

乳腺癌放疗对甲状腺功能影响的研究进展

程 蕾, 季永领, 杜向慧

(浙江省肿瘤医院, 浙江 杭州 310022)

摘 要: 乳腺癌术后腋窝淋巴结有转移的患者, NCCN 指南建议对锁骨上下的淋巴结区域常规行预防性放射治疗。越来越多的研究发现乳腺癌患者锁骨区放疗后甲状腺功能会受到影响, 主要引起甲状腺功能减退(hypothyroidism, 简称甲减), 严重者甚至影响患者的生活质量。全文就乳腺癌患者锁骨区放疗对甲状腺功能影响的研究进展进行综述。

关键词: 乳腺肿瘤; 放射治疗; 甲状腺功能减退; 剂量容积评估(DVH)

中图分类号: R737.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2018)08-0818-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2018.08.B013

Research Progress of the Influence of Radiotherapy on Thyroid Function in Patients with Breast Cancer

CHENG Lei, JI Yong-ling, DU Xiang-hui

(Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China)

Abstract: The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines recommend patients with axillary lymph node positive, receiving irradiation on the supraclavicular areas. Nevertheless, an increasing number of more and more studies have reported that irradiation may affect the thyroid function, even the quality of life, of patients. In this paper, the influence of irradiation on the thyroid function of patients receiving supraclavicular radiotherapy was summarized.

Subject words: breast cancer; irradiation therapy; hypothyroidism; dose-volume histogram

甲状腺是人体最大的内分泌腺, 位于下颈部、甲状软骨下, 紧贴于气管的第 3、4 软骨环前面, 由两个侧叶及峡部组成。甲状腺分泌的甲状腺激素, 在人类的生长、发育、代谢等各方面均发挥着非常重要的作用。有研究证实: 甲状腺功能减退是霍奇金淋巴瘤和头颈部肿瘤放疗后最常见的甲状腺并发症, 5 年发生率可高达 30%~50%^[1-6]。甲状腺功能减退症简称甲减, 是多种原因引起的甲状腺激素合成、分泌或生物效应不足所致的一组内分泌疾病。可分为临床甲减(clinical hypothyroidism)与亚临床甲减(sub-clinical hypothyroidism), 临床甲减主要表现为血清促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)增高, 同时伴有血清甲状腺激素(free thyroxine FT4, free triiodothyronine FT3)水平降低, 并常同时伴有以下的临床症状: 皮肤干燥、记忆力差、反应迟钝、肌无力、疲乏、肌肉抽筋等。亚临床甲减则仅表现为 TSH

水平轻度升高, 而 FT4、FT3 水平正常。大部分的亚临床甲减患者无明显临床症状, 约有 30% 患者可以不同程度的伴随皮肤干燥、记忆力差、反应迟钝、肌无力、疲乏、肌肉抽筋等症状^[7]。肿瘤放射治疗引起的甲状腺功能减退临床上大部分呈现亚临床甲减现象。

放疗引起甲状腺损伤的机制主要有: (1) 放射治疗产生的电离辐射对甲状腺细胞的直接损伤: 放射线使细胞的 DNA 链发生损伤可以直接导致甲状腺功能细胞的死亡。(2) 放射线对相关血管内皮细胞的损伤: 放射治疗后主要体现在微血管损伤, 特别是毛细血管和静脉窦损伤, 使血管内皮细胞和血管平滑肌细胞的凋亡增加、增殖抑制, 通过各种细胞因子、炎症介质释放引起组织受照射区域出现炎症反应。(3) 放射治疗导致的自身免疫反应: 放射线对甲状腺组织和间质破坏后的产物能刺激抗甲状腺抗体的增多, 从而引起局部的自身免疫反应。

乳腺癌是女性死亡的最大杀手, 其发病率呈逐年增高的趋势。早期乳腺癌腋窝淋巴结有转移的患

通讯作者: 杜向慧, 主任, 主任医师, 学士; 浙江省肿瘤医院放疗科, 浙江省杭州市拱墅区半山东路 1 号(310022); E-mail: duxianghui88@aliyun.com

收稿日期: 2017-05-12; **修回日期:** 2017-08-25

者需常规行术后辅助放疗,放疗范围包括乳腺/胸壁+锁骨区。勾画锁骨区靶区时,内侧界紧贴患侧甲状腺(Figure 1),因此乳腺癌锁骨区放疗的患者甲状腺必然受到了一定剂量的照射,锁骨区放疗导致的甲状腺功能减退难以避免。本文就乳腺癌患者锁骨区放疗对甲状腺功能影响的研究进展进行综述。

