

鼻咽癌放疗靶区优化对甲状腺功能保护作用研究

关春文, 张 科, 陈兆甲

(河南省濮阳市人民医院, 河南 濮阳 457000)

摘 要: [目的] 探讨鼻咽癌放疗靶区优化对甲状腺功能的保护作用。[方法] 2010 年 1 月至 2014 年 1 月间进行鼻咽癌根治性放射治疗的患者 62 例作为研究对象, 其中进行颈部Ⅳ区优化的 32 例患者纳入优化组, 未进行颈部Ⅳ区优化的 30 例患者纳入未优化组。采用彩色多普勒超声评价放疗前后甲状腺形态, 并对比两组患者放疗前后甲状腺激素水平以及生活质量。[结果] 两组患者放疗后甲状腺体积均缩小, FT_3 、 FT_4 均下降, TSH 升高, 与放疗前比较有显著性差异 ($P < 0.05$), 其中优化组患者甲状腺体积大于非优化组, FT_3 、 FT_4 高于非优化组, TSH 低于非优化组 (P 均 < 0.05); 优化组的淋巴结失败率为 3.13% (1/32), 低于非优化组的 10.0% (3/30), 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 放疗结束后 12 个月时优化组的生活质量优于非优化组, 差异有统计学意义 ($P = 0.027$)。[结论] 对鼻咽癌放疗患者进行颈部Ⅳ区优化有助于甲状腺功能保护, 对于患者生活质量提高具有积极意义, 值得临床推广。

关键词: 鼻咽肿瘤; 放疗; 靶区优化; 甲状腺功能; 生活质量

中图分类号: R739.63 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2018)06-0547-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2018.06.B004

Protective Effect of Radiotherapy Target Area Optimization on Thyroid Function of Patients with Nasopharyngeal Carcinoma

GUAN Chun-wen, ZHANG Ke, CHEN Zhao-jia

(Puyang People's Hospital, Puyang 457000, China)

Abstract: [Objective] To assess the protective effect of radiotherapy target area optimization on thyroid function of patients with nasopharyngeal carcinoma. [Methods] Clinical data of 62 patients with nasopharyngeal carcinoma undergoing radical radiotherapy from January 2010 to January 2014 were retrospectively analyzed. The target area cervical IV was optimized in 32 patients (optimization group) and not optimized in 30 patients (non-optimization group). The thyroid morphology was examined by color Doppler ultrasonography and the levels of thyroid hormone were measured and the quality of life was evaluated before and after radiotherapy. [Results] The volume of thyroid was decreased after radiotherapy, FT_3 and FT_4 levels were decreased and TSH increased, which was significantly different from those before radiotherapy (all $P < 0.05$). The FT_3 and FT_4 levels in optimization group were significantly higher and the TSH was lower than those in non-optimal group (all $P < 0.05$). The rate of lymph node failure in optimized group was significantly lower than that in non-optimized group (3.13% vs 10.0%, $P < 0.05$). The quality of life at 12 months after radiotherapy in optimized group was superior to that in non-optimized group ($P = 0.027$). [Conclusion] The optimization of cervical IV area protects thyroid function in patients with nasopharyngeal carcinoma receiving radiotherapy, which can improve the quality of life of the patients.

Subject words: nasopharyngeal carcinoma; radiotherapy; target optimization; thyroid function; quality of life

鼻咽癌是我国常见的恶性肿瘤, 放射治疗是鼻咽癌最为重要的治疗手段^[1]。鼻咽癌患者颈部淋巴

结转移较为普遍, 因此放疗时不可避免的照射甲状腺组织, 对甲状腺功能造成一定影响^[2]。研究显示, 近年来鼻咽癌患者接受放疗后生存率明显提高, 生存期延长, 患者更追求生活质量的改善, 而甲状腺功能下降可在一定程度上对患者生活质量造成严重影

通讯作者: 关春文, 副主任医师, 学士; 河南省濮阳市人民医院放疗科, 河南省濮阳市华龙区胜利中路 252 号 (457000); E-mail: 315602405@qq.com

