

• 临床研究与应用 •

预防鼻咽癌根治性放疗后甲状腺功能减退的剂量-体积限制参数的外部验证*

许昀^① 王杰松^② 苏光建^③ 程燕铭^① 朱丽丽^① 彭荷苇^④

摘要 目的:验证既往研究报道的甲状腺剂量-体积限制参数是否影响患者放疗后原发性甲状腺功能减退(hypothyroidism, HT)的发生。方法:选取2018年3月至2019年12月福建省肿瘤医院就诊的符合纳入排除标准的92例鼻咽癌患者,末次随访时间为2022年9月,主要结局为原发性HT,单因素和多因素Cox回归分析既往研究报道的甲状腺剂量-体积限制参数与放疗后HT风险之间的关联。结果:中位随访时间为34个月。多因素Cox回归分析显示,调整了年龄、性别和放疗技术后,治疗前甲状腺体积越大($<16\text{ cm}^3$ vs. $\geq 16\text{ cm}^3$),45 Gy下甲状腺的绝对体积(the absolute volumes of thyroid spared from 45 Gy, VS45)越大($<5\text{ cm}^3$ vs. $\geq 5\text{ cm}^3$)、VS50越大($<8\text{ cm}^3$ vs. $\geq 8\text{ cm}^3$)以及VS60越大($<10\text{ cm}^3$ vs. $\geq 10\text{ cm}^3$)能够降低放疗后HT的风险[HR(95%CI)分别为0.290(0.099~0.847)、0.320(0.132~0.772)、0.267(0.113~0.633)和0.376(0.163~0.869)]。结论:治疗前甲状腺体积 $<16\text{ cm}^3$ 应谨慎放疗后HT的发生,甲状腺VS45 $\geq 5\text{ cm}^3$ 、VS50 $\geq 8\text{ cm}^3$ 和VS60 $\geq 10\text{ cm}^3$ 可以作为甲状腺受照剂量限制推荐参数。

关键词 鼻咽癌 甲状腺功能减退 剂量-体积限制

doi:10.12354/j.issn.1000-8179.2023.20230194

External validation of dose-volume limitation parameters for the prevention of hypothyroidism after radical radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma

Yun Xu¹, Jiesong Wang², Guangjian Su³, Yanming Cheng¹, Lili Zhu¹, Hewei Peng⁴

Correspondence to: Hewei Peng; E-mail: fmuphw@163.com

¹Department of Radiation Oncology, Clinical Oncology School of Fujian Medical University, Fujian Cancer Hospital, Fuzhou 350014, China; ²Department of Head-neck Tumor & Lymphoma, Clinical Oncology School of Fujian Medical University, Fujian Cancer Hospital, Fuzhou 350014, China; ³Department of Clinical Laboratory, Clinical Oncology School of Fujian Medical University, Fujian Cancer Hospital, Fuzhou 350014, China; ⁴Department of Epidemiology and Health Statistics, School of Public Health, Fujian Medical University, Fuzhou 350108, China

This work is supported by the Natural Science Foundation of Fujian Province (No. 2019Y0061), Fujian Provincial Health Commission Young and Middle-aged Backbone Personnel Training Program (No. 2020GGB013) and Joint Funds for the Innovation of Science and Technology in Fujian Province (No. 2021Y9207)

