

総説

眼窩内腫瘍に対するノバリスの定位放射線治療

Stereotactic Radiotherapy Using the Novalis System for Intraorbital Tumors

大矢佳美

Yoshimi OYA

要旨

近年、眼窩内腫瘍に対しても定位放射線治療 (SRT) が行われるようになり、腫瘍制御率・視機能温存率の向上、副作用の軽減などの報告が相次いでいる。当院では2005年にノバリスが導入されてから5年間で視神経鞘髄膜腫2例、眼内悪性リンパ腫1例、乳がんの転移性眼窩腫瘍4例の眼窩内腫瘍7例にSRTが施行された。腫瘍増殖抑制を全例に、縮小効果を5例に認めただが、照射野内の再発も1例あった。白内障と放射線網膜症の有害事象を2例に認めた。放射線網膜症を発症した視神経鞘髄膜腫の症例は、長い経過を経て網膜近傍まで成長したために、照射野に網膜が含まれて起こった有害事象であり、早めに治療することにより避けられた可能性がある。生命予後の不良な症例においても、疼痛や複視の軽減を得ることができ、患者のQOL向上には有用であった。今後は症例を重ねながら長期経過観察を行い、SRTのより有効で安全な利用方法の確立を目指していく。

はじめに

眼窩内腫瘍に対してガンマナイフによる定位放射線手術 (stereotactic radiosurgery: SRS) も行われるが¹⁾、一般に腫瘍径が3cm以下および視神経との距離が5mm以上離れている場合に限られる²⁾。定位放射線治療 (stereotactic radiotherapy: SRT) が可能となり、視神経近傍の病巣にも十分な線量を照射できるようになり、悪性の眼窩腫瘍や眼内腫瘍だけでなく、予後の長い良性の視神経鞘髄膜腫にも適応が広がっている³⁻⁵⁾。小児の適応疾患は、網膜芽細胞腫が最も多いが、放射線治療による二次発癌や眼窩発育不全などの問題があり、近年では眼球摘出や化学療法、光凝固術、光線力学療法などが主流となっている^{6,7)}。しかし、後述する強度変調放射線治療 (intensity modulated radiotherapy: IMRT) の低侵襲性が報告されており、SRTによる視機能温存効果が期待されている⁸⁾。

2005年7月に当院にてノバリスが導入・稼働し、成人の眼窩腫瘍および眼内腫瘍の7例に対してSRT

が行われた。本稿では、ノバリスの定位放射線治療装置の特徴とガンマナイフとの違いを解説し、当院の症例を交えて眼窩内腫瘍に対するSRTの現状について述べる。

I ノバリスの特徴とガンマナイフとの違い

定位放射線治療には⁶⁰Coガンマ線を用いる方法と直線加速器 (リニアック) を用いる方法の2つがある。頭部専用のガンマ線治療器 (ガンマナイフ) は、頭蓋内病変に対する1回照射 (SRS) が主体で、ノバリスのようなリニアックによる定位放射線治療装置は、SRSだけでなく、分割照射 (SRT) ができることが大きなメリットとなる。

ノバリス (Novalis) はドイツのBrainLAB社が開発した定位放射線治療専用装置で、1997年にカリフォルニア大学ロサンゼルス校 (UCLA) に初めて導入された。本邦では2004年石川県の浅ノ川総合病院に第一号機が導入され、4番目に当院に導入された^{2,9,10)}。新潟大学医歯学総合病院は2010年にNovalis Txという照射野の広い新型装置を導入した。

SRTの特徴として、病変のみに高線量の照射が可能のため殺細胞効果が大いこと。周囲の正常組織への被爆が軽減できるので、重要臓器に隣接した部位にも適応があること。ガンマナイフで困難であった直径3～5cmの病変、不整形の病変に有用であることなどが挙げられる。視神経照射の場合、視神経の耐容線量は1回の線量に大きく左右され、8～

10Gy/回以上の照射で失明を余儀なくされるため、1回2Gy以下で分割照射することが多い¹¹⁾。1回線量の多い照射となるガンマナイフでの治療では視神経から5mm以上離れていないと有害事象なく照射することは難しい。ノバリスによる頭部の固定は、ガンマナイフのように侵襲的なピンの頭蓋骨固定ではなく、非侵襲的な樹脂製マスクによる（図1A）。

