

T.C.
Dokuz Eylül Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

**BAŞ - BOYUN KANSERLERİNDE TEDAVİYE
BAĞLI TİROİD FONKSİYON BOZUKLUKLARI**

118182

Uzmanlık Tezi

Dr. Hasan Oğuz ÇETİNAYAK

118-182

Tez Danışmanı

Yard. Doç. Dr. Fadime Can AKMAN

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

İZMİR 2002

ÖNSÖZ:

Radyasyon Onkolojisindeki uzmanlık eğitimim boyunca, mesleğimin inceliklerini kavramamda engin tecrübesiyle bana daima yol gösteren değerli hocam Prof. Dr. Münir KINAY'a, hocalığı ile olduğu kadar dostluğu ile de bana her zaman destek olan tez danışmanım Yard. Doç. Dr. Fadime Can AKMAN'a mesleki becerimin gelişmesinde yardım ve yakınlıklarını benden esirgemeyen Prof. Dr. Hilmi F. ALANYALI, Prof. Dr. Mehmet ŞEN, Doç. Dr. Rıza ÇETİNGÖZ ve Yard. Doç. Dr. İlknur Bilkay GÖRKEN'e, ekibimize katılışından bu yana kendisinden çok şey öğrendiğim değerli dost Yard. Doç. Dr. Rachel Ann COOPER'a , birlikte çalışmaktan her zaman kıvanç duyduğum, zorlukları hep omuz omuza aştığımız çok kıymetli mesai arkadaşlarım Uzm. Dr. Özlem URUK, Uzm. Dr. Gönül Demir PIŞKIN, Uzm. Dr. Murat DÜZEN, Uzm. Dr. Süleyman KENTLİ, Dr. Zümre ARICAN, Dr. Ferhat EYİLER ve Dr. Evrim Demirtaş BAYMAN'a, uzmanlık öğrencisi olarak mesleğimi icra ettiğim 3.5 yıl boyunca mesailerime renk katan çok sevgili fizik mühendisi, hemşire ve tekniker arkadaşlarıma, manevi desteği kadar yoğun emeğiyle de tezime katkıda bulunan, sevgili eşim Banu Gaye ÇETİNAYAK'a, biricik kızım Dide'ye ve bana her zaman desteklerini eksik etmeyen annem Nâlan Çetinayak ve babam Arif Çetinayak'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER:

Önsöz	2
İçindekiler	3
Tablo Listesi	4
1. Giriş	5
1.1 Baş-Boyun Kanserleri Genel Bilgiler	5
1.1.1 Etyoloji ve Epidemiyoloji.....	5
1.1.2 Anatomi ve Evreleme.....	6
1.1.3 Tedavi Yaklaşımları.....	7
1.1.3.1 Cerrahi.....	8
1.1.3.2 Radyoterapi.....	10
1.1.3.3 Kemoterapi.....	14
1.2 Tiroid Bezi Özellikleri.....	14
2.Amaç.....	18
3. Yöntem ve Gereç	19
4. Bulgular	31
5.Tartışma	39
6.Sonuç	46
7. Özet	48
8. Summary	50
9. Ekler	52
10.Kaynaklar.....	58

TABLO LİSTESİ:

Tablo 3.1	Grup-I Nazofarenks Kanserli Hastaların Klinik ve Tedavi Özellikleri	20
Tablo 3.2	Grup-I Larenks Kanserli Hastaların Klinik ve Tedavi Özellikleri	23
Tablo 3.3	Grup-I Oral kavite ve Orofarenks Kanserli Hastaların Klinik ve Tedavi Özellikleri	25
Tablo 3.4	Grup-II Hastaların Klinik ve Tedavi Özellikleri	27
Tablo 3.5	Grup-II Hastaların Aylara Göre İstene Tiroid Fonksiyon Testleri	29
Tablo 4.1	Grup-I Hastaların Toplam Hipotiroidi İnsidansı	33
Tablo 4.2	Grup-II Hastaların Radyoterapi Öncesi İstene TFT Değerleri	34
Tablo 4.3	Grup-II Hastaların Radyoterapi Sonrası İstene TSH (uIU /ml) Değerleri	36
Tablo 4.4	Grup-II Hastalarda Radyoterapi ve/veya Cerrahi Kombinasyonu İle Hipotiroidi insidansı	37
Tablo 4.5	Grup-II Hastalarda Radyoterapi Dozu ile Hipotiroidi İlişkisi	38

1. GİRİŞ:

1.1 BAŞ- BOYUN KANSERLERİ GENEL BİLGİLER

1.1.1 Etyoloji ve Epidemiyoloji :

Baş - Boyun kanserlerinin gelişimi birçok faktör arasında dinamik etkileşimi kapsar. Yaklaşık % 90'ı bilinen üst solunum ve sindirim kanalı karsinojenlerine maruz kalma sonucu oluşur. Ana karsinojenler; tütün ve benzeri maddelerdir. Alkol kullanımı tütün bağıntılı karsinojenlerin etkisini artırır. Diğer önemli etyolojik faktörler, virüsler, genetik yatkınlık, meslek, radyasyon ve diyetdir.

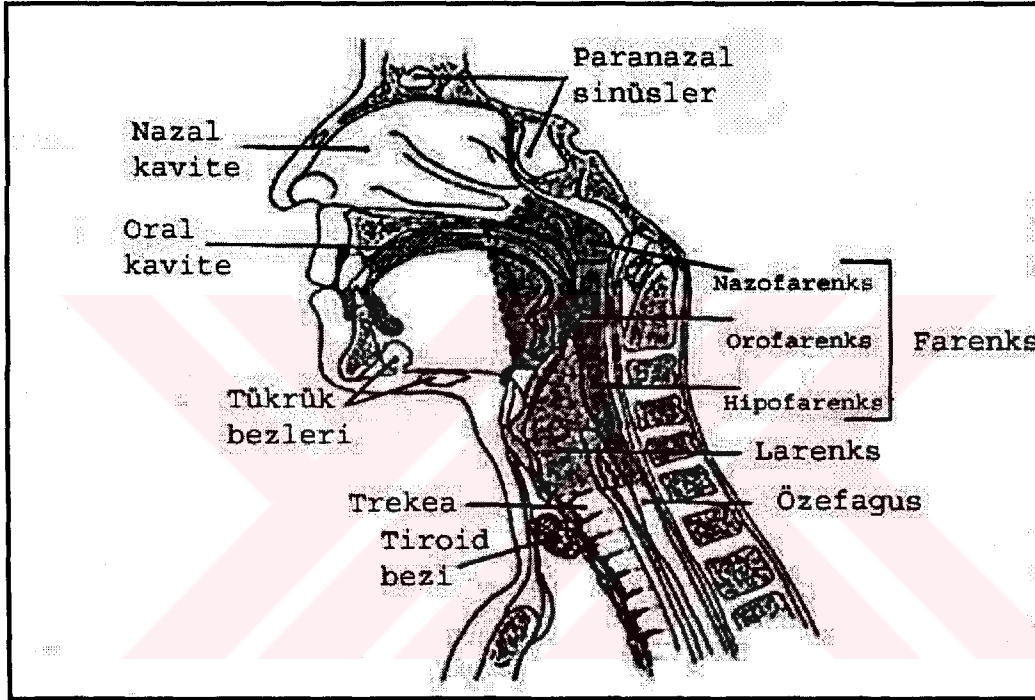
Baş - Boyun kanserlerinde klinik belirtiler etyoloji, epidemiyoloji, histoloji ve tedavi açısından birbirlerine çok benzerler. Baş - boyun kanserlerinin % 90'ı orofarengeal mukozadan gelişen yassı hücreli kanserler veya waldeyer halkasının lenfoid dokusundan gelişen malignitelerdir.

Primer yerleşimli baş ve boyun kanserleri tüm yeni tanımlanmış kanserlerin % 3-4'ünü oluşturur(1). Bu olguların yaklaşık 16000'i her yıl ölümlerle sonuçlanır. ABD'de her yıl 100000 nüfusta 1-3 yeni olgu görülmektedir.

1.1.2 Anatomi ve Evreleme :

Baş – boyun kanserleri; oral kavite, nazal kavite, paranasal sinüsler orofarenks, nazofarenks, hipofarenks, tiroid gland, tükürük bezleri ve larenks kanserlerini içerir (Şekil 1.1).

Şekil 1.1 Baş Boyun Kanserleri Anatomisi



Evreleme; American Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafından 1997 yılında TNM (Tümör, Nod, Metastaz) baş – boyun kanserleri için tekrar düzenlenmiştir. Primer tümör T1 –T4 şeklinde, nodal hastalık N1, N2 veya N3 olarak, uzak metastaz varlığı M1 olarak ve hastaları Evre I – IV olarak gruplandırmıştır (Ek 1).

1.1.3 Tedavi Yaklaşımları :

Tüm malignitelerin % 4'ünü oluşturan baş-boyun kanserlerinin köken aldığı doku, yerleşim yeri ve yayılımına göre değişen, yapısal ve fonksiyonel yetersizlikler gelişir. Genel durum, fonksiyonel bozukluklar ve kişinin kendini algılayışındaki değişiklikler uygulanacak tedaviyi etkiler. Tedavide cerrahi, radyoterapi, kemoterapi ve kombinasyonları kullanılır.

Erken evre baş-boyun tümörlerinde cerrahi veya radyoterapiyle eşit yerel kontrol ve sağkalım elde edilir (2,3).

Seçilecek tedavi biçimi, beklenen kozmetik ve fonksiyonel başarı, hastanın genel sağlık durumu, doktorun, hastanın ve ailesinin tercihine bağlıdır. Temel fizyolojik fonksiyonların korunması yanında, hastanın işine, sosyal yaşamına devam edeceği, görüntüsünün bir bütün olarak kimlik algılayışına etkisi dikkate alınmalıdır

Yerel bölgesel ileri hastalıkta operabl olgularda standart tedavi cerrahi +/- radyoterapi olmakla beraber organ koruyucu amaçla kemoradyoterapi de uygulanmaktadır. *Unrezehtabl* hastalıkta standart yaklaşım radyoterapi + / - kemoterapidir. En etkili ve morbiditesi en az tedavi biçiminin kullanılması uygundur. Yerel kontrol hala önemli bir başarısızlık olmaya devam etmekte ve yerel ileri evre hastaların yaklaşık % 40 – 60'ında yerel başarısızlık görülmektedir.

Kemoterapi, palyasyon veya adjuvan tedavi olarak kullanılırlar. Ancak bunların baş ve boyun kanserlerinde küratif tedavisindeki yeri henüz kesinleşmemiştir.

Herhangi bir tedavi başlamadan önce hasta multidisipliner olarak değerlendirilmelidir. Baş ve boyun cerrahı, radyasyon onkoloğu, diş hekimi ve medikal onkoloğundan oluşan ekip hastayı değerlendirmelidir. Onkolog tedaviye başlamadan önce hastayı tam olarak değerlendirme imkanına sahip olmalı, hastaya tedavi seçenekleri ve riskleri hakkında bilgi vermelidir.

