

Univerzita Karlova v Praze

Lékařská fakulta v Plzni



Autoreferát dizertační práce

Poruchy funkcí štítné žlázy po radioterapii hlavy a krku
Thyroid dysfunction after radiotherapy of head and neck cancer

MUDr. Ladislav Bernát

Plzeň 2015

Univerzita Karlova v Praze

Lékařská fakulta v Plzni



Autoreferát dizertační práce

Poruchy funkcí štítné žlázy po radioterapii hlavy a krku
Thyroid dysfunction after radiotherapy of head and neck cancer

MUDr. Ladislav Bernát

Plzeň 2015

Dizertační práce byla vypracována v rámci doktorského studijního programu Stomatologie na Stomatologické klinice LF UK v Plzni.

Uchazeč: MUDr. Ladislav Bernát
Stomatologická klinika
Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Plzni
Fakultní nemocnice Plzeň

Školitel: MUDr. Daniel Hrušák, Ph.D.
Stomatologická klinika
Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Plzni
Fakultní nemocnice Plzeň

Oponenti: prof. MUDr. Jindřich Fínek, Ph.D.
Onkologická a radioterapeutická klinika
Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Plzni
Fakultní nemocnice Plzeň

Prof. MUDr. Andrej Jenča, CSc., dr. h. c.
Klinika stomatológie a maxilofaciálnej chirurgie UPJŠ LF a UN LP
Lekárska fakulta Univerzity Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach
Univerzitná nemocnica L. Pasteura Košice

Autoreferát byl rozeslán dne:

Obhajoba dizertační práce před komisí pro obhajobu disertačních prací studijního programu Stomatologie se koná dne:

Místo obhajoby:

S dizertační prací je možno se seznámit na děkanátu Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Plzni, Husova 3, Plzeň.

Doc. MUDr. Antonín Zicha, CSc.
Předseda komise pro obhajobu dizertačních prací studijního programu Stomatologie
Stomatologická klinika
Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Plzni

Obsah

Souhrn	2
Summary	3
Úvod	4
Cíl práce	5
Materiál a metodika.....	6
Materiál	6
Metodika.....	7
Statistické zpracování.....	7
Výsledky.....	8
Diskuze.....	14
Závěr.....	17
Použitá literatura	18

Souhrn

Cíle: Radioterapie je při terapii zhoubných nádorů hlavy a krku hojně využívanou léčebnou modalitou z důvodu poměrně vysoké radiosenzitivity těchto malignit. Zlepšuje léčebné výsledky a umožňuje zachování funkcí a kontinuity tkání. V minulosti byla však prokázána celá řada nežádoucích účinků radioterapie. Protože v ozařovaném poli je velmi často zahrnuta i štítná žláza, jedním z důsledků může být hypothyreóza. Navzdory tomu jsou poruchy funkcí štítné žlázy zřídka uvažovanou komplikací radioterapie. Cílem této retrospektivní studie bylo zjistit četnost thyreopatií (zejména hypofunkce) u pacientů po radioterapii, porovnat hladiny hormonů štítné žlázy u těchto pacientů s hladinami hormonů pacientů z kontrolní skupiny a pokusit se odhadnout vývoj hypothyreózy v čase.

Materiál a metodika: Měřením hladin thyreostimulačního hormonu (TSH), volného thyroxinu (FT4) a volného trijodthyroninu (FT3) byly stanoveny thyreoidální funkce u 43 pacientů s nethyreoidálními karcinomy oblasti hlavy a krku léčených radioterapií, eventuálně v kombinaci s jinou léčebnou modalitou. Tato data byla porovnána s hladinou hormonů u 40 kontrolních pacientů léčených pouze chirurgicky.

Výsledky: Ve středním čase sledování 34 měsíců po radioterapii byla hypothyreóza diagnostikována u 35 % ozářených pacientů. Při srovnání s kontrolní skupinou byly nalezeny signifikantní rozdíly v hladinách TSH a FT4, rozdíly v hladinách FT3 nebyly statisticky významné. Byla zjištěna korelace mezi hladinami hormonů a časem sledování.

