

恶性肿瘤的内科治疗对甲状腺功能影响的研究进展

周晓霞

上海中医药大学附属龙华医院 上海 200032

【摘要】：放射疗法、化学疗法、分子靶向疗法和恶性肿瘤免疫疗法可损害甲状腺并引起继发性甲状腺功能减退，特别是对于治疗后长时间接受甲状腺癌治疗的儿童。因此，在恶性肿瘤的药物治疗期间应评估甲状腺功能，治疗后应仔细监测甲状腺功能的变化。

【关键词】：恶性肿瘤；内科治疗；甲状腺；免疫治疗

甲状腺是人体中非常重要的内分泌器官。如果功能受损，则会发生继发性甲状腺功能减退，表现为疲劳、运动缓慢和食欲不振等症状。恶性肿瘤可在药物治疗（例如放射疗法，化学疗法，分子靶向疗法和免疫疗法）期间引起甲状腺损害。本文讨论了放疗对恶性肿瘤的影响，化学疗法、分子靶向疗法和免疫疗法对甲状腺功能的影响。

1 放疗对甲状腺功能的影响

由于头颈部恶性肿瘤要进行手术，因此损伤比较大，患者的相关器官也明显受损。因此，许多头颈部恶性肿瘤患者拒绝手术，而采用根治性放射疗法。但是，在放射治疗期间，甲状腺通常会部分或部分受损。强度调制的放射治疗后，患者甲状腺的体积呈减少趋势，这表明由于放射线对甲状腺细胞的直接损害，放射线和邻近血管的损害而导致的甲状腺细胞死亡的增加。汪冬青、皮国良等学者经过研究发现，头颈部肿瘤患者放疗时，年轻、甲状腺功能低和V40超过80%是甲状腺功能减退的高危因素；与乳腺癌手术后的锁骨上区域相比，放疗对甲状腺功能的作用相似。对Lertbutzayanukul放射疗法对甲状腺功能的影响的研究表明，全甲状腺放射和已有甲状腺疾病史是放疗后甲状腺功能低下的高危因素。Nelson等认为甲状腺功能减退症可能表明更长的生存期和更高水平的非肿瘤生存，这可能与更高的放射剂量和更好的局部肿瘤控制有关。荟萃分析显示，对儿科肿瘤进行放射治疗后，甲状腺癌的风险将在稍后阶段增加。Ishibashi认为，放疗后甲状腺功能减退可以通过显著降低甲状腺CT密度来预测。

2 化疗对甲状腺功能的影响

Endo等报道，化疗后喉癌患者的血清TG水平降低，其中大多数表明T3或T3，T4降低，TSH正常。患有肿瘤的儿童通常预后良好，甲状腺激素随时间的变化。化学疗法引起的严重骨髓抑制可导致严重感染，人体产生IL-4，IL-6，TNF和其他炎性细胞因子，可引起急性反应蛋白的产生，这对甲

状腺功能具有明显的抑制作用，还可以阻断TNF。化疗后TG水平降低的原因可能包括：（1）化学疗法药物被肝脏大量吸收，这会影响TG肝脏的代谢，降低5-脱碘酶的活性，并减少与球蛋白结合的甲状腺的合成，并导致血液T3的水平减少；（2）肿瘤本身是徒劳的疾病，化学疗法会引起恶心和呕吐，食物摄入减少，消耗增加，营养缺乏和血浆白蛋白减少，从而导致TG代谢受损以及T3和T4含量降低；（3）化疗后，身体承受压力并释放出大量的儿茶酚胺和糖皮质激素等激素。这些激素抑制5-脱碘酶的活性，阻止T4转化为T3并降低T3。另外，在对压力的反应期间，身体将保护自己，降低基础代谢率并减少T4向T3的转化。