Birçok hastada cerrahi ve radyoterapi birbirlerinin rakibi değil tamamlayıcı tedavilerdir. Optimal tedavinin amacı kanserin yok edilmesi, fonksiyonların mümkün olduğunca korunması ve kabul edilebilir bir kozmetik görünümdür.

1.1.3.1 Cerrahi :

Cerrahi, trakeostomi tek veya iki taraflı boyun disseksiyonu, primer tümörün çıkartılması ve rekonstrüksiyonu içerecek şekilde geniş olabilir. Oldukça geniş cerrahiye rağmen tekrarlamaların 2/3'ü primer bölgede olmaktadır. Cerrahi girişim hastada geçici veya yaşam boyu etkileyecek izler bırakabilir ve solunum, konuşma, çiğneme ve yutmayı etkileyebilir. Tedavi sonrası yutma, konuşma, solunum fonksiyonları ve kranial sinirlerin korunması amaçlanmalıdır. T3 larenks kanserleri gibi ileri evre hastalarda bile kombine tedavilerle organ korunması sağlanmaktadır (4). Radyoterapi veya cerrahi kür olan larenks kanserli hastaların yaşam kalitesi retrospektif bir çalışmada

karşılaştırılmıştır. Kordektomi, parsiyel larenjektomi, total larenjektomi ve radyoterapi ve larenjektomi sonrası radyoterapi uygulanan hastalara, EORTC – QLQ 30 soru formlarına göre yanıtları değerlendirilmiştir. Larenjektomi uygulanan hastalara göre larenks korunan hastalarda yaşam kalitesi belirgin olarak yüksek bulunmuştur (5). Anestezi, rekonstrüktif yöntemler, maksillo-fasial protetik rehabilitasyondaki gelişmeler sayesinde geniş rezeksiyon cerrahileri mümkün olabilmektedir. Bölgesel fleplerle hemen rekonstrüksiyon sık kullanılmaktadır. Bu tip cerrahi fonksiyonel ve estetik bakımdan yeterlidir ve gerekirse yapılacak radyoterapiye de imkan sağlar.

Definitif radyoterapi sonrası uygulanan kalıntı veya tekrarlayan tümörü çıkarma şeklindeki kurtarma cerrahisi özellikle önemlidir. Bu tip cerrahi zordur ve daima komplikasyonlara yol açar. Fakat kurtarma cerrahisi ile yaşam oranları çok yükselmiştir.

Kür elde edilen baş-boyun skuamöz hücreli karsinomlu hastalarda ikinci primer tümör görülme oranı yılda % 4-7 oranındadır (6). Uzun dönemde yaşamı en çok etkileyen faktördür. Bu nedenle genç hastalarda öncelikle cerrahi uygulanması ve radyoterapinin ikinci primere bırakılmasını savunanlar da vardır. Yirmi yaş üstünde radyoterapi sonrası cerrahiye göre artan ikincil malignite olasılığı ihmal edilebilecek düzeydedir (7).

1.1.3.2 Radyoterapi :

Konvansiyonel preoperatif radyoterapi cerrahi sınırdaki tekrarlamaları önlemeyi primer tümör ve lenf bezlerindeki subklinik hastalığı kontrol etmeyi veya inoperabl bir tümörü operabl hale getirmeyi amaçlamaktadır. Preoperatif radyoterapi 4500 – 5000 cGy günde bir fraksiyon beş hafta süreyle uygulanabilir. Radyoterapi sonrası sınırlı cerrahi rezeksiyon yapılır ve yalnız primer tümörün artığı çıkartılır. Bu yaklaşımda fonksiyonel ve kozmetik cerrahi bozukluklar azdır.

Postoperatif radyoterapi, rezeksiyon sınırlarında varlığı bilinen veya şüpheli kalıntı hastalığı ve boyun lenf bezlerinde veya tümör yatağındaki subklinik hastalığı tedavi etmektedir. Radyoterapi cerrahiden sonra en erken 3-4 haftada uygulanır. Eğer klinik ve mikroskopik kalıntı tümör bulgusu yoksa 6 haftada 5500 – 6000 cGy'lik doz verilmesi yeterlidir. Bilinen veya şüpheli kalıntı hastalık varsa sahayı küçülterek daha yüksek dozlara çıkılabilir.

Baş – boyun radyoterapisinde tedavi volümünün, spinal kord, göz, *lakrimal gland*, optik sinir, *kiazma optikus*, *hipofiz*, beyin, beyin sapı ve tiroid bezi gibi riskli organları içermesi veya komşuluğunda olması nedeniyle tedavi planlaması ve uygulanması optimal olmalıdır.

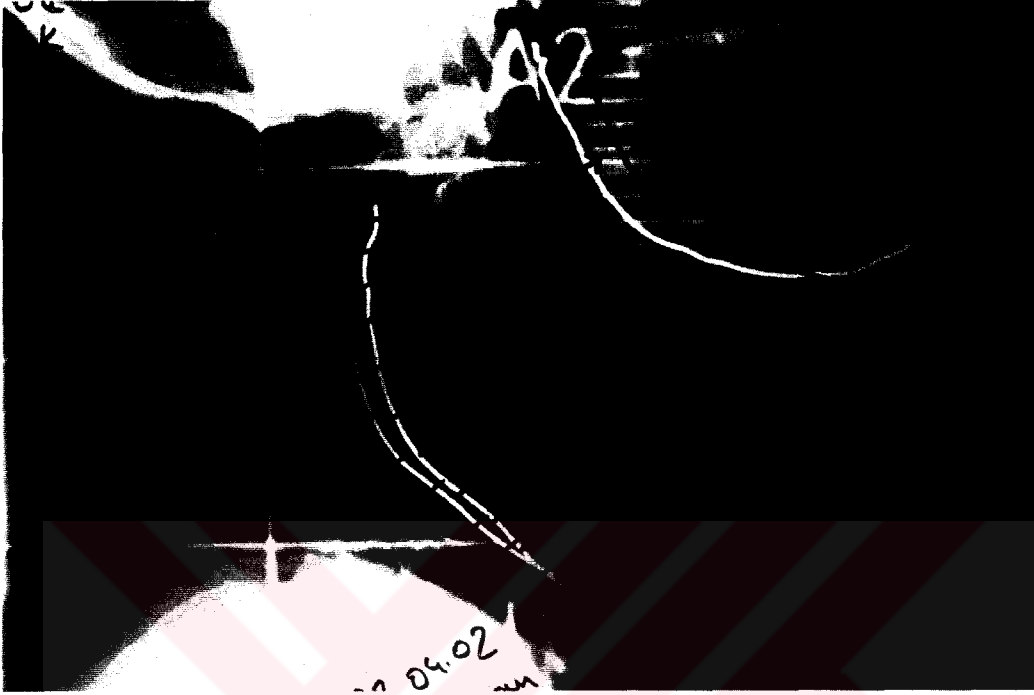
Baş-boyun bölgesinde bir çok yaşamsal organ olduğundan bu organların radyasyondan en az etkilenmeleri sağlanmaya çalışılır, çoklu alan girişleri ve farklı enerjiler içeren tedavi planlamaları kullanılır.

Hedef volümün lokalizasyonuna göre tekrarlaması kolay, hastanın rahatça tolere edebileceği, ideal tedavi planlamasına izin verecek pozisyonu sağlayan *set-up* biçimi seçilmelidir. Planlanan tedavinin her gün aynı biçimde uygulanabilmesi için hastanın aynı pozisyonda tedaviye girmesi sağlanmalıdır.

En sık iki lateral ve bir ön alandan oluşan teknik kullanılır. I. Faz; primer tümör ve servikal – supraklaviküler lenf nodlarını içerecek şekilde iki lateral ve ön alan, II. Faz; medulla spinalis tolerans dozuna ulaşıldıktan sonra lateral foton alanlarının medulla spinalisi içermeyecek şekilde küçültülmesi ve arka servikal lenf nodlarının elektronla ışınlamaya devam edilmesi, III. Faz; primer tümörün fotonla ışınlamaya devam edilmesi şeklindedir. Bu tedavi planlaması ile baş – boyun kanserli hastalarda tiroid bezi sıklıkla tedavi volümü içinde bulunur (Şekil 1.2).

Sekil 1.2 Baş-Boyun Kanserli Hastanın (Larenks Kanseri) Simulasyon

Filmi



**TC. YÜSEKÖĞRETİM KÜLTÜR
BÖLÜMÜ BAĞLI
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**

Genellikle Co 60 veya 6 MV-X foton enerjisi kullanılmakla beraber dudak tümörleri, servikal lenf nodları ve parotis – yanak tümörleri gibi lateralize yerleşen tümörler elektronla veya foton-elektron kombinasyonu ile ışınlanır.

Küratif tedavi uygulanan hastalarda bireysel bloklar kullanılmalıdır. Konformal tedavi uygulamalarında *kompanzatuvar* bloklar uygulanarak aynı alanda farklı dozlar elde edilmesi sağlanabilir.

Küratif tedavi uygulanan hastalarda haftada bir mutlaka port film veya portal görüntüleme aracılığıyla alan kontrolü yapılmalıdır.

Baş – boyun kanserlerinin çok kompleks anatomiye sahip bir bölgede yerleşik ve her birinin kendine özel yayılım paterni ve klinik gidişi nedeniyle doz spesifikasyonu bir çok faktöre bağlıdır. Her hücre tipi lokalizasyon için fraksiyon dozu ve aralığı ve total doz verileriyle doz yanıt eğrileri elde etmek mümkündür. Total doz, fraksiyon dozu gibi parametreleri değiştirerek aynı etkiyi oluşturmak mümkündür. İdeal doz spesifikasyonu, en az yan etki ve en çok lokal kontrol sağlayan fraksiyon dozu , sayısı, aralığı ve total doz uygulanan rejimdir. Tedavi sırasında akut yan etkilerde artışa yol açan rejimlerde tedaviye ara verilmesi gerekeceğinden tedavi zamanında uzamaya ve başarısızlığa yol açar. Az sayıda yüksek fraksiyon dozuyla uygulanan şemalarda reoksijenasyonun katkısından yeterince yararlanılamaz. Tedavi volümüne giren normal dokular ve onlarda oluşacak akut ve geç yan etkiler mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır.

1.1.3.3 Kemoterapi :

Kemoterapinin bölgesel hastalık dışındaki kanser hücreleri üzerine sistemik etki gibi bir teorik avantajı vardır. Primer tümörü küçültüp cerrahi ve radyoterapinin daha kolay uygulanmasını sağlayabilir. Baş ve boyun bölgesinde ne sistemik ne de yerel infüzyon kemoterapisinin yaşam süresini uzattığı henüz gösterilememiştir. Halen kemoterapi, ileri vakalarda cerrahi ve/veya radyoterapiye yardımcı tedavi olarak kullanılmaktadır.

1.2 TİROİD BEZİ ÖZELLİKLERİ

Tiroid, büyük saf bir endokrin bezdir ve yaklaşık ağırlığı 20 gr'dır. Genellikle iki lobdan meydana gelir. Sağ ve sol loblar ortada *isthmus* ile birbirine bağlanır. Tiroid bezinin anatomik yerleşimi, tiroid kıkırdak alt sınırı ile üçüncü veya dördüncü trakeal kıkırdak arasında alt ön boyun bölgesinde bulunmaktadır (8). Embriyolojik gelişme sırasında tiroid bezi farengeal epitelden oluşur ve dil kökünden bulunduğu lokalizasyona göç eder.

