中华放射医学与防护杂志
Chinese Journal of Radiological Medicine and Protection



头颈部肿瘤放射性甲状腺功能减退的研究现状

王婵， 侯彦杰， 杨烨， 李险峰

引用本文:
王婵, 侯彦杰, 杨烨, 等. 头颈部肿瘤放射性甲状腺功能减退的研究现状[J]. 中华放射医学与防护杂志, 2021, 41(11): 867-873.

在线阅读 View online: https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2021.11.013

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

头颈部肿瘤涎腺放射性损伤的防治研究进展

Recent progress in protecting salivary gland function after radiotherapy for patients with head and neck cancers

中华放射医学与防护杂志. 2017, 37(11): 880-884 https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2017.11.016

白介素-11联合康复新液防治放射性口腔黏膜损伤的应用研究

Interleukin-11 in combination with new oral rehabilitation for the prevention and treatment of radiation-induced stomatitis

中华放射医学与防护杂志. 2016, 36(2): 125-128 https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2016.02.009

急性放射性黏膜炎治疗现状

中华放射医学与防护杂志. 2015, 35(3): 233-236 https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2015.03.019

microRNA-胶质细胞调控网络在放射性脑损伤中的研究现状与展望

The research status and prospects of microRNA-glial regulatory network in radiation-induced brain injury

中华放射医学与防护杂志. 2020, 40(7): 564-569 https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2020.07.014

· 综述 ·

头颈部肿瘤放射性甲状腺功能减退的研究现状

王婵 侯彦杰 杨烨 李险峰
山西医科大学第一医院放疗科，太原 030000
通信作者：李险峰，Email：lixianfeng-lxf@263.net

【摘要】 放疗是头颈部肿瘤重要的治疗手段，由于解剖结构复杂，放疗时甲状腺难免会受到照射，照射造成的放射性甲状腺功能减退（RIHT，radiation-induced hypothyroidism，放射性甲减）及其对身体机能的影响逐渐引起人们关注。本文就头颈部肿瘤 RIHT 的临床特点、发生机制、危险因素、预测模型、评估及治疗等进行综述。

【关键词】 头颈部肿瘤； 放射治疗； 甲状腺损伤； 放射性甲状腺功能减退
DOI：10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2021.11.013

Research progress inradiation-induced hypothyroidism in patients with head and neck cancers

Wang Chan, Hou Yanjie, Yang Ye, Li Xianfeng
Department of Radiation Oncology, the First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, China
Corresponding author: Li Xianfeng, Email: lixianfeng-lxf@263.net

【**Abstract**】 Radiotherapy is an important treatment method for head and neck cancers. However, owing to the complex anatomic structure, the thyroid will be inevitably radiated during radiotherapy. Radiation-induced hypothyroidism (RIHT) and its impacts on somatic function have gradually attracted people's attention. This review summarizes the clinical characteristics, pathogenesis, risk factors, predictive models, assessment, and treatment of RIHT of patients with head and neck cancers.

【**Key words**】 Head and neck cancer; Radiotherapy; Injury of thyroid; Radiation-induced hypothyroidism
DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2021.11.013

头颈部肿瘤约占全球所有肿瘤的 6%[1]，放射治疗是其重要治疗手段[2]。甲状腺作为危及器官的一种，由于位于颈部中线位置，常在照射范围之内，其接受的剂量往往超过 50 Gy[3]，容易造成甲状腺损伤。据报道，甲状腺损伤包括甲状腺功能减退症（hypothyroidism，简称甲减）、甲状腺功能亢进症、良性腺瘤、Graves 病，甚至甲状腺癌等，其中以原发性甲减最为常见[4]。而甲减可通过升高血压、极低密度脂蛋白、胆固醇、同型半胱氨酸和高敏 C 反应蛋白水平，增加动脉粥样硬化的风险[5]，从而增加心脑血管疾病发生率及死亡率[6-8]。随着近年来调强放疗（intensity-modulated radiotherapy，IMRT）技术的应用，头颈部肿瘤患者的生存期明显延长，其生存质量得到重视[9-10]。目前有大量研究致力于分析放射性甲状腺功能减退（radiation-induced hypothyroidism，RIHT，放射性甲减）的危险因素、探讨其剂量体积关系、探究甲状腺限制剂量，并根据临床和剂量学参数建立正常组织并发症概率（normal tissue complication probability）模型以预测 RIHT 的发生率、优化放疗计划。这一系列研究旨在引起临床医师及患者对放射性甲减的的重视、降低其发生率、提高患者生存质量。然而，目前对 RIHT 的危险因素意见不一、甲状腺的剂量体积关系仍不明确，甲状腺限制剂量尚无定论，NTCP 模型仍不成熟。因此，本文就头颈部肿瘤放射性甲减的临床特点、发生机制、危险因素、预测模型、评估及治疗等方面结合临床进行综述。

一、放射性甲减的临床特点

放射性甲减与常规甲减一样，其诊断的生化指标为血清促甲状腺激素（TSH）升高和游离三碘甲状腺素原（FT4）正常或降低[11]。其按程度分为临床甲减和亚临床甲减；临床甲减诊断标准为 FT4 减少且 TSH 增加，表现有疲劳、畏寒、皮肤干燥、体重增加、便秘、声音嘶哑、水肿等。亚临床甲状腺功能减退的特征是 TSH 升高而 FT4 正常，通常无症状，但也可能表现为高胆固醇血症和动脉粥样硬化加速等临床症状[1]。放射性甲减按照病因分类，可分为原发性甲减、中枢性甲减和外周性甲减；最常见的为原发性甲状腺功能减退，是由辐射对甲状腺的直接损伤造成；其中，中枢性甲减的常见原因为鼻咽癌放疗患者垂体受到辐射损伤，其发生率较低；外周性甲减是由于甲状腺激素受体受损，导致甲状腺激素无法发挥生理作用，在放

