

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

戚正君², 吴伟莉¹, 金 风¹, 陆方阳², 龙金华¹, 李媛媛¹

1. 贵州医科大学附属医院, 贵州省肿瘤医院头颈肿瘤科, 贵州 贵阳 550004 ;
2. 贵州医科大学第二附属医院肿瘤科, 贵州 凯里 556000

[摘要] **背景与目的:** 鼻咽癌患者放射过程中, 照射野包含部分或全部甲状腺, 易造成甲状腺功能损伤。该研究旨在探讨调强放疗对鼻咽癌患者甲状腺血流动力学及功能变化。**方法:** 收集2012年07月—2013年10月接受根治性放化疗初治鼻咽癌患者68例, 按UICC 2010年分期为II~IVc期。采用2个周期TPF(多西他赛+顺铂+氟尿嘧啶) 诱导+2个周期顺铂同期放化疗+2个周期TPF辅助治疗模式。放疗采用调强适型放疗(intensity-modulated radiation therapy, IMRT)技术。在放疗前、放疗结束即刻及结束后3和6个月通过电化学发光法检测血清中血清游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT3)、血清游离甲状腺素(free thyroxine, FT4)和促甲状腺激素(thyroid-stimulating hormone, TSH)的浓度; 采用甲状腺B超测量收缩期流速、舒张期流速、阻力指数、甲状腺各径线值。**结果:** 68例鼻咽癌患者随访均满6个月。甲状腺功能减退情况: 放疗结束即刻甲状腺功能减退发生率为5.9%, 放疗结束后3个月甲状腺功能减退发生率为13.2%, 放疗结束后6个月甲状腺功能减退发生率为26.5%。放疗结束即刻甲状腺体积变化较放疗前比较差异无统计学意义($P>0.05$); 在放疗结束后3、6个月甲状腺体积较放疗前比较差异有统计学意义($P<0.05$)。放疗结束即刻FT3、FT4和TSH较放疗前比较差异无统计学意义($P>0.05$); 在放疗结束后3个月FT3、FT4、TSH较放疗前比较差异有统计学意义($P<0.05$)。单因素相关分析结果显示, 放疗结束即刻、结束后3、6个月甲状腺体积与甲状腺平均照射剂量均有相关性($P<0.05$)。单因素相关分析结果显示, 放疗结束即刻甲状腺功能减退发生率与甲状腺剂量-体积参数V40有相关性($P<0.05$); 独立t检验结果显示, 放疗结束后6个月发现临床甲状腺功能减退病例与放疗时甲状腺接受的平均照射剂量有相关性($P<0.05$)。单因素相关分析结果显示, 在放疗结束即刻及结束后3、6个月甲状腺功能减退与甲状腺动脉收缩期最高流速及阻力指数无相关性($P>0.05$)。**结论:** 随着放疗结束后时间的延长, 甲状腺功能减退发生率可能升高。甲状腺受照射剂量的增大、随访时间的延长, 甲状腺体积可能缩小。鼻咽癌放疗后应常规复查。甲状腺剂量-体积参数V40可能是急性放射性甲状腺损伤的预测因素。该研究目前暂未发现甲状腺功能减退与甲状腺B超血流速度相关。

[关键词] 放射治疗; 鼻咽癌; 甲状腺激素; 甲状腺功能减退症; B超

DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2016.05.016

中图分类号: R736.1 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2016)05-0447-05

A study of the effects of intensity-modulated conformal radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma on thyroid haemodynamics and functions QI Zhengjun², WU Weili¹, JIN Feng¹, LU Fangyang², LONG Jinhua¹, LI Yuanyuan¹ (1. Department of Head and Neck Oncology, Guizhou Medical University Affiliated Guizhou Province Tumor Hospital, Guiyang 550004, Guizhou Province, China; 2. Department of Head and Neck Oncology, Second Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Kaili 556000, Guizhou Province, China)

