

# 口腔癌治疗相关甲状腺功能低下的研究进展

杨 嵘 综述 季 彤 审校

中图分类号 R739.8 文献标识码 A

内分泌腺功能低下是口腔癌治疗后的常见并发症,尤以甲状腺功能低下(以下简称甲低)最为常见,有文献报道称其发生率达 78%<sup>[1]</sup>。甲状腺功能低下除影响患者的生活质量外,也会对患者的肿瘤预后造成一定影响。然而,甲状腺功能检测目前还没作为口腔癌患者治疗后的常规随访项目<sup>[2]</sup>。本文系统介绍了口腔癌术后甲状腺功能低下的诊断、危险因素及临床意义,以期能引起临床医生对口腔癌术后甲状腺功能随访的重视,进而制定并完善针对口腔癌患者治疗后甲状腺功能调控的 Guideline。

## 一、治疗相关甲状腺功能低下的诊断

口腔癌治疗后甲状腺功能低下主要依赖实验室检查,结合患者一些特异性的临床表现来诊断。实验室检查的主要指标有促甲状腺激素(TSH)、游离三碘甲腺原氨酸(FT<sub>3</sub>)和游离甲状腺素(FT<sub>4</sub>)。

### 1. 甲低的临床表现

甲低的早期症状有怕冷、乏力、体温偏低和食欲减退等;神经系统症状表现为记忆力减退、智力下降,此外还有皮肤干燥、腹胀、便秘、心包积液、心动过缓和胃肠道能动性降低等症状<sup>[3]</sup>。由于甲低的临床表现缺乏特异性且发展缓慢,其早期诊断率并不高。有很多患者很可能有甲低而未被诊断,或者将其错误的归结于肿瘤恶病质或高强度治疗的后果。Lo Galbo 等学者<sup>[4]</sup>发现口腔癌患者治疗后出现畏寒、体重增加症状与甲低显著相关,而疲劳乏力与甲低无显著关联。事实上,由于疲劳乏力是恶性肿瘤治疗后最普遍的症状,因此并没有足够的特异性。相反,口腔癌患者治疗后更多出现的是体重降低,因此体重的增加更有诊断价值。

### 2. 治疗相关甲低的发生时间

Sinard 等学者<sup>[5]</sup>对 251 名患者的前瞻性研究发现,83%的治疗相关甲低发生于治疗后的 1 年内,平均发病时间为 8.2 月,如患者接受了全喉切除术或放疗则平均发病时间缩短至 7.4 月。如患者单纯接受头颈部放疗,48%的病人在放疗后 5 年内出现甲低,在放疗后第 8 年的随访中发现 63%的患者出现甲低,其平均发病时间为放疗后的 18~22 月<sup>[6]</sup>。

## 3. 治疗相关甲低的分类

根据实验室检查结果,结合患者临床症状,甲低又分为以下几种:①临床甲低:实验室检查 TSH 升高,FT<sub>4</sub> 降低,同时伴有临床症状;②亚临床甲低:患者没有甲状腺低下的临床症状,TSH 轻度升高但 FT<sub>3</sub>、FT<sub>4</sub> 均正常<sup>[7]</sup>。此类患者通常没有明显的临床症状,完全依靠实验室检查才能发现;③中心性甲低:FT<sub>4</sub>、FT<sub>3</sub> 均降低,TSH 正常或略偏低。此类甲低是由于 TSH 生物活性降低,对垂体分泌的甲状腺激素释放激素(thyrotropin-releasing hormone, TRH)反应峰值减弱引起,可通过检测 TSH 对 TRH 的反应速度与下丘脑功能紊乱或垂体功能低下相鉴别<sup>[8]</sup>。

虽然临床甲低和亚临床甲低早期临床症状不明显或无临床症状,但若不进行早期干预,病情会逐步发展,出现皮肤干燥、思维迟钝、肌无力及疲劳等症状,影响患者的生活质量<sup>[9]</sup>。