射性甲减中发生率几乎为零[11]。

放射性甲减的通常发生在放疗后 5 年内，也有报道称可发生在放疗后 1.9 个月[12]。其放疗后 2 年的发生率为 40%至 50%，其中亚临床甲减占 70%，而临床甲减仅占 30%[13]。

二、放射性甲减的发生机制

RIHT 的发生机制目前尚不清楚，主要有以下几个假设：①实质细胞损伤：射线杀伤甲状腺腺体细胞，使其 DNA 链发生损伤，导致细胞坏死和凋亡，从而使甲状腺激素的合成与分泌减少[14]。②血管损伤：射线损伤了甲状腺小血管上皮细胞，使甲状腺内血管闭塞[15]，导致甲状腺血供减少；辐射也使颈部血管发生粥样硬化[16]，造成甲状腺相对缺血，最终使甲状腺激素合成减少。③被膜纤维化：射线使甲状腺囊性被膜结构发生纤维化，导致甲状腺细胞损伤后无法代偿，最终发生萎缩、慢性炎症及局灶性不规则滤泡增生等改变[15]，从而发生甲状腺功能减退。④自身免疫反应：射线破坏了甲状腺滤泡细胞，导致甲状腺合成的甲状腺过氧化物酶、甲状腺球蛋白等物质作为抗原暴露，启动免疫应答系统，产生甲状腺自身抗体，其与靶抗体依赖性细胞介导的细胞毒性结合，诱发了免疫性甲状腺炎，进一步加重甲状腺损伤，抑制甲状腺激素合成，导致甲状腺功能减退[14,17]。大多数研究者认为以上这些机制并不单独存在，而是多种机制相互作用。

三、放射性甲减的危险因素

文献表明，头颈部肿瘤患者 RIHT 的发生与甲状腺受照体积与剂量、甲状腺体积、放疗技术、化疗、手术、性别和年龄、分期等相关，见表 1。

1. 甲状腺受照体积与剂量：接受放疗的头颈部肿瘤患者，甲状腺受照体积及受照剂量越大，RIHT 潜伏期越短，发生率越高。整个甲状腺包含在靶区之内的患者，放射性甲减发生率明显高于部分甲状腺被照射的患者[18]。很多研究表明，甲状腺平均受照剂量（D_{mean}）是 RIHT 发生的独立危险因素[19-20]，而他们没有给出明确的剂量限值。Zhai 等[21]根据 D_{mean} 进行分组发现，D_{mean} ≥45 Gy 组发生 RIHT 的风险较 D_{mean}<45 Gy 组高 4.9 倍，推荐将 D_{mean}<45 Gy 作为头颈部肿瘤放射性甲减的最佳剂量限值。Fujiwara 等[22]对 116 位头颈部肿瘤放疗患者进行回顾性分析，发现 D_{mean}<30 Gy 的患者放射性甲减的发生率明显降低，他们认为 D_{mean}<30 Gy 可作为甲状腺的剂量限值。Uddin 等[23]与其研究结果一致，他们发现头颈部肿瘤术后放疗患者在治疗结束 1 年后，甲状腺受量>30 Gy 的 90 例患者中，有 27.8% 的患者出现放射性甲减；甲状腺受量<30 Gy 的患者，均未出现放射性甲减。

很多研究发现甲状腺剂量-体积关系对 RIHT 发生率有明显影响，其中 V_x（受照剂量>x Gy 的甲状腺体积百分比）是大多数研究使用的剂量学预测参数。Sommat 等[3]认为甲状腺 V_{40} 与 RIHT 的发生明显相关：V_{40} ≤85%时，发病率为 21.4%；V_{40} >85%时，发病率为 61.4%。Kim 等[24]在 114 例头颈部肿瘤放疗患者的研究中发现，V_{45} 是唯一独立预测放射性甲减的变量，推荐将 V_{45} < 50%（22.8% vs56.1%）作为保护甲状腺功能的剂量体积阈值。Zhai 等[21]建议将鼻咽癌 IMRT 患者放疗计划优化目标设为甲状腺 V_{45} <50%、V_{50} <35%。而 Zhou 等[25]则认为甲状腺 V_{50} ≤24% 是鼻咽癌患者发生 RIHT 的独立预测因素（34.15%*vs.* 54.55%），并推荐 V_{50} ≤24%作为甲状腺剂量-体积最佳限值。Prpic 等[26]人对 156 例头颈部肿瘤进行回顾性分析，44.9%患者发生了放射性甲减，单因素分析显示 D_{min}、V_{50}、VS_{65} 及甲状腺体积对 RIHT 的预测性最高，且建议将 V_{50} <60%作为甲状

表 1 头颈部肿瘤放射性甲减相关研究中的危险因素

Table 1 Risk factors of radiation-induced hypothyroidism in patients with head and neck cancers

作者	数量/肿瘤类型	临床相关因素	放射学剂量因素
Kamal et al[19]	360/OPC	TV	D_{mean}
Jain et al[20]	195/HNC	女性、双侧颈淋巴结照射	D_{mean}
Zhai et al[21]	135/NPC	年龄、TV	D_{mean}<45 Gy
Fujiwara et al[22]	116/HNC	–	D_{mean}<30 Gy
Uddin et al[23]	100/HNC	–	D_{mean}<30 Gy
Kim et al[24]	114/HNC	–	V_{45}<50%
Zhou et al[25]	206/NPC	N 分期、TV	V_{50} ≤24%
Prpic et al[26]	156/HNC	TV	D_{min}
Sachdev et al[27]	75/HNC	–	V_{50}<60%
Huang et al[28]	345/NPC	TV	V_{25} ≤60%、V_{35} ≤55%、V_{45} ≤45%
Peng et al[29]	545/NPC	–	$V_{(30,60)}$ ≤80%
Lee et al[30]	149/NPC	TV	VS_{60} >10 cm^3、VS_{45} >5 cm^3
Lertbutsayanukul et al[31]	178/NPC	治疗前 TSH ≥1.55	VS_{60} ≥10 cm^3
Chyan et al[32]	123/OPC	–	VS_{45} ≥3 cm^3
Luo et al[35]	174/NPC	性别、化疗	V_{50}、P_{max}