Correspondence to: WU Weili E-mail:wwlmy@163.com

[Abstract] **Background and purpose:** When the patients with nasopharyngeal carcinoma (NPC) receive radiotherapy, their thyroids are inevitably involved. As a result, thyroid damage occurs. This study aimed to explore the effects of intensity modulated radiation therapy (IMRT) on dynamics of thyroid blood

flow in patients with NPC. **Methods:** A total number of 68 patients with NPC were enrolled in the study who received primary treatment of radical radiation and chemotherapy from Jul. 2012 to Oct. 2013. And the TMN stage was from II to IVc according to UICC 2010. The treatment method consisted of 2 cycles of TPF induction treatment, concurrent radiation therapy (IMRT) with 2 cycles of DDP and 2 cycles of adjuvant therapy sequentially. Before radiotherapy, at the end of radiotherapy, 3 and 6 months after radiotherapy, serum free triiodothyronine (FT3), free thyroxine (FT4) and thyroid-stimulating hormone (TSH) concentrations of all cases were detected by electrochemiluminescence. The highest systolic velocity, mean velocity, minimum diastolic velocity, resistance index, and the value of all thyroid diameter lines were measured by type-B ultrasound. **Results:** All the patients were followed up for 6 months. Hypothyroidism: the incidence of immediate clinical hypothyroidism after radiotherapy was 5.9%; 3 months later, the incidence was 13.2%; and 6 months later, the incidence was 26.5%. The difference in volume change between before radiotherapy and at the end of radiotherapy had no statistical significance ($P>0.05$). The difference in volume change between 3 and 6 months after radiotherapy had statistical significance ($P<0.05$). The difference in FT3, FT4 and FSH between the end of radiotherapy and before radiotherapy had no statistical significance, while there was statistically significant difference between at the end of radiotherapy and 3 months after radiotherapy. The thyroid volume correlated with the average dose at the end of radiotherapy, 3 and 6 months after radiotherapy as shown by the single factor correlation analysis ($P<0.05$). The results of single factor correlation analysis also showed that the occurrence of hypothyroidism correlated with thyroid dose-volume parameter V40 at the end of radiotherapy ($P<0.05$). The correlation between hypothyroidism and the average dose on thyroid 6 months after radiotherapy was demonstrated by independent *t* test ($P<0.05$). Hypothyroidism had no correlation with thyroid artery systolic maximum velocity and resistance index at the end of radiotherapy, 3 and 6 months after radiotherapy ($P>0.05$). **Conclusion:** The incidence of hypothyroidism may increase with time after radiotherapy. The volume may decrease with the increased dose of radiotherapy and the follow-up time. The patients with NPC after radiotherapy should be tested for thyroid lesions routinely. The thyroid dose-volume parameter V40 may be a predictor for acute radioactive thyroid lesions. The study did not reveal temporarily that hypothyroidism was associated with thyroid ultrasound blood flow velocity.

[Key words] Radio therapy; Nasopharyngeal carcinoma; Thyroid hormone; Hypothyroidism; B-ultrasound

鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)是我国南方常见恶性肿瘤之一, 放射治疗是根治鼻咽癌的首选治疗方法。国内近10年来, 鼻咽癌以调强放射治疗为主的5年总生存率已达80%^[1-2]。鼻咽部淋巴引流丰富, 颈淋巴结转移率高, 文献报道初治的鼻咽癌患者中有60%~90%伴有颈部淋巴结转移^[3]。鼻咽癌的放射治疗通常包括鼻咽部及颈部淋巴结引流区, 并覆盖甲状腺。本研究对随访均满6个月的68例初治鼻咽癌患者根治性放疗后对甲状腺功能影响的研究。

1 资料和方法

1.1 临床资料

2012年7月—2013年12月经病理确诊鼻咽癌患者68例, 非角化性未分化型癌61例, 非角

化性分化型癌7例; 男性52例, 女性16例; 年龄17~63岁, 中位年龄44.5岁。按UICC分期: T₁期5例, T₂期11例, T₃期11例, T₄期41例; N₁期20例, N₂期35例, N_{3a}期9例, N_{3b}期4例; M₀期59例, M₁期9例; II期3例, III期12例, IV_a期35例, IV_b期9例, IV_c期9例。所有患者均排除垂体、海绵窦受侵, 无化疗禁忌证、头颈部手术、放射及甲状腺病史。化疗前签署知情同意书。

1.2 治疗方法

1.2.1 诱导化疗

采用TPF(多西他赛+顺铂+氟尿嘧啶)方案, 按照时辰化疗方式给药。多西他赛75 mg/m², 静脉滴注, 第1天; 顺铂75 mg/m², 第1~5天, 静脉滴注, 上午10点至下午10点; 氟尿嘧啶750 mg/(m²·d⁻¹), 第1~5天, 持续静脉滴注, 下午10点至上午10点; 21 d为1个周期, 共行2个周期。

