

甲状腺相关眼病的放射治疗研究进展

唐小妹^{1,2}, 李慧丽², 刘仁跃³

引用: 唐小妹, 李慧丽, 刘仁跃. 甲状腺相关眼病的放射治疗研究进展. 国际眼科杂志 2022;22(7):1143-1147

基金项目: 重庆市科卫联合中医药技术创新与应用发展项目 (No.2020ZY024001)

作者单位:¹(610075) 中国四川省成都市, 成都中医药大学;²(400021) 中国重庆市中医院眼科;³(550025) 中国贵州省贵阳市, 贵州中医药大学

作者简介: 唐小妹, 成都中医药大学在读硕士研究生, 研究方向: 中西医眼病研究。

通讯作者: 李慧丽, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 中西医眼病研究. lh117@live.cn

收稿日期: 2022-02-16 修回日期: 2022-05-27

摘要

甲状腺相关眼病(TAO)是成人最常见的眼眶疾病,发病率逐年增高,临床表现为眼球突出、眼睑退缩、眼球运动障碍及视力障碍,严重损害患者的生理和心理健康。西医常用糖皮质激素治疗、放射治疗和眼眶减压术等。其中,糖皮质激素治疗是针对中重度活动性TAO患者的一线治疗方案;眼眶减压术主要针对严重眼球突出、眶压增高导致视神经受压损伤患者;而对于不耐受或禁用糖皮质激素以及拒行眼眶减压术的TAO患者,可选用放射治疗。放射治疗通过发挥非特异性抗炎作用,能有效地改善患者临床症状,是治疗TAO的重要手段。随着计算机技术和医学影像学不断更新,放射治疗技术取得快速发展,三维适形放射治疗及调强放射治疗技术的出现使病灶精准定位成为可能。大量临床结果表明放射治疗TAO疗效好、不良反应可控。本文就放射治疗TAO的作用机制、技术特点、临床方案、放射剂量参数选择及并发症进行综述,以期为同行提供临床参考,制定个性化的TAO治疗方案。

关键词: 甲状腺相关眼病;放射治疗;临床应用

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2022.7.15

Research progress of radiotherapy for thyroid-associated ophthalmopathy

Xiao-Shu Tang^{1,2}, Hui-Li Li², Ren-Yue Liu³

Foundation items: Chongqing Science and Health Joint TCM Technology Innovation and Application Development Project (No. 2020ZY024001)

¹Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, Sichuan Province, China; ²Department of Ophthalmology, Chongqing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chongqing 400021, China; ³Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550025, Guizhou Province, China

Correspondence to: Hui-Li Li. Department of Ophthalmology,

Chongqing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chongqing 400021, China. lh117@live.cn

Received: 2022-02-16 Accepted: 2022-05-27

Abstract

• Thyroid-associated ophthalmopathy (TAO) is the most common orbital disease in adults, and its incidence is increasing year by year. The clinical manifestations include proptosis, eyelid retraction, ocular motility disturbance and visual impairment, which seriously damage the physical and mental health of patients. Treatment options for TAO mainly include glucocorticoids, radiotherapy and orbital decompression. Among them, the glucocorticoids are the mainstay of treatment for moderate-to-severe and active disease; Orbital decompression is mainly for patients with severe proptosis and increased orbital pressure leading to optic nerve compression injury; And radiotherapy is used for TAO patients who are intolerant of glucocorticoids and who refuse orbital decompression. Radiation therapy can effectively improve the clinical symptoms of patients by exerting a non-specific anti-inflammatory effect, and it is an important means of treating TAO. With the continuous update of computer technology and medical imaging, radiotherapy techniques have developed rapidly. The emergence of three-dimensional conformal radiotherapy technology and intensity-modulated radiotherapy technology has made it possible to locate the lesions accurately. Recently, a large number of clinical results show that radiotherapy for TAO has good curative effects and manageable adverse reactions. This article reviews the mechanism of action, technical characteristic, clinical protocol, radiation dose parameter selection and complications of radiotherapy for TAO, in order to provide clinical reference for peers and formulate personalized TAO treatment plans.