注：HNC. 头颈部肿瘤；NPC. 鼻咽癌；OPC. 口咽癌；D_{mean}. 甲状腺平均受照剂量；D_{min}. 甲状腺最小受照剂量；V_x（%）. 甲状腺受照剂量≥xGy 的体积百分比；VS_x. 免于 x Gy 以上受照剂量的甲状腺体积；$V_{(a,b)}$. a Gy<甲状腺受量≤b Gy 的体积百分比；TV. 甲状腺体积；P_{max}. 垂体最大受照剂量；“–”为不存在有统计学意义的临床相关因素

腺剂量体积阈值。一项包括 75 例头颈部肿瘤 IMRT 患者的研究也发现甲状腺 V_{50} 与放射性甲减的发生高度相关（P=0.035），同样认为在放疗计划中，将 V_{50}<60%作为剂量限制是有效的[27]。

有研究者认为，不同剂量对甲状腺的毒性效应不清楚，应将 DVH 曲线作为甲状腺限量的参考更加合理，而不是 DVH 图形上某一个具体的点。Huang 等[28]以不同的 DVH 限制曲线分组，对 345 位鼻咽癌 IMRT 患者进行回顾性分析发现，组 A（V_{25}≤60%、V_{35}≤55%、V_{45}≤45%）是预测放射性甲减的独立危险因素，在此界限之下，RIHT 发生率较总体发生率明显降低（13.2% *vs.* 25.8%）。推荐将此界限作为鼻咽癌放疗患者甲状腺剂量限制的严格界限。

Peng 等[29]认为 V_x 相关研究的结果会受到数据重叠的影响：例如甲状腺 V_{10} 中也包含了 V_{20}，因此他们提出了一个新的剂量学参数-$V_{(a,b)}$（a Gy<甲状腺受量≤b Gy 的体积百分比），该参数是由 V_x 之间的减法产生。他们对 545 例鼻咽癌放疗患者进行研究发现，$V_{(30,60)}$ 可作为鼻咽癌调强放疗后甲减的最佳预测指标，推荐将甲状腺 $V_{(30,60)}$ ≤80%作为鼻咽癌 IMRT 计划的剂量限值。

由于甲状腺是并行器官，且甲状腺激素由滤泡细胞分泌，因此，未受到过度辐射损伤的甲状腺滤泡细胞的数量比被辐射杀死的滤泡细胞的数量更加重要。很多研究认为 VS_x（免于 x Gy 以上受照剂量的甲状腺体积）对放射性甲减的预测效果较 V_x 更佳。Lee 等[30]发现，VS_{60}>10 cm^3 和 VS_{45}>5 cm^3 的患者发生放射性甲减的潜伏期延长，且发生率降低；多因素分析显示 VS_{60} 和 VS_{45} 是鼻咽癌 IMRT 后甲减的独立预测因子，而根据 ROC 曲线下面积进行比较后发现，其中 VS_{60} 在预测鼻咽癌放射性甲减中更重要。一项Ⅲ期研究为验证先前报道过的 RIHT 剂量学预测因子，对 178 例鼻咽癌患者进行了前瞻性分析，其研究证明 VS_{60}< 10 cm^3（33.5% *vs.* 50.8%）是最佳剂量学预测因子，建议在放疗计划中使用 VS_{60} ≥ 10 cm^3 来限制甲状腺受量[31]。Chyan 等[32]发现，对于甲状腺体积>8 cm^3 的口咽癌患者，VS_{45} ≥ 3 cm^3 可减少放疗后 3 年内放射性甲减发生率（38% *vs.* 55%），建议为降低 RIHT 发生率，在 IMRT 中应尽量减小辐射剂量超过 45 Gy 的甲状腺体积。而对于甲状腺体积<8 cm^3 的患者，甲状腺剂量限制条件应更加严格（D_{mean} <49 Gy、V_{50}<45%、VS_{45}≥3 cm^3、VS_{50}≥6 cm^3）。

以上的 RIHT 相关研究的参数选择可为日后的大量研究提供参考。然而，由于各研究的肿瘤类型、放射性甲减的定义、研究终点的不同及甲状腺体积与受量的个体性很难标准化统一，因此目前对甲状腺的限制剂量仍未达成一致。

2. 甲状腺体积：研究发现甲状腺体积与放射性甲减之间存在明显的关联，即 RIHT 发生率随着甲状腺体积的下降而增加。Diaz 等[33]报道，甲状腺体积每增加 1 cm^3，RIHT 发生率就减少到原来的 0.93 倍（95% *CI* 0.88～0.98）。在一项针对 206 位鼻咽癌根治性放疗患者的回顾性研究中发现，甲状腺体积≤12.82 cm^3 是发生放射性甲减的独立危险因素：甲状腺体积≤12.82 cm^3 时，甲减发生率为 75%；体积＞12.82 cm^3 时，甲减发生率为 37.31%[25]。Chyan 等[32]对 123 例进行 IMRT 的口咽癌患者采用甲状腺体积进行分组后发现，为明确放射性甲减的剂量体积关系，需要排除甲状腺体积<8 cm^3 的患者，因为其放疗后 3 年内不发生 RIHT 的概率较总体概率低（25% *vs.* 45%）。重要的是在排除体积<8 cm^3 的患者后，甲状腺体积不再是口咽癌放疗患者发生 RIHT 的危险因素。相似的是，有研究对 545 例鼻咽癌 IMRT 患者进行分析发现，对于甲状腺体积较大患者（>20 cm^3），辐射剂量分布对甲状腺的影响可以忽略，因其 RIHT 两年发生率低于总体发生率（11.7% *vs.* 25.3%），则不需要进行剂量限制；而对体积较小者（<20 cm^3），在不影响肿瘤靶区覆盖的情况下，应对甲状腺施以 $V_{(30,60)}$ ≤80%的剂量限制，以保护甲状腺功能[29]。以上研究表明了甲状腺体积明显影响 RIHT 的发生，且甲状腺体积可能是放射性甲减危险因素相关研究中的混杂因素，应排除甲状腺体积对 RIHT 的影响后，再进行剂量体积参数的分析才更加严谨。