Abstract **Objective:** To validate whether the dose-volume restriction parameters of the thyroid gland in previous studies affect the development of primary hypothyroidism (HT) after radiotherapy. **Methods:** The study included patients with nasopharyngeal carcinoma (NPC) who were treated at Fujian Cancer Hospital between March 2018 and December 2019. The last follow-up was conducted in September 2022, and the main outcome was primary HT. Univariate and multivariate Cox regressions were performed to analyze the association between thyroid dose-volume limitation parameters reported in previous studies and the risk of HT after radiotherapy. **Results:** In this study, 92 NPC patients were included, with a median follow-up time of 34 months. Multivariate Cox regression analysis showed, after adjustment for age, sex, and radiation technology, higher thyroid volume before treatment ($<16\text{ cm}^3$ vs. $\geq 16\text{ cm}^3$), higher absolute volume of thyroid spared from 45 Gy (VS45) ($<5\text{ cm}^3$ vs. $\geq 5\text{ cm}^3$), higher VS50 ($<8\text{ cm}^3$ vs. $\geq 8\text{ cm}^3$), and higher VS60 ($<10\text{ cm}^3$ vs. $\geq 10\text{ cm}^3$) could decreased the risk of HT after radiotherapy [HR (95%CI) were 0.290 (0.099–0.847), 0.320 (0.132–0.772), 0.267 (0.113–0.633), and 0.376 (0.163–0.869), respectively]. **Conclusions:** We should be more cautious about the occurrence of HT after radiotherapy for thyroid volume $<16\text{ cm}^3$ before treatment. Thyroid VS45 $\geq 5\text{ cm}^3$, VS50 $\geq 8\text{ cm}^3$, and VS60 $\geq 10\text{ cm}^3$ can be recommended for treatment planning.

Keywords: nasopharyngeal carcinoma (NPC), hypothyroidism (HT), dose-volume restriction

作者单位:①福建医科大学肿瘤临床医学院,福建省肿瘤医院放疗科;②福建医科大学肿瘤临床医学院,福建省肿瘤医院淋巴瘤头颈肿瘤内科;③福建医科大学肿瘤临床医学院,福建省肿瘤医院检验科;④福建医科大学公共卫生学院流行病与卫生统计学系

*本文课题受福建省自然科学基金项目(编号:2019Y0061)、福建省卫健委中青年骨干人才培养项目(编号:2020GGB013)和福建省科技创新联合资金项目(编号:2021Y9207)资助

通信作者:彭荷苇 fmuphw@163.com

2020 年全球约有 13 万鼻咽癌新发病例,福建省为中国鼻咽癌高发地区之一^[1-2]。调强放疗(intensity-modulated radiation therapy, IMRT)是鼻咽癌主要的治疗方式,5 年总生存率超过 70%^[3-4]。虽然 IMRT 在靶区剂量覆盖和正常组织保护方面优于常规放疗,但其增加了甲状腺功能减退(hypothyroidism, HT)的发病率并且缩短了潜伏期^[5]。HT 是鼻咽癌 IMRT 放疗后的常见晚期并发症,其放疗后 2 年累积发病率为 12.1%~56.4%^[6-7]。随着鼻咽癌患者生存率的提高和生存时间的延长,其生存质量愈发得到重视。HT 最常见的症状是疲劳、嗜睡、耐寒、体质量增加、便秘、声音变化、皮肤干燥以及陈述性、工作记忆和情绪的轻度损害,但临床表现因年龄和性别等因素而异^[8-9]。目前美国肿瘤放射治疗协作组(RTOG)指南中无关于限制剂量保护甲状腺的明确指导,且不同研究对于甲状腺最佳剂量-体积限制参数结论不一。Lee 等^[10]研究显示,剂量 60 Gy 下甲状腺的绝对体积(the absolute volumes of thyroid spared from 60 Gy, VS60) $\geq 10\text{ cm}^3$ 和 VS45(the absolute volumes of thyroid spared from 45 Gy) $\geq 5\text{ cm}^3$ 是预防 HT 的剂量-体积限制参数。Zhai 等^[5-6]研究推荐将甲状腺受照剂量 $>40\text{ Gy}$ 百分比(percentage of thyroid volume receiving more than 40 Gy, V40) $<80\%$ 、VS45 $\geq 5\text{ cm}^3$ 以及 V45(percentage of thyroid volume receiving more than 45 Gy) $<50\%$ 、V50(percentage of thyroid volume receiving more than 50 Gy) $<35\%$ 作为甲状腺最佳的剂量-体积限制参数。一项回顾性研究显示, V50 $\leq 24\%$ 患者的 HT 发生率显著低于 V50 $>24\%$ 患者^[11]。基于上述争议,本研究旨在前瞻性队列人群中验证既往研究报道的甲状腺剂量-体积限制参数是否影响放疗后 HT 的发生。