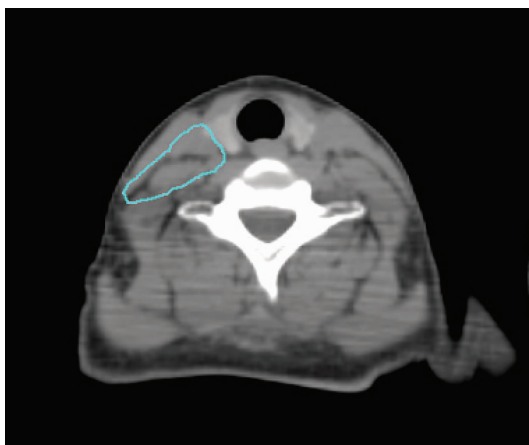


Figure 1 Breast cancer atlas for radiation therapy planning: consensus definitions

1 放射治疗对甲状腺功能影响的早期报道及可能机制

甲状腺属于晚反应组织,乳腺癌锁骨区接受放疗的患者其甲状腺功能也不可避免会受到影响。早在 1896 年,已有研究发现乳腺癌患者放疗后出现甲状腺功能异常。Hellevik 等^[8]研究中发现乳腺癌患者放疗后出现 FT4 的降低及 TSH 的升高。Bruning 等^[9]回顾性研究发现放疗后甲减的发生率为 2%~3%,TSH 升高的发生率为 10%~25%,认为锁骨区放疗会导致乳腺癌患者甲状腺功能减退。Joensuu 等^[10]研究报道甲减发生率 6%,TSH 升高发生率 16%,这两项研究报道的甲减发生率相近。对于出现甲减的时间说法不一。Vrabec 等^[11]及 Glatstein 等^[12]发现:TSH 往往在放疗结束后 1 年左右下降明显。另有报道发生甲减的中位时间为 1.4~1.8 年,也有研究报道^[13]放疗后 3 个月至 20 年均有可能发生甲减。Daoud 等^[14]的研究中纳入 84 例接受下颈部和锁骨区放疗的乳腺癌患者,随访 1~5 年,24 例患者发生甲减,其中 13 例仅出现甲状腺激素水平的血清学改变,均无明显

临床症状,出现甲减平均时间 21 个月。亚组分析显示放疗导致甲减可能的预测因子:照射时年龄、性别、甲状腺受照射体积、总剂量、分割剂量、肿瘤类型及是否合并化疗,其中放疗时年龄与甲减密切相关,差异有统计学意义($P=0.002$)。

2 甲状腺体积、放疗剂量与甲状腺功能减退相关性

人类的甲状腺体积大小有差异,目前,患者的甲状腺体积大小和暴露于高剂量区的甲状腺体积大小与甲状腺功能降低相关性方面的研究较少。有研究显示:甲状腺本身体积越小,出现放疗后甲减的几率越大。研究也发现:发生甲减的概率与接受的放疗剂量尤其是大于或等于 30Gy 的甲状腺体积相关。鼻咽癌出现颈部淋巴结转移率为 60%~90%,因此鼻咽癌靶区通常覆盖甲状腺,头颈部肿瘤放疗剂量可高达 60~70Gy。头颈部肿瘤放疗研究^[15,16]发现甲状腺 $V_{30} \geq 30\%$ 预示着甲状腺功能减退发生率增加。Bonato 等^[17]研究显示:放疗后发生甲减的患者,甲状腺本身的体积均小于甲状腺功能正常对照组。Johansen 等^[18]一项回顾性研究,共 32 例患者,甲状腺接受部分或全部的放疗: D_T 50Gy/25F,随访时间 4 年,发现 16 例出现了放疗后甲减,另 16 例未出现甲减;研究者利用超声波检测了患者的甲状腺体积,并分别统计了 V_{20} 、 V_{30} 、 V_{40} 、 V_{50} 及 D_{mean} 的数据,同时测量了 $<30Gy$ 与 $\geq 30Gy$ 甲状腺体积的绝对值,结果发现两组患者的甲状腺 V_{20} 、 V_{30} 、 V_{40} 、 V_{50} 及 D_{mean} 组间差异均无统计学意义,但无症状组的甲状腺本身的中位总体积是有症状组的 2.3 倍,有症状组接受 $\geq 30Gy$ 甲状腺体积大小是无症状组的 2.2 倍($P<0.001$),无症状组接受 $<30Gy$ 的甲状腺体积是有症状组的 2.5 倍($P<0.001$),差异均有统计学意义。因此该研究者认为:甲状腺体积大小与放疗后甲减相关,甲状腺本身体积越小和受高剂量照射体积越大,放疗后出现甲减几率越大。