3. 放疗技术：通常来说，IMRT 可以减少射线对危及器官的照射，但在多数研究中 IMRT 却增加了头颈部肿瘤患者 RIHT 的发生率。Murthy 等[34]对 122 例接受 3D-CRT（3D-conformal radiotherapy，三维适形放疗）或 IMRT 的头颈部肿瘤患者进行分析，发现 IMRT 组比 3D-CRT 放射性甲减的发生率高（51.1%vs27.3%）。Diaz 等[33]将 144 位晚期头颈部肿瘤放疗患者分为 3 组：3D-CRT 组、行甲状腺剂量限制的 IMRT 组、未行甲状腺剂量限制的 IMRT 组，观察其放射性甲减发生率并对比剂量体积参数，研究结果显示，未行甲状腺剂量限制的 IMRT 组较 3D-CRT 组的甲状腺受量更高，且放射性甲减潜伏期短、发生率高；而行甲状腺剂量限制的 IMRT 组，其 D_{mean}、V_{20}、V_{30}、V_{40}、V_{50} 明显降低，并且靶区剂量不变。因此，应用 IMRT 时应对甲状腺剂量进行严格限制，才能更好地保护危及器官。调强质子放疗（intensity-modulated proton therapy，IMPT）依靠质子的物理特性较 IMRT 在保护危及器官方面的作用更加突出，有研究报道，IMPT 可使免于照射的甲状腺体积增加 25%以上，从而显著降低放射性甲减的风险，因此在减少放疗副作用方面比 IMRT 更有效[2]。

4. 化疗：目前，增加化疗对头颈部肿瘤患者放射性甲减发生的影响仍不明确。多数研究认为化疗对 RIHT 的发生无明显影响。Luo 等[35]对 174 位鼻咽癌放疗患者进行研究后发现，其中增加化疗的 155 患者中 24.5%发生了 RIHT；没有化疗的 19 位患者中仅有 1 位发生了 RIHT（5.26%），且多因素分析显示化疗是鼻咽癌患者放射性甲减发生的独立危险因素。Jain 等[20]也发现，化疗明显增加了口咽癌患者放射性甲减的发生率（63.2% *vs.* 51.4%）。而 Mercado 等[36]认为，顺铂与氟尿嘧啶联合放疗相比于单纯放疗不会增加发生 RIHT 的风险。Rønjom 等[12]也表示，

化疗对头颈部肿瘤患者 RIHT 的发生无统计学意义，包括每周同步的顺铂。一项包含 15 个研究的 Meta 分析结果同样显示，化疗不会增加头颈部肿瘤放疗患者发生放射性甲减的风险[37]。然而，以上这些研究结果的不同可能是由化疗方案、顺序和剂量的不同及研究人群数量有限造成。

5. 手术：Rønjom 等[12]研究得出，头颈部肿瘤根治性放疗患者在放疗后 2 年内 RIHT 发生率为 19%，而 Boomsma 等[38]对头颈部肿瘤术后放疗患者进行研究后发现，放疗后两年内 RIHT 发生率为 36%；因此手术会增加患者放疗后甲减发生率。Vogelius 等[37]表示，无论手术是否涉及甲状腺，都会增加 RIHT 的风险；而手术涉及甲状腺后 RIHT 发生率更高。一项回顾性研究分析了 84 例晚期喉癌行全喉切除术的患者，与甲状腺单侧切除术相比，保留甲状腺的全喉切除术患者放射性甲减的发生率显著降低（36.4% *vs.* 62.1%）[39]。手术增加放射性甲减发生风险的原因可能有：①术中损伤或切除部分甲状腺后无法代偿、术中切除全部甲状腺使甲状腺缺如。②术中结扎或处理血管影响甲状腺血供使甲状腺功能减低。③术后颈部皮肤纤维化及瘢痕形成、颈部动脉硬化导致甲状腺血供不良，影响甲状腺功能。④手术与放疗对甲状腺的影响共同作用，加重辐射对甲状腺的损伤。

6. 性别和年龄：目前，多数研究认为性别和年龄是放射性甲减的危险因素。Fan 等[40]对 14 893 位鼻咽癌患者和 16 105 位头颈部其他肿瘤患者进行研究发现，女性的 RIHT 发生率比男性患者高 2.03 倍。在口腔癌放射性甲减研究中，Jain 等[20]也发现多因素分析显示女性患者 RIHT 发生率更高。由于女性的甲状腺体积相对较小，辐射对其的损伤较男性相对更大，因此在放疗后更易发生甲减。但其他研究结果显示性别与放射性甲减发生无关[27,34,38]。Zhai 等[21]报道称，年龄小（<49 岁）是放疗后发生 RIHT 的重要预测因子。也有研究表示，年龄每增加 1 岁，发生 RIHT 的概率为年轻患者的 0.96 倍（95% *CI*，0.92～0.99）[33]。Murthy 等[34]对 122 例头颈部肿瘤患者进行前瞻性研究，同样发现年龄小是发生放射性甲减的重要因素。而 Smith 等[41]对年龄>65 岁的头颈部肿瘤患者研究后发现，高龄患者发生放疗后甲减的潜伏期较长，且发生率较高。因此他们建议年龄较大的头颈部肿瘤患者应终身监测甲状腺功能。一些流行病学研究证实，随着年龄的增长，甲状腺激素水平会随之发生变化：女性年龄超过 45 岁后，促甲状腺激素水随年龄增长而显著增加；而男性则不会发生如此改变。这可能是年龄较大的女性患者更易发生放射性甲减的原因之一[39]。

