественные образования составили 62,7%, среди которых наиболее распространёнными являлись гемангиомы, дермоидные кисты и опухоли слёзной железы; злокачественные опухоли выявлены в 37,3% случаев и были представлены в основном лимфомами орбиты, карциномами слёзной железы и рабдомиосаркомами

На основе ретроспективного анализа пациентов с опухолями орбиты определена частота проведения ЛТ на область орбиты. Выявлено, что практически $\frac{1}{3}$ пациентов с первичными новообразованиями орбиты после хирургических вмешательств и гистологической верификации диагноза нуждались в проведении ЛТ. Среди всех наблюдаемых пациентов с опухолями орбиты ЛТ была рекомендована 40% пациентов.

Полученные значения потребности в ЛТ подтверждают значимость метода как одного из ведущих звеньев в системе мероприятий для лечения пациентов со злокачественными опухолями орбиты, а также подчеркивают необходимость поиска и развития более эффективных и безопасных методов ЛТ.

Глава 4.

РЕЗУЛЬТАТЫ ВНУТРИКАНЕВОГО ОБЛУЧЕНИЯ ОРБИТЫ РАДИОИСТОЧНИКАМИ ^{125}I В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Учитывая значительные пробелы в состоянии вопроса по брахитерапии опухолей орбиты с ^{125}I , выявленные по данным проведённого литературного обзора, выполнение исследований, ставящих цель многостороннее изучение метода, является актуальным и необходимым.

«... ни одно утверждение в радиобиологии не может быть воспринято всерьёз, если оно не имеет путей экспериментальной проверки. При этом наиболее ценны экспериментальные результаты, позволяющие охарактеризовать изучаемое явление количественно» (Ярмоненко С.П., 1988).

Задачей настоящего исследования явилось изучение изменений нормальных тканей орбиты и глаза животных в ответ на контактное облучение от источников ^{125}I на различных сроках эксперимента.

4.1. Особенности орбиты экспериментальных животных по данным КТ и МРТ

Прижизненные неинвазивные исследования орбит кроликов на основе изображений КТ и МРТ, а также хирургические вмешательства на орбите позволили изучить топографо-анатомические особенности орбит кроликов, которые необходимо учитывать при планировании хирургических вмешательств.

Орбита кролика не имеет цельного костного остова – нижняя стенка на большом протяжении представлена мягкотканым компонентом и не замкнута с наружной стороны. Высота входа в орбиту 21 мм, ширина - 20 мм, глубина - 19 мм (рис. 4.1).

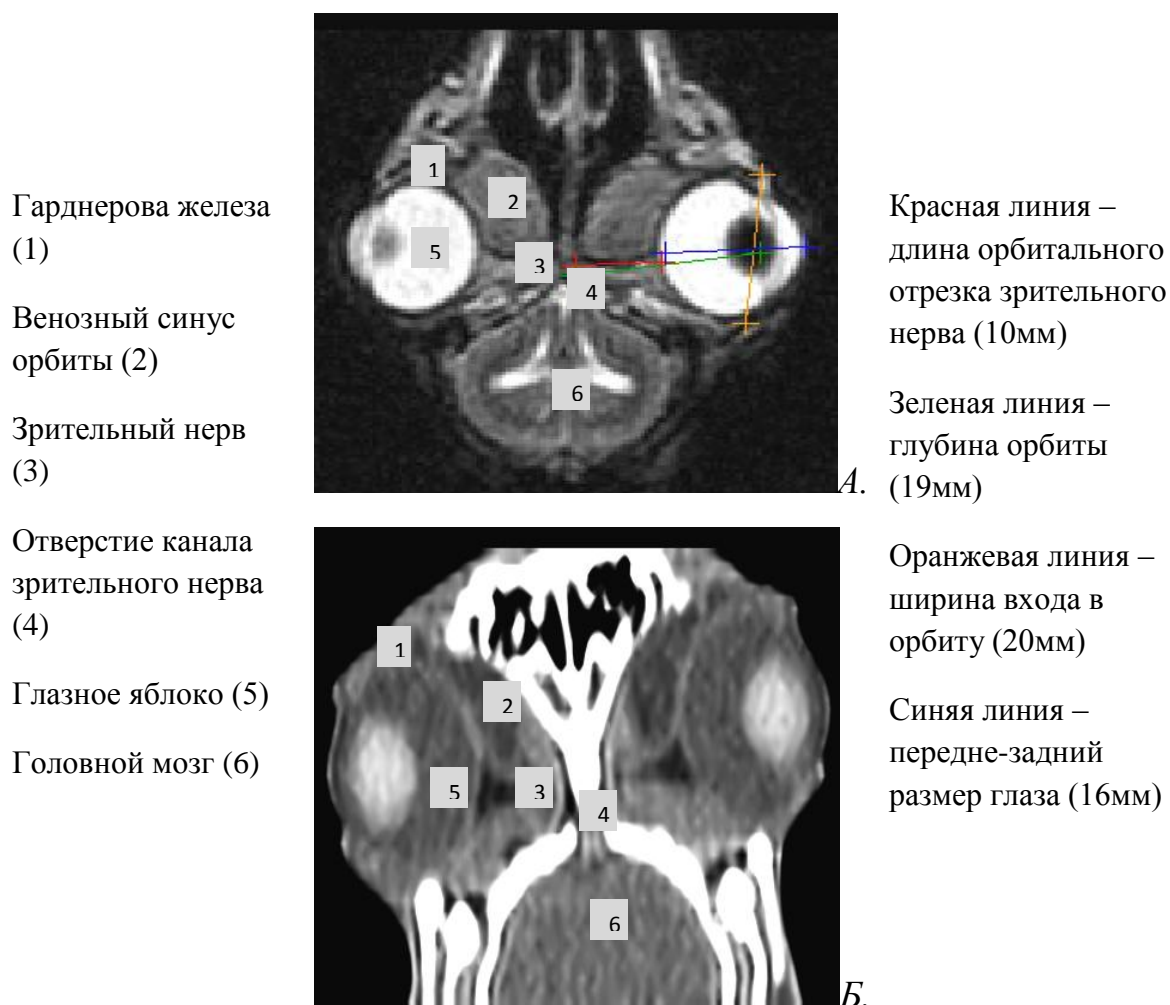


Рис. 4.1. МРТ (А) и КТ (Б) орбит кролика (аксиальный срез). Соотношение анатомических структур

По данным томографических исследований выявили, что у кролика соотношение объёма орбиты и глаза (3,5:1), а у человека (4,5:1), вследствие чего пространство для хирургических манипуляций в орбите животных более ограничено. Передний отдел орбиты занимает глазное яблоко. Расстояние между ним и костными стенками составляет 1-3 мм (у человека – 2,5-6,0 мм). От середины задней поверхности верхней полусферы глаза начинается зрительный нерв, который в косом направлении идет к каналу зрительного нерва на задней стенке орбиты. Его толщина 1,5 мм, что затрудняет чёткую его дифференцировку на КТ/МРТ (рис. 4.2.).



Рис. 4.2. Топографическая анатомия структур орбиты кролика

У кролика 7 глазодвигательных мышц, 6 из которых, плотно охватывая задний сегмент глазного яблока, тянутся к вершине орбиты. В передне-нижнем и задних отделах орбиты кнаружи от мышечной воронки и в нескольких миллиметрах от стенки глаза на томографических изображениях визуализируется гомогенная разреженная ткань, соответствующая венозному синусу орбиты. Его повреждение опасно развитием массивного кровотечения. Орбита кролика имеет развитый железистый аппарат: орбитальные железы находятся с медиальной стороны от глаза (гардерева железа) и книзу от него (слёзная железа), которые на КТ и МРТ чётко не дифференцируются. Жировая клетчатка в орбите практически отсутствует.

Нижний отдел орбиты менее доступен для хирургических манипуляций ввиду меньшей мобильности нижнего века и мышечного строения нижней стенки орбиты. Проведение поднадкостничной экзентерации орбиты затрудняет слабая и неравномерная выраженность надкостницы, неровность внутренней поверхности кости и мышечное строение нижней стенки орбиты (рис. 4.3).

Выделение содержимого орбиты целесообразно проводить после опорожнения сосудистого русла орбиты, то есть не менее чем через час после эвтаназии животного.

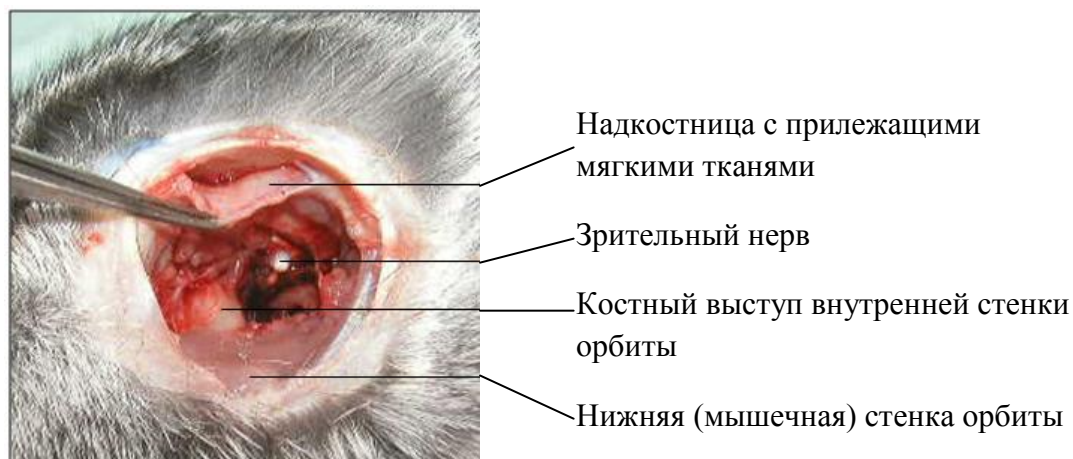


Рис. 4.3. Орбита кролика. Субтотальное удаление структур орбиты

Таким образом, орбита кролика имеет как общие черты строения с глазницей человека, так и некоторые особенности, которые следует учитывать, планируя оперативные вмешательства: относительно малые размеры орбиты, неровность внутренней стенки орбиты, слабая и неравномерная выраженность надкостницы, объёмный железистый аппарат орбиты, тонкий зрительный нерв, выраженная и протяженная ретробульбарная сосудистая сеть, практически полное отсутствие жировой ткани.

4.2. Предымплантационное планирование внутритканевого облучения

С помощью компьютерной программы планирования БТ с ^{125}I составлена схема расположения источников в орбите человека для облучения ложа удалённой опухоли слёзной железы: источники располагали в верхне-наружном квадранте орбиты в 2 параллельных рядах вдоль глазного яблока по направлению к вершине орбиты на расстоянии 10 мм друг от друга, каждый из которых содержит по 3 источника на расстоянии 1,5 мм друг от друга.

Разместив источники ^{125}I на КТ-изображениях орбит по составленной схеме для каждого пациента в компьютерной программе и с помощью дополнительных расчётов получены значения поглощённых доз на критических

структурах глаза и орбиты, определена необходимая длительность лечения (табл. 4.1).

Таблица 4.1

Индивидуальные поглощённые дозы на структурах
глаза и орбиты человека

Пациент	Объём облучения, см ³	Экспозиция, сут	Поглощённые дозы, Гр				
			Роговица	Хрусталик	Цилиарное тело	Центральная зона глазного дна	Зрительный нерв
№ 1	2,02	7,3	6,1	8,8	5,2	8,3	6,9
№ 2	1,89	6,8	6,8	8,1	5,2	9,0	3,4
№ 3	2,08	7,1	7,7	8,7	5,8	8,3	4,0
№ 4	1,99	7,6	6,0	7,5	5,5	9,5	3,6
№ 5	2,14	6,2	3,1	4,8	3,1	5,4	3,1
Средние значения поглощённых доз	-	-	5,9	7,5	4,9	8,1	4,2

Рассчитанные средние значения дозных нагрузок на основные структуры глаза и орбиты у человека являлись основой для планирования контактного облучения орбиты у животных.

В связи с особенностями топографической анатомии орбиты кроликов пропорциональное соблюдение дозных нагрузок на все интересующие структуры органа зрения, рассчитанные у человека, в эксперименте представляло определенные затруднения. Главным ориентиром для дальнейших расчётов был выбран хрусталик кролика как наиболее чувствительная к ионизирующему излучению структура. Так как при планировании БТ у человека рассчитанная средняя нагрузка на хрусталик

составила 7,5 Гр, то последующие расчёты длительности экспозиции источников ^{125}I в орбите осуществляли таким образом, чтобы поглощённая доза ионизирующего излучения в хрусталике экспериментальных животных составляла порядка 7,5 Гр. Учитывая выявленные особенности топографической анатомии орбит экспериментальных животных, наиболее предпочтительной зоной имплантации источников ^{125}I явился верхне-наружный квадрант орбиты. Предымплантационное компьютерное планирование контактного облучения с ^{125}I орбиты кролика выявило, что при известном значении поглощённой дозы в хрусталике (7,5 Гр), активности источников (4,8 мКи) и локализации их в орбите в верхне-наружном квадранте, животным необходимо имплантировать по 2 источника. При этом рассчитанная экспозиция ИИИ в орбите должна составить 5 суток.

4.3. Имплантация радиоактивных источников ^{125}I в орбиты экспериментальных животных

В опытные орбиты кроликов имплантировали комплекс, состоящий из 2-х радиоактивных источников ^{125}I , каждый из которых установлен в трубчатый носитель (рис. 4.4).



Рис. 4.4. Комплекс из 2-х источников ^{125}I , имплантируемый
в орбиту экспериментальных животных

Для повышения удобства и сокращения времени при работе с закрытыми радиоактивными микроисточниками ^{125}I , а также для надежной их фиксации и исключения механического повреждения разработали держатель для микроисточника (патент РФ на полезную модель № 110254) (рис. 4.5).

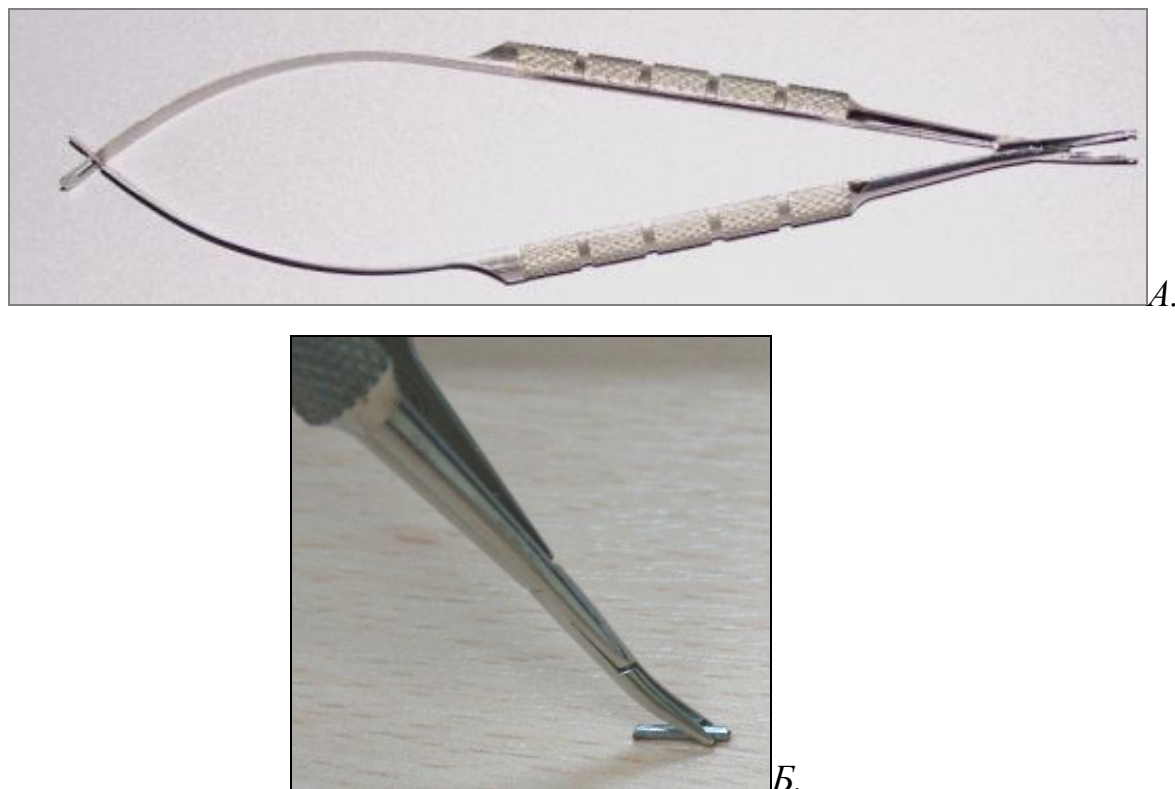


Рис. 4.5. Держатель для закрытого радиоактивного микроисточника ^{125}I , *А* – общий вид инструмента, *Б* – рабочий конец держателя с микроисточником

Для размещения источников в гибком трубчатом носителе было предложено устройство, которое позволяет расположить источник на необходимой глубине в носителе, а также повышает удобство и сокращает длительность работ с ИИИ (патент РФ на полезную модель № 117812) (рис. 4.6).



Рис. 4.6. Устройство для размещения закрытых радиоактивных источников ^{125}I в гибком трубчатом носителе

Источники ^{125}I находились в дистальном конце комплекса, который погружали в орбиту, проксимальный конец служил для фиксации комплекса. Имплантацию в орбиту комплекса с ИИИ осуществляли путем трансконъюнктивальной либо транспальпебральной орбитотомии с целью максимального сохранения окружающих мягких тканей вокруг имплантируемого комплекса. Техника операции заключалась в выполнении латеральной кантотомии либо вскрытии конъюнктивы по наружной половине верхнего свода. Далее ткани разделяли тупым способом, выполняли вход в ретробульбарное пространство. В опытной орбите комплекс устанавливали по меридиану 1 ч, а в контрольной орбите носитель без ИИИ имплантировали по меридиану 11 ч на глубину 10-12 мм (рис. 4.7). Проксимальные концы носителей погружали под слизистую, подшивали к краям конъюнктивальной раны.



Рис. 4.7. Имплантация комплекса с ИИИ ^{125}I в орбиту кролика

Все операции имплантации источников в орбиты кроликов прошли без осложнений. Случаев исключения животных из эксперимента вследствие развившихся осложнений или их гибели не было.

4.4. Индивидуальный дозиметрический контроль персонала

При внутритканевом облучении орбит кроликов проводили индивидуальный дозиметрический контроль локального внешнего облучения (поглощённых доз), полученного оператором за одну процедуру, с помощью индивидуальных термолюминесцентных дозиметров ТЛД-500К. На момент измерений в работе находилось 6 ИИИ ^{125}I активностью от 4,67 мКи (172,79 МБк) до 4,85 мКи (179,45 МБк), суммарной активностью источников 28,67 мКи (1060,79 МБк). Время работы с радиоисточниками составило 60 мин. Результаты измерений приведены в таблице 4.2.

Таблица 4.2

Результаты измерений локальных поглощённых доз

Локализация детекторов	Поглощённая доза облучения, мГр
Лоб	0,42
Правая рука	0,96
Левая рука	1,14
Щитовидная железа	0,27
Грудь	0,21

Данные указаны с вычетом лабораторного радиационного фона. Для его измерения использовали аналогичную сборку детекторов, одновременно находившуюся в другом помещении без ИИИ. Зарегистрированная величина мощности фоновой дозы составила 0,12 мкГр/ч.

Как следует из таблицы 4.2, наибольшая дозная нагрузка приходилась на руки оператора. Левая рука, выполняя поддерживающие функции и не имея инструмента для манипуляции, получила при этом максимум дозной нагрузки. Минимальный уровень полученного ионизирующего излучения зарегистрирован в области груди.

Для расчёта эквивалентных доз полученные показатели поглощённых доз необходимо пересчитать с учётом коэффициента относительной биологической эффективности. Для гамма-излучения любой энергии он равен 1,0 Зв/Гр. Таким образом, в нашем случае значения поглощённых и эквивалентных доз равны.

В эксперименте величина эффективной дозы, полученная врачом, составила 0,11 мЗв.

Величины поглощённых доз, полученных экспериментально при проведении БТ, могут быть использованы для проспективного или ретроспективного расчёта доз облучения персонала при работе с источниками ионизирующего излучения различных активностей и длительности работы с ними. На основании полученных поглощённых доз при однократном измерении и соблюдении аналогичных условий работы расчётное значение эффективной дозы за весь период работы с ИИИ ^{125}I составило 0,88 мЗв.

При работе с источниками зарегистрированная величина мощности дозы гамма-излучения от животного на расстоянии 10 см от исследуемой орбиты была равна 1,8-2,0 мЗв\час. Ослабление излучения источников ^{125}I тканями орбиты кролика составило порядка 30%.

4.5. Постимплантационное планирование внутритканевого облучения

Постимплантационное планирование контактного облучения проводили на основе КТ или МРТ изображений орбит кроликов, выполненных после хирургического этапа эксперимента. Более информативным методом для

локализации источников и дифференциации структур орбиты и глаза кролика являлась КТ (рис. 4.8).



Рис. 4.8. Томографические изображения орбит кроликов, А – МРТ, Б - КТ. Стрелкой обозначены ИИИ ^{125}I

Программная обработка КТ- или МРТ-орбит кроликов и дополнительные расчёты с учётом временного нахождения источников в тканях позволили определить дозные нагрузки на критические структуры глаза и орбиты кролика.

При выполнении КТ орбит кроликов проводили однократные расчёты, так как локализация ИИИ в орбите не вызывала сомнений. Полученные расчётные данные приведены в табл. 4.3.

В связи с затруднённой визуализацией источников на МРТ-изображениях орбит при расчёте дозных нагрузок выполняли 3-х кратную обработку изменяющихся дозных полей с последующим расчётом средних значений поглощённых доз на интересующие структуры.

Полученные расчётные данные и средние значения дозных нагрузок приведены в табл. 4.4.

Поглощённые дозы на структуры глаза и орбиты (кролики № 1-9, 16-27)

№ кролика	Сроки гистологических исследований	Поглощённые дозы, Гр				
		Хрусталик	Цилиарное тело	Роговица	Центральная зона глазного дна	Зрительный нерв
№ 1*	1 сут	6,4	5,2	4,9	5,8	3,5
№ 2*	1 сут	6,1	5,1	5,4	4,6	2,8
№ 3*	1 сут	6,5	5,3	5,2	5,0	3,5
№ 4	1 сут	6,5	5,0	4,8	9,3	11,5
№ 5	1 сут	6,7	5,1	4,7	10,1	11,3
№ 6	1 сут	6,4	4,9	4,5	12,1	12,5
№ 7*	7 сут	5,8	3,0	3,5	5,0	4,5
№ 8*	7 сут	5,1	2,9	2,9	5,5	4,0
№ 9*	7 сут	5,5	2,8	3,3	4,0	4,1
№ 16	2 мес	6,1	4,6	4,5	7,6	4,7
№ 17	2 мес	6,2	4,7	4,6	7,8	4,8
№ 18	2 мес	6,2	4,7	4,6	7,8	4,8
№ 19	3 мес	5,6	4,5	4,1	6,6	4,1
№ 20	3 мес	5,2	3,8	4,2	5,0	3,0
№ 21	3 мес	6,2	4,7	4,5	7,5	4,8
№ 22	4 мес	6,1	4,9	4,4	8,2	7,4
№ 23	4 мес	6,3	4,7	4,4	6,6	5,3
№ 24	4 мес	6,3	5,3	4,5	7,3	6,8
№ 25	14 сут	6,1	5,8	4,7	10,6	9,7
№ 26	14 сут	6,2	5,5	4,5	9,9	10,1
№ 27	14 сут	6,4	4,8	4,4	9,2	11,3

* При локализации ИИИ ^{125}I в орбите в гардеровой железе

Поглощённые дозы на структуры глаза и орбиты (кролики № 10-15)

№ кролика и расчёта	Сроки гистологических исследований	Поглощённые дозы, Гр				
		Хрусталик	Цилиарное тело	Роговица	Центральная зона глазного дна	Зрительный нерв
№ 10 диапазон доз (среднее значение)	7сут	5,3- 6,2 (5,7)	2,7- 3,1 (2,9)	2,9- 3,5 (3,1)	4,9- 5,7 (5,4)	4,3- 4,7 (4,5)
№ 11 диапазон доз (среднее значение)	7сут	4,9- 5,0 (4,9)	2,9- 2,9 (2,9)	2,9-3,0 (2,9)	3,8- 5,0 (4,3)	2,9-3,9 (3,3)
№ 12 диапазон доз (среднее значение)	7 сут	4,9- 5,0 (4,9)	2,6- 2,7 (2,6)	2,8- 2,9 (2,8)	5,0- 6,1 (5,4)	2,8- 3,5 (3,0)
№ 13 диапазон доз (среднее значение)	1мес	5,9- 6,2 (6,0)	3,5- 3,6 (3,5)	3,4- 3,5 (3,4)	5,7- 6,1 (5,8)	5,9- 6,1 (5,9)
№ 14 диапазон доз (среднее значение)	1мес	5,8- 6,0 (5,9)	3,3- 3,4 (3,3)	3,4- 3,5 (3,4)	8,3- 10,4 (9,6)	3,8- 5,3 (4,6)
№ 15 диапазон доз (среднее значение)	1мес	5,9- 6,0 (5,9)	3,5- 3,5 (3,5)	3,5- 3,6 (3,5)	6,2- 6,4 (6,3)	4,8- 5,6 (5,2)

4.6. Клинические изменения органа зрения экспериментальных животных

Клиническая картина у исследуемых животных на 1-е сутки после имплантации источников при локализации ИИИ в железе у медиального угла глаза соответствовала реакции 1-й степени по шкале СТС: выявляли умеренный отек и инъекцию третьего века и бульбарной конъюнктивы с носовой стороны. Преломляющие среды прозрачны. У исследуемых животных, которым проводили имплантацию источников в верхне-наружный квадрант орбиты, наблюдали появление умеренно выраженных локальных изменений в зоне вмешательства: умеренный отек конъюнктивы и локальная конъюнктивальная инъекция (реакция 1-й степени). Макроскопических признаков повреждений глубжележащих структур глаза не было. При пальпации ВГД норма. Общее состояние кроликов не нарушено.

На 3-и сутки наблюдения отрицательной динамики в состоянии глаз и орбит не отмечали, сохранялась умеренно выраженная локальная сосудистая реакция слизистой оболочки глаза.

К 5-м суткам после имплантации при нахождении ИИИ в мягких тканях верхне-наружного отдела орбиты наблюдали расширение перилимбальной сосудистой сети и формирование сосудистой «дорожки» от лимба к зоне нахождения импланта. Сохранялся слабый локальный отек конъюнктивы глазного яблока. У части животных выявляли гиперемию краев век и слабый отёк. Признаки поражения внутриглазных структур отсутствовали. При нахождении ИИИ в орбитальной железе отмечали умеренный отёк третьего века и бульбарной конъюнктивы в области медиального угла глаза, локальное умеренное расширение сосудов. Преломляющие среды прозрачны. На глазном дне изменений не выявлено.

К 14-м суткам после операции отёк конъюнктивы регрессировал полностью у большинства испытуемых, сохранялось локальное расширение эпibuльбарных сосудов в верхне-наружном квадранте.

К 1-му месяцу после начала облучения на исследуемых глазах отмечали сохранение локального расширения сосудов в зоне, обращённой к месту временного нахождения источников. Выраженность этих изменений постепенно регрессировала ко 2-3-му месяцу наблюдений (реакция 0-й степени по СТС). Преломляющие среды глаза сохраняли прозрачность. На глазном дне признаков лучевых повреждений не зафиксировано.

Клиническую оценку поздних лучевых изменений проводили у одной подгруппы исследуемых животных, остававшихся под наблюдением до 4-х месяцев. В сроки наблюдения 3-4 месяцев после имплантации источников в орбиты видимых клинических признаков лучевых осложнений со стороны органа зрения кроликов не отмечали (по шкале RTOG реакция 0-й степени).

На глазах контрольных орбит кроликов в первые 1-3 дня отмечали развитие реакции на операцию в виде локального слабого отёка и гиперемии конъюнктивы в зоне, обращённой к месту нахождения трубчатого носителя. К 7-10-м суткам отмечали практически полный регресс указанных явлений с сохранением единичных расширенных эпibuльбарных сосудов в указанной зоне. К 14-м суткам у всех кроликов отмечали отсутствие каких-либо клинических признаков изменений глаза.

4.7. Патогистологические изменения

тканей орбиты и глаза экспериментальных животных

При макроскопическом исследовании материала экзентерации орбит экспериментальных животных внешних отличительных признаков лучевого повреждения мягких тканей орбиты и глаза не выявлено. При вскрытии глазного яблока удаляли хрусталик, который оставался прозрачным на всех сроках исследования. Стекловидное тело также оставалось прозрачным, без включений и примесей, признаки перехода в золь не выявлены.

Основное внимание уделяли микроскопическим изменениям тканей орбиты и глаза. На ранних сроках наблюдения (1-е и 7-е сутки) оценивали

морфологические изменения тканей при нахождении ИИИ в составе орбитальной железы и мягких тканей орбиты.

На ранних сроках исследования общим было наличие незамкнутой полости линейного вида в зоне нахождения комплекса с источниками (канал). Канал имел вход со стороны конъюнктивы, неравномерный просвет и слепое окончание в орбите (вершина канала). При локализации комплекса с ИИИ в гардеровой железе на 1-е сутки после его удаления выявлены следующие гистологические изменения: на протяжении 2-3 мм от вершины канала ограниченный коагуляционный некроз тканей с лимфоцитарной и макрофагальной инфильтрацией, далее следовала зона ограниченной воспалительной инфильтрации с единичными эозинофилами в ткани железы на расстоянии 2 мм от канала с переходом в интактную ткань (рис. 4.9). Отмечено изменение структуры фолликулярного аппарата самой железы в этой зоне. Часть фолликул разрушено с остатками сохраненной стромы, на остальном протяжении секреторные клетки уменьшены в размерах, неправильной формы - морфологически афункциональны. Признаков изменений оболочек глазного яблока и внутриглазных структур не отмечено.

При нахождении комплекса в мягких тканях верхне-наружного квадранта орбиты также выявлено сохранение просвета канала с признаками коагуляционного некроза у его вершины (рис. 4.10). В отличие от пребывания ИИИ в ткани гардеровой железы реактивная зона в мягких тканях орбиты отсутствовала. Выявленные изменения характерны для механической травмы, вызванной имплантацией и пребыванием инородного тела: умеренная лимфоцитарная инфильтрация вдоль стенки канала с макрофагальным компонентом. Признаки лучевых изменений в тканях переднего отрезка глаза, зрительного нерва, сосудистой оболочке и сетчатке глаза, включая зону, прилежащую к месту локализации источников, не выявлены.