Tiroid disfonksiyonu, sıklıkla tiroid bezine terapötik dozda iyonizan radyasyon uygulanması sonucunda oluşur. Hipotiroidizm en sık tiroid bezine direkt radyasyon hasarına bağlı oluşur (9,10,11) bazen hipofizer ışınlama sonrasında da oluşabilir (12,13,14). Tiroid bezine direkt ışınlama sonrası diğer tiroid bezi hastalıkları da geniş bir spektrumda oluşabilir. Bunlar otoimmün tiroidit, Graves hastalığı, Ötiroid Graves, sessiz tiroidit, kist veya multipl benign nodül, papiller ve folliküler tiroid kanseri bu hastalıklar içerisinde sayılabilirler.

**E.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**

Radyasyonun tiroiddeki hasarı konusunda çok geniş görüşler sayılabilir. Radyasyon, spesifik aktif folliküler epiteli inhibe ederek fonksiyonel follikül sayısını azaltır, vaskülarizasyonu azaltır veya vasküler permeabiliteyi azaltır yada immunolojik reaksiyonları tetikleyerek tiroid fonksiyonunda çeşitli klinik olaylara yol açabilir. Fakat bu kusursuz mekanizmalar bile radyasyon hasarı konusunda açık bir bilgi vermemektedir.

Radyasyona maruz kalmış tiroid dokusunda histolojik bulgular radyasyon dozuna ve radyasyona maruz kalma süresine bağlıdır. Akut değişiklikler 3-6 hafta içersinde gözlenir. Follikül çapının küçülmesi ve sayısında azalma gözlenir. Küboidal epitel çizgi haline gelir. Yüksek radyasyon dozlarında, örneğin terapötik I^{131} uygulamasında lenfatik infiltrasyon ve vasküler skleroz sonucu; folliküler nekroz, akut vaskülit, tromboz ve hemoraji meydana gelir. Düşük doz radyasyon sonucu oluşan kronik değişiklikler ise; fokal ve irregüler folliküler hiperplazi, hyalinizasyon, vasküler endotelde fibrozis daha az olarak da Hashimoto Tiroiditi'nde gözleendiği gibi lenfositik infiltrasyondur (15).

Baş boyun kanserli hastalarda servikal bölgeye terapötik dozda (30 – 70 Gy) radyoterapi uygulanması sonucu **primer hipotiroidi** en sık gözlenen klinik bir sonuçtur. **Subklinik hipotiroidi**, anormal serum tiroid stimulan hormon (TSH) yükselmesi ile normal serum serbest tiroksin (FT4) seviyesidir. Radyoterapi almış hastalarda periyodik bakılan biyokimyasal testlerde en sık gözlenen bulgu subklinik hipotiroididir (9,16). Gizli olmayan veya klinik hipotiroidi de sıklıkla gözlenen; klasik semptomlarla beraber anormal serum FT4 düşüklüğü ve TSH seviyesinin yükselmesidir. Bu semptomlar; kilo

alma, soğuk intoleransı, kuru cilt, saç dökülmesi, fiziksel aktivitede azalma, kaslarda kramp ve mental fonksiyonda azalmayla karakterizedir. Bulgular ise; periorbital ödem, derin tendon refleksi, soğuk ve kuru cilt, periferik ödem, plevral ve perikardial effüzyon şeklindedir (11,17). Yayınlanan klinik ve subklinik hipotiroidizm insidansı; radyasyon tekniği, dozu, fraksiyonasyon şeması ve takip süresine göre farklılıklar gösterir.

Hancock ve ark.'larının yaptığı çok yüksek sayılı hasta serisinde; tedavi sırasında tiroid bölgesine radyoterapi almış 1787 çocuk ve yetişkin Hodgkin Lenfomalı hastada 27 yıllık izleminde, subklinik veya klinik hipotiroidi görülme riski % 47'lere kadar çıkmaktadır. Tedaviden sonraki 5 yıl içerisinde risk yaklaşık olarak yarı yarıya azalmasına rağmen, hipotiroidizm, radyasyona maruz kalımdan 20 yıl sonra bile meydana gelebilmektedir. Düzenli klinik taramalara rağmen bu seride % 43 hastada klinik hipotiroidi gözlenmiş ve tiroksin tedavisi başlanmıştır (18).

Boyun disseksiyonu sırasında parsiyel tiroidektomi uygulanması hipotiroidi riskini arttırmaktadır. Tami ve ark.'larının yaptığı baş ve boyun kanserli hasta serisinde; larenjektomi, parsiyel tiroidektomi ve radyoterapi almış grupta % 69 oranında hipotiroidi gözlenirken, sadece radyoterapi almış grupta % 29 oranında gözlenmiştir (19).

Etkisi tam bilinmemesine rağmen kemoterapi, özellikle 5-Flourourasil ve L – Asparaginaz, tiroid hormon düzeylerini ve tiroid hormonlarının kanda sirkülasyonunu değiştirerek hipotiroidiye sebep olabilir. Hancock ve ark.'larının Hodgkin Lenfomalı hastalar üzerinde yaptığı bir çalışmada yetişkin hastalarda radyoterapiye kemoterapi eklenmesinin hipotiroidi riskini arttırdığını saptamışlardır (18).



2.AMAÇ:

Bu çalışmanın amacı; baş - boyun bölgesine eksternal radyoterapi uygulanmış baş – boyun kanserli hastalarda tedaviye bağlı tiroid fonksiyon bozukluklarını retrospektif ve prospektif olarak değerlendirip; alan, doz, endikasyonlar ve diğer tedavilerle ilişkisini saptayıp literatür verileriyle beraber değerlendirmek ve izlem planı belirlemektir.



3.YÖNTEM VE GEREÇ:

Hastalar bu çalışma amacına uygun olarak iki grupta değerlendirilmiştir. Birinci grup; Ağustos 1991 – Aralık 1999 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalında eksternal radyoterapi almış larenks, nazofarenks, oral kavite ve orofarenks kanserli hastaları içerir. İkinci grup ise; Ocak 2000'den itibaren radyoterapi için başvuran baş ve boyun kanserli hastaları içermektedir.

Ağustos 1991 – Aralık 1999 yılları arasında eksternal radyoterapi almış 153 cerrahi ve radyoterapi uygulanmış larenks, 80 nazofarenks ve 112 oral kavite ve orofarenks kanserli hasta, rutin kontrollerinde tiroid disfonksiyonu açısından retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Aynı zamanda Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalına Ocak 2000'den itibaren radyoterapi için başvuran 33 baş-boyun kanserli hasta, Dokuz Eylül Baş - Boyun Kanserleri Grubu protokolüne uygun olarak tedavi edilirken prospektif olarak tiroid fonksiyonları yönünden değerlendirilmiştir.

GRUP- I HASTALAR :

Ağustos 1991 – Aralık 1999 yılları arasında 80 nazofarenks karsinomlu hasta tiroid disfonksiyonları açısından retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların medyan yaşı 46 (13 – 76) olarak bulunmuştur. Hastaların 59'u erkek, 21'i ise kadındır. Erkek / Kadın oranı 3 / 1'dir (**Tablo 3.1**).

Tablo 3.1 Grup-I Nazofarenks Kanserli Hastaların Klinik ve Tedavi Özellikleri

ÖZELLİKLER	HASTA SAYISI	
	n	%
CİNSİYET		
<i>Erkek</i>	59	73
<i>Kadın</i>	21	27
HİSTOLOJİ (WHO)		
<i>Tip 1</i>	13	16
<i>Tip 2</i>	13	16
<i>Tip 3</i>	52	66
<i>?</i>	2	2
KLİNİK EVRE (AJCC 1989)		
<i>Evre II</i>	3	4
<i>Evre III</i>	9	11
<i>Evre IV</i>	68	85
RADYOTERAPİ		
<i>Konvansiyonel Fraksiyon</i>	62	78
<i>Farklı Fraksiyon</i>	18	22
RADYOTERAPİ DOZ		
<i>≤ 60 Gy</i>	2	3
<i>> 60 Gy</i>	78	97
KEMOTERAPİ		
<i>Neoadjuvan</i>	47	58

Hastalar Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Baş – Boyun Kanseri Grubu (DEBBKG) Nazofarenks Kanseri Tedavi Protokolüne göre; erken evre nazofarenks kanserli hastalar sadece radyoterapi ile tedavi edilmektedir. Lokal ileri nazofarenks kanserli hastalar neoadjuvan kemoterapi ve definitif radyoterapi için değerlendirilmektedir.

Radyoterapi tekniği; primer tümör ve servikal lenfatiklere Co60 veya 6 MV-X ışınları kullanılarak karşılıklı paralel iki lateral alan ve sadece tek ön alanla supraklaviküler ve alt servikal lenf nodları ışınlanması yapılmaktadır. Radyoterapi günde 1.8-2 Gy fraksiyon dozuyla 45 - 46 Gy'de medulla spinalis alan dışı bırakılarak primer tümör bölgesine 66 – 70 Gy doz uygulanmaktadır. Lenf nodu tutulumu negatif olgulara servikal alanlara 50 Gy, lenf nodu tutulumu pozitif olgulara 70 Gy radyoterapi verilmektedir. Posterior servikal alanlara elektron ile eksik doz tamamlanmaktadır.

Tüm nazofarenks hastalarının 62 (%78)'sine konvansiyonel (2 Gy fraksiyon dozu/ haftada 5 gün/ toplam 70 Gy), 18 (%22)'ine konkomitan boost (primer tümör ve servikal lenfatiklere 1.8 Gy fraksiyon dozu ile 54 Gy, primer tümöre boost olarak 1.6 Gy fraksiyon dozuyla, 5 ve 6. haftada 8 saat arayla, toplam 70 Gy) tekniklerinde radyoterapi uygulanmıştır. Hastalara uygulanan medyan radyoterapi dozu 70 Gy (50 Gy – 72.2 Gy)'dir.

Kırkyedi (%58) hastaya neoadjuvan kemoterapi uygulanmıştır. Hastalarda 13'üne Sisplatin 100 mg/m² / Epirubisin 100 mg/m², 20'sine Sisplatin 100mg/m² / Metotreksat 40 mg/m² / Bleomisin 30 mg ve 14'üne ise diğer kemoterapötik ajanlar kullanılmıştır.

Ağustos 1991 – Aralık 1999 yılları arasında adjuvan radyoterapi almış 153 larenks karsinomlu hasta tiroid disfonksiyonları açısından retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Hastaların medyan yaşı 58 (36 – 81)'dir. Hastaların 149'u erkek, 4'ü ise kadındır (**Tablo 3.2**).