• KEYWORDS: thyroid-associated ophthalmopathy; radiotherapy; clinical applications

Citation: Tang XS, Li HL, Liu RY. Research progress of radiotherapy for thyroid-associated ophthalmopathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2022;22(7):1143-1147

0 引言

甲状腺相关眼病(thyroid-associated ophthalmopathy, TAO)是一种器官特异性的自身免疫性疾病,占成年人眼眶疾病的首位^[1],患病率约为90~300/10万^[2],男女患病比例为1:(6~7),好发于40~60岁^[3]。TAO发病机制复杂,目前认为与环境、免疫、遗传等多种因素的综合作用有关^[4]。临床上,TAO可引起眼球突出、眼睑退缩、眼球运

动障碍、复视,甚者损害容貌及威胁视力^[5],严重影响患者的生存质量以及身心健康。TAO的治疗原则为抑制眼眶炎症,减少眼外肌、眼眶脂肪和其他眼周软组织中的组织重塑,以保护和恢复视功能为目标^[6],临床上根据疾病的主动性和严重程度采取不同的治疗方案。糖皮质激素是治疗中重度活动性TAO的首选方法,但可诱发急性肝损伤、感染、心脑血管血栓形成等严重不良反应^[7],部分患者对此有较大的顾虑。眼眶减压术通过去除部分骨壁或眶脂肪以扩大眶腔容积,缓解眶高压,改善患者眼部症状及突眼外观,挽救视功能,但有可能出现术后复视加重、眶下神经麻痹、鼻出血、脑脊液漏、视力受损等并发症^[8],临床使用有局限性。针对糖皮质激素效果差或者有禁忌证者,以及病情进展至压迫性神经病变而不能行眼眶减压术的活动期TAO患者,放射治疗是一种可行的治疗方法^[9]。近年来,许多学者在放射治疗TAO方面做了大量研究,积累了丰富的临床经验,本文就TAO放射治疗的研究进展予以综述。

1 放射治疗的概述

1.1 射线 射线广泛存在于自然界,难以用肉眼察觉,人们对射线发现和研究的始于19世纪末。射线是由各种放射性核素或粒子在能量交换过程中发射出的、具有特定能量的粒子或光子束流。放射治疗中常用的射线主要可以分为三类:由放射性同位素发出的 α 、 β 、 γ 线;由X线治疗机和各类加速器产生的不同的X线;由各类加速器产生的电子束、质子束、中子束等^[10]。

1.2 放射治疗 放射治疗是利用放射线治疗肿瘤的一种局部治疗方法,至今已有100多年的历史。根据放射源不同,分为体内放射治疗和体外放射治疗。体内放射治疗,又称近距离放射治疗,是把密封的放射源置于需要治疗的组织内(组织间照射)或人体天然腔内(腔内照射),使用高剂量辐射对局部病灶进行治疗^[11]。通常适用于体积较小的肿瘤。体外放射治疗,又称远距离放射治疗,指放射源或各种加速器发出的射线由体外作用于人体,射线剂量分布比较均匀,适合大范围的靶区治疗^[12]。常用射线包括光子、电子和质子^[13]。目前临床上采用的体外放射技术包括传统放疗技术(2D)、适形放疗技术(3DCRT)、调强放疗技术(IMRT)、立体定向放射治疗和图像引导的放疗技术(IGRT)。

1.3 放射治疗在眼部的应用 1903年,Hilgartner首次用X射线治疗视网膜母细胞瘤,开启了放射治疗在眼科的应用。放射治疗以其侵入性小及局部照射的优势,在眼部的适应证不断扩大。目前临床用于眼部肿瘤及炎症反应性疾病的治疗,包括视网膜母细胞瘤、脉络膜黑色素瘤、泪腺癌、眼眶肿瘤、炎性假瘤、甲状腺相关眼病等^[14-15]。由于眼和眼眶解剖的特殊性,眼部放射治疗在满足局部病灶最大放射剂量的同时,力求减少对邻近正常组织的损害,临床根据病灶所处位置的不同选择不同的放疗方案,尽可能提高放射治疗的精准性。