1.2.2 同期放化疗

诱导化疗结束2周后开始同期放化疗,放疗采用调强适型放疗(intensity-modulated radiation therapy, IMRT)技术,所有患者治疗前均行CT模拟机定位,体位为仰卧位,头肩颈架面模固定,静脉推注碘氟醇作增强扫描,范围为眉弓上1 cm至胸骨柄下缘,层距3 mm。定位CT与1.5T MRI图像融合进行靶区勾画。采用治疗计划系统(treatment planning system, TPS)设计放疗计划,接受直线加速器6 MV X线照射。根据ICRU50号及62号报告原则^[4]进行靶区勾画。鼻咽病灶剂量69.96~73.92 Gy/33次,转移颈淋巴结剂量69.96 Gy/33次,亚临床靶区及高危淋巴引流区剂量60.06 Gy/33次,低危淋巴引流区剂量50.96 Gy/28次。甲状腺在统一窗宽、窗位条件下进行勾画。

同期化疗采用顺铂100 mg/m²,第1天,持续滴注,与放疗同一天开始执行,每个周期21~28 d,共行2个周期。

1.2.3 辅助化疗

同期放化疗结束后4周对局部晚期患者行辅助化疗2个周期,方案具体同诱导化疗。

1.3 检测方法

1.3.1 甲状腺激素检测

患者在放射治疗前及放疗结束即刻、结束后3、6个月时回院空腹抽取3 mL肘静脉血,立即离心,取血清在3 ℃保存,由本院检验科应用拜尔ADVIAcentaurCP全自动化学分析仪、ADVIAcentaur试剂检测血清中血清游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT3)、血清游离甲状腺素(free thyroxin, FT4)和促甲状腺激素(thyroid-stimulating hormone, TSH)浓度。

1.3.2 甲状腺B超检测

患者在放射治疗前及放疗结束即刻,结束后3、6个月时回院采用配备Philips iu22超声系统诊断仪,高频探头,探头频率5~12 MHz,测量甲状腺各径线值。应用频谱多普勒于甲状腺上动脉入甲状腺上极前5~10 mm处测量其收缩期最高流速、平均流速、舒张期最低流速、阻力指数,根据 $V_{\text{单}}=(\pi/6) \times \text{长} \times \text{宽} \times \text{厚}$,计算甲状

腺单侧叶体积 $V=(V_{\text{左}}+V_{\text{右}})/2$ 。

1.4 统计学处理

本研究以 $\bar{x} \pm s$ 表示所有计量资料,采用SPSS 16.0统计软件进行统计分析。单因素重复测量设计资料,如 F 值达到显著性水平,再用LSD法进行两两比较(若校正系数Epsilon<0.7时选择Bonferroni法进行两两比较)。对变量间的相关性用Pearson线性相关分析。组间数据进行 t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 甲状腺功能减退发生率

放疗结束即刻发生临床甲状腺功能减退4例,发生率为5.9%。放疗结束后3个月发生亚临床甲状腺功能减退1例,临床甲状腺功能减退8例,发生率为13.2%,其中亚临床甲状腺功能减退1例在放疗结束后6个月转为正常。放疗结束后6个月,发生亚临床甲状腺功能减退2例,临床甲状腺功能减退16例,发生率为26.5%。上述甲状腺功能减退病例中,1例患者出现乏力、食欲减退;1例患者出现怕冷、皮肤干燥;其余未出现甲状腺功能减退临床表现。

2.2 甲状腺体积变化

放疗前、结束即刻、结束后3和6个月甲状腺体积变化分别为 (14.00 ± 3.28) 、 (13.91 ± 3.25) 、 (13.02 ± 2.62) 和 (12.75 ± 2.64) cm³。放疗结束即刻甲状腺体积变化较放疗前比较差异无统计学意义($P>0.05$);在放疗结束后3、6个月体积较放疗前比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.3 甲状腺激素变化

放疗前、结束即刻、结束后3和6个月甲状腺激素变化:FT3分别为 (4.89 ± 0.53) 、 (4.41 ± 0.80) 、 (4.23 ± 0.99) 和 (4.15 ± 0.95) pmol/L, FT4分别为 (15.35 ± 2.56) 、 (14.93 ± 2.08) 、 (14.07 ± 2.55) 和 (13.81 ± 2.32) pmol/L, TSH分别为 (1.72 ± 1.13) 、 (1.91 ± 1.53) 、 (2.56 ± 2.24) 和 (2.96 ± 2.56) mU/L。FT3、FT4在放疗结束即刻时开始表现下降,而TSH水平表现升高。放疗结束即刻FT3、FT4和TSH较放疗前比较差异无统计学意义($P>0.05$);