Tablo 3.2 Grup-I Larenks Kanserli Hastaların Klinik ve Tedavi Özellikleri :

ÖZELLİKLER	HASTA SAYISI	
	n	%
CİNSİYET		
<i>Erkek</i>	149	97
<i>Kadın</i>	4	3
HİSTOLOJİ		
<i>Epidermoid</i>	149	97
<i>Diğer</i>	4	3
KLİNİK EVRE (AJCC 1989)		
<i>Evre II</i>	20	13
<i>Evre III</i>	76	49
<i>Evre IV</i>	57	38
CERRAHİ (Primer Tümör Alanı)		
<i>Total larenjektomi</i>	137	89
<i>Supraglottik parsiyel larenjektomi</i>	11	7
<i>Vertikal hemilarenjektomi</i>	4	3
<i>Yok</i>	1	1
BOYUN DİSSEKSİYONU		
<i>Tek taraflı selektif</i>	40	27
<i>Tek taraflı radikal</i>	25	16
<i>Bilateral selektif</i>	45	30
<i>Bilateral radikal</i>	22	14
<i>Yok</i>	21	13
RADYOTERAPİ		
<i>≤ 60 Gy</i>	134	87,5
<i>> 60 Gy</i>	19	12,5
KEMOTERAPİ		
<i>Adjuvan (Sisplatin)</i>	8	5

Larenks kanserli hastalarına uygulanan postoperatif radyoterapi dozu medyan 50 Gy (40 – 70 Gy)'dir.

Hastalar Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Baş – Boyun Kanserleri Grubu (DEBBKG) Larenks Kanseri Tedavi Protokolüne göre; postoperatif radyoterapi, primer tümör alanına ve servikal lenfatiklere 2 Gy fraksiyon dozu kullanılarak ve 46 Gy'de medulla spinalis alan dışı bırakılarak iki paralel

alandan 50 Gy, posterior servikal alanlarda doz uygun elektron ile tamamlanmaktadır. Sınır pozitifliği veya gros kalıntı hastalık varlığında primer tümöre boost uygulanır. Stoma, supraklaviküler bölgeyle beraber ön-alt alandan ışınlanır. Preoperatif trekeostomi veya subglottik yayılım varlığında uygun elektron enerjisi ile 5-10 Gy boost dozu eklenir.

Ağustos 1991 – Aralık 1998 tarihleri arasında 112 oral kavite ve orofarenks kanserli hasta tiroid disfonksiyonu açısından retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastaların medyan yaşı 60 (24 – 85), 74 (% 66.1) erkek, 38 (% 38.9)'i kadındır (**Tablo 3.3**).

Tablo 3.3 Grup-I Oral kavite ve Orofarenks Kanserli Hastaların Klinik ve Tedavi Özellikleri

ÖZELLİKLER	HASTA SAYISI	
	n	%
CİNSİYET		
<i>Erkek</i>	74	66.1
<i>Kadın</i>	38	38.9
YERLEŞİM		
<i>Oral kavite</i>	90	80.4
<i>Orofarenks</i>	22	19.6
KLİNİK EVRE (AJCC 1989)		
<i>Evre I</i>	15	14
<i>Evre II</i>	9	8
<i>Evre III</i>	33	29
<i>Evre IV</i>	53	48
<i>Bilinmeyen</i>	2	2
RADYOTERAPİ VE KEMOTERAPİ		
<i>Definitif</i>	60	53.6
<i>Konvansiyonel</i>	33	29.5
<i>Konkomitan Boost</i>	13	11.6
<i>Konvansiyonel + konkomitan kemoterapi</i>	8	7.1
<i>Konkomitan boost + konkomitan kemoterapi</i>	6	5.4
<i>Adjuvan radyoterapi</i>	52	46.4
RADYOTERAPİ DOZ		
<i>≤ 60 Gy</i>	53	47,4
<i>> 60 Gy</i>	59	52.6

Birinci grup hastalar, Dokuz Eylül Radyasyon Onkolojisi Baş Boyun Kanseri Grubu tedavi protokolüne uygun olarak Radyasyon Onkolojisi kliniğinde radyoterapi sonrası düzenli aralıklarla izlenmişlerdir. Rutin izlem protokolüne göre hastalar ilk 2 yıl 3 ayda bir, 2 ve 5. yıllar arası 6 ayda bir ve 5 yıldan sonra yılda bir kontrol edilmektedirler. Hastaların her kontrolünde düzenli olarak fizik muayene yapılmış, gereken hastalarda tedavi sonu yanıtı

değerlendirebilmek için 6-8 haftalarda görüntüleme tetkikleri (Bilgisayarlı Tomografi, Manyetik Rezonans Görüntüleme, Ultrasonografi) istenmiştir.

Hastalarda tedavilerin yan etkileri (cerrahi, radyoterapi veya kemoterapiye bağlı) her kontrole geldiğinde kaydedilmekte, radyoterapi yan etkileri EORTC/RTOG yan etki skalasına göre değerlendirilmiştir. Hastaların hiçbirisinde kontrollerinde rutin olarak tiroid fonksiyonları araştırılmamıştır. Kontrollerde tiroid disfonksiyonuna bağlı semptom varlığında serum tiroid fonksiyon testleri istenmiştir ve bu hastalarda tiroid disfonksiyonu saptananlara gerekli medikal tedavileri başlanmış, bir sonraki kontrolde fizik muayenesi ve tiroid fonksiyon testleri tekrar istenerek medikal tedavinin yararları irdelenmiştir.

GRUP- II

Ocak 2000'den itibaren Dokuz Eylül Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Kliniğinde adjuvan veya definitif radyoterapi alan Baş – Boyun kanserli 33 hasta prospektif olarak tiroid disfonksiyonlarını değerlendirmek amacıyla incelenmiştir. Hastaların medyan yaşı 59 (40 – 84)'dur. Otuzbir hasta erkek, 2 hasta kadındır (**Tablo 3.4**).

Tablo 3.4 Grup-II Baş – Boyun Kanserli Hastaların Klinik ve Tedavi Özellikleri

ÖZELLİKLER	HASTA SAYISI	
	n	%
CİNSİYET		
<i>Erkek</i>	31	94
<i>Kadın</i>	2	6
YERLEŞİM		
<i>Larenks karsinomu</i>	25	76
<i>Nazofarenks karsinomu</i>	2	6
<i>Hipofarenks Karsinomu</i>	2	6
<i>Tonsil Karsinomu</i>	2	6
<i>Dil Karsinomu</i>	1	3
<i>Dil Kökü Karsinomu</i>	1	3
KLİNİK EVRE (AJCC 1989)		
<i>Evre I</i>	9	27
<i>Evre II</i>	1	3
<i>Evre III</i>	7	22
<i>Evre IV</i>	13	39
<i>Bilinmeyen</i>	3	9
RADYOTERAPİ		
<i>Definitif</i>	19	57.5
<i>Konvansiyonel</i>	12	36.3
<i>Konkomitan Boost</i>	7	21.2
<i>Adjuvan</i>	14	42.5
RADYOTERAPİ DOZ		
<i>≤ 60 Gy</i>	17	51.5
<i>> 60 Gy</i>	16	48.5
KEMOTERAPİ		
<i>Neoadjuvan</i>	1	3
<i>Konkomitan (Eş Zamanlı)</i>	1	3

Yirmibeş larenks kanserli hastanın 13'üne sadece tanı amaçlı cerrahi (biopsi) uygulanmıştır. Bu 13 hastaya radikal radyoterapi uygulanmıştır. Oniki hastaya ise total larenjektomi ve boyun disseksiyonu uygulanmıştır. Boyun disseksiyonu uygulanan 12 hastanın 4'üne tek taraflı (3 hasta selektif boyun disseksiyonu, 1 hasta radikal boyun disseksiyonu), 8'ine ise bilateral selektif boyun disseksiyonu uygulanmıştır. Cerrahi sırasında 12 larenks karsinomlu

hastanın 9'una tiroidektomide eklenmiştir. Dokuz hastanın 4'üne tek taraflı tiroid lobektomi, 4'üne bilateral total veya subtotal tiroid lobektomi ve 1 hastaya ise *istmusektomi* uygulanmıştır. Nazofarenks karsinomlu 2 hastada tanı biopsi ile konulmuştur. Hipofarenks karsinomlu 2 hastadan 1'ine biopsi, diğer hastaya ise total larenjektomi, tek taraflı radikal boyun disseksiyonu ve tek taraflı tiroid lobektomi uygulanmıştır. Dil ve dil kökü karsinomlu hastalara biopsi ile tanı konulmuştur. Tonsil karsinomlu 2 hastadan 1'ine bilateral tonsillektomi ve tek taraflı radikal boyun disseksiyonu, diğer hastaya ise biopsi uygulanmıştır.

Radyoterapi alan hastaların hepsi Co60 eksternal radyoterapi cihazı ile ışınlanmışlardır. Medyan radyoterapi dozu 60 Gy (50 Gy – 70 Gy)'dir.

Hastalardan radyoterapi öncesinde serum tiroid fonksiyon testleri ilk değer olarak istenmiştir. Radyoterapi sonrası hastalarda tiroid disfonksiyonları araştırmak amacıyla serum tiroid fonksiyon testleri rutin olarak üç aylık aralarla istenmiştir.

İstenen tiroid fonksiyon testlerindeki normal değerler Dokuz Eylül Üniversitesi endokrin laboratuvarı değerlerine göre alınmıştır. Hastalarda tiroid fonksiyon testleri Bayer ACS – Centaur cihazı ile Chemiluminescence Sistem tekniği ile değerlendirilmiştir. Normal değerler; triiodotironin (T3); 0.6 – 1.81, tiroksin (T4); 4.5- 12.6 ug / dl, serbest triiodotironin (FT3); 2.3 – 4.2 pg / ml, serbest tiroksin (FT4); 0.89 – 1.8 ng / ml ve tiroid stimulan hormon (TSH); 0.35 – 5.5 uIU / ml olarak belirlenmiştir.

**İC. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**

Hastalardan radyoterapi başlamadan önce baz değer olarak serum tiroid fonksiyon testleri ve radyoterapi sonrası tiroid fonksiyonlarını kontrol amacıyla kullanıldı. Radyoterapi sonrası hastalardan rutin kontrollerinde 3, 6, 9, 12 ve 15. aylarda tiroid fonksiyon testleri tekrar istendi ve TSH, T3 ve T4 seviyeleri tiroid disfonksiyonu açısından değerlendirildi (**Tablo 3.5**).

Tablo 3.5 Grup-II Hastaların Aylara Göre İstenen Tiroid Fonksiyon Testleri

	PRE RT	3.AY	6.AY	9.AY	12.AY	15.AY
1	X	X		X		
2	X	X				
3	X	X	X			
4	X	X				
5	X	X	X	X		
6	X	X		X		X
7	X	X		X	X	X
8	X	X				
9	X	X				
10	X					X
11	X	X	X			
12	X	X				
13	X		X	X		
14	X					X
15	X	X		X		
16	X	X				
17	X	X			X	
18	X	X	X			
19	X	X	X			
20	X	X				
21	X			X	X	
22	X	X	X	X		
23	X	X	X			X
24	X		X	X		
25	X	X	X			
26	X	X		X		
27	X	X				
28	X	X				
29	X	X	X	X		
30	X	X				
31	X	X	X			
32	X	X				
33	X	X	X			

X : Hastalardan istenen tiroid fonksiyon testleri
Pre-RT: Radyoterapi öncesi

Hastaların medyan izlemleri 12 (5 – 25) aydır. Bir hasta 12. ayda hastalıktan ölüm nedeniyle izlem dışı kalmıştır. Diğer hastalar izlemedir. Hastalardan istenen serum tiroid fonksiyon testlerine ve fizik muayene bulgularına göre tiroid disfonksiyonları araştırıldı. Hastalar **ötiroid** (normal T4 ve T3, normal TSH), **subklinik hipotiroidi** (normal T3-T4, yüksek TSH) ve **linik hipotiroidi** (düşük T3-T4, yüksek TSH) olarak sınıflandırılmıştır.