2 放射治疗在TAO的应用

放射治疗TAO的历史可追溯至1936年。大量文献报道,放射治疗是TAO的重要治疗方法,其有效率可达60%^[16]。

2.1 放射治疗TAO的作用机制 TAO发病机制复杂,研究发现T细胞的浸润和眼眶成纤维细胞的合成,使糖胺聚

糖(GAG)积聚于球后组织,从而引起眶周组织水肿、眼球突出和眼外肌肿胀^[17]。TAO放射治疗的作用机制主要是通过放疗的非特异性抗炎作用,抑制对放射线敏感的T细胞活化、抑制成纤维细胞增殖和黏多糖分泌^[18],从而减轻眶压和局部水肿,改善眼部症状。T细胞介导的炎症反应发生在疾病早期(活动期),所以放射治疗主要对TAO的活动期有效^[19]。

2.2 放射治疗TAO的技术特点 临床上TAO的放射治疗主要采用体外放射治疗。放射线选用直线加速器发射的光子束^[20]。照射范围主要为眼眶周围浸润区,包括眼外肌及球后脂肪。传统的放射治疗技术利用X线模拟机定位照射区域,通过钴-60治疗机在二维水平实施照射,治疗方法简单可行,早期被广泛应用于TAO的眶后放射治疗。操作中为了保护晶状体和垂体,将照射光束向后倾斜5°,使得靶区内的放射线剂量分布不均匀^[17],治疗效果欠佳。随着治疗技术的发展,三维适形放射治疗(3DCRT)逐渐取代二维放射治疗,3DCRT借助CT数据和计算机定位技术实现了放射线在照射方向与靶区的形状保持一致^[14]。因此,3DCRT可以更好地将放射剂量集中覆盖在靶区、提高靶区的治疗剂量,更好地保护正常组织。

调强放射治疗(IMRT)在3DCRT的基础上增加了验证和审核的逆向过程,使三维适形放射治疗的强度和精度更高^[21]。与3DCRT相比,IMRT有靶区内剂量分布更均匀及靶区外剂量梯度变化更大的优势,能进一步提高治疗有效率以及减少对周围正常组织的照射^[22]。Li等^[23]研究对比了3种照射技术,结果发现,与传统放疗和3DCRT相比,IMRT具有更好的靶区覆盖能力,对改善眼球突出和视力下降效果更显著,放疗后不良反应相对更轻。因为眼后段及眶内段结构的靶区非常复杂,理论上IMRT比3DCRT更适用于治疗TAO。

2.3 放射治疗TAO的临床方案 欧洲Graves眼病专家组(EUGOGO)提出,放射治疗适用于中重度活动期伴有眼球运动障碍或复视的TAO^[24]。临床的治疗方案可分为单纯放射治疗和联合放射治疗。

2.3.1 单纯放射治疗 对于糖皮质激素治疗不敏感或手术治疗有顾虑的患者,采用放射治疗可以有效减轻局部组织炎症,缓解眼部症状。Mourits等^[16]采用随机对照方法将59例中重度TAO患者分为两组,30例患者接受放射治疗(总剂量20Gy/10次/2周,2Gy/次),29例患者接受假放射治疗。观察随访6mo,放疗组中60%患者复视和眼球运动受限的症状得到改善,而假放疗组中仅31%患者症状改善。Prummel等^[25]对88例轻度TAO患者进行临床观察,44例患者接受放射治疗,44例患者接受假放射治疗。随访观察12mo,放疗组中52%患者眼球运动及复视症状得到改善,而假放疗组中仅27%患者症状有改善。在此基础上,Grassi等^[26]采用前瞻性研究评估放射治疗TAO的有效性,35例有糖皮质激素禁忌证的活动性TAO患者接受1个疗程的放射治疗(总剂量20Gy/10次/2周,2Gy/次),观察12mo,放射治疗在降低临床活动评分(CAS)和改善眼球运动障碍方面疗效明显(均 $P<0.05$),疗效与糖皮质激素相似且未发现明显不良反应,提示放射治疗可能是不耐受糖皮质激素的TAO患者的有效替代治疗。此外,也有回顾性研究^[27]报告,放射治疗可逐渐减少压迫性视神经病变(compressive optic neuropathy, CON)对