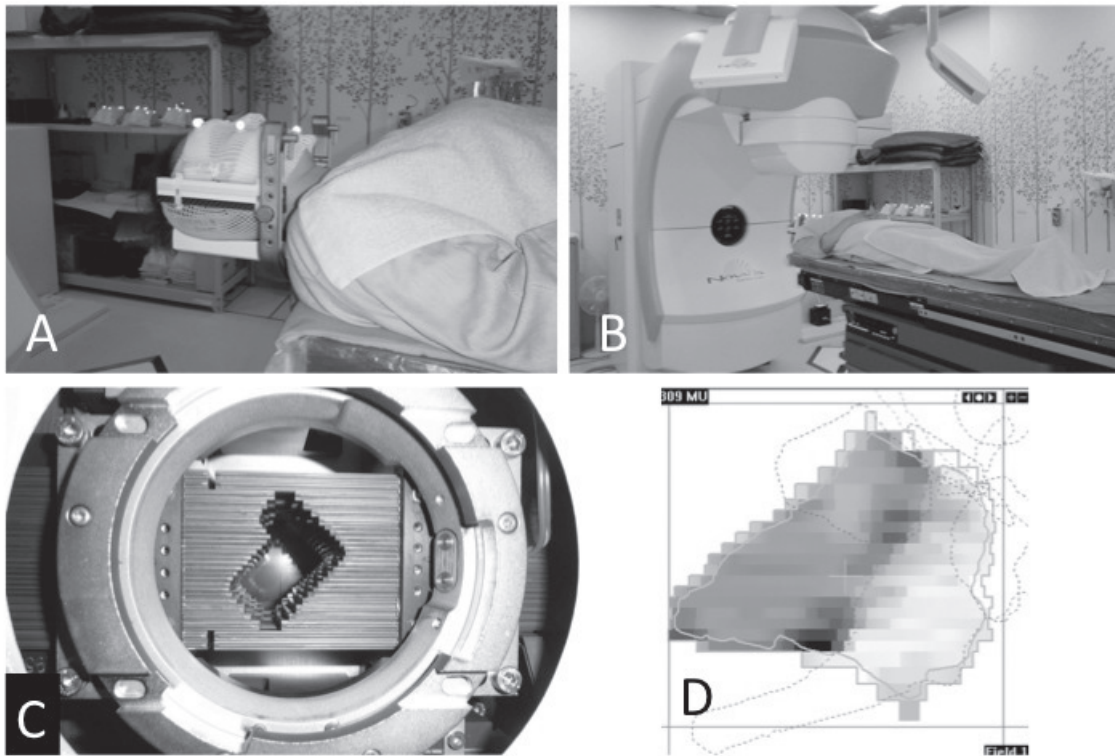


図1 ノバリスの実際

- A：赤外線反射マーカ付き樹脂製マスクの作製
 B：赤外線監視モニターとX線透視画像、三次元治療計画用のCTを駆使し、照射位置を調整する。
 C：マイクロマルチリーフコリメーター：病変の形状に応じて照射ビームの形を変えることができる。
 D：強度変調放射線治療（intensity modulated radiotherapy: IMRT）：照射範囲での放射線量の強弱を調節することで、周辺組織への被爆を軽減できる。

Ⅱ ノバリスによる定位放射線治療の手順

樹脂製マスクを作製し、それに赤外線反射マーカを付け頭部を固定する（図1A）。赤外線監視モニターにより治療台が自動で治療位置まで動く。さらにX線透視画像と三次元治療計画用のCTから作成したDigitally Reconstructed Radiograph（DRR）画像との位置のずれを比較することによって、照射位置を確認し調整する（図1B）。この正確な位置合わせにより、頭蓋内2mm以内の誤差で、1回30分程度の短時間で照射が可能である。さらにマイクロマルチリーフコリメーター（図1C）により、病変の形状に応じて照射ビームの形を変えることができ、複雑な形状の腫瘍でも正常組織への放射線量を抑えて照射が可能である。また、照射範囲で放射線量の強弱

を調節することで隣接した重要臓器の被爆を軽減し、病変部のみに高線量を照射することが可能なIMRTでの治療も可能である。（図1D）^{2,9,10)}

Ⅲ 放射線治療が適応となる眼窩内腫瘍

放射線治療が適応となる眼窩内腫瘍には、悪性リンパ腫や転移性眼窩腫瘍、良性の特発性眼窩炎症、視神経鞘髄膜腫などの眼窩腫瘍と、ぶどう膜悪性黒色腫や眼内悪性リンパ腫、転移性ぶどう膜腫瘍、網膜芽細胞腫などの眼内腫瘍がある。