4. BULGULAR:

Bu çalışma; baş ve boyun kanserlerinde uygulanan eksternal radyoterapi sonrası, tiroid hipofonksiyonunun insidansını, verilen tedavilerle olan ilişkisini, semptoma bağlı olarak TSH seviyesini değerlendirmek amacıyla yapılmış ve grup-I hastalar retrospektif ve grup-II hastalar ise prospektif olarak değerlendirilmiştir.

GRUP- I BULGULAR:

Yüzelliüç larenks kanseri, 80 nazofarenks kanseri ve 112 oral kavite ve orofarenks karsinomlu hasta grup 1 hastaları içermektedir. Bu hastalar retrospektif olarak tiroid disfonksiyonları açısından taranmıştır.

Yüzelliüç larenks karsinomlu hastanın değerlendirilmesinde; 4 (% 2.6) hastada izleminde klinik hipotiroidi saptanmıştır.

Klinik hipotiroidi gözlenen 4 hastanın 3'ü erkek, 1'i kadındır. İki hasta patolojik olarak evre III, 2 hasta Evre IV (AJCC 1989)'dür. Hastaların hepsine total larenjektomi ve boyun disseksiyonu uygulanmıştır. Cerrahi sırasında 3 hastaya tiroidektomi (1'ine sağ total – sol subtotal, 1'ine sağ ve sol tiroid lobektomi ve 1'ine total tiroidektomi) uygulanmıştır. Hastaların hepsine Co60 eksternal radyoterapi cihazı kullanılarak, 2 Gy günlük fraksiyon dozuyla primer tümör+servikal lenfatiklere ve supraklaviküler bölgeye 46 Gy'de medulla spinalis alan dışı bırakılarak 50 Gy total dozda radyoterapi uygulanmıştır.

Opere larenks kanserli hastalarının medyan izlemi 44 aydır. Hastalarda radyoterapi sonrası; 1.ay (T3 = 1.7, T4 = 9.5 ug/dl, TSH = 5.68 uIU/ml), 8.ay (T3 = 1.28, T4 = 4.4 ug/dl, TSH = 73.25 uIU/ml), 24.ay (T3 = 0.56, T4 = 1.5 ug/dl, TSH = 45 uIU/ml) ve 46. ayda (TSH = 170 uIU/ml) klinik hipotiroidi saptanmıştır. Klinik hipotiroidi saptanan hastalara medikal tedavileri başlanmış ve rutin kontrollerinde tiroid fonksiyon testleri istenerek tiroid fonksiyonları izlenmiştir.

Birinci ayda klinik hipotiroidi saptanan hastaya sağ total – sol subtotal tiroidektomi uygulanmış ve post-operatif tiroid fonksiyon testleri normal olarak değerlendirilmiştir. Bu hastanın radyoterapi sonrası 1. ayda istenen testlerinde TSH = 5.68 uIU/ml ve 3. ayda istenen TSH = 32.6 uIU/ml olarak gelmiş ve hastaya gerekli medikal tedavi başlanmıştır. Sekizinci ayda hipotiroidi saptanan hastaya cerrahi sırasında sağ ve sol tiroid lobektomi uygulanmıştır. Kırkaltıncı ayda hipotiroidi saptanan hastaya total tiroidektomi uygulanmıştır. Yirmidört ayda hipotiroidi saptanan hastaya cerrahi sırasında tiroid bezine yönelik girişim yapılmamıştır.

Seksen nazofarenks karsinomlu hastanın medyan izlemi 36 aydır. Radyoterapi sonrası izleminde 3 hastadan serum tiroid fonksiyon testleri istenmiş ve normal olarak değerlendirilmiştir. Nazofarenks karsinomlu hastaların hiçbirinde hipotiroidi saptanmamıştır.

Yüzoniki oral kavite ve orofarenks kanserli hastasının medyan izlemi 25 aydır. Bir (% 0.8) hastada klinik hipotiroidi saptanmıştır ve hipotiroidi saptanan hasta Evre IV dil karsinomludur. Hastaya subtotal glossektomi, sağ radikal boyun disseksiyonu ve sağ subtotal tiroidektomi uygulanmıştır. Hastaya primer tümör + servikal lenfatiklere ve supraklaviküler lenfatiklere 2 Gy günlük fraksiyon dozuyla 50 Gy ve primer tümöre 10 Gy boost dozu uygulanmıştır. Hastanın izleminde 54.ayda istenen tiroid fonksiyon testlerinde TSH = 60 uIU/ml olarak saptanmış ve gerekli medikal tedavi başlanmıştır (**Tablo 4.1**).

Tablo 4.1 Grup-I Hastaların Toplam Hipotiroidi İnsidansı

YERLEŞİM	HASTA SAYISI (n)	HİPOTİROİDİ (%)
<i>Nazofarenks Kanseri</i>	80	0.0
<i>Larenks Kanseri</i>	153	2.6
<i>Oral Kavite ve Orofarenks Kanseri</i>	112	0,8

GRUP- II BULGULAR:

Ocak 2000 tarihinden itibaren Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalına radyoterapi için başvuran 33 Baş - Boyun kanserli hasta tiroid fonksiyonlarını araştırmak üzere prospektif olarak değerlendirildi.

Prospektif olarak değerlendirilen hastalardan radyoterapi öncesi baz değer olarak tiroid fonksiyon testleri (TFT) istenmiştir. Radyoterapi öncesi istenen değerlerde cerrahi sonrası 1 (% 3) hastada tiroid disfonksiyonu saptanmıştır (**Tablo 4.2**).

Tablo 4.2 Radyoterapi Öncesi İstene TFT Değerleri

HASTA	T3	FT3 (pg/ml)	T4(ug/dl)	FT4(ng/ml)	TSH(uIU/ml)
1	1,6	3,03	6,5	1,14	1,44
2	1,39	2,87	12	1,84	0,05
3	1,29	2,95	9,7	1,77	0,69
4	0,81	4,87	7,95	14,2	1,03
5	112	2,6	9,6		0,036
6	1,7	2,95	9,4	0,9	2,39
7	1,6	2,7	7,8	0,9	1,8
8	1,62	2,78	7,9	0,92	1,91
9	1,15		5,9		1,51
10	1,8	3,1	7,4	0,94	1,2
11	1,65	2,88	9,1	0,9	1,33
12	1,7	2,37	11	0,91	0,18
13	1,7	3,28	7,9	1,01	2,23
14	1,45	2,5	10,5	1,66	0,3
15	1,8	3,55	11,7	1,25	0,79
16	1,4	2,78	8,3	1	1,35
17	104	1,9	7,8	1	1,35
18	1,6	3,16	7,1	0,9	1,35
19	1,5	3,1	8,9	1,2	1,2
20		3,81		1,92	0,55
21	1,77		8,8		1,94
22	1,47	2,44	10,1	1,57	0,39
23		2,9		1,19	0,58
24	1,52	2,64	11,7	1,2	1,52
25	1,34	3,45	9,7	1,28	0,45
26	1,59	2,6	10	1,28	1,58
27	1,57	3,15	10,2	1	0,4
28	1,78	3,34	9,2	1,11	1,97
29	1,52	3,28	10,3	1,5	1,7
30	0,95	2,44	7,8	0,92	0,09
31		1		0,2	48
32	1,04	2,41	6,7	1,09	1,87
33	1,6	2,6	9,3	1	1,2

Hastaların tiroid fonksiyonları Nisan 2002 tarihinde değerlendirildiğinde; 29 (% 87.8) hasta ötiroid, 2 (% 6.1) hastada subklinik hipotiroidi ve 2 (% 6.1) hastada klinik hipotiroidi saptanmıştır.

Hipotiroidi gelişen hastaların değerlendirilmesinde; subklinik hipotiroidi gözlenen 1 hasta 6. ayda, 1 hasta 9.ayda, klinik hipotiroidi gözlenen 2 hastadan 1'i 3. ayda, diğesinde ise 9. ayda subklinik hipotiroidi ve 15. ayda klinik hipotiroidi saptanmıştır. Hipotiroidi gözlenen 4 hastanın ortalama TSH seviyesi 32.85 uIU / ml (normal değer 0.35 – 5.5 uIU / ml) olarak saptanmıştır (**Tablo 4.3**).

Tablo 4.3 Radyoterapi Sonrası İstenen TSH (uIU /ml) Değerleri

HASTA	PRERT TSH	TSH- 3.AY	TSH- 6. AY	TSH- 9.AY	TSH-12.AY	TSH-15.AY
1	1,44	1,12				
2	0,05	0,009				
3	0,69	0,7				
4	1,03	1,95				
5	0,036	0,01	0,2	0,81		
6	2,39	1,31		2,6		4,95
7	1,8			7,07	5,32	44,99
8	1,91	1,7				
9	1,51	1,4				
10	1,2					1,12
11	1,33	0,83	0,62			
12	0,18	2,49				
13	2,23		1,61	2,08		
14	0,3					0,9
15	0,79			1,64		
16	1,35	1,39				
17	1,35				2,96	
18	1,35	2,9	6.44			
19	1,2	1,54	1,82			
20	0,55	0,24				
21	1,94			6,06		
22	0,39	2,41	2,63	2,93		
23	0,58	0,893	0,8			
24	1,52		3,1	3,47		
25	0,45	0,32	0,36			
26	1,58	1,49	1,35	0,92		
27	0,4	0,33				
28	1,97	1,8				
29	1,7	0,07	2,42	3,76		
30	0,09	1,94				
31	48	73,94	0,05			
32	1,87	2,12				
33	1,2	0,43				

Hastaların radyoterapi ve/veya cerrahi kombinasyonu ile hipotiroidi görölme oranı araştırılmıştır. Definitif radyoterapi alan 19 (% 57.5) hastanın hepsi ötiroid olarak saptanmıştır. Tiroidektomi uygulanmadan cerrahi ve postoperatif radyoterapi alan 4 (% 12.1) hastanın hepsi ötiroid olarak saptanmıştır. Tiroidektomi uygulanan cerrahi ve postoperatif radyoterapi uygulanan 10 (% 30.4) hastanın 2'sinde subklinik hipotiroidi, 2'sinde ise klinik

hipotiroidi gözlenmiştir. On hastanın 6'sına tek taraflı tiroidektomi, 3'üne bilateral tiroidektomi ve 1 hastaya ise *istmusektomi* uygulanmıştır (**Tablo 4.4**).