与头颈部的鼻咽癌等恶性肿瘤放疗相比,乳腺癌腋窝淋巴结转移患者的术后辅助放疗锁骨区往往是预防性的放疗,照射剂量为 50Gy/25F,锁骨区内界紧贴甲状腺但靶区并不包括甲状腺。Alterio 等^[11]一项回顾性研究发现,与男性相比,女性的甲状腺体

积相对较小,更易在放疗后出现甲状腺功能减退现象。Bruning 等^[19]认为乳腺癌同时接受锁骨区放疗的患者出现甲减的概率远远超过仅进行胸壁或乳房照射的患者。Mutahir 等^[19]进行了一项乳腺癌术后辅助放疗对甲状腺功能影响的随机对照研究,入组 40 例患者,随机分成 2 组,每组 20 例,一组接受胸壁+锁骨上下区放疗,一组接受单纯胸壁或乳腺放疗,比较每例患者剂量-体积直方图(dose-volume histogram, DVH)、甲状腺平均体积及矢状位、冠状位大小以及 V5/V10/V20/V30/V40/V50,并同时监测甲状腺功能包括 TSH、FT4、FT3。结果显示:两组甲状腺的平均体积为:19.6cm³;甲状腺 Dmean 包含锁骨区的放疗组为 25.8Gy,单纯胸壁/乳房照射组为 5.6Gy;包含锁骨区放疗组:V5:54%,V10:51%,V20:42.8%,V30:30.8%,V40:27.8%,V50:7.64%,单纯胸壁/乳房照射组:V5:4.9%,V10:2.4%,V20:1.75%,V30:1%,V40:0,V50:0,差异有统计学意义($P<0.0001$)。中位随访时间 52 个月,90%患者甲状腺功能正常,包含锁骨区组 3 例患者出现甲减,单纯胸壁/乳房照射组 1 例患者出现甲减($P<0.001$)。多因素分析显示锁骨区放疗、V30>50%、甲状腺体积小为甲减的独立预测因子,锁骨区放疗患者是否出现甲减与甲状腺本身的体积大小及 V30>50%密切相关,因此该研究者建议对乳腺癌合并锁骨区放疗患者的甲状腺进行保护,以减少对甲状腺放射损伤,进一步降低甲减发生率从而提高患者的生活质量。

Smith 等^[20]进行了目前入组数最多的一项回顾性分析,主要研究对象为放疗后年龄大于 65 岁乳腺癌患者。观察组共纳入 1992~2002 年被诊断为乳腺癌患者共 38 255 例,年龄均大于 65 岁,对照组为 111 944 名健康人群,平均随访时间 4.6 年。分锁骨区放疗(1774 例)、单纯胸壁放疗(12 544)、未放疗患者(15 743)及健康人群分组统计甲减发生率,并对种族、肿瘤大小、病理类型、肿瘤分化程度、ER/PR 及放疗、化疗、改良根治术及保乳术等进行亚组分层分析。结果发现:无论是否接受放疗,乳腺癌患者第 1 年甲状腺功能减退发生率均为 4%,健康对照人群为 2%,随着随访时间延长,甲状腺功能减退发生率逐年增加;与健康人群相比,肿瘤患者更易出现甲减($HR=51.21, 95\%CI:1.17\sim1.25$);白种人群更易发生甲减[头颈部肿瘤放疗患者中白种人群更易出现放

