

## Meme kanserli olgularda adjuvan radyoterapinin tiroid fonksiyonları üzerine etkisi\*

Niyazi Volkan Demircan, Muhammed Ertuğrul Şentürk, Serap Çatlı Dinç, Oya Akyol, Diclehan Kılıç

Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Ankara

Niyazi Volkan Demircan orcid.org/ 0000-0001-9632-180X

Muhammed Ertuğrul Şentürk orcid.org/ 0000-0002-4074-3277

Serap Çatlı Dinç orcid.org/ 0000-0003-1121-3119

Oya Akyol orcid.org/ 0000-0003-2738-6639

Diclehan Kılıç orcid.org/ 0000-0002-6568-0866

## Öz

**Amaç:** Meme kanseri görülme sıklığı yıllar içerisinde artmasına rağmen meme kanserine bağlı ölüm oranlarında belirgin azalma dikkat çekmektedir. Buna bağlı olarak artan genel sağkalım süreleri, meme kanseri tedavisinde görülen yan etkilerin önemini arttırmıştır. Bu çalışmada meme kanseri nedeniyle adjuvan radyoterapi (RT) uygulanan olgularda, RT'nin tiroid fonksiyonlarına etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Bölümümüzde 2009-2017 yılları arasında meme kanseri nedeniyle RT uygulanmış 87 hastanın demografik verileri, tümör evreleri, tedavi modaliteleri, tiroid hacimleri, tedavi öncesi ve sonrası TSH, T3 ve T4 değerleri, RT doz ve hacimleri ile tiroid bezinin doz-volum değerleri hasta dosyaları, planlama sistemi ve Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi elektronik veritabanından toplanarak değerlendirildi. Veriler SPSS 22.0 dosyasına aktararak hipotiroidizm ile RT doz-hacim, tiroid hacmi ilişkisi ki-kare ve parametrik olmayan testlerle analiz edildi.

**Bulgular:** Medyan yaş 50 idi. 87 hastanın 85'i kadın (%98), 2 tanesi erkekti (%2). 59 hastanın metastatik lenf nodu (%59) mevcuttu. 53 hastada (%61) supraklaviküler alan (SKF) tedavi hacmi içerisindeydi. Toplamda 12 hastada (14%) RT'ye bağlı hipotiroidizm görüldü. Lenf nodu pozitifliği, ve buna bağlı olarak yapılan SKF ışınlaması hipotiroidizm gelişmesi ile anlamlı olarak ilişkili saptandı (sırasıyla  $p=0.013$ ,  $p=0.003$ ). Çök değişkenli analizde sadece ortalama doz (Dort=24Gy) ve V30 (%30) değerleri hipotiroidizm gelişmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla  $p=0.038$ ,  $p=0.044$ ). V30 değerlerinin  $>30$  olduğu olgularda hipotiroidizm gelişme riskinin daha yüksek olduğu gözlemlendi ( $p<0.0001$ ). Tiroid bezi hacminin, RT'ye bağlı hipotiroidizm ile ilişkili olmadığı gösterildi.

**Sonuç:** Tiroid bezinin, RT hacmi komşuluğunda kaldığı SKF ışınlaması yapılması önerilen lenf nodu pozitif hastalar, RT'ye bağlı hipotiroidizm gelişmesi açısından risk altındadır. RT planlamasında V30 ve Dort değerlerinin göz önünde bulundurulması ve riskli grubun bu konuda takibi önerilmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Tiroid, Hipotiroidizm, Radyoterapi, Meme kanseri

## Abstract

**Objective:** Despite the increasing incidence of breast cancer, mortality ratio due to the disease is prominently reduced so far. In this regard, prolonged overall survival is required to focus on side effects of breast cancer treatment more seriously. To evaluate the effect of adjuvant radiotherapy (RT) on thyroid gland functions in breast cancer patients was aimed.