Tablo 4.4 Radyoterapi ve/veya cerrahi kombinasyonu ile Hipotiroidi İnsidansı

	Sadece Radyoterapi		Cerrahi+ Boyun Diss +RT		Cerrahi+Boyun Diss.+ Tiroidektomi+RT	
	n	%	n	%	n	%
Ötiroid	19	100	4	100	6	60
Hipotiroidi	0	0	0	0	4	40
<i>Subklinik</i>	0	0	0	0	2	20
<i>Klinik</i>	0	0	0	0	2	20

Hipotiroidi gözlenen 4 hastanın 2'sine bilateral subtotal tiroidektomi, 1 hastaya sağ total – sol subtotal tiroidektomi ve 1 hastaya ise sağ tiroid lobektomi uygulanmıştır.

Hastaların aldıkları radyoterapi dozu ile hipotiroidi gelişmesi incelenmiş ve hipotiroidi gözlenen 4 hastanın 60 Gy ve altında radyoterapi dozu aldıkları saptanmıştır (**Tablo 4.5**).

Tablo 4.5 Radyoterapi Dozu ile Hipotiroidi İlişkisi

	Radyoterapi dozu		Radyoterapi Dozu	
	≤ 60 Gy (n = 17)		> 60 Gy (n = 16)	
	n	%	n	%
Ötiroid	13	76.50	16	100
Hipotiroidi	4	23.50	0	0
<i>Subklinik</i>	2	11.75	0	0
<i>Klinik</i>	2	11.75	0	0

Altmış Gy ve altında radyoterapi dozu alan 17 hastadan 13'üne cerrahi uygulanmış ve bu hastalardan 8'ine cerrahi sırasında tiroidektomi uygulanmıştır. Dört hastaya ise biopsi uygulanmıştır. Altmış Gy üstünde radyoterapi dozu alan 16 hastanın 15'ine biopsi uygulanmış ve sadece 1 hastaya cerrahi ve cerrahi sırasında tiroidektomi uygulanmıştır.

Hastalardan 2 (% 6)'sine kemoterapi uygulanmıştır. Bu hastalardan 1'ine 3 kür neoadjuvan Sisplatin ve Epirubisin 100 mg / m²'ye uygulanmış, diğer hastaya ise radyoterapinin 1 ve 22. günlerde konkomitan 100 mg / m² Sisplatin uygulanmıştır.

5. TARTIŞMA:

Genel popülasyonda en yüksek hipotiroidi görülme oranı, kadınlarda % 8 – 10, erkeklerde % 1-2 şeklinde rapor edilmiştir. Diğer çalışmalar prevalansı yetişkin kadınlarda % 2, yetişkin erkeklerde ise % 0.2 şeklinde bildirmişlerdir. Yaşlı insanlarda (60 yaş ve üstü) subklinik hipotiroidi görülme oranı, (erkeklerde % 2, kadınlarda % 6) artmaktadır (20).

Primer veya tiroidal hipotiroidi % 95 oranında iyot eksikliği, kronik otoimmün tiroidit veya hipertiroidiye bağlı I^{131} tedavisi alan hastalarda gözlenmektedir.

Hipotirodi baş – boyun kanserli hastalarda birden fazla mekanizmaya bağlı olabilir. İlk olarak tiroid ileri evre bir tümör tarafından invaze olmuş olabilir. Aynı zamanda etkisi tam bilinmemesine rağmen kemoterapi, özellikle 5-Flourourasil ve L-Asparaginaz, tiroid hormon düzeylerini değiştirerek hipotiroidiye sebep olabilir. Radyoterapi, eğer tiroid bez radyoterapi alanı içindeyse tiroid hasarına sebep olabilir. Cerrahiye bağlı travma veya cerrahi sırasında tiroid bezi rezeksiyonu tiroid disfonksiyonuna yol açmaktadır.

Malignensi için eksternal radyoterapiyi takip eden ilk hipotiroidi 1961'de literatüre geçmiştir ve tedaviden 6 yıl sonra oluşan larenks kanserli bir hastayı anlatmaktadır (21).

Bu rapordan beri birçok farklı araştırmacı, baş – boyun kanserli hastalarda hipotiroidi görülme oranını % 3 ile % 44 oranında bildirmişlerdir

(23,24). Birçok rapor bu oranı % 20 - % 30 olarak bildirmiştir (25,26). Çalışmamızda prospektif olarak izlenen 2. grupta % 12.2 oranındaki görülme sıklığı, az hasta sayısına rağmen, bu bulgularla tutarlılık göstermektedir.

Colevas ve ark'larının, Evre III – IV kombine tedavi uygulanmış 118 baş – boyun kanserli hastada hipotiroidi insidansını araştırmıştır. Bu çalışmada hipotiroidi görülme oranı 6 aylık % 14, 1 yıllık % 27 ve 24.4 aylık medyan izlem sonunda hastalarda % 45 oranında hipotiroidi saptamışlardır. Yapılan tek ve çok değişkenli analizde; cinsiyet, yaş, radyoterapi dozu, fraksiyon dozu, tümör lokalizasyonu, boyun disseksiyonu, T ve N evresi araştırılmış, sadece çok değişkenli analizde 60 yaş üstü hipotiroidi riski açısından anlamlı bulunmuştur (22).

Bizim çalışmamızda da kombine tedavi uygulanmış 153 opere larenks karsinomlu hasta değerlendirilmiştir. Bu hastaların 133 (% 88)'ü Evre III – IV'dür. Dört (% 2.6) hastada klinik hipotiroidi saptanmıştır. Aynı zamanda 112 oral kavite ve orofarenks karsinomlu hasta değerlendirilmiştir. Bu hastaların 86 (% 77)'sı Evre III – IV'dür. Bir (% 0.8) hastada klinik hipotiroidi saptanmıştır. Bu sonuçlar literatürdeki serilerle göre düşük olarak saptanmıştır. Çünkü bu gruptaki hastalardan rutin olarak tiroid fonksiyon testleri istenmemiş veya istenen hastalar sosyoekonomik sebeplerden dolayı tiroid fonksiyon testleri görülememiştir.

Lam ve ark'ları, hipotalamik ve hipofiz bölgesine radyoterapi almış 31 nazofarenks karsinomlu hastayı 5 yıl süreyle tiroid disfonksiyonu açısından

prospektif olarak izlemişlerdir. Bütün hastalarda 5 yıllık endokrin disfonksiyonunu % 62 olarak bildirmişler ve TSH'nin diğer hipofiz hormonlarından daha az etkilendiğini saptamışlardır. Bu seride sadece 4 hastada hipotiroidi saptanmış ve izlemde 1 yıl ve sonrasında hipotiroidi saptanmıştır (27). Turner ve ark'larının 84 baş ve boyun kanserli hastada tiroid hipofonksiyonunu araştırmıştır. Yirmi (% 23.8) hastada tedavi sonrası hipotiroidi saptanmıştır. Bu çalışmada değerlendirilen 16 nazofarenks karsinomlu hastanın 2'sinde hipotiroidi saptanmıştır (28). Bizim çalışmamızda da 80 nazofarenks karsinomlu hasta tiroid disfonksiyonu açısından değerlendirilmiş ve 36 aylık medyan izlem süresinde hiçbir hastada hipotiroidi saptanmamıştır.

Radyoterapide tiroid fonksiyonlarını araştıran en yüksek hasta sayılı Stanford serisinde; tedavi sırasında tiroid bölgesine radyoterapi almış 1787 çocuk ve yetişkin Hogkin Lenfomalı hastanın 27 yıllık izleminde, subklinik veya klinik hipotiroidi görülme riski % 47'lere kadar çıkmaktadır. Bu hastaların 1677'si tiroid bölgesine radyoterapi almış ve 10 yıllık izlemde 513 (% 30.6) hastada subklinik veya klinik hipotiroidi gözlenmiştir. Tedaviden sonraki 5 yıl içerisinde risk yaklaşık olarak yarı yarıya azalmasına rağmen, hipotiroidizm, radyasyona maruz kalımdan 20 yıl sonra bile ortaya çıkabilmektedir. Düzenli klinik taramalara rağmen bu seride % 43 hastada klinik hipotiroidi gözlenmiş ve tiroksin tedavisi başlanmıştır (18).

Dana Farber Kanser Enstitüsü'nden, Posner ve ark'larının yaptığı bir çalışmada 43 yerel ileri baş - boyun kanserli hasta kombine tedavi sonrası

serum TSH, serum T4 ve klinik bulgularla hipotiroidi insidansı araştırılmıştır. Bütün hastalar yoğun kemoterapi ve ek olarak cerrahi ve/veya radyoterapi almışlardır. Hastalara cerrahi ve/veya radyoterapi sonrasında sisplatin, bleomisin ve metotreksate kombinasyonundan oluşan kemoterapi uygulanmıştır. Dokuz aylık medyan izlemde % 37 hipotiroidi gözlemişler. Bunun % 30'u sadece radyoterapi alan hastalar, % 43'ü ise cerrahi ve radyoterapi alan hastaları kapsamaktadır. Tedaviye kemoterapi eklenmesinin hipotiroidi insidansını artırmadığını bulmuşlardır. Çalışma sonucunda total larenjektomi, boyun disseksiyonu ve/veya boyuna radyoterapi alan hastalarda tedavi sonrası rutin olarak tiroid fonksiyonları istenmesini savunmaktadır (29).

Bizim çalışmamızda da, retrospektif olarak değerlendirilen 345 hastanın 5 (% 1.4)'inde hipotiroidi saptanmıştır. Beş hastanın hepsine cerrahi ve boyun disseksiyonu uygulanmış ve adjuvan olarak radyoterapi almıştır. Hipotiroidi insidansının bizim çalışmamızda literatür verilerine göre az olmasının sebebi retrospektif olarak incelenen grupta rutin olarak tiroid fonksiyon testleri istenmemesinden kaynaklanabilir. Hipotiroidi gözlenen hastaların hepsine cerrahi uygulanması literatürdeki verilerle uyumlu çıkmıştır.

Prospektif olarak izlenen 2 hastaya kemoterapi uygulanmış fakat bu hastaların hiçbirinde hipotiroidi gözlenmemiştir. Retrospektif olarak değerlendirilen larenks karsinomlu olguların hipotiroidi saptanan 4'üne de kemoterapi uygulanmamıştır. Hipotiroidi saptanan oral kavite ve orofarenks tümörlü 1 hastaya da kemoterapi uygulanmamıştır.

Prospektif olarak değerlendirilen 33 baş - boyun kanserli hastada hipotiroidi görülme oranı medyan izlem 12 ay olmasına rağmen % 12.2 olarak saptanmıştır. Bu sonuç literatür verilerine göre düşük olması; gruptaki hastaların % 57.5'ine sadece definitif radyoterapi uygulanmış olması, kısa takip süresi, hasta sayısının az olmasına bağlanabilir. Buna rağmen tiroid hipofonksiyonu açısından daha riskli grup olan cerrahi, tiroidektomi ve radyoterapi uygulanmış 10 hastanın 4 (% 40)'ünde hipotiroidi gözlenmiş ve serilerle uyumlu bulunmuştur.

