

鼻咽癌调强放疗后长期生存患者甲状腺功能状态的研究

王丽君, 何 侠, 黄生富, 蒋明华, 吴俚蓉, 张宜勤

(江苏省肿瘤医院, 江苏 南京 210009)

摘要: [目的] 探讨鼻咽癌调强放疗后长期存活的患者甲状腺功能减退的发生率和影响因素。[方法] 收集单治疗组收治的目前仍生存的初治鼻咽癌患者 82 例, 检测患者甲状腺功能, 并通过 TPS 计划系统测算患者甲状腺和垂体的放疗剂量参数。[结果] 全组甲状腺功能减退发生率为 58.5% (48/82)。单因素分析颈部甲状腺的受照剂量和受照体积对甲状腺功能减退发生有显著影响 ($P < 0.05$), 而患者的性别、年龄、甲状腺体积、垂体的最大剂量和平均剂量对甲状腺功能减退发生无统计学意义; 多因素分析则提示颈部淋巴结转移与否、甲状腺平均剂量是放疗后甲状腺功能减退的影响因素 ($P < 0.05$)。[结论] 在开展鼻咽癌调强放疗的早期阶段, 由于经验不足, 放疗后甲状腺功能减退发生率较高; 对于鼻咽癌 N_0 、 N_1 的患者, 应当合理设计靶区, 保护好甲状腺组织。

关键词: 鼻咽肿瘤; 调强放疗; 甲状腺功能减退; 放射损伤

中图分类号: R739.63 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2014)07-0546-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2014.07.B004

Evaluation of Thyroid Function Status in Nasopharyngeal Cancer Patients with Long-term Survival After Intensity-modulated Radiation Therapy

WANG Li-jun, HE Xia, HUANG Sheng-fu, et al.

(Jiangsu Cancer Hospital, Nanjing 210009, China)

Abstract: [Purpose] To investigate the incidence and influencing factors of hypothyroidism in nasopharyngeal carcinoma (NPC) patients with long-term survival after intensity-modulated radiation therapy (IMRT). [Methods] Eighty-two cases of NPC with long-term survival were initially treated with IMRT in our single radiotherapy team. Their thyroid functions were determined, and the radiation dose parameters of thyroid gland and pituitary were remeasured by treatment planning system (TPS). [Results] The incidence of hypothyroidism was 58.5% (48/82) in the whole group. The univariate analysis showed that the irradiation dose and volume of neck thyroid gland had significant influence on the occurrence of hypothyroidism ($P < 0.05$). Factors that were not statistically significant included: gender, age, volume of thyroid, the maximum dose and average dose of pituitary. Multivariate analysis showed that the positive cervical lymph nodes and average dose of thyroid gland were influence factors of hypothyroidism after radiotherapy. [Conclusion] In the early stage of using IMRT for NPC, due to lack of experience, the incidence rate of hypothyroidism after radiotherapy is relatively high. It is suggested that IMRT target area should be designed carefully to protect the thyroid tissue, especially in NPC patients with stage N_0 or N_1 .

Subject words: nasopharyngeal neoplasms; intensity-modulated radiation therapy; hypothyroidism; radiation injury

放射治疗是鼻咽癌的首选治疗方式, 而照射的范围通常会包括部分垂体和甲状腺。调强放疗(intensity-modulated radiation therapy, IMRT)的广泛应用,

使得鼻咽癌患者的局部控制率和生存率都较以前有明显的提高^[1-3]。随着生存率提高和生存期延长, 放疗后的生存质量问题日益突出。本研究旨在评估鼻咽癌 IMRT 后长期生存的患者中甲状腺功能减退(以下简称“甲减”)的发生率, 探讨鼻咽癌放疗后甲减的影响因素, 为今后防治放疗后甲减的发生, 提高患者的生活质量, 以及进一步优化鼻咽癌的靶区提供依据。

基金项目: 2013 江苏省卫生厅科研项目(Q201302)

