

ARAŞTIRMA / RESEARCH ARTICLE

Larenks kanserli hastalarda cerrahi ve radyoterapi sonrası tiroid fonksiyonlarının prospektif olarak değerlendirilmesi

S. Alkan, S. Baylanççek, E. Sözen, İ. Özkaya, T. Başak, B. Dadaş

Özet

Amaç: Larenks kanseri nedeniyle tedavi gören hasta grubunda, gerek cerrahiye gerekse radyoterapiye bağlı gelişen hipotiroidi sık görülen ancak gözden kaçabilen bir komplikasyondur. Yara iyileşmesinde gecikme, fistül gelişimi ve kardiyovasküler yan etkiler gibi olumsuz durumlara neden olabilmektedir. Bu çalışmada larenks kanseri nedeniyle larenjektomi ve radyoterapi tedavisi alan hastalarda tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesi ve hipotiroidi gelişmesinde etkili risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Larenjektomi ve radyoterapi tedavisi uygulanan 75 hastanın tiroid fonksiyonları prospektif olarak cerrahi öncesi, radyoterapi öncesi ve cerrahi sonrası düzenli aralıklarla değerlendirildi. Tiroid fonksiyonları olarak TSH, serbest T3, serbest T4, Anti-TPO ve Anti-TG bakıldı. Tiroid disfonksiyonu yapabilecek risk faktörleri multivaryans analiz ile değerlendirildi.

Bulgular: Ortalama yaşı 59.4 olan hastaların hepsi erkekti ve ortalama takip süresi 28.6 ay olarak bulundu. Hipotiroidi gelişme insidansı %49.3'tü ve hipotiroidinin ortaya çıkış süresi tedavi bitiminden ortalama 6 ay sonra olarak tespit edildi. Radyoterapi dozu, larenjektomi tipi, boyun diseksiyonunun genişliği, tiroid lobektomi uygulanması ve spesimenlerde tiroidit saptanması tiroid disfonksiyonu için önemli risk faktörleri olarak bulundu.

Sonuç: Özellikle risk faktörleri taşıyan tedavi görmüş larenks kanserli hastaların tiroid fonksiyonları açısından periyodik olarak kontrol edilmesi, erken tanı ve tedavi için önemlidir. Bu hastalarda CPAP kullanımı ile beraber bu bulgularında kısa sürede düzelmeye başladığı görülmüştür.

Türk Otolarengoloji Arşivi, 2008; 46(3): 190-194

Dr. Seyhan Alkan, Dr. Serdar Baylanççek, Dr. Esra Sözen, Dr. İlknur Özkaya,
Dr. Burhan Dadaş

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. KBB Kliniği, İstanbul

Dr. Tülay Başak

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniği, İstanbul

Giriş

Hem subklinik hem de klinik hipotiroidi (HT), larenks kanserli hastalarda cerrahi ve radyoterapi (RT) tedavisi sonrası ortaya çıkan ve genellikle fark edilemeyen bir komplikasyondur. Literatürde bu durumun görülme sıklığı %7 ile %57 arasında olduğu bildirilmektedir.¹ Tedavi öncesi fark edilemeyen hipotiroidi faringokutanöz fistüllere, geç yara iyileşmesine, depresyona, konuşma rehabilitasyonunda güçlüklerle ve kardiyak morbiditeye neden olmaktadır.^{2,3}

Bu duruma neden olabilecek bazı patofizyolojik mekanizmalar öne sürülmüştür. Örneğin boyun diseksiyonu sırasında tiroid bezin vasküler beslenmesi isteyerek veya istemeyerek zarar görebilir. Tiroid bezin bir kısmı veya tamamı onkolojik nedenlerle rezeke edilebilir. RT ise hem bezde hem de vasküler sistemde fibrozise yol açarak bezin çalışmasını engelleyebilmektedir.⁴