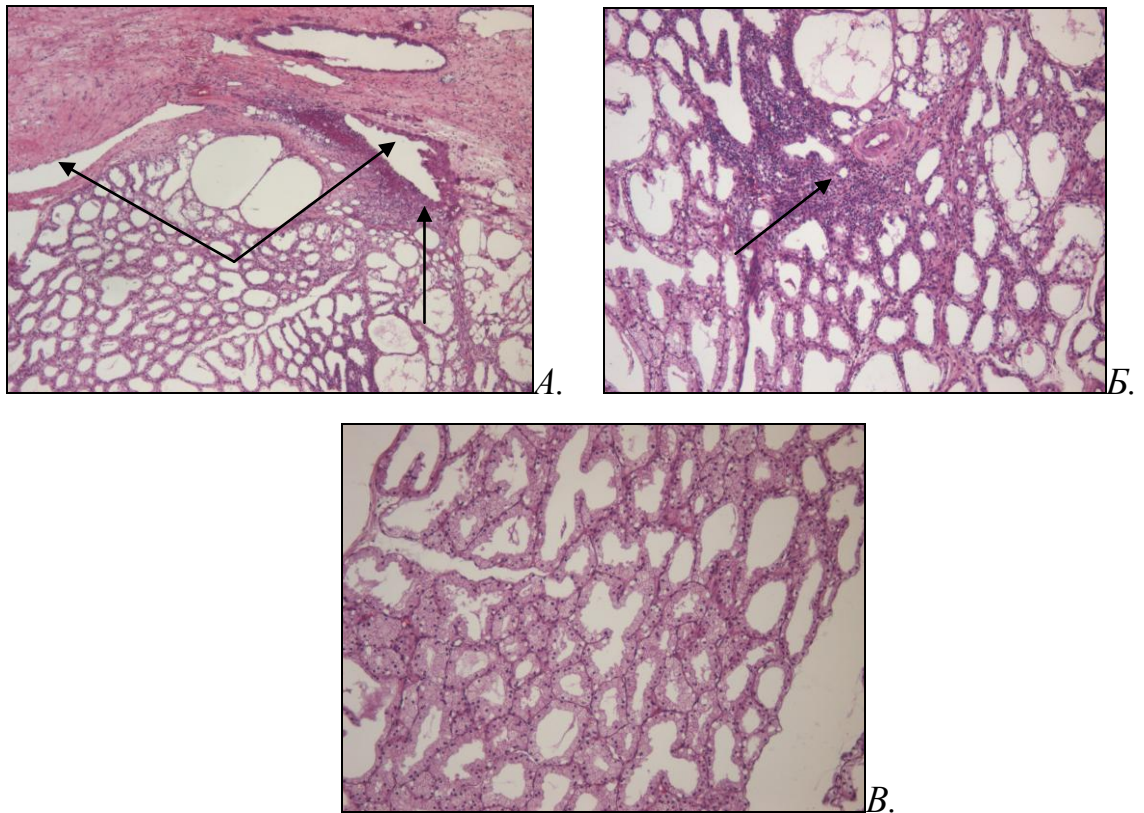


Рис. 4.9. Ткани орбитальной железы кролика после удаления ИИИ (1-е сутки). Сохранение просвета канала, в вершине канала некроз с лимфоцитарной и макрофагальной инфильтрацией (А,Б) (указано стрелками). Воспалительная инфильтрация в ткани железы на протяжении 2 мм, затем переход в интактную её ткань (В). Ув. А – х50; Б, В – х100

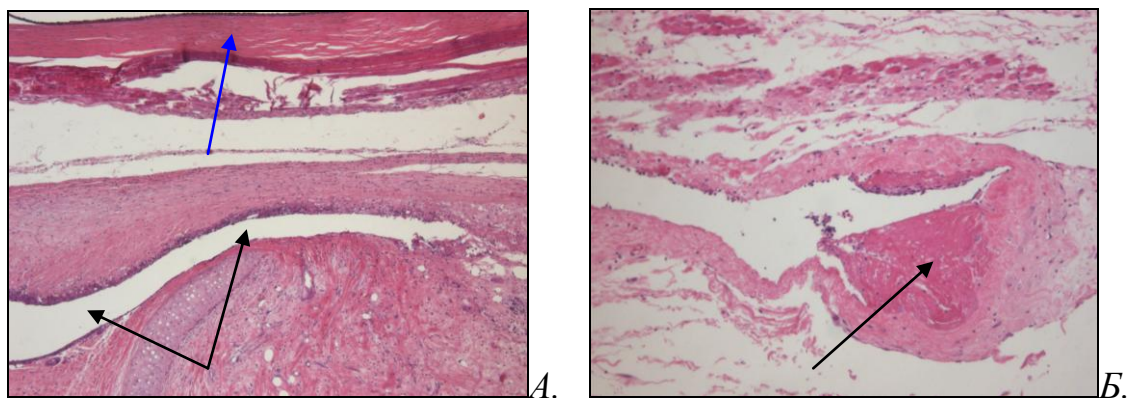


Рис. 4.10. Мягкие ткани орбиты кролика после удаления ИИИ (1-е сутки). Сохранение просвета канала (стрелки) (А), в вершине канала коагуляционный некроз (Б). Синей стрелкой указана стенка глазного яблока. Ув. А – х50; Б – х100

К 7-м суткам в обеих зонах локализации ИИИ в обнаруженных явлениях наблюдали слабую динамику с торможением фибробластических процессов (рис. 4.11). Отсутствовало должное количество активно пролиферирующих фибробластов и начальных явлений фиброза. В окружающих тканях отмечены признаки местного венозного застоя.

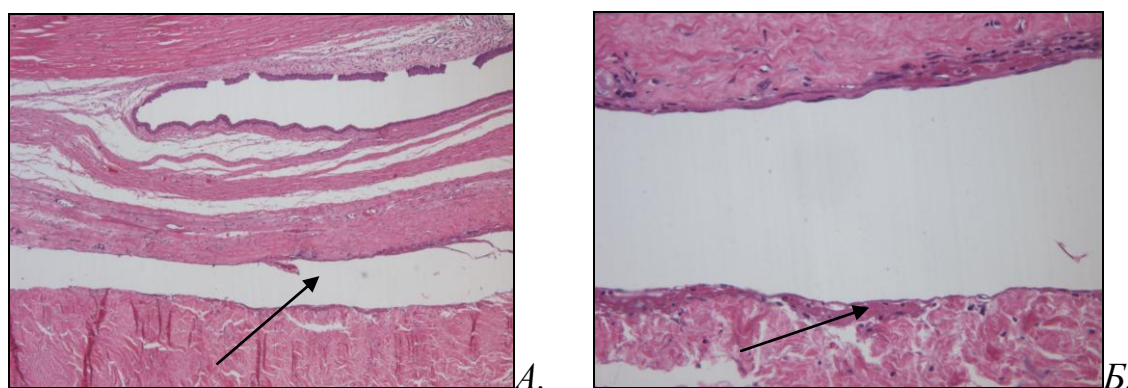


Рис. 4.11. Мягкие ткани орбиты кролика после удаления ИИИ (7 сутки). Слабая клеточная пролиферация (Б) вблизи сохраненного просвета канала (А) (указано стрелкой). Ув. А – х50; Б – х200

Таким образом, на ранних сроках исследования при нахождении ИИИ ^{125}I в гардеровой железе наблюдался ограниченный некроз с наличием реактивной зоны (до 4-5 мм) с нарушением функции клеток данного участка. Для мягких тканей орбиты при повреждении активно пролиферирующими клетками являются фибробласты, необходимые для включения в процесс замещения поврежденных участков тканей. Учитывая то, что ИИИ находились определенное время после нанесения повреждения (имплантации), фибробластическая реакция так и не была активизирована (антипролиферативное действие). Далее изучение реакции орбитальной железы не проводили ввиду схожести динамики процесса с изменениями в мягких тканях орбиты.

В отдалённые сроки последствия имплантации ИИИ в орбиты оценивали по следующим направлениям: динамика явлений, вызванных прямым воздействием ИИИ, и реакция тканей на ИИИ как на инородное тело.

Микроскопические изменения внутриглазных структур на последующих сроках наблюдения не выявлены. Все дальнейшие реакции приводили в сравнении с контрольными орбитами, в тканях которых находился носитель без источников.

Торможение фибробластической реакции на ранних сроках привело к неравномерному закрытию канала с частичным сохранением его просвета до 3-х месяцев наблюдения. Длительное сохранение просвета сопровождалось эпителизацией его передних отделов с распространением вглубь. Но в сложившихся условиях при отсутствии выраженной пролиферации фибробластов это способствовало слипанию его краев и формированию замкнутой полости с предотвращением его зияния. В опытных орбитах исследуемых животных по истечении 1-го месяца наблюдения линейный ход просвета канала прерывался в переднем отделе за счет сближения эпителизированных участков, в глубоких отделах вследствие явлений фибротизации (рис. 4.12). В прилегающей к каналу зоне отмечено появление врастания новообразованных сосудов. В основном фибробластическая реакция шла за счет пришлых с током крови клеток. В динамике на 2-4-й месяцы наблюдали продолжение фиброзной организации канала (рис. 4.13, 4.14). При этом постепенным изменениям подвергались и эпителизированные участки просвета с замещением их зрелой соединительнотканной структурой. Однако и по истечении 4-х месяцев зону имплантации ИИИ можно было отличить от окружающих тканей по сформированному фиброному тяжу.

В контрольных орбитах животных, куда был имплантирован трубчатый носитель без ИИИ, наблюдали стандартную фибробластическую реакцию: равномерное постепенное закрытие просвета канала, начиная со 2-й недели, с полным завершением ко 2-му месяцу. В сроки 3-х и 4-х месяцев отдифференцировать зону нахождения трубчатого носителя от окружающих тканей практически не представлялось возможным, о её наличии свидетельствовали уплотнение соединительно-тканых волокон и врастание сосудов в этой области (рис. 4.15).

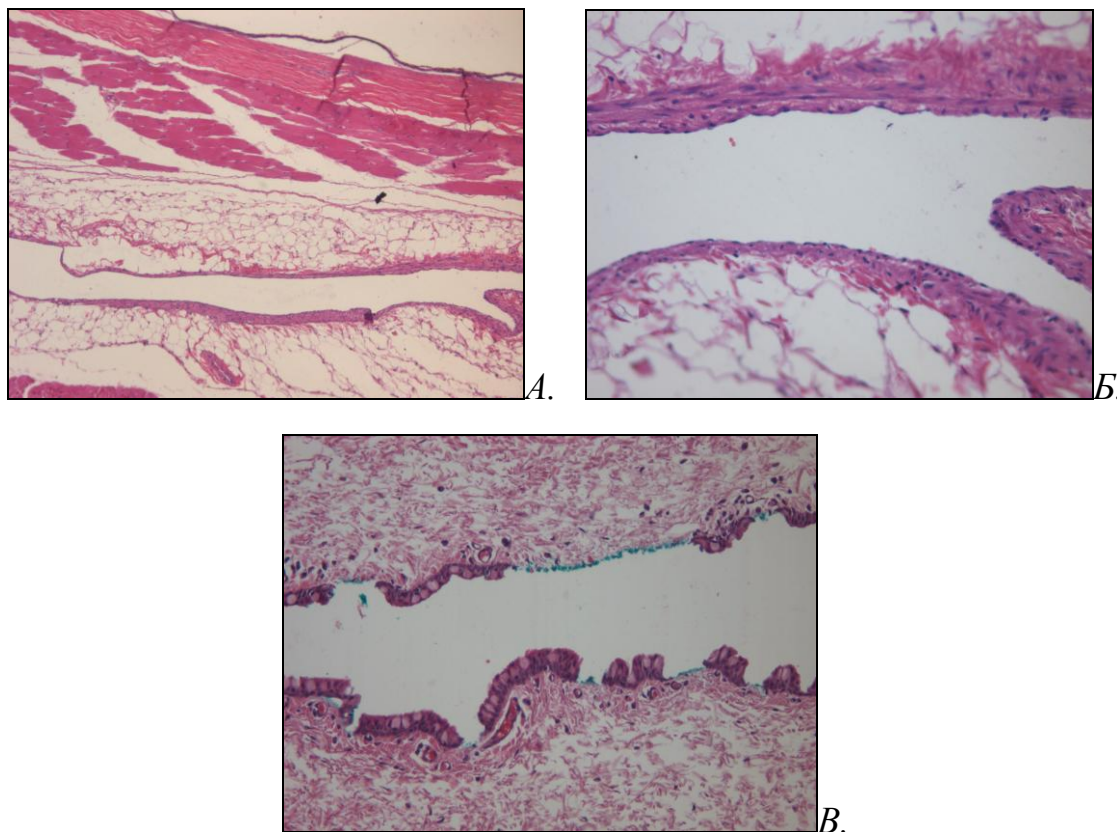


Рис. 4.12. Мягкие ткани орбиты кролика после удаления ИИИ (1 мес.). Сохранение просвета канала с эпителизацией передних его отделов (B) и фиброзными изменениями его стенки во внутреннем хирургическом пространстве орбиты (A, B). Ув. А – х50; Б, В – х200

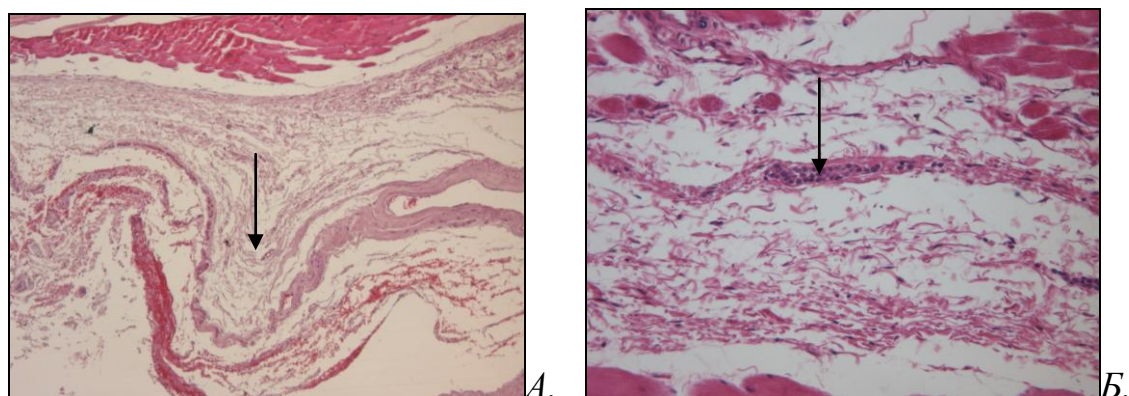


Рис. 4.13. Мягкие ткани орбиты кролика после удаления ИИИ (2 мес.). Фрагментарное сохранение просвета канала во внутреннем хирургическом пространстве орбиты (A), чередующееся с формированием фиброзного тяжа, в составе, которого отмечены скопления клеточных элементов (B) (указано стрелками). Ув. А– х50; Б – х200

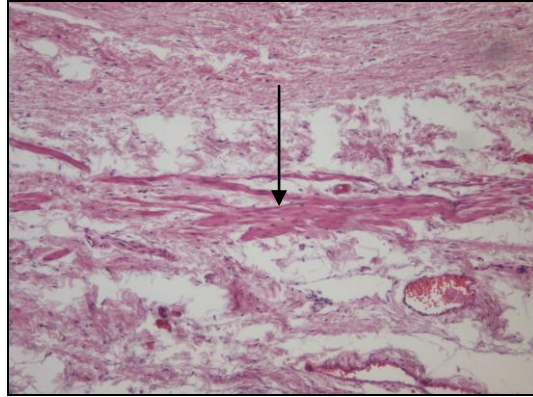


Рис. 4.14. Мягкие ткани орбиты кролика после удаления ИИИ (4 мес.). Уплотнение тканей, разнонаправленность соединительно-тканых волокон и фиброзно-рубцовые изменения на месте просвета канала (стрелка). Ув. $\times 100$

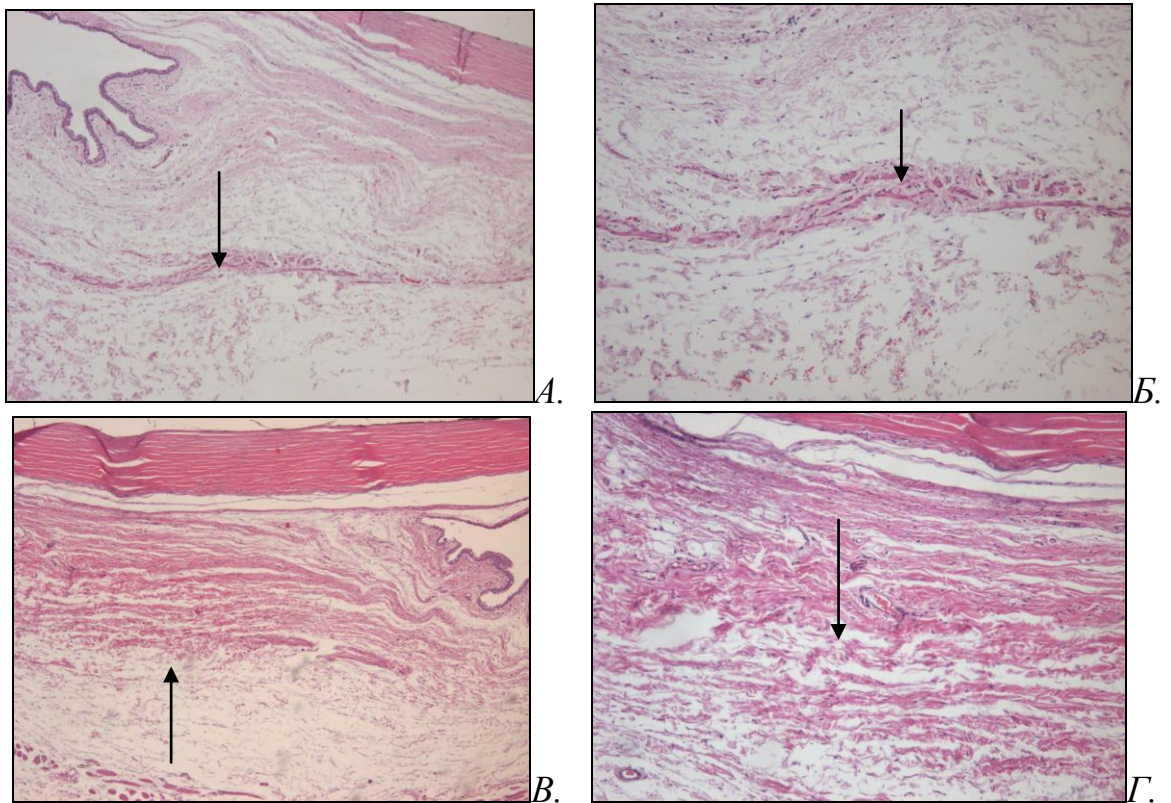


Рис. 4.15. Мягкие ткани орбиты кроликов после удаления трубчатого носителя без ИИИ (А,Б – 1 мес.; В,Г – 3 мес.). Фиброзные изменения по ходу канала (стрелки), в динамике к 3-му месяцу (В, Г) трудно отличимые от окружающих тканей. Ув. А, В – $\times 50$; Б, Г – $\times 100$

В результате проведённых экспериментальных исследований получены данные о клинических, дозиметрических и гистологических особенностях внутритканевого облучения радиоисточниками ^{125}I здоровых тканей орбиты и глаза экспериментальных животных.

Проработаны стандартные этапы БТ (предымплантационное планирование, хирургическая имплантация радиоактивных ИИИ, постимплантационное планирование), имеющие особенности при внутритканевом облучении орбиты. Используемая компьютерная программа PSID на этапах планирования облучения в эксперименте показала возможность её использования для выполнения необходимых расчётов. Впервые компьютерная программа для планирования перманентной БТ была адаптирована и применена для планирования временного облучения. Расчёт поглощённых доз на критических структурах глаза осуществляли с помощью дополнительной формулы.

По данным КТ- и МРТ-исследований впервые изучены топографо-анатомические особенности строения орбиты кролика, которые следует учитывать при планировании хирургических манипуляций. Показана возможность использования орбиты кролика в качестве экспериментальной модели в лучевой терапии.

При моделировании внутритканевого облучения орбиты ИИИ ^{125}I в эксперименте инструментально установлен факт радиационной безопасности для персонала. Согласно нормам радиационной безопасности, при работе с ИИИ величина полученной дозы гамма-излучения не превышала допустимые значения для лиц, которые непосредственно работают с ИИИ. Это открывает возможность для многократного выполнения подобных операций в течение года при проведении БТ с источниками ^{125}I и опухолей орбиты в клинике.

При проведении внутритканевого облучения орбит кроликов с помощью ИИИ ^{125}I клинически отмечалось развитие умеренной воспалительной реакции со стороны слизистой оболочки глазного яблока и век. Преломляющие среды

глаза оставались прозрачными на всех сроках наблюдения. На глазном дне признаков лучевого повреждения структур не выявлено. В срок до 3-4-х недель после имплантации отмечена полная регрессия отека конъюнктивы глаза и век. До 2-3 месяцев сохранялась локальная реакция эпибульбарных сосудов в виде их расширения в зоне, обращенной к месту имплантации ИИИ. На контрольных орбитах отмечали отсутствие признаков вмешательства уже ко 2-й неделе.

Впервые проведены гистологические исследования тканей орбиты при контактном воздействии излучения микроисточников ^{125}I на орбиты экспериментальных животных. На ранних сроках исследования при нахождении источников ^{125}I в гардеровой железе кроликов отмечали развитие ограниченного коагуляционного некроза тканей на протяжении 4-5 мм, окруженного зоной неспецифической воспалительной реакции с аллергическим компонентом. При локализации комплекса в мягких тканях верхне-наружного квадранта орбиты выявлено сохранение просвета канала с признаками коагуляционного некроза у его вершины. Признаков лучевого повреждения структур глаза не обнаружено. В отдаленные сроки исследования общим для всех экспериментальных животных являлось сохранение прозрачности хрусталика, отсутствие реакции со стороны глазного яблока. В месте локализации ИИИ в срок до 3-4-х месяцев формировались фиброзные изменения. В контрольных орбитах животных наблюдали стандартную фибробластическую реакцию с полным её завершением ко 2-му месяцу.

Проведённые многосторонние исследования являются первым и важным этапом изучения БТ с ^{125}I для лечения опухолей орбиты. Полученные результаты позволяют рассматривать вопрос о безопасном применении БТ с источниками ^{125}I для лечения опухолей орбиты у человека.

Глава 5.

РЕЗУЛЬТАТЫ ПЛАНИРОВАНИЯ БРАХИТЕРАПИИ С ^{125}I В РАМКАХ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ РЯДА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ОРБИТЫ

На пути решения возникших вопросов и задач, касающихся брахитерапии опухолей орбиты, проведение экспериментальных работ является необходимым этапом. Целью настоящего исследования являлась разработка схем внутритканевой брахитерапии с йодом-125 некоторых злокачественных опухолей орбиты на примерах частных случаев на основе компьютерного планирования и экспериментального моделирования.

5.1. Моделирование брахитерапии при карциноме слёзной железы

Экспериментально-расчётное моделирование БТ проводили для 2-х клинических случаев карциномы слёзной железы.

1. По данным клинического осмотра пациентки Г., 55 лет, заподозрена опухоль слёзной железы. По данным КТ в верхне-наружном квадранте левой орбиты орбит определялось объёмное образование с кальцинатом в центре без признаков деструкции костных стенок (рис. 5.1). Выполнено хирургическое удаление опухоли орбиты поднадкостничным доступом без повреждения псевдокапсулы. Гистологическое исследование удалённого образования выявило аденокистозную карциному слёзной железы. Заключительный диагноз: аденокистозный рак слёзной железы T₁N₀M₀. Для полной эрадикации опухоли пациентке назначена ДЛТ на область левой орбиты.

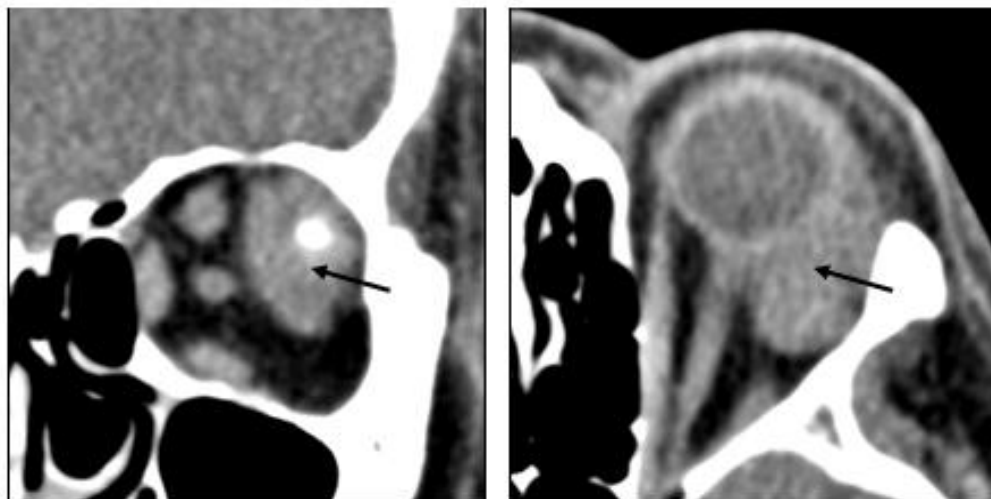


Рис. 5.1. КТ орбит пациентки Г., 55 лет (фронтальный и аксиальный срезы).
Опухоль указана стрелкой

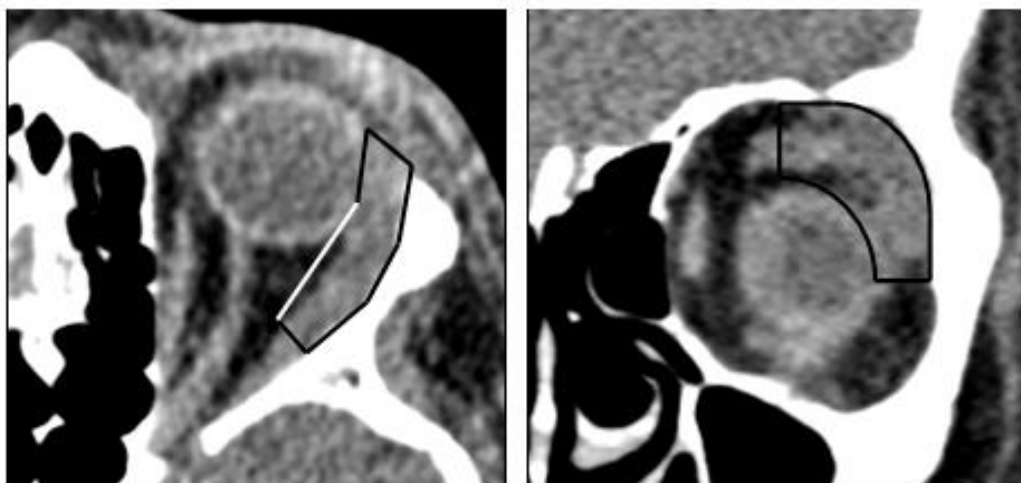


Рис. 5.2. КТ орбит пациентки после операции (аксиальный и фронтальный срезы). Границы СТВ

Для составления плана БТ с ^{125}I как возможной альтернативы дистанционному облучению через 3 недели после проведённого вмешательства выполнили КТ орбит. Учитывая начальную стадию опухоли, отсутствие повреждения псевдокапсулы при хирургическом удалении и отсутствие признаков инфильтрации окружающих тканей орбиты, определение необходимого объёма облучения (СТВ) проводили следующим образом: наружная и верхняя границы совпадали с костной стенкой орбиты, внутренняя находилась в 1 мм от глаза; передней границей являлся перпендикуляр,

проведённый от наружной стенки орбиты к передней поверхности глаза; задняя и нижняя проходили по границе опухоли по данным КТ-изображений, выполненных до операции, и практически совпадали с областью повышенной плотности в заинтересованном отделе орбиты (рис. 5.2).

Для покрытия целевого объёма тканей орбиты требуемой дозой 50 Гр составили схему расположения источников: 3 параллельных ряда, верхний и нижний содержат по 3 ИИИ, средний ряд содержит 2 ИИИ (рис. 5.4А). Для выбора наиболее оптимальной активности источников при данной схеме расположения проводили планирование с источниками активностью от 2,5 мКи до 5,5 мКи. В каждом случае активность всех используемых источников были одинаковы и располагали их по единой схеме. При этом расчётное время нахождения источников в орбите для набора тумороцидной дозы колебалось от 4,7 суток до 10,7 суток. Мощность дозы излучения находилась в пределах 0,2-0,4 Гр/час. На основании сравнительных данных ГДО и экспозиции для дальнейших расчётов в эксперименте выбран средний вариант активности источников - 3,5 мКи.

Клинически через 3 недели после операции отёк тканей орбиты и век практически полностью регрессировал, положение глаза в орбите по данным КТ ближе к правильному. Провели экспериментальный этап моделирования БТ для данного случая опухоли орбиты. В стандартную модель орбиты человека по разработанной схеме были установлены 8 макетов ИИИ в 3-х трубчатых носителях (рис. 5.3А). Далее была выполнена КТ модели черепа человека (рис. 5.3Б), а полученные изображения внесены в компьютерную программу для планирования БТ. Точность повторения схемы расположения макетов ИИИ в модели орбиты человека в эксперименте представлена на рис. 5.4Г. При сравнении намеченной схемы расположения ИИИ в облучаемом объёме орбиты с получившимися в эксперименте результатами выявили сохранение общего принципа построения с небольшим нарушением параллельности рядов.