通讯作者: 黄生富, 主任医师, 学士; 江苏省肿瘤医院放疗科 14 病区, 江苏省南京市玄武区百子亭 42 号 (210009); E-mail: hsf200902@163.com

收稿日期: 2014-03-25; **修回日期:** 2014-05-11

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2005 年 2 月至 2008 年 12 月作者单治疗组收治的鼻咽癌共 119 例,剔除了 1 例失访患者后,选取目前仍存活的、临床资料完整且放疗前无甲状腺疾患和头颈部手术史的患者共 82 例,其中男性 60 例,女性 22 例,男:女=2.7:1;中位年龄 46 岁(12~77 岁);所有患者病理均为低分化鳞癌。根据 2008 分期标准进行分期:I 期 3 例(3.66%),II 期 12 例(14.63%),III 期 37 例(45.12%),IV 期 30 例(36.59%); N_0 14 例(17.1%), N_1 27 例(32.9%), N_2 37 例(45.1%), N_3 4 例(4.9%)。末次随访日期 2014 年 2 月 10 日。

1.2 IMRT 及化疗方案

所有患者治疗前均行 CT 扫描定位,层厚和层间距均为 5mm。参考 RTOG0225 指南勾画靶区,勾靶时参照 MRI 及定位增强 CT。全组鼻咽原发灶及颈部、锁骨上淋巴引流区均采用头肩一体化调强照射野,调强范围涵盖从颅底到锁骨上区,剂量的给予采用 28+4 次同步推量(SIB)两进程($C1+C2$)调强照射模式;上颈淋巴引流区定义为 CTV1,中下颈及锁骨上淋巴引流区为 CTV2;靶体积放疗剂量:鼻咽原发灶 61.32~80Gy/30~36F;阳性颈淋巴结剂量 66~70Gy/32F;CTV1、CTV2 分别为 56~60Gy/32F,50~52Gy/28F。III、IV 期患者中共有 54 例接受了 PF 为基础的方案同步化疗 1~2 周期。

1.3 甲状腺及垂体放射剂量评估

在患者的定位 CT 上重新勾画出垂体和甲状腺的轮廓,采用治疗计划系统(treatment planning system,TPS)计算垂体及甲状腺的体积及剂量—体积直方图(DVH),测算剂量学参数 D_v ,如最小剂量、最大剂量、平均剂量以及甲状腺体积剂量(V_D)。

1.4 甲状腺功能的检测

取患者清晨空腹血清,采用电化学发光免疫分析法用仪器自动检测患者游离 T_3 (FT_3)、游离 T_4 (FT_4)、促甲状腺素(TSH)、甲状腺球蛋白抗体(TG)、甲状腺微粒体抗体(TM)水平。

1.5 甲减的诊断标准

①TSH 高于正常值;②TSH 在正常值范围或者

低于正常值, FT_4 低于正常值。具备上述条件①者为原发性甲减,其中 TSH 升高, FT_4 降低者为临床型甲减,TSH 升高而 FT_4 正常者为亚临床型甲减,具备上述条件②者为中枢性甲减。

1.6 统计学处理

采用 SPSS 21.0 软件包,以卡方检验进行单因素分析,并采用 Logistic 回归模型进行多因素分析,以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 全组患者放疗疗效及放疗后甲减的发生率

剔除 1 例失访患者后,118 例初治鼻咽癌患者中位随访期 69 个月(5~106 个月),1、3、5 年总生存率分别为 98.2%、88.2%、82.7%,1、3、5 年局部控制率分别为 98.1%、93.3%、90.1%,1、3、5 年无瘤生存率分别为 91.7%、83.0%、79.0%。