疗后甲减现象曾有类似报道;研究显示锁骨区放疗组与单纯胸壁/乳房放疗组及未接受放疗的患者甲状腺功能减退发生率无显著性差异($HR=1.04, 95\%CI:0.89\sim1.23, P=0.52$)。显然这一结果与前述的许多放疗后引起甲减的报道结果不符,作者分析合并锁骨区放疗的乳腺癌患者其甲状腺功能是否存在随着时间推移具有可逆性功能变化?这需要进一步结合更多前瞻性研究来验证。另外,亚组分析显示年龄大于 75 岁、ER 阳性患者更易发生甲减,但仅 ER 阳性组较阴性组差异有统计学意义,ER 阳性患者需要长期服用芳香化酶抑制剂或他莫昔芬内分泌治疗,这些内分泌治疗药物也可能是甲减发生的一个原因。该项研究显示:老年乳腺癌患者较健康人群更易出现甲状腺功能减退,虽然该研究显示合并锁骨区放疗的患者似乎并未明显增加甲状腺功能减退的现象,但作者仍建议合并锁骨区放疗的患者定期行甲状腺功能监测。

3 放疗技术对甲状腺功能的影响

随着计算机技术及放疗设备的不断更新,肿瘤的放射治疗技术已从 20 世纪的二维放疗上升为三维适形调强放疗技术为主流的现代放疗时代。乳腺癌的术后辅助放疗,在二维时代胸壁采用电子线或切线野照射,锁骨区采用 X 线和电子线前野照射。三维放疗时代,胸壁/乳房+锁骨区可以勾画成同一个靶区,采用三维适形或调强放疗,计划靶区剂量更均匀,周围正常组织器官受量更低。目前为止,乳腺癌锁骨区放疗采用二维放疗和三维适形放疗对甲状腺功能影响研究结果尚不一致。

Alhosainy 等^[21]共纳入 20 例乳腺癌腋窝淋巴结转移需要术后胸壁+锁骨区放疗的患者,一组 10 例患者锁骨区放疗采用二维放疗技术,另一组 10 例患者锁骨区放疗采用三维适形放疗技术,两组术后辅助放疗靶区剂量均为 50Gy/25F。用超声测量放疗前后甲状腺体积变化(2 年内每 6 个月 1 次,2 年后每 12 个月 1 次)、监测放疗前及放疗后 3、6、9、12、18 及 24 个月甲状腺功能变化,包括 FT4、TSH 等。计算甲状腺 Dmean 及 Dmax、V5、V20、V30、V40、V50 剂量。二维放疗技术组 Dmean 为 35Gy,三维适形放疗技术组为 25Gy;二维放疗技术组甲状腺最大剂量为

50Gy, 三维适形放疗技术组为 43Gy; 二维放疗组 V5、V20、V30、V40、V50 剂量分别为 69%、62%、58%、54%、50%, 三维适形组分别为 65%、57%、55%、49%、45%, 其中 V20、V30、V40 组间差异有统计学意义, 三维适形放疗技术对锁骨区的甲状腺功能影响更小。引起甲减的甲状腺平均放射剂量分别为二维组 $\geq 36\text{Gy}$, 三维适形放疗组 $\geq 34\text{Gy}$, 与传统的二维技术相比, 三维适形放疗技术对甲状腺保护的更好, 甲状腺功能损伤更小。该研究发现出现甲减的时间为 4~18 个月, 中位时间 8 个月。但也有研究显示^[1]甲状腺体积、V10~60 与放疗后的甲减发生无明显相关性。

但 Reinertsen 等^[22]的研究却得出了截然相反的结果。26 例患者接受三维适形放疗技术, 18 例患者接受二维技术放疗, 二维放疗组均为 2000 年以前的常规照射, 照射野设计: 仰卧位, 头偏向对侧, 锁骨区内侧界为胸锁乳突肌内侧缘, 采用钴 60 及 5~6MV X 线及电子线混合照射; 2000 年后采用三维适形放疗技术, 均采用 6MV X 线, 0°前野及 110°~115°斜野覆盖靶区。锁骨区内侧界为气管外侧缘 1cm 至胸锁关节。结果显示: 二维放疗中, 仅部分甲状腺受到照射, 受照射剂量为 1~4Gy, 三维适形组放疗中, 甲状腺受照射剂量均大于 12Gy。三维组放疗甲状腺 V50 为二维技术的 18 倍。因此, 作者认为三维技术使患者甲状腺接受了更多放疗剂量, 但差异无统计学意义 ($P=0.08$)。作者分析: 在三维适形放疗中, 110°~115°斜野使对侧下颈部受到照射, 导致甲状腺受照射剂量增加, 另外前照射野的内侧界也是导致甲状腺受照射剂量增加的主要原因。