1 材料与方法

1.1 临床资料

前瞻性收集 2018 年 3 月至 2019 年 12 月于福建省肿瘤医院就诊的符合纳入排除标准的鼻咽癌患者 92 例,其中男性 68 例、女性 24 例,中位年龄 48 岁。纳入标准:1)经病理确诊的初诊鼻咽癌;2)需行根治性放疗;3)年龄 18~70 岁;4)甲状腺功能正常并且无甲状腺相关基础疾病;5)PS(ECOG 标准)为 0~1 分。排除标准:1)既往接受过头颈部放疗及甲状腺手术者;2)既往有其他恶性肿瘤史;3)有严重的心血管疾病或其他基础疾病影响患者接受鼻咽癌规范化治疗实施者;4)无民事行为能力或限制民事行为能力者。本研究获得本院伦理审查委员会批准,所有入组的患者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗方案 根据第 8 版 UICC/AJCC 分期系统, I 期患者接受根治性放疗, II 期患者使用单药化疗联合放疗, III~IVB 期患者接受联合方案治疗^[12]。所有

患者均接受 IMRT 治疗,采用鼻咽癌小靶区进行定义勾画靶区^[13]。本中心定义的临床靶体积(clinical target volume, CTV)较 RTOG0225^[14] 和 RTOG0615^[15] 小,危及器官的限量参照 RTOG0615 方案要求。头颈部固定使用热塑性面罩和基架。采用计算机断层扫描/磁共振成像(CT/MRI)融合技术,勾画出肿瘤总体积(gross tumor volume, GTV)和临床靶体积 CTV,并在每个 CT 图像层上识别危险器官。GTV 定义为临床检查、内镜检查和 CT/MRI/正电子发射断层扫描-计算机断层扫描(PET-CT)发现的肿瘤病变,包括鼻咽肿瘤、咽后淋巴结和颈部淋巴结阳性。颈部阳性淋巴结定义为最大横径 $>1\text{ cm}$ 的淋巴结,或中心坏死的肿大淋巴结,聚集分布至少 3 个临界大小淋巴结, PET-CT 阳性淋巴结。CTV 定义为 GTV 和亚临床病变,包括 GTV 和 GTV 外 6~10 mm。GTV-T、GTV-N、CTV-1 和 CTV-2 的照射剂量分别为 66.0~70.95 Gy、66.0~70.95 Gy、60.0~66.0 Gy、50.0~54.0 Gy(30~35 次)。CTV-2 为从生物学上考虑可能侵犯的区域,主要包括鼻咽腔后部(局限于前 5 mm 的鼻孔)、上颌窦(局限于前 5 mm 的鼻孔和上颌黏膜)、后筛窦、前腭窝、咽旁间隙、颅底、斜坡前 1/3 和颈椎、下球形窦和海绵窦。N0 及 N1 期(仅咽后淋巴结转移患者)患者行双侧 II、III 及 Va 区预防性照射; N1 及 N2 期患者行双侧 II、III、IV、V 区预防性照射, N3 期患者行全颈照射,若锁骨上淋巴结受侵犯则亦行上纵隔淋巴结甚至部分上纵隔淋巴结预防性照射。患者放疗 1 次/天, 5 次/周。若肿瘤复发或控制不理想,可根据情况行手术、局部加量放疗、腔内插植、化疗等补救治疗。

1.2.2 标本采集 入组鼻咽癌患者在治疗前、放疗前、放疗结束、放疗结束后 2 年内每 3 个月抽取外周静脉血,标本采集后送检验科进行甲状腺功能生化检测。

1.2.3 甲状腺功能评估 治疗前采用化学发光分析法测定总三碘甲状腺原氨酸(TT3)、总甲状腺素(TT4)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)、促甲状腺素(TSH)、抗甲状腺球蛋白抗体(TGAb)、抗甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)、甲状腺球蛋白(TG),用于排除甲状腺相关基础疾病,放疗前、放疗结束及治疗后随访采用化学发光分析法测定 FT4、FT3、TSH。