7. 分期：在多数研究中，肿瘤分期通常不是放射性甲减的危险因素。Sachdev 等[27]认为 T 分期、N 分期均不是放射性甲减的影响因素。Wu 等[42]对 408 例鼻咽癌患者进行了前瞻性研究，单因素分析显示 T 分期早期（T1-2vsT3-4）患者更易发生放射性甲减；但 N 分期不是影响 RIHT 发生的危险因素。在 Viljoen 等[39]研究中，T3 期喉癌患者中有 32.3%发生了甲状腺功能减退，而 T4 期喉癌患者中有 55.8%发生了甲状腺功能减退。然而，这种差异没有统计学意义（$P=0.125$）。而 Murthy 等[34]发现淋巴结阳性是影响头颈部肿瘤放疗患者发生放射性甲减的因素；Zhou 等[25]发现 N 分期晚期（$N_2 \sim N_3$）的鼻咽癌患者发生 RIHT 的风险较 N 分期早期（$N_0 \sim N_1$）患者增加了 0.91 倍（37.38% *vs.* 13.11%）。这可能是因为有颈部淋巴结转移的患者在放疗时颈部区域不可避免地接受了更多的辐射，从而增加了甲状腺受量。有研究发现，与双侧颈部淋巴结照射进行对比，单侧照射患者的甲状腺 D_{mean} 明显降低（从 48.3 Gy 降低到 29.5 Gy），NTCP 值的变化为 24.2%，明显降低了放射性甲减的发生率和严重程度[43]。Jain 等[20]对 130 例口咽癌术后放疗患者进行回顾性分析后，也发现双侧颈淋巴结照射是放射性甲减发生的危险因素。因此，对 N 分期晚期、双侧颈淋巴结照射患者应在甲状腺功能方面给予更多关注。

四、放射性甲减的预测模型

由于在 2010 年的临床正常组织效应定量分析（the quantitative analyses of normal tissue effects in the clinic，QUANTEC）报告中未提及甲状腺的限制剂量，因此很多研究基于甲状腺危险因素建立了正常组织并发症概率（NTCP）模型，以此预测放射性甲减的发生率并调整甲状腺受量。然而，Vogelius 等[37]对 33 项已发表的放射性甲减相关研究进行了荟萃分析，他们在比较不同研究的结果时，强调了 NTCP 模型中的参数存在相当大的不确定性。

Rønjom 等[12]回顾性分析了 203 位头颈部肿瘤根治性放疗患者，在混合模型中得出甲状腺体积和 D_{mean} 是 RIHT 的独立危险因素，据此建立了放射性甲减的 NTCP 模型，他们认为：为保证放疗后 5 年内发生 RIHT 的风险低于 25%，对于体积为 10、15、20、25 cm^3 的甲状腺，其限制剂量分别为 26、38、48、61 Gy；这一结论为甲状腺的限制剂量提供了临床参考。Boomsma 等[38]首次采用前瞻性研究建立多变量 NTCP 模型，同样也发现 D_{mean}、甲状腺体积是放射性甲减的独立危险因素，且表示基于以上两个变量建立的 NTCP 模型对 RIHT 的预测能力最强；当他们设定 D_{mean} 为 45 Gy 时，将甲状腺体积从 15 cm^3 增加到 20 cm^3，甲减发生率每立方米降低 5%。有研究对 56 位头颈部肿瘤患者首次以 RIHT 为研究终点进行分析，以评估已建立的 6 个模型，包括现象模型和结构模型，他们证实了甲状腺平均剂量模型是描述放射性甲减剂量-体积关系的最简单及最佳模型，而该模型与甲状腺体积密切相关[4]。然而由于甲状腺功能减退是一个内分泌疾病，它不仅与射线对甲状腺的损伤相关，还与垂体的受照有关。一项回顾性研究分析了 174 例鼻咽癌放疗患者，发现性别、化疗、V_{50} 和 P_{max}（垂体最大受量）是 RIHT 的最佳预测因素，而后基于以上 4 个参数建立了 NTCP 模型，将其与已发表的 4 种模型进行比较后发现，该模型预测能力更高，原因是其包括了垂体的剂量学参数，因此建议对鼻咽癌放疗患者进行计划设计

时，应考虑到射线对垂体的辐射[35]。

Sharabiani 等[44]综述了近年来用于头颈部肿瘤的 NTCP 模型的成熟程度，研究显示，关于放射性甲减的 NTCP 模型均采用多变量 logistic 模型，且证实了 D_{mean} 和甲状腺体积是与甲状腺功能减退风险相关的最显著因素，但均缺乏对模型的外部验证。目前，Nowicka 等[45]对 Marianne 等建立的模型进行了验证，发现其可靠地描述了 RIHT 的剂量反应关系，并表示可应用于临床。目前还需要大量的前瞻性研究对 NTCP 模型进行外部验证，使模型的预测能力更加稳健。