Bu prospektif çalışmada, larenks kanseri nedeniyle cerrahi ve RT tedavisi verilen homojen hasta grubunda tiroid disfonksiyonu görülme sıklığının ve bu duruma neden olabilecek risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz bölümünde Temmuz 1998 ve Ekim 2007 tarihleri arasında larenks kanseri nedeniyle te-

davi gören 75 hasta tedavileri boyunca prospektif olarak tiroid fonksiyonları açısından takip edilmişlerdir. Çalışma Şişli Etfal Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır

Çalışmaya sadece hem cerrahi hem de RT tedavisi alan hastalar dahil edilmişlerdir. Total tiroidektomi uygulanan, daha önce tiroid hastalığı bulunan veya tedavi gören hastalar çalışmadan çıkarılmışlardır.

Hastaların tiroid fonksiyonları serum TSH, serbest T₃, serbest T₄, antitiroglobulin (ATG) ve antitiroperoksidaz (ATPO) düzeylerine bakılarak takip edildiler. Hastanemizde bu değerler için kullanılan referans değer aralıkları TSH için 0.30-5.00 IU/mL; serbest T₄ için 0.58-1.64 ng/mL; serbest T₃ için 2.5-3.9 pg/mL; ATG için 0-40 IU/mL ve ATPO için 0-35 IU/mL olarak verilmiştir. Laboratuvar ölçümleri ticari olarak bulunan setler aracılığı ile yapıldı. Tiroid fonksiyonları, ötiroidi (ÖT) (normal TSH ve T₄ değerleri), subklinik HT (artmış TSH ve normal serbest T₄ değerleri) ve klinik HT (artmış TSH ve azalmış serbest T₄ değerleri) olarak sınıflandırıldı. Bu laboratuvar değerlendirilmesi hastalara tedaviden önce, RT'den 1 gün önce ve postoperatif 2, 4, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 48. aylarda uygulandı. Hastalar maksimum 4 yıl (48 ay) olacak şekilde kontrollere gelebildikleri sürece takip edildiler.

Bu hasta grubunda tiroid disfonksiyonu insidansı hesaplandı ve HT ile yaş, larenjektomi tipi (parsiyel veya total), boyun diseksiyonu tipi (selektif veya radikal), tiroid lobektomi uygulanması, TNM sınıflandırmasına göre tümör evresi, RT dozu, RT süresi ve spesimenlerde tiroidit saptanması gibi değişkenlerin arasındaki ilişki değerlendirildi.

Çalışmadan elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 10.0 programı kullanılarak istatistiksel olarak analiz edildi. Tanımlayıcı istatistik hesaplamalarının yanında (ortalama, standart sapma) kantitatif değerlerin karşılaştırılması için student's t-test, kalitatif değerlerin karşılaştırılması için ki-kare testi kullanıldı.

Tiroid disfonksiyonu ile ilişkisi olan değişkenler için multivaryans analiz (logistic regression) yapıldı. Takip süreleri içinde HT gelişme zamanları tespit edildi.

Bulgular

Ortalama yaşı 59.41 (35-85 yaş arası) olan bütün hastalar erkekti ve ortalama takip süresi 28.6±11.2 ay (4-48 ay) olarak tespit edildi. Bu hasta grubunda HT insidansı %49.3 olarak bulundu. Bunlardan 13 hasta-ya (%17.3) subklinik HT, 24 hastaya (%32) klinik HT tanısı konuldu. HT gelişimi için geçen ortalama süre postoperatif 6.08±5.4 (2-24 ay) olarak bulundu. Yaklaşık olarak HT gelişen hastaların %83'ünde (31/37) bu durum 9 ay içerisinde tespit edilmiştir. Beş hasta çalışma sürecinde kaybedilmiştir. Risk faktörlerinin analizi Tablo 1'de gösterilmektedir.

Radyoterapi

Ortalama RT dozu, HT grubunda (6.07±0.35 Gy), ÖT grubuna (5.92±0.25 Gy) göre daha yüksek olarak bulunmuştur ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (P<0.05). Ortalama RT süresi ve RT'ye başlama süreleri göz önüne alındığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (P>0.05).