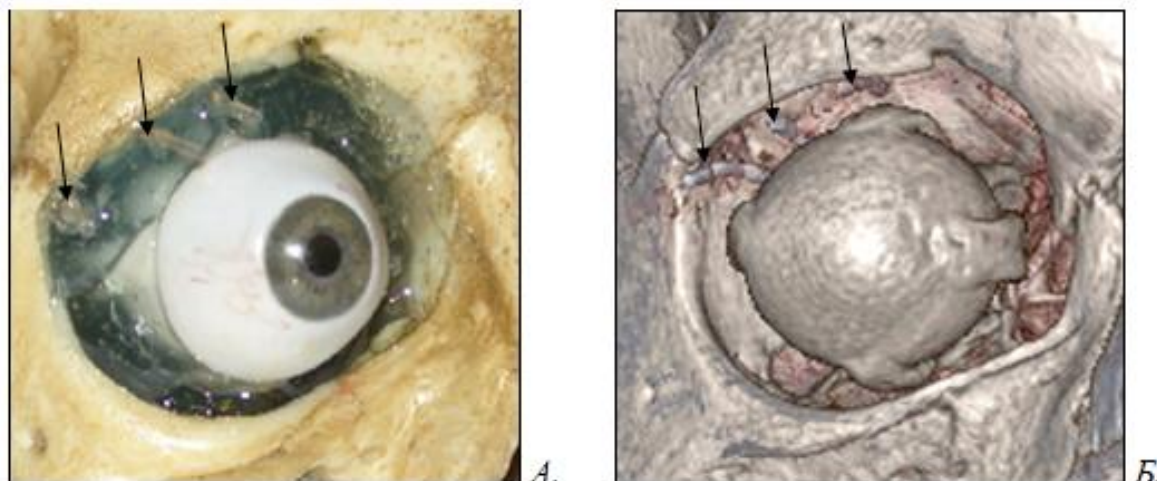


Рис. 5.3. *А* - модель орбиты человека с установленными макетами структур и носителями ИИИ (указаны стрелками), *Б* - реконструкция КТ-изображения модели орбиты человека

Характерное дозное распределение для данного случая на этапах планирования представлены на рис. 5.4Б и 5.4Д. Как и на этапе препланирования, 100% изодоза максимально приближена к форме облучаемого объёма орбиты. Данные ГДО, полученные при планировании и моделировании, приведены на рис. 5.4В и 5.4Е. При сравнении гистограмм на обоих этапах отмечено более благоприятное распределение дозы в объёме критических структур на препланировании.

Параметры схемы БТ и дозные нагрузки для данного случая представлены в табл. 5.1. Сравнение значений поглощённых доз на критические структуры глаза и орбиты выявило увеличение нагрузок на наружную прямую мышцу и прилежащую поверхность костной стенки орбиты на этапе постпланирования БТ. Однако в модельном эксперименте для набора опухолецидной дозы в целевом объёме потребовалось на 1 сутки меньше, чем планировалось. Таким образом, разработанная схема БТ может быть осуществима на практике с сохранением основных параметров облучения.

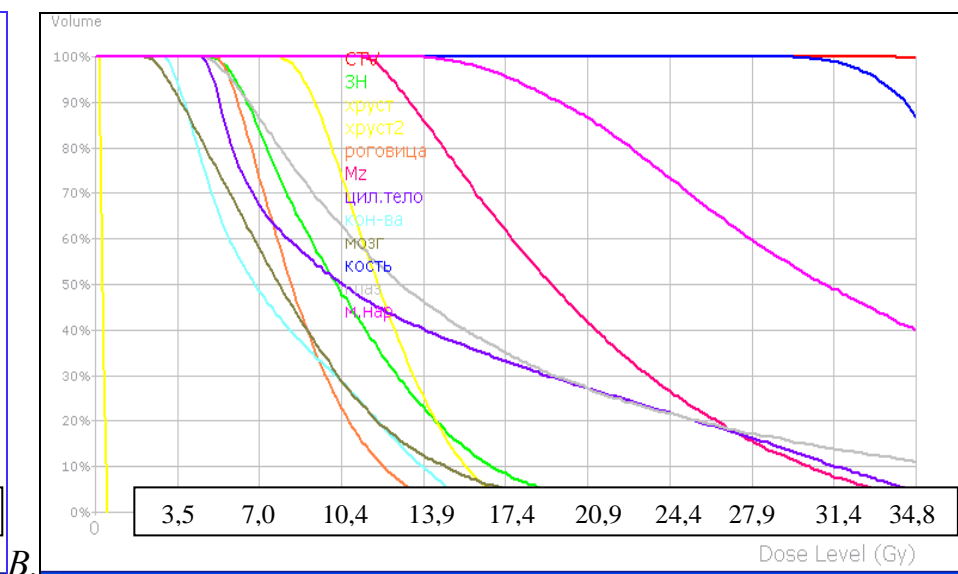
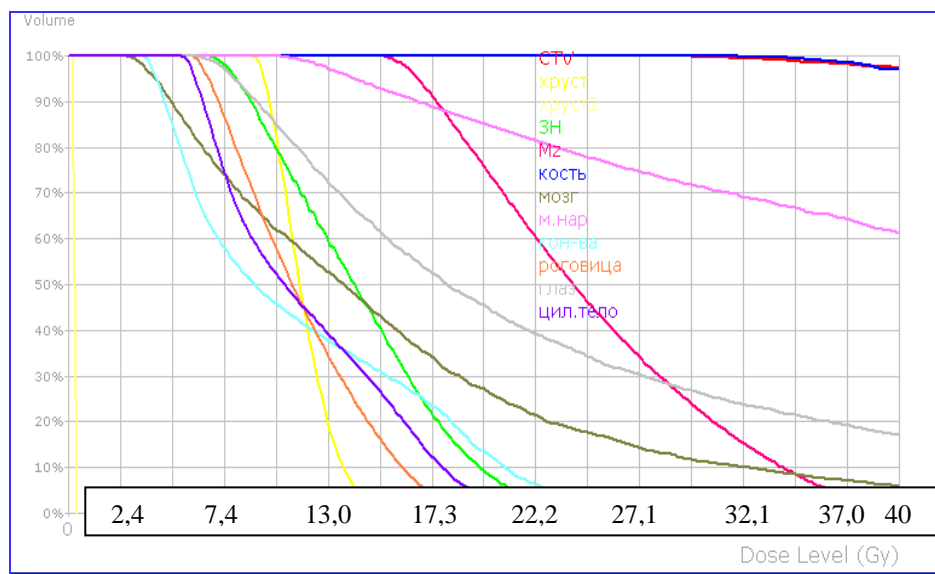
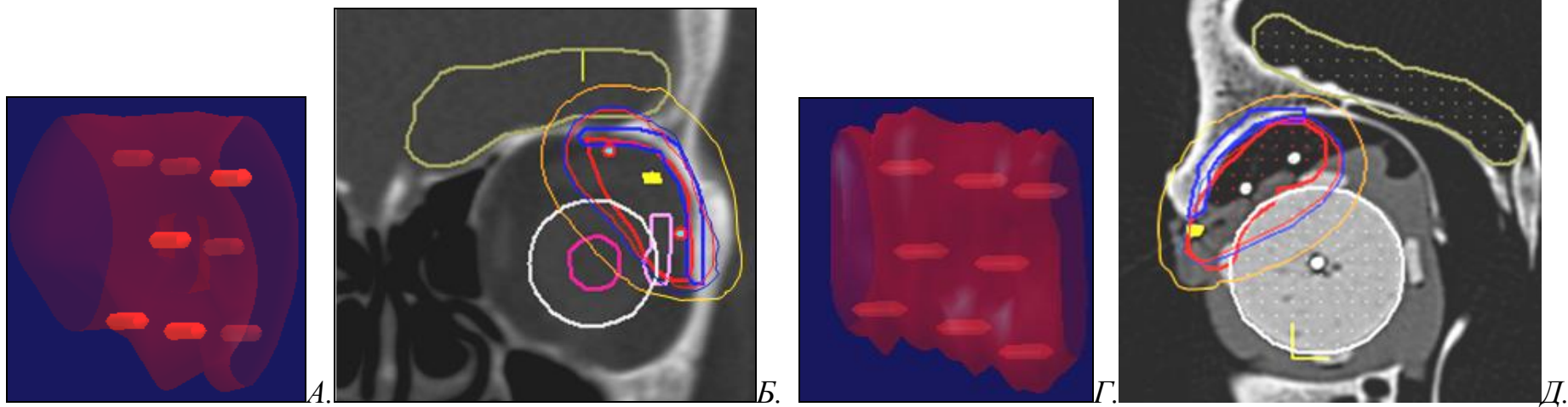


Рис. 5.4. Моделирование БТ по поводу аденокарциномы слёзной железы у пациентки Г., 55 лет. На этапах пре- и постпланирования соответственно: А, Г - пространственное расположение ИИИ в облучаемом объёме орбиты (программная 3D-реконструкция схемы); Б, Д - распределение изодозных кривых; В, Е - гистограмма доза-объём

Результаты планирования БТ по поводу
карциномы слёзной железы у пациентки Г., 55 лет

Параметры облучения	Значения параметров облучения	
	Препланирование	Постпланирование
Облучаемый объём , см ³	3,1	3,5
Тумороцидная доза, Гр	50	50
Активность ИИИ, мКи (МБк)	3,5 (129,5)	3,5 (129,5)
Количество ИИИ, шт	8	8
Экспозиция, сут	7,5	6,2
Мощность дозы излучения, Гр/час	0,3	0,3
Поглощённые дозы, Гр:		
- роговица	4,9	5,1
- конъюнктива	3,0	2,9
- хрусталик	7,3	7,7
- цилиарное тело	4,5	4,5
- внутренняя поверхность прилежащей костной стенки	25,0	28,8
- зрительный нерв	5,6	4,9
- наружная прямая мышца	8,3	13,5
- центральная зона глазного дна	12,6	11,3
- прилежащий к орбите отдел головного мозга	2,2	2,1
- хрусталик второго глаза	0,2	0,2

2. У пациента С. 58 лет с клиническим диагнозом опухоли слёзной железы по данным КТ орбит выявлено объёмное образование в области переднего верхне-латерального квадранта левой орбиты, смещающее глазное яблоко кпереди, книзу и кнутри (рис. 5.5).

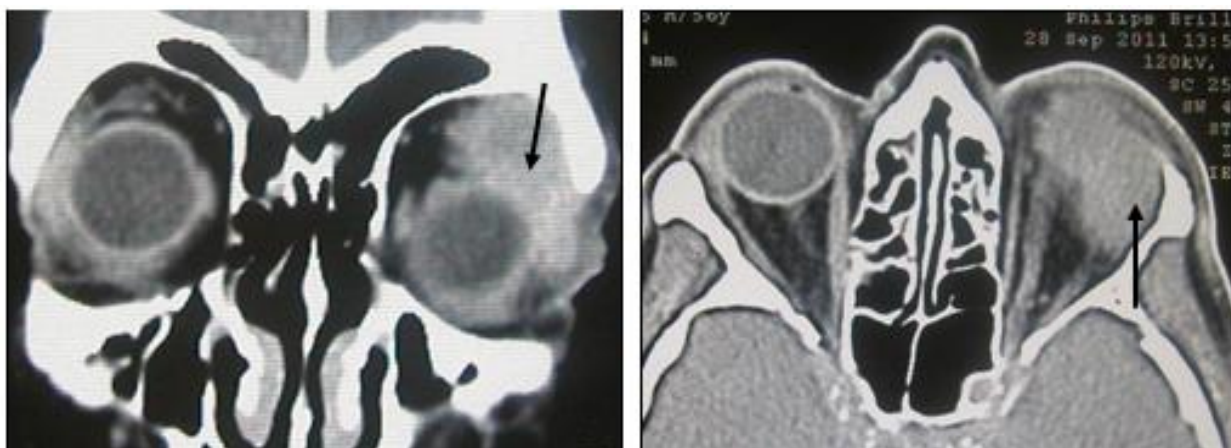


Рис. 5.5. КТ орбит пациента С., 58 лет (фронтальный и аксиальный срезы). Опухоль орбиты указана стрелкой

Выполнено хирургическое удаление опухоли орбиты поднадкостничным доступом. Особенности операции: выявлена узурация внутренней поверхности верхне-наружного участка стенки орбиты в месте контакта с удалённой опухолью. Проведена резекция измененного участка костной стенки. При патогистологическом исследовании выявлена аденокарцинома слёзной железы. Заключительный диагноз: рак слёзной железы T_{3b}N₀M₀. Вторым этапом комбинированного лечения пациенту назначена дистанционная ЛТ на область левой орбиты.

Для данного случая провели планирование БТ с ¹²⁵I как возможной составляющей сочетанной лучевой терапии, для чего через 3 недели после операции выполнили КТ орбит. Полученные изображения импортировали в программу PSID. Определение необходимого объёма облучения проводили аналогичным предыдущим примерам способом. Однако особенность заключалась в том, что верхняя и наружная границы облучения проходили с захватом наружной и верхней костных стенок на глубину 2 мм (рис. 5.6).



Рис. 5.6. КТ орбит пациента после операции. Границы СТВ

Для покрытия целевого объёма тканей орбиты требуемой дозой 50 Гр составили схему расположения источников: 4 параллельных ряда в косо-вертикальном направлении, содержащие по 3 ИИИ (рис. 5.7А).

Для определения предпочтительной активности источников планирование осуществляли с источниками активностью от 2,5 до 7,5 мКи. При этом расчётная экспозиция источников в орбите колебалась от 3,4 суток до 10,8 суток. Мощность дозы при этом была равна 0,2-0,6 Гр/час. На основании приведенных данных для дальнейших расчётов в эксперименте выбран вариант активности источников в 4,0 мКи.

По данным распределения изодозных кривых выявлено соответствие расположения 100% изодозы форме целевого объёма облучения орбиты с высокой точностью и минимальным распространением на окружающие здоровые ткани орбиты и глаза (рис. 5.7Б).

По данным ГДО структуры переднего отдела глаза и зрительный нерв подвергаются воздействию ионизирующего излучения менее остальных (рис. 5.7В).

Параметры БТ и поглощённые дозы на критические структуры глаза и орбиты для данного случая представлены в табл. 5.2.

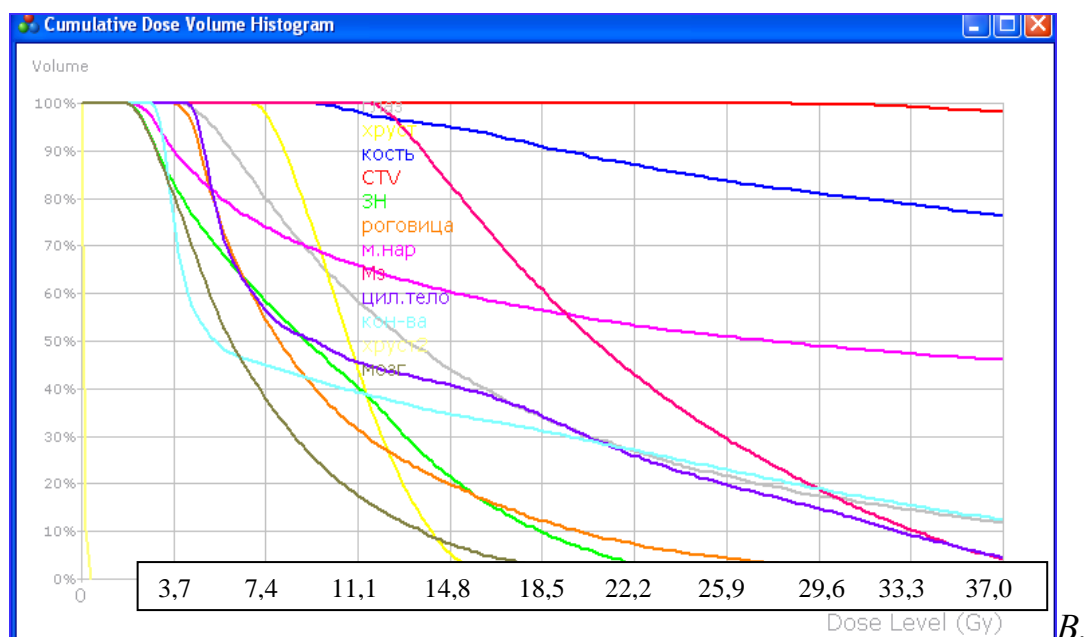
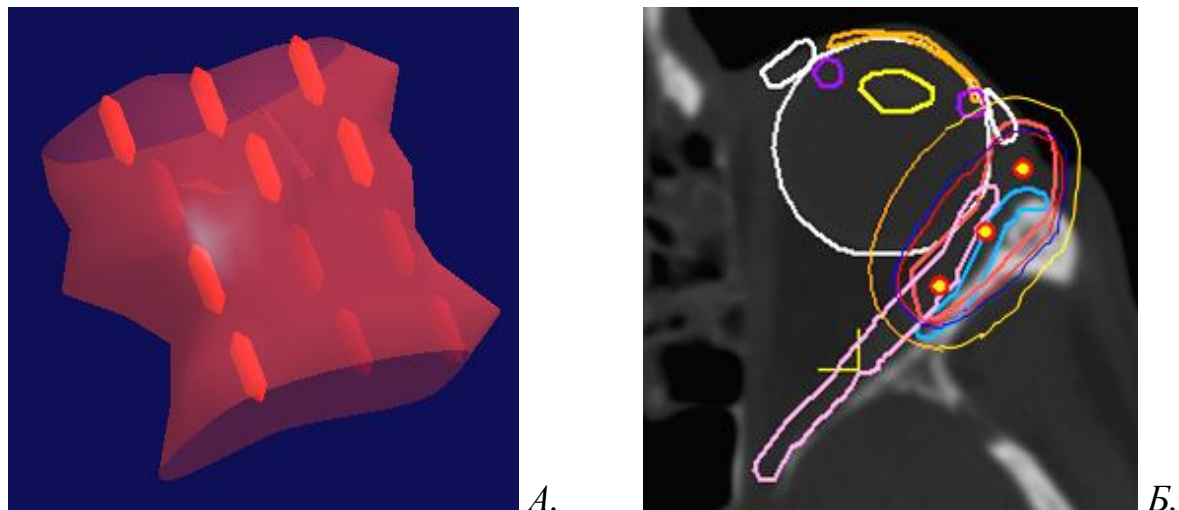


Рис. 5.7. Моделирование БТ аденокарциномы слёзной железы у пациента С. 58 лет. Этап препланирования: А - пространственное расположение ИИИ в облучаемом объёме орбиты (программная 3D-реконструкция схемы), Б - распределение изодозных кривых, В - гистограмма доза-объём

Результаты препланирования БТ
карциномы слёзной железы у пациента С. 58 лет

Параметры облучения	Значения параметров облучения
Облучаемый объём , см ³	4,51
Тумороцидная доза, Гр	50
Активность ИИИ, мКи (МБк)	4,0 (148,0)
Количество ИИИ, шт	12
Экспозиция, сут	6,6
Мощность дозы излучения, Гр/час	0,3
Поглощённые дозы, Гр:	
- роговица	3,7
- конъюнктива	2,7
- хрусталик	6,9
- цилиарное тело	4,2
- внутренняя поверхность прилежащей костной стенки	9,0
- зрительный нерв	1,8
- наружная прямая мышца	2,0
- центральная зона глазного дна	11,5
- прилежащий к орбите отдел головного мозга	1,8
- хрусталик второго глаза	0,1

Учитывая послеоперационные особенности костной стенки орбиты пациента, экспериментальный этап на модели орбиты человека не проводили.

Несмотря на проведённое комбинированное лечение опухоли орбиты у данного пациента, через 3 месяца после завершения лечения выявлены признаки рецидива опухоли. Пальпаторно между наружной стенкой орбиты и глазом определялся край плотной несмещаемой бугристой ткани. По данным КТ визуализировано образование с относительно четкими неровными границами в верхне-наружном квадранте орбиты с распространением вдоль наружной стенки в нижне-наружный квадрант, занимающее переднюю и среднюю треть орбиты (рис. 5.8А-В).

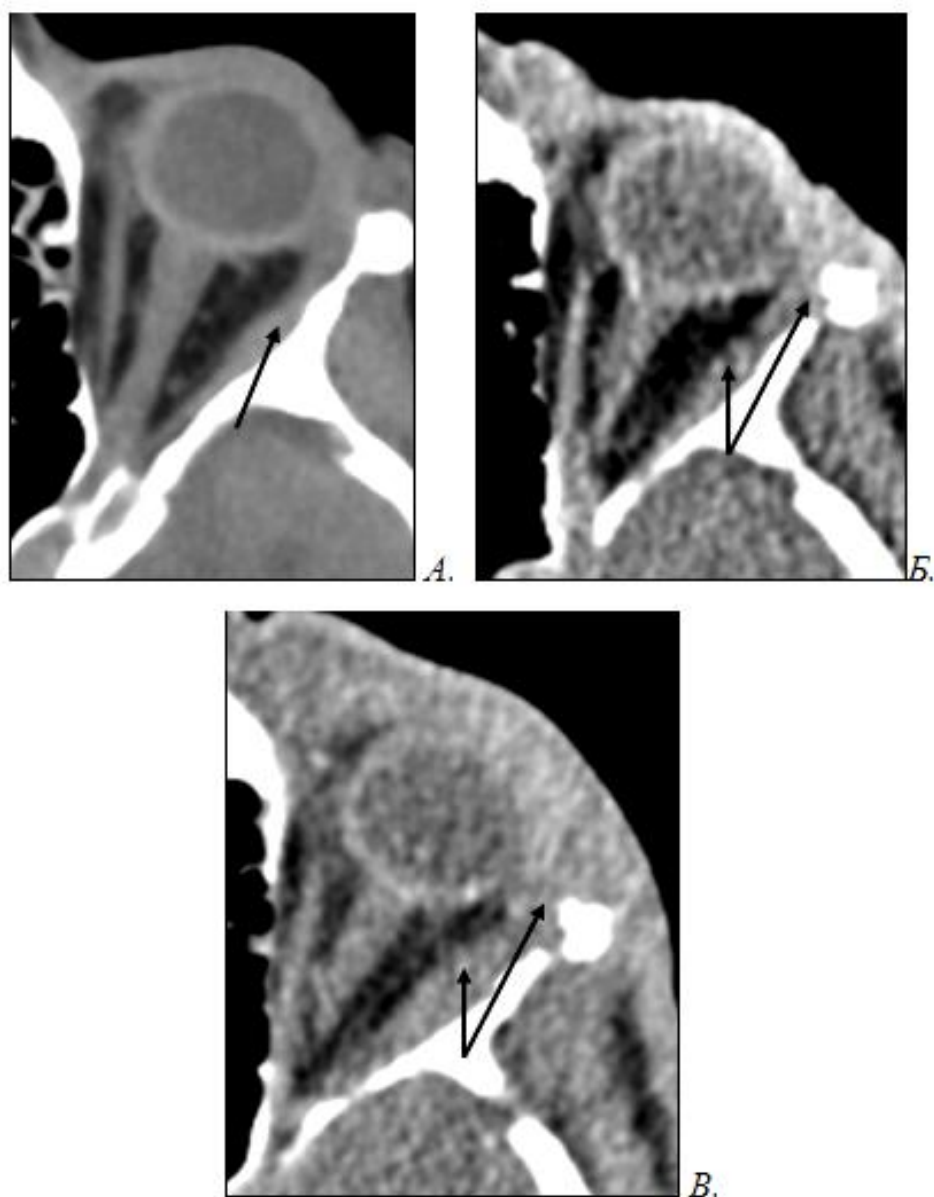


Рис. 5.8. КТ орбит пациента С., 58 лет, после операции, динамика развития рецидива опухоли: А - через 1 мес.; Б - через 4 мес.; В - через 5 мес.

Проведено планирование контактного облучения с ^{125}I рецидивной опухоли орбиты. СТВ определяли, отступя 3 мм от границы визуализируемого на КТ объёмного образования с захватом костной стенки (рис. 5.9).

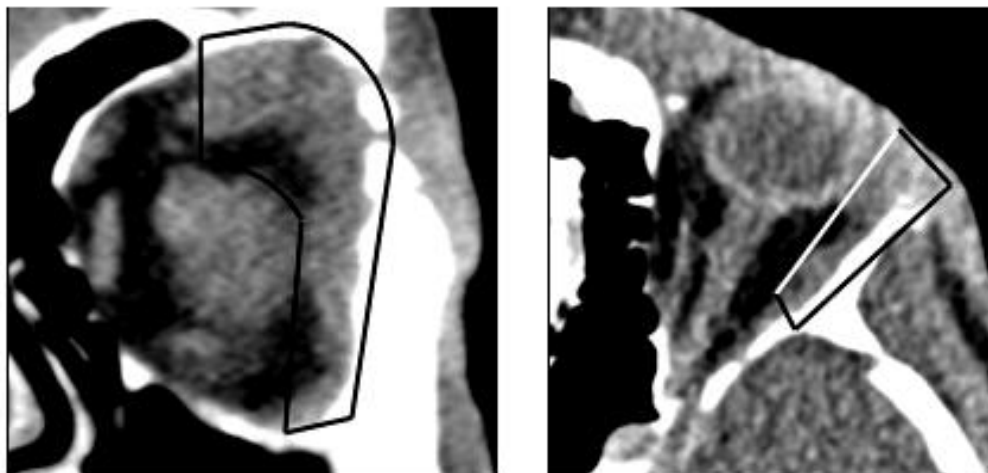


Рис. 5.9. КТ орбит пациента С., 58 лет. Границы облучаемого объёма орбиты

Учитывая рецидивный характер образования, тумороцидную дозу увеличили до 60 Гр. Для покрытия целевого объёма тканей орбиты составили схему расположения источников: 5 рядов, из которых верхние 3 содержат по 3 ИИИ, два нижних – по 2 ИИИ; относительно друг друга ряды расположены параллельно по форме дуги вдоль наружной стенки орбиты (рис. 5.10А).

Планирование проводили с источниками активностью 3,0-7,0 мКи. Экспозиция при крайних значениях активности источников составляла от 4,6 до 11,2 суток. Мощность дозы при крайних значениях колебалась от 0,2 Гр/час до 0,5 Гр/час. Для эксперимента выбрана активность источников в 6,0 мКи.

Распределение изодозных кривых для данного случая представлено на рис. 5.10Б, продемонстрирована прецизионность формирования дозного поля по форме облучаемого объёма орбиты.

Объёмное распределение доз в структурах орбиты и глаза приведено на рис. 5.10В – наибольшему воздействию излучения подвергаются структуры, находящиеся в непосредственной близости с зоной облучения (костная стенка, наружная прямая мышца, макулярная зона, хрусталик).

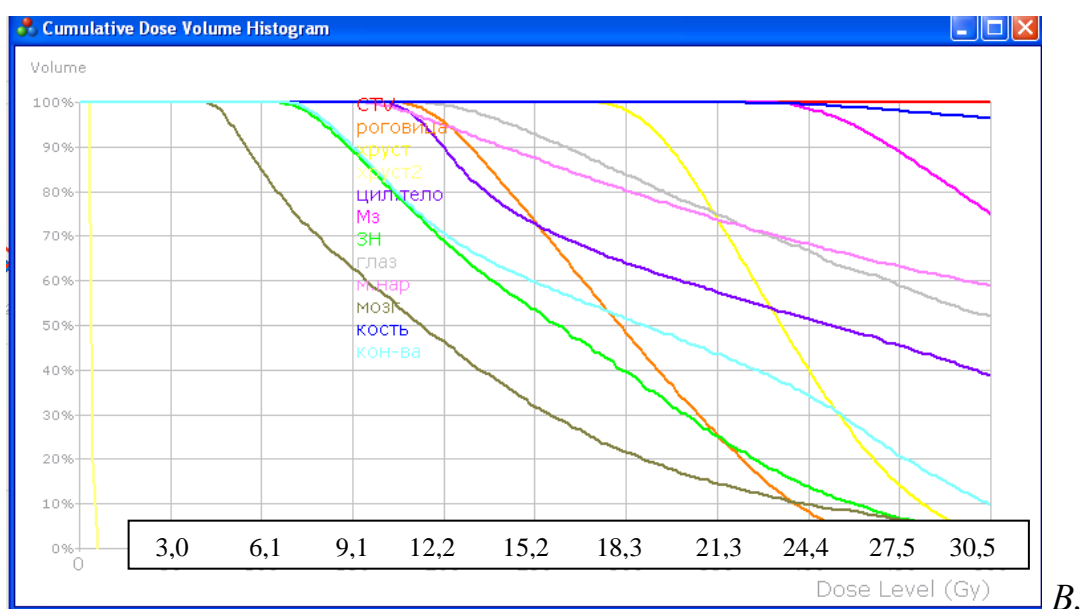
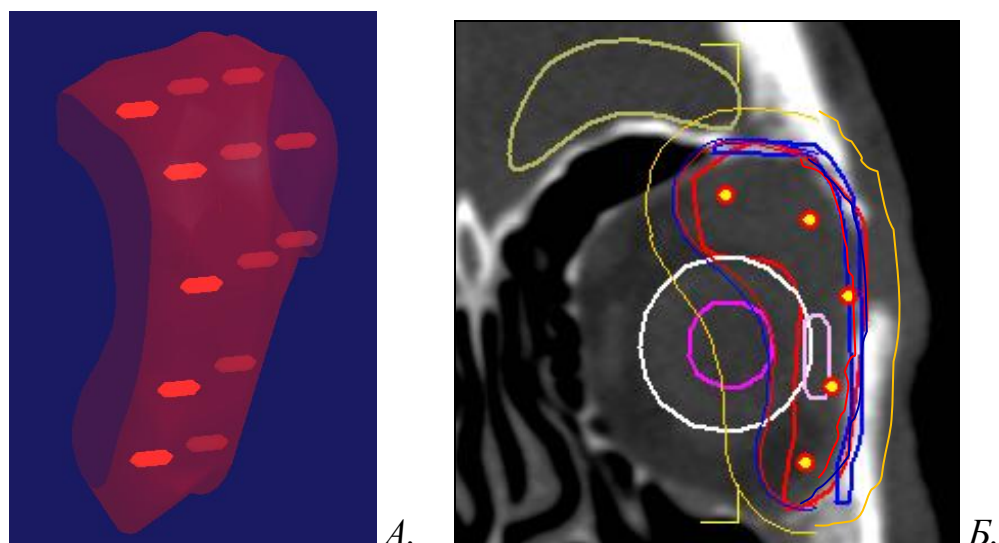


Рис. 5.10. Моделирование БТ рецидива опухоли слёзной железы у пациента С., 58 лет. Этап препланирования: *А* - пространственное расположение ИИИ в облучаемом объёме орбиты (программная 3D-реконструкция схемы); *Б* - распределение изодозных кривых; *В* - гистограмма доза-объём

Параметры БТ для данного случая представлены в табл. 5.3. Учитывая больший объём облучения орбиты, чем в предыдущих примерах, возрастает нагрузка на критические структуры глаза и орбиты. Проведённое планирование

облучения и расчёт поглощённых доз указывают на необходимость использования защиты для глаза.

Таблица 5.3

Результаты препланирования БТ
рецидива опухоли слёзной железы у пациента С. 58 лет

Параметры облучения	Значения параметров облучения
Облучаемый объём , см ³	8,2
Тумороцидная доза, Гр	60
Активность ИИИ, мКи (МБк)	6,0 (222,0)
Количество ИИИ, шт	13
Экспозиция, сут	5,4
Мощность дозы излучения, Гр/час	0,4
Поглощённые дозы, Гр:	
- роговица	10,6
- конъюнктивы	6,7
- хрусталик	17,2
- цилиарное тело	10,2
- внутренняя поверхность прилежащей костной стенки	20,4
- зрительный нерв	6,6
- наружная прямая мышца	9,3
- центральная зона глазного дна	23,0
- прилежащий к орбите отдел головного мозга	4,2
- хрусталик второго глаза	0,3

5.2. Моделирование брахитерапии при базально-клеточном раке век с инвазией в орбиту

У пациента С., 64 лет, по данным клинического осмотра и КТ орбит выявлено образование кожи в области медиального угла глаза без чётких границ с распространением в передний отдел орбиты до уровня экватора глаза (рис. 5.11А). Клинический диагноз базально-клеточной карциномы подтвержден результатами инцизионной биопсии. Учитывая локализацию и распространенность опухоли, проведение радикального хирургического лечения с удовлетворительными косметическими и функциональными результатами является невозможным. Пациент направлен на ДЛТ.