Ⅳ 当院の症例

当院におけるノバリスでのSRTは、2005年7月1日～2010年6月30日までの5年間で1246例に対し行われた。そのうち眼窩内腫瘍に対して行われたのは7

表1 症例

症例	年齢	性別	病側	疾患	原発巣	症状
1	76	女性	左	視神経鞘髄膜腫	—	眼球突出・高眼圧・視野欠損
2	65	女性	右	視神経鞘髄膜腫	—	眼球突出・高眼圧
3	79	男性	左	眼内悪性リンパ腫 (ぶどう膜型)	乳房原発 悪性リンパ腫 (NHL*)	視力低下
4	57	女性	左	下直筋腫瘍	右乳がん	複視・眼痛・高眼圧
5	42	女性	右	下直筋腫瘍	右乳がん	複視・高眼圧
6	63	女性	右	眼窩腫瘍	両乳がん	複視・眼瞼下垂・ 右前額部痛
7	48	女性	右	下直筋腫瘍	左乳がん	複視

*NHL: non-Hodgkin's lymphoma

表2 定位放射線治療の実際

症例	疾患	ノバルス (Gy)	2門照射 (Gy)	総線量 (Gy)
1	視神経鞘髄膜腫	1.8×15日=27	1.8×15日=27	54
2	視神経鞘髄膜腫	1.8×15日=27	1.8×15日=27	54
3	眼内悪性リンパ腫	2.1×20日=42		42
4	下直筋腫瘍	2.4×20日=48		48
5	下直筋腫瘍	2.0×25日=50		50
6	眼窩腫瘍	7.0×3日=21		21
7	下直筋腫瘍	2.0×25日=50		50

表3 視神経鞘髄膜腫の臨床経過

症例	病変の変化・ 有害事象	治療前 矯正視力	治療後 矯正視力	点眼による 眼圧制御	発症～ 経過 観察 期間	ノバルス ～経過 観察 期間
1	眼球突出改善・ 腫瘍増殖抑制・ 2年4か月後の 放射線網膜症・ 視神経萎縮 の進行	0.7	0.01	良好	19年	3年 4か月
2	眼球突出改善・ 腫瘍増殖抑制	0.9	0.8	良好	7年	3年 3か月

表4 悪性腫瘍の臨床経過

症例	病変の変化・有害事象	治療前矯正視力	治療後矯正視力	点眼による眼圧制御	生命予後	発症～経過観察期間	ノバリス～経過観察期間
3	瘢痕化・後発白内障	0.7	0.4	—	死亡	1年11か月	1年9か月
4	10か月後再発・脳転移でノバリス疼痛制御複視軽減	1.0	1.2	良好	死亡	4年	1年8か月
5	腫瘍縮小複視軽減	1.2	1.2	良好	生存	2年8か月	2年1か月
6	疼痛制御	不明	不明	不明	死亡	3か月	1か月
7	腫瘍縮小複視軽減	1.2	1.2	—	生存	1年6か月	1年4か月

例でその内訳は、視神経鞘膜腫2例、乳房原発悪性リンパ腫（non Hodgkin's lymphoma : NHL）に伴う眼内悪性リンパ腫（ぶどう膜型）1例、乳がんの転移性眼窩腫瘍1例および下直筋腫瘍3例である。男性1例、女性6例、年齢は42～79歳（平均61.43±13.62歳）、発症からの経過観察期間は3か月～19年（平均60.86±78.47か月）、SRTからの経過観察期間は1か月～3年4か月（平均23.14±13.51か月）。症状に、眼球突出、複視、高眼圧、視力視野障害、眼痛などがあった（表1）。実際の照射量は、視神経鞘膜腫 1.8Gy/回30日間（後半15日間は2門照射）の計54Gy、眼内悪性リンパ腫は2.1Gy/回20日間の計42Gy、下直筋腫瘍3例は2.0～2.4Gy/回20～25日間の計48～50Gyであった。眼窩腫瘍1例は疼痛緩和のため、7Gy/回3日間の計21Gyの治療が施行された（表2）。視神経鞘膜腫2例は、MRIの画像上大きさは不変であるが、増殖の抑制は得られている（図2, 3）。発症から16年経過しており、生検の既往がある巨大腫瘍の症例1は、治療2年4か月後に放射線網膜症をきたし、視力0.01に至った（図4）。症例2の視神経鞘膜腫は、発症後3年、高眼圧症以外異常がみられない時期に治療され、治療後3年3か月の経過観察で視機能障害は認められていない（表3）。症例3の眼内悪性リンパ腫は、治療後約1か月で瘢痕化した。後囊下白内障が進行し、視力は0.7から0.4に低下した（図5）。原病の悪化により治療後1年9か月で死亡した。眼窩および下直筋腫瘍の4例は、全例腫瘍の縮小が得られた（図6）。治療後10か月目に再発がみられた症例が1例あった。4例中2例の疼痛は緩和され、4例中3例の第一眼位（正面視）は改善し複視は消失したが、上転障害は残った。治療後1か月と1年8か月で2例が死亡した（表4）。