糖皮质激素的需求,有效预防停用激素后复发导致的 CON,减少手术减压的需求,进而有效缩短活动性 TAO 的病程。总之,放射治疗是针对中重度活动期 TAO 患者的有效治疗方式。

2.3.2 联合放射治疗 放射治疗联合其他治疗措施能更好地发挥协同作用。放射治疗联合糖皮质激素可以减轻放疗引起的局部组织水肿,维持更长的疗效以及降低激素减量后复发的风险^[28-29]。大量临床观察总结^[30-32],放射治疗联合糖皮质激素比单纯放射治疗疗效更显著,其中放疗联合静脉注射激素比放疗联合口服激素效果更佳。Kim 等^[33]对 127 例活动期 TAO 患者进行临床观察,评估放射治疗联合糖皮质激素治疗和单纯用糖皮质激素治疗的疗效和安全性,随访观察 1a,两种治疗方式的抗炎效果相似,但联合治疗组可以更好地减少眼外肌体积、改善眼球运动度,对降低炎症复发率更有优势。在此基础上,有学者进一步探讨联合免疫抑制和放疗治疗中重度 TAO 的临床效果,免疫组给予甲泼尼龙联合环磷酰胺冲击疗法,联合放射治疗组在免疫组的基础上给予放射治疗,结果显示,免疫组和联合放射治疗组的临床有效率分别 80.85%、95.74%,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),且免疫组 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 比值明显低于自身治疗前及联合组治疗后^[6]。提示放射治疗联合免疫能抑制显著提高 TAO 的临床疗效,维持患者免疫功能,临床尚需进一步研究论证。

2.4 放射治疗 TAO 的剂量选择 国际推荐 TAO 放射治疗的常规方案为总剂量 20Gy,共 10 次,疗程 2wk,单次剂量 2Gy^[34]。放射剂量过高,临床疗效无明显优势且会增加对周围正常组织的损害;剂量过低,临床难以取得满意的治疗效果。总放射剂量和单次放射剂量参数的选择有个体化差异,与患者年龄、基础病史、疾病严重程度等因素有关。目前关于放射治疗的单次剂量和分割方式仍在进一步的探索中。

2.4.1 低剂量放射治疗 良性病变遵循最低有效剂量的原则^[35],大量研究发现采用延长分割的低剂量放疗方案(单次放射剂量 < 2Gy),可以取得良好的疗效以及减少晚期并发症的发生。Kahaly 等^[36]比较了长疗程低剂量放疗方案和常规疗程标准剂量放疗方案在中重度 TAO 患者中的疗效和安全性,其中长疗程低剂量放疗 A 组(总剂量 20Gy/20 次/20 周,1Gy/次),常规疗程低剂量放疗 B 组(总剂量 10Gy/10 次/2 周,1Gy/次),常规疗程标准剂量放疗 C 组(总剂量 20Gy/10 次/2 周,2Gy/次)。观察 24wk 后,结果显示 3 组方案均有效,但长疗程低剂量放疗 A 组的软组织肿胀和眼球活动度改善最明显,并未出现不良反应。在此基础上,有研究进一步探索了缩短治疗疗程的低剂量放疗方案。Cardoso 等^[37]对 18 例 TAO 患者进行放射治疗(总剂量 10Gy/10 次/10 周,1Gy/次)。观察随访 6mo,结果证实总剂量为 10Gy 的低剂量放疗方案同样有效,治疗耐受性良好且未观察到治疗并发症。

2.4.2 高剂量放射治疗 也有研究者认为疗程过长可能会降低患者的依从性,放射治疗难以取得满意的疗效。有学者采用低分割放射治疗,缩短放射治疗疗程,提高单次放射剂量,研究探索高剂量(分割剂量 > 2Gy)放疗方案的有效性。Lee 等^[38]将 28 例 TAO 患者平均分为常规剂量放射治疗组(总剂量 20Gy/10 次/2 周,2Gy/次)和高剂量放

射治疗组(总剂量 20Gy/5 次/1 周,4Gy/次),观察研究 1mo,结果显示两组患者在疗效以及并发症方面没有显著差异。因观察时间较短,临床需要长期随访来进一步明确高剂量低分割放射治疗的临床有效性以及晚期并发症。