**Material and Methods:** Demographic data of patients, tumor stages, treatment modalities, thyroid volumes, pre- and posttreatment TSH, T3 and T4 values, RT dose and volumes and dose volume values of the thyroid gland of 87 breast cancer patients were collected from patients files, planning system and Gazi University Medical Faculty electronic database and analyzed. Statistical analysis was done to detect between the RT dose volume parameters and hypothyroidism.

**Results:** Median age was 50 years. Of the 87 patients, 98% were female. 59% had metastatic lymph nodes. In 53 patients, supraclavicular area (SCF) was in the treatment volume. Radiation-related hypothyroidism was detected in 14%. Lymph node involvement and consequent SCF irradiation were found to be associated with the development of hypothyroidism ( $p = 0.013$ ,  $p = 0.003$ , respectively). Only mean dose (Dmean=24 Gy) and volume of 30 Gy (V30) values were found statistically significant on the development of hypothyroidism in multivariate analysis ( $p = 0.038$ ,  $p = 0.044$ , respectively). Risk of hypothyroidism due to RT were seemed higher in patients with  $V30 \geq 30$  % values of thyroid gland volume ( $p < 0.0001$ ).

**Conclusion:** Especially patients with lymph node involvement who undergo SCF irradiation, have higher risk for hypothyroidism. Consideration of V30 and Dmean values and close follow-up of risky group is important.

**Key words:** Thyroid, Hypothyroidism, Radiotherapy, Breast cancer

## Giriş

Meme kanseri ülkemizde ve dünyada kadınlar arasında en sık görülen kanser tiplerinden birisidir (1). Kansere bağlı ölümlerin en sık nedenlerinden biri olmasına rağmen uzak yayılım gerçekleşmeden tanı konulduğunda küratif tedavi şansı olabilmektedir. Tedavinin temel unsurları cerrahi, kemoterapi ve radyoterapidir (RT).

RT, meme kanserinin tedavisinde küratif ve palyatif amaçlı kullanılabilir. Küratif amaçlı tedavide, özellikle hastaliksız sağkalımda sağladığı belirgin fayda nedeniyle geniş bir endikasyona sahiptir (2). Bu tedavide RT'nin uygulandığı alanlar ve teknikler hasta ve hastalığın özelliklerine göre değişmektedir. Supraklaviküler lenf nodu bölgesinin özellikle lenf nodu pozitif hastalarda nüks açısından en riskli bölgelerden biri olduğu daha önceki çalışmalarla gösterilmiştir (3). Bundan dolayı metastatik aksiller lenf nodlarının varlığı RT hacminin genişlemesine ve supraklaviküler bölgeyi de kapsamasına neden olmaktadır. Bu durum doğal olarak, RT'nin yan etki sahasının da genişlemesine ve tiroid bezinin de etkilenmesine yol açmaktadır (4). Boyun tutulumu olan Hodgkin lenfomalı hastalarda yapılan çalışmalar baş-boyun kanserli olgularda küratif RT sonrası hipotiroidizm gelişebileceğini göstermiştir (5). RT'ye bağlı hipotiroidizm (RBHT) görülme sıklığı literatürde %20 ile %53 arasında değişmektedir (10). Ancak baş-boyun kanserli olgularda tiroid bezinin tamamı tedavi hacmi içerisindeyken, meme kanserli hastalarda tiroid bezi parsiyel olarak RT hacmi içerisinde kalmaktadır. Daha önce yapılmış çalışmaların çoğu baş-boyun kanserli vakalar üzerinde yoğunlaşmıştır. Meme kanseri için literatürde yer alan çalışma sayısı kısıtlıdır. 3 boyutlu konformal tedavi günümüzde tüm dünyada yaygın olarak kullanılmaya başlanmış ve tiroid bezinin aldığı doz miktarlarının belirlenmesini olanaklı kılmıştır. RT planlamasında tiroid dokusunun konturlanarak riskli organ olarak belirlenmesi önemlidir. Bu doğrultuda kendi merkezimizde tek klinisyen tarafından tedavi edilmiş meme kanserli hastalarda RT-hipotiroidizm ilişkisini değerlendirdik.