V 考察

ここでは、経験した3疾患と当院に関連のある転移性ぶどう膜腫瘍について述べる¹²⁾。これらの疾患に対するエビデンスの確立された放射線治療法はない。一般的に放射線治療は4MVないしは6MVのX線を用い、視機能温存を目的にCTを用いた三次元治療計画を行う。症例に応じて三次元原体照射（3D-CRT）やIMRT、SRTを適応する^{8,13)}。

1 視神経鞘膜腫

視神経鞘膜腫は視神経の細管内くも膜鞘より発症する良性疾患である。全髄膜腫の1～2%¹⁴⁾を占め、中年女性に多い⁵⁾。進行が緩徐で頭蓋内髄膜腫と違い生命の危険性はないが、視力予後が不良で未だ確立した治療法はない。従来、外科的治療が第一選択であったが、完全切除が困難であるため再発を繰り返すことも多く、視機能障害が生じる可能性が高かった¹⁴⁾。経過観察も選択肢の一つという報告もあるが、視機能が低下してから手術を行い失明した例もあった¹⁵⁾。

一方近年、視機能温存のためには経過観察や手術よりも放射線治療を選択することが望ましいという文献が散見される^{3-5,16)}。さらに最近では、SRTは効果的で副作用が少ないという報告が相次いでいる³⁻⁵⁾。Pitzらは、腫瘍の増大傾向がある時点で16眼に対し総線量54GyのSRTを行い、全例に増殖抑制がみられ、副作用もなく43%に視力視野の改善が得られた。SRTは視機能維持のための早期治療に有用と述べている³⁾。Saeedらは、従来の放射線治療が行われた22例とSRTが行われた12例の視力予後に有意差を認めなかったが、境界明瞭な小さい腫瘍にSRTを適応している⁵⁾。