## 二、口腔癌治疗后甲状腺功能低下的危险因素

作为口腔癌综合序列治疗的常规手段,手术、放疗、化疗和生物免疫治疗均为治疗相关甲低的危险因素<sup>[1]</sup>。由于放化疗等混杂因素的存在,目前并无前瞻性研究证明单纯手术是否会增加治疗后甲低的发病率。但 Ozawa 等学者<sup>[10]</sup>的病例回顾研究发现接受手术的患者放疗后甲低发生率高于单纯放疗的患者,结果具有统计学意义。在头颈部的手术中颈淋巴结清扫术和喉切除术与甲低的发生显著相关<sup>[4]</sup>。

### 1. 辐射诱导的甲状腺功能低下

放射治疗是甲低发生的高危因素,放疗后甲低的发生率高达 67%<sup>[1]</sup>。Bhandare 等学者<sup>[11]</sup>认为辐射

基金项目:上海市重点学科建设项目资助(S30206);上海交通大学“医工(理)交叉研究基金”(YG2012MS58)

作者单位:200011 上海交通大学医学院附属第九人民医院口腔颌面头颈肿瘤科·上海市口腔医学重点实验室

诱导的甲低是剂量依赖型的, 辐射区总剂量高于 20Gy 即可导致甲低。随着放射剂量的增加, 除甲状腺激素外, 促甲状腺激素、促肾上腺皮质激素、促性腺激素的分泌水平也出现下降。研究发现, 放射线可损伤甲状腺腺体内微血管, 导致甲状腺体积缩小, 影响其分泌功能<sup>[12]</sup>, 这可能是辐射诱导甲低的原因之一。

Hutless 等学者<sup>[13]</sup>认为, 甲状腺抗体的表达通常表示存在自身免疫性甲状腺疾病而非外界因素诱导。但林志雄等学者<sup>[14]</sup>的研究则发现, 辐射诱导甲低患者的甲状腺抗体水平在放射治疗后 3 至 12 月内显著上升, 且和患者的甲状腺激素分泌水平存在相关性。此研究结果表明辐射可通过诱导产生甲状腺抗体从而导致甲低。

虽然放疗是导致甲低的高危因素, 但放疗仍是口腔癌综合序列治疗的重要手段, 因为甲低等并发症而拒绝放疗无异于因噎废食。当前调强放疗已广泛应用于口腔癌的治疗, 临床医生更应注意放疗过程中对甲状腺的保护。Diaz 等学者<sup>[15]</sup>研究发现如果缺乏对甲状腺的保护, 调强放疗相对普通放疗来说会使甲状腺腺体吸收更多放射剂量, 只需较低的总放射剂量即可导致甲低, 甲低发生的时间也较早。令人遗憾的是, 虽然正常组织并发症概率(normal tissue complication probability, NTCP) 已被广泛用于评价放疗后并发症的发生风险, 但目前尚未建立合适的 NTCP 定量分析模型评估放射剂量对甲状腺功能的影响<sup>[16]</sup>。辐射诱导甲状腺功能低下的剂量-效应关系还需要进一步的研究。

## 2. 口腔癌化疗和生物治疗与甲低的关系

关于化疗对甲低的影响颇具争议, Norris 等学者<sup>[17]</sup>发现化疗能增加甲状腺对放射线的敏感性, 使甲低发生的风险升高。但 Ozawa<sup>[8]</sup>和 Bhandare 等学者<sup>[11]</sup>的研究则认为化疗并不增加甲低的风险。尽管 Zakotnik 等学者<sup>[18]</sup>发现同期放化疗的患者其甲低发生率(56%)高于单纯放疗患者(36%), 但其结果并没有显著性差异。虽然已经有研究证实酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)可使甲状腺滤泡上皮退化<sup>[19]</sup>、降低腺体内毛细血管密度<sup>[20]</sup>并抑制甲状腺对碘的摄入<sup>[21]</sup>, 从而导致甲低。但 TKI 目前临床仅用于抗白血病, 并未广泛用于口腔癌的化疗。因此, 对于口腔癌化疗是否会增加甲低患病风险目前依旧存在争议, 但传统观点仍认为化疗是影响甲低发生的相关因素之一。