Tiroid bezi, salgıladığı T3,T4 hormonları ile vücudun

genel metabolizması üzerinde geniş etkilere sahip çok kritik bir organdır. RT alan hastalarda, aldığı radyasyon dozuna bağlı olarak tiroid bezinin fizyolojik fonksiyonları bozulabilmekte ve akut tiroidit, hipotiroidizm veya hipertiroidizm gibi tablolar oluşabilmektedir (6). Tiroidit ve hipertiroidizm akut dönemde görülen geçici yan etkiler olmakla beraber hipotiroidizm RT sonrası kalıcı olabilecek ve hastanın hayatı boyunca medikal tedavi almasını gerektirebilecek önemli bir tablodur. Ancak yine de RT planlaması sırasında tiroid bezinin minimum dozu alınmasına ve en uygun RT tekniğinin kullanılmasına azami önemi göstermek amacıyla kullanılması gereken referans değerler net olarak belirlenememiştir. Bu amaçla kullanılan QUANTEC (15) ve Emami (16) dataları bu konuda yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle tiroid bezinin almış olduğu dozlar ve oluşan yan etki profilleri incelenip tiroid bezini koruyabilmek için gerekli doz-volum eğrilerini oluşturmak için çalışmalar yapılmaktadır. Biz de çalışmamızda kendi verilerimiz üzerinden RT'ye bağlı hipotiroidizm gelişmesi riskini literatür eşliğinde değerlendirmeyi amaçlamaktayız.

## Gereç ve Yöntem

Bölümümüzde 2009-2017 yılları arasında meme kanseri nedeniyle modifiye radikal mastektomi (MRM) veya meme koruyucu cerrahi (MKC) sonrası RT almış olan hastaların dosyaları tarandı. Bunların arasından daha önce başka bir nedenden dolayı RT almamış olan, geçirilmiş tiroid cerrahisi bulunmayan ve bilinen tiroid hastalığı olmayan; RT öncesi ve sonrası tiroid fonksiyon testleri bulunan, planlama sistemimizde tomografi görüntüleri mevcut olup 3 boyutlu konformal RT tekniği ile planlanmış olan, tiroid hacminin ve doz-volum eğrilerinin hesaplanması mümkün olan 87 hasta çalışmaya dahil edildi. Fakültemiz etik kurulundan gerekli onay alındı.

Seçilen hastaların tamamında 3 boyutlu konformal tekniikle RT uygulandı. Simulasyon amaçlı 3-5 mm kesitlerle çekilen bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüleri ile planlama yapıldı (Eclipse 8.6, Varian). Daha sonra BT görün-

tüleri üzerinden klinik hedef hacimler Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) (web adresi: <http://www.rtog.org/Corelab/CounturingAtlases/BreastCancerAtlas.aspx>) kılavuzuna göre belirlendi. Her iki akciğer, kalp ve tiroid bezi konturlandı. Göğüs duvarı veya memeye karşılıklı tanjansiyel alanlardan, supraklaviküler bölgeye (SKF) ise önden tek alan olacak şekilde 3 boyutlu konformal plan yapıldı. RT dozları cerrahi tipine ve risk faktörlerine bağlı olarak göğüs duvarına, memeye veya SKF'ye günlük 2 Gy fraksiyon dozu ile haftada 5 gün olacak şekilde 50 Gy olarak hesaplandı. MKC yapılmış olan hastalara operasyon lojuna yönelik 10 Gy boost yapıldı. Tedavi hacmi metastatik lenf nodu varlığına göre belirlendi. Metastatik lenf nodu olan hastaların supraklaviküler bölgesi ve diğer level 1-2-3 lenfatikleri RT sahasına dahil edildi. Daha önce tedavisi tamamlanmış hastaların doz-volüm histiogramında (DVH) tiroid hacmi, maksimum (Dmaks), minimum (Dmin) ve ortalama (Dort) tiroid dozları belirlendi. Ayrıca, 5 Gy (V5), 10 Gy (V10), 20 Gy (20), 30 Gy (V30), 40 Gy (V40), 45Gy (V45) ve 50 Gy (V50) alan tiroid hacimleri analiz edildi.