剔除死亡患者(包括肿瘤及非肿瘤原因)后,在目前仍生存的 88 例中再剔除临床资料不完整、放疗前有甲状腺疾患和头颈部手术史的 6 例后,对其余 82 例患者进行分析,出现甲减的共 48 例,发生率为 58.5%。其中临床型甲减 33 例,发生率 40.2%,亚临床型甲减 15 例,发生率 18.3%;原发性甲减 46 例,发生率 56.1%,中枢性甲减 2 例,发生率 2.4%。

2.2 单因素分析结果

对 82 例 IMRT 后长期生存的鼻咽癌患者甲减发生情况与性别、年龄、临床分期、原发灶分期、淋巴结转移、GTV_{nx} 的剂量、化疗的参与、甲状腺体积和甲状腺的放疗剂量学参数如平均剂量、最大剂量、最小剂量、中位剂量、 D_{33} 、 D_{66} 、 V_{40} 、 V_{50} 、 V_{60} 以及垂体的平均剂量和最大剂量等因素进行统计学处理。结果表明,IMRT 后长期生存的鼻咽癌患者中,颈部甲状腺的受照剂量和受照体积对甲减的发生有显著影响,而患者的性别、年龄、甲状腺体积、垂体的最大剂量和平均剂量则对甲减发生无显著统计学意义(Table 1)。

2.3 多因素分析结果

用 Logistic 回归模型进行多因素分析,结果表明患者的颈部淋巴结转移与否、甲状腺平均剂量是放疗后发生甲减的影响因素(Table 2)。

Table 1 Univariate analysis of hypothyroidism in nasopharyngeal cancer patients with long-term survival after IMRT

Factors	N	Incidence		χ^2	P
		N	Rate(%)		
Gender					
Male	60	36	60.0	0.197	0.801
Female	22	12	54.5		
Age(years old)(Mean 46)					
≤ 46	36	20	55.6	0.235	0.658
> 46	46	28	60.9		
Clinical stage					
I + II	15	7	46.7	1.066	0.387
III + IV	67	41	61.2		
T stage					
1+2	35	18	51.4	1.271	0.365
3+4	47	30	63.8		
Lymph node metastasis					
No	14	7	50.0	0.507	0.557
Yes	68	41	60.3		
GTVnx dose(Gy)(Mean 70Gy)					
≤ 70	60	36	60.0	0.197	0.801
> 70	22	12	54.5		
Chemotherapy					
Radiotherapy alone	10	4	40.0	1.612	0.305
Combined with chemotherapy	72	44	61.1		
Thyroid volume(cc)(Mean 14.18)					
≤ 14.18	51	32	62.7	0.984	0.361
> 14.18	31	16	51.6		
Thyroid radiotherapy dosimetry parameters					
Average dose(Gy)(Mean 52.62)					
≤ 52.62	38	10	26.3	30.292	0.000
> 52.62	44	38	86.4		
Maximum dose(Gy)(Mean 63.71)					
≤ 63.71	41	18	43.9	7.235	0.013
> 63.71	41	30	73.2		
Minimum dose(Gy)(Mean 38.28)					
≤ 38.28	38	16	33.3	7.878	0.007
> 38.28	44	32	72.7		
Median dose(Gy)(Mean 53.01)					
≤ 53.01	36	9	25.0	29.737	0.000
> 53.01	46	39	84.8		
D ₃₃ (Gy)(Mean 54.62)					
≤ 54.62	37	10	27.0	27.580	0.000
> 54.62	45	38	84.4		
D ₆₆ (Gy)(Mean 51.24)					
≤ 51.24	39	10	25.6	33.158	0.000
> 51.24	43	38	88.4		
V ₄₀ (%)(Mean 96.23)					
≤ 96.23	18	4	22.2	12.531	0.001
> 96.23	64	44	68.8		
V ₅₀ (%)(Mean 69.16)					
≤ 69.16	31	6	19.4	31.527	0.000
> 69.16	51	42	82.4		
V ₆₀ (%)(Mean 13.08)					
≤ 13.08	57	26	45.6	12.863	0.000
> 13.08	25	22	88.0		
Pituitary average dose(Gy)(Mean 42.83)					
≤ 42.83	49	30	61.2	0.362	0.649
> 42.83	33	18	54.5		
Pituitary maximum dose(Gy)(Mean 55.09)					
≤ 55.09	41	24	58.5	0.000	1.000
> 55.09	41	24	58.5		