五、放射性甲减的评估

目前，临床常用的甲状腺功能监测手段有以下 3 种：①血清学检测：监测血清促甲状腺素（TSH）、游离甲状腺素（FT4），这是最常用最简便的监测甲状腺功能的方式；根据 NCCN 指南建议，头颈部肿瘤患者放疗后应每 6～12 个月监测 1 次 TSH 水平。②甲状腺超声检查：超声检查显示，血管和腺体回声的改变发生在放疗期间，随后的急性甲状腺炎的发展与其血管改变有关[46]，因此超声也成为一项甲状腺功能的评估手段。③甲状腺 CT（计算机断层扫描）检查：Ishibashi 等[47]研究发现，73.9% 的头颈部肿瘤患者放疗后甲状腺 CT 扫描的平均密度明显降低，并与血清 TSH 浓度呈负相关，因此 CT 也可以作为监测甲状腺功能的手段。

六、放射性甲减的治疗

与常规甲减类似，血清促甲状腺激素（TSH）> 10 mU/L 是开始进行左甲状腺素（L-T4）替代治疗的临床切点。根据中华医学会内分泌分会 2017 年发布的《成人甲状腺功能减退症诊治指南》，对 TSH≥10 mU/L 的亚临床甲减患者，应开始使用左甲状腺激素（L-T4）替代治疗，成人每日每公斤体重 1.6～1.8 μg，晨起空腹服药 1 次；如果剂量大，有不良反应，可分次服用[11,48]。对 TSH <10 mU/L 的患者，若无甲减症状、抗甲状腺过氧化物酶自身抗体（TPOAb）阳性、血脂异常或动脉粥样硬化性疾病，定期监测 TSH 变化即可，不需药物干预[11]。临床甲减患者应终身使用 L-T4 替代治疗[11]。临床甲减和部分的亚临床甲减，应用 L-T4 的替代治疗可以恢复生活质量[12]，尤其是具有心脑血管疾病风险的患者获益更多[48]。

七、小结

对于头颈部肿瘤放疗患者，RIHT 是一种常见的正常组织远期副反应，其与甲状腺受照剂量与甲状腺体积关系密切。因此，在对头颈部肿瘤患者进行放疗时，首先应将甲状腺视为危及器官，进行精确勾画，并在制定放疗计划时，基于甲状腺体积对其进行剂量限制，以保护甲状腺功能。目前，甲状腺限制剂量仍不确定，表 2 列出了各相关研究推荐的甲状腺限量以供参考。

表 2　头颈部肿瘤放射性甲减相关研究推荐的甲状腺限制剂量

Table 2　Thyroid dose-volume thresholds of radiation-induced hypothyroidism in patients with head and neck cancers

作者	数量/肿瘤类型/放疗技术	平均随访时间	甲减发生率（%）	作者推荐的甲状腺限量
Sommat et al[3]	102/NPC/IMRT	48.8 个月	55.9	V_{40}≤85%
Zhai et al[21]	135/NPC/IMRT	34.1 个月	28.9	D_{mean}<45 Gy V_{45}<50% V_{50}<35%
Fujiwara et al[22]	116/HNC/3D-CRT	24 个月	38.6	D_{mean}<30 Gy
Kim et al[24]	114/HNC/IMRT、3D-CRT	25 个月	46	V_{45}<50%
Sachdev et al[27]	75/HNC/IMRT	50 个月	33	V_{50}<60%
Huang et al[28]	345/NPC/IMRT	45.2 个月	44.1	V_{25}≤60% V_{35}≤55% V_{45}≤45%
Peng et al[29]	545/NPC/IMRT	36 个月	25.3	For TV≤20 cm^3, $V_{(30,60)}$≤80%
Lee et al[30]	149/NPC/IMRT	3.1 年	36.2	VS_{45}≥5 cm^3 VS_{60}≥10 cm^3
Lertbustayanukul et al[31]	178/NPC/IMRT	42.5 个月	53.9	VS_{60}≥10 cm^3
Chyan et al[32]	123/HNC/IMRT	4.6 年	61	D_{mean}<49 Gy V_{50}<45% VS_{45}≥3 cm^3 VS_{60}≥6 cm^3
Murthy et al[34]	123/HNC/IMRT、3D-CRT	41 个月	55.1	D_{min}<40 Gy

注：HNC. 头颈部肿瘤；NPC. 鼻咽癌；3D-CRT. 三维适形放疗；IMRT. 调强放疗；D_{mean}. 甲状腺平均受照剂量；D_{min}. 甲状腺最小受照剂量；V_x（%）. 甲状腺受照剂量≥x Gy 的体积百分比；VS_x. 免于 x Gy 以上受照剂量的甲状腺体积；$V_{(a,b)}$. a Gy<甲状腺受量≤b Gy 的体积百分比；TV. 甲状腺体积

利益冲突　所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明　王婵负责文章撰写；侯彦杰、杨烨、李险峰指导论文修改

参　考　文　献

[1] Bray F, Ferlay J, SoerjomataramI, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68 (6): 394-424. DOI: 10.3322/caac.21492.

[2] Beddok A, Vela A, Calugaru V, et al. Proton therapy for head and neck squamous cell carcinomas: a review of the physical and clinical challenges[J]. Radiother Oncol, 2020, 147: 30-39. DOI: 10.1016/j.radonc.2020.03.006.

[3] Sommat K, Ong WS, Hussain A, et al. Thyroid V_{40} predicts primary hypothyroidism after intensity modulated radiation therapy for nasopharyngeal carcinoma[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2017, 98 (3): 574-580. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2017.03.007.

[4] Bakhshandeh M, Hashemi B, Mahdavi SR, et al. Normal tissue complication probability modeling of radiation-induced

hypothyroidism after head-and-neck radiation therapy[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2013, 85 (2): 514-521. DOI: 10.1016/j. ijrobp. 2012.03.034.

[5] Liu CH, Chang JT, Lee TH, et al. Hypothyroidism and risks of cerebrovascular complications among patients with head and neck cancer after radiotherapy[J]. BMC Neurol, 2021, 21 (1): 30. DOI: 10.1186/s12883-021-02047-5.