Tiroid fonksiyonları RT öncesi ve sonrası T3, T4 ve TSH değerleri ile değerlendirildi. RT sonrası son tiroid fonksiyon testi (TFT) bakılma tarihi kaydedilerek takip süresi belirlendi.

Hastaların komorbiditeleri, tedavi süresince kemoterapi (KT) veya hormonoterapi (HT) alıp almadığı, tümör evleri, RT dozları, RT alanları, cerrahi tipleri, RT öncesi ve sonrası TFT değerleri ve tiroid bezi DVH değerleri SPSS version 22.0 dosyasına girildi. İstatistiksel analiz için ki-kare testi (gereğinde Fisher's test), devamlı değişkenler student t testi, non-parametrik Mann-Whitney U testi ve son olarak multivariat analiz için binary lojistik regresyon modellemesi kullanıldı.

## Bulgular

Hasta karakteristikleri Tablo-1'de sunulmaktadır. Medyan yaş 50 olarak bulundu. Hastaların yaş aralığı 28 ile 86 arasında değişiyordu. Seksen yedi (87) hastadan 85'i (%98) kadın, 2'si (%2) erkekti. Elli iki (52) hastada hastalık sol taraftayken (%60), 35 hastada sağ taraftaydı (%40). Yetmiş yedi (77) hastada (%88) komorbidite (hipertansiyon, diyabet) bulunmazken 10 hastada (%12) mevcuttu. Hastaların

%68'i evre 1-2, %32'si evre 3'tü. Elli bir (51) hastada (%59) nod pozitif iken, 36 hastada (%41) nod negatifti. Elli (50) hastaya (%58) MRM+ aksiller lenf nodu diseksiyonu (ALND), 10 hastaya (%11) MKC+ALND, 5 hastaya (%6) MRM+ sentinel lenf nodu diseksiyonu (SLND), 22 hastaya da (%25) MKC+SLND yapılmıştı. Hastaların %84'ü KT, %78'i ise HT almıştı. Elli üç (53) hastada (%61) SKF RT alanına dahil edilmişti. Elli dört (54) hastaya (%62) 50 Gy, 33 hastaya (%38) 60 Gy RT verildi. On iki (12) hastada (%14) hipotiroidizm görüldü. Medyan TFT kontrol süresi 38±24.92 aydı.

Hastaların hipotiroidi durumuna göre klinik parametreleri Tablo-2'de belirtilmiştir. Hastaların yaşları, menopozal durumları, tümör evreleri, nodal durumları, cerrahi tipleri, KT ve HT alıp almamaları, RT alanları ve dozları hipotiroidizm gelişmesi açısından yapılan istatistiksel analizde sadece nodal durum (p=0.013), RT alanı (p=0.003) ve RT dozu (p=0.026) istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Cerrahi tipinin etkisini göstermek amacıyla yapılan analizde p değeri 0.064 olarak bulundu. ALND ve SLND yapılan gruplara kendi arasında Fisher's analizi yapıldığında p değeri=0.007 olarak saptandı.

DVH değerleri incelendiğinde tek değişkenli analizde hepsi anlamlı gibi gözükmesine rağmen çok değişkenli analizde değerlendirildiğinde sadece Dort ve V30 değerleri hipotiroidizm gelişmesi açısından anlamlı saptandı (sırasıyla p= 0.038, p= 0.044). Dort>24 Gy olduğu durumlarda V30>%30 olması Fisher's analizi ile değerlendirildiğinde hipotiroidizm gelişmesi için belirgin anlamlı saptandı (p<0.0001). Dort ve V30 için Odds oranları sırasıyla 1.662 (%95 GA, 0.820-3.370) ve 1.960 (%95 GA, 0.914-4.202) olarak hesaplandı. Tiroid hacminin hipotiroidizm ile ilişkisi bulunmadı.