3 讨论

甲状腺是人体最大的内分泌器官,在机体的生长、发育和能量代谢方面均有重要的作用。由于鼻咽癌放疗的范围通常会包括甲状腺和部分垂体,因而鼻咽癌患者出现放疗后甲减并不少见,文献的报道在 6%~48%,大部分在 20%~30%^[4-8]。这些都是基于以往常规放疗的数据,目前对于鼻咽癌 IMRT 后甲减的发生情况鲜有报道。本研究中 82 例接受 IMRT 的均为初治鼻咽癌,且放疗后生存期均超过 5 年的患者。我们对这部分患者进行了甲状腺功能的随访,发现甲减的发生率高达 58.5%,尤以原发性甲减多见(发生率 56.1%),中枢性甲减很少。提示我们使用 IMRT 技术在提高鼻咽癌患者局控率和生存率的前提下,虽然在保护大多数正常组织方面优于常规放疗,但对于甲状腺的保护仍不够。

放射治疗引起甲减的具体机制目前仍不甚清楚,可能的机制包括,射线对甲状腺细胞的直接损伤、射线对甲状腺血管的损伤、免疫介导的甲状腺损伤,以及垂体损伤间接引起的甲状腺功能减退等^[9,10]。甲状腺受照射后引起功能损伤的阈值仍不明确,有可能与放射线的种类、剂量以及患者的年龄、身体状况、受照体积等诸多因素有关。Monnier 等^[11]认为甲状

Table 2 Multivariate analysis of hypothyroidism in nasopharyngeal cancer patients with long-term survival after IMRT

Factors	B	S.E.	Wald	df	P	Exp(B)	95%CI
T stage	1.759	0.932	3.560	1	0.059	5.805	0.934~36.076
Lymph node metastasis	2.214	1.038	4.550	1	0.033	9.154	1.197~70.018
Thyroid average dose	3.146	1.228	6.563	1	0.010	23.238	2.094~257.873
Thyroid maximum dose	-1.033	0.820	1.586	1	0.208	0.356	0.071~1.777
Thyroid V ₅₀	1.496	0.990	2.284	1	0.131	4.462	0.642~31.040
Clinical stage	0.980	1.111	0.778	1	0.378	2.665	0.302~23.527
Constant	-8.170	2.301	12.605	1	0.000	0.000	

腺照射超过 30Gy 就可以引起临床甲状腺功能的改变,出现临床型或亚临床型甲减,同时甲状腺功能亢进、静息性甲状腺炎、桥本氏病甚至甲状腺癌的风险增加。下丘脑、垂体受到 40~50Gy 照射时亦会出现继发性的甲减。Grand 等^[4]的研究中甲状腺剂量<60Gy 时,甲减的发生率为 22.4%,而当剂量>60Gy 时甲减的发生率则为 56%。Kuten 等^[5]将头颈部鳞癌与霍奇金病患者一起纳入研究,发现甲状腺剂量<30Gy 时甲减的发生率在 27%,而剂量达到 40Gy 时甲减的发生率即提高至 50%。这些研究虽然对于甲状腺究竟受到多少照射剂量会导致放疗后的甲减意见不统一,但是均提出了放疗后的甲减与甲状腺受照射剂量存在量效关系。同时甲状腺的受照体积也是一个重要的评估参数。Emami 等^[12]认为如果全部体积的甲状腺受到照射,5 年内发生临床型甲减的风险 45Gy 时为 8%,60Gy 时为 13%,70Gy 时为 35%。