Для данного случая провели планирование интратуморальной БТ с ^{125}I (как возможной альтернативы наружному облучению). Учитывая наличие объёмного компонента опухоли за пределами орбиты (в области век), для лучшего определения границ процесса предпочтительным явилось выполнение КТ орбит пациента в аксиальной проекции. Определение планируемого объёма облучения орбиты (РТV) проводили следующим образом: наружная граница проходила по наружной стенке глаза, внутренняя - по медиальной костной стенке орбиты, передняя - по краю визуализируемой опухоли, а верхняя, задняя и нижняя – отступив 2-3 мм от видимых границ опухоли (рис. 5.11Б).

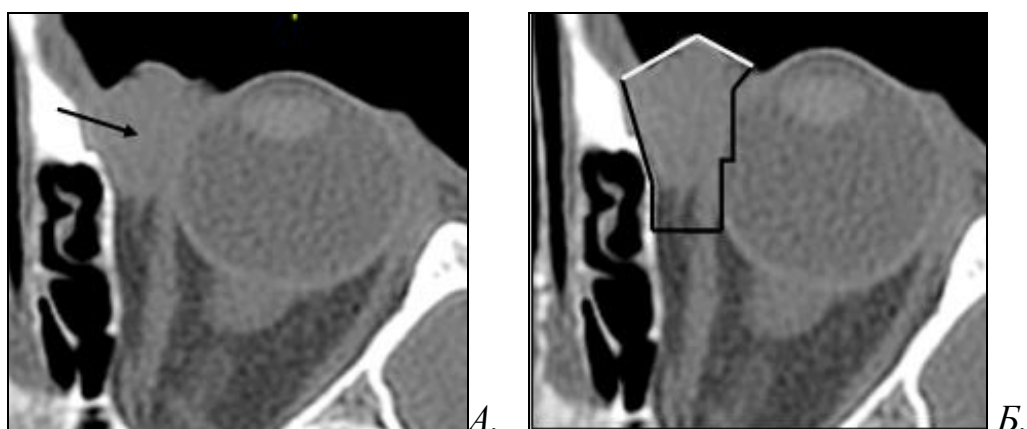


Рис. 5.11. А - КТ орбиты пациента С., 64 лет, с базально- клеточным раком в области медиального угла глаза с инвазией в орбиту (указано стрелкой), Б – границы облучаемого объёма

Для подведения к опухоли тумороцидной дозы в 60 Гр методом последовательного подбора параметров облучения разработали пространственную схему положения макетов ИИИ в орбите: использовали 7 источников, которые располагали в опухоли в 4-х горизонтальных рядах параллельно медиальной стенке орбиты, в каждом ряду было по 2 ИИИ, в 4-м (верхнем) ряду был 1 ИИИ, расстояние между рядами 2 мм, источники в носителях расположены друг за другом (рис. 5.13А).

Для определения оптимальных значений активностей источников, расчёты проводили с ИИИ активностью от 3,0 до 7,5 мКи. Расчётное время нахождения источников в орбите для набора тумороцидной дозы составляло от 3,4 до 8,8 суток. Мощность дозы при этом колебалась в пределах 0,3-0,5 Гр/час. На основании данных планирования для эксперимента выбрана активность источников в 3,5 мКи. При создании модели орбиты человека макеты структур смещали немного кнаружи, чтобы отразить особенности положения глаза у пациента. Далее проводили установку носителей с макетами ИИИ по разработанной схеме в модель орбиты человека (рис. 5.12).



Рис. 5.12. Модель орбиты человека с установленными макетами структур и носителями ИИИ (указаны стрелками)

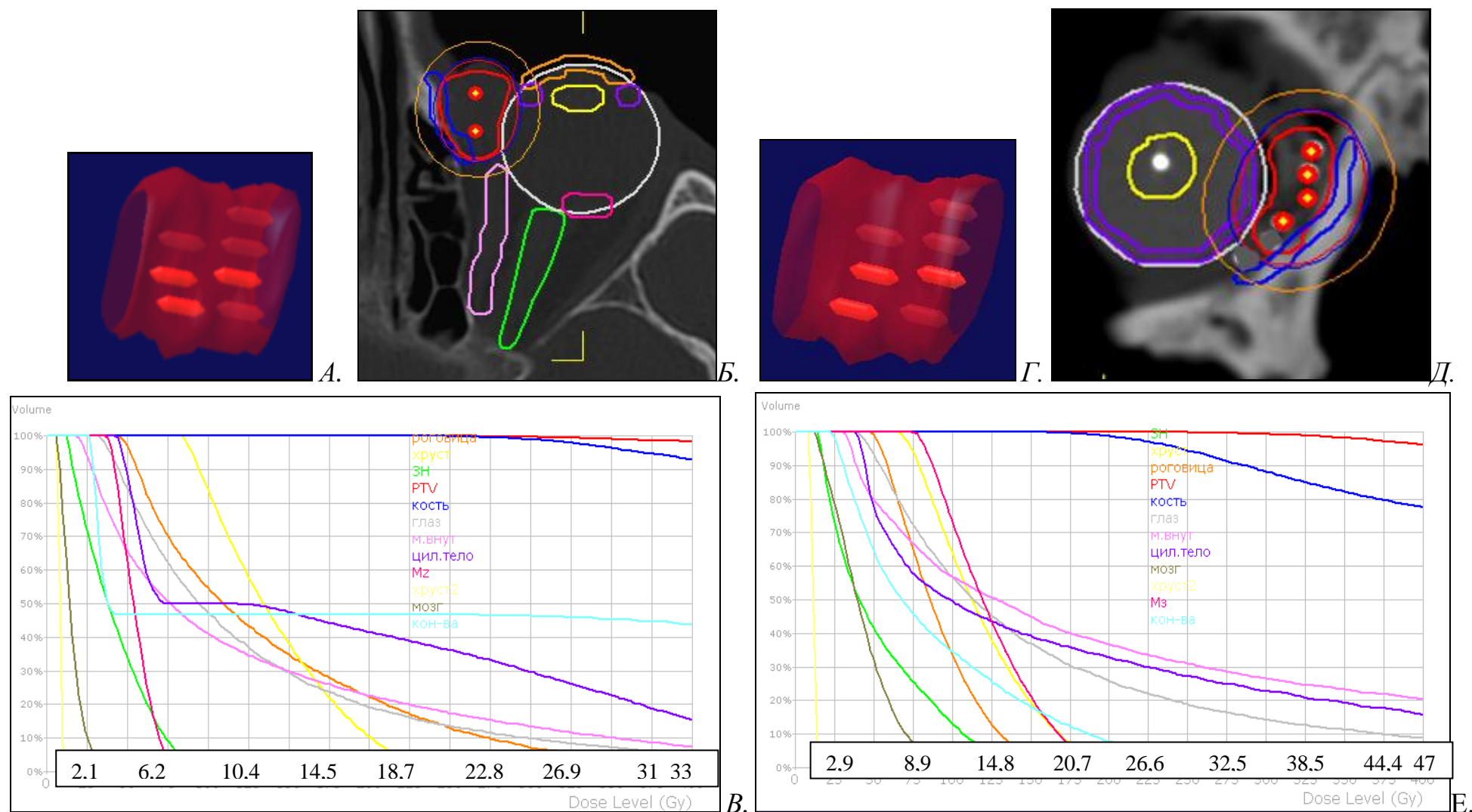


Рис. 5.13. Моделирование БТ БКР век и орбиты у пациента С. 64 лет. На этапах пре- и постпланирования соответственно: *А, Г* - пространственное расположение ИИИ в облучаемом объеме орбиты (программная 3D-реконструкция схемы); *Б, Д* - распределение изодозных кривых; *В, Е* - гистограмма доза-объем

Результаты препланирования и постпланирования БТ
орбиты по поводу инвазии БКР у пациента С. 64 лет

Параметры облучения	Значения параметров облучения	
	Препланирование	Постпланирование
Облучаемый объём, см ³	1,9	1,85
ОД, Гр	60	60
Активность ИИИ, мКи (МБк)	3,5 (277,5)	3,5 (277,5)
Количество ИИИ, шт	7	7
Время экспозиции, сут	7,5	10,8
Мощность дозы излучения, Гр/час	0,3	0,2
Поглощённые дозы, Гр:		
- роговица	3,5	5,6
- конъюнктива	2,1	2,6
- хрусталик	7,0	7,7
- цилиарное тело	3,6	4,4
- прилежащая поверхность медиальной стенки орбиты	19,1	18,4
- зрительный нерв	1,0	1,7
- медиальная прямая мышца	1,5	3,6
- центральная зона глазного дна	3,1	8,9
- прилежащий к орбите отдел головного мозга	0,5	1,4
- хрусталик второго глаза	0,5	1,0

При сравнении полученной при моделировании пространственной схемы размещения источников с разработанной на предыдущем этапе отмечено практически точное совпадение геометрии (рис. 5.13Г). На рис. 5.13Б

представлено распределение изодоз на этапе препланирования - продемонстрировано практически идеальное совпадение формы и размера целевого объёма облучения и 100% изодозы. На этапе постпланирования 100% изодоза находится на расстоянии от границ облучаемого объёма на 1-5мм (рис. 5.13Д).

На рис. 5.13В и 5.13Е приведены ГДО для этапа пре- и постпланирования соответственно. Как и на этапе препланирования при моделировании отмечается более благоприятное распределение дозы в объёме зрительного нерва, хрусталика и центральной зоны глазного дна. Наибольшему облучению подвергается медиальная костная стенка орбиты.

В табл. 5.4 представлены параметры БТ и поглощённые дозы для данного случая на этапах пре- и постпланирования. Приведённые данные демонстрируют имеющееся расхождение с планом по некоторым параметрам. В частности, в эксперименте отмечена разница в поглощённых дозах на структуры глаза и орбиты в сторону их увеличения от 0,5 до 5,5 Гр. Кроме того, для набора тумороцидной дозы в эксперименте потребовалось на 3 суток больше, чем планировалось. Выявленное отклонение от плана можно объяснить погрешностями в расположении макетов структур орбиты относительно носителей с ИИИ.

5.3. Моделирование брахитерапии при лимфоме орбиты

Пациент К., 64 года, обратился с жалобами на изменение положения правого глаза в орбите, наличие образования под верхним веком ОД. На КТ орбит выявлено объёмное новообразование в наружном отделе орбиты, преимущественно в области слёзной железы с распространением к вершине орбиты вдоль наружной стенки (рис. 5.14А). На основании клинической картины заболевания диагностирована лимфома орбиты. В результате гистологического исследования материала инцизионной биопсии подтверждена злокачественная MALT-лимфома. Проведённое общее обследование пациента

экстраорбитальных очагов опухоли не выявило. Учитывая солитарность очага в орбите и высокую радиочувствительность опухоли, пациенту рекомендовано проведение ЛТ на область правой орбиты.

Провели планирование БТ с ^{125}I для пациента К. как возможной альтернативы дистанционному облучению орбиты. Планируемый объем облучения орбиты включал весь визуализируемый объем опухоли с захватом окружающих мягких тканей на 2 мм. Наружная и верхняя границы совпадали с костным краем орбиты (рис. 5.14Б).

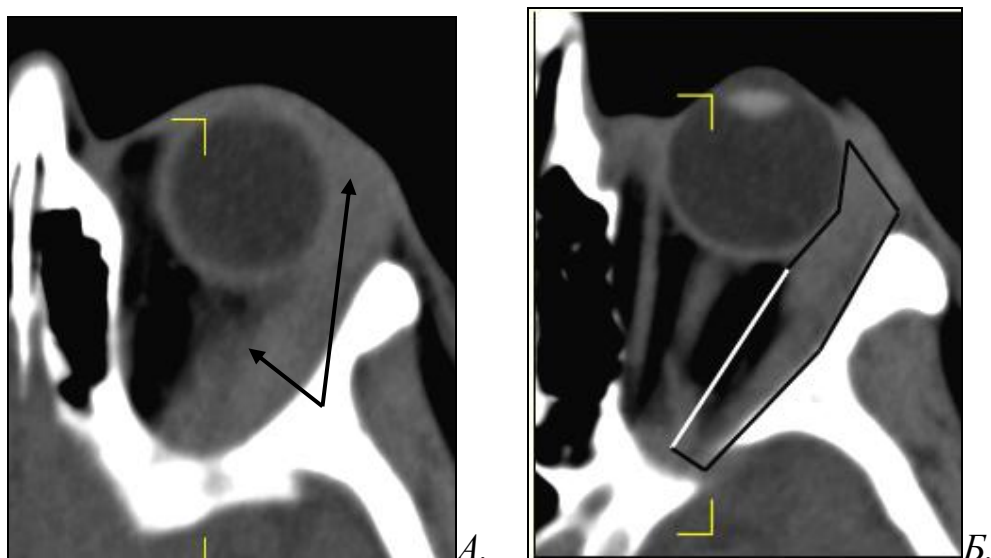


Рис. 5.14. КТ орбит пациента К., 64 лет (аксиальная проекция): А – опухоль орбиты (обозначена стрелкой); Б - границы облучаемого объема орбиты

Учитывая форму целевого объема, для равномерного облучения опухоли была составлена виртуальная пространственная схема расположения ИИИ в орбите: 16 источников расположены в 4 параллельных ряда, в каждом из которых по 4 источника (рис 5.16А).

Для определения предпочтительной активности источников планирование осуществляли с источниками активностью от 2,0 до 4,0 мКи. Необходимое время нахождения ИИИ в орбите для набора тумороцидной дозы в облучаемом объеме орбиты составило от 4,5 до 9,4 суток. Мощность дозы при этом колебалась в пределах 0,2-0,3 Гр/час. На основании сравнения планов по

данным ГДО и временному фактору лечения для моделирования выбран вариант активности источников в 3,0 мКи.

Для моделирования БТ с ^{125}I для данного клинического случая создали модель орбиты, учитывая особенности положения глаза в орбите пациента. В стандартную модель орбиты человека по разработанной схеме были установлены 4 трубчатых носителях, содержащих по 4 макета радиоактивного источника (рис. 5.15А).

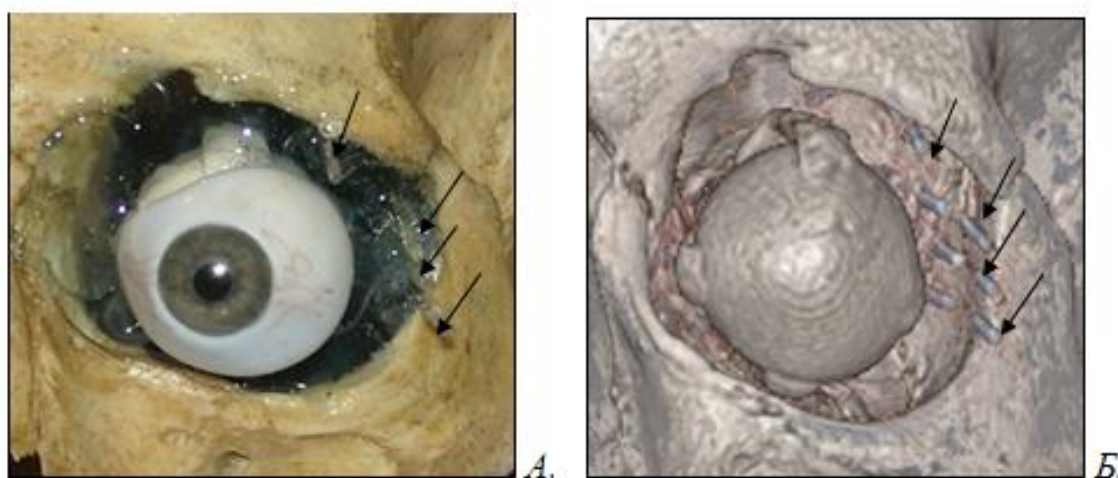


Рис. 5.15. А - модель орбиты человека с установленными макетами структур и носителями ИИИ (указаны стрелками), Б - реконструкция КТ-изображения модели орбиты человека

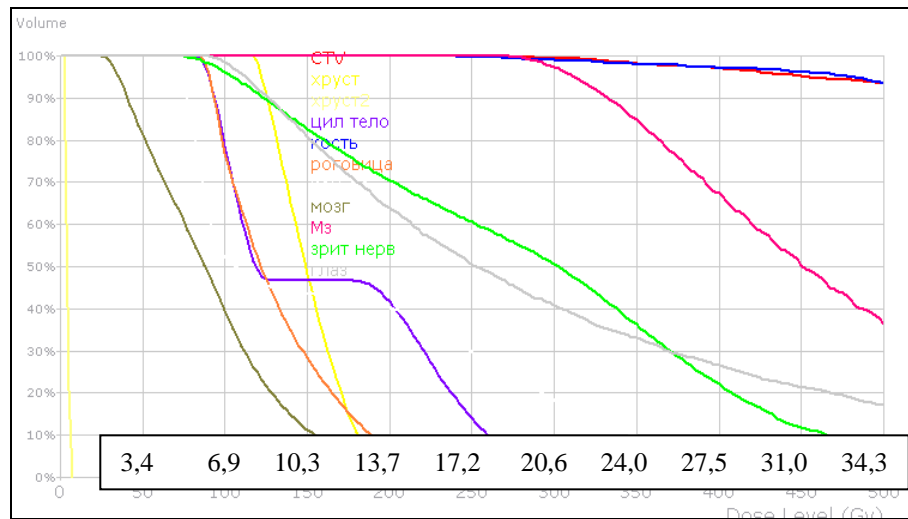
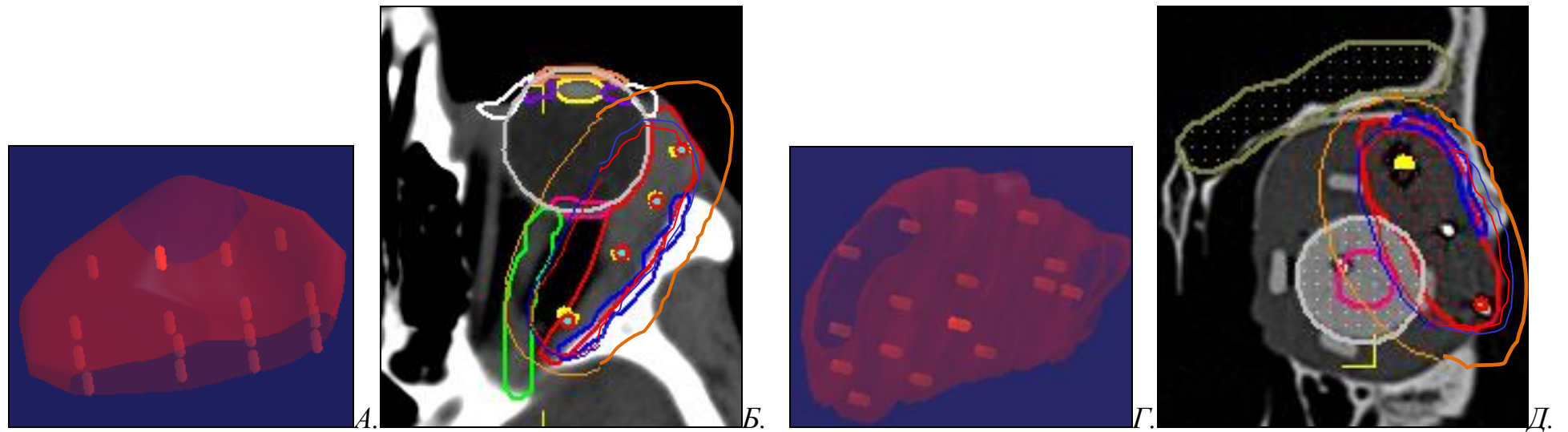
Далее была выполнена КТ модели черепа человека (рис. 5.15Б). Полученные изображения импортированы в компьютерную программу для планирования БТ. Пространственное расположение макетов источников в эксперименте, полученное с помощью компьютерной реконструкции, представлено на рис. 5.16Г. Сравнение пространственной схемы расположения ИИИ в облучаемом объёме орбиты выявляет некоторое смещение источников, расположенных у вершины орбиты, вследствие чего вероятно повышение нагрузки на зрительный нерв.

Распределение изодоз для данного случая на этапе препланирования представлено на рис. 5.16Б. При моделировании получено соответствие 100% изодозы форме целевого объёма облучения орбиты (рис. 5.16Д).

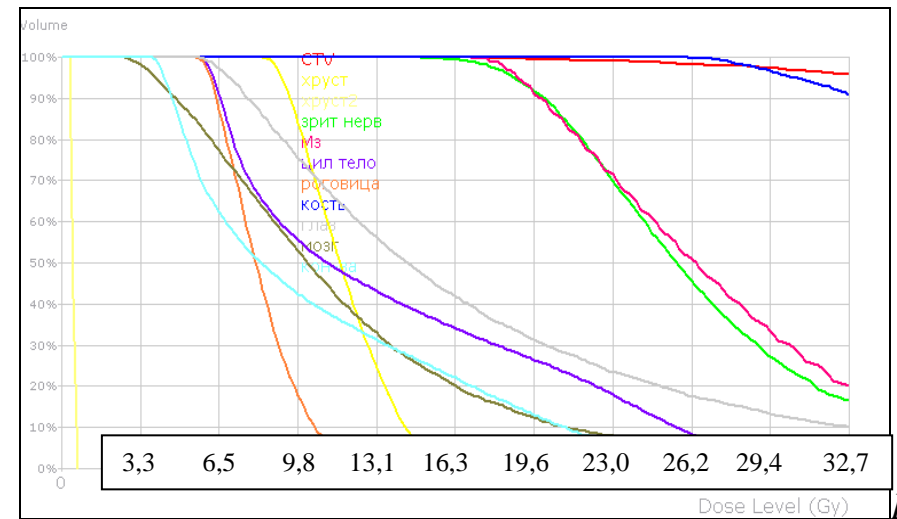
Полученное распределение доз в объёмах критических структур представлено на рис. 5.16В и 5.16Е. Наиболее благоприятное распределение дозы получено в объёме хрусталика и роговицы, наибольшему облучению подвергается наружная стенка орбиты.

Параметры контактного облучения орбиты и поглощённые дозы на критических структурах глаза и орбиты для данного случая приведены в табл. 5.7.

Несмотря на некоторое расхождение с планом в расположении ИИИ, разработанная схема БТ осуществима на практике с распределением аналогичных дозных нагрузок на критические структуры глаза и орбиты.



В.



Е.

Рис. 5.16. Моделирование БТ по поводу лимфомы орбиты для пациента К. 64 лет. На этапах пре- и постпланирования соответственно: *А, Г* - пространственное расположение ИИИ в облучаемом объеме орбиты (программная 3D-реконструкция схемы); *Б, Д* - распределение изодозных кривых; *В, Е* - гистограмма доза-объем

Результаты планирования БТ по поводу
лимфомы орбиты для пациента К. 64 лет

Параметры облучения	Значения параметров облучения	
	Препланирование	Постпланирование
Облучаемый объём (CTV) , см ³	8,6	8,5
Тумороцидная доза, Гр	40	40
Активность ИИИ, мКи (МБк)	3,0 (111,0)	3,0 (111,0)
Количество ИИИ, шт	16	16
Экспозиция, сут	6,1	5,8
Мощность дозы излучения, Гр/час	0,3	0,3
Поглощённые дозы, Гр:		
- роговица	5,8	5,6
- конъюнктива	4,5	3,7
- хрусталик	8,0	8,4
- цилиарное тело	5,6	5,7
- внутренняя поверхность прилежащей костной стенки	14,7	25,6
- зрительный нерв	4,9	13,9
- центральная зона глазного дна	18,2	17,1
- прилежащий к орбите отдел головной мозг	1,7	2,6
- хрусталик второго глаза	0,2	0,4

5.4. Моделирование брахитерапии при ретинобластоме с экстраокулярным распространением в орбиту

Под наблюдением находился пациент И. 2,5 лет с диагнозом двусторонней ретинобластомы, по поводу чего в различное время получал как системное, так и локальное лечение. При плановом обследовании по данным КТ орбит выявлено утолщение зрительного нерва в области выхода его из глазного яблока (рис. 5.17А). При динамическом наблюдении отмечено увеличение размеров интересующей области. Учитывая значительные размеры внутриглазной опухоли с признаками активности, слабый ответ на проводимое лечение, а также локализацию очага вблизи диска зрительного нерва и признаки экстраокулярного распространения ретинобластомы, проведена энуклеация OS. Гистологически подтверждено распространение опухоли в орбиту – выявлены микропризнаки инвазии опухоли в зрительный нерв до линии его отсечения. Пациенту рекомендовано проведение наружного облучения анофтальмической орбиты.

Как возможной альтернативы дистанционному облучению в схеме комбинированного лечения для пациента И. проведено планирование БТ с ^{125}I . Для этого через 3 недели после операции выполнено КТ орбит ребенка. Учитывая относительно ограниченную распространенность опухоли и высокую чувствительность развивающейся костной стенки к ионизирующему излучению, планировали провести субтотальное облучение орбиты – СТВ включал мягкотканное содержимое орбиты, отступя 1-2 мм от костных стенок и вершины орбиты и 5 мм от кожи век (рис. 5.17Б). Для моделирования данного случая была составлена геометрическая схема расположения ИИИ в орбите: источники располагали рядами по 3 источника в каждом, ряды располагали в меридианах 12, 2, 4, 6, 8, 10 часов и в центре орбиты по направлению к вершине орбиты (рис 5.18А).

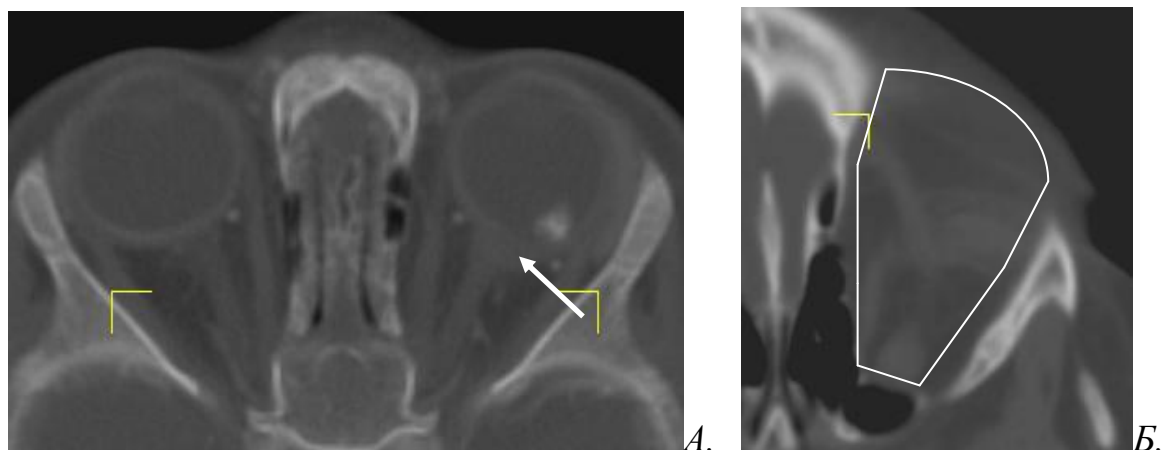


Рис. 5.17. *А* - КТ орбит пациента И., 2,5 года. Признаки экстраокулярного распространения ретинобластомы (указано стрелкой); *Б* - КТ орбит пациента И. 2,5 лет после операции. Границы облучаемого объёма орбиты

Для определения предпочтительной активности источников планирование осуществляли с источниками активностью от 2,0 до 4,0 мКи. Длительность лечения при этом могла составить 3,3-6,7 суток, а мощность - 0,2-0,4 Гр/час. На основании сравнительных данных ГДО и экспозиции для дальнейших расчётов в эксперименте выбран вариант активности источников в 3,5 мКи.

Параметры контактного облучения орбиты для данного случая представлены в табл. 5.6.

Характерное дозное распределение и ГДО представлены на рис. 5.22Б и 5.22В. По полученным данным распределения изодоз выявлено, что 100% изодоза не распространяется за пределы костной орбиты.

На приведённой ГДО для данного случая продемонстрировано, что наибольшему облучению подвергаются глазодвигательные мышцы и слизистая оболочка, костные стенки в меньшей степени подвергаются воздействию ионизирующего излучения. При этом хрусталик единственного глаза находится практически вне зоны облучения.