**Tablo 1.** Hasta Özellikleri.

Özellik	Hasta Sayısı(87)	Yüzde(%)
Yaş		
Ortalama	50	
Aralık	28-86	
Cinsiyet		
Erkek	2	2
Kadın	85	98
Tümör yeri		

Sağ	35	40
Sol	52	60
<b>Komorbidite</b>		
Var	10	12
Yok	77	88
<b>Evre</b>		
1-2	59	68
3	28	32
<b>Lenf nodu</b>		
Nod +	51	59
Nod -	36	41
<b>Cerrahi</b>		
MRM+ALND	50	58
MKC+ALND	10	11
MRM+SLNB	5	6
MKC+SLNB	22	25
<b>Kemoterapi</b>		
Var	73	84
Yok	14	16
<b>Hormonoterapi</b>		
Var	68	78
Yok	19	22
<b>RT alanı</b>		
SKF +	53	61
SKF -	34	39
<b>RT dozu</b>		
60 Gy	33	38
50 Gy	54	62
<b>RT'ye bağlı hipotiroidizm</b>		
Var	12	14
Yok	75	86

## Tartışma

Kanda T3 ve T4 değerleri normal sınırın altındayken TSH değerinin yüksek bulunması hipotiroidizm olarak tanımlanırken, T3 ve T4 değerleri normalden TSH düzeyinin yükselmesi ise subklinik hipotiroidizm olarak adlandırılır (7). Hipotiroidizm tanısı, kandaki T3, T4 ve TSH değerleri ölçülerek kolayca konulabilir. Hipotiroidizm yorgunluk, güçsüzlük, kilo alma, soğuk intoleransı, kuru cilt, seste kabalaşma, kognitif disfonksiyon, ödem, myalji, duyma kaybı, kabızlık, menoraji, depresyon, parestezi ve eklem ağrıları gibi birçok non-spesifik semptomu neden olabilir. Hayat boyu tiroksin replasmanı ile bu semptomlar kaybolduysa da bazı nöromusküler ve psikiyatrik semptomların iyileşmesinin aylar aldığı gösterilmiştir (8). Ayrıca, klinik

ve subklinik hipotiroidizmin hayat kalitesinin daha düşük olarak algılanmasına neden olduğu saptanmıştır (9). Hipotiroidizmin getirdiği bu problemlere ek olarak son yıllarda özellikle T3'ün östrojen benzeri etki göstererek meme kanseri gelişmesini tetiklediği gösterilmiştir (10). Bu da, meme kanserli hastalarda tedavi sırasında tiroid fonksiyonlarının korunmasının önemini arttırmaktadır. Aksi takdirde, etyopatogeneizde rol oynadığı düşünülen tiroid hormonlarının ömür boyu replasmanı gerekmektedir. Hala hazırda onkolojik kontrol açısından tiroid hormon replasman tedavisinin önemi bilinmese de, dikkat etmeye değer bir noktadır. Tüm bu faktörler, meme kanserli hastalarda artan ortalama sağkalım ile birlikte değerlendirildiğinde, hastaları hipotiroidizmden korumak için gerekli RT doz eşik değerlerinin belirlenmesi daha da önem kazanmaktadır.

Tiroid bezi vücuttaki en radyoduyarlı organlardan biridir. SKF ışınlaması yapılan meme veya boyun ışınlaması yapılan baş-boyun kanseri hastalarında RT sahası komşuluğunda ya da içerisinde kaldığından dolayı etkilenir. Bu etki akut tiroidit, hipertiroidizm şeklinde ortaya çıkabileceği gibi, geç dönemde RT'ye bağlı hipotiroidizm (RBHT) şeklinde de görülebilir (11). Literatürde RBHT oranları %20 ile %53 olarak geniş bir aralıkta belirtilmiştir (12).