3 靶向治疗对甲状腺功能的影响

靶向药针对特定的靶标和途径，抑制肿瘤细胞的生长和增殖，然后发挥抗肿瘤作用，可导致甲状腺功能减退或甲状腺功能亢进。丁小英等报道，索拉非尼在进行性肾细胞癌的治疗中也可能导致甲状腺功能的永久性降低。当前还存在用于治疗晚期肾细胞癌的其他靶向药物，当这些药物作用于血管内皮生长因子受体时，它们也可以破坏甲状腺。由于内部毛细血管系统的修复，甲状腺将经历不同程度的缺血和坏死，这可能导致甲状腺功能减退和腺体萎缩。Levatinib是一种口服抑制剂，能抑制多功能酪氨酸激酶的分泌，对分化型甲状腺癌以及甲状腺功能低下患者具有抗癌作用，甲状腺功能低下可能与治疗相关的甲状腺损害有关。但是，临床上BRAF抑制剂（例如Verofenib）对甲状腺功能的影响很小，据信EGFR信号反馈的激活可以补偿甲状腺细胞对维罗非尼的损害。

4 免疫治疗对甲状腺功能的影响

当Ariasu使用PD-1 rivnumalab抗体和CTLA-4 ipilimumab抗体进行晚期恶性黑色素瘤患者的免疫治疗时，发现该患者首先患有短暂性甲状腺功能亢进症，然后保持性功能。na研究表明，免疫治疗的持续时间对甲状腺功能的影响不同，对

接受拉莫单抗的肺癌患者进行两个疗程的免疫治疗可能会导致暂时的甲状腺功能亢进，而持续的免疫疗法可能导致甲状腺功能的持续减退。奥索里奥（Osorio）的研究表明，使用 PD-1 抗体对患有低度甲状腺疾病的患者进行短暂时甲状腺功能亢进和持续性甲状腺功能低下是一种常见的症状，短暂时甲状腺功能亢进症与抗甲状腺抗体密切相关。相比之下，Mazarico 测试了 11 例甲状腺功能低下的甲状腺功能减退患者的甲状腺自身抗体（抗甲状腺球蛋白和抗甲状腺过氧化物酶）。仅 2 例（18%）报告阳性，表明关于甲状腺的免疫疗法，需要进一步研究以了解免疫系统。日本的研究表明，患有抗甲状腺过氧化物酶抗体和甲状腺球蛋白抗体的肿瘤患者服用雷诺单抗后更容易出现甲状腺功能障碍。

5 联合治疗对甲状腺功能的影响

San Huamao 等记录 78 例头颈部患者的原发性甲状腺功能。其中 TP 化疗加放疗 39 例，仅放疗 39 例。经过观察，随着时间的增加，甲状腺功能减退的发生率趋于增加，但是，

两组之间的甲状腺功能减退的发生率没有显著差异。平均甲状腺剂量 >45Gy 是影响早期甲状腺功能减退的唯一因素。

Inskip 和其他研究表明，在接受放射治疗的儿童的肿瘤幸存者中，甲状腺功能减退的风险取决于对甲状腺的直接剂量依赖性放射损伤和下丘脑-垂体轴上的剂量依赖性间接放射。相关研究持续了 25 年以上，证实了化学疗法药物的联合使用可增加对甲状腺功能减退症的风险。

6 结论

当同时进行头颈部肿瘤的放疗和化疗时，应评估双重治疗对甲状腺功能的影响。在老年患者和患有肿瘤的儿童中，化学治疗药物对甲状腺功能的影响更大，而对成年人的影响相对较小。当使用分子靶向药物和免疫疗法药物时，应定期检查甲状腺功能，以尽早发现甲状腺功能减退。特别是对于甲状腺功能不全的患者，在开始治疗前应密切监测甲状腺功能的变化。

参考文献:

- [1] 韩灿灿,胡万宁.甲状腺癌内科治疗新进展[J].河北联合大学学报(医学版),2012,14(2):171-173.
DOI:10.3969/j.issn.1008-6633.2012.02.020.
- [2] 郑向前,董莉,高明等.甲状腺恶性肿瘤治疗研究进展[J].中华普通外科杂志,2016,31(2):175-176.
DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-631X.2016.02.035.
- [3] 姚兰.恶性肿瘤的内科治疗对甲状腺功能影响的研究进展[J].西南医科大学学报,2020,43(1):82-85.
DOI:10.3969/j.issn.2096-3351.2020.01.019.
- [4] 王家乐,曹君.甲状腺癌内科治疗进展[J].国际肿瘤学杂志,2020,47(4):231-235.DOI:10.3760/cma.j.cn371439-20200224-00008.
- [5] 高明.当今甲状腺癌发展趋势之面对[C].//2013 国际暨全国第十二届头颈肿瘤学术大会论文集.2013:30-30.