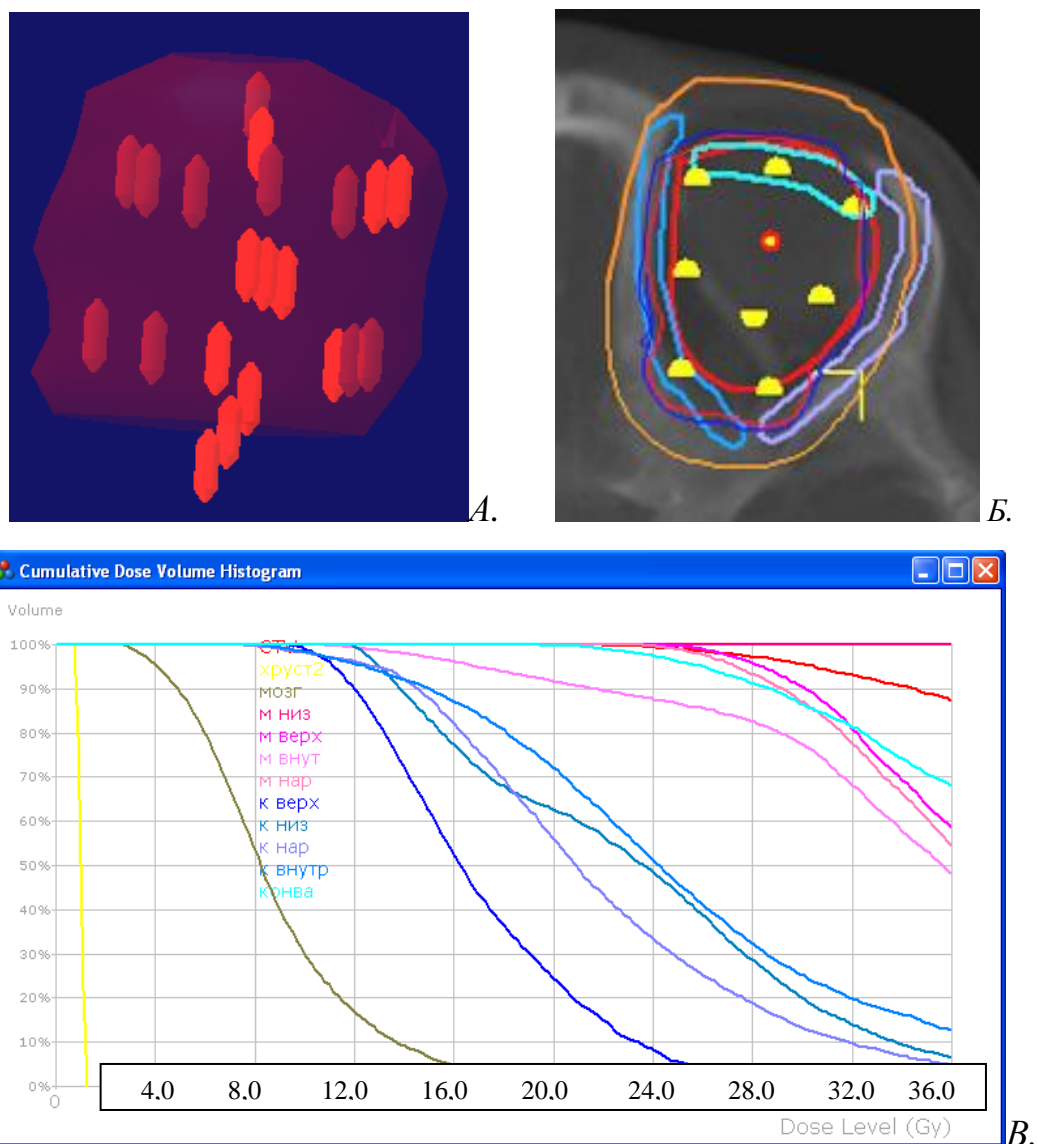


Рис. 5.18. Моделирование БТ по поводу распространения ретинобластомы в орбиту у пациента И., 2,5 лет. *А* - схема расположения ИИИ в облучаемом объеме орбиты на этапе препланирования (программная 3D-реконструкция); *Б* - распределение изодозных кривых на этапе препланирования; *В* - гистограмма доза-объем на этапе препланирования

Учитывая анатомические особенности детской орбиты и отсутствие адекватной модели орбиты, экспериментальное воспроизведение составленной схемы контактного облучения не проводили.

Результаты планирования БТ по поводу распространения
ретинобластомы в орбиту у пациента И., 2,5 лет

Параметры облучения	Значения параметров облучения
Облучаемый объём (CTV), см ³	10,0
Тумороцидная доза, Гр	35
Активность ИИИ, мКи (МБк)	3,5 (129,5)
Количество ИИИ, шт	21
Экспозиция, сут	3,5
Мощность дозы излучения, Гр/час	0,4
Поглощённые дозы, Гр:	
- конъюнктивы культи орбиты	19,0
- костные стенки:	
-- наружная	7,2
-- нижняя	11,7
-- верхняя	9,2
-- внутренняя	7,7
- прямые мышцы:	
-- нижняя	48,0
-- наружная	23,3
-- внутренняя	10,1
-- верхняя	24,0
- прилежащий к орбите отдел головного мозга	2,6
- хрусталик второго глаза	0,8

5.5. Моделирование брахитерапии при увеальной меланоме с экстраокулярным распространением в орбиту

Моделирование проводили для двух частных случаев меланомы сосудистой оболочки глаза с экстрабульбарным распространением, при которых показано проведение облучения орбиты с превентивной целью развития рецидива в орбите: при относительной отграниченности опухоли и обширного поражения орбиты.

1. Пациентке Г., 46-ти лет, с предварительным клиническим диагнозом: OS - меланома сосудистой оболочки T₃N₀M₀ - проведена энуклеация. Интраоперационно на поверхности глазного яблока в верхне-внутреннем квадранте в 3 мм от зрительного нерва визуализирован пигментированный очаг размером 5x5 мм без макроскопических признаков повреждения псевдокапсулы (рис. 5.19). При патогистологическом исследовании выявлена веретенчатая меланома сосудистой оболочки с образованием узла на поверхности склеры. Учитывая повышенный риск развития рецидива опухоли в орбите, пациентка направлена на ДЛТ.

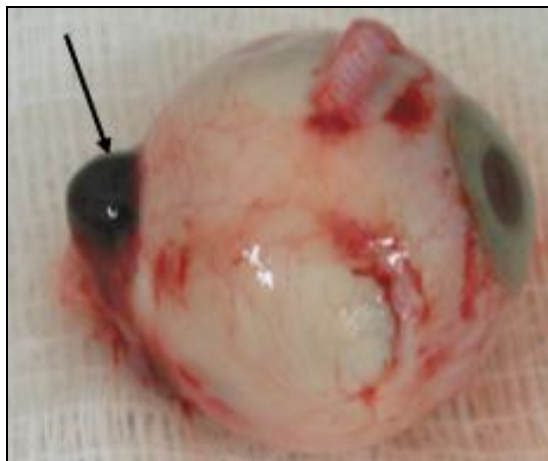


Рис. 5.19. Удалённое глазное яблоко пациентки Г., 46 лет. Макроскопические признаки экстраокулярного роста меланомы хориоидеи (указано стрелкой)

В качестве возможной альтернативы наружному облучению орбиты для данной пациентки проведено планирование БТ с ^{125}I . Для этого выполнили КТ орбит после хирургического лечения.

Учитывая относительно ограниченное распространение опухоли в орбите, в качестве носителя макетов ИИИ предполагали использовать устройство для облучения анофтальмической орбиты (см. рис. 2.4Б). Поэтому схема расположения источников была известна (рис. 5.21А). В связи с отсутствием признаков повреждения опухолевого узла, планировали провести облучение орбиты на глубину 5 мм от поверхности носителя.

Для определения оптимальных значений активностей источников, проводили дозиметрические компьютерные расчёты с источниками активностью от 3,0 до 8,0 мКи. При этом расчётное время нахождения источников в орбите для набора тумороцидной дозы при крайних вариантах активностей составляло от 3,2 до 9,0 суток. Мощность дозы излучения колебалась от 0,3 до 0,8 Гр/час.

В результате планирования было выявлено, что дозные нагрузки на критические структуры орбиты при использовании источников указанных активностей практически одинаковы. При планировании было отмечено, что использование источников меньшей активности приводит к увеличению длительности лечения, однако позволяет точнее сформировать дозное поле необходимой конфигурации, а смещение таких источников приводит к меньшим разбросам значений изодозных кривых, что особенно важно, учитывая относительно небольшие размеры орбиты. Анализ ГДО показал, что при работе с источниками меньшей активности происходит более быстрое падение дозы в объёме критических структур при максимальной дозе в облучаемом объёме и наоборот.

Учитывая выявленные закономерности, для модельного эксперимента был выбран средний вариант активности источников в 5,0 мКи.

Далее сферический носитель разместили в модели орбиты человека таким образом, чтобы его поверхность с фиксированными макетами ИИИ была обращена в сторону локализации эписклерального узла, то есть к вершине орбиты (рис. 5.20).



Рис. 5.20. Модель орбиты человека с установленным сферическим носителем и макетами ИИИ

Затем для осуществления постпланирования выполнили КТ модели орбиты. Полученную последовательность изображений импортировали в компьютерную программу для планирования БТ с ^{125}I . Расположение макетов ИИИ на поверхности носителя, установленного в модель орбиты, представлено на рис. 5.21Г. Сравнивая результаты планирования БТ для данного случая на этапах пре- и постимплантации, приходим к выводу, что распределение изодоз практически идентичны. При этом, как показано на рис. 5.21Б и 5.21Д, 100% изодоза с высокой точностью повторяет форму и размер облучаемого объема орбиты, отступая от его границ максимум на 4-5 мм.

При сравнении данных о распределении дозы облучения в объемах критических структур глаза и орбиты (ГДО), представленных на рис. 5.21В и 5.21Е, выявлено, что в результате моделирования удалось получить близкие к планируемым значения.

Параметры БТ и дозные нагрузки на критические структуры глаза и орбиты для данного случая представлены в табл. 5.7.

В результате проведения модельного эксперимента отмечено небольшое превышение значений поглощённых доз на некоторые структуры глаза и орбиты относительно планируемых величин. Наибольшему облучению, по расчётным данным, подвергается конъюнктура. Принимая во внимание то, что 1 мм силикона ослабляет излучение на 10-15 % [88], что не было учтено при программных расчётах, реальная поглощённая доза на конъюнктуру оказывается ниже. На отдаленные структуры (хрусталик второго глаза, прилежащий к орбите отдел головного мозга) ионизирующее излучение практически не распространяется.

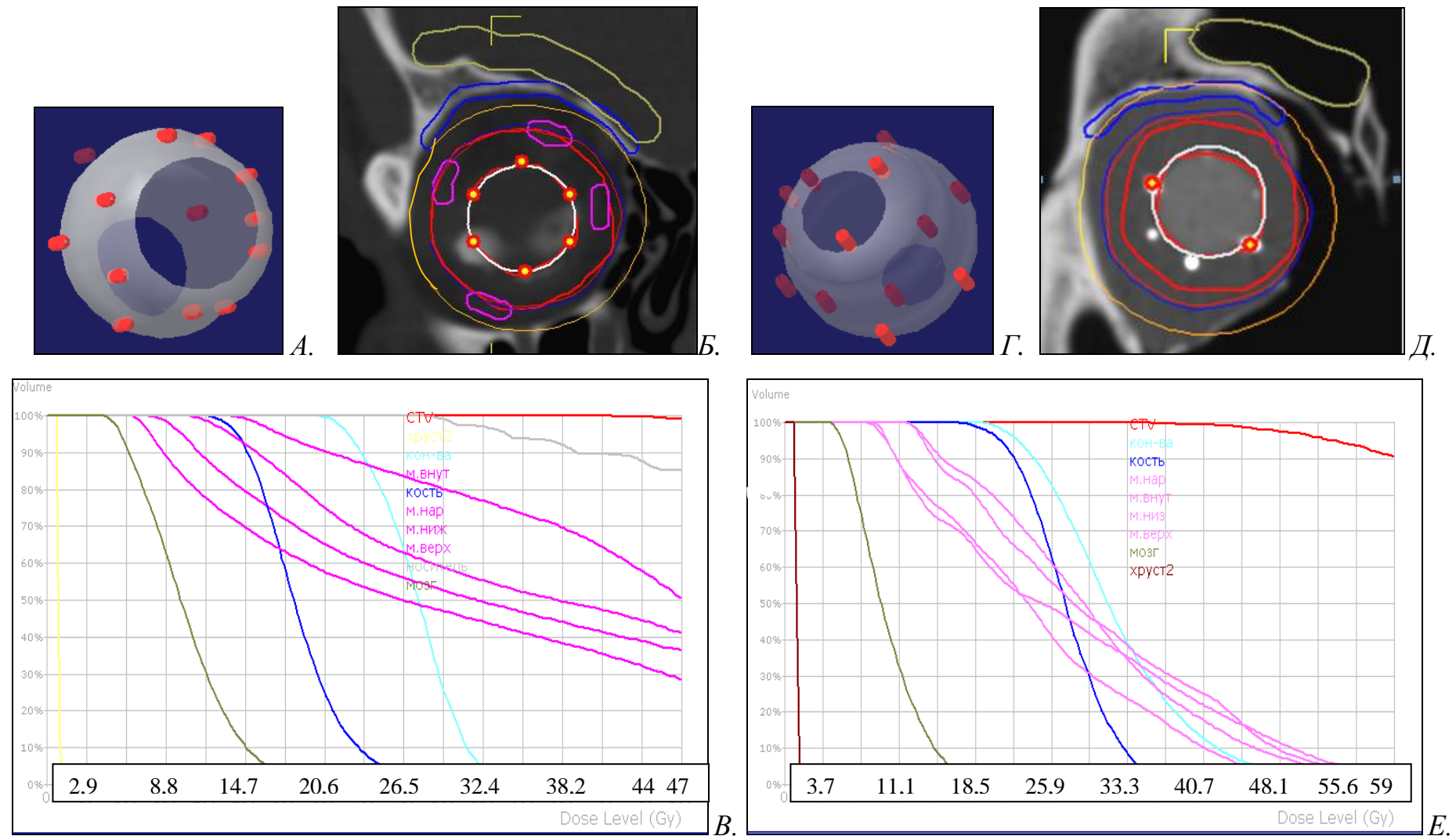


Рис. 5.21. Моделирование БТ при экстраокулярном распространении увеальной меланомы у пациентки Г., 46 лет. На этапах пре- и постпланирования соответственно: А, Г - пространственное расположение макетов ИИИ на поверхности носителя (программная 3D-реконструкция схемы); Б, Д - распределение изодозных кривых; В, Е – гистограмма доза-объем

Результаты планирования БТ при экстраокулярном распространении
уvealной меланомы у пациентки Г., 46 лет

Параметры облучения	Значения параметров облучения	
	Препланирование	Постпланирование
Облучаемый объём, см ³	5,17	5,11
Активность источника, мКи (МБк)	5,0 (185,0)	5,0 (185,0)
Количество источников	13	13
Тумороцидная доза, Гр	60	60
Время экспозиции, сут	5,2	6,6
Мощность дозы излучения, Гр/час	0,5	0,4
Поглощённые дозы, Гр.		
- внутренняя поверхность верхней костной стенки	11,8	16,1
- конъюнктивы культи орбиты	20,3	19,3
- экстраокулярные мышцы:		
-- наружная	10,2	11,5
-- нижняя	13,4	8,0
-- внутренняя	7,4	8,5
-- верхняя	6,2	11,7
- прилежащий к орбите отдел головного мозга	4,2	4,4
- хрусталик единственного глаза	0,7	0,9

2. Пациенту М. 76-и лет с клиническим диагнозом: OS - меланома сосудистой оболочки T₄N₀M₀ - планировалось проведение расширенной энуклеации. Интраоперационно подтвержден трансклеральный выход опухоли в орбиту с макроскопическими признаками нарушения целостности

псевдокапсулы и рассеянием пигмента в прилежащих мягких тканях орбиты. Проведена энуклеация OS с удалением прилежащих к опухолевому узлу блока тканей орбиты и радиокоагуляцией. Гистологически подтвержден диагноз меланомы хориоидеи глаза с выходом опухолевых клеток на поверхность глаза с образованием массивного эписклерального узла. Как альтернатива проведения экзентерации орбиты пациенту назначен курс дистанционной ЛТ на область левой орбиты.

Проведено планирование внутритканевого облучения орбиты с источниками ^{125}I для приведённого случая, для чего выполнена КТ орбит пациента после энуклеации. Учитывая высокую вероятность распространенного обсеменения орбиты опухолевыми клетками, планировали провести тотальное облучение орбиты, то есть границы облучаемого объёма совпадали с костными стенками орбиты. В качестве носителей ИИИ использовали полые гибкие трубки. Для облучения составили виртуальную схему размещения ИИИ в орбите с помощью компьютерной программы: источники располагали рядами по направлению к вершине орбиты в меридианах 1, 3, 5, 7, 9, 11 часов и в центре, в каждом ряду было по 3-4 источника (рис. 5.22А).

Планирование осуществляли с источниками активностью 2,5 - 5,5 мКи. При этом расчётная экспозиция ИИИ в орбите составляла от 4,0 до 9,2 суток, мощность дозы излучения составляла 0,3-0,45 Гр/час. По результатам планирования для моделирования выбрана активность ИИИ 3,5 мКи.

Характерное для данного примера распределение изодоз представлено на рис. 5.22Б. На приведенной схеме показано, что 100% изодоза покрывает целевой объём и не распространяется за пределы орбиты.

На ГДО продемонстрировано, что наибольшему риску переоблучения подвергается слизистая оболочка и экстраокулярные мышцы ввиду непосредственного нахождения вблизи с ИИИ (рис. 5.22В).

Параметры БТ и поглощённые дозы на критических структурах глаза и орбиты для приведенного случая указаны в табл. 5.8. Этапы моделирования и постпланирования для данного случая не проводили ввиду значительной разницы размеров орбиты пациента и модели.

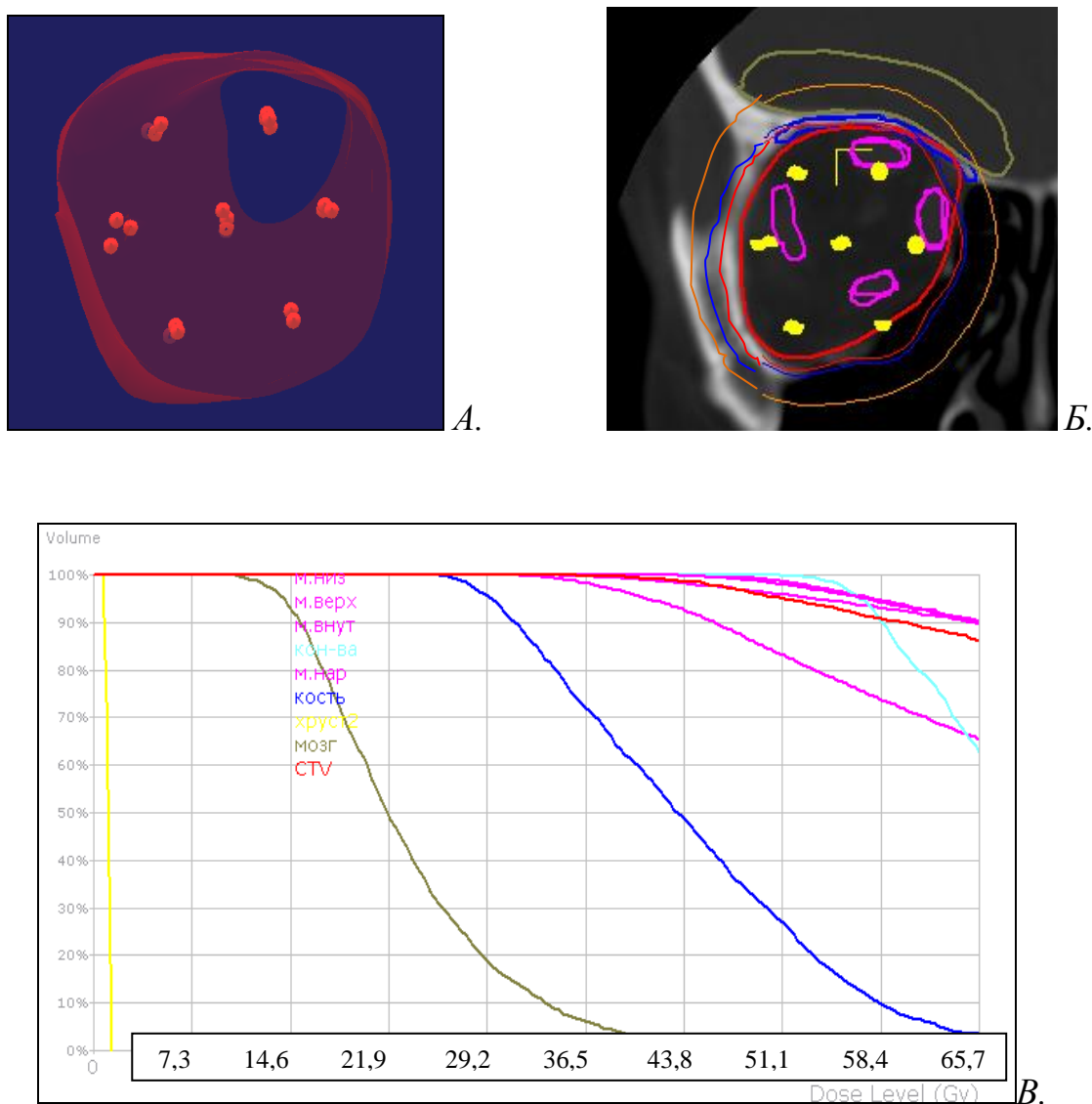


Рис. 5.22. Моделирование БТ анофтальмической орбиты по поводу распространения в орбиту увеальной меланомы у пациента М. 76 лет. Этап препланирования: *А* - пространственное расположение ИИИ в облучаемом объеме орбиты (программная 3D-реконструкция схемы); *Б* - распределение изодозных кривых; *В* - гистограмма доза-объем

Результаты планирования БТ анофтальмической орбиты по поводу распространения в орбиту увеальной меланомы у пациента М., 76 лет

Параметры облучения	Значения параметров облучения
Облучаемый объём, см ³	16,0
Активность каждого источника, мКи (МБк)	3,5 (129,5)
Количество источников	22
Тумороцидная доза, Гр	60
Время экспозиции, сут	6,5
Мощность дозы излучения, Гр/час	0,4
Поглощённые дозы, Гр	
- внутренняя поверхность верхней костной стенки орбиты	24,4
- конъюнктивы культи орбиты	50,7
- экстраокулярные мышцы:	
-- наружная	40,3
-- нижняя	45,3
-- внутренняя	30,7
-- верхняя	32,7
- прилежащий к орбите отдел головной мозг	10,0
- хрусталик единственного глаза	0,8

Предложенный способ моделирования БТ с ¹²⁵I опухолей орбиты позволяет освоить тактические подходы к планированию метода и проработать основные его этапы. Моделирование БТ проводили на примерах частных случаев рака слёзной железы, базально-клеточного рака век с

распространением в орбиту, лимфомы орбиты, а также ретинобластомы и меланомы хориоидеи стадий T₄N₀M₀.

Планирование БТ осуществляли с помощью компьютерной программы PSID. В результате эксперимента показано, что данная программа является возможным инструментом дозиметрического планирования БТ опухолей орбиты, хотя и требует некоторых расчётных дополнений. Попытки проведения планирования БТ опухолей орбиты, в частности рака слёзной железы, с помощью компьютерной программы Plaque Simulator были безуспешны - особенности программы не позволяют осуществлять планирование БТ при использовании отличных по форме от офтальмоаппликатора видов носителей ИИИ, при локализации опухоли вне слёзной железы, при сложной конфигурации целевого объёма облучения орбиты, а также рассчитать дозные нагрузки на структуры орбиты. Это позволило нам сделать вывод о нецелесообразности её применения для планирования БТ опухолей орбиты. Таким образом, полученные в результате эксперимента расчётные данные не могут быть получены ни одним другим способом.

Основой для компьютерного планирования являлись КТ-изображения орбит пациента. В результате эксперимента выделены следующие необходимые условия для качественного планирования, предъявляемые к томографическим изображениям: стандартная укладка пациента для исследования орбит, наличие серии последовательных срезов во фронтальной или аксиальной проекциях, шаг сканирования не более 2-3 мм, запись изображений в формате DICOM.

Впервые описаны подходы к определению облучаемого объёма орбиты после хирургического удаления опухоли или после инцизионной биопсии на основании данных КТ орбит. При этом облучаемый объём орбиты был равен от 1,8 до 8,7 см³, что значительно меньше формируемых полей при ДЛТ.

На примере конкретных клинических случаев определён диапазон значений активности ИИИ и их необходимое количество. В эксперименте расчёты проводили с источниками ¹²⁵I активностью от 2,0 до 7,5 мКи. Показана

возможность выбора наиболее оптимальной активности, а также взаимосвязь этого параметра с мощностью дозы излучения и экспозицией ИИИ для набора тумороцидной дозы в «очаге». Количество источников зависело от их активности, объёма облучения и вида опухоли. Показано, что наибольшее количество ИИИ требуется для облучения анофтальмической орбиты, а также при проведении интратуморального облучения. Мощность дозы излучения находилась в пределах 0,2-0,6 Гр/час.

Впервые составлены виртуальные схемы пространственного расположения ИИИ в орбите для различных вариантов локализации и видов опухолей.

В результате эксперимента впервые получены значения дозных нагрузок на основные структуры глаза и орбиты для каждого из моделируемых случаев. Величина поглощённой дозы напрямую зависит от удаленности структуры от зоны облучения, а также от её объёма: чем больше объём и удалённость структуры, тем меньшая поглощённая доза на неё приходится. Оценку степени покрытия дозой структур орбиты и глаза проводили по данным ГДО, что является показателем качества дозиметрического плана. Дозные нагрузки на основные структуры орбиты при органосохраняющем лечении были следующие: на роговицу приходилось от 3,5 до 10,5 Гр, на конъюнктиву – 2-7 Гр, на хрусталик – 7-17 Гр, на цилиарное тело- 3,5- 10 Гр, на центральную зону глазного дна – 3-23 Гр, на орбитальный отрезок зрительного нерва – 1-14 Гр, на наиболее приближенную к зоне облучения глазодвигательную мышцу – 1,5-13,5 Гр, на подлежащую облучению поверхность костной стенки орбиты – 9-29 Гр. Наши расчёты показали, что распространения излучения на смежные с орбитой структуры практически не происходит. Длительность лечения значительно сокращена по сравнению с традиционной ЛТ и составляет в среднем 6-7 суток.

Предложен фантом орбиты человека, с помощью которого было проведено моделирование хирургического этапа БТ опухоли орбиты. Для

стабильности положения макетов ИИИ в орбите и проведения необходимых манипуляций с ними (имплантация и удаление) было предложено использование полых трубчатых и сферического носителей ИИИ. В ходе эксперимента выявлена необходимость применения направителей для установки трубчатых носителей ИИИ в модель орбиты человека. Соблюдение геометрии расположения носителей с макетами источников соответственно плану осуществляли по костным ориентирам орбиты и разметке на носителях ИИИ.

Впервые на модели орбиты человека показано, что разработанные виртуальные схемы БТ осуществимы в экспериментальных условиях с достаточно высокой точностью. В большинстве случаев отмечено увеличение дозных нагрузок на структуры орбиты, что связано с погрешностями на этапе имплантации, особенностями положения макетов структур орбиты в модели и естественными различиями индивидуального строения орбиты человека и модели. Тем не менее значения поглощённых доз приближены к планируемым. Коррекцию дозиметрического плана БТ на этапе постпланирования в модельном эксперименте проводили за счет изменяемого параметра облучения - длительность нахождения ИИИ в орбите.

Таким образом, разработанные схемы БТ могут составить основу для планирования БТ в клинике. Представленный способ расчётно-экспериментального моделирования БТ опухолей орбиты с ^{125}I позволил найти решения задачам, возникающим на различных этапах проведения БТ.

Применение внутритканевого облучения орбиты источниками ^{125}I для лечения опухолей, по нашему мнению, имеет определенные возможности и показания. Как самостоятельный метод облучения БТ может быть применена в качестве прецизионного облучения малообъёмных злокачественных опухолей, характеризующихся низкой степенью злокачественности или ранних стадий высокозлокачественных образований. В случаях, когда опухоль выходит за пределы предполагаемого локального распространения и границы облучения

определить не удастся, необходимо проводить облучение более широкой области. При этом БТ может быть звеном сочетанной ЛТ, роль которой сводится к подведению максимума лучевой энергии к наиболее резистентным клонам опухолевых клеток с быстрым падением мощности дозы за пределами планируемого объёма облучения, что позволит снизить СОД, подводимую при дистанционной ЛТ. Кроме того, относительные ограничения БТ продиктованы технической возможностью проведения имплантации ИИИ в зону интереса.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Распространенность опухолей орбиты среди населения нашей страны [3,19,62] и отсутствие снижения заболеваемости [12,16,65] указывают на актуальность вопроса о выборе рациональных методов лечения. Это имеет особую значимость при выявлении злокачественных опухолей орбиты, так как в лечении данной категории больных основными проблемами до сих пор остаются сохранение жизни пациентов и функции органа зрения, эффективность выбранного подхода и достижение удовлетворительного косметического результата.

Наружное облучение имеет ведущее значение среди нехирургических методов лечения большинства злокачественных опухолей орбиты, а также некоторых доброкачественных образований и псевдоопухолевых процессов. Знание потребности в ДЛТ для лечения пациентов с опухолями орбиты имеет важное значение для правильной организации службы ЛТ. Однако конкретные данные в литературе по этому вопросу практически отсутствуют. Численные значения потребности в ЛТ приведены лишь в единственной публикации [108]. Demirci H. с соавт. наблюдали группу пациентов из 200 человек старше 60 лет. По данным авторов, ЛТ была назначена 24% пациентов в качестве первичного лечения в комбинированной схеме или как монотерапия. Однако отличием структуры опухолевой патологии орбиты у пациентов старшей возрастной группы является преобладание злокачественных процессов, преимущественного за счет вторичных и метастатических опухолей. Таким образом, найденные сведения нельзя в полной мере применить к группе пациентов с новообразованиям орбиты, неоднородной по возрастному составу.

Нами были проанализированы работы Shields J. [228], Kennedy R.E. [151], Neto H.A. [184], Henderson J.W. [133], Бровкиной А.Ф. [7], Зотовой А.С. [28] и Попова И.А. [65]. Под наблюдением авторов находились смешанные по возрастному составу группы пациентов с опухолями орбиты. Значения потребности в ЛТ были рассчитаны на основании известных подходов к

лечению различных нозологических форм опухолей. Полученные показатели колебались в широком диапазоне значений – среди пациентов с первичными новообразованиями от 24 до 39% и от 33 до 65% среди всех наблюдаемых пациентов с опухолями орбиты. Эти данные являются приблизительными и, вероятно, максимальными ввиду невозможности оценки индивидуальной потребности.

Актуальность вопроса об оценке реальных значений потребности в ЛТ при лечении опухолей орбиты определила необходимость проведения анализа собственного клинического материала. По данным нашего анализа выявлено, что в структуре первичной опухолевой патологии орбиты у наблюдаемых нами пациентов преобладали доброкачественные образования (62,7%), реже встречались злокачественные опухоли (37,3%). Все вторичные опухоли орбиты являлись злокачественными новообразованиями и составляли 32,5% случаев. Псевдоопухоли диагностированы у 15,2 % пациентов, неопухолевая патология орбиты составила 24,1% всех объёмных процессов в орбите. Оценку потребности проводили после гистологической верификации вида опухоли. Проведение ЛТ рекомендовали в качестве самостоятельного вида лечения или в комбинированной схеме. Учитывая индивидуальные показания к назначению ЛТ у наблюдаемых пациентов, подсчитано, что 28% пациентов с первичными опухолями орбиты нуждались в проведении ЛТ, а среди всех пациентов с опухолями орбиты потребность в ЛТ составила 40,3%. Наиболее часто необходимость в ЛТ возникала у пациентов с лимфомой орбиты, карциномой слёзной железы и рабдомиосаркомой, опухолями придаточного аппарата глаза стадии T₄N₀M₀, а также с экстраокулярным распространением внутриглазных опухолей.

Результаты наших исследований подтвердили роль ЛТ как одного из ведущих методов лечения тяжёлой категории больных со злокачественными опухолями орбиты.