Tiroid bezi meme ışınlanmasında rutin olarak değerlendirilen kritik organlardan değildir. Bundan dolayı, RBHT literatürde daha çok baş-boyun kanserli olgulardan elde edilen veriler ile incelenmiştir. Ancak SKF ışınlaması yapılan meme kanserli olgularda da tiroid bezi, RT alanı komşuluğunda hatta kısmen içerisinde kalmaktadır. Bu durum meme kanseri nedeniyle RT alan hastalarda da %6 ile %21 arasında RBHT oluşmasına neden olmaktadır (13,14,15). Bizim çalışmamızda da meme kanserli hastalarda RBHT oranı literatür ile uyumlu olarak % 14 olarak gözlemlendi.

RT planlaması yapılırken radyasyon onkologları tarafından normal dokuları korumak amacıyla yaygın olarak kullanılan ve referans değerleri içeren QUANTEC(16) ve Emami (17) datalarında tiroid bezi için yeterli veri yoktur. QUANTEC çalışmasında RBHT'den hiç bahsedilmezken, Emami'de ise hipotiroidizm gelişmesi için tiroid bezinin 2/3 hacminin hasar görmesi gerektiği belirtilmiştir. Tüm tiroid bezinin 45 Gy aldığı durumda 5 yılda RBHT gelişme riski %8 (TD 8/5) olarak, 60 Gy için TD 13/5 olarak, 70 Gy

için ise 35/5 olarak saptanmış. Ancak Emami verilerinin 1991 yılında 2 boyutlu RT döneminde normal doku korumasının kurşun bloklar kullanılarak kısıtlı şekilde yapılabildiği zamanlarda elde edilmiş veriler olduğunu bilmektedir. Bundan dolayı tiroid bezi için gelişen teknoloji ve tedavi teknikleri ile birlikte elde edilecek yeni referans değerlere ihtiyaç vardır.

Bu kapsamda, boyun bölgesi ışınlamalarında risk altındaki organ olarak öne çıkan tiroid bezi için normal doku komplikasyon olasılığını saptayabilmek adına model oluşturmayı amaçlayan çalışmalar literatürde mevcuttur. Bu modelleme için 30 Gy'ın üzerinde doz alan tiroid hacminin, tiroid total hacmi ve cinsiyet ile kombine edildiğinde daha isabetli sonuçlar verdiğini gösteren yayınlar vardır (7,18). Boomsma ve arkadaşlarının 2011 yılında baş boyun kanserli hastalarda RBHT için yapmış olduğu sistematik taramada 2449 makaleden uygun olan 5 tanesinin sonuçları karşılaştırılmış (19). Artan RT dozunun RBHT ile ilişkili olduğu belirtilse de hipotiroidizm için net bir eşik değeri saptanamamış. Hodgkin lenfomalı hastalarda yapılan bir çalışmada V30 değerinin RBHT için ön plana çıktığını görmekteyiz (20). V30 değeri tiroid hacminin  $>62.5$  olduğu hastalarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde RBHT oranlarının arttığı gösterilmiştir ( $p=0.0001$ ). Yine baş boyun kanserli hastalarda yapılan farklı çalışmalarda ortalama dozun  $>30$  Gy veya V50 dozunun  $>60$  olduğu durumlar birbirinden bağımsız şekilde RBHT için risk faktörü olarak tanımlanmıştır (21,22). Görüldüğü üzere varolan çalışmalarda ortak bir kanaate varılamamıştır. Bu çalışmalarda, seçilen referans değerlerinin farklı olması, heterojen hasta gruplarıyla çalışılması, hastaların farklı merkezlerde farklı radyasyon onkologları ile planlamalarının yapılmış olması ortak bir sonuca varılamamasının başlıca nedenleri olarak sayılabilir.

Baş-boyun kanserli vakalarda yapılmış birçok çalışmadan da anlayacağımız üzere RBHT için net bir DVH tablosu elde edilememiştir. Ayrıca bu çalışmalarda RT tekniklerinin standardize edilmemiş olması, hastaların tek bir klinisyen veya merkez tarafından tedavi edilmemiş olması ve farklı demografik özelliklere sahip hastalardan oluşan kohortlarda çalışılması, çalışmaların güvenilirliğini düşürmektedir. Bunun da ötesinde meme kanserli olgular ise gerek RT alanı gerekse RT dozu açısından baş-boyun kanserli hastalardan farklılık göstermektedir. Bu nedenle kendi içerisinde değerlendirilmesi daha uygun olacaktır.