1.2.4 随访 采用门诊复查结合电话随访的方式,治疗结束后前 2 年每 3 个月随访 1 次,治疗结束后 3~5 年内每半年随访 1 次,每次均进行 FT4、FT3、TSH 的检查。本研究的末次随访时间为 2022 年 9 月,主要结局为原发性 HT,其被定义为血清 TSH 水平 $>5.6\text{ }\mu\text{U/mL}$ 并且伴有或者不伴有 FT4 水平降低^[5]。放疗诱导 HT 的发生时间定义为放疗结束至第一次记录 TSH 值异常之间的时间间隔。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析。单因素和多因素分析均采用 Cox 比例风险回归模型,生存分析采用 Kaplan-Meier 和 Log-rank 检验。所有统计学分析均为双侧检验,以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

纳入的 92 例患者中接受新辅助化疗 65 例 (70.7%), 同步化疗 28 例 (30.4%), 辅助化疗 11 例 (20.0%), 靶向治疗 51 例 (55.4%), 接受螺旋断层放射治疗 (TOMO) 和容积弧形调强放疗 (VMAT) 的患者各占 50.0% (表 1)。

表 1 92 例接受 IMRT 鼻咽癌患者的基线资料

变量	例数 (%)
性别	
男	68 (73.9)
女	24 (26.1)
中位年龄 (岁)	
<48	43 (46.7)
≥48	49 (53.3)
T 分期	
T0	2 (2.2)
T1	29 (31.5)
T2	15 (16.3)
T3	31 (33.7)
T4	15 (16.3)
N 分期	
N0	10 (10.9)
N1	41 (44.6)
N2	23 (25.0)
N3	18 (19.5)
新辅助化疗	
是	65 (70.7)
否	27 (29.3)
同步化疗	
是	28 (30.4)
否	64 (69.6)
辅助化疗	
是	11 (20.0)
否	81 (80.0)
放疗技术	
VMAT	46 (50.0)
TOMO	46 (50.0)
靶向治疗	
是	51 (55.4)
否	41 (44.6)

中位随访时间为 34 (3.1 ~ 51.3) 个月, 共 28 例 (30.4%) 患者发生放疗后 HT。92 例患者放疗后 1、2、3 年 HT 的累积发生率分别为 13.0%、19.6%、29.5% (图 1)。随着放疗结束时间的延长, 患者 HT 的累积风险增加。

平均 FT3 水平在整个研究期间保持稳定, 平均 FT4 水平从放疗前 11.9 pmol/L 上升至放疗后 12.4 pmol/L, 放疗后 1 年下降至 10.67 pmol/L 后保持稳定, 而平均 TSH 水平在放疗后下降至 0.98 mIU/L, 在放疗后 12 个月上升至 4.48 mIU/L 后趋于稳定 (图 2)。

单因素 Cox 回归分析结果显示, 治疗前甲状腺体积越小, VS45 越小、VS50 越小以及 VS60 越小与放疗后 HT 显著相关 ($P<0.05$, 表 2)。治疗前甲状腺体积 $\geq 16\text{ cm}^3$ 、VS45 $\geq 5\text{ cm}^3$ 、VS50 $\geq 8\text{ cm}^3$ 以及 VS60 $\geq 10\text{ cm}^3$ 的患者患 HT 的风险分别小于治疗前甲状腺体积 $<16\text{ cm}^3$ 、VS45 $<5\text{ cm}^3$ 、VS50 $<8\text{ cm}^3$ 以及 VS60 $<10\text{ cm}^3$ 的患者 (图 3)。在调整了年龄、性别和放疗技术之后, 治疗前甲状腺体积越大 ($<16\text{ cm}^3$ vs. $\geq 16\text{ cm}^3$), VS45 越大 ($<5\text{ cm}^3$ vs. $\geq 5\text{ cm}^3$)、VS50 越大 ($<8\text{ cm}^3$ vs. $\geq 8\text{ cm}^3$) 以及 VS60 越大 ($<10\text{ cm}^3$ vs. $\geq 10\text{ cm}^3$) 显著降低患者患 HT 的风险 [调整 HR (95%CI) 分别为 0.290 (0.099 ~ 0.847)、0.320 (0.132 ~ 0.772)、0.267 (0.113 ~ 0.633) 和 0.376 (0.163 ~ 0.869)], 见表 3。