上述两项研究得出的结论完全相反, 究其原因, 除了样本量较少有待于进一步深入研究外, 还与三维适形技术时代, 临床医生对甲状腺的保护意识不强, 放疗对甲状腺功能损伤问题尚未引起足够重视有关, 提示放疗计划设计时需对甲状腺进行危及器官的限量, 并应在放疗时重视对甲状腺的保护。

4 甲减发生时间

目前为止, 甲状腺放疗后出现甲减现象的时间各项研究显示结果尚不一致。Laway 等^[23]研究显示颈部放疗患者 3 个月后即可出现 TSH 增高。Glat-

stein 等^[12]发现患者放疗后 1 年出现 TSH 增高。Tamura 等^[24]通过长期随访, 发现 2 年后 TSH 增高发生率为 26%, 6~12 年后发生率增加至 62%。Joensuu 等^[10]研究发现甲减出现时间为 6 个月至 9 年不等 (平均 5 年), 也有研究^[25]显示出现甲减的时间大约为放疗结束后的 3~6 个月, 另有研究^[3,26]显示出现甲减时间为 16~20 个月不等。一项最新的来自于波兰的研究显示 2 年后甲减发生率为 6%^[27], 结果与 Laway 等^[23]的研究发现相似, 2 年后甲减发生率为 10%。以上研究结果结论不一, 首先考虑放疗靶区、剂量的差异, 其次, 甲状腺功能随访时间长, 随访不及时, 增加了定期随访的难度。

5 展 望

目前放射治疗对甲状腺功能影响的许多数据来源于头颈部肿瘤、霍奇金淋巴瘤, 近年来乳腺癌术后锁骨区辅助放疗对甲状腺功能影响也逐渐引起了许多学者的关注, 但现有的放疗对甲状腺功能影响的研究存在着样本量少、缺乏随机对照研究等问题, 研究得出的结论如出现甲减的时间、放疗剂量与体积的相关性、放疗技术对甲状腺功能的影响等结果尚不一致, 需要开展更多相关的研究阐明。头颈恶性肿瘤的 NCCN 指南^[28]里已推荐颈部放疗的霍奇金淋巴瘤或头颈部肿瘤患者在治疗后 1 年内应进行常规的甲状腺功能监测。随着乳腺癌患者生存期延长, 其生存质量越来越受到关注, 因此, 临床医生应关注放疗对甲状腺损伤的问题, 重视对乳腺癌放疗后甲状腺功能的监测。肿瘤放疗医师在靶区勾画时应考虑甲状腺的保护和剂量限制, 如我科目前已开展在靶区勾画时, 在保证 DVH 达标情况下, 对双侧甲状腺进行限量, 建议双侧甲状腺 $V30 \leq 40\%$, 以最大程度减少甲状腺功能减退的发生, 从而提高患者长期的生活质量。

参考文献:

- [1] Alterio D, Jereczek-Fossa BA, Franchi B, et al. Thyroid disorders in patients treated with radiotherapy for head-and-neck cancer: a retrospective analysis of seventy-three patients[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007, 67(1): 144-150.
- [2] Jereczek-Fossa BA, Alterio D, Jassem J, et al. Radiotherapy-