本研究中将性别、年龄、临床分期、原发灶分期、淋巴结转移、GTV 的剂量、化疗的参与、甲状腺体积、甲状腺和垂体的放疗剂量学参数等多项因素进行统计分析后发现,甲状腺的受照剂量和受照体积对甲减的发生有显著影响。当甲状腺的平均剂量≤52.62Gy 时,甲减的发生率为 26.3%,而当平均剂量>52.62Gy 时,甲减的发生率则上升到了 86.4%。另一个重要的衡量指标是受到 50Gy 照射剂量的甲状腺百分体积(V₅₀),当 V₅₀≤69.16%时,甲减的发生率仅为 19.4%,而 V₅₀>69.16%时,甲减的发生率上升到了 82.4%。综合前文所述以往头颈部肿瘤常规放疗后甲减的研究数据^[4,5,11,12],再结合本项目组的研究结果,我们建议对接受 IMRT 的鼻咽癌患者:①将甲状腺平均剂量控制在 53Gy 以下,并不影响靶区剂量及重要危及器官剂量的同时尽可能降低甲状腺剂量。②将甲状腺 V₅₀ 控制在 69%以下。对于常规放疗

时有学者报道的与甲减发生有显著影响的因素如原发灶分期、淋巴结转移和化疗等,本研究中单因素分析未发现有统计学差异。这可能一方面与本单位在调强放疗开展的早期,鼻咽癌的靶区均参照 RTOG0225 指南设置,而对于 T 分期和 N 分期较早的患者,放疗的范围和剂量均未进行缩减有关。另一方面,在调强放疗开展的早期阶段,医生对保护患者甲状腺功能不够重视,临床治疗的重点仅仅是关注患者的疗效。

进一步的多因素分析则表明患者的颈部淋巴结转移与否、甲状腺平均剂量是放疗后甲减的影响因素。对于颈部淋巴结阳性,尤其是 N₃ 的患者,应当加强放疗后的随访;而对于 N₀、N₁ 的患者,可以进一步优化靶区,在保证疗效的前提下至少可以缩减一侧下颈部的照射范围和/或剂量,保护甲状腺组织。

本研究的不足之处在于没有患者 IMRT 治疗前甲状腺功能评估的数据,这也与当时医生对甲状腺的关注程度不够有关,仅仅是调查了在 IMRT 后长期生存的患者中甲减的发生率。但是虽然仅有放疗后的甲状腺功能状态数据,也足够引起我们的警惕。

鼻咽癌患者 MRI 后的甲减发生率仍较高,且甲减产生的症状和肿瘤复发及放疗后遗症易混淆,鼻咽癌患者放疗后的随访工作应加强甲状腺功能的检查,及早发现和治疗甲减,改善患者的生活质量。对于 N₀ 和 N₁ 的患者,应当合理设计靶区,酌情缩减至少一侧下颈部的照射范围和/或剂量,保护甲状腺组织,进一步降低放疗后甲减的发生率,在保证疗效的前提下尽可能提高患者的生活质量。

参考文献:

- [1] Yi JL, Gao Li, Huang XD, et al. Nasopharyngeal carcinoma treated by intensity-modulated radiotherapy: long-term results of 416 patients [J]. Chinese Journal of Radiation