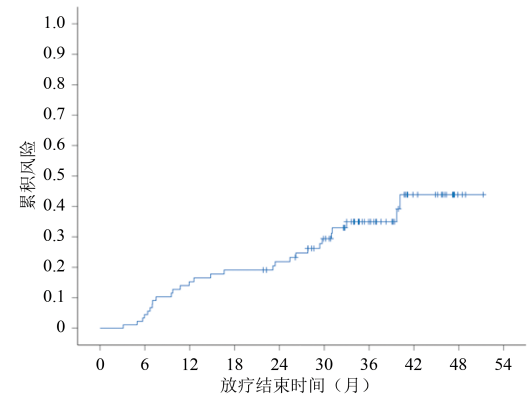


图 1 92 例鼻咽癌患者放疗后 HT 的 Kaplan-Meier 曲线

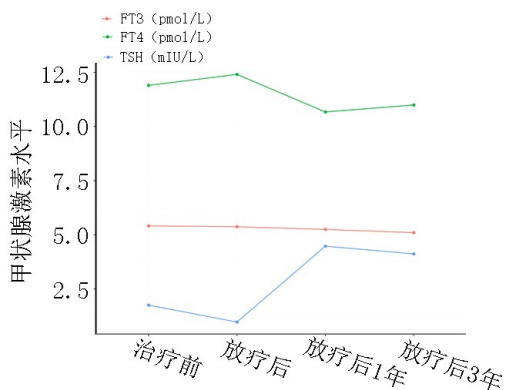
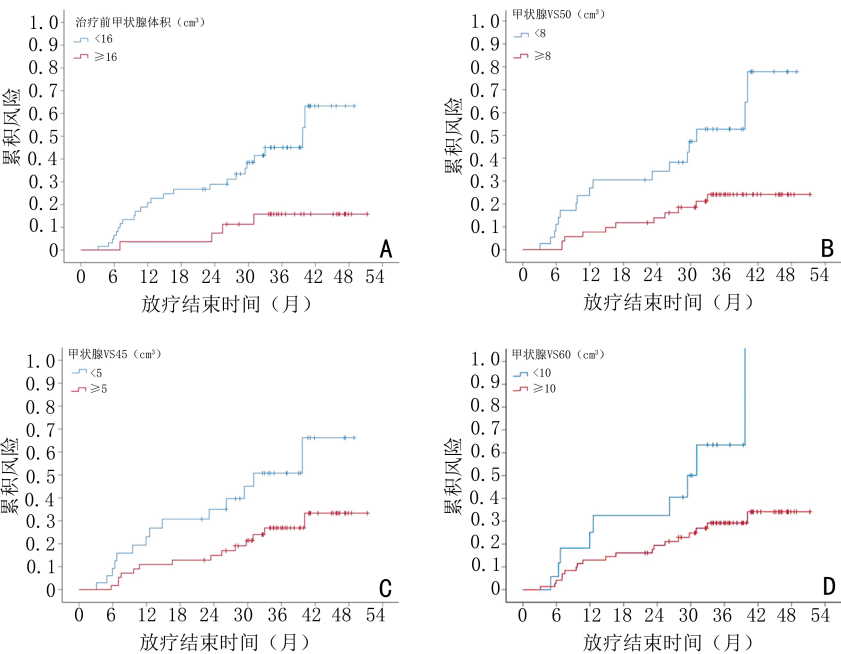