在放疗结束后3个月FT3、FT4和TSH较放疗前差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.4 放疗结束即刻及放疗结束后3、6个月甲状腺体积与甲状腺平均照射剂量关系

单因素相关分析结果显示, 放疗结束即刻、放疗结束后3和6个月甲状腺体积与甲状腺平均照射剂量有相关性($P < 0.05$, 表1)。

表 1 68例患者放疗结束即刻、放疗结束后3和6个月甲状腺体积与甲状腺平均照射剂量关系

Tab. 1 The correlation of the volume of thyroid with average radiation doses immediately after radiotherapy, 3 and 6 months after radiotherapy

Time	Dose-volume data	
	<i>r</i>	<i>P</i> value
Immediately after radiotherapy	-0.342	0.008
Three months after radiotherapy	-0.34	0.009
Six months after radiotherapy	-0.29	0.017

2.5 放疗结束即刻甲状腺功能减退发生与甲状腺剂量-体积参数关系

单因素相关分析结果显示, 放疗结束即刻甲状腺功能减退发生与甲状腺剂量-体积参数

V40有相关性($P < 0.05$, 表2)。

表 2 放疗结束即刻甲状腺功能减退与甲状腺-体积参数相关性

Tab. 2 The correlation of hypothyroidism with the volume of thyroid at the end of radiation

Thyroid volume parameters	Correlation	Coefficient <i>P</i> value
V10	0.075	0.058
V20	0.062	0.755
V30	0.148	0.121
V40	0.015	0.031
V50	0.339	0.206
V60	0.092	0.137

2.6 放疗结束后6个月甲状腺功能减退病例与甲状腺接受的平均照射剂量关系

通过独立 t 检验分析发现, 放疗结束后6个月发生甲状腺功能减退与放疗时甲状腺接受的平均照射剂量有关($P < 0.05$, 表3)。

2.7 放疗结束即刻及放疗结束后3、6个月甲状腺功能减退与甲状腺动脉收缩期最高流速及阻力指数关系

通过单因素相关分析发现, 在放疗结束即刻及放疗结束后3、6个月甲状腺功能减退与甲状腺动脉收缩期最高流速及阻力指数无相关性($P > 0.05$, 表4、5)。

表 3 放疗结束后即刻、放疗后3和6个月甲状腺功能减退病例与甲状腺接受的平均照射剂量关系

Tab. 3 The correlation of hypothyroidism with average radiation doses immediately after radiotherapy, 3 and 6 months after radiotherapy

Time	<i>n</i>	Mean dose <i>D</i> /Gy	<i>t</i>	<i>P</i> value
Immediately after radiotherapy			0.464	0.645
Hypothyroidism	4	47.14 ± 3.56		
Normal	64	49.11 ± 5.59		
Three months after radiotherapy			0.219	0.560
Hypothyroidism	9	48.97 ± 2.97		
Normal	59	49.00 ± 3.78		
Six months after radiotherapy			0.072	0.038
Hypothyroidism	18	47.72 ± 3.78		
Normal	50	49.67 ± 5.64		

表 4 放疗结束即刻及放疗结束后3、6个月甲状腺功能减退与甲状腺动脉收缩期最高流速无相关性

Tab. 4 No correlation of hypothyroidism with thyroid artery systolic maximum velocity immediately after radiotherapy, 3 and 6 months after radiotherapy

Time	Peak flow rate of left superior thyroid artery		Peak flow rate of right superior thyroid artery	
	<i>r</i>	<i>P</i> value	<i>r</i>	<i>P</i> value
Immediately after radiotherapy	0.037	0.081	0.257	0.175
Three months after radiotherapy	0.296	0.163	0.219	0.560
Six months after radiotherapy	0.084	0.542	0.073	0.228

表5 放疗结束即刻、放疗结束后3和6个月甲状腺功能减退与甲状腺动脉搏动指数无相关性

Tab. 5 No correlation of hypothyroidism with beat of thyroid artery immediately after radiotherapy, 3 and 6 months after radiotherapy

Time	Resistance index (left lobe)		Resistance index (right lobe)	
	<i>r</i>	<i>P</i> value	<i>r</i>	<i>P</i> value
Immediately after radiotherapy	0.077	0.649	0.025	0.875
Three months after radiotherapy	0.436	0.213	0.229	0.960
Six months after radiotherapy	0.094	0.742	0.063	0.133