2.5 放射治疗 TAO 的并发症 放射治疗眼病的同时,也可能对周围正常组织产生不同程度的损害。并发症的发生与靶器官的易感性、照射的总剂量和单次剂量有关^[14]。眼部组织中,视网膜、晶状体和泪腺更容易受到放疗副作用影响^[39]。常见的并发症包括放射性眼表损伤、放射性白内障、放射性视网膜病变及放射性视神经病变等。

2.5.1 放射性眼表损伤 放射性眼表损伤常累及角膜、角膜、泪腺、眼睑等眼表组织。放疗后常见的急性反应包括眶周水肿、结膜充血、视物模糊等。5%~15% 患者出现照射区域皮肤刺激或脱发^[40]。Sobel 等^[41]报道,7%~25% 患者出现干眼。这些轻微的副作用通常在放射结束后自行缓解^[42]。Kahaly 等^[36]报道,常规剂量放疗组(总剂量 20Gy/10 次/2 周,2Gy/次)36% 患者发生放射性结膜炎,低剂量放疗组(总剂量 20Gy/20 次/20 周,1Gy/次)未见放射性结膜炎的发生,低剂量放疗方案更安全。

2.5.2 放射性白内障 人类晶状体对放射线高度敏感,放射性白内障是常见的放射治疗并发症之一。放射性白内障的发生与总放射剂量、单次放射剂量、患者年龄、糖尿病病史、是否合并糖皮质激素治疗等影响因素有关。放射性白内障常发生在放疗后 6mo 到几年不等,平均为 2a。

文献报道,晶状体的最小单次照射耐受剂量约为 0.5Gy^[43]。临床采用常规的放疗方案(总剂量 20Gy,单次剂量 2Gy),据计算得出,晶状体单次受照射剂量理论值低于 0.3Gy,故放射性白内障的发生率低^[44]。Petersen 等^[45]研究观察,156 例患者接受常规放射治疗,随访 34mo,没有观察到继发性放射性白内障发生。Marquez 等^[46]回顾分析 184 例接受放射治疗的患者,随访 11a,22 例(12%)患者发展为白内障。受患者年龄、是否合并糖皮质激素治疗、吸烟等干扰因素影响,放射性白内障的发病率尚不能真实评估。

2.5.3 放射性视网膜病变 放射性视网膜病变(radiation retinopathy, RR)是以血管阻塞为特征的一种慢性迟发性进展性的视网膜血管病变,是放疗后视力受损的原因之一^[47]。RR 的发生与放射剂量、分割方式、防护措施与个体差异有关^[48],其中患有糖尿病、高血压或接受过化疗的患者更容易诱发 RR^[49]。研究发现,RR 常发生在放疗结束后 6mo~3a^[50]。总放射剂量低于 30Gy 时不易发生 RR^[51]。目前常规使用的放疗总剂量为 20Gy,相对视网膜血管是安全的。Polak 等^[52]研究观察,在常规剂量(总剂量 20Gy/10 次/2 周,2Gy/次)放射治疗后,3 例 TAO 合并糖尿病的患者在放疗结束后 2~3a 发展为 RR。Marcocci 等^[53]报道 2 例(1%)患者在放射治疗后发生 RR,其中 2 例患者均患有高血压病,1 例患者合并糖尿病。也有个体报道,1 例患者接受常规剂量放射治疗后 15a 发生 RR^[54]。RR 的发病率可能会随着放射治疗的广泛应用而增加。因此临床需要评估患者的全身基础疾病情况,选择个性化的放疗方案,操作中严格把握放射剂量,治疗后对患者长期随访监测。