图 2 放疗前至放疗后 3 年的平均甲状腺激素水平

表2 鼻咽癌患者 HT 的单因素分析

变量	HR (95%CI)	P
性别(男 vs. 女)	1.073(0.472 ~ 2.436)	0.867
年龄		
连续型	0.971(0.928 ~ 1.016)	0.207
分类型(年龄<48岁 vs. 年龄≥48岁)	1.073(0.472 ~ 2.436)	0.430
放疗技术(VMAT vs. TOMO)	1.285(0.610 ~ 2.704)	0.510
新辅助化疗(否 vs. 是)	1.010(0.445 ~ 2.297)	0.980
同步化疗(否 vs. 是)	1.136(0.509 ~ 2.532)	0.756
辅助化疗(否 vs. 是)	1.965(0.739 ~ 5.225)	0.176
靶向治疗(否 vs. 是)	0.998(0.463 ~ 2.155)	0.997
治疗前甲状腺体积		
连续型	0.851(0.769 ~ 0.942)	0.002
分类型(<16 cm ³ vs. ≥16 cm ³)	0.298(0.103 ~ 0.963)	0.026
V40		
连续型	1.021(0.999 ~ 1.042)	0.056
分类型(<80% vs. ≥80%)	1.557(0.729 ~ 3.328)	0.253
V45		
连续型	1.018(0.998 ~ 1.039)	0.078
分类型(<50% vs. ≥50%)	1.490(0.656 ~ 3.387)	0.341
V50		
连续型	1.020(0.998 ~ 1.042)	0.076
分类型(<35% vs. ≥35%)	2.005(0.271 ~ 14.810)	0.495
分类型(≤24% vs. >24%)	2.540(0.880 ~ 7.329)	0.085
VS45		
连续型	0.844(0.747 ~ 0.954)	0.007
分类型(<5 cm ³ vs. ≥5 cm ³)	0.492(0.234 ~ 1.034)	0.061
VS50		
连续型	0.850(0.762 ~ 0.948)	0.003
分类型(<8 cm ³ vs. ≥8 cm ³)	0.382(0.179 ~ 0.815)	0.013
VS60		
连续型	0.852(0.774 ~ 0.939)	0.001
分类型(<10 cm ³ vs. ≥10 cm ³)	0.423(0.190 ~ 0.941)	0.035



A: 甲状腺体积; B: VS50; C: VS45; D: VS60

图3 鼻咽癌患者放疗后发生 HT 的 Kaplan-Meier 曲线分析

表3 鼻咽癌患者 HT 的多因素 Cox 回归分析

变量	HR (95%CI)	P
治疗前甲状腺体积模型		
性别	0.927(0.406 ~ 2.118)	0.858
年龄	0.974(0.931 ~ 1.019)	0.258
放疗技术(VMAT vs. TOMO)	1.282(0.603 ~ 2.726)	0.518
治疗前甲状腺体积(<16 cm ³ vs. ≥16 cm ³)	0.290(0.099 ~ 0.847)	0.024
VS45模型		
性别	0.906(0.392 ~ 2.093)	0.817
年龄	0.968(0.925 ~ 1.014)	0.172
放疗技术(VMAT vs. TOMO)	2.042(0.859 ~ 4.857)	0.106
VS45(<5 cm ³ vs. ≥5 cm ³)	0.320(0.132 ~ 0.772)	0.011
VS50模型		
性别	0.775(0.328 ~ 1.830)	0.561
年龄	0.967(0.923 ~ 1.013)	0.154
放疗技术(VMAT vs. TOMO)	1.942(0.857 ~ 4.401)	0.112
VS50(<8 cm ³ vs. ≥8 cm ³)	0.267(0.113 ~ 0.633)	0.003
VS60模型		
性别	0.935(0.405 ~ 2.161)	0.875
年龄	0.971(0.929 ~ 1.015)	0.196
放疗技术(VMAT vs. TOMO)	1.405(0.654 ~ 3.018)	0.383
VS60(<10 cm ³ vs. ≥10 cm ³)	0.376(0.163 ~ 0.869)	0.022