Tümör evresi

Yetmişbeş hastanın 12'si (%16) T₂, 58'i (%77.3) T₃ ve 5'i (%6.6) T₄ evresindeydi. N₀ boynu olan hasta sayısı 35 (%46.6) iken bu sayı N₁ için 19 (%25.3), N₂ için 21 (%28) olarak tespit edildi. T ve N evreleri dikkate alındığında HT ve ÖT grupları arasında oluşan fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Yani tümör evresinin tiroid disfonksiyonu gelişimi açısından bir risk faktörü oluşturmadığı görüldü.

Cerrahi

Parsiyel larenjektomi uygulanan (hemilarenjektomi ve supraglottik larenjektomi) 10 hastadan 4'ünde (%40) HT gelişti. Total larenjektomi uygulanan hastaların %59'unda (32/54) HT gelişirken near-total

Tablo 1. Tiroid disfonksiyonu gelişimi ile ilgili risk faktörlerinin analizi.

Değişkenler	Hipotiroid	Ötiroid	P
Yaş	59.11±11.65	59.71±7.78	0.794
RT Dozu (Gy)	6.07±0.35	5.92±0.25	0.034*
RT süresi (gün)	29.51±4.17	28.52±3.99	0.299
RT başlama süresi (gün)	44.86±12.31	45.48±7.68	0.797
T Evresi			0.335
T2	5 (% 13.5)	7 (% 18.4)	
T3	28 (% 75.7)	30 (% 78.9)	
T4	4 (% 10.8)	1 (% 2.6)	
N Evresi			0.415
N0	18 (% 48.6)	17 (% 44.7)	
N1	7 (% 18.9)	12 (% 31.6)	
N2	12 (% 32.4)	9 (% 23.7)	
Larenjektomi			0.008**
PL	4 (% 10.8)	6 (% 15.8)	
NTL	1 (% 2.7)	10 (% 26.3)	
TL	32 (% 86.5)	22 (% 57.9)	
Boyun diseksiyonu			0.003**
Yok	9 (% 24.3)	1 (% 2.6)	
Selektif	18 (% 48.6)	32 (% 84.2)	
Radikal	10 (% 27.0)	5 (% 13.2)	
Tiroidektomi			0.046*
Yok	2 (% 5.4)	8 (% 21.1)	
Lobektomi	35 (% 94.6)	30 (% 78.9)	
Tiroidit			0.001**
Yok	11 (% 31.4)	23 (% 76.7)	
Var	24 (% 68.6)	7 (% 23.3)	

RT: Radyoterapi; Gy: Grey; RT: Başlama süresi, cerrahi ile RT başlangıcı arasındaki süre; PL: Parsiyel larenjektomi; NTL: Near-total larenjektomi, TL: Total larenjektomi

larenjektomi uygulanan hastaların %9'unda (1/11) HT gelişti. Hem total hem de near-total larenjektomi sayıları açısından HT ve ÖT grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$).

Boyun diseksiyonunun genişliği ile HT varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p<0.01$). Radikal BD oranı HT grubunda %27 olarak bulunurken bu oran ÖT grubunda %13.2 olarak tespit edildi. Benzer olarak selektif BD oranı HT grubunda %48.6, ÖT grubunda ise %84.2 olarak bulundu. Bu fark da istatistiksel olarak anlamlıydı.

Lobektomi ve istmusektomi oranı HT grubunda %94.6 (35/37) ve ÖT grubunda %78.9 (30/38) olarak

tespit edildi ve ortaya çıkan fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$).

Tiroidit

Cerrahi spesimenlerde tiroidit saptanması ile HT varlığı arasında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bir fark görüldü ($p<0.01$). Tiroidit oranı ÖT grubunda %23.3, HT grubunda ise %68.8 olarak tespit edildi.