2.5.4 放射性视神经病变 放射性视神经病变(radiation

induced optic neuropathy, RION) 是放射损害导致的迟发性、慢性进行性视神经病变,以突发性无痛性视力丧失为主要表现,是一种罕见的放疗后并发症^[55]。RION 的发生率可能与高龄、合并化疗、糖尿病和已存在的视神经病变等因素有关^[56]。据文献报道,RION 多发生在放射治疗后10~20(平均18)mo^[57]。放射总剂量超过50Gy或单次剂量大于2Gy时,容易诱导放射性视神经病变的发生^[58]。Sánchez-Orgaz等^[59]报道1例TAO合并糖尿病的年轻患者接受放射治疗(总剂量20Gy/10次/2周,2Gy/次),3mo后发生RION。EUGOGO指出,严重高血压病或糖尿病视网膜膜病变是眼眶放射治疗的绝对禁忌证,而没有视网膜膜病变的糖尿病应被视为相对禁忌证^[60]。考虑到放射治疗后有继发肿瘤的风险,临床应该尽量避免对35岁以下的患者采用放射治疗。尽管存在一定的不良反应,但放射治疗总体上有较好的安全性和耐受性。

3 结语与展望

放射治疗是中重度活动期TAO患者的有效治疗方式,能明确抑制炎症、减轻眼眶软组织肿胀、缓解眼球突出症状,从而有效地提高患者的生活质量。大量临床研究表明,放射治疗能延缓疾病进展减少手术介入,与糖皮质激素联合治疗具有协同作用,可作为不耐受糖皮质激素或有激素禁忌证患者的替代疗法。

放射治疗有并发症的风险,但只要遵循严格的纳入标准以及规范的操作方案,放射治疗仍是安全的治疗方式。随着放射治疗技术的进步,放疗的精准性和安全性不断提高,极大地改善了患者的生活质量。放射治疗的临床方案、治疗剂量选择和分割方式尚没有最佳标准,临床需要与患者的个人体质、生活习惯、全身基础疾病以及用药情况等相结合,灵活选择个性化的放射治疗方案,并进行长期随访观察,警惕晚期并发症的发生。

参考文献

- 1 马超,刘薇,李凯军,等. 甲状腺相关眼病免疫相关发病机制的研究现状与进展. 眼科新进展 2019;39(8):790-794
- 2 Bartalena L, Piantanida E, Gallo D, et al. Epidemiology, natural history, risk factors, and prevention of Graves' orbitopathy. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020;11:615993
- 3 Smith TJ, Hegedüs L. Graves' disease. *N Engl J Med* 2016;375(16):1552-1565
- 4 何志伟,胡欣,陈国芳,等. 甲状腺相关性眼病病因、发病机制及免疫靶向治疗的研究进展. 山东医药 2020;60(28):90-93
- 5 Men CJ, Kossler AL, Wester ST. Updates on the understanding and management of thyroid eye disease. *Ther Adv Ophthalmol* 2021;13:25158414211027760
- 6 张艳姣,祝叶,熊青,等. 联合免疫抑制和放疗治疗甲状腺眼病的临床效果观察. 中国免疫学杂志 2020;36(14):1740-1744
- 7 高艺倬,李辉. 甲状腺相关眼病治疗新进展. 基础医学与临床 2018;38(12):1795-1798
- 8 徐贺,吴桐,孙丰源,等. Graves眼病眼眶减压术式选择及并发症的研究进展. 国际眼科杂志 2021;21(9):1576-1579
- 9 罗清礼,何为民,唐莉,等. 甲状腺相关眼病的放射治疗. 中华眼科杂志 2006;3:218-221
- 10 马建民,刘骁. 重视放射疗法在眼肿瘤眼眶病治疗中的应用. 中华眼科医学杂志(电子版) 2021;11(5):257-261
- 11 周旭林,满沐苒,刘清华. 放疗在肝癌治疗中应用的研究进展. 现代肿瘤医学 2019;27(14):2608-2611
- 12 吴君心,徐国镇. 近距离放射治疗的现状. 医学新知杂志 2001;11(4):172-174,180