Kombine tedavi alan baş - boyun kanserli hastalarda tedavi sonrası hipotiroidizm görülmesi ortak bir komplikasyon olarak görülmekte ve çeşitli serilerde bu oran % 75'in üstüne kadar çıkmaktadır. İlginç olarak büyük serilerde tedavi öncesi tiroid fonksiyonları rapor edilmemiştir. Mini ve ark'larının yaptığı bir çalışmada 110 pimeri tiroid kanseri olmayan baş ve boyun kanserli hastada tedavi öncesi tiroid fonksiyonları araştırılmıştır. Bu hastaların tedavi öncesi değerlendirmesinde % 6.4'ünde subklinik hipotiroidi saptanmış ve hiçbir hastada klinik hipotiroidi saptanmamıştır. Bu çalışmada tedavi öncesi tiroid fonksiyonlarını araştırma gerekliliğini savunmuşlardır (30).

Bizim çalışmamızda da prospektif olarak izlenen tüm hastalardan radyoterapi öncesi tiroid fonksiyonları istenmiştir. Bir (% 3) hastada hipotiroidi saptanmıştır. Bu hastaya bilateral subtotal tiroidektomi uygulanmıştır. Hasta sayısı az olmasına rağmen literatürle uyumlu olabilir.

Nishiyama ve ark'ları; boyun bölgesine radyoterapi almış 50 hastayı prospektif olarak tiroid disfonksiyonu açısından değerlendirmişlerdir. Otuz hasta 12 aylık izlemde olmadığı için çalışma dışı bırakmışlar ve değerlendirmeyi 20 hasta üzerinden yapmışlardır. Radyoterapi sonrası 4. ayda ilk TSH yükselmesini saptamışlar ve ilk 3 aylık dönemde bir değişiklik saptamamışlardır. Bu çalışmada prospektif olarak izlenen 20 hastanın 7 (% 35)'sinde hipotiroidizm gözlemişler ve tiroksin replasman tedavisi başlamışlardır (31). Bizim çalışmamızda da TSH yükselmesini 3. ayda saptanmıştır, fakat bu hastanın radyoterapi öncesi TSH değeri de yüksek olarak bulunmuştur. Bu hasta dışında ilk olarak TSH yüksekliğini 6. ayda saptanmıştır.

Tamura ve ark'ları; lenfomalı hastalarda yaptığı çalışmada, tedavi sonrası TSH yükselme insidansını ilk 2 yılda % 26, 6 – 12 yıllık hipotiroidi görülme oranını % 62 olarak bildirmişlerdir (32). Bizim çalışmamızda da retrospektif olarak izlenen 345 baş ve boyun bölgesine radyoterapi almış hastanın değerlendirmesinde; 1,8,24,46 ve 54. aylarda TSH yükselmesi saptanmıştır. Ancak klinik semptom sonrası değerlendirildiği için gerçek başlangıç zamanı saptanamamıştır.

Literatür ve bizim çalışmamızın sonuçlarına göre baş ve boyun kanserli hastalarda yukarıda görüldüğü gibi cerrahi +/- radyoterapi sonrası rutin olarak

tiroid fonksiyon testleri yapılmalıdır. Çünkü tedavi öncesi tiroid hipofonksiyonu olan 1 hasta dışında diğer hastalarda 6. aydan sonra TSH yüksekliği saptanmıştır. Bu bulgular literatürle uyumludur. Nishiyama ve ark'ları da (31) yaptıkları prospektif çalışmada tiroid hipofonksiyonunu 6.aydan sonra saptamışlardır. Çalışmamızda retrospektif verilere göre radyoterapiden sonra 54.ayda bile tiroid hipofonksiyonu saptanmış olması tedavi sonrası tiroid fonksiyonu açısından riskli hastalarda uzun dönem takibi gerektirmektedir.



6.SONUÇ

Definitif radyoterapi veya kombine tedavi yöntemleri uygulanmış baş - boyun kanserli hastalarda tiroid fonksiyonlarını araştıran bu çalışmada; subklinik veya klinik hipotiroidi gelişme oranını, prospektif izlenen hasta sayısı az olması ve takip süresi kısa olmasına rağmen, yüksek oranlara ulaştığını saptadık. Tiroid bezine yönelik cerrahi uygulanmış veya bezin radyoterapi alanı içine girdiği hastalarda tiroid fonksiyon monitorizasyonu gerekmektedir ve çalışma sonuçlarına göre aşağıdaki önerilere göre izlem yapılabilir.

1. Larenjektomi ve/veya boyun disseksiyonu uygulanmış ve tiroid bezi radyoterapi alanı içinde olan tüm hastalardan tedavi öncesi tiroid fonksiyon testleri istenmelidir.
2. Tiroid fonksiyonları radyoterapi bitiminden 1 ay sonra değerlendirilmeli ve 5 yıla kadar 3 - 6 aylık aralarla izlenmelidir.
3. Hastalarda klinik hipotiroidi geliştiği zaman, aynı zamanda hipotiroidinin morbiditesinden korumak için hemen tiroksin tedavisi başlanmalıdır. Eğer hastada subklinik hipotiroidi saptanmışsa TSH seviyesi normal sınırlara ulaşacak şekilde tiroksin tedavisi başlanmalıdır. Çünkü bu hastalar progrese olup klinik hipotiroidi gelişebilir.

Bu sonuçlar tiroid hipofonksiyonları araştıran ve devam eden prospektif çalışmamızın erken sonuçlarıdır. Bu çalışmayla ve daha fazla hasta sayısı eklenmesiyle tiroid hipofonksiyonu ile ilgili bilmediklerimizin daha iyi tanımlanabileceğine ve klinik uygulamalarda daha yararlı olacağına inanmaktayız.



7. ÖZET:

Amaç: Eksternal radyoterapi uygulanmış baş – boyun kanserli hastalarda tedaviye bağlı tiroid fonksiyon bozukluklarını retrospektif ve prospektif olarak irdelemek; alan, doz, endikasyonlar ve diğer tedavilerle ilişkisini literatür verileriyle beraber değerlendirmek ve izlem planı belirlemektir.

Yöntem ve Gereç: Toplam 378 hasta 2 grupta değerlendirildi. Grup-I; 153 opere larenks, 80 nazofarenks ve 112 oral kavite ve orofarenks karsinomlu hastaları içermektedir. Grup-II; 33 baş-boyun kanserli hastayı içermektedir. Grup-I hastalar retrospektif ve grup-II hastalarda prospektif olarak tiroid fonksiyonları açısından araştırılmıştır. Grup-I; Nazofarenks kanserli hastaların medyan yaşı 46 (13-76)'dır. Tüm hastalara definitif radyoterapi (medyan 70 Gy) ve 47'sine ise neoadjuvan kemoterapi uygulanmıştır. Larenks kanserli hastaların medyan yaşı 58 (36-81)'dir. Total larenjektomi 137 hastaya, supraglottik parsiyel larenjektomi 11 hastaya ve 4'üne ise vertikal larenjektomi ve hepsine post-operatif radyoterapi (medyan 50 Gy) uygulanmıştır. Oral kavite ve orofarenks kanserli hastaların medyan yaşı 60 (24-85)'dir. Hastaların 52'sine adjuvan radyoterapi (medyan 60 Gy) ve 60'ına definitif radyoterapi (medyan 70 Gy) uygulanmıştır. Grup-II; 33 hastanın medyan yaşı 59 (40-84) ve 25'i larenks karsinomludur. Hastaların 19'una definitif (medyan 66 Gy) ve 14'üne adjuvan radyoterapi (medyan 60 Gy) uygulanmıştır. Bu grup hastalardan radyoterapi öncesi ve sonrasında her 3 ayda bir TFT değerlendirilmiştir.

Bulgular: Yüzelliüç opere larenks karsinomlu hastanın medyan izlemi 43 aydır. Bu hastaların değerlendirilmesinde; 4 (% 2.6) hastada klinik hipotiroidi saptanmıştır. Seksen nazofarenks karsinomlu hastanın medyan izlemi 36 aydır. Radyoterapi sonrası nazofarenks karsinomlu hastaların hiçbirinde hipotiroidi saptanmamıştır. Yüzoniki oral kavite ve orofarenks kanserli hastanın medyan izlemi 25 aydır. Bir (% 0.8) hastada klinik hipotiroidi saptanmıştır. Prospektif olarak izlenen 33 hastadan radyoterapi öncesi baz değer olarak tiroid fonksiyon testleri istenmiştir. Radyoterapi öncesi istenen değerlerde cerrahi sonrası 1 (% 3) hastada hipotiroidi saptanmıştır. Medyan izlem 12 (5-25) aydır. Radyoterapi sonrası değerlendirmede, 29 (% 87.8) hasta ötiroid, 2 (% 6.1) hastada subklinik hipotiroidi ve 2 (% 6.1) hastada klinik hipotiroidi saptanmıştır.

Sonuç: Larenjektomi ve/veya boyun disseksiyonu uygulanmış ve tiroid bezi radyoterapi alanı içinde olan tüm hastalardan tedavi öncesi ve tedavi sonrası 3 – 6 aylık aralarla rutin olarak TFT değerlendirilmelidir.

Hipotiroidizm, Radyoterapi, Baş ve Boyun Kanseri

8. SUMMARY:

Purpose: To assess, retrospectively and prospectively, thyroid dysfunction in head and neck cancer patients who received external beam radiotherapy; regarding radiotherapy fields and dose, tumor site and other local or systemic treatments and propose a follow-up schedule.

Material and Methods: Totally 378 patients are classified into two groups. Patient Group-I including 153 operated laryngeal, 80 nasopharyngeal and 112 oral cavity and oropharyngeal cancer patients were evaluated retrospectively for treatment related thyroid dysfunction through patients data files. Patient Group-II including 33 head and neck cancer patients analysed prospectively. Thyroid function tests were performed once prior to and once every 3 months after radiotherapy course for this group and thyroid dysfunction was evaluated regarding surgery, radiotherapy and chemotherapy.

Results: The median follow-up time for 153 operated laryngeal carcinoma patients was 44 months. Four (% 2.6) patients in this group found to have clinically apparent hypothyroidism. After a 36-months median follow-up time, none of the 80 nasopharyngeal cancer patients showed signs of hypothyroidism. Clinically apparent hypothyroidism was detected in only 1 (%0.8) of 112 oral cavity-oropharyngeal cancer patients after a follow-up period of 25 months. One patient (%3) in group-II was found to have thyroid dysfunction after surgery and prior to radiotherapy. At time of analysis, 29 (%87.8) patients were euthyroidic, 2 (%6.1) patients were subclinically hypothyroidic and 2 (%6.1) patients were clinically apparently hypothyroidic. All patients with thyroid

dysfunction were locally treated with combined surgery and radiotherapy whereas none of the patients treated with radical radiotherapy had experienced hypothyroidism.

Conclusion : Even after a short follow-up period, the possibility of experiencing thyroid dysfunction is found to be %12.2 in head and neck cancer patients which locally treated with combined surgery and radiotherapy. We recommend to perform thyroid function tests for this group of patients once prior to and once every 3-6 months after radiotherapy course.