3 讨论

鼻咽癌是一种起源于鼻咽黏膜的上皮性癌,男性发病率高于女性^[1-2]。IMRT 是鼻咽癌的主要治疗方法,由于鼻咽部淋巴引流丰富,初诊时颈部淋巴结转移率可达 85%^[16],当颈部淋巴引流区受照时(尤其是下颈部),不可避免地包括了部分甲状腺。因此鼻咽癌放疗后 HT 较常见,其 2 年累积发病率为 12.1% ~ 56.4%^[6-7]。本研究 92 例患者放疗后 HT 的 2 年累积发病率为 19.6%。与 Lin 等^[17]研究结果相似,本研究患者的 FT3 平均水平在整个研究期间保持稳定,FT4 在放疗后 1 年下降至 10.67 pmol/L 后保持稳定,TSH 也在放疗后 1 年上升至 4.48 mIU/L 后趋于稳定。然而,目前对于保护甲状腺功能的受照剂量-体积限制仍未统一。

Zhai 等^[5-6]的前瞻性研究推荐将 V40<80%、V45<50% 以及 V50<35% 作为甲状腺受照剂量限制推荐参数,甲状腺 V40<80%、V45<50% 以及 V50<35% 显著降低 HT 的发病率。另一项研究^[11]则建议将 V50≤24% 作为推荐剂量,V50>24% 的患者 HT 的发生率显著高于 V50≤24% 的患者(54.55% vs. 34.15%)。然而,本研究中 V40<80%、V45<50%、V50<35% 或者 V50≤24% 与 HT 的发生率差异均无统计学意义,这可能与本研究样本量较小,且所有患者均采用鼻咽癌小靶区进行定义勾画靶区有关,未来将进一步开展随

机临床试验进行验证。

一项回顾性研究^[9]表明甲状腺的 VS60≥10 cm³ 和 VS45≥5 cm³ 可以降低 HT 的发生,Zhai 等^[5-6]的研究也显示将 5 cm³ 作为 VS45 的截断值可以将患者分为 HT 高危组和低危组,VS50≥8 cm³ 与治疗前甲状腺体积≥16 cm³ 可以降低 HT 的发生风险。然而,另一项研究^[18]分析并未发现 VS45≥5 cm³ 与 HT 发生风险具有统计学意义,但提示 VS60≥10 cm³ 可作为甲状腺受照剂量限制推荐参数。Chow 等^[19]的研究也推荐甲状腺 VS60 是预测头颈部肿瘤患者行颈部放疗原发性 HT 长期风险的最佳照射剂量-体积参数,提示 VS60≥10 cm³ 可以将 5 年原发性 HT 风险控制 在 15% 以下。本研究对上述参数进行验证,发现治疗前甲状腺体积≥16 cm³、VS45≥5 cm³、VS50≥8 cm³ 以及 VS60≥10 cm³ 的患者患 HT 的风险分别小于治疗前甲状腺体积<16 cm³、VS45<5 cm³、VS50<8 cm³ 以及 VS60<10 cm³ 的患者,多因素 Cox 回归分析也表明治疗前甲状腺体积≥16 cm³、VS45≥5 cm³、VS50≥8 cm³ 和 VS60≥10 cm³ 均可以显著降低 HT 的发生风险 [调整 HR(95%CI)分别为 0.290(0.099 ~ 0.847)、0.320(0.132 ~ 0.772)、0.267(0.113 ~ 0.633)和 0.376(0.163 ~ 0.869)]。

本研究存在的不足之处: 1)随访时间不够长,不

足以评估晚期放疗后 HT, 后续将继续随访以便追踪患者晚期 HT 发生情况; 2) 未评估患者的生存质量, 将在未来展开进一步的研究; 3) 样本量较小, 所得结论需进一步开展多中心随机临床试验进行验证。