肿瘤的生物治疗也可引起甲低, Atkins 等学者<sup>[22]</sup>报道了患者接受白介素-2(Interleukin-2, IL-2)及淋巴因子激活杀伤细胞(Lymphokine-activated killer cells, LAK cells)治疗后, 出现了甲状腺功能低下症状。值得注意的是, 71%出现甲低的患者肿瘤明显缩小, 而未出现甲低的患者中仅 19%出现肿瘤缩小, 两者存在显著差异。Reid 等学者<sup>[23]</sup>也报道了应用干扰素  $\alpha$ -2(Interferon-2 $\alpha$ )和 IL-2 治疗后患者会出现甲低症状。其原因可能是 IL-2 等细胞因子触发了自身反应性 B 淋巴细胞克隆, 这些自身反应性 B 淋巴细胞可通过诱导产生自身甲状腺抗体或分泌细胞因子参与甲状腺细胞的自身免疫<sup>[24]</sup>。

## 三、口腔癌治疗相关甲低的临床意义

### 1. 甲低会降低肿瘤患者治疗后生活质量

出现临床症状的甲低患者会出现食欲减退、易疲劳和皮肤干燥等表现, 对口腔癌患者治疗后的身体恢复、伤口一期愈合存在着不利影响。尽管亚临床甲低并无明显临床症状, 但研究显示, 亚临床甲低也会导致患者生活质量的下降<sup>[25]</sup>。Rodondi 等学者<sup>[26]</sup>建议即使患者未出现临床症状, 围手术期也应当随访甲状腺功能, 因为亚临床甲低不但是围手术期心血管疾病发病的高危因素, 还会降低皮瓣修复的成功率。

### 2. 甲状腺功能低下对肿瘤预后的影响

Franklyn 等学者<sup>[27]</sup>在一项队列研究中发现, 甲状腺功能低下的患者其非甲状腺恶性肿瘤发病率和死亡率均较正常人群更低。Nelson 等学者<sup>[28]</sup>在一项回顾性研究中发现, 口腔鳞癌患者治疗后如出现甲低, 与那些没有出现甲低的患者相比, 其总体生存率和无瘤生存率更高。Martinez-Iglesias 等学者<sup>[29]</sup>将裸鼠致癌后, 发现甲状腺功能低下的裸鼠其肿瘤体积较小, 肿瘤增殖较慢, 免疫组化发现甲低组裸鼠 Ki67 阳性率较低, 显示较低的甲状腺激素水平能减缓口腔癌的生长和转移。

出现甲低患者口腔癌预后更好的现象, 其原因可能是甲低患者血清 FT<sub>3</sub> 水平较低, FT<sub>3</sub> 的减少直接导致了表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)低表达<sup>[30]</sup>。EGFR 及其配体在口腔鳞癌的浸润中发挥重要作用早已达成共识。除 EGFR 外, 甲低患者的胰岛素样生长因子-1(insulinlike growth factor-1, IGF-1)表达水平也较低, 而 IGF-1 具有抑制细胞凋亡的作用<sup>[31]</sup>。

总的来说, 甲低患者相对较低的 FT<sub>3</sub> 水平可以

减缓口腔癌的发展速度。然而, Mondul 等学者<sup>[32]</sup>的随机对照实验发现, 男性甲低患者前列腺癌的发病风险要高于甲状腺功能正常的人群。因此, 血清 FT<sub>3</sub> 水平对肿瘤的生长可能存在着促进和抑制的双重作用, 如何将 FT<sub>3</sub> 调整在一个合适的水平以发挥其抑癌作用仍需要进一步的研究。

#### 四、口腔癌治疗相关甲低的处理

目前并无预防口腔癌治疗相关甲低发生的有效手段。甲低的治疗主要依赖甲状腺素替代疗法。对于临床甲低的患者, 应当定期检测血清 TSH、FT<sub>3</sub> 和 FT<sub>4</sub> 水平, 根据检测结果调整甲状腺素剂量, 使血清 TSH 维持在正常范围内。

对于亚临床甲低患者的治疗方案目前仍存在争议。亚临床甲低如不进行治疗存在发展为临床甲低的可能, 还会增加患甲状腺癌的风险并对伤口愈合、皮瓣存活造成不利影响<sup>[26]</sup>。但另一方面, 流行病学调查发现口腔癌患者如果出现甲低则显示其有更好的预后<sup>[27-28]</sup>。这些研究表明, 对于那些没有临床症状的亚临床甲低患者, 早期进行干预, 使用甲状腺素替代疗法似乎是不必要的。