Hipotiroidi üzerine RT dozu, boyun diseksiyon genişliği ve tiroidit varlığı parametrelerinin etkilerini Enter lojistik regresyon analizi ile değerlendirdiğimizde; modelin ileri düzeyde anlamlı ($p<0.001$) bulunduğu ve Nagelkerke R square eğerinin 0.508 olarak saptandığı, modelin açıklayıcılık katsayısının (%76.9) iyi düzeyde olduğu görüldü. Modele boyun diseksiyon genişliği ve RT doz parametrelerinin etkileri istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p<0.05$). RT dozunun HT riskini 30 kat arttırdığı görülmüştür; tiroidit pozitifliği 6.58 kat HT'yi arttırıcı etkisi vardır. Selektif boyun diseksiyonları ise modelde istatistiksel olarak anlamlı bulunmasına rağmen HT'yi arttırıcı etkisi 0.016 kattır (Tablo 2).

Tartışma

HT, larenks kanseri tedavisi sonrasında ortaya çıkan ve sıklıkla gözden kaçabilen bir komplikasyondur. Bu konuyla ilgili yayınlarda insidans %10 ile %70 arasında değişen rakamlarda verilmektedir. Bu rakamların bu kadar değişken olması, çalışmalara dahil edilen hastaların çeşitli evrede ve çeşitli tedavi yöntemleriyle tedavi edilmesinin yanında çeşitli takip protokolleri uygulamaları ve tedavi öncesi tiroid fonksiyonlarının bakılmamış olmasına bağlıdır.^{1,48}

Çalışmamıza sadece cerrahi ve RT tedavisi gören larenks kanserli hastalar dahil edilmiş olup böylece risk faktörlerinin daha sağlıklı değerlendirilmesi mümkün olmuştur. Bu çalışmada HT insidansı %49.3 olarak bulunmuş bu değer de yapılan çalışmalardaki bildirilen insidanslara yakın bir değerdir.

Tablo 2. Tek yönlü analiz sonucunda anlamlı çıkan bazı değişkenlerin multivaryans analizi.

	SE	Wald	P değeri	OR	OR için 95% CI	
					Alt limit	Üst limit
BD yok			9.864	0.007		
Selektif BD	1.415	8.499	0.004	0.016	0.001	0.259
Radikal BD	1.576	1.170	0.075	0.060	0,003	1.327
RT Dozu	1.448	5.524	0.19	30.046	1.760	512.985
Tiroidit	0.674	7.811	0.005	6.581	1.756	24.667

BD: Boyun diseksiyonu; RT: Radyoterapi; B: Sabit; SE: Standard error; OR: Odds ratio

Çalışmanın ayrıca prospektif olması nedeniyle hastalardaki HT gelişme süreci doğru bir şekilde izlenmiş oldu. Bu konuda prospektif çalışma sayısı çok azdır.^{5,9,10} Bunlardan bazıları az sayıda hasta ile yapılırken, bazıları da kısa süreli takip zamanları içermektedir. Bununla birlikte HT gelişme süresi 8 ay ile 24 ay arasında bildirilmektedir. Bu veriler HT'nin biyokimyasal olarak ilk 2 sene içerisinde tespit edilebildiğini göstermektedir. Bizim çalışmamızda da ortalama olarak 28.6 ay takip süresi sonucunda hastaların %83'ünde ilk 9 ayda biyokimyasal olarak HT tespit edilebilmiştir.

Elde edilen verilerin ışığı altında RT dozu, larenjektomi tipi, boyun diseksiyonu genişliği, hemitiroidektomi uygulanması ve spesimenlere tiroidit saptanması HT gelişimi için risk faktörleri olarak tespit edildi. Bunun dışında yaş, RT süresi, tümör evresi gibi değişkenlerin HT gelişimi üzerine etkisi bulunmamıştır.

Baş boyun kanserli hastalarda yapılan bazı çalışmalarda HT insidansının kadınlarda daha fazla görüldüğü bildirilmiştir,^{1,6,11} ancak bizim hastalarımızın tamamının erkek olması nedeniyle bu değişkeni değerlendirme imkânımız olmadı.