- 13 Durkin SR, Roos D, Higgs B, et al. Ophthalmic and adnexal complications of radiotherapy. *Acta Ophthalmol Scand* 2007;85(3):240-250
- 14 苏泓予,张秀兰,魏世辉. 放射疗法在眼病治疗中的应用. 国际眼科纵览 2013;37(1):69-74
- 15 Ting DSJ, Rana-Rahman R, Ng JY, et al. Clinical spectrum and outcomes of ocular and periocular complications following external-beam radiotherapy for inoperable malignant maxillary sinus tumors. *Ocul Oncol Pathol* 2021;7(1):36-43
- 16 Mourits MP, van Kempen-Harteveld ML, García MB, et al. Radiotherapy for Graves' orbitopathy: randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2000;355(9214):1505-1509
- 17 Li YJ, Luo Y, Xie XQ, et al. The efficacy of intensity modulated radiation therapy in treating thyroid-associated ophthalmopathy and predictive factors for treatment response. *Sci Rep* 2017;7(1):17533
- 18 Bartalena L, Marcocci C, Tanda ML, et al. Orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 2002;12(3):245-250
- 19 Choi JH, Lee JK. Efficacy of orbital radiotherapy in moderate-to-severe active Graves' orbitopathy including long-lasting disease: a retrospective analysis. *Radiat Oncol* 2020;15(1):220
- 20 Mazonakis M, Tzedakis A, Lyrarakis E, et al. Risk of developing radiogenic cancer following photon-beam radiotherapy for Graves' orbitopathy. *Med Phys* 2018;45(10):4775-4782
- 21 余进海. 眼眶肿瘤治疗技术新进展. 中华实验眼科杂志 2020;38(11):983-988
- 22 苏丹,赵水喜. 甲状腺相关眼病的放射治疗进展. 国际放射医学核医学杂志 2014;38(2):126-129
- 23 Li YJ, Luo Y, He WM, et al. Clinical outcomes of Graves' ophthalmopathy treated with intensity modulated radiation therapy. *Radiat Oncol* 2017;12(1):171
- 24 Bartalena L, Kahaly GJ, Baldeschi L, et al. The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy. *Eur J Endocrinol* 2021;185(4):G43-G67
- 25 Prummel MF, Terwee CB, Gerding MN, et al. A randomized controlled trial of orbital radiotherapy versus sham irradiation in patients with mild Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(1):15-20
- 26 Grassi P, Strianese D, Piscopo R, et al. Radiotherapy for the treatment of thyroid eye disease - a prospective comparison: is orbital radiotherapy a suitable alternative to steroids? *Ir J Med Sci* 2017;186(3):647-652
- 27 Gold KG, Scofield S, Isaacson SR, et al. Orbital radiotherapy combined with corticosteroid treatment for thyroid eye disease - compressive optic neuropathy. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2018;34(2):172-177
- 28 王韧琰,钟勇. 甲状腺相关性眼病研究新进展. 国际眼科杂志 2009;9(7):1334-1337
- 29 邵毅,廖许琳,陈德翊. 解读“2021欧洲 Graves眼病医疗管理指南”. 眼科新进展 2021;41(11):1001-1005
- 30 Wei RL, Cheng JW, Cai JP. The use of orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy: quantitative review of the evidence. *Ophthalmologica* 2008;222(1):27-31
- 31 周立萍,李佳,刘明明,等. 糖皮质激素不同给药方式治疗中重度甲状腺相关性眼病的 Meta 分析. 眼科 2018;27(4):269-275
- 32 冯晓娜,赵岐. 放射治疗联合糖皮质激素冲击用于重度活动期甲状腺相关性眼病的疗效观察. 中国医院用药评价与分析 2018;18(10):1333-1335
- 33 Kim JW, Han SH, Son BJ, et al. Efficacy of combined orbital radiation and systemic steroids in the management of Graves' orbitopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2016;254(5):991-998