- induced thyroid disorders[J]. *Cancer Treat Rev*, 2004, 30(4):369–384.
- [3] Hancock SL, Cox RS, McDougall IR. Thyroid diseases after treatment of Hodgkin's disease[J]. *N Engl J Med*, 1991, 325(9):599–605.
- [4] Metzger ML, Hudson MM, Somes GW, et al. White race as a risk factor for hypothyroidism after treatment for pediatric Hodgkin's lymphoma[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(10):1516–1521.
- [5] Ozawa H, Saitou H, Mizutani K, et al. Hypothyroidism after radiotherapy for patients with head and neck cancer[J]. *Am J Otolaryngol*, 2007, 28(1):46–49.
- [6] Norris AA, Amdur RJ, Morris CG, et al. Hypothyroidism when the thyroid is included only in the low neck field during head and neck radiotherapy[J]. *Am J Clin Oncol*, 2006, 29(5):442–445.
- [7] Akyurek S, Babalioglu I, Koe K, et al. Thyroid dysfunction following supracervical irradiation in the management of carcinoma of the breast[J]. *Int J Hematol Oncol*, 2014, 2(24):139–144.
- [8] Hellevik AI, Asvold BO, Bjoro T, et al. Thyroid function and cancer risk: a prospective population study[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2009, 18(2):570–574.
- [9] Bruning P, Bonfrer J, Dejongbakker M, et al. Primary hypothyroidism in breast-cancer patients with irradiated supraclavicular lymph-nodes[J]. *Br J Cancer*, 1985, 51(5):659–663.
- [10] Joensuu H, Viikari J. Thyroid-function after postoperative radiation-therapy inpatients with breast-cancer[J]. *Acta Radiol Oncol*, 1986, 25(3):167–170.
- [11] Vrabec DP, Heffron TJ. Hypothyroidism following treatment for head and neck cancer[J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 1981, 90(5 Pt 1):449–453.
- [12] Glatstein E, McHardy-Young S, Brast N, et al. Alterations in serum thyrotropin (TSH) and thyroid function following radiotherapy in patients with malignant lymphoma[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1971, 32(6):833–841.
- [13] Tell R, Lundell G, Nilsson B, et al. Long-term incidence of hypothyroidism after radiotherapy in patients with head and neck cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, 60(2):395–400.
- [14] Daoud J, Siala W, Guermazi F, et al. Hypothyroidism following cervical irradiation in the management of carcinoma of the nasopharynx and of the breast: a prospective study on eighty-four cases[J]. *Cancer Radiother*, 2005, 9(3):140–147.
- [15] Cella L, Conson M, Caterino M, et al. Thyroid V30 predicts radiation-induced hypothyroidism in patients treated with sequential chemoradiotherapy for Hodgkin's lymphoma[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 82(5):1802–1808.
- [16] Yoden E, Soejima T, Maruta T, et al. Hypothyroidism after radiotherapy to the neck[J]. *Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi*, 2004, 64(3):146–150.
- [17] Bonato C, Severino RF, Elneceve RH. Reduced thyroid volume and hypothyroidism in survivors of childhood cancer treated with radiotherapy [J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2008, 21(10):943–949.
- [18] Johansen S, Reinertsen KV, Knutstad K, et al. Dose distribution in the thyroid gland following radiation therapy of breast cancer—a retrospective study[J]. *Radiat Oncol*, 2011, 6:68.
- [19] Tunio MA, Al Asiri M, Bayoumi Y, et al. Is thyroid gland an organ at risk in breast cancer patients treated with locoregional radiotherapy Results of a pilot study[J]. *J Cancer Res Ther*, 2015, 11(4):684–689.
- [20] Smith GL, Smith BD, Giordano SH, et al. Risk of hypothyroidism in older breast cancer patients treated with radiation[J]. *Cancer*, 2008, 112(6):1371–1379.
- [21] Alhosainy AM, Mohamed AE, Elattar AZ. The impact of supraclavicular irradiation on thyroid function and size in postoperative breast cancer patients by comparing 2D versus 3D-CRT[J]. *Life Science Journal*, 2015, 12(5s):57–62.
- [22] Reinertsen KV, Cvancarova M, Wist E, et al. Thyroid function in women after multimodal treatment for breast cancer stage II/III: comparison with controls from a population sample[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, 75(3):764–770.
- [23] Laway BA, Shafi KM, Majid S, et al. Incidence of primary hypothyroidism in patients exposed to therapeutic external beam radiation, where radiation portals include a part or whole of the thyroid gland[J]. *Indian J Endocrinol Metab*, 2012, 16(Suppl 2):S329–S331.
- [24] Tamura K, Shimaoka K, Friedman M. Thyroid abnormalities associated with treatment of malignant lymphoma[J]. *Cancer*, 1981, 47(11):2704–2711.
- [25] Cutuli B, Quentin P, Rodier JF, et al. Severe hypothyroidism after chemotherapy and ocregional irradiation for breast cancer[J]. *Radiother Oncol*, 2000, 57(1):103–105.
- [26] Mercado G, Adelstein DJ, Saxton JP, et al. Hypothyroidism, a frequent event after radiotherapy and after radiotherapy with chemotherapy for patients with head and neck carcinoma[J]. *Cancer*, 2001, 92(11):2892–2897.
- [27] Wolny-Rokicka E, Tukiendorf A, Wydmanski J, et al. Thyroid function after postoperative radiation therapy in patients with breast cancer[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2016, 17(10):4577–4581.
- [28] National Comprehensive Cancer Network. <http://www.nccn.org>, 2017–05–31.