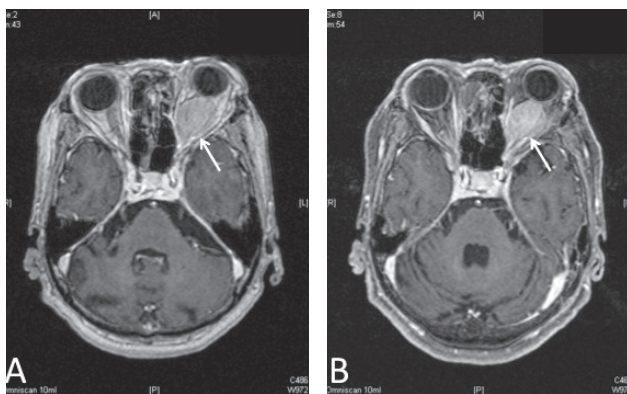


図2 症例1のMRI T1強調像

- A: 治療前の左視神経鞘髄膜腫 (矢印)。
- B: 治療3年後。腫瘍の大きさに変化はない (矢印)。

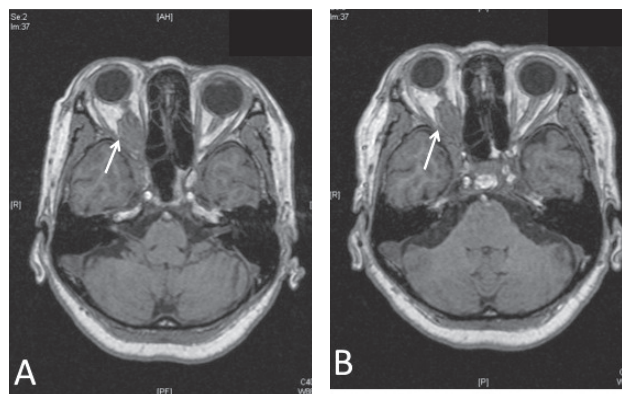


図3 症例2のMRI T1強調像

- A: 治療前の右視神経鞘髄膜腫 (矢印)。
- B: 治療3年後。腫瘍の大きさに変化はない (矢印)。

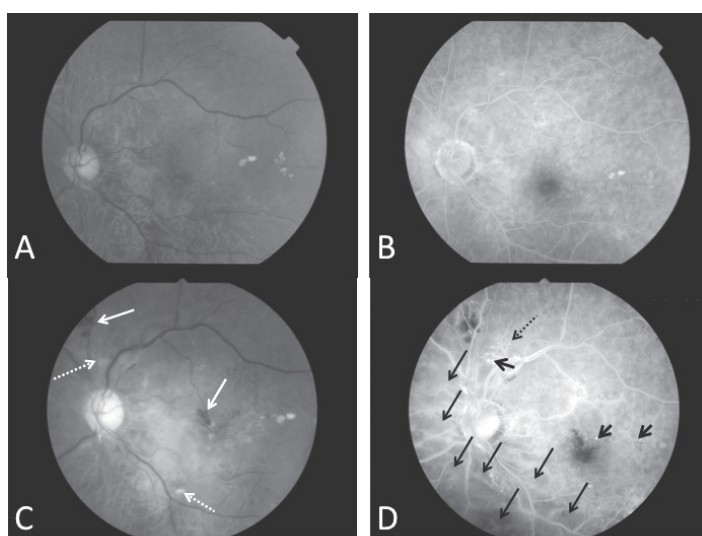


図4 症例1の左眼底写真と蛍光眼底造影写真

- A: 治療前の眼底写真
視神経乳頭の軽度蒼白以外異常は認められない。
- B: 治療前の蛍光眼底造影写真
異常は認められない。
- C: 治療2年4か月後の眼底写真
網膜出血 (実線矢印), 軟性白斑 (破線矢印) が認められ, 放射線網膜症と診断された。視神経萎縮による視神経乳頭の蒼白が進行した。
- D: 治療2年4か月後の蛍光眼底造影写真
網膜細血管の閉塞が視神経乳頭の鼻側に広範囲に認められる (実線矢印)。
毛細血管瘤 (短矢印), 毛細血管の拡張 (破線矢印) が認められる。