收稿日期: 2017-03-29 **修回日期:** 2017-06-19

响^[3]。因此对将要进行鼻咽癌放疗的患者进行颈部靶区优化具有重要意义,也是近年来研究者广泛关注的问题。我院近年来开始对鼻咽癌放疗患者进行颈部靶区优化,在一定程度上起到了甲状腺保护作用,现总结报告如下,以期临床放疗方案优化提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2010 年 1 月至 2014 年 1 月间于我院进行鼻咽癌根治性放射治疗的患者 62 例,进行回顾性分析。纳入及排除标准:(1)所有患者均经明确的病理学诊断确诊为鼻咽癌,伴有颈部淋巴结转移;(2)甲状腺功能正常,无内分泌疾病史或甲状腺疾病史;(3)有完整的临床资料;(4)排除合并其他系统严重疾病患者;(5)排除合并精神类疾病,无法配合的患者。将其中进行颈部Ⅳ区优化的 32 例患者纳入优化组,将未进行颈部Ⅳ区优化的 30 例患者纳入未优化组。两组患者一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见 Table 1。

1.2 放疗方案

颈部临床靶区勾画方式如下:未优化组依据 RTOG0225 推荐的临床靶区范围勾画颈部靶区,双侧Ⅳ区均纳入放疗靶区内^[4];优化组依据中国鼻咽癌临床分期工作委员会推荐的颈部临床靶区优化标准进行勾画:(1)对于可疑转移或无任何肿大淋巴结时,包括双侧Ⅱ区、Ⅲ区及Ⅴa区;(2)对于未达到转移淋巴结诊断标准,但经影像学检查有肿大淋巴结,单侧有高危淋巴结或颈部有淋巴结转移时,应包括对侧Ⅱ区、Ⅲ区、Ⅴa区和同侧Ⅱ~Ⅴ区;双侧均有高危淋巴结或颈部有淋巴结转移时,则包括Ⅱ~Ⅴ区^[5]。所有患者均取仰卧位,使用热塑膜进行位置固定,进行 CT 扫描定位扫描,以头顶为上界、主动脉弓上缘为下界。扫描层厚 3 mm,层间距 3 mm。采用 6MV-X 直线加速器照射治疗,鼻咽癌原发灶及咽后剂量

69.96~79.32 Gy/32 次,颈部阳性淋巴结剂量 69.96 Gy/32 次,原发灶周围高危淋巴引流区剂量 60.06 Gy/32 次,低危淋巴引流区剂量 51.96 Gy/28 次。

1.3 检测方法

1.3.1 甲状腺 B 超检测

两组患者均于放疗前及放疗结束后即刻、3 个月、6 个月及 12 个月时接受甲状腺 B 超检测,使用设备为彩色多普勒超声诊断仪,配置高频探头,探头频率 5~12MHz。对甲状腺长、宽、厚各径线值进行测量,并依据公式计算甲状腺体积。

1.3.2 甲状腺激素检测

两组患者均于放疗前及放疗结束后即刻、3 个月、6 个月及 12 个月时接受甲状腺激素检测,于检测当日抽取患者空腹静脉血,采用全自动化学分析仪进行甲状腺激素检测,检测项目包括游离三碘甲状腺原氨酸(FT₃)、游离甲状腺素(FT₄)以及促甲状腺激素(TSH)。操作过程严格按照说明书进行。

1.3.3 颈部淋巴结情况监测

分别对两组患者行颈部淋巴结切取活检行病理学检查,统计患者淋巴结失败例数。

1.3.4 生活质量评价

排除其他影响生活质量的因素,两组患者均于放疗结束后 12 个月时接受生活质量评价,采用的评价量表为 QLQ-C30 量表^[6]。此量表包含躯体功能、角色功能、情绪功能、认知功能及社会功能五个部分的内容,每个部分 100 分,分数越高,生活质量越好。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 18.0 统计软件进行数据处理,计量资料均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,行 t 检验或 F 分析;计数资料均以 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者甲状腺体积变化情况

对比两组患者放疗前后甲状腺体积变化情况,结果显示,两组患者放疗后甲状腺体积均减小,自放

Table 1 Comparison of the general data between the two groups

Group	Gender		Average age (years)	Pathological type		Clinical staging			
	Male	Female		Poorly differentiated squamous cell carcinoma	Bleeding cell carcinoma	I	II	III	IV
Optimization group	22	10	46.2±6.3	30	2	2	5	12	13
Unoptimized group	22	8	47.0±7.3	29	1	1	4	14	11

疗后 3 个月开始与放疗前比较差异有统计学意义 ($P<0.05$), 其中优化组甲状腺体积大于非优化组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见 Table 2。

2.2 两组患者甲状腺激素水平变化情况

对比两组患者放疗前后甲状腺激素水平, 结果显示, 两组患者放疗后 FT_3 、 FT_4 均下降, TSH 升高, 与放疗前比较差异均有统计学意义 ($P<0.05$), 其中优化组 FT_3 、 FT_4 高于非优化组, TSH 低于非优化组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 见 Table 3。