鉴于甲状腺激素水平在不同类型肿瘤患者的预后中扮演了不同的角色, 制定一个临床治疗的指导方针来确定不同肿瘤患者需要维持的甲状腺激素水平是十分必要的<sup>[33]</sup>。

#### 五、总结

甲低既是口腔癌治疗的并发症, 也是口腔癌患者普遍的治疗结果。绝大部分口腔癌治疗手段均会增加甲低的发生率。种种迹象表明, 在患者可以耐受的前提下维持甲状腺功能在一个较低的水平, 对口腔癌的预后是有利的, 但其实际效果仍需要一些前瞻性多中心研究的支持。

#### 参 考 文 献

- 1 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. *Cancer*, 2001, 92(11): 2892-2897.
- 2 Aich RK, Ranjan, Pal S, et al. Iatrogenic hypothyroidism: a consequence of external beam radiotherapy to the head & neck malignancies. *Cancer Res Ther*, 2005, 1(3): 142-146.
- 3 McDermott MT, Ridgway EC. Subclinical Hypothyroidism is mild thyroid failure and should be treated. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86(10): 4585-4590.
- 4 Lo Galbo AM, De Bree R, Kuik DJ, et al. The prevalence of hypothyroidism after treatment for laryngeal and hypopharyngeal

- carcinomas: are autoantibodies of influence? *Acta Otolaryngol*, 2007, 127(3): 312-317.
- 5 Sinard RJ, Tobin EJ, Mazzaferri EL, et al. Hypothyroidism after treatment for nonthyroid head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2000, 126(5): 652-657.
- 6 Boomsma MJ, Bijl HP, Langendijk JA. Radiation-induced hypothyroidism in head and neck cancer patients: a systematic review. *Radiother Oncol*, 2011, 99(1): 1-5.
- 7 Rivolfi G, Gerutti R, Colombo R, et al. Prevalence of subclinical hypothyroidism in a population living in the Milan metropolitan area. *J Endocrinol Invest*, 1999, 22(9): 693-697.
- 8 Cheuk DK, Billups CA, Martin MG, et al. Prognostic factors and long-term outcomes of childhood nasopharyngeal carcinoma. *Cancer*, 2011, 117(1): 197-206.
- 9 Langendijk JA, Doornaert P, Verdonck-de Leeuw IM, et al. Impact of late treatment-related toxicity on quality of life among patients with head and neck cancer treated with radiotherapy. *J Clin Oncol*, 2008, 26(22): 3770-3776.
- 10 Ozawa H, Saitou H, Mizutani K, et al. Hypothyroidism after radiotherapy for patients with head and neck cancer. *Am J Otolaryngol*, 2007, 28(1): 46-49.
- 11 Bhandare N, Kennedy L, Malyapa RS, et al. Hypothyroidism after radiotherapy for extracranial head and neck cancers. *Am J Clin Oncol*, 2008, 31(6): 567-572.
- 12 Lin Z, Wu VW, Lin J, et al. A longitudinal study on the radiation-induced thyroid gland changes after external beam radiotherapy of nasopharyngeal carcinoma. *Thyroid*, 2011, 21(1): 19-23.
- 13 Hutfless S, Matos P, Talor MV, et al. Significance of prediagnostic thyroid antibodies in women with autoimmune thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(9): E1466-E1471.
- 14 Lin Z, Chen L, Fang Y, et al. Longitudinal study on the correlations of thyroid antibody and thyroid hormone levels after radiotherapy in patients with nasopharyngeal carcinoma with radiation-induced hypothyroidism. *Head & neck* 2013 Apr 4; doi: 10.1002/hed.23285.
- 15 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. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 77(2): 468-476.
- 16 Marks LB, Yorke ED, Jackson A, et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 76(3): s10-s19.
- 17 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. *Am J Clin Oncol*, 2006, 29(5): 442-445.
- 18 Zakotnik B, Budihna M, Smid L, et al. Patterns of failure in patients with locally advanced head and neck cancer treated