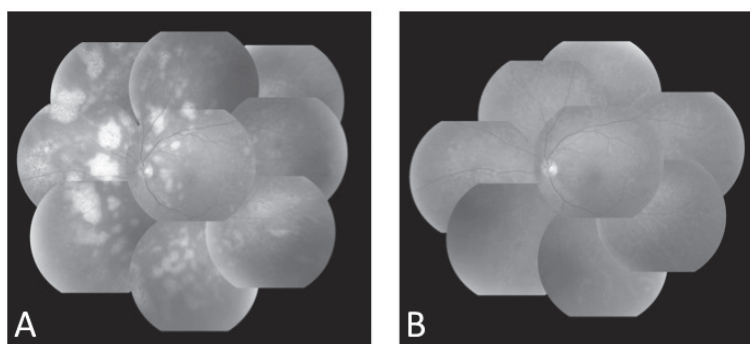


図5 症例6の左眼底写真

- A: 治療前の眼内悪性リンパ腫。比較的境界明瞭な黄白色の腫瘍が脈絡膜に散在している。
- B: 治療後約1か月で癒痕化した。

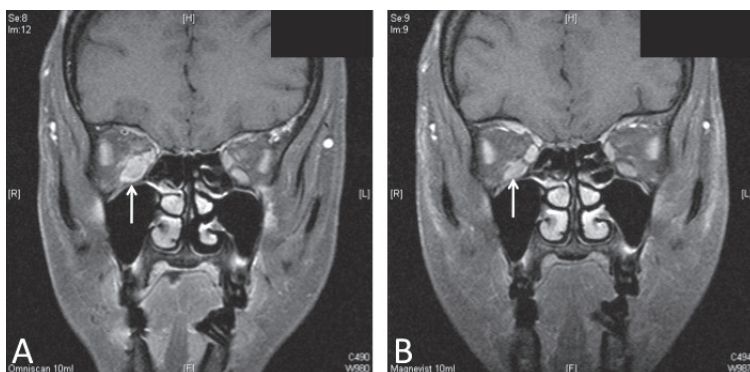


図6 症例7のMRI T1強調像

- A: 治療前。乳がんの右転移性下直筋腫瘍 (矢印)。
- B: 治療後1年4か月。腫瘍は縮小している (矢印)。

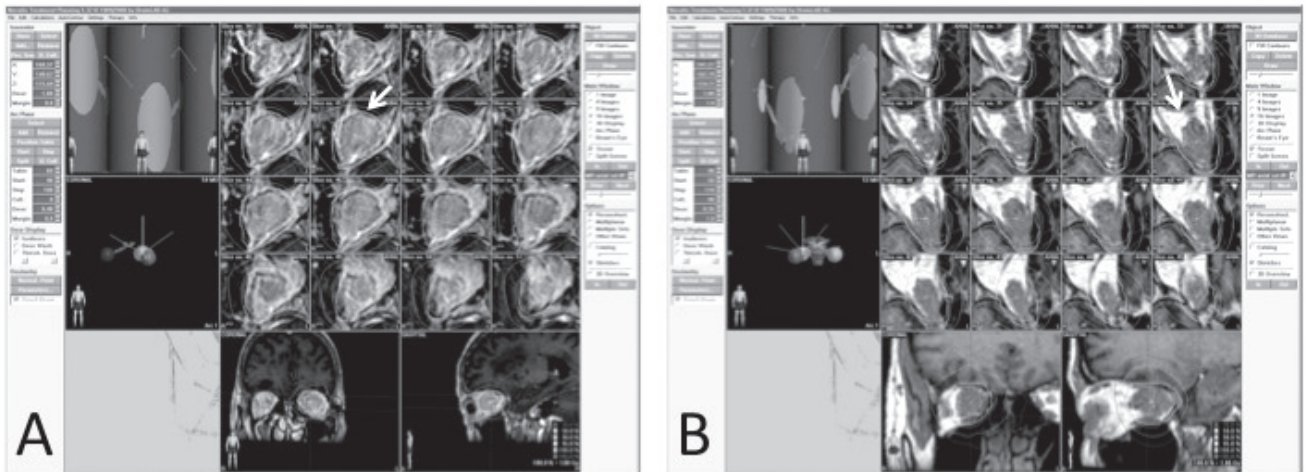


図7 照射分布

- A: 症例1は眼窩全体を充填している巨大腫瘍のため、照射範囲が網膜の後極部を含んでいる。網膜に総線量54Gyが照射された(矢印)。
 B: 症例2の照射野は眼球より後方にあり、網膜に放射線は照射されていない(矢印)。

今回の2症例でも、ノバリスでの治療により画像上での腫瘍増大は免れた。しかし、経過が長く、眼窩全体に充填していた巨大腫瘍の症例1では、SRTの照射範囲が網膜の後極部に及び(図7)、重篤な放射線網膜症を発症した(図4)。視機能に影響が出ていなくても、腫瘍の大きさの変化を画像上で経過観察し、照射野が網膜に及ぶ程増大する前に、放射線治療を考慮することが望ましいと考えられた。

2 悪性リンパ腫

悪性リンパ腫は、本邦では原発性眼窩腫瘍の中で最も多く24～28%を占め^{17,18)}、欧米に比較して明らかにその発生頻度は高い¹⁹⁾。眼内悪性リンパ腫は、発生起源により、原発性眼・中枢神経系悪性リンパ腫と全身性悪性リンパ腫に伴うものに大別される。症例3は後者であった。臨床像は網膜硝子体型と症例3のようなぶどう膜型の2型がある。前者は硝子体混濁が特徴的で、眼内仮面症候群と呼ばれ、ぶどう膜炎との鑑別が困難なことがある。後者は比較的境界明瞭な黄白色の腫瘍がぶどう膜に存在する。転移性ぶどう膜腫瘍との鑑別が困難なことがある。

治療は化学療法と放射線療法がある。一般にリンパ腫は放射線感受性が高い腫瘍であり、眼局所であれば放射線治療が選択されることが多い。一般に従来の放射線治療で、眼内悪性リンパ腫には35～40Gy²⁰⁾、眼窩悪性リンパ腫には40～50Gyを照射する²¹⁾。

SRTの普及により、重篤な合併症を生じる機会が少なくなっている^{21,22)}。Chinoらは、3例の眼窩悪性リンパ腫に対し2Gy/回総線量24Gyまたは1.8Gy/回総線量30.6GyのIMRTを施行し、白内障を予防した²³⁾。

症例3の眼内悪性リンパ腫は眼底全体に及んでい

たため、眼球全体に42GyのSRTを行った。以下に示す通り、水晶体は耐容線量が10Gyと低いため、白内障の進行は必至と思われた。

3 転移性眼窩腫瘍

転移性眼窩腫瘍の原発巣は、乳がんが40～42%、肺がんが6～11%を占め、近年の化学療法の進歩に伴い発症率は増加している^{24,25)}。がんの放射線感受性は一般に弱いですが、眼窩への転移巣には放射線の感受性は高く、以前からQOL向上のため積極的に行われており、成功率は72～73%である^{24,25)}。乳がんの転移性眼窩腫瘍2例にSRTを施行したDieingらは、涙腺や前眼部を避けて照射ができるのでSRTができる施設での治療が望ましいと述べている²⁶⁾。