Hypothyroidism, Radiotherapy, Head and Neck Cancer



9. EK 1

BAŞ- BOYUN KANSERLERİNDE TÜMÖR EVRESİ (AJCC 1997)	
TX	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümöre ait belirti yok
Tis	İn situ karsinom
ORAL KAVİTE VE DUDAK	
T1	Tümör boyutu ≤ 2 cm
T2	Tümör boyutu > 2 cm fakat ≤ 4 cm
T3	Tümör boyutu > 4 cm
T4 (Dudak)	Tümörün çevre dokulara invazyonu (kortikal kemik, inferior alveolar sinir, yüz cildi,..)
T4 (Orak kavite)	Tümörün çevre dokulara invazyonu (maksiller sinüs, cilt, kortikal kemik, ..)
OROFARENKS	
T1	Tümör boyutu ≤ 2 cm
T2	Tümör boyutu > 2 cm fakat ≤ 4 cm
T3	Tümör boyutu > 4 cm
T4	Tümörün çevre dokulara invazyonu (pterygoid kas, mandibula, sert damak,..)

NAZOFARENKS	
T1	Tümör nazofarenkste sınırlı
T2	Tümör orofarenks ve/veya nazal fossaya yayılmış
T2a	Parafarengeal ekstansiyon yok
T2b	Parafarengeal ekstansiyon var
T3	Tümör kemik yapılara ve/veya paranasal sinüs yayılımı var
T4	Intrakranial tutulum ve / veya kranyal sinir tutulumu (göz, hipofarenks,..)
HİPOFARENKS	
T1	Tümör boyutu ≤ 2 cm, hipofarenks tek tarafta sınırlı
T2	Tümör boyutu > 2 cm fakat ≤ 4 cm, hemilarenks fiksasyonu yok
T3	Tümör boyutu > 4 cm, hemilarenks fiksasyonu var.
T4	Tümörün çevre dokulara invazyonu (Tiroid / krikoid kartilaj, karotid arter,..)
SUPRAGLOTTİK	
T1	Tümör supraglottik bölgede tek tarafta sınırlı, vokal kord hareketleri normal
T2	Tümöre mukoza ve çevre dokulara invazyon
T3	Tümör larenkste sınırlı, vokal kord hareketleri fikse
T4	Tümör tiroid kartilaj invazyonu var

GLOTTİK	
T1	Tümör vokal kordlarda sınırlı
T1a	Tek vokal kord tutulu
T1b	Her iki vokal kord tutulu
T2	Tümör supraglottik ve/ veya subglottik yayılım, vokal kord hareketleri sınırlı
T3	Vokal kord hareketleri fikse
T4	Tiroid kartilaj invazyonu var
SUBGLOTTİK	
T1	Tümör suglottik bölgede sınırlı
T2	Tümör vokal kordlara yayılmış
T3	Vokal kord hareketleri fikse
T4	Tiroid kartilaj invazyonu var

<u>BAS – BOYUN KANSERLERİNDE NODAL EVRELEME (AJCC 1997)</u>	
NAZOFARENKS KANSERİ	
NX	Bölgesel lenf nodu değerlendirilemiyor
N0	Lenf nodu metastazı yok
N1	Supraklaviküler bölge üstünde 6 cm'den küçük tek taraflı lenf nodu tutulumu
N2	Supraklaviküler bölge üstünde 6 cm'den büyük bilateral lenf nodu tutulumu
N3a	6 cm'den büyük lenf nodu tutulumu
N3b	Supraklaviküler tutulum
<u>DİĞER BAS – BOYUN KANSERLERİ</u>	
NX	Bölgesel lenf nodu değerlendirilemiyor
N0	Lenf nodu metastazı yok
N1	Tek 3 cm'den küçük lenf nodu tutulumu
N2a	Tek ipsilateral > 3 cm fakat ≤ 6 cm
N2b	Multiple ipsilateral < 6 cm
N2c	Bilateral veya kontralateral < 6 cm
N3	6 cm'den büyük lenf nodu tutulumu

EVRELEME (AJCC 1997)**NAZOFARENKS KANSERİ****Evre 0** Tis N0 M0**Evre I** T1 N0 M0**Evre IIA** T2a N0 M0**Evre IIB** T1 N1 M0

T2 N1 M0

T2a N1 M0

T2b N0 M0

T2b N1 M0

Evre III T1 N2 M0

T2a N2 M0

T2b N2 M0

T3 N0 M0

T3 N1 M0

T3 N2 M0

Evre IVA T4 N0 M0

T4 N1 M0

T4 N2 M0

Evre IVB T N3 M0**Evre IVC** T N M1

DİĞER BAŞ -BOYUN KANSERLERİ İÇİN EVRELEME

Evre 0	Tis	N0	M0
Evre I	T1	N0	M0
Evre II	T2	N0	M0
Evre III	T3	N0	M0
	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
Evre IVA	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T	N2	M0
Evre IVB	T	N3	M0
Evre IVC	T	N	M1

10. KAYNAKLAR

1. Greenle, R.T., Murray, T., Bolden, S., Wingo, P.A.: Cancer statistics, 2000. *CA Cancer J Clin* 2000;50:7-33.
2. Mac Kenzie RG, Franssen E, Balogh JM, Gilbert RW, Birt D, Davidson J. Comparing treatment outcomes of radiotherapy and surgery in locally advanced carcinoma of the larynx: a comparison limited to patients eligible for surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;1y47(1):65-71.
3. Mc Collough KM. Treatment results for simultaneous primary squamous cell CA, *Laryngoscope* 1988;98:80.
4. Wolf GT, Hong WK, Fisher SG. Neoadjuvant chemotherapy for organ preservation: Current status. *Proceedings 4th Int Study Head Neck Cancer* 1996;4:89-97.
5. Muller R, Paneff J, Kollner V, Koch R. Quality of life of patients with laryngeal carcinoma: a post- treatment study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2001;258:276-80.
6. Lipmann SM, Hong WK. Second malignant tumors in head and neck squamous cell carcinoma: the over shadowing treat for patients with early-stage disease. *Int J Radiat Oncol Phys* 1989;17(3):691-694.
7. Million RR, Casisi NJ. General principles for treatment of cancers of the Head and Neck: The primary site. In: Million RR, Casisi NJ editors. *Management of head and neck cancer: a multidiciplinary approach*. 2nd edition. Philedelphia:J.B.Lippincot; Suppl 1998;s:97.
8. Capen CC. *Anatomy, Comparative anatomy, and histology of the thyroid*. Lippincott Co1991;22-40..
9. Constine LS, Donaldson SS, McDougall IR. Thyroid dysfunction after radiotherapy in children with Hodgkin's disease. *Cancer* 1984;53: 878-883
10. Ogilvy-Stuart AL, Clark DJ, Wallace WH, Gibson BE, Stevens RF, Shalet SM, Donaldson MD. Endocrine deficit after fractionated total body irradiation. *Arch Dis Child* 1992;67:1107 –1110.
11. McDougall IR. *Thyroid disease in clinical practise*. London: Chapman & Hall Medical 1992; 304-324.

12. Brada M, Rajan B, Traish D, Ashley S, Holmes-Sellors PJ, Uttley D. The long-term efficacy of conservative surgery and radiotherapy in the control of pituitary adenomas. *Clin Endocrinol* 1993;38:57.
13. Constine LS, Woolf PD, Cann D, Mick G, McCormick K, Raubertas RF, Rubin P. Hypothalamic-pituitary dysfunction after radiation for brain tumors. *N Engl J Med* 1993;328:87-94.
14. Little MD, Shalet SM, Beardwell GG, Robinson EL, Sutton MD. Radiation-induced hypopituitarism is dose dependent. *Clin Endocrinol* 1989;31:363-373.
15. Fajardo LF. Pathology of radiation injury. NY: Masson Pub. USA, inc 1982; 205 –212.
16. Devney RB, Sklar CA, Nesbit ME, Kim TH, Williamson JF, Robinson LL, Ramsy NK. Serial thyroid function measurements in children with Hodgkin's disease. *J Pediatr* 1984;105:223-229.
17. Glastein E, McHardy-Young S, Brast N, Eltringham JR, Kriss JP. Alterations in serum thyrotropin (TSH) and thyroid function following radiotherapy in patients with malignant lymphoma. *J Clin Endocrinol* 1971;32:833-844.
18. Hancock S, Cox R, McDougall I. Thyroid diseases after treatment of Hodgkin's disease. *N Eng J Med* 1991;325: 599 – 605;
19. Tami TA, Gomez P, Parker GS, Grupta MB, Frassica DA. Thyroid dysfunction after radiation therapy in head and neck cancer patients. *Am J Otol* 1992;13:357-362.
20. Utiger R. Hypothyroidism. In: De Groot L, editor . *Endocrinology*. 2nd ed. Philadelphia : WB Saunders; 1989;p:702-713.
21. Felix H, Dupre N, Drape M. Incidence a long terme d'une radiotherapie pour cancer du larynx, sur l'apparition d'un myxoedeme. *Lyon Med*.1961; 93:1043 –1050.
22. Colevas D, Read R, Thornhill J. Hypothyroidism incidence after multimodality treatment for stage III and IV squamous cell carcinomas of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;599-604.
23. Palmer B, Gaggar N, Shaw H. Thyroid function after radiotherapy and laryngectomy for carcinoma of the larynx. *Head Neck Surg* 1981;4:13-15.
24. Zohar Y, Tovim R, Laurian N, Laurian L. Thyroid function following radiation and surgical therapy in head and neck malignancy. *Head Neck Surg* 1984;6: 948-952.

25. Shafer RB, Nuttall FQ, Pollack K, Kuisk H. Thyroid function after radiation and surgery for head and neck cancer. Arch Intern Med 1975;135:843-846.
26. Vrabec D, Heffron T. Hypothyroidism following treatment for head and neck cancer. Ann Otol 1981;90:449-453.
27. Lam KS, Tse VK, Wang C, Yeung RT, Ho JH. Effects of cranial irradiation on hypothalamic-pituitary function. 5-year longitudinal study in patients with nasopharyngeal carcinoma. Q J Med 1991;78:165-176.
28. Turner SL, Tiver KW, Boyages SC. Thyroid dysfunction following radiotherapy for head and neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995;279-283.
29. Posner MR, Ervin TJ, Miller D, Fabian RL, Norris CM. Incidence of hypothyroidism following multimodality treatment for advanced squamous cell cancer of the head and neck. Laryngoscope 1984;94: 451-454.
30. Mini S, Dori S, Horowitz Z, Bedrin L, Peleg M, Wolf M. Pretreatment prevalence of hypothyroidism in patients with head and neck carcinoma. Cancer 2001;15,92 (6):1512-1515.
31. Nishiyama K, Tanaka E, Tarui Y, Miyauchi K, Okagawa K. A prospective analysis of subacute thyroid dysfunction after neck irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996;34:439-444
32. Tamura K, Shimaoka K, Friedman M. Thyroid abnormalities associated with treatment of malignant lymphoma. Cancer 1981;47:2704-2711.

**TC. TÖRSZÉKSZÁMOLÓZÁS
SODOMANTASZON MUNKÁJÁ**