Применение ДЛТ по традиционной методике при лечении опухолей орбитальной локализации имеет существенные недостатки. Главным из них является развитие лучевых осложнений со стороны органа зрения различной степени выраженности. Воздействие повышенных доз ионизирующего излучения на цилиарное тело приводит к развитию одного из самых грозных последствий – лучевой глаукоме, которая отличается тяжёлым течением, рефрактерностью к проводимому лечению и имеет неблагоприятный прогноз [66,149]. Наиболее распространенным среди негативных последствий облучения является формирование катаракты ввиду высокой радиочувствительности хрусталика [33,188,197]. Частой причиной необратимой слепоты является лучевое повреждение сетчатки и зрительного нерва [119,194,230]. В результате воздействия излучения на переднюю поверхность глаза развивается поражение роговицы и слизистой оболочки, что сопровождается появлением мучительных ощущений [66,132]. Неблагоприятному лучевому воздействию подвергается периокулярная область и веки, результатом чего становится развитие эритемы, отека, нарушений в пигментной системе кожного покрова, выпадение ресниц и бровей, а также локальной атрофии и рубцевания. В ряде случаев риску лучевого повреждения подвергают и смежные структуры – головной мозг и интактная орбита [144,149,230]. Наиболее опасным осложнением при проведении ДЛТ у детей является развитие индуцированных опухолей неглазной локализации [49,68,207], а также трудно поддающиеся коррекции косметические дефекты лицевого скелета [31,75].

Высокая потребность в ЛТ, недостаток оснащённости современным радиотерапевтическим оборудованием в стране и высокий риск развития негативных последствий наружного облучения указывают на необходимость развития альтернативных методов ЛТ.

Свести к минимуму осложнения дистанционной ЛТ позволяет метод контактного облучения – брахитерапия, которая получила широкое применение

во многих направлениях онкологии: при лечении опухолей головного мозга, желудочно-кишечного тракта, мягких тканей, предстательной и молочной желез, матки и других локализаций – как альтернатива дистанционной ЛТ и радикальным операциям [110,126,147,161]. В офтальмологии БТ широко применяют для лечения внутриглазных опухолей и некоторых опухолей придаточного аппарата глаза [15,54,76,79,82,181].

Клиническому применению БТ при лечении опухолей орбиты посвящено достаточно ограниченное количество работ, среди которых публикации отечественных исследователей отсутствуют. Результатом применения метода является значительное снижение частоты развития локальных рецидивов и лучевых осложнений, отсутствие риска развития вторых опухолей, возможность сохранения органа зрения и его функций. Однако имеющиеся в литературе сведения о БТ изложены недостаточно подробно и разобщенно, вследствие чего не могут составить целостное представление о методе. Экспериментальных работ, включающих исследования БТ с ^{125}I на животных или изучение отдельных этапов, выявлено не было.

Ввиду отсутствия структурированных сведений о применении метода в клинической практике и экспериментальных исследований, основная задача настоящей работы состояла в проведении экспериментальных исследований по воздействию излучения ^{125}I на здоровые структуры глаза и орбиты *in vivo* и разработке основных этапов БТ.

Экспериментальные исследования проводили с использованием закрытых гамма-источников ^{125}I IsoSeed (Eckert & Ziegler BEBIG GmbH, Germany). Выбор в пользу данного изотопа обусловлен, главным образом, его физическими особенностями, вследствие чего возможны манипуляции с источниками вручную без необходимости использования специального дорогостоящего оборудования. Однако в литературе нет сведений об используемых инструментах и устройствах при работе с ИИИ ^{125}I . В ходе проведения экспериментальных исследований нами были разработаны держатель для

радиоактивного источника ^{125}I и устройство для размещения источников ^{125}I в трубчатом носителе, которые облегчают работу с ИИИ и сокращают время манипуляций.

В качестве экспериментальной модели *in vivo* для изучения воздействия контактного излучения ИИИ ^{125}I на структуры органа зрения выбрана орбита кролика. Однако сведений о топографических особенностях строения орбит кроликов по данным КТ- или МРТ-исследований, необходимых для дозиметрического планирования внутритканевого облучения орбит источниками ^{125}I и хирургических вмешательств, в литературе не найдено. Проведённые нами томографические исследования орбит кроликов и сопоставление их с наблюдениями при хирургических манипуляциях позволили составить целостное представление о топографической анатомии орбит экспериментальных животных. Выявленные особенности орбит кроликов позволили определить наиболее подходящую локализацию имплантируемого радиоактивного комплекса в эксперименте.

При работе с ИИИ обязательным является проведение дозиметрического контроля выполняемых процедур и соблюдение норм радиационной безопасности для персонала. В литературе по БТ опухолей орбиты этот вопрос не освещён вовсе. В эксперименте *in vivo* измеренная мощность дозы на расстоянии 10 см от орбиты экспериментального животного составляла 2 мЗв/час. Данная величина сопоставима с дозой нагрузкой при однократном КТ-исследовании области головы [178]. При выполнении манипуляций с ИИИ ^{125}I были проведены измерения дозных нагрузок на хирурга. Зарегистрированные поглощённые дозы на руках и в области щитовидной железы хирурга составляли 0,96-1,14 мЗв и 0,27 мЗв соответственно. По данным литературы, при проведении БТ внутриглазных опухолей с ^{125}I (подшивание офтальмоаппликатора, время работы 30-50 мин) хирург получает дозу внешнего излучения на руки равную 5,3-7,5 мЗв, на щитовидную железу 0,02-0,03 мЗв [165]. Таким образом, дозы, полученные при БТ внутриглазных

опухолей у человека и контактном облучении орбиты кролика в эксперименте, оказались пропорциональны: в среднем суммарная активность источников в офтальмоаппликаторе составляет 64 мКи, то есть в 6-7 раз больше, чем была использована в эксперименте, при этом разница между полученными поглощёнными дозами на руки лежит в тех же пределах. Доза на щитовидную железу оказалась ниже при БТ с ^{125}I внутриглазных опухолей, что можно объяснить защитными свойствами наружной поверхности офтальмоаппликатора. Допустимые годовые нормы, установленные Международной Комиссией по Радиационной защите (ICRP) и НРБ-99, составляют 500 мЗв для рук хирурга и 300 мЗв для щитовидной железы [51,165], поэтому полученные в эксперименте дозы наружного облучения указывают на допустимость многократного проведения подобных процедур в течение года. Полученные сведения можно также применить с целью проспективной оценки доз в клинической практике с учётом большего количества источников и поправкой на длительность проводимых манипуляций. При работе с ИИИ ^{125}I величина полученной эффективной дозы гамма-излучения (0,11 мЗв однократно, 0,88 мЗв за весь период работы с ИИИ) не превышала допустимые значения для лиц, которые непосредственно работают с ИИИ (для лиц группы А эффективная доза облучения не должна превышать 20 мЗв в год в среднем за любые последовательные 5 лет, но не более 50 мЗв в год) [51].

Поиск в литературе сведений об изменениях здоровых тканей орбиты в ответ на внутритканевое облучение источниками ^{125}I был безуспешен. В ходе эксперимента впервые изучены клинические изменения органа зрения экспериментальных животных в ответ на имплантацию радиоисточников в ткани орбиты и воздействие излучения ^{125}I . Выявленные клинические изменения характеризовались развитием неспецифической воспалительной реакции со стороны переднего отдела глаза – наблюдали появление умеренного отека и гиперемии слизистой оболочки глаза и век – полная регрессия которой

завершалась к концу 1-го месяца. Наиболее длительно (до 2-3 месяцев) сохранялось локальное расширение эпibuльбарных сосудов в зоне, обращенной к месту имплантации ИИИ. Клинических изменений со стороны преломляющих сред глаза и глазного дна выявлено не было. В результате экспериментальных исследований впервые были проведены морфологические исследования здоровых тканей орбиты и глаза кроликов после контактного облучения. На 1-е сутки после удаления ИИИ ^{125}I из мягких тканей орбиты на микроскопическом уровне отмечали сохранение просвета «канала» и развитием ограниченного коагуляционного некроза тканей (на протяжении 4-5 мм от вершины), который при локализации ИИИ орбитальной железе был окружен зоной неспецифической воспалительной реакции с аллергическим компонентом. К 7-м суткам в обнаруженных явлениях наблюдали слабую динамику с торможением фибробластических процессов в обеих зонах локализации импланта (далее изучение реакции орбитальной железы не проводили ввиду схожести динамики процесса с изменениями в мягких тканях орбиты). В отдаленные периоды исследований общим для всех экспериментальных животных являлось сохранение прозрачности хрусталика, отсутствие реакции со стороны глазного яблока, а в месте локализации ИИИ в срок до 3 месяцев формировались слабо выраженные фиброзные изменения.

Известно, что развитие лучевых изменений является дозозависимым эффектом. В эксперименте поглощённые дозы на хрусталик глаза кролика составили 4,9-6,7 Гр, на цилиарное тело 2,6-5,3 Гр, на роговицу 2,8-5,4 Гр, на центральную зону глазного дна 3,8-12,1 Гр, на зрительный нерв 2,9-12,5 Гр. При этом макро- или микроскопических признаков лучевого повреждения указанных структур не обнаружено. По данным литературы, при БТ меланом хориоидеи средних размеров и локализации опухоли в различных отделах сосудистой оболочки на хрусталик приходится 9-59 Гр, на фовеа – 6-136 Гр, на зрительный нерв – 6-106 Гр [117,118]. Таким образом, поглощённые дозы, полученные в эксперименте, соответствуют наименьшим значениям,

получаемым при БТ опухолей хориоидеи на те же структуры, следовательно, риск лучевого повреждения внутриглазных структур кролика в эксперименте был минимален.

Характер и выраженность изменений здоровых структур глаза при повышении поглощённых доз при БТ опухолей орбиты можно прогнозировать на основании патогистологических находок после БТ с ^{125}I опухоли хориоидеи с последующей энуклеацией либо экспериментальных исследований на животных [89,190].

Разрозненность и неполноценность сведений по БТ опухолей орбиты с ^{125}I явились основанием для тщательной проработки всех параметров метода на различных этапах. Для более наглядного изучения этапов контактного облучения опухолей орбиты нами предложен и применен способ моделирования постоперационной БТ опухолей орбиты с ^{125}I , который заключается в проведении основных этапов контактного облучения на модели орбиты человека. Выполнение всех этапов моделирования БТ было возможно только для тех клинических случаев, которые отвечали определенным требованиям: размеры орбиты пациента близкие к параметрам экспериментальной модели орбиты человека; положение глаза в орбите пациента после операции по данным КТ ближе к правильному; нормальное строение костной стенки орбиты у пациента. В остальных случаях проводили только разработку виртуальной схемы контактного облучения опухолей орбиты, то есть осуществляли этап предимплантационного планирования.

На основе предложенного способа моделирования БТ были разработаны схемы контактного облучения для наиболее часто встречающихся злокачественных опухолей орбиты, которые требуют проведения ЛТ – рак слёзной железы, опухоли придаточного аппарата глаза с распространением в орбиту, лимфомы, экстраокулярный рост внутриглазных опухолей.

Первым и важнейшим этапом БТ является дозиметрическое планирование лечения. По данным немногочисленных публикаций известно,

что ранее расчёты осуществляли с помощью компьютерных программ, которые не являлись специализированными для планирования БТ опухолей орбиты [83,217,236]. Однако каким образом они были адаптированы или этого не требовалось, авторы не уточняют. Единственной офтальмологической программой среди использованных была Plaque Simulator (Bebig, Germany). Попытки проведения планирования БТ опухолей орбиты с её помощью, как было представлено Shields J. с соавт. [226,227], результатов не дали. Отсутствие в литературе определенного взгляда на эту проблему предопределило следующую задачу нашего исследования. Впервые нами для планирования временной БТ с ^{125}I была использована компьютерная программа PSID. Так как данная система предназначена для планирования перманентной БТ с ^{125}I рака предстательной железы, главным недостатком PSID для наших целей был расчёт дозных нагрузок на критические структуры глаза и орбиты без учёта временной экспозиции источников. Для решения данной проблемы было предложено использование дополнительной математической формулы и выполнение соответствующих вычислений с поправкой на длительность нахождения ИИИ в орбите для набора тумороцидной дозы в облучаемом объёме. С помощью данной программы также проводили разработку схем пространственного расположения ИИИ, оценивали качество дозиметрического плана по данным ГДО.

Современное планирование БТ осуществляют на основании КТ или МРТ исследований интересующей области. Из литературы по БТ опухолей орбиты известно, что ранее планирование осуществляли на основании рентгеновских снимков орбит, позднее – томографических исследований. Однако достаточное внимание этому вопросу не уделялось. Для качественного планирования БТ большое значение имеет то, каким образом выполнена КТ орбит. Нами было выявлено, что для трехмерного планирования БТ наиболее оптимальным является использование последовательных срезов КТ-изображений с шагом сканирования 1-3 мм. Томография должна быть выполнена в стандартной

укладке пациента для исследования области орбит. Наиболее предпочтительными являются фронтальная и аксиальная проекции. Исследования для пре- и постпланирования БТ желательно выполнять в одинаковых положениях пациента, на одном аппарате и одним врачом. Если опухоль расположена в переднем отделе орбиты, то для лучшей визуализации её границ предпочтительнее проводить планирование по срезам в аксиальной проекции. Применение МРТ орбит для постимплантационного планирования нежелательно, так как при исследовании на стандартных томографах (1,0-1,5 Тл) металлические источники практически нельзя визуализировать.

Вопрос об определении необходимого объёма облучения орбиты, по данным доступной литературе, до конца не изучен. Известно лишь, что после энуклеации или экзентерации проводили облучение всего объёма орбиты [169,217,236]. При органосохраняющем лечении с последующей БТ объём облучения рассчитывали на несколько миллиметров от поверхности носителя ИИИ [96,116,227,243]. Специальных международных рекомендаций по БТ опухолей орбит не существует. Поэтому мы при планировании БТ в эксперименте базировались на опыте БТ в общей онкологии. Так, определение объёма орбиты, который необходимо облучить, проводили, основываясь на рекомендациях по объёмному планированию БТ [141,147]. При органосохраняющем лечении и хирургическом удалении опухоли *ad maximum* границы облучаемого объёма орбиты (CTV) определяли по данным КТ как зону повышенной плотности тканей в области вмешательства. После инцизионной биопсии образования объём облучения (PTV) состоял из визуализируемой по КТ опухоли с захватом тканей, отступя 2-3 мм от видимых границ опухоли. При анофтальмической орбите в зависимости от клинической ситуации проводили субтотальное и тотальное облучение орбиты. Планирование контактного облучения осуществляли так, чтобы 90% целевого объёма получило 100% тумороцидную дозу. Этот показатель (D_{90}) считается менее

чувствительным к колебаниям изодовых кривых при смещении источников, чем показатель D_{100} [199].

Известно, что средняя глубина орбиты взрослого человека колеблется от 4 до 5 см, ширина у входа в неё составляет около 4 см, а высота обычно не превышает 3,5-3,75 см; объём орбиты в среднем составляет 30 см³. Формируемое поле при ДЛТ опухолей орбиты имеет размеры 3x4 или 4x5 см [33], то есть облучению подвергается практически всё её содержимое. В найденных источниках по БТ опухолей орбиты приведены сведения, что облучаемый объём орбиты составлял 0,82-4,0 см³ [109,243]. При моделировании контактного облучения различных опухолей орбиты получены следующие данные: при постоперационной БТ по поводу рака слёзной железы облучаемый объём орбиты составлял 3-4,5 см³ и 8 см³ при рецидиве; при облучении анофтальмической орбиты по поводу вторичной меланомы целевой объём был равен 5-9,5 см³; при базально-клеточном раке век с инвазией в орбиту планируемый объём облучения составил 2 см³; при лимфомах орбиты планировали провести облучение самой опухоли, объём которой был равен 8,7 см³. Полученные данные наглядно демонстрируют преимущества контактной ЛТ перед наружной ЛТ в плане более прецизионного формирования облучаемого объёма орбиты, а значит более щадящего воздействия на окружающие здоровые ткани.

По данным литературы, лечение пациентов с опухолями орбиты методом БТ с ¹²⁵I осуществляли в непрерывном режиме в течение 4-7 суток с низкой мощностью дозы излучения [84,109,227,237]. При создании схем контактного облучения в эксперименте эти данные были приняты нами за основу: планировали провести облучение в течение нескольких дней, мощность дозы при этом не превышала 1 Гр\час.

Одним из известных и применяемым на практике решением пространственного расположения ИИИ ¹²⁵I является принцип их расстановки для облучения анофтальмической орбиты у взрослых и детей [217,236]. Во всех

остальных случаях клинического применения БТ информации о том, что лежало в основе при создании пространственной схемы расположения источников ^{125}I в орбите, не найдено. При разработке таких схем помимо соблюдения главного принципа БТ – подведение максимальных доз ионизирующего излучения непосредственно к опухолевому очагу при минимизации воздействия на критические органы и смежные ткани – мы руководствовались следующим: создать равномерное распределение дозы в облучаемом объёме, достичь наиболее благоприятного объёмного распределения дозы в критических структурах при максимуме дозы в целевом объёме (оценивали по ГДО), иметь возможность незатруднительного воссоздания схемы на этапе имплантации носителей с ИИИ, осуществлять минимально инвазивное хирургическое вмешательство (меньшее количество инцизий для носителей ИИИ).

В доступной литературе представлены обрывочные сведения о количестве и активности применяемых источников ^{125}I при БТ опухолей орбиты. По результатам проведённого нами расчётно-экспериментального моделирования БТ рака слёзной железы в зависимости от облучаемого объёма орбиты предложены варианты расстановки источников активностью по 3,5 мКи в количестве 8 шт или активностью по 4,0 мКи в количестве 12 шт; при большем объёме облучения требуется применение 13 источников по 6,0 мКи. При лимфомах орбиты потребовалось 16 источников активностью 3,0 мКи. Максимальное количество источников было запланировано для облучения анофтальмической орбиты: 24 шт по 3,0 мКи, что согласуется с данными литературы [236]. Для БТ карциномы век, распространяющейся в орбиту, потребовалось 7 источников по 3,5 мКи каждый. В ходе эксперимента отмечено, что при планировании БТ с ИИИ меньшей активности происходит более благоприятное распределение дозы в объёмах критических структур, но увеличивается время лечения.

Значения тумороцидных доз, приведенные в литературе по БТ опухолей орбиты, были взяты за основу при планировании контактного облучения в эксперименте и практически были равны дозам, подводимым при ДЛТ опухолей орбиты в режиме стандартного фракционирования. Однако из общей онкологии известно, что при БТ как монотерапии применяют более высокие тумороцидные дозы по сравнению с ДЛТ. К примеру, при лечении рака предстательной железы методом наружного облучения СОД составляет 50-65 Гр, в то время как при БТ с ^{125}I – 145 Гр [53,110]. Необходимость увеличения тумороцидных доз при лечении опухолей орбиты методом БТ возможно установить лишь по результатам клинического применения метода.

В литературе не найдено информации о величинах дозных нагрузок на структуры глаза и орбиты при БТ опухолей орбиты с ^{125}I . По результатам расчётно-экспериментального исследования нами впервые приведены эти данные для наиболее частых клинических ситуаций. По нашим расчётам, максимальная поглощённая доза на хрусталик глаза исследуемой орбиты при органосохраняющем лечении составила 17 Гр, на цилиарное тело – 10 Гр, на центральную зону глазного дна – 23 Гр, на зрительный нерв – 14 Гр, на конъюнктиву – 20 Гр, на роговицу – 10,5 Гр, на глазодвигательные мышцы – 14 Гр, на прилежащую костную стенку орбиты – 29 Гр, на хрусталик второго глаза – 1 Гр, на головной мозг – 4 Гр.

Известно, что различные виды ионизирующего излучения обладают неодинаковой биологической эффективностью [41,215]. В связи с этим оценку величин полученных доз и риска развития радиационных осложнений целесообразно проводить в сравнении с клиническими результатами ближайшего аналога изучаемого метода – БТ с ^{125}I внутриглазных опухолей.

На сколько критичными являются дозные нагрузки для структур глаза и орбиты, полученные в эксперименте, удастся установить, сравнив их с некоторыми уже известными значениями: так, при БТ с ^{125}I меланом хориоидеи средних размеров и локализации опухоли в различных отделах сосудистой

оболочки на хрусталик приходится 9-59 Гр, на фовеа – 6-136 Гр, на зрительный нерв – 6-106 Гр [117,118]. Таким образом, рассчитанные при моделировании БТ опухолей орбиты значения поглощённых доз на основные критические структуры глаза равны средним величинам дозных нагрузок при БТ с ^{125}I меланом хориоидеи.

Установить точные значения доз, которые приводят к развитию осложнений, довольно сложно. Для прогнозирования развития наиболее опасных осложнений, связанных с БТ с ^{125}I , Puusaari I. с соавт. вывели коэффициент риска (hazard ratio, HR) (табл. 6.1) [201].

Таблица 6.1.

Коэффициенты риска (HR) развития лучевых осложнений

Осложнения	HR, на каждые 10 Гр	HR, на каждый 1 мм
Катаракта	1,14-1,15	н\д
Неоваскуляризация радужки	1,76	н\д
Глаукома	2,09	н\д
Ретинопатия	1,87	н\д
Макулопатия	0,99 - снижение зрения: 1,06 - слепота: 1,10	0,84
Оптическая нейропатия	1,06 - снижение зрения: 1,04 - слепота: 1,06	0,92

По данным Wen J. с соавт., при поглощённой дозе в хрусталике более 24 Гр частота развития катаракты в течение последующих 5 лет приближается к 92%, при дозе менее 12 Гр – 65% [248]. По данным Stack R. с соавт., помутнение хрусталика отмечали в 40% при дозе 20 Гр и в 44% случаев при

дозе 25 Гр; макулопатия развивалась в 63% случаев при дозе, превышающей 90 Гр [233]. Krohn J. с соавт. средней катарактогенной дозой считают 31 Гр; развитие макулопатии отмечали при средней дозе 49 Гр; оптическая нейропатия развивалась при средней дозе 55 Гр [160]. Исследования COMS Group показали, что развитие радиационной макулопатии при дозе облучения 50 Гр и менее не характерно, но вполне вероятно при дозе свыше 100-150 Гр на фовеа [101].

При расположении опухоли в области заднего полюса глаза на его переднюю поверхность приходится порядка 10-12 Гр [101]. Развитие синдрома сухого глаза и поражение роговицы являются нечастыми осложнениями БТ с ^{125}I внутриглазных опухолей [191,248].

Склеральная оболочка достаточно устойчива к контактному излучению ^{125}I и выдерживает до нескольких сотен грей [125,202,221,230]. Наиболее часто развивается локальная атрофия. Случаи некроза склеры редки [103,205].

При проведении БТ внутриглазных опухолей мягкие ткани и костные стенки орбиты защищены от излучения 0,5 мм слоем золотой фольги, установленной в офтальмоаппликаторе, через который проникает только 0,1% излучения [248]. Исследования, проведённые Kiratli H., выявили неспецифические изменения ультраструктуры экстраокулярных мышц, что, однако, может повлиять на их функции [156].

Таким образом, риск развития лучевых осложнений при БТ опухолей орбиты с ^{125}I при рассчитанных поглощённых дозах на основные критические структуры глаза относительно невысок. Полученные значения доз на этапе препланирования позволяют предусматривать способ защиты для глаза при необходимости.

Вследствие равномерного распределения дозы в облучаемом объёме орбиты и быстрого падения градиента дозы вне его границ и, следовательно, уменьшения нагрузки на смежные структуры, а также вычисленных в эксперименте значений поглощённых доз на критические структуры, БТ

открывает возможность наращивания тумороцидной дозы для эффективного лечения опухолей орбиты. Это целесообразно еще и с той точки зрения, что основная часть опухолей орбиты относится к опухолям со средней и низкой радиочувствительностью.

Представляет интерес сравнение точности покрытия тумороцидной дозой целевого объема орбиты при традиционных методах облучения и полученных данных, рассчитанных при БТ с ^{125}I по поводу опухолей орбиты. Так, при лечении карциномы слёзной железы методом конвенциональной ДЛТ 100% изодоза охватывает передние две трети орбиты, а 90% дозы покрывает весь объем орбиты [197]. При облучении с помощью протонного пучка максимальная доза практически идеально соответствует форме целевого объема орбиты в верхне-наружном отделе, 90% изолиния находится в пределах слёзной ямки, но покрывает её более широко, 60% изодоза покрывает половину глазного яблока, обращенную к зоне облучения [119]. При моделировании БТ карциномы слёзной железы 100% ОД покрывает 90% целевого объема облучения в верхне-наружном отделе орбиты; 90% изодоза практически повторяет 100% изодозу; 50% изолиния находится в 2-3 мм от последней. Таким образом, при БТ быстрое падение мощности дозы излучения за пределами «цели» обеспечивает максимальное облучение зоны интереса и минимальное воздействие на окружающие структуры.

Временная имплантация источников ^{125}I в орбиту предусматривает необходимость применения специальных носителей ИИИ. Наиболее распространенным видом, по данным литературы, являются полые трубчатые носители, которые были применены нами при моделировании. Они представляли собой гибкую полимерную трубочку внутренним диаметром 0,9 мм. При выполнении этапа имплантации носителей в модель орбиты человека гибкость конструкции препятствует её имплантации. Необходимым явилось создание жесткого проводника-направителя, который впоследствии удаляли. С целью правильного размещения трубчатых носителей с ИИИ в

модели орбиты человека использовали ориентиры на костной стенке орбиты и разметку на носителе. Для облучения анофтальмической орбиты нами было предложено устройство для гамма-лучевой терапии анофтальмической глазницы. Её преимуществами по сравнению с ранее известным устройством для контактного облучения орбиты [2] является небольшой вес конструкции, возможность использования источников в необходимом количестве и активности, предложенная модель позволяет провести облучение в пределах 4-х квадрантов или секторально.

О завершающем этапе БТ опухолей орбиты (постпланирование) по данным литературы, практически ничего неизвестно. По итогам проведённого нами экспериментального моделирования можно проследить следующие закономерности. При выполнении схем пространственного размещения макетов ИИИ в модели орбиты, как правило, отмечали увеличение дозных нагрузок на некоторые критические структуры. В некоторых случаях отмечено колебание длительности облучения. При этом облучаемый объём и тумороцидная доза не менялись. Эта разница в модельном эксперименте вполне закономерна и обусловлена, вероятно, иным расположением макетов ИИИ относительно структур орбиты в модели. Таким образом, для более точной имплантации ИИИ при клиническом применении метода на этапе препланирования необходимо выработать систему координат на КТ-изображениях, а на хирургическом этапе может потребоваться разработка и применение специальных устройств для точной имплантации носителей ИИИ. Возникающие расхождения с планом решались следующим образом: коррекцию проводили за счет изменяемых параметров БТ – времени нахождения источников в орбите и степени покрытия тумороцидной дозой целевого объёма (D_{90} - D_{100}). Тем не менее, разработанные пространственные схемы расположения ИИИ могут быть основой для аналогичных ситуаций в клинической практике применения БТ с источниками ^{125}I с соблюдением близких значений поглощённых доз на критические структуры.

Применение внутритканевого облучения орбиты источниками ^{125}I для лечения опухолей, по нашему мнению, имеет определенные возможности. Метод должен иметь неоспоримые преимущества при лечении малых объёмов высокодифференцированных и радиочувствительных опухолей, а также высокозлокачественных образований на ранних стадиях. Применение метода перспективно в схемах комбинированного лечения (как альтернатива традиционной ЛТ с превентивной целью развития рецидива или эрадикации имеющихся признаков опухоли после хирургического удаления) или сочетанной лучевой терапии (для резорбции остаточной орбитальной опухоли после ДЛТ и снижения лучевой нагрузки), в меньшей степени - как монотерапии. Технические возможности метода были изучены при моделировании БТ в эксперименте. Относительными противопоказаниями считали локализацию зоны облучения во внутреннем хирургическом пространстве и у вершины орбиты (при сохранённом глазном яблоке), наличие опухоли плотной консистенции (при планировании интратуморального размещения источников).

Таким образом, среди пациентов с лимфомой орбиты в связи с распространённостью образования контактное облучение всего объёма опухоли было бы возможно лишь в 10-ти случаях. БТ по поводу карциномы слёзной железы могла быть проведена у 7-ми пациентов после хирургического этапа лечения. В комбинированной терапии рабдомиосаркомы орбиты БТ была бы возможна у 4-х человек. Из 2-х пациентов со злокачественной фиброгистиоцитомой орбиты БТ была возможна только у 1.

Для облучения орбиты после энуклеации по поводу экстраокулярного распространения внутриглазных опухолей у взрослых и детей метод могли применить в 35-ти случаях. Из 5-ти пациентов с карциномами век, распространяющихся в передний отдел орбиты, у 3-х пациентов возможно было провести БТ. Метастазы в орбите железистого происхождения отличались плотной консистенции, в связи с чем считаем непоказанной проведение БТ у

этих пациентов. У больных с карциномой и меланомой конъюнктивы глаза с инвазией в орбиту проведение БТ не представлялось возможным ввиду особенностей локализации и распространения опухоли.

Таким образом, среди 90 пациентов, нуждавшихся в проведении ЛТ, контактное облучение орбиты, по нашим расчётам, могло бы быть проведено у 60-ти из них, что составляет 66,6 %.

В результате проведённого экспериментально-расчётного моделирования БТ опухолей орбиты с ^{125}I были изучены основные этапы БТ, определены подходы к ним, а также выявлены некоторые особенности метода, имеющие значение для его клинического применения, чего ранее в литературе описано не было. Важнейшим результатом является разработка схем БТ с ^{125}I для наиболее распространенных в клинической практике злокачественных опухолей орбиты. Модельный эксперимент продемонстрировал возможность применения метода в схеме комбинированного лечения злокачественных опухолей орбиты после циторедуктивных операций, а также как самостоятельного вида лечения при небольших по объёму опухолях либо при их высокой радиочувствительности.

Проведённые исследования БТ опухолей орбиты с ^{125}I позволят рационально подойти к клиническому применению метода, оптимизировать отдельные его этапы и сделать его более безопасным.

ВЫВОДЫ

1. Ретроспективный анализ клинического материала ФГБУ МНТК «МГ» им. акад. С.Н. Фёдорова» показал, что необходимость проведения ЛТ в рамках комбинированного лечения имеется у 28% больных с первичными новообразованиями орбиты и у 40% среди всех пациентов с опухолями орбиты, при этом наиболее частыми опухолями, требующими проведения ЛТ, являются карцинома слёзной железы, лимфома орбиты, инвазия в орбиту опухолей придаточного аппарата глаза, а также злокачественные внутриглазные опухоли с экстраокулярным распространением.