Bu bağlamda literatüre baktığımızda Kanyılmaz ve arkadaşlarının yaptığı çalışma dikkat çekmektedir (23). Çalışmada 243 hastanın verisi retrospektif olarak toplanarak tiroid bezinin meme RT'si sırasında almış olduğu dozlar hesaplanarak DVH eğrileri oluşturulmuş ve klinik olarak hastalar RBHT açısından takip edilerek sonuçlar ortaya konulmuştur. Çalışmada veriler analiz edildiğinde sadece Dort  $>21$  Gy olması RBHT gelişmesi için anlamlı olarak saptanmıştır. Tiroid bezi hacmi veya diğer DVH değerlerinin RBHT ile ilişkisi gösterilememiştir. Bizim çalışmamızda ise Dort için eşik değeri 24 Gy olarak saptanırken V30 değerinin  $>30$  olmasının da RBHT açısından önemi vurgulanmıştır. Yine sadece meme kanserli olguları kapsayan bir başka çalışmada tiroid bezi hacminin  $<8$  cm<sup>3</sup> olması RBHT açısından anlamlı bulunmuştur (24). Ancak bu çalışmadaki hasta sayısı sadece 42'dir. Tunio ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise meme kanserli hastalarda V30 değerinin  $>50$  olması RBHT gelişmesi için anlamlı olarak raporlanmıştır (25).

## Sonuç

Sonuç olarak literatürde bu konuyla ilgili olarak ortak bir eşik değeri veya DVH tablosu hali hazırda oluşturulamamıştır. Ancak, tiroid bezinin, RT alanı komşuluğunda kaldığı SKF ışınlaması yapılması önerilen lenf nodu pozitif hastaların, RT'ye bağlı hipotiroidizm gelişmesi açısından risk altında olduğu aşikardır. RT planlamasında tiroid dokusunun konturlanarak riskli organ olarak belirlenmesi önemlidir. RT planlamasında V30 ve Dort değerlerinin göz önünde bulundurulması ve riskli grubun bu konuda takibi önerilmektedir.