- postoperatively irradiation of concomitant irradiation with mitomycin C and bleomycin. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, 67(3): 685-690.
- 19 Shinohara N, Takahashi M, Kamishima T, et al. The incidence and mechanism of sunitinib-induced thyroid atrophy in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Br J Cancer*, 2011, 104(2): 241-247.
- 20 Kappers MH, van Esch JH, Smedts FM, et al. Sunitinib-induced hypothyroidism is due to induction of type 3 deiodinase activity and thyroidal capillary regression. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(10): 3087-3094.
- 21 Mannavola D, Coco P, Vannucchi G, et al. A novel tyrosine-kinase selective inhibitor, sunitinib, induces transient hypothyroidism by blocking iodine uptake. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(9): 3531-3534.
- 22 Atkins MB, Mier JW, Parkinson DR, et al. Hypothyroidism after treatment with interleukin-2 and lymphokine-activated killer cells. *N Engl J Med*, 1988, 318(24): 1557-1563.
- 23 Reid I, Sharpe I, McDevitt J, et al. Thyroid dysfunction can predict response to immunotherapy with interleukin-2 and interferon-2 $\alpha$ . *Br J Cancer*, 1991, 64(5): 915-918.
- 24 Weijl NI, Van Der Harst D, Brand A, et al. Hypothyroidism during immunotherapy with interleukin-2 is associated with antithyroid antibodies and response to treatment. *J Clin Oncol*, 1993, 11(7): 1376-1383.
- 25 Vigario P, Teixeira P, Reuters V, et al. Perceived health status of women with overt and subclinical hypothyroidism. *Med Princ Pract*, 2009, 18(4): 317-322.
- 26 Rodondi N, Newman AB, Vittinghoff E, et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of heart failure, other cardiovascular events, and death. *Arch Intern Med*, 2005, 165(21): 2460-2466.
- 27 Franklyn JA, Maisonneuve P, Sheppard M, et al. Cancer incidence and mortality after radioiodine treatment for hyperthyroidism: a population-based cohort study. *Lancet*, 1999, 353(9170): 2111-2115.
- 28 Nelson M, Herbergs A, Rybicki L, et al. Association between development of hypothyroidism and improved survival in patients with head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2006, 132(10): 1041-1046.
- 29 Martinez-Iglesias O, Garcia-Silva S, Regadera J, et al. Hypothyroidism enhances tumor invasiveness and metastasis development. *PLoS One*, 2009, 4(7): e6428.
- 30 Humes HD, Cieslinski DA, Johnson LB, et al. Triiodothyronine enhances renal tubule cell replication by stimulating EGF receptor gene expression. *Am J Physiol*, 1992, 262(4): F540-F545.
- 31 Herbergs A. Spontaneous remission of cancer—a thyroid hormone dependent phenomenon? *Anticancer Res*, 1999, 19(6): 4839-4844.
- 32 Mondul AM, Weinstein SJ, Bosworth T, et al. Circulating thyroxine, thyroid-stimulating hormone, and hypothyroid status and the risk of prostate cancer. *PLoS One*, 2012, 7(10): e47730.
- 33 Herbergs A, Davis P. Hypothyroidism in the patient with cancer: how much thyroid supplementation is 'safe'? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2006, 133(6): 625-626.

(本文编辑 王植三) (收稿日期 2013-06-17)

## 《现代口腔医学杂志》2014 年征订启事

《现代口腔医学杂志》1987 年创刊,为面向全国公开发行的口腔医学专业期刊,为口腔医学临床、科研、教学服务。本刊为《美国化学文摘》(CA)源期刊,国家科技部中国科技论文统计源期刊,入选《中国生物医学核心期刊》,中国科学引文数据库源期刊,中国学术期刊综合评价数据库来源期刊。开辟栏目:专家论坛、临床研究、基础研究、综述·讲座、经验介绍、儿童口腔医学、流行病学·调查报告、口腔预防保健等专栏。

国内统一刊号:CN13-1070/R,国际标准刊号 ISSN 1003-7632,邮发代号 18-59,双月刊,定价 10 元/册,请到当地邮局订阅。

本刊地址:石家庄市中山路 383 号河北医科大学口腔医院,邮编:050017

联系电话:0311-86261245 E-mail:xdkqyxzz@sohu.com