2.3 两组患者颈部淋巴结活检情况比较

分别对两组患者行颈部淋巴结切取活检行病理学检查, 结果表明, 优化组 32 例患者中有 1 例失败, 占 3.13% (1/32); 非优化组 30 例中有 3 例失败, 占 10.0% (3/30), 优化组的失败率小于非优化组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。

2.4 两组患者生活质量比较

经检查, 所有患者的 QLQ-C30 量表均有效, 可用于结果分析。对比两组患者放疗后的生活质量, 结果显示, 优化组患者生活质量优于非优化组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见 Table 4。

3 讨论

甲状腺是人体最大的内分泌器官, 位于人体下颈部, 可分泌多种甲状腺激素, 对于机体生长发育、能量代谢等均具有十分重要的作用^[7]。鼻咽癌患者多伴有颈部淋巴结转移, 因此放射治疗中不可避免

Table 2 Changes in thyroid volume in both groups ($cm^3, \bar{x} \pm s$)

Group	n	Before radiotherapy	After radiotherapy			
			Immediately	3 months	6 months	12 months
Optimization group	32	14.16 $\pm$ 3.51	13.95 $\pm$ 3.26	13.24 $\pm$ 2.43 ^{a1}	13.05 $\pm$ 2.37 ^{a2}	12.90 $\pm$ 2.08 ^{a3}
Unoptimized group	30	14.20 $\pm$ 3.48	13.88 $\pm$ 3.17	13.01 $\pm$ 2.58 ^{a4}	12.24 $\pm$ 2.33 ^{a5}	12.01 $\pm$ 1.95 ^{a6}
<i>t</i>	–	2.015	2.142	1.954	4.085	3.120
<i>P</i>	–	0.058	0.059	0.052	0.041	0.037

Note: compared with before radiotherapy, $a_1: t=3.157, P=0.037$; $a_2: t=3.985, P=0.029$; $a_3: t=4.120, P=0.021$; $a_4: t=3.085, P=0.036$; $a_5: t=3.821, P=0.029$; $a_6: t=4.019, P=0.020$.

Table 3 Changes in thyroid hormone levels in both groups ($\bar{x} \pm s$)

Group	Time	FT_3 (pmol/L)	FT_4 (pmol/L)	TSH(mU/L)
Optimization group	Before radiotherapy	16.91 $\pm$ 1.56	34.40 $\pm$ 2.17	0.74 $\pm$ 0.73
	Immediately after radiotherapy	14.52 $\pm$ 1.35 ^{ab}	28.02 $\pm$ 2.30 ^{ab}	0.98 $\pm$ 0.76 ^{ab}
	3 months after radiotherapy	11.33 $\pm$ 1.28 ^{ab}	21.73 $\pm$ 1.83 ^{ab}	1.52 $\pm$ 0.79 ^{ab}
	6 months after radiotherapy	7.26 $\pm$ 1.20 ^{ab}	16.98 $\pm$ 1.62 ^{ab}	2.17 $\pm$ 0.82 ^{ab}
	12 months after radiotherapy	6.18 $\pm$ 1.23 ^{ab}	14.05 $\pm$ 1.59 ^{ab}	2.61 $\pm$ 1.04 ^{ab}
Unoptimized group	Before radiotherapy	16.92 $\pm$ 1.33	34.38 $\pm$ 2.31	0.72 $\pm$ 0.81
	Immediately after radiotherapy	13.41 $\pm$ 1.28 ^a	26.96 $\pm$ 2.19 ^a	1.14 $\pm$ 0.65 ^a
	3 months after radiotherapy	9.15 $\pm$ 1.17 ^a	19.22 $\pm$ 1.84 ^a	2.35 $\pm$ 0.72 ^a
	6 months after radiotherapy	6.08 $\pm$ 1.19 ^a	15.39 $\pm$ 1.65 ^a	2.93 $\pm$ 1.19 ^a
	12 months after radiotherapy	5.13 $\pm$ 1.08 ^a	13.11 $\pm$ 1.72 ^a	3.36 $\pm$ 1.21 ^a

Note: a; compared with before radiotherapy, $P<0.05$; b; compared with unoptimized group, $P<0.05$.