综上所述, 治疗前甲状腺体积 $<16\text{ cm}^3$ 者更须警惕放疗后 HT 的发生, 甲状腺 $\text{VS}_{45}\geq 5\text{ cm}^3$ 、 $\text{VS}_{50}\geq 8\text{ cm}^3$ 和 $\text{VS}_{60}\geq 10\text{ cm}^3$ 可作为甲状腺受照剂量限制推荐参数。此结论值得在大样本量和较长随访期的多中心随机临床试验中进一步评估。

本文无影响其科学性与可信度的经济利益冲突。

参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3):209-249.
- [2] 王燕, 田晓康, 费倩, 等. 颈部淋巴结阴性鼻咽癌的治疗现状及进展[J]. *肿瘤学杂志*, 2019, 25(2):91-96.
- [3] Ma ZC, Umezawa R, Yamamoto T, et al. IMRT improves local control in patients with nasopharyngeal carcinoma compared with conventional radiotherapy: propensity score-matched analysis[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2021, 51(9):1444-1451.
- [4] Poon DMC, Kam MKM, Johnson D, et al. Durability of the parotid-sparing effect of intensity-modulated radiotherapy (IMRT) in early stage nasopharyngeal carcinoma: a 15-year follow-up of a randomized prospective study of IMRT versus two-dimensional radiotherapy[J]. *Head Neck*, 2021, 43(6):1711-1720.
- [5] 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.
- [6] Zhai RP, Lyu YC, Ni MS, et al. Predictors of radiation-induced hypothyroidism in nasopharyngeal carcinoma survivors after intensity-modulated radiotherapy[J]. *Radiat Oncol*, 2022, 17(1):57.
- [7] Shen GZ, Peng YL, Li J, et al. Multivariate NTCP model of hypothyroidism after intensity-modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma[J]. *Front Oncol*, 2021, 11:714536.
- [8] Biondi B, Cappola AR, Cooper DS. Subclinical hypothyroidism: a review[J]. *JAMA*, 2019, 322(2):153-160.
- [9] Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, et al. Hypothyroidism[J]. *Lancet*, 2017, 390(10101):1550-1562.
- [10] 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-e60.
- [11] 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.
- [12] 中国医师协会放射肿瘤治疗医师分会, 中华医学会放射肿瘤治疗学分会. 中国鼻咽癌放射治疗指南(2022版)[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2022, 29(9):611-622.
- [13] Lin SJ, Pan JJ, Han L, et al. Update report of nasopharyngeal carcinoma treated with reduced-volume intensity-modulated radiation therapy and hypothesis of the optimal margin[J]. *Radiother Oncol*, 2014, 110(3):385-389.
- [14] Lee NY, Zhang Q, Pfister DG, et al. Addition of bevacizumab to standard chemoradiation for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma (RTOG 0615): a phase 2 multi-institutional trial[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(2):172-180.
- [15] Lee N, Harris J, Garden AS, et al. Intensity-modulated radiation therapy with or without chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma: radiation therapy oncology group phase II trial 0225[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(22):3684-3690.
- [16] Ho FC, Tham IW, Earnest A, et al. Patterns of regional lymph node metastasis of nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis of clinical evidence[J]. *BMC Cancer*, 2012, 12:98.
- [17] Lin ZX, Yang ZN, He BH, et al. Pattern of radiation-induced thyroid gland changes in nasopharyngeal carcinoma patients in 48 months after radiotherapy[J]. *PLoS One*, 2018, 13(7):e0200310.
- [18] 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.
- [19] Chow JCH, Lui JCF, Cheung KM, et al. Post-radiation primary hypothyroidism in patients with head and neck cancer: external validation of thyroid gland dose-volume constraints with long-term endocrine outcomes[J]. *Radiother Oncol*, 2022, 177:105-110.

(2023-03-03 收稿)

(编辑: 邢颖 校对: 张侃)

作者简介

许昀 专业方向为头颈部肿瘤放射治疗。

E-mail: 308466040@qq.com