- 34 冯晓婷, 李章芳, 沈洁. 甲状腺相关性眼病的诊疗进展. 中国实用内科杂志 2019;39(4):384-388
- 35 Onal C, Guler OC. Longer treatment time and lower radiation doses—an alternative for Graves' ophthalmopathy treatment. *Strahlentherapie Und Onkologie* 2021[Online ahead of print]
- 36 Kahaly GJ, Rösler HP, Pitz S, et al. Low – versus high – dose radiotherapy for Graves' ophthalmopathy: a randomized, single blind trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(1):102-108
- 37 Cardoso CC, Giordani AJ, Wolosker AMB, et al. Protracted hypofractionated radiotherapy for Graves' ophthalmopathy: a pilot study of clinical and radiologic response. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(3):1285-1291
- 38 Lee SM, Im JH, Shin H, et al. Clinical outcomes of hypofractionated radiotherapy for thyroid – associated ophthalmopathy. *BJROpen* 2020;2(1):20200013
- 39 Limone PP, Mellano M, Ruo Redda MG, et al. Graves' orbitopathy: a multidisciplinary approach. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2021;65(2):157-171
- 40 Prummel MF, Mourits MP, Blank L, et al. Randomized double-blind trial of prednisone versus radiotherapy in Graves' ophthalmopathy. *Lancet* 1993;342(8877):949-954
- 41 Sobel RK, Aakalu VK, Vagefi MR, et al. Orbital radiation for thyroid eye disease: a report by the American academy of ophthalmology. *Ophthalmology* 2022;129(4):450-455
- 42 Bartalena L, Marcocci C, Gorman CA, et al. Orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy: useful or useless? safe or dangerous? *J Endocrinol Investig* 2003;26(1):5-16
- 43 Hamada N, Azizova TV, Little MP. An update on effects of ionizing radiation exposure on the eye. *Br J Radiol* 2020;93(1115):20190829
- 44 Chundury RV, Weber AC, Perry JD. Orbital radiation therapy in thyroid eye disease. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2016;32(2):83-89
- 45 Petersen IA, Kriss JP, McDougall IR, et al. Prognostic factors in the radiotherapy of Graves' ophthalmopathy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19(2):259-264
- 46 Marquez SD, Lum BL, McDougall IR, et al. Long-term results of irradiation for patients with progressive Graves' ophthalmopathy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51(3):766-774
- 47 王伟, 张秀兰, 魏世辉. 放射性视网膜病变的研究现状. 中华眼科杂志 2012;48(12):1132-1135
- 48 王洋. 中重度活动期甲状腺相关眼病的静脉糖皮质激素和眶周放射治疗研究. 上海交通大学 2018
- 49 Gupta A, Dhawahir-Scala F, Smith A, et al. Radiation retinopathy: case report and review. *BMC Ophthalmol* 2007;7:6
- 50 Sahoo N, Ranjan R, Tyagi M, et al. Radiation retinopathy: detection and management strategies. *Clin Ophthalmol Auckl N Z* 2021;15:3797-3809
- 51 García - O'Farrill N, Pugazhendhi S, Karth PA, et al. Radiation retinopathy intricacies and advances in management. *Semin Ophthalmol* 2021[Online ahead of print]
- 52 Polak BCP, Wijngaarde R. Radiation retinopathy in patients with both diabetes mellitus and ophthalmic Graves' disease. *Orbit* 1995;14(2):71-74
- 53 Marcocci C, Bartalena L, Rocchi R, et al. Long-term safety of orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(8):3561-3566
- 54 Hurtikova K, von Arx G, Fichter N, et al. Radiation retinopathy 15 years after orbital irradiation for thyroid orbitopathy. *Klin Monbl Augenheilkd* 2016;233(4):508-510
- 55 Ataídes FG, Silva SFBR, Baldin JJCMC. Radiation - Induced Optic Neuropathy: Literature Review. *Neuroophthalmology* 2020;45(3):172-180
- 56 Danesh - Meyer HV. Radiation - induced optic neuropathy. *J Clin Neurosci* 2008;15(2):95-100
- 57 Speckter H, Bido J, Hernandez G, et al. Inversion recovery sequences improve delineation of optic pathways in the proximity of suprasellar lesions. *J Radiosurg Sbrt* 2018;5(2):115-122
- 58 Aldrees S, Micieli JA. Catastrophic vision loss from radiation-induced optic neuropathy. *BMJ Case Rep* 2020;13(2):e233706
- 59 Sánchez - Orgaz M, Grabowska A, Royo - Oreja A, et al. Optic neuropathy following orbital irradiation for Graves' ophthalmopathy: a case report and literature review. *Orbit* 2012;31(1):30-33
- 60 Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, et al. The 2016 European thyroid association/European group on Graves' orbitopathy guidelines for the management of Graves' orbitopathy. *Eur Thyroid J* 2016;5(1):9-26