[6] Floriani C, Gencer B, Collet TH, et al. Subclinical thyroid dysfunction and cardiovascular diseases: 2016 update[J]. Eur Heart J, 2018, 39 (7): 503-507. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx050.

[7] Biondi B, Cappola AR, Cooper DS. Subclinical hypothyroidism: a review[J]. JAMA, 2019, 322 (2): 153-160. DOI: 10.1001/jama. 2019.9052.

[8] Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC, et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality[J]. JAMA, 2010, 304 (12): 1365-1374. DOI: 10.1001/jama. 2010.1361.

[9] Ringash J. Survivorship and quality of life in head and neck cancer[J]. J Clin Oncol, 2015, 33 (29): 3322-3327. DOI: 10.1200/JCO. 2015.61.4115.

[10] Capozzi LC, Nishimura KC, McNeely ML, et al. The impact of physical activity on health-related fitness and quality of life for patients with head and neck cancer: a systematic review[J]. Br J Sports Med, 2016, 50 (6): 325-338. DOI: 10.1136/bjsports-2015-094684.

[11] 中华医学会内分泌学分会. 成人甲状腺功能减退症诊治指南[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2017, 33 (2): 167-180. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 1000-6699.2017.02.018.
Chinese Medical Association Endocrinology Branch. Guidelines for the diagnosis and treatment of adult hypothyroidism[J]. Chin J Endocrinol Metab, 2017, 33 (2): 167-180. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 1000-6699.2017.02.018.

[12] Rønjom MF, Brink C, Bentzen SM, et al. Hypothyroidism after primary radiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma: normal tissue complication probability modeling with latent time correction[J]. Radiother Oncol, 2013, 109 (2): 317-322. DOI: 10.1016/j. radonc. 2013.06.029.

[13] Aggarwal K, Thakur S, Rao V, et al. Radiation induced hypothyroidism - Why is early intervention necessary?[J]. Oral Oncol, 2020, 103: 104444. DOI: 10.1016/j. oraloncology. 2019.104444.

[14] Gamulin M, Kopjar N, Grgić M, et al. Genome damage in oropharyngeal cancer patients treated by radiotherapy[J]. Croat Med J, 2008, 49 (4): 515-527. DOI: 10.3325/cmj. 2008.4.515.

[15] Feen Rønjom M. Radiation-induced hypothyroidism after treatment of head and neck cancer[J]. Dan Med J, 2016, 63 (3): B5213.

[16] Lin CL, Wu SY, Huang WT. Subsequent thyroid disorders associated with treatment strategy in head and neck cancer patients: a nationwide cohort study[J]. BMC Cancer, 2019, 19 (1): 461. DOI: 10.1186/s12885-019-5697-Y.

[17] Reiners C, Drozd V, Yamashita S. Hypothyroidism after radiation exposure: brief narrative review[J]. J Neural Transm (Vienna), 2020, 127 (11): 1455-1466.

[18] 赵旭冉, 王淑莲. 乳腺癌术后放疗后甲状腺功能减退的研究现状[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2020, 29 (9): 804-808. DOI: 10.3760/cma. j. cn113030-20190315-00094.
Zhao XR, Wang SL. Research status of hypothyroidism after breast cancer surgery and radiotherapy[J]. Chin J Radiat Oncol, 2020, 29 (9): 804-808. DOI: 10.3760/cma. j. cn113030-20190315-00094.

[19] Kamal M, Peeler CR, Yepes P, et al. Radiation-induced hypothyroidism after radical intensity modulated radiation therapy for oropharyngeal carcinoma[J]. Adv Radiat Oncol, 2020, 5 (1): 111-119. DOI: 10.1016/j. adro. 2019.08.006.

[20] Jain PV, Das A, Manikantan K, et al. Radiation-induced hypothyroidism in patients of oral squamous cell carcinoma: A retrospective analysis of 195 patients[J]. Indian J Cancer, 2021 DOI: 10.4103/ijc. IJC_ 946_ 19.

[21] Zhai RP, Kong FF, Du CR, et al. Radiation-induced hypothyroidism after IMRT for nasopharyngeal carcinoma: Clinical and dosimetric predictors in a prospective cohort study[J]. Oral Oncol, 2017, 68: 44-49. DOI: 10.1016/j. oraloncology. 2017.03.005.

[22] Fujiwara M, Kamikonya N, Odawara S, et al. The threshold of hypothyroidism after radiation therapy for head and neck cancer: a retrospective analysis of 116 cases[J]. J Radiat Res, 2015, 56 (3): 577-582. DOI: 10.1093/jrr/rrv006.

[23] Uddin N, Iqbal M, Hashmi H. Relation of external beam radiotherapy dose with subclinical hypothyroidism in patients undergoing adjuvant neck radiation after surgery for squamous cell carcinoma of head and neck[J]. J Coll Phys Surg Pak, 2021, 31 (3): 359-360. DOI: 10.29271/jcpsp. 2021.03.359.

[24] Kim MY, Yu T, Wu HG. Dose-volumetric parameters for predicting hypothyroidism after radiotherapy for head and neck cancer[J]. Jpn J Clin Oncol, 2014, 44 (4): 331-337. DOI: 10.1093/jjco/hyt235.

[25] Zhou L, Chen J, Shen W, et al. Thyroid V_{50} is a risk factor for hypothyroidism in patients with nasopharyngeal carcinoma treated with intensity-modulated radiation therapy: a retrospective study[J]. Radiat Oncol, 2020, 15 (1): 68. DOI: 10.1186/s13014-020-01490-x.

[26] Prpic M, Kruljac I, KustD, et al. Dose-volume derived nomogram as a reliable predictor of radiotherapy-induced hypothyroidism in head and neck cancer patients[J]. Radiol Oncol, 2019, 53 (4): 488-496. DOI: 10.2478/raon-2019-0055.