2. При проведении внутритканевого облучения орбиты экспериментальных животных источниками йод-125 в дозах излучения, аналогичных средним дозам, рассчитанным при планировании БТ опухолей орбиты у человека, как острые, так и отсроченные лучевые повреждения критических структур глаза и орбиты не обнаружены.

3. Дозиметрические исследования показали, что при проведении внутритканевого облучения орбиты экспериментальных животных с источниками йод-125 полученная хирургом эффективная доза гамма-излучения не превышает допустимых значений лучевой нагрузки для персонала категории А согласно принятым нормам радиационной безопасности.

4. Разработанная технология планирования брахитерапии опухолей орбиты с йодом-125 на основе созданной модели орбиты и использования компьютерной программы PSID, дополненной математической формулой для расчёта параметров временного облучения, позволяет осуществлять дозиметрическое планирование внутритканевого облучения с достижением тумороцидных доз в целевом объеме орбиты и минимальной рассчитанной лучевой нагрузке на критические структуры органа зрения.

5. Разработанные держатель для закрытого радиоактивного микроисточника йод-125 и устройство для их размещения в гибком трубчатом носителе позволяют проводить манипуляции с источниками при проведении

брахитерапии опухолей орбиты, а предложенные варианты носителей позволяют имплантировать их в различные отделы орбиты.

6. Разработанные схемы планирования брахитерапии для частных случаев карциномы слёзной железы, инвазии рака кожи век в орбиту, экстраокулярного распространения внутриглазных злокачественных опухолей и лимфомы могут явиться основой для планирования брахитерапии с йод-125 при аналогичных ситуациях в клинической практике.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для проведения дозиметрических расчётов по БТ опухолей орбиты с ^{125}I целесообразно применение медицинской компьютерной программы для планирования перманентной БТ PSID, данные которой необходимо пересчитывать с помощью дополнительной формулы.

2. Для дозиметрического компьютерного планирования БТ опухолей орбиты с ^{125}I целесообразно использовать КТ орбит, а не МРТ.

3. При планировании БТ опухолей орбиты целесообразно рассчитывать облучение таким образом, чтобы 100% ОД была распределена на 90% объёма облучаемой зоны, так как при этом колебания изодозных кривых при смещении источников менее значительны, а дозные нагрузки на критические структуры органа зрения и длительность лечения оказываются ниже.

4. При планировании БТ опухолей орбиты необходимо учитывать, что использование источников меньшей активности приводит к увеличению длительности лечения, однако позволяет точнее сформировать дозное поле необходимой конфигурации, а смещение таких источников приводит к меньшим разбросам значений изодозных кривых; при работе с источниками меньшей активности происходит более быстрое падение дозы в объёме критических структур при требуемой дозе в облучаемом объёме.

5. Для разработки схем БТ целесообразно использовать модель орбиты человека и предложенный с её использованием способ моделирования БТ с ^{125}I опухолей орбиты.

6. При проведении работ с радиоисточниками ^{125}I для снижения лучевой нагрузки на медицинский персонал необходимо использовать специальный хирургический инструментарий.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аполихин О. И., Сивков А. В., Ощепков В. Н. с соавт. 10-летний опыт брахитерапии рака предстательной железы: клинические результаты и экономические оценки // Вестник Российского Научного Центра рентгенодиагностики. - 2011. - № 3. - С. 114 - 127.
2. Аппликатор для бета-лучевой терапии: пат. № 4905 Рос. Федерация: МПК⁶ А61F9/00 / Линник Л. Ф., Семикова Т. С., Яровой А. А., Тимофеев Л. В.; заявитель и патентообладатель Межотраслевой научно-технический комплекс "Микрохирургия глаза". - № 96113037/20; заявл. 02.07.1996; опубл. 16.09.1997, Бюл. № 3.
3. Белкина Б. М., Поляков В. Г., Ушакова Т. Л., Шишков Р. В. Современные подходы к диагностике и лечению злокачественных опухолей орбиты у детей // Опухоли и опухолеподобные заболевания органа зрения: Тез. науч.-практ. конференции с междунар. участием. – М., 1998. - С. 15 - 16.
4. Борисова И. А. Глиомы зрительных нервов, хиазмы и гипоталамической области (обзор литературы) // Украинский нейрохир. журн. - 2000. - № 1 (9). - С. 16 - 20.
5. Бородин Ю. И. Протонотерапия в лечении злокачественных опухолей придаточного аппарата глаза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М., 2010. - 25 с.
6. Бородин Ю. И., Вальский В. В., Саакян С. В. с соавт. Протонная лучевая терапия опухолей сосудистой оболочки глаза и орбиты // Альманах клинической медицины. - 2008. - Т. XVII, Ч. 1. - С. 292 - 295.
7. Бровкина А.Ф. Болезни орбиты. — М.: Медицина, 1993. - 240 с.
8. Бровкина А.Ф. Менингиома зрительного нерва // РМЖ (клиническая офтальмология). - 2001. - № 1. - С. 3 - 4.
9. Бровкина А. Ф. Обоснование органосохранного лечения меланом хориоидеи, показания, противопоказания // Опухоли и опухолеподобные заболевания органа зрения: Сб. науч. трудов междунар. симпозиума / Под общей редакцией А.Ф. Бровкиной. – М., 2007. - С. 195 - 199.
10. Бровкина А.Ф. Болезни орбиты: Руководство для врачей. - 2-е издание. - М.: ООО «МИА», 2008. - 256 с.
11. Бровкина А.Ф., Зарубей Г.Д. Об эффективности брахитерапии при увеальных меланомах // Офтальмол. журн. – 1993. – № 1. – С. 1 - 4.
12. Бровкина А. Ф., Пантелеева О. Г. Изменение структуры заболеваемости по данным офтальмоонкологического отделения МНИИ ГБ им. Гельмгольца //

- Опухоли и опухолеподобные заболевания органа зрения: Тез. науч.-практ. конференции с междунар. участием. – М., 1998. - С. 18 - 19.
13. Буйко А.С., Сафроненкова И.А., Питерова О.В. Эпителиальные злокачественные опухоли кожи век стадий Т3-4: комбинированное лечение или скальпель? // Офтальмол. журн. - 2002. - № 1. - С. 30 - 34.
 14. Буторина А. В. Современное лечение гемангиом у детей // Передовые технологии медицины на стыке веков. - М., 2000. - С. 355 - 361.
 15. Важенин А.В., Панова И.Е. Избранные вопросы онкоофтальмологии. - М.: РАМН, 2006. - 156 с.
 16. Важенина Д.А. Клинико-эпидемиологические аспекты злокачественных новообразований органа зрения в крупном промышленном регионе: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Челябинск, 2006. - 44 с.
 17. Виноградов В. М. Перспективные методики лучевой терапии // Практическая онкология. – Т. 8, № 3. - 2007. - С. 194 - 203.
 18. Ганцев Ш. Х. Онкология: Учебник для студентов медицинских ВУЗов. - 2-е изд., испр. и доп. - М.: ООО «МИА», 2006. - С. 109 - 151.
 19. Глазные болезни: Учебник / Э. С. Аветисов, С. Э. Аветисов, В. Г. Белоглазов и др.; Под ред. В.Г. Копаевой. - М.: Медицина, 2002. - 560 с.
 20. Глеков И. В., Поляков В. Г., До Н. Ф. с соавт. Комплексное лечение рабдомиосаркомы орбит у детей // Сибирский онкол. журн. - 2006. - Приложение № 1. - С. 34.
 21. Гришина Е. Е. Метастатическое поражение органа зрения // Опухоли и опухолеподобные заболевания органа зрения: Тез. науч.-практ. конференции с международным участием. – М., 1998. - С. 21 - 23.
 22. Гришина Е. Е. Метастатические опухоли и неходжкинские лимфомы органа зрения: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - Москва, 2000. - 12 с.
 23. Гришина Е. Е. Злокачественные лимфомы орбиты. Диагностика и лечение с позиции офтальмолога // РМЖ (клиническая офтальмология). - 2006. - Т. 7, № 1. - С. 14 - 16.
 24. Гришина Е. Е. Злокачественные лимфомы органа зрения. Проблемы и перспективы (взгляд офтальмолога) // Современная онкология. - 2006. – Т. 8, № 4. - С. 27 - 29.
 25. Гришина Е. Е., Федотова О. Ф., Житенев В. М. Анализ офтальмоонкологической патологии у взрослого населения Москвы по данным МОКБ // Опухоли и опухолеподобные заболевания органа зрения: Тез. науч.-практ. конференции с международным участием. – М., 1998. - С. 23 - 24.

26. Дарьялова С. Л., Бойко А. В., Черниченко А. В. Современные возможности лучевой терапии злокачественных опухолей // Рос. онкол. журн. - 2000. - № 1. - С. 48 - 55.
27. Зарубей Г. Д. Радиотерапия опухолей глаза: Дисс. ... докт.мед.наук.- М.,1982. - С. 203.
28. Зотова А. С. Первичные новообразования орбиты: структура и алгоритмы клиничко-лучевой диагностики: Дис. ... канд. мед. наук. - Челябинск, 2008. - 161 с.
29. Иойлев Э. Н., Фрадкина И. А. Анализ злокачественных опухолей глазного яблока // Опухоли и опухолеподобные заболевания органа зрения: Тез. науч.-практ. конференции с международным участием. – М., 1998.- С. 28 - 31.
30. Каёткина Е. В., Дергало И. И. Структура опухолей органа зрения у детей // Опухоли и опухолеподобные заболевания органа зрения: Тез. науч.-практ. конференции с международным участием. – М., 1998. - С. 31 - 32.
31. Катаев М. Г., Филатова И. А. Восстановление полости для протеза у больных с постлучевой атрофией орбиты // Опухоли и опухолеподобные заболевания органа зрения: Тез. науч.-практ. конференции с международным участием. – М., 1998. - С. 97 - 98.
32. Катаев М. Г., Филатова И. А. Постлучевая атрофия анофтальмической орбиты после лечения ретинобластомы. Система хирургической реабилитации // Вестник офтальмологии. - 2000.- № 5. - С. 45 - 49.
33. Клиническая рентгенорадиология. Руководство в 5 томах. Том 5. Лучевая терапия опухолей и неопухолевых заболеваний / Под редакцией Г. А. Зедгенидзе - М.: Медицина, 1985. - 496с.
34. Корытова Л. И., Алексеев В. Н., Ильин Н. В., Виноградова Ю. Н. Роль лучевой терапии в комбинированном лечении заболеваний органа зрения // Клини. офтальмол. - 2002. - Т. 3-4. - С. 164 - 168.
35. Костромина К. Н., Фадеева М. А., Разумова Е. Л. с соавт. Значение гистограмм доза–объем в оценке методик лучевого лечения больных опухолями // Вестник Российского Научного Центра Рентгенрадиологии. - 2004. - №3 [Электронный ресурс]. URL: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v3/papers/kost1_v3.htm (дата обращения: 12.09.2012).
36. Костылев В. А., Наркевич Б. Я. Медицинская физика. - М.: Медицина, 2008. - 464 с.

37. Красильникова Б. Б. Первичные лимфатические опухоли орбиты и придаточного аппарата глаза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М., 2009. - 22 с.
38. Красильникова Б. Б., Кравченко С. К., Гришина Е. Е., Кременецкая А. М. Эффективность полихимиотерапии по программе FMC в лечении MALT-лимфом орбиты // VIII Всероссийская науч.-практ. конференция с международным участием «Фёдоровские чтения – 2009»: Сб. тез. / Под общей ред. Х.П. Тахчиди.– М.: Изд-во «Офтальмология». - 2009. - С. 371.
39. Крепышева М. В. Клинико-инструментальная диагностика, комбинированное лечение распространенных стадий злокачественных эпителиальных новообразований кожи век: Дисс. ... канд. мед. наук.- Челябинск, 2008. - 161 с.
40. Кузнецов М. А., Ксенофонтов А. И., Наркевич Б. Я. Брахитерапия рака предстательной железы с использованием закрытых гранульных радионуклидных источников // Медицинская физика. - 2009. - № 4. - С. 91 -104.
41. Линденбратен Л. Д., Королюк И. П. Медицинская радиология (основы лучевой диагностики и лучевой терапии): Учебник. - 2-е изд., перераб. и доп. - М.: Медицина, 2000. - С. 638.
42. Линник Л. Ф., Семикова Т. С., Яровой А. А., Булгакова Е. С. Возможности брахитерапии с Ru-106/Rh-106 в лечении меланом хориоидеи высотой более 8 мм // Вестник ОГУ (специальный выпуск): Новые технологии микрохирургии глаза: Материалы юбилейной 15-ой науч.-практ. конференции. - 2004. - С. 239 - 240.
43. Линник Л.Ф., Семикова Т.С., Яровой А.А, Тимофеев Л.В. Отдаленные результаты лечения меланом хориоидеи с использованием офтальмоаппликаторов Ru-106+Rh-106 // Офтальмохирургия. - 1998. - № 4. - С. 25 - 32.
44. Линник Л. Ф., Яровой А. А., Семикова Т. С., Ронкина Т. И. Комбинированное лечение опухолей конъюнктивы и век лазерной эксцизией и бета-терапией // Актуальные проблемы офтальмологии Востока: Материалы зональной конференции офтальмологов Сибири и Дальнего. - Благовещенск, 1997. - С. 160 - 161.
45. Лихванцева В. Г., Анурова О. А. Опухоли век: клиника, диагностика, лечение. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. - 448 с.
46. Максимова О. В., Ушакова Т. Л., Поляков В. Г. Программное лечение локальных форм злокачественных мягкотканых опухолей орбиты у детей // Сибирский онкол. журн. - 2006. - Приложение № 1. - С. 64 - 65.

47. Минайло И. И., Воробейчикова О. И., Артемова Н. А., Синайко В. В. Современные методики лучевой терапии // Украинский радиологический журнал. - 2009. - № 3. - С. 320 - 322.
48. МУ 2.6.1.1017-01. Обеспечение радиационной безопасности при внутритканевой лучевой терапии (брахитерапии) предстательной железы методом имплантации закрытого источника I-125, фиксированного на полимерной рассасывающейся нити "I-125 Rapid Strand". - М., 2001.
49. Муратова Т. Т. Трилатеральная ретинобластома: варианты, роль шишковидной железы, клинические симптомы, смертность и выживаемость, необходимость динамического наблюдения // Опухоли и опухолеподобные заболевания органа зрения: Сб. науч. трудов науч.-практ. конференции / Под общей ред. А.Ф. Бровкиной. – М., 2010. – С. 54 - 60.
50. Науменко Л. В., Фурманчук Л. А., Белякова Н. И. Органосохраняющее лечение больных с неходжкинскими лимфомами конъюнктивы методом внутритканевой лучевой терапии // Опухоли и опухолеподобные заболевания органа зрения: Сб. науч. трудов международного симпозиума / Под общей ред. А.Ф. Бровкиной. – М., 2007. - С. 228 - 229.
51. Нормы радиационной безопасности (НРБ-99/2009). СанПиН 2.6.1.2523-09. Ионизирующее излучение. Радиационная безопасность. - М., 2009.
52. Обрубков С. А., Беспалюк Ю. Г., Обрубков А. С. с соавт. Глаз кролика как модель экспериментальных офтальмологических исследований (обзор литературы) // Материалы науч. трудов VIII Всероссийской школы офтальмологов. – М., 2009. - С. 417 - 418.
53. Онкология / Под ред. Чиссова В. И., Дарьяловой С. Л. - ГЭОТАР-Медиа, 2007. - 560 с.
54. Офтальмоонкология: Руководство для врачей / А. Ф. Бровкина, В. В. Вальский, Г. А. Гусев и др.; Под ред. А. Ф. Бровкиной - М.: Медицина, 2002. - 424 с.
55. Павленко Е. С., Панова И. Е., Сусло И. С. Злокачественные опухоли орбиты: некоторые эпидемиологические аспекты, клиническое течение, диагностика (обзор литературы) // Национальный офтальмологический проект. Архив новостей, дата публикации 10.04.2010 [Электронный ресурс]. URL: <http://www.eyenews.ru/news.php> (дата обращения 25.12.2010).
56. Панова И.Е., Гюнтнер Е.И., Кученкова И.А. Применение лучевых методов в лечении внутриглазных опухолей // V Российский общенациональный офтальмологический форум: Сб. науч. трудов науч.-практ. конференции с международным участием, том 2. - М., 2012. - С. 495 - 497.

57. Панова И. Е., Пилат А. В., Бухтиярова Н. В. и др. Многокомпонентное лечение увеальной меланомы // Офтальмохирургия. - 2007. - № 2. - С. 24-27.
58. Панова И. Е., Пилат А. В., Важенин А. В. с соавт. Комбинированное лечение больных с распространенными стадиями злокачественных эпителиальных новообразований кожи век // Офтальмохирургия. - 2007. - № 3. - С. 35 - 37.
59. Пахомов А. П., Баласанян М. В., Агоронян Э. В Анализ обеспеченности радиоонкологических медицинских центров России высокотехнологичным оборудованием. Участие негосударственных учреждений в процессе оказания онкологической помощи населению // Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук. - 2010. - № 1. - С. 262 - 265.
60. Пилат А. В. Распространенные стадии увеальной меланомы: особенности клинического течения, диагностика: Дис. ... канд. мед. наук. - Челябинск, 2005. - 114 с.
61. Полежаева Н. С. Некоторые аспекты эпидемиологии опухолей орбиты в Красноярском крае по данным красноярской краевой офтальмологической больницы // Опухоли и опухолеподобные заболевания органа зрения: Сб. науч. трудов международного симпозиума / Под общей ред. А.Ф. Бровкиной. – М., 2007. - С. 73 - 76.
62. Поляков В. Г., Максимова О. В., Ушакова Т. Л. Отдаленные результаты лечения локальных форм злокачественных мягкотканых опухолей орбиты у детей // Опухоли и опухолеподобные заболевания органа зрения: Сб. науч. трудов международного симпозиума / Под общей ред. А.Ф. Бровкиной. – М., 2007. - С. 241 - 247.
63. Поляков В. Г., Ушакова Т. Л., Горовцова О. В., Шишков Р. В. Результаты лечения мягкотканых опухолей орбиты у детей // Тез. докладов VIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Фёдоровские чтения-2009». - Москва, 2009. - С. 382 - 383.
64. Поляков В. Г., Ушакова Т. Л., Горовцова О. В. с соавт. Рабдомиосаркома орбиты у детей // VIII Всероссийская науч.-практ. конференция с международным участием «Фёдоровские чтения-2009»: Сб. тез. / Под общей ред. Х.П. Тахчиди. – М.: Изд-во «Офтальмология». - 2009. - С. 381 - 382.
65. Попов И. А. Эпидемиология офтальмоонкологических заболеваний в Уральско-Западно-Сибирском регионе: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М., 2006. - 127 с.

66. Радиационная медицина. Том 2. Радиационные поражения человека / Под ред. А. К. Гуськовой, Г. Д. Селидовкина. Под общей ред. Л.А. Ильина. - М.: ИздАТ, 2001. - 419 с.
67. Рахманин Ю. А., Костылев В. А. Анализ технического и технологического оснащения лучевой терапии в России // Альманах клинической медицины. - 2006. - № 12. - С. 94.
68. Саакян С. В. Ретинобластома (клиника, диагностика, лечение). - М.: Медицина, 2005. - 200 с.
69. Свиридов П. В., Цыб А. Ф., Карякин О. Б. с соавт. Брахитерапия рака предстательной железы у больных с высоким риском прогрессирования // Материалы III конгресса Российского общества онкоурологов. - Москва, 2008. - С. 68.
70. Семикова Т.С. Комплексный метод диагностики и лучевой терапии меланомы сосудистой оболочки глаза: Дисс. ... канд. мед. наук. - М., 1997. - 115 с.
71. Соколова О. Н., Волынская Ю. Н. Опухоли зрительного нерва и хиазмы. - М.: Медицина, 1975. - 224 с.
72. Стоюхина А.С., Гришина Е.Е. Рецидивы увеальной меланомы после энуклеации // Опухоли и опухолеподобные заболевания органа зрения: Сб. науч. трудов науч.-практ. конференции / Под общей ред. А.Ф. Бровкиной. - М., 2010. - С. 84 - 87.
73. Ушакова Т. Л. Этиология, патогенез, клиника, диагностика ретинобластомы. Проблемы органосохраняющего лечения // Детская онкология. - 2003. - № 1. - С. 40 - 45.
74. Ушакова Т. Л., Горовцова О. В., Глеков И. В. с соавт. Эволюция лечения злокачественных опухолей орбиты // Материалы XIII Российского онкологического конгресса. - М., 2009. - С. 27 - 31.
75. Филатова И. А. Пластика орбиты у пациентов с постлучевой атрофией в отдаленные сроки после лечения ретинобластомы // Опухоли и опухолеподобные заболевания органа зрения: Сб. науч. трудов международного симпозиума / Под общей ред. А.Ф. Бровкиной. - М., 2007. - С. 270 - 273.
76. Фокин В.П. Органосохранное лечение новообразований век, конъюнктивы и роговицы с использованием бета-терапии: Автореф. дис... канд. мед. наук. - Одесса. -1988. - 17 с.
77. Хозяйкина О. В. Ультразвуковое исследование в комплексной лучевой диагностике злокачественных опухолей орбиты у детей: Дисс. ... канд. мед. наук.- М., 2006. - 116 с.

78. Хозяйкина О. В., Кошечкина Н. А., Поляков В. Г., Ушакова Т. Л. Лучевая диагностика опухолей орбиты у детей // *Детская онкология*. - 2003. - № 2. - С. 16 - 19.
79. Яровой А. А. Эффективность комбинированного лечения новообразований кожи век и конъюнктивы: Дисс. ... канд. мед. наук. - Москва, 1997. - 145 с.
80. Яровой А.А. Органосохраняющее и функционально-сберегающее лечение меланомы хориоидеи на основе брахитерапии с рутением-106 и лазерной транспупиллярной термотерапии: Дисс. ... докт. мед. наук.- М., 2010.- 264 с.
81. Яровой А. А., Линник Л. Ф., Магарамов Д. А. с соавт. Брахитерапия с одновременной транспупиллярной диод-лазерной термотерапией и самостоятельная брахитерапия в лечении меланом хориоидеи: сравнительный анализ // *Клиническая офтальмология*. - 2005. - № 1, Т. 6. - С. 18 - 23.
82. Яровой А. А., Семикова Т. С. Эффективность лазерной хирургии и брахитерапии при новообразованиях век и конъюнктивы // 7-й съезд офтальмологов России: Тез. докладов. - М., 2000. - С. 132.
83. Abramson D. H., Fass D., McCormick B. et al. Implant brachytherapy: a novel treatment for recurrent orbital rhabdomyosarcoma // *J AAPOS*. - 1997. - Vol.1, No. 3. - P. 154 - 157.
84. Adewuyi S. A. Interstitial brachytherapy: Current needs, Constraints and Prospects in the West African sub-region // *West Afr. J. Rad.* - 2005. - Vol. 12, No. 1. - P. 94 - 95.
85. Ahmad S. M., Esmaeli B., Williams M. American Joint Committee on Cancer classification predicts outcome of patients with lacrimal gland adenoid cystic carcinoma // *Ophthalmology*. - 2009. - Vol. 116, No. 6. - P. 1210 - 1215.
86. Andrews D. W., Faroozan R., Yang B. P. et al. Fractionated stereotactic radiotherapy for the treatment of optic nerve sheath meningiomas: preliminary observations of 33 optic nerves in 30 patients with historical comparison to observation with or without prior surgery // *Neurosurgery*. - 2002. - Vol. 51, No. 4. - P. 890 - 902.
87. Aridgides P. D., Finger P. T., Tena L. B. Post-enucleation Orbital High Dose Rate Brachytherapy for Choroidal Melanoma with Extrascleral Extension // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* - 2010. - Vol. 78, Is. 3, Suppl.- P. S291.
88. Astrahan M. A., Szechter A., Finger P. T. Design and dosimetric considerations of a modified COMS plaque: the reusable "seed-guide" insert // *Med. Phys.* - 2005. - Vol. 32, No. 8. - P. 2706 - 2716.
89. Avery R. B., Diener-West M., Reynolds S.M. et al. Histopathologic Characteristics of Choroidal Melanoma in Eyes Enucleated After Iodine 125

- Brachytherapy in the Collaborative Ocular Melanoma Study // Arch. Ophthalmol. - 2008. - Vol. 126, No. 2. - P. 207 - 212.
90. Bacskulin A., Ehrhardt M., Strietzel M. et al. An adjuvant afterloading brachytherapy device for use after orbital exenteration in patients with orbital malignancies // Ger. J. Ophthalmol. - 1996. - Vol. 5, No. 6. - P. 484 - 488.
 91. Bentel G. C., Halperin E. C., Buckley E. G. 125I embedded in an orbital prosthesis for retreatment of recurrent retinoblastoma // Med. Dosim. - 1993.- Vol. 18, No. 1. - P. 1 - 5.
 92. Bergman L., Nilsson B., Lundell G. et al. Ruthenium brachytherapy for uveal melanoma, 1979–2003. Survival and functional outcomes in the Swedish population // Ophthalmology.- 2005.- Vol. 112. - P. 834 - 840.
 93. Berta A. Radiotherapy of intraocular tumors with Ruthenium-106-containing, beta-emitting ophthalmic applicators. Experiences with treatments performed between 1986 and 1999 in Hungary // Magy. Onkol. - 2005. - Vol. 49, No. 1. - P. 53-57.
 94. Bischof M., Karagiozidis M., Krempien R. et al. Radiotherapy for orbital lymphoma: outcome and late effects // Strahlenther. Onkol. - 2007. - Vol. 183, No. 1. - P. 17 - 22.
 95. Blanco G. Diagnosis and treatment of orbital invasion in uveal melanoma // Can. J. Ophthalmol. - 2004. - Vol. 39, No. 4. - P. 388 - 396.
 96. 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. - Vol. 77, No. 5. - P. 1463 - 1469.
 97. Byers R. M., Berkeley R. G., Luna M., Jesse R. H. Combined therapeutic approach to malignant lacrimal gland tumors // Am. J. Ophthalmol. - 1975. - Vol. 79, No. 1. - P. 53 - 55.
 98. Chao A. N., Shields C. L., Shields J. A., Krema H. Plaque radiotherapy for choroidal hemangioma with total retinal detachment and iris neovascularization // Retina. - 2001. - Vol. 21, No 6. - P. 682 - 684.
 99. Chao K. S. C., Perez C. A., Brady L. W. Radiation oncology: management decisions. - 2nd ed. - Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2001. - P. 210 - 216.
 100. Chino K., Tanyi J.A., Stea B. Stereotactic radiotherapy for unilateral orbital lymphoma and orbital pseudo-tumors: a planning study // Med. Dosim.- 2009. - Vol. 34, No. 1. - P. 57 - 62.
 101. Collaborative Ocular Melanoma Study Group, COMS Manual Procedures, Chapter 12: Radiation therapy, COMS manual prosedures PB95-179693. National Technical Information Service, Springfield. VA, 1995.

102. 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.- No. 7.- P. 177.
103. Corrêa Z. M., Augsburger J. J., Freire J., Eagle R. C. Jr. Early-onset scleral necrosis after iodine I 125 plaque radiotherapy for ciliochoroidal melanoma // *Arch. Ophthalmol.* - 1999. - Vol. 117, No. 2. - P. 259 - 261.
104. Cox J. D., Stetz J., Pajak T. F. 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. - Vol. 31, No. 5. - P. 1341 - 1346.
105. Damato B. E., Patel I., Campbell I. R. et al. Local tumor control after (106)Ru brachytherapy of choroidal melanoma // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* - 2005.- Vol. 63. - P. 385 - 391.
106. Davis F. A. The Anatomy and Histology of the Eye and Orbit of the Rabbit // *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* - 1929. - Vol. 27. - P. 400 - 441.
107. De Cicco L., Cella L., Liuzzi R., et al Radiation therapy in primary orbital lymphoma: a single institution retrospective analysis // *Radiat. Oncol.* - 2009. - Vol. 4. - P. 60.
108. Demirci H., Shields C. L., Shields J. A. Orbital tumors in the older adult population // *Ophthalmology*.- 2002. - Vol. 109, No. 2. - P. 243 - 248.
109. De Potter P., Levecq L., Godfraind C., Renard L. Primary orbital melanoma treated with iodine-125 plaque radiotherapy // *Am. J. Ophthalmol.* - 2006. - Vol. 142, No. 5. - P. 864 - 866.
110. Devlin P. M. Brachytherapy: applications and techniques. - Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2006. - 448 p.
111. Dobelbower R. R., Montemaggi P. Brachytherapy for pancreatic cancer: a review // *Hepatogastroenterology*. - 1996. - Vol. 43, No. 8. - P. 333 - 337.
112. Dongrun T., Guoxiang S., Fengyuan S. et al. Observation of postoperative radiation therapy on adenoid cystic carcinoma of the lacrimal gland // *Chin. Ophthalmic Res.* - 2002. - Vol. 20, Is. 1. - P. 75 - 78.
113. Ducrey N., Villemure J. G., Jaques B. Cystic adenocarcinomas of the lacrymal gland // *Klin. Monbl. Augenheilkd.* - 2002. - Vol. 219, No. 4. - P. 231 - 234.
114. Esik O., Ikeda H., Mukai K., Kaneko A. A retrospective analysis of different modalities for treatment of primary orbital non-Hodgkin's lymphomas // *Radiother. Oncol.* - 1996. - Vol. 38, No. 1. - P. 13 - 18.
115. Esmali B., Ahmadi M. A., Youssef A. Outcomes in Patients with Adenoid Cystic Carcinoma of the Lacrimal Gland // *Ophthal. Plast. Reconstr. Surg.* - 2004. - Vol. 20, Is. 1. - P. 22 - 26.