今回、眼窩腫瘍の4例の原発巣は全て乳がんであった。SRTにより全例に腫瘍の縮小がみられ、合併症は無かった。しかし、1例は再発、脳にも転移し、ノバリスでの治療後1年8か月で死亡した。生命予後は不良であるが、疼痛や複視の軽減が得られ、QOLの向上には有用と思われた。

4 転移性ぶどう膜腫瘍

近年、転移性眼窩腫瘍と同様に転移性ぶどう膜腫瘍も増加している。原発巣は乳がんが62～75%、肺がんが17～26%を占める^{27,28)}。眼窩腫瘍と同様に放射線感受性が高いため、生命予後は不良だが、視力低下を訴えている場合は速やかに放射線治療する。Wiegelらの報告によると、50例に2Gy/回総線量40Gyの従来の分割放射線治療を行い、83%に腫瘍の縮小、86%に視機能維持がみられたが、重篤な副作用が5%の症例に出現している²⁸⁾。一方Bellmanらの報告では、10例に12～20GyのSRSまたは3Gy/回総線量30GyのSRTを施行し、腫瘍の縮小率は50%だが、

全例に、重大な副作用なく腫瘍の制御が可能であった²⁹⁾。

VI 有害事象

水晶体の耐容線量は低く、1.8～2Gy/回の分割照射で10Gyである³⁰⁾。それを超えると白内障、特に後嚢下白内障が進行しやすくなる³¹⁾。IMRTを行っても水晶体の線量制約を十分に満たすことは困難であったという報告がある³²⁾。他に乾性角結膜炎、放射線網膜症などがある。網膜の耐容線量は45Gyであり³⁰⁾、それを超えて照射されると網膜毛細血管内皮の脱落が生じ、毛細血管閉塞、網膜出血、軟性白斑などがみられる放射線網膜症が発症する。新生血管の増殖や網膜虚血が起きると視力予後不良になる³¹⁾。症例1と3は、それぞれ網膜と水晶体の耐容線量を超えて照射されたため有害事象が生じた。

おわりに

SRTは、視神経鞘膜腫では経過観察や手術より視力予後の良い優れた治療法である。悪性眼窩内腫瘍に対しても、従来の放射線治療と比べ腫瘍制御率は同等で、しかも副作用が少ない。このように低侵襲で効果的なSRTは、今後、眼科領域でも適応が広がっていくと思われる。さらに症例を重ねながら長期経過観察を行い、SRTのより有効で安全な利用方法の確立を目指していく必要がある。

謝 辞

本稿の執筆にあたりノバリスについてご教示いただいた放射線治療科松本康男先生、診療放射線技師山崎禎則様、症例の経過と眼底写真をご提供いただいた新潟県立吉田病院眼科鈴木恵子先生、症例の情報をご教示いただいた新潟大学眼科尾山徳秀先生に深く感謝申し上げます。

参考文献

- 1) Xu D, Liu D, Zhang Z, et al: Gamma Knife surgery in the management of orbital tumors. *J Neurosurg.* 113: 34-38, 2010.
- 2) 大西寛明, 光田幸彦, 川村哲朗, 他. ノバリスによる定位放射線治療の特徴と今後の展望. *定位的放射線治療.* 10: 27-36, 2006.
- 3) Pitz S, Becker G, Schiefer U, et al: Stereotactic fractionated irradiation of optic nerve sheath meningioma: a new treatment alternative. *Br J Ophthalmol.* 86: 1265-1268, 2002.
- 4) Landert M, Baumert BG, Bosch MM, et al: The visual impact of fractionated stereotactic conformal radiotherapy on seven eyes with optic nerve sheath meningiomas. *J Neuro-Ophthalmol.* 25: 86-91, 2005.
- 5) Saeed P, Blank L, Selva D, et al: Primary radiotherapy in progressive optic nerve sheath meningiomas: a long-term follow-up study. *Br J Ophthalmol.* 94: 564-568, 2010.
- 6) Shields CL, De Potter P, Himelstein BP, et al: Chemoreduction

in the initial management of intraocular retinoblastoma. *Arch Ophthalmol.* 114: 1330-1338, 1996.