İncelenen cerrahi spesimenlerin hiçbirinde tiroid invazyonu saptanmazken 31 (%41.3) hastada tiroidit olduğu bildirilmiştir. Normalde spesimenlerde tiroidit varlığı rutin olarak incelenmez ancak bu prospektif çalışma için patoloji bölümünden spesimenlerin tiroidit açısından da incelenmesi istenmiş-

tir. Preoperatif olarak normal tiroid fonksiyonu olan tiroiditli hastalarda, bu durumun cerrahi ve RT'nin de etkisiyle kalan lobda disfonksiyona neden olabileceği düşünülmektedir

Çalışmamızda ortalama RT dozu HT grubunda 6.07 Gy, ÖT grubunda ise 5.92 Gy olarak bulunmuştur. Grande¹² 6 Gy üzeri RT dozlarının HT gelişimi için risk oluşturduğunu bildirmiştir ve çalışmamızdaki veriler de bu bilgiyi desteklemektedir.

Gerek klinik gerekse subklinik HT tanısı konulduğunda, tedavi başlanması genel kabul gören ortak bir görüştür.¹¹⁻¹⁴ Levothyroxine ile tedavi hem etkili hem de güvenlidir.

Özellikle risk faktörleri taşıyan hastalarda tiroid fonksiyonların düzenli olarak takip edilmesi çok önemlidir. Birçok hastada tiroid disfonksiyonu ilk 1 sene içerisinde geliştiğinden özellikle ilk 2 sene 3'er aylık aralıklarla TSH ölçümünün yapılması gereklidir.

Kaynaklar

1. **Léon X, Gras JR, Pérez A, et al.** Hypothyroidism in patients treated with total laryngectomy. A multivariate study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2002; 259: 193-6.
2. **Bahadur S, Iyer S, Kacker SK.** The thyroid gland in the management of carcinoma of the larynx and laryngopharynx. *J Laryngeal Otol* 1985; 99: 1251-3.
3. **Aimoni C, Scanelli G, D'agostino L, et al.** Thyroid function studies in patients with cancer of the larynx: preliminary evaluation. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 129: 733-8.
4. **Robin L, Thomas J, Douglas W, et al.** Risk factors associated with hypothyroidism after laryngectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 123: 211-17.

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: 652-7.
6. **Gal RL, Gal TJ, Klotch DW, et al.** Risk factors associated with hypothyroidism after laryngectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 123: 211-7
7. **Cinar U, Yigit O, Alkan S, et al.** The effect of laryngectomy and postoperative radiotherapy on thyroid gland functions. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg* 2003; 10: 226-30.
8. **Biel MA, Maisel RA.** Indications for performing hemithyroidectomy for tumors requiring total laryngectomy. *Am J Surg* 1985; 150: 435-9.
9. **Liening DA, Duncan NO, Blakeslee DB, et al.** Hypothyroidism following radiotherapy for head and neck cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1990; 103: 10-3.
10. **Weissler MC, Berry BW.** Thyroid-stimulating hormone levels after radiotherapy and combined therapy for head and neck cancer. *Head Neck* 1991; 13: 420-3.
11. **Posner MR, Ervin TJ, Miller D, et al.** Incidence of hypothyroidism following multimodality treatment for advanced squamous cell cancer of the head and neck. *Laryngoscope* 1984; 94:451-4.
12. **Grande C.** Hypothyroidism following radiotherapy for head and neck cancer: multivariate analysis of risk factors. *Radiother Oncol* 1992; 25: 31-6.
13. **Vrabec DP, Heffron TJ.** Hypothyroidism following treatment for head and neck cancer. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1981; 90: 449-53
14. **Garcia-Serra A, Amdur RJ, Morris CG, et al.** Thyroid function should be monitored following radiotherapy to the low neck. *Am J Clin Oncol* 2005; 28: 255-8.

Bağlantı Çakışması:

Bağlantı çakışması bulunmadığı belirtilmiştir.

İletişim Adresi: Dr. Esra Sözen

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi

2. KBB Kliniği

İSTANBUL

Tel: +90 212 231 22 09 / 1230

e-posta: sozenesra@yahoo.com