3 讨 论

甲状腺是人体重要的内分泌器官,对机体的生长发育起着非常重要作用。鼻咽癌调强放疗时,颈部淋巴引流区的放疗通常影响甲状腺区域从而可能造成甲状腺功能减退。放疗引起甲状腺功能减退发生率的报道不一(20%~30%)^[5-6]。有研究报道,TSH、FT3和FT4可作为判断甲状腺功能改变的指标^[7]。在68例初治鼻咽癌患者经放疗后甲状腺功能减退发生率在放疗即刻、放疗结束后3和6个月分别为5.9%、13.2%和26.5%,与文献报道相符^[5-6]。随访6个月后,FT3和FT4水平在放疗结束即刻下降不明显,而放疗结束后3个月时开始出现下降趋势,TSH的变化从放疗结束后3个月开始出现轻度上升趋势。由此可见,3种激素的变化时间基本对应,符合甲状腺功能减退的激素变化规律。

本研究显示,甲状腺体积变化与甲状腺平均照射剂量有相关性,甲状腺体积随着甲状腺受照射剂量增加而缩小,在放疗结束后6个月甲状腺体积缩小较明显,较放疗前差异有统计学意义($P<0.05$),这与Wang等^[8]的报道一致。

2012-ASTRO报道了75例头颈部肿瘤患者放疗后,甲状腺接受照射的平均剂量小于30 Gy时,发生甲状腺功能减退的概率明显降低;单一变量分析表明,甲状腺功能减退发生率与V10、V20、V30和V40密切相关。本研究为鼻咽癌接受放疗的患者,结果发现甲状腺功能减退与甲状腺平均照射剂量47 Gy有相关性($P<0.05$),在大于47 Gy时,发生甲状腺功能减退概率增加。单因素相关分析结果提示,放疗结束即刻甲状腺功能减退发生与甲状腺剂量-体积参数V40有相关性($P=0.031$)。

Reznichenko等^[9]报道,甲状腺功能减退患者甲状腺阻力指数较治疗前升高。本研究分析在放疗

结束即刻及结束后3、6个月甲状腺功能减退与甲状腺动脉收缩期最高流速、阻力指数均无相关性,在随访时间段结果均与文献不符^[12]。考虑可能是与随访时间短及病例数较少有关,需要进一步地增加病例及延长随访时间。

综上所述,在目前观察6个月内,随着放疗结束后时间的延长甲状腺功能减退发生率可能升高;随着甲状腺受照射剂量的增大甲状腺体积可能缩小。鉴于鼻咽癌的放疗治疗对患者甲状腺功能造成损伤,因此有必要在进行鼻咽癌调强放疗时对甲状腺功能进行保护,从而提高患者的生活质量。

[参 考 文 献]

- [1] 苏胜发,赵充,韩非,等.鼻咽癌适形调强放疗远期疗效分析[J].中华肿瘤防治杂志,2013,20(11):853-858.
- [2] HSIN C H, TSENG H C, LIN H P, et al. Sinus mucosa status in nasopharyngeal carcinoma patients treated by intensity-modulated radiotherapy: A 5-year follow-up [J]. Head Neck, 2016, 38(1): 29-35.
- [3] 夏云飞,钱剑扬,张恩累.实用鼻咽癌放射治疗学[M].北京:北京医科大学出版社,2003:369-377.
- [4] 李媛媛,金风,吴伟莉,等.时辰诱导化疗序贯同步放化疗治疗局部晚期鼻咽癌的II期临床研究[J].中国肿瘤临床,2013,15(40):914-918.
- [5] OZAWA H, SAITOU H, MIZUTARI K, et al. Hypothyroidism after radiotherapy for patients with head and neck cancer [J]. Am J Otolaryngol, 2007, 28(1): 46-49.
- [6] CETINAYAK O, AKMAN F, KENTLI S, et al. Assessment of treatment-related thyroid dysfunction in patients with head and neck cancer [J]. Tumori, 2008, 94(1): 19-23.
- [7] 郑兵.甲状腺功能检测指标临床意义[J].实用医技杂志,2006,13(4):547-548.
- [8] WANG L J, XIA H, HUANG S F, et al. Evaluation of thyroid function status in nasopharyngeal cancer patients with long-term survival after intensity-modulated radiation therapy [J]. J Chin Oncol, 2014, 10 (20): 7.
- [9] REZNICHENKO V M. Prognostic value of color Doppler ultrasonography of the thyroid gland in autoimmune thyroiditis [J]. Lik Sprava, 2005, 6(4): 58-61.

(收稿日期:2015-02-09 修回日期:2015-09-10)