- 7) 大西克尚: 眼内腫瘍アトラス. p2-45. 文光堂. 2007.
- 8) Reisner ML, Viégas CM, Grazziotin RZ, et al: Retinoblastoma--comparative analysis of external radiotherapy techniques, including an IMRT technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 67: 933-941, 2007.
- 9) 玉本哲郎, 浅川勇雄, 三島秀明, 他: 先進放射線治療装置の光と影. *Novalis. 癌の臨床.* 54: 189-193, 2008.
- 10) 松本康男: ノバリスでのピンポイント治療 (定位放射線治療) について. *新潟市医師会報.* 45: 1-9, 2009.
- 11) Shrieve DC, Hazard L, Boucher K, et al: Dose fractionation in stereotactic radiotherapy for parasellar meningiomas: radiobiological considerations of efficacy and optic nerve tolerance. *J Neurosurg.* 101: 390-395, 2004.
- 12) 太田亜紀子, 難波克彦: 眼科領域における転移性腫瘍の予後. *新潟がんセンター病医誌.* 46: 20-21, 2007.
- 13) 鈴木恵士郎: 頭頸部の診断と治療update 眼窩. *臨床放射線.* 53: 1583-1587, 2008.
- 14) Dutton JJ: Optic nerve sheath meningiomas. *Surv Ophthalmol.* 37: 167-183, 1992.
- 15) Egan RA, Lessell S: A contribution to the natural history of optic nerve sheath meningiomas. *Arch Ophthalmol.* 120: 1505-1508, 2002.
- 16) Turbin RE, Thompson CR, Kennerdell JS, 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.* 109: 890-900, 2002.
- 17) Ohtsuka K, Hashimoto M, Suzuki Y: A review of 244 orbital tumors in Japanese patients during a 21-year period: origins and locations. *Jpn J Ophthalmol.* 49: 49-55, 2005.
- 18) Shikishima K, Kawai K, Kitahara K: Pathological evaluation of orbital tumors in Japan: analysis of a large case series and 1379 cases reported in the Japanese literature. *Clin Exp Ophthalmol.* 34: 239-244, 2006.
- 19) Shields JA, Shields CL, Scartozzi R: Survey of 1264 patients with orbital tumors and simulating lesions: the 2002 Montgomery lecture, Part 1. *Ophthalmology.* 111: 997-1008, 2004.
- 20) 富山順治: 中枢神経浸潤を伴うリンパ腫の治療方針. *血液・腫瘍科.* 57: 41-48, 2008.
- 21) 後藤 浩: 眼付属器リンパ腫の診断と治療. *血液・腫瘍科.* 61: 283-289, 2010.
- 22) 原 洋子, 八子恵子, 古田 実, 他: 眼科領域発生悪性リンパ腫の臨床病理学的検討. *福島農医誌.* 45: 8-12, 2003.
- 23) Chino K, Tanyi JA, Stea B: Stereotactic radiotherapy for unilateral orbital lymphoma and orbital pseudo-tumors: a planning study. *Med Dosim.* 34: 57-62, 2009.
- 24) Goldberg RA, Rootman J, Cline RA: Tumors metastatic to the orbit: a changing picture. *Surv Ophthalmol.* 35: 1-24, 1990.
- 25) Huh SH, Nisce LZ, Simpson LD, et al: Value of radiation therapy in the treatment of orbital metastasis. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* 120: 589-594, 1974.
- 26) Dieing A, Schulz CO, Schmid P, et al: Orbital metastases in breast cancer: report of two cases and review of the literature. *J Cancer Res Clin Oncol.* 130: 745-748, 2004.
- 27) Rosset A, Zografos L, Coucke P, et al: Radiotherapy of choroidal metastases. *Radiother Oncol.* 46: 263-268, 1998.
- 28) Wiegel T, Bottke D, Kreusel KM, et al: External beam radiotherapy of choroidal metastases - final results of a

- prospective study of the German Center Society (ARO 95-08). *Radiother Oncol.* 64: 13-18, 2002.
- 29) Bellmann C, Fuss M, Holz FG, et al: Stereotactic radiation therapy for malignant choroidal tumors: preliminary, short-term results. *Ophthalmology.* 107: 358-365, 2000.
- 30) Emami B, Lyman J, Brown A, et al: Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiation Oncology Biol Phys.* 21: 109-122, 1991.
- 31) Finger PT: Radiation therapy for orbital tumors: concepts, current use, and ophthalmic radiation side effects. *Surv Ophthalmol.* 54: 545-568, 2009.
- 32) Hein PA, Gladstone DJ, Bellerive MR, et al: Importance of protocol target definition on the ability to spare normal tissue: an imrt and 3D-CRT planning comparison for intraorbital tumors. *Int J Radiation Oncology Biol Phys.* 62: 1540-1548, 2005.