Table 4 Comparison of the quality of life of the two groups of patients ($\bar{x} \pm s$)

Group	Body function	Role function	Emotional function	Cognitive function	Social function	Total score
Optimization group	69.3 $\pm$ 7.9	65.2 $\pm$ 6.1	69.4 $\pm$ 6.2	59.3 $\pm$ 4.5	69.4 $\pm$ 5.2	67.4 $\pm$ 6.1
Unoptimized group	65.2 $\pm$ 7.2	62.1 $\pm$ 5.9	63.3 $\pm$ 5.7	54.2 $\pm$ 4.7	62.3 $\pm$ 5.1	62.0 $\pm$ 5.7
<i>t</i>	3.621	2.215	3.697	3.854	2.845	2.975
<i>P</i>	0.023	0.031	0.023	0.002	0.028	0.027

的将甲状腺暴露在放疗区域内, 由此而引起的甲状腺功能损伤已得到国内外学者的广泛关注。优化临床靶区以保护甲状腺功能, 尽可能小而精确的勾画临床靶区显得尤为重要^[8]。本研究参考了中国鼻咽癌临床分期工作委员会推荐的靶区勾画标准, 参考刘菊英等^[9]方法, 尽可能的优化颈部照射靶区范围。除文中所述情况之外, 尽量减少对 IV 区的放射; 对于 IV 区广泛淋巴转移的患者, 在勾画靶区时也应当注意尽量与甲状腺保持距离, 尽量减少其接受照射的剂量^[10]。

目前, 放射治疗导致甲状腺功能损伤的原因尚不完全明确, 有研究者认为, 可能与甲状腺滤泡上皮细胞功能受到抑制, 从而使得功能性滤泡生成减少, 甲状腺激素分泌减少存在一定关系^[11-13]。而鼻咽癌患者放射治疗后甲状腺功能下降的具体表现为甲状

腺体积缩小及甲状腺激素水平的改变。本研究结果显示, 两组患者放射治疗后甲状腺体积均较放疗前缩小, FT_3 、 FT_4 均下降, TSH 升高, 提示两组患者甲状腺功能均受到一定的损伤。而优化组患者上述指标与非优化组比较变化幅度更小, 提示优化组甲状腺功能损伤程度不及非优化组, 即Ⅳ区优化对于甲状腺功能保护具有积极的意义。同时, 分别对两组患者行颈部淋巴结切取活检行病理学检查, 结果表明, 优化组的淋巴结失败率(3.13%)低于非优化组(10.0%), 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

随着鼻咽癌患者生存率的提高及生存期的延长, 患者对生活质量的更高。因此, 本研究对放疗治疗后随访 1 年时两组患者的生活质量进行了考察与比较。结果显示, 优化组患者 QLQ-C30 量表中生活质量评分显著优于非优化组, 提示靶区优化对于患者生活质量的改善有重要作用, 这可能与甲状腺功能损伤程度较轻密切相关。本文优化组 FT_3 、 FT_4 高于非优化组, TSH 低于非优化组, 虽对照组以上值均在临床参考值范围内, 但已偏向临界值, 因此对患者的生活质量造成一定影响。

本研究的局限性在于纳入研究的患者例数较少, 且为回顾性分析, 可能在一定程度上影响了结果的科学性与准确性。且本研究仅进行了为期 1 年的随访观察, 缺少对于远期生存率的比较。关于以上问题, 本课题组也将在以后的工作中重点改善, 设计更加科学的多中心随机对照试验。

综上所述, 对鼻咽癌放疗患者进行颈部Ⅳ区优化有助于甲状腺功能保护, 对于患者生活质量提高具有积极的意义, 值得临床推广。

参考文献:

- [1] Qin L. Progress in radiation therapy of nasopharyngeal carcinoma[J]. Journal of Anhui Medical University, 2012, 47(6): 720-724.[秦雷. 鼻咽癌放射治疗的进展[J]. 安徽医科大学学报, 2012, 47(6): 720-724.]
- [2] He JY, Lin RA, Chen GJ. Effects of radiotherapy on thyroid function in nasopharyngeal carcinoma [J]. Chinese Journal of Medical Science, 2012, 2(3): 63-64.[何景扬, 林瑞嵩, 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.]
- [3] Qi ZJ, Wu WJ, Jin F, et al. Effects of nasopharyngeal carcinoma on thyroid hemodynamics and function[J]. Chinese Journal of Cancer, 2016, 26(5): 447-451.[戚正君, 吴伟莉, 金凤, 等. 鼻咽癌调强放疗对甲状腺血流动力学改变及功能影响的研究 [J]. 中国癌症杂志, 2016, 26 (5): 447-451.]
- [4] Wang Y, Ying SP, Liang XD, et al. Application of multi-

prescription dose fusion in 6 cases of nasopharyngeal carcinoma radiotherapy [J]. Journal of Chinese Oncology, 2011, 17(4): 267-271.[王勇, 应申鹏, 梁晓东, 等. 多处方剂量融合正向调强治疗计划在 6 例鼻咽癌放疗中的应用[J]. 肿瘤学杂志, 2011, 17(4): 267-271.]