## Kaynaklar

1. Tao Z, Shi A, Lu C, Song T, Zhang Z, Zhao J. Breast Cancer: Epidemiology and Etiology. Cell Biochem Biophys 2015;72:333-8.
2. Swanick CW, Smith BD. Indications for adjuvant radiation therapy in breast cancer: a review of the evidence and recommendations for clinical practice. Chin Clin Oncol 2016;5:38.
3. Willner J, Kiricuta I, Kolbl O, Bohndorf W. Supraclavicular lymph-node recurrence of breast-cancer. Oncol Rep 1994;1:1235-45.
4. Lindsay C. Brown, Robert W Mutter, Halyard MY. Benefits, risks, and safety of external beam radiation therapy for breast cancer. Int J Womens Health 2015; 7: 449-58.
5. Alterio D, Jereczek-Fossa BA, Franchi B, D'Onofrio A, Piazzi V, Rondi E. Thyroid disorders in patients treated with radiotherapy for head-and-neck cancer: a retrospective analysis of seventy-three patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;67:144-50.
6. Joensuu H, Viikari J. Thyroid function after postoperative radiation therapy in patients with breast cancer. Acta Radiol Oncol 1986;25:167-70.
7. Gillett M. Subclinical Hypothyroidism: Subclinical Thyroid Disease: Scientific Review and Guidelines for Diagnosis and Management. Clin Biochem Rev 2004; 25: 191-4.
8. Zulewski H, Müller B, Exer P, Miserez AR, Staub JJ. Estimation of tissue hypothyroidism by a new clinical score: evaluation of patients with various grades of hypothyroidism and controls. J Clin Endocrinol Metab 1997;82:771-6.
9. Vigário P, Teixeira P, Reuters V, Almeida C, Maia M, Silva M, et al. Perceived health status of women with overt and subclinical hypothyroidism. Med Princ Pract 2009;18:317-22.
10. Hall L.C., Salazar E. P., Kane S. R., Liu N. Effects of thyroid hormones on human breast cancer cell proliferation. J Steroid Biochem Mol Biol 2008;109:57-66.
11. Hancock SL, McDougall IR, Constine LS. Thyroid abnormalities after therapeutic external radiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995;30:1165-70.
12. Akgun Z, Atasoy B M, Ozen Z, Yavuz D, Gulluoglu B ve ark. V30 as a predictor for radiation-induced hypothyroidism: a dosimetric analysis in patients who received radiotherapy to the neck. Radiation Oncology 2014;9:104.
13. Bruning P, Bonfrer J, Jong-Bakker M.D, Nooyen W, Burgers M. Primary hypothyroidism in breast cancer patients with irradiated supraclavicular lymph nodes. Br J Cancer 1985;51:659-63.
14. Smith G.L., Smith B.D, Giordano S.H, Shih YC, Woodward WA, Strom EA et al. Risk of hypothyroidism in older breast cancer patients treated with radiation. Cancer 2008;112:1371-9.
15. Johansen S., Reinertsen K.V., Knutstad K., DR Olsen and SD Fosså. Dose distribution in the thyroid gland following radiation therapy of breast cancer-a retrospective study. Radiat. Oncol 2011; 6:68.
16. Marks L, Yorke E, Jackson A, Haken R, Constine L, Eisbruch A, Bentzen S, Nam J, Deasy J. The Use of Normal Tissue Complication Probability (NTCP) Models in the Clinic. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;76: 10-9.
17. Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrider JE, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991;21:109-22.
18. Cella L, Liuzzi R, Conson M, D'Avino V, Salvatore M, Pacelli R. Development of multivariate NTCP models for radiation-induced hypothyroidism: a comparative analysis. Radiat Oncol 2012; 27:7-224.
19. Boomsma MJ, Bijl HP, Langendijk JA. Radiation-induced hypothyroidism in head and neck cancer patients: a systematic review. Radiother Oncol 2011; 99:1-5.
20. Cella L, Conson M, Caterino M, De Rosa N, Liuzzi R, Picardi M, et al. Thyroid V30 predicts radiation-induced hypothyroidism in patients treated with sequential chemo-radiotherapy for Hodgkin's lymphoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;82:1802-8.
21. Fujiwara M, Kamikonya N, Odawara S, Suzuki H, Niwa Y, Takada Y, et al. The threshold of hypothyroidism after radiation therapy for head and neck cancer: a retrospective analysis of 116 cases. J Radiat Res 2015;56: 577-82.
22. Sachdev S, Refaat T, Bacchus ID, Sathiaselan V, Mittal BB. Thyroid V50 Highly Predictive of Hypothyroidism in Head-and-Neck Cancer Patients Treated With Intensity-modulated Radiotherapy (IMRT). Am J Clin Oncol 2017;40:413-7.
23. Kanyilmaz G, Aktan M, Koc M, Demir H, Demir LS. Radiation-induced hypothyroidism in patients with breast cancer: a retrospective analysis of 243 cases. Med Dosim 2017;42:190-6.
24. Kikawa Y, Kosaka Y2, Hashimoto K, Hohokabe E, Takebe S, Narukami R, et al. Prevalence of hypothyroidism among patients with breast cancer treated with radiation to the supraclavicular field: a single-centre survey. ESMO Open 2017; 27:e000161.
25. Tunio MA, A. Asiri M, Bayoumi Y, Stanciu LG, A. Johani N, A. Saeed EF. Is thyroid gland an organ at risk in breast cancer patients treated with locoregional radiotherapy? Results of a pilot study. J Cancer Res Ther 2015; 4:684-9.