[27] Sachdev S, Refaat T, Bacchus ID, et al. Thyroid V_{50} highly predictive of hypothyroidism in head-and-neck cancer patients treated with intensity-modulated radiotherapy (IMRT)[J]. Am J Clin Oncol, 2017, 40 (4): 413-417. DOI: 10.1097/

COC. 0000000000000165.

[28] Huang CL, Tan HW, Guo R, et al. Thyroid dose-volume thresholds for the risk of radiation-related hypothyroidism in nasopharyngeal carcinoma treated with intensity-modulated radiotherapy-A single-institution study[J]. Cancer Med, 2019, 8 (16): 6887-6893. DOI: 10.1002/cam4.2574.

[29] Peng L, Mao YP, Huang CL, et al. A new model for predicting hypothyroidism after intensity-modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma [J]. Front Oncol, 2020, 10: 551255. DOI: 10.3389/fonc.2020.551255.

[30] Lee V, Chan SY, Choi CW, et al. Dosimetric predictors of hypothyroidism after radical intensity-modulated radiation therapy for non-metastatic nasopharyngeal carcinoma[J]. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2016, 28 (8): e52-60. DOI: 10.1016/j.clon.2016.05.004.

[31] Lertbutsayanukul C, Kitpanit S, Prayongrat A, et al. Validation of previously reported predictors for radiation-induced hypothyroidism in nasopharyngeal cancer patients treated with intensity-modulated radiation therapy, a post hoc analysis from a Phase Ⅲ randomized trial[J]. J Radiat Res, 2018, 59 (4): 446-455. DOI: 10.1093/jrr/rry036.

[32] Chyan A, Chen J, Shugard E, et al. Dosimetric predictors of hypothyroidism in oropharyngeal cancer patients treated with intensity-modulated radiation therapy[J]. Radiat Oncol, 2014, 9: 269. DOI: 10.1186/s13014-014-0269-4.

[33] Diaz R, Jaboin JJ, Morales-Paliza M, et al. Hypothyroidism as a consequence of intensity-modulated radiotherapy with concurrent taxane-based chemotherapy for locally advanced head-and-neck cancer[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010, 77 (2): 468-476. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.05.018.

[34] Murthy V, Narang K, Ghosh-Laskar S, et al. Hypothyroidism after 3-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancers: prospective data from 2 randomized controlled trials[J]. Head Neck, 2014, 36 (11): 1573-1580. DOI: 10.1002/hed.23482.

[35] Luo R, Wu VWC, He B, et al. Development of a normal tissue complication probability (NTCP) model for radiation-induced hypothyroidism in nasopharyngeal carcinoma patients[J]. BMC Cancer, 2018, 18 (1): 575. DOI: 10.1186/s12885-018-4348-z.

[36] 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. DOI: 10.1002/1097-0142(20011201) 92: 11<2892:: aid-cncr10134>3.0.co; 2-t.

[37] Vogelius IR, Bentzen SM, Maraldo MV, et al. Risk factors for radiation-induced hypothyroidism: a literature-based meta-analysis[J]. Cancer, 2011, 117 (23): 5250-5260. DOI: 10.1002/cncr.26186.

[38] Boomsma MJ, Bijl HP, Christianen ME, et al. A prospective cohort study on radiation-induced hypothyroidism: development of an NTCP model[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012, 84 (3): e351-356. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2012.05.020.

[39] Viljoen G, McGuire JK, Alhadad A, et al. Does thyroid-sparing total laryngectomy decrease the risk of hypothyroidism? [J]. J Laryngol Otol, 2020, 134 (12): 1069-1072. DOI: 10.1017/S0022215120002479.

[40] Fan CY, Lin CS, Chao HL, et al. Risk of hypothyroidism among patients with nasopharyngeal carcinoma treated with radiation therapy: a population-based cohort study[J]. Radiother Oncol, 2017, 123 (3): 394-400. DOI: 10.1016/j.radonc.2017.04.025.

[41] Smith GL, Smith BD, Garden AS, et al. Hypothyroidism in older patients with head and neck cancer after treatment with radiation: a population-based study[J]. Head Neck, 2009, 31 (8): 1031-1038. DOI: 10.1002/hed.21066.

[42] 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. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.03.011.

[43] de VeijMestdagh PD, Janssen T, LamersE, et al. SPECT/CT-guided elective nodal irradiation for head and neck cancer: Estimation of clinical benefits using NTCP models[J]. Radiother Oncol, 2019, 130: 18-24. DOI: 10.1016/j.radonc.2018.07.023.

[44] Sharabiani M, Clementel E, Andratschke N, et al. Generalizability assessment of head and neck cancer NTCP models based on the TRIPOD criteria[J]. Radiother Oncol, 2020, 146: 143-150. DOI: 10.1016/j.radonc.2020.02.013.

[45] Nowicka Z, Tomasik B, Papis-Ubych A, et al. Radiation-induced hypothyroidism in patients with oropharyngeal cancer treated with IMRT: independent and external validation of five normal tissue complication probability models [J]. Cancers (Basel), 2020, 12 (9): 2716. DOI: 10.3390/cancers12092716.

[46] Bakhshandeh M, Hashemi B, Mahdavi SR, et al. Evaluation of thyroid disorders during head-and-neck radiotherapy by using functional analysis and ultrasonography[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012, 83 (1): 198-203. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.05.064.

[47] Ishibashi N, Maebayashi T, Aizawa T, et al. Computed tomography density change in the thyroid gland before and after radiation therapy [J]. Anticancer Res, 2018, 38 (1): 417-421.

[48] Calissendorff J, Falhammar H. To treat or not to treat subclinical hypothyroidism, what is the evidence? [J]. Medicina (B Aires), 2020, 56 (1): 40. DOI: 10.3390/medicina56010040.

(收稿日期: 2021-06-03)