116. Eye preservation Brachytherapy for orbital and adjacent tumors: preliminary results / Kovacs G., Rochels R., Mehdorn H.M. et al. // *Radiotherapy of ocular disease*, No. 13020 / Ed. by Wiegel T., Bornfeld N., Foerster M.H., Hinkelbein W. - Basel: KARGER, 1997. - P. 56 - 64.
117. Finger P. T. Radiation therapy for choroidal melanoma // *Surv. Ophthalmol.* - 1997.- Vol. 42, No. 3. - P. 215 - 232.
118. Finger P. T. Tumor location affects the incidence of cataract and retinopathy after ophthalmic plaque radiation therapy // *Br. J. Ophthalmol.* - 2000. - Vol. 84. - P. 1068 - 1070.
119. Finger P. T. Radiation Therapy for Orbital Tumors: Concepts, Current Use, and Ophthalmic Radiation Side Effects // *Surv. Ophthalmol.* - 2009. - Vol. 54, No. 5. - P. 545 - 568.
120. Fleischman E. H., Kagan A. R., Streeter O. E. et al. Iodine-125 interstitial brachytherapy in the treatment of carcinoma of the lung // *J. Surg. Oncol.* - 1992. - Vol. 49, No.1.- P. 25 - 28.
121. Furdova A., Chynoransky M., Krajcova P. Orbital melanoma // *Bratisl. Lek. Listy.* - 2011. - Vol. 112, No. 8. - P. 466 - 468.
122. Galieni P., Polito E., Leccisotti A. et al. Localized orbital lymphoma // *Haematologica.* - 1997. - Vol. 82, No. 4. - P. 436 - 439.
123. Goble R. R., McKenzie J., Kingston J. E. Orbital recurrence of retinoblastoma successfully treated by combined therapy // *Br. J. Ophthalmol.* - 1990. - No. 74. - P. 97 - 98.
124. Goyal S., Cohler A., Camporeale J. et al. Intensity-modulated radiation therapy for orbital lymphoma // *Radiat. Med.* - 2008. - Vol. 26, No. 10. - P. 573 - 581.
125. Gündüz K., Shields C.L., Shields J.A. et al. Plaque radiotherapy for management of ciliary body and choroidal melanoma with extraocular extension // *Am. J. Ophthalmol.* - 2000. - Vol. 130, No. 1. - P. 97 - 102.
126. Gutin P. H., Leibel S. A., Hosobuchi Y. et al. Brachytherapy of recurrent tumors of the skull base and spine with iodine-125 sources // *Neurosurgery.* - 1987. - Vol. 20, No. 6. - P. 938 - 945.
127. Häberle H., Pham D. T., Scholman H. J., Wollensak J. Ruthenium 105-applicator for radiation treatment of carcinoma in situ of the cornea and conjunctiva // *Ophthalmologe.* - 1995. - Vol. 92, No. 6. - P. 866 - 869.
128. Hahn J.S., Suh C.O., Lee S.Y., Yang W.I. Primary lymphoma of the eye // *Yonsei Med. J.* - 1998. - Vol. 39. - P. 196 - 201.
129. Halperin E. C., Perez C. A., Brady L.W. Perez and Brady's principles and practice of radiation oncology.- 5th ed. - Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2008. - 2368 p.

130. Hayashi K., Hatsuno K., Yoshimura R. et al. Electron Therapy for Orbital and Periorbital Lesions Using Customized Lead Eye Shields // *Ophthalmologica*. - 2009. - No. 223. - P. 96 - 101.
131. He Y., Song G., Ding Y. Histopathologic classification of 3 476 orbital diseases // *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*. - 2002. - Vol. 38, No. 7. - P. 396 - 398.
132. Hempel M., Hinkelbein W. Eye sequelae following external irradiation // *Recent Results Cancer Res*. - 1993. - Vol. 130. - P. 231 - 236.
133. Henderson J. W. Orbital tumors.- 2nd ed.- New-York: Thieme- Stratton Inc, 1980. - 607 p.
134. Heyn R., Ragab A., Raney R. B. Jr. et al. Late effects of therapy in orbital rhabdomyosarcoma in children. A report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study // *Cancer*. – 1986. – Vol. 57, No. 9. – P. 1738 - 1743.
135. Hill J. C., Sealy R., Shackleton D. et al. Improved iodine-125 plaque design in the treatment of choroidal malignant melanoma // *Br. J. Ophthalmol.*- 1992. - Vol. 76. - P. 91- 94.
136. Hsu A., Frank S.J., Ballo M.T. et al. Postoperative adjuvant external-beam radiation therapy for cancers of the eyelid and conjunctiva // *Ophthal. Plast. Reconstr. Surg*. - 2008. - Vol. 24, No. 6. - P. 444 - 449.
137. Hug E. B., Adams J., Fitzek M. et al. Fractionated, three-dimensional, planning-assisted proton-radiation therapy for orbital rhabdomyosarcoma: a novel technique // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. - 2000. -Vol. 47, No. 4. - P. 979 - 984.
138. Hungerford J., Kingston J., Plowman N. Orbital recurrence of retinoblastoma // *Ophthalmic Paediatr. Genet*. - 1987. - Vol. 8, No. 1. - P. 63 - 68.
139. Hykin P. G., McCartney A. C. E., Plowman P. N., Hungerford J. L. Postenucleation orbital radiotherapy for the treatment of malignant melanoma of the choroid with extrascleral extension // *Br. J. Ophthalmol*. - 1990. - Vol. 74. - P. 36 - 39.
140. ICRP Publication 85. Avoidance of radiation injuries from medical interventional procedures. *Annals ICRP*, 30(2). - 2001. - 63 p.
141. ICRU report 58. Dose and volume specification for reporting interstitial therapy.- 1997. - 35 p.
142. Imhof S. M., Mourits M. P., Hofman P. et al. Quantification of orbital and mid-facial growth retardation after megavoltage external beam irradiation in children with retinoblastoma // *Ophthalmology*. – 1996. – Vol. 103, No. 2. – P. 263 - 268.
143. Jeon S., Lee N. Y., Park C. K. Neovascular Glaucoma Following Stereotactic Radiosurgery for an Optic Nerve Glioma: A Case Report // *Korean J. Ophthalmol*. - 2010. - Vol. 24, No. 4. - P. 252 - 255.

144. Jiang G. L., Tucker S. L., Guttenberger R. et al. Radiation-induced injury to the visual pathway // *Radiother. Oncol.* - 1994. - Vol. 30, No. 1. - P. 17 - 25.
145. Jiang Y. L., Meng N., Wang J. J. et al. CT-guided iodine-125 seed permanent implantation for recurrent head and neck cancers // *Radiat. Oncol.* - 2010. - No. 5. - P. 68.
146. Jones I. S., Reese A. B., Krout J. Orbital rhabdomyosarcoma: an analysis of 62 cases // *Tr. Am. Ophth. Soc.* - 1965. - Vol. 63. - P. 223 - 255.
147. Joslin C. A. F., Flynn A., Hall E. J. Principles and practice of brachytherapy using afterloading system.- London: Arnold, 2001.- 455 p.
148. Julow J., Viola A., Balint K., Szeifert G. T. Image fusion-guided stereotactic iodine-125 interstitial irradiation of inoperable and recurrent gliomas // *Prog. Neurol. Surg.* - 2007. -Vol. 20. - P. 303 - 311.
149. Karcioğlu Z. A. Orbital Tumors. Diagnosis and Treatment. — New York: Springer Science + Business Media, Inc., 2005. - P. 133 - 433.
150. Karcioğlu Z. A., Hadjistilianou D., Rozans M., De Francesco S. Orbital Rhabdomyosarcoma // *Canc. Control.* - 2004. - Vol. 11, No 5. - P. 328 - 333.
151. Kennedy R.E. An evaluation of 820 orbital cases // *Tr. Am. Ophth. Soc.* - 1984. - Vol. LXXXII. - P. 134 - 157.
152. Khafaga Y., Hassounah M., Kandil A. et al. Optic gliomas: a retrospective analysis of 50 cases // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* - 2003. - Vol. 56, No. 3. - P. 807 - 812.
153. Kim M. S., Park K., Kim J. H. et al. Gamma knife radiosurgery for orbital tumors // *Clin. Neurol. Neurosurg.* - 2008. - Vol. 110, No. 10. - P. 1003 - 1007.
154. Kim T. H., Gerbi B. J., Deibel F. C. et al. An afterloading brachytherapy device utilizing thermoplastic material // *Radiother. Oncol.* - 1989. - Vol. 4, No. 15. - P. 341 - 344.
155. Kiratli H., Bilgiç S., Ozerdem U. Management of massive orbital involvement of intraocular retinoblastoma // *Ophthalmology.* - 1998. - Vol. 105, No. 2. - P. 322-326.
156. Kiratli H., Yilmaz P. T., Sargon M. Ultrastructural alterations in extraocular muscles following iodine-125 brachytherapy for uveal melanoma // *Strabismus.* - 2007.- Vol. 15, No. 2. - P. 103 - 109.
157. Klippenstein K. A., Wesley R. E., Glick A. D. Orbital leiomyosarcoma after retinoblastoma// *Ophthalmic Surg. Lasers.* - 1999. - Vol. 30, No. 7. - P. 579 -583.
158. Koedooder K., van Wieringen N., van der Grient H. N. B. et al. Safety aspects of pulsed dose rate brachytherapy: analysis of errors in 1300 treatment sessions // *Int. J. Radiat Oncol. Biol. Phys.* - 2008. - Vol. 70, No. 3. - P. 953 – 960.

159. Kovalic J. J., Grigsby P. W., Shepard M. J. et al. Radiation therapy for gliomas of the optic nerve and chiasm // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1990. –Vol. 18, No. 4. – P. 927 – 932.
160. Krohn J., Monge O. R., Skorpen T. N. et al. Posterior uveal melanoma treated with I-125 brachytherapy or primary enucleation // *Eye.* - 2008. - Vol. 22, No. 11. - P. 1398 -1403.
161. Kumar P. P., Good R. R. Interstitial 125I implantation in the retreatment of retroperitoneal soft tissue sarcoma. Report of a case // *Acta Radiol. Oncol.* - 1986. -Vol. 25, No. 1. - P. 37 - 39.
162. Kumar P. P., Good R. R., Jones E. O. et al. Retreatment of recurrent pelvic tumors with iodine-125 // *Radiat. Med.* - 1989.- Vol. 7, No. 3. - P. 150 - 159.
163. Kurt G., Tonge M., Borcek A. O., et al. Fractionated Gamma Knife Radiosurgery for Optic Nerve Tumors // *Turkish Neurosurg.* - 2010. - Vol. 20, No. 2. - P. 241-246.
164. Lau H. Y., Chua E. T., Yang T. L., Chua E. J. Orbital Lymphoma: Results of Radiation Therapy // *Ann. Acad. Med. Singapore.* - 1998. - Vol. 27. - P. 474 -477.
165. Laube T., Flühs D., Kessler C. et al. Determination of surgeon's absorbed dose in iodine 125 and ruthenium 106 ophthalmic plaque surgery // *Ophthalmology.* - 2000. - Vol. 107, No. 2. - P. 366 - 368.
166. Le Q. T., Eulau S. M., George T. I., et al. Primary radiotherapy for localized orbital MALT lymphoma // *Int. J. Radiat. Oncol. Bio. Phys.* - 2002. - Vol. 52, No. 3. - P. 657 - 663.
167. Lewis K. T., Kim D., Chan W. F. et al. Conservative treatment of adenoid cystic carcinoma with plaque radiotherapy: a case report // *Ophthal. Plast. Reconstr. Surg.* - 2010. - Vol. 26, No. 2. - P. 131 - 133.
168. Liesegang T. J., Skuta G. L., Cantor L. B. Basic and clinical science course. Section 7, 2007—2008. Orbit, eyelids and lacrimal system. - San Francisco: American academy of Ophthalmology, 2007. - 346 p.
169. Lin K. L., Tena L. B., Finger P. T. Orbital brachytherapy for extrascleral extension of choroidal melanoma // *Br. J. Ophthalmol.* - 2006. - Vol. 90, No. 11. - P. 1438 - 1439.
170. Linnik L. F., Yarovoy A. A., Syomikova T. S. et al. The eyes with choroidal melanomas over 6 mm thick: to irradiate with ruthenium-106 or to enucleate? // 13-th International Congress of Ocular Oncology. International Society of Ocular Oncology: final programme and abstract book. - Sienna, 2007. - P. 329.
171. Lommatzsch P. K. Treatment of choroidal melanomas with 106Ru/106Rh beta-ray applicators // *Surv. Ophthalmol.* - 1974. - Vol. 19, No. 2. - P. 85 - 100.

172. Lommatzsch P., Dietrich B. The effect of orbital irradiation on the survival rate of patients with choroidal malignant melanoma // *Ophthalmologica*. - 1976. - Vol. 173. - P. 49 - 52.
173. Liu Y., Liu J.-l., Cai Z.-z. et al. A Novel Approach for Treatment of Unresectable Pancreatic Cancer: Design of Radioactive Stents and Trial Studies on Normal Pigs // *Clin. Cancer Res.* - 2007. - Vol. 13, No. 11. - P. 3326 - 3332.
174. Makepeace A. R., Fermont D. C., Bennett M. H. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the orbit // *J. Royal Society Med.* - 1988. - Vol. 81. - P. 640 - 642.
175. Marchese M. J., Hall E. J., Hilaris B. S. Encapsulated iodine-125 in radiation oncology. I. Study of the Relative Biological Effectiveness (RBE) using low dose rate irradiation of mammalian cell cultures // *Am. J. Clin. Oncol.* - 1984. - Vol. 7, No. 6. - P. 607 - 611.
176. Margo C. E., Mulla Z. D. Malignant tumors of the orbit. Analysis of the Florida Cancer Registry // *Ophthalmology*. - 1998. - Vol. 105, No. 1. - P. 185 - 190.
177. Melian E., Jay W. M. Primary radiotherapy for optic nerve sheath meningioma // *Semin. Ophthalmol.* - 2004. - Vol. 19, No. 3-4. - P. 130 - 140.
178. Mettler F. A., Huda W., Yoshizumi T. T., Mahesh M. Effective doses in Radiology and diagnostic nuclear medicine: a catalog // *Radiology*. - 2008. - Vol. 248, No. 1. - P. 254 - 263.
179. Mierzwa M. L., Barrett W. L., Gluckman J. L. Radiation therapy for recurrent orbital hemangioma // *Head Neck*. - 2003. - Vol. 25, No. 5. - P. 412 - 415.
180. Miralbell R., Lomax A., Cella L., Schneider U. Potential reduction of the incidence of radiation-induced second cancers by using proton beams in the treatment of pediatric tumors // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* - 2002. - Vol. 54, No. 3. - P. 824 - 829.
181. Murthy R., Hanovaz S.G., Naik M. et al. Ruthenium-106 plaque brachytherapy for the treatment of diffuse choroidal haemangioma in Sturge-Weber syndrome // *Indian J. Ophthalmol.* - 2005. - Vol. 53, No. 4. - P. 274 - 275.
182. Naugle T. Jr, Tepper D. J., Haik B. G. Adenoid cystic carcinoma of the lacrimal gland: a case report // *Ophthal. Plast. Reconstr. Surg.* - 1994. - Vol. 10, No. 1. - P. 45 - 48.
183. NCRP Report No. 122. Use of Personal Monitors to Estimate Effective Dose Equivalent and Effective Dose to Workers for External Exposure to Low LET Radiation. Bethesda, Maryland, 1995.
184. Neto H. A., Cunha L. P., Gasparin F. et al. Orbital space-occupying lesions: an 11-year study of cases with histopathologic analysis seen at Hospital das Clínicas of FMUSP // *Arq. Bras. Oftalmol.* - 2008. - Vol. 71, No. 6. - P. 809 - 812.

185. Ni C., Ma X. Histopathologic classification of 1921 orbital tumors // Yan Ke Xue Bao. - 1995. - Vol. 11, No. 2. - P. 101 - 104.
186. Oberlin O., Rey A., Anderson J. et al. Treatment of Orbital Rhabdomyosarcoma: Survival and Late Effects of Treatment—Results of an International Workshop // Journal of Clinical Oncology. - 2001. - Vol. 19, No 1. - P. 197 - 204.
187. Odashiro A.N., Arthurs B., Pereira P.R. et al. Primary orbital melanoma associated with a blue nevus // Ophthal. Plast. Reconstr. Surg. - 2005. - Vol. 21, No. 3. - P. 247 - 248.
188. Ophthalmic Oncology / Ed. by Esmaeli B. - New York: Springer, 2010. - 501 p.
189. Pacelli R., L.Cella, M. Conson 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. - Vol. 52, No. 1. - P. 82 - 87.
190. Packer S., Rotman M., Fairchild R.G. et al. Irradiation of choroidal melanoma with iodine 125 ophthalmic plaque // Arch. Ophthalmol. - 1980. - Vol. 98, No. 8. - P. 1453 - 1457.
191. Packer S., Stoller S., Lesser M.L. et al. Long-term results of iodine 125 irradiation of uveal melanoma // Ophthalmology. - 1992. - Vol. 99, No. 5. - P. 767 - 773.
192. Parsons J. T., Bova F. J., Fitzgerald C. R. et al. Severe dry-eye syndrome following external beam irradiation // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. - 1994. - Vol. 30, No. 4. - P. 775 -780.
193. Parsons J. T., Bova F. J., Fitzgerald C. R. et al. Radiation retinopathy after external-beam irradiation: analysis of time-dose factors // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. - 1994. -Vol. 30, No. 4. - P. 765 - 773.
194. Parsons J. T., Bova F. J., Mendenhall W. M. et al. Response of the normal eye to high dose radiotherapy // Oncology (Williston Park). - 1996. - Vol. 10, No. 6. - P. 837 - 847.
195. Paterson M. W., Charteris A. A. Retinoblastoma. Report on 19 patients treated with radiotherapy // Br. J. Ophthal. - 1965.- Vol. 49, No. 7. - P. 347 - 358.
196. Patrocínio L. G., Lourenço C., do Prado Silva C. et al. Primary malignant orbit melanoma // Bras. J. Otorrinolaringol. - 2006. - Vol. 72, No. 5. - P. 716.
197. Perez C.A., Brady L.W., Becker A. Principles and practice of radiation oncology. - Philadelphia: Lippincott, 1987. - 1316 p.
198. Pitz S., Becker G., Schiefer U. et al. Stereotactic fractionated irradiation of optic nerve sheath meningioma: a new treatment alternative // Br. J. Ophthalmol. – 2002.- Vol. 86, No. 11. – P. 1265 - 1268.

199. Potter R., Haie-Mederb C., Van Limbergen E. et al. Recommendations from gynaecological (GYN) GEC ESTRO working group (II): Concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy—3D dose volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy, radiation physics, radiobiology // *Radiotherapy and Oncology*. - 2006. - Vol.78. - P. 67 - 77.
200. Poulsen M., Lindsay C., Sullivan T., D'Urso P. Stereolithographic modelling as an aid to orbital brachytherapy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* - 1999. - Vol. 44, No. 3. - P. 731 - 735.
201. Puusaari I., Heikkonen J., Kivelä T. Effect of radiation dose on ocular complications after iodine brachytherapy for large uveal melanoma: empirical data and simulation of collimating plaques // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* - 2004. - Vol. 45, No. 10. - P. 3425 - 3434.
202. Puusaari I., Heikkonen J., Summanen P. et al. Iodine brachytherapy as an alternative to enucleation for large uveal melanomas // *Ophthalmology*. - 2003. - Vol. 110. No. 11. - P. 2223 - 2234.
203. Quick A.M., Bloomston M., Kim E.Y. Complete response to radiation therapy of orbital metastasis from hepatocellular carcinoma // *World J. Gastroenterol.* - 2009. - Vol. 15, No. 47. - P. 6000 - 6003.
204. *Radiation Oncology: An Evidence-Based Approach* / Ed. by Lu J. J., Brady L. W. - New York: Springer, 2008. - 657 p.
205. Radin P. P., Lumbroso-Le Rouic L., Levy-Gabriel C. et al. Scleral necrosis after radiation therapy for uveal melanomas: report of 23 cases // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* - 2008. - Vol. 246, No.12. - P. 1731 - 1736.
206. Raney R.B., Anderson J.R., Kollath J. et al. Late effects of therapy in 94 patients with localized rhabdomyosarcoma of the orbit: report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study—III, 1984–1991 // *Med. Pediatr. Oncol.* - 2000. - Vol. 34. - P. 413 - 420.
207. *Retinoblastoma* / Ed. by Rodriguez-Galindo C., Wilson M. W. - NY: Springer, 2010. - 156 p.
208. Rivard M. J., Chiu-Tsao S. T., Finger P. T. et al. Comparison of dose calculation methods for brachytherapy of intraocular tumors // *Med. Phys.* - 2011. - Vol. 38, No. 1. - P. 306 - 316
209. Rogers C. L., Theodore N., Dickman C. A. et al. Surgery and permanent 125I seed paraspinal brachytherapy for malignant tumors with spinal cord compression // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* -2002.- Vol. 54, No. 2. - P. 505 - 513.
210. Rosenblatt E., Meushar N., Bar-Deroma R. et al. Interstitial brachytherapy in soft tissue sarcomas: the Rambam experience // *Isr. Med. Assoc. J.* – 2003. – Vol. 5, No. 8. – P. 547 -551.

211. Rulli A., Barberini F., Scialpi M. et al. Interstitial high-dose-rate brachytherapy after breast conserving surgery // *Oncol. Rep.*- 2010.- Vol. 24, No. 2.- P. 417-422.
212. Santos R. R., Damasceno R. W. F., Lopes de Pontes F. S. et al. Ten-year follow-up of a case series of primary epithelial neoplasms of the lacrimal gland: clinical features, surgical treatment and histopathological findings // *Arq. Bras. Oftalmol.* - 2010. - Vol. 73, No. 1. - P. 33 - 39.
213. Saornil M. A., Fisher M. R., Campbell R. J. et al. Histopathologic Study of Eyes After Iodine I 125 Episcleral Plaque Irradiation for Uveal Melanoma // *Arch. Ophthalmol.* - 1997.- Vol. 115, No. 11. - P. 1395 - 1400.
214. Schulz-Ertner D., Nikoghosyan A., Dindinger B. Therapy Strategies for Locally Advanced Adenoid Cystic Carcinomas using Modern Radiation Therapy Techniques // *Cancer.* - 2005. - Vol. 104, No. 2. - P. 338 - 344.
215. Schwarz S. B., Thon N., Nikolajek K. et al. Iodine-125 brachytherapy for brain tumours -a review // *Radiation Oncology.* - 2012.- Vol. 7.- P. 30.
216. Sealy R., le Roux L. M., Rapley F. et al. The treatment of ophthalmic tumours with low-energy sources // *Br. J. Radiol.* - 1976. - Vol. 49, No. 582. - P. 551 - 554.
217. Sealy R., Stannard C., Shackleton D. Improved cosmesis in retinoblastoma patients treated with iodine-125 orbital irradiation // *Ophthalmic Genetics.* - 1987. - Vol. 8, No. 2. - P. 95 - 99.
218. Seregard S. Conjunctival Melanoma // *Surv. Ophthalmol.* - 1998. -Vol. 42, No. 4. - P. 321 - 350.
219. Shamma H. F., Blodi F. C. Orbital extension of choroidal and ciliary body melanomas // *Arch. Ophthalm.* - 1977. - Vol. 95, No. 11. - P. 2002 - 2005.
220. Shi J. Use of BT with I-125 in the management of orbital tumor // *ISOO meeting.* - 2007.- P. 106.
221. Shields C. L., Naseripour M., Cater J. et al. Plaque radiotherapy for large posterior uveal melanomas (≥ 8 -mm thick) in 354 consecutive patients // *Ophthalmology.* - 2002. - Vol. 109. - P. 1838 - 1849.
222. Shields C. L., Shields J. A. Atlas of orbital tumors.- Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999. - P. 182 - 183.
223. Shields C. L., Shields J. A., Honavar S. G., Demirci H. Primary ophthalmic rhabdomyosarcoma in 33 patients // *Tr. Am. Ophth. Soc.* - 2001. - No. 99. - P. 133 - 143.
224. Shields J. A., Demirci H., Marr B. P. et al. Sebaceous Carcinoma of the Ocular Region: A Review // *Surv. Ophthalmol.* - 2005. - Vol. 50, No. 2. - P. 103 - 122.
225. Shields J. A., Shields C. L. Rhabdomyosarcoma: Review for the Ophthalmologist // *Surv. Ophthalmol.* - 2003. - Vol. 48, No. 1. - P. 39 - 57.

226. Shields J. A., Shields C. L., Eagle R. C. et al. Adenoid cystic carcinoma of the lacrimal gland simulating a dermoid cyst in a 9-year-old boy // Arch. Ophthalmol.- 1998. - Vol. 116, No. 12. - P. 1673 - 1676.
227. Shields J. A., Shields C. L., Freire J. E. et al. Plaque radiotherapy for selected orbital malignancies: preliminary observations: the 2002 Montgomery Lecture, part 2 // Ophthal. Plast. Reconstr. Surg.- 2003. - Vol. 19, No. 2. - P. 91 - 95.
228. Shields J. A., Shields C. L., Scartozzi R. Survey of 1264 patients with orbital tumors and simulating lesions // Ophthalmology. - 2004. - Vol. 111, No. 5. - P. 997 - 1008.
229. Sia S., Harper C., McAllister I., Perry A. Iodine-125 episcleral plaque therapy in uveal melanoma // Clin. Experiment. Ophthalmol. - 2000. - Vol. 28, No. 6. - P. 409 - 413.
230. Singh A. D., Damato B. E., Peer J. et al. Clinical ophthalmic oncology. - Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007. - 628 p.
231. Sobanski J., Zeydler L. Decreased mortality of patients with intranuclear melanoma after enucleation of the eyeball followed by orbital x-ray irradiation // Polish. Med. Jr. - 1972. - Vol. 11, No. 6. - P. 1512 - 1516.
232. Soysal H. G., Markoc F. Invasive squamous cell carcinoma of the eyelids and periorbital region // Br. J. Ophthalmol. - 2007. - Vol. 91.- P. 325 - 329.
233. Stack R., Elder M., Abdelaal A. et al. New Zealand experience of I125 brachytherapy for choroidal melanoma // Clin. Experiment. Ophthalmol. - 2005.- Vol. 33, No. 5. - P. 490 - 494.
234. Stannard C. Clinical features and management of retinoblastoma in Africa // INCTR - Annual Meeting, Cairo, Egypt, 3.10.2004 [Электронный ресурс]. URL: <http://www.docstoc.com/docs/48412641/Clinical-Feature-and-Management> (дата обращения: 25.10.2011).
235. Stannard C., Maree G., Munro R. et al. Iodine- 125 orbital BT with a prosthetic implant in situ // ISOO meeting. - 2009. - P. 112.
236. Stannard C., Maree G., Munro R. et al. Iodine- 125 orbital BT with a prosthetic implant in situ // Strahlenther. Oncol. - 2011. - Vol. 187, No. 5. – P. 322 - 327.
237. Stannard C., Sealy R., Hering E. et al. Postenucleation orbits in retinoblastoma: treatment with 125I brachytherapy // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. - 2002. - Vol. 54, No. 5. - P. 1446 - 1454.
238. Strega R. J., Kovacs G., Meyer J. E. et al. Perioperative Intensity-Modulated Brachytherapy for Refractory Orbital Rhabdomyosarcomas in Children // Strahlenther. Onkol. - 2009. - Vol. 185, No. 12. - P. 789 - 798.

239. Suh C. O., Shim S. J., Lee S. W. et al. Orbital marginal zone B-cell lymphoma of MALT: radiotherapy results and clinical behavior // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* - 2006. - Vol. 65, No. 1. - P. 228 - 233.
240. Trotti A., Byhardt R., Stetz J. et al. Common toxicity criteria: version 2.0. an improved reference for grading the acute effects of cancer treatment: impact on radiotherapy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* - 2000. - Vol. 47, No. 1. - P. 13 - 47.
241. Turbin R. E., Thompson C. R., Kennerdell J. S. et al. A long-term visual outcome comparison in patients with optic nerve sheath meningioma managed with observation, surgery, radiotherapy, or surgery and radiotherapy // *Ophthalmology.* - 2002. - Vol. 109, No. 5. - P. 890 - 899.
242. Turowski K., Fike J.R., Cann C.E. et al. Normal Brain Iodine-125 Radiation Damage: Effect of Dose and Irradiated Volume in a Canine Model // *Radiology.* - 1986. - Vol. 158. - P. 833 - 838.
243. Tyl J. W., Blank L. E., Koornneef L. Brachytherapy in orbital tumors// *Ophthalmology.* - 1997. - Vol. 104, No. 9. - P. 1475 - 1479.
244. Tyl J. W., Koornneef L., Blank L. E. Recurrent hemangiopericytoma and brachytherapy // *Doc. Ophthalmol.* - 1992. - Vol. 82, No. (1-2). - P. 103 - 107.
245. Uveal Melanoma / Potter R., Van Limbergen E. // *The GEC ESTRO Handbook of Brachytherapy* / Gerbaulet A., Potter R., Mazon J.-J. et al. - Leuven, Belgium: ACCO. - 2002. - 697 p.
246. Vasu U., Acharya N., Mohan A. Orbital and Ocular Complications of External Beam Radiation Therapy (EBRT) for Retinoblastoma (RB) // *AIOC PROCEEDINGS.* - 2008. - P. 415 - 417.
247. Veness M. J., Biankin S. Perineural spread leading to orbital invasion from skin cancer // *Australas Radiol.* - 2000. - Vol. 44, No. 3. - P. 296 - 302.
248. Wen J. C., Oliver S. C., McCannel T. A. Ocular complications following I-125 brachytherapy for choroidal melanoma // *Eye.* - 2009. - Vol. 23. - P. 1254 - 1268.
249. Wright J. E., Rose G. E., Garner A. Primary malignant neoplasms of the lacrimal gland // *Br. J. Ophthalmol.* - 1992. - Vol. 76. - P. 401 - 407.
250. Xu D., Liu D., Zhang Z. et al. Gamma Knife surgery in the management of orbital tumors // *J. Neurosurg.* - 2010. - Vol. 113. - Suppl. 34 - 38.
251. Yadav B. S., Sharma S. C. Orbital lymphoma: role of radiation // *Indian J. Ophthalmol.* - 2009. - Vol. 57, No. 2. - P. 91 - 97.
252. Yamazaki H., Yoshida K., Yoshioka Y. et al. High dose rate brachytherapy for oral cancer // *J. Radiat. Res.* - 2013. - Vol. 54, No. 1. - P. 1-17.

253. Yang C. M., Olsen K. R., Schwade J. G. et al. Dose rate effect of 125I irradiation on normal rabbit eyes and experimental choroidal melanoma // *Exp. Eye Res.* - 1993. - Vol. 57, No. 5. - P. 577 - 585.
254. Yip C. C., Kersten R. C., McCulley T. J. et al. Osteogenic sarcoma after orbital radiation rhabdomyosarcoma // *Ophthalmology.* - 2003. - Vol. 110, No. 10. - P. 1996 - 1999.
255. Yock T., Schneider R., Friedmann A. et al. Proton radiotherapy for orbital rhabdomyosarcoma: clinical outcome and a dosimetric comparison with photons // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* - 2005. - Vol. 63, No. 4. - P. 1161 - 1168.
256. Zhongmin W., Yu L., Fenju L. et al. Clinical efficacy of CT-guided iodine-125 seed implantation therapy in patients with advanced pancreatic cancer // *Eur. Radiol.* - 2010. - Vol. 20, No. 7. - P. 1786 - 1791.
257. Zöllner C., Strutz J., Bruggmoser G. et al. Implantation of 125 iodine seeds in the dog vocal cord. An experimental morphologic study // *Laryngol. Rhinol. Otol. (Stuttg).* - 1988. - Vol. 67, No. 9. - P. 475 - 479.