- Oncology, 2012, 21(3):196–200. [易俊林, 高黎, 黄晓东, 等. 416 例鼻咽癌调强放疗远期生存与影响因素分析[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2012, 21(3):196–200.]
- [2] Feng M, Fan ZX, Li J, et al. Long-term results and prognostic factors in 582 nasopharyngeal carcinoma treated by intensity modulated radiotherapy [J]. Chinese Journal of Radiation Oncology, 2011, 20(5):369–373. [冯梅, 范子焯, 黎杰, 等. 582 例鼻咽癌调强放疗 5 年远期疗效及预后分析[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2011, 20(5):369–373.]
- [3] O'Sullivan B, Rumble RB, Warde P. Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of head and neck cancer[J]. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2012, 24(7):474–487.
- [4] Grande C. Hypothyroidism following radiotherapy for head and neck cancer: multivariate analysis of risk factors [J]. Radiother Oncol, 1992, 25(1):31–36.
- [5] Kuten A, Lubochitski R, Fishman G, et al. Postradiotherapy hypothyroidism: radiation dose response and chemotherapeutic radiosensitization at less than 40 Gy[J]. J Surg Oncol, 1996, 61(4):281–283.
- [6] Siala W, Mnejja W, Abid M, et al. Thyroid toxicity after radiotherapy of nasopharyngeal carcinoma [J]. Ann Endocrinol (Paris), 2011, 72(1):19–23.
- [7] Dai YY, Shen LF, Liao YP, et al. Influence on thyroid after radiotherapy of nasopharyngeal cancer[J]. China Journal of Modern Medicine, 2004, 14(7):115–117. [戴幼艺, 申良方, 廖遇平, 等. 鼻咽癌放疗对甲状腺功能的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2004, 14(7):115–117.]
- [8] He JY, Lin RA, Chen GJ. Research on the effect of thyroid function after radiotherapy of nasopharyngeal carcinoma [J]. China Medicine and Pharmacy, 2012, 2 (3):63–64. [何景扬, 林瑞蔼, 陈国健. 鼻咽癌放疗对甲状腺功能的影响研究[J]. 中国医药科学, 2012, 2(3):63–64.]
- [9] Lin Z, Wang X, Xie W, et al. Evaluation of clinical hypothyroidism risk due to irradiation of thyroid and pituitary glands in radiotherapy of nasopharyngeal cancer patients[J]. J Med Imaging Radiat Oncol, 2013, 57(6):713–718.
- [10] Wu YH, Wang HM, Chen HH, et al. Hypothyroidism after radiotherapy for nasopharyngeal cancer patients [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010, 76(4):1133–1139.
- [11] Monnier A. Late effects of ionizing radiations on the thyroid gland[J]. Cancer Radiother, 1997, 1(6):717–731.
- [12] Emami B, Lyman J, Brown A, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1991, 21(1):109–122.

关于启用稿件远程处理系统的通知

本刊已启用稿件远程处理系统,该系统包括作者在线投稿/查询、主编办公、专家审稿、编辑办公等功能,通过网上投稿、网上查稿、网上审稿,实现作者、编辑、审稿专家的一体化在线协作处理,从而构建一个协作化、网络化、角色化的编辑稿件业务处理平台。对于广大作者而言,该系统最大的优点是支持在线投稿,方便作者及时了解稿件处理进程,缩短稿件处理时滞。使用过程中具体注意事项如下:

(1)第 1 次使用本系统投稿的作者,必须在“作者登录”中先注册,才能投稿。注册时各项信息请填写完整。作者自己设定用户名和密码,该用户名密码长期有效。

(2)已注册过的作者,请不要重复注册,否则将导致查询稿件信息不完整。如果遗忘密码,可以致电编辑部查询。

(3)作者投稿请点击“作者登录”,登录后按照提示操作即可。投稿成功后,系统自动发送回执邮件,作者投稿后请随时关注邮箱提示,也可随时点击“作者登录”,获知该稿件的审理情况、处理进展、审稿意见等。

(4)网上投稿成功 1 周内,请将稿件处理费 20 元通过邮局汇款至编辑部(务必注明第一作者姓名、稿号和详细地址);并将以下文件邮寄至编辑部:①单位介绍信;②文章若属于基金项目资助,附上基金项目批文的复印件。编辑部收到稿件处理费和上述文件后,稿件将进入审稿程序。

稿件远程处理系统启用后,我刊只接受网上投稿,不再接收电子邮件投稿和纸质稿,《肿瘤学杂志》网址:<http://www.chinaoncology.cn>

如有任何问题,请与编辑部联系!联系电话:0571-88122280。

《肿瘤学杂志》编辑部