- [5] China Nasopharyngeal Carcinoma Clinical Staging Working Committee. 2010 nasopharyngeal carcinoma intensity modulated radiotherapy target and dose design guidelines expert consensus[J]. Chinese Journal of Radiation Oncology, 2011, 20(4): 267-269.[中国鼻咽癌临床分期工作委员会. 2010 鼻咽癌调强放疗靶区及剂量设计指引专家共识[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2011, 20(4): 267-269.]
- [6] Wu BJ, Wang MJ, Lu RX. Analysis of the effect of concurrent radiotherapy and chemotherapy on the quality of life of patients with nasopharyngeal carcinoma [J]. General Nursing, 2012, 10(36): 3444-3446.[吴碧娟, 王妙君, 卢荣霞. 同期放化疗对鼻咽癌病人生活质量影响的调查分析[J]. 全科护理, 2012, 10(36): 3444-3446.]
- [7] Wang XY. Effects of thyroid and pituitary infusion dose on thyroid function in patients with nasopharyngeal carcinoma[D]. Shantou: Shantou University, 2014.[王小艳. 鼻咽癌病人甲状腺与垂体受照射剂量对甲状腺功能的影响[D]. 汕头: 汕头大学, 2014.]
- [8] Zhu XB, Kang Z, He X. Study on the clinical value of magnetic resonance diffusion weighted imaging in predicting the recurrence and metastasis of nasopharyngeal carcinoma[J]. Chinese Journal of Radiation Oncology, 2012, 21(2): 105-107.[朱向帆, 康铮, 何侠. 磁共振弥散加权成像对鼻咽癌靶区勾画和复发转移预测的临床价值研究[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2012, 21(2): 105-107.]
- [9] Liu JY, Chen W, Wang LJ, et al. Preliminary study on the protection of thyroid function in the treatment of thyroid function by adjusting the intensity of radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma [J]. China Cancer, 2015, 24(12): 1031-1037.[刘菊英, 陈薇, 王丽君, 等. 鼻咽癌调强放疗优化颈部靶区对甲状腺功能保护的临床研究[J]. 中国肿瘤, 2015, 24(12): 1031-1037.]
- [10] Li DN, Mu QX, Sun XC, et al. Nasopharyngeal carcinoma in some dangerous organs outlined differences on the dose distribution [J]. Journal of Clinical Oncology, 2015, 20(5): 445-449.[李丹明, 穆庆霞, 孙新臣, 等. 鼻咽癌部分危及器官勾画差异对剂量分布的影响[J]. 临床肿瘤学杂志, 2015, 20(5): 445-449.]
- [11] Huang S. Nasopharyngeal carcinoma intensity modulated radiotherapy and combined chemotherapy on pituitary and thyroid function status and dosimetry[D]. Shanghai: Fudan University, 2013.[黄爽. 鼻咽癌调强放射治疗及联合化疗对垂体和甲状腺功能影响的现状分析及剂量学研究[D]. 上海: 复旦大学, 2013.]
- [12] Wang LJ, He X, Huang SF, et al. Evaluation of thyroid function status in nasopharyngeal cancer patients with long-term survival after intensity-modulated radiation therapy[J]. Journal of Chinese Oncology, 2014, 20 (7): 546-550.[王丽君, 何侠, 黄生富, 等. 鼻咽癌调强放疗后长期生存患者甲状腺功能状态的研究 [J]. 肿瘤学杂志, 2014, 20(7): 546-550.]
- [13] Chen W, Wang LJ, Wang FJ, et al. Effects of Ⅳ regimen on thyroid dose in clinical target of nasopharyngeal carcinoma[J]. Journal of Clinical Oncology, 2015, 20(11): 1023-1027.[陈薇, 王丽君, 王飞江, 等. 鼻咽癌调强放疗临床靶区中Ⅳ区优化对甲状腺剂量的影响[J]. 临床肿瘤学杂志, 2015, 20(11): 1023-1027.]