Závěr: Výsledky prokazují, že hypothyreóza je častým pozdním nežádoucím účinkem radioterapie v oblasti hlavy a krku. Doživotní monitorace funkcí štítné žlázy se jeví jako plně indikovaná u všech pacientů, u kterých byla radiační terapie součástí léčebného protokolu.

Summary

Objectives: Radiation therapy is often applied to patients with head and neck cancer because of a high sensitivity to these cancers. It improves treatment outcomes and permits the preservation of functions and physical form. However, it has been shown that various complications can result from radiation therapy. Hypothyroidism can be one of them as the thyroid gland is frequently included in radiation fields. In spite of that, thyroid hypofunction is not commonly considered a complication of radiotherapy for head and neck cancer. The purpose of this retrospective study was to determine the frequency of thyroid dysfunction in patients after radiotherapy, to compare thyroid hormone levels in irradiated patients with control group and to predict development of thyroid hypofunction in time.

Material and method: Thyroid function was measured by means of thyroid stimulating hormone (TSH), free thyroxine (FT4) and free triiodothyronine (FT3) in 43 patients who had nonthyroid head-neck carcinomas treated by radiotherapy or radiotherapy in combination with other treatment modalities. These data were compared with hormone levels of 40 control group patients treated solely by surgery.

Results: In median follow-up period 34 months after radiation, hypothyroidism was found in 35% of irradiated patients. In comparison with control group there were significant differences between TSH and FT4 levels, difference between FT3 levels was insignificant. A correlation between hormone levels and follow-up was detected.

Conclusion: Our results indicate that hypothyroidism is a frequent late side effect of radiotherapy to head and neck. Lifelong monitoring of thyroid function appears to be justified when radiotherapy is a part of treatment protocol.

Úvod

Zhoubné nádory hlavy a krku jsou celosvětově šestým nejčastějším maligním onemocněním [44]. Radioterapie je léčebná modalita s kurativním potenciálem, využívá se buď samostatně nebo v kombinaci s chirurgickou léčbou a/nebo chemoterapií. V závislosti na lokalizaci primárního tumoru a krčních metastáz je často do ozařovaného pole zahrnuta i štítná žláza nebo její část [22]. Navzdory tomu, že jsou buňky štítné žlázy u dospělého jedince relativně radiorezistentní díky nízkému proliferativnímu indexu [26], hypofunkce štítné žlázy je přes 50 let známou komplikací radiační léčby nádorů hlavy a krku [21]. V literatuře se udává široké rozmezí incidence hypofunkce po radioterapii jako samostatné léčebné modalitě 3-47 % [2, 7, 25, 31, 33, 36, 42, 48, 50, 51, 52, 54, 55, 57]. Kombinace radioterapie s resekčním výkonem na krku zahrnujícím laryngektomii s hemithyreoidektomií značně zvyšuje riziko vzniku hypothyreózy [17, 25, 33, 38, 43, 45, 47, 48, 50, 51, 52, 54, 55]. Naproti tomu zahrnutí chemoterapie do léčebného protokolu pravděpodobně nemá na vznik hypothyreózy zásadní vliv [2, 25, 33, 36, 45, 48, 50, 52, 55].

Cíl práce

Cílem této retrospektivní studie bylo:

1. Zjistit četnost hypothyreózy v souboru pacientů, u kterých byla radioterapie součástí léčebného protokolu;
2. Porovnat hladiny hormonů štítné žlázy u těchto pacientů s hladinami hormonů v kontrolní skupině pacientů, kteří byli léčeni pouze chirurgicky;
3. Pokusit se odhadnout vývoj hypothyreózy v čase.

Materiál a metodika

Materiál

Z celkového počtu 83 pacientů s nethyroidním maligním nádorem hlavy a krku byly vytvořeny 2 skupiny – skupiny RT a K. Skupina RT čítala 43 pacientů v pokročilých stádiích (stádia III a IV) nebo s recidivou onemocnění, kteří byli léčeni radioterapií buď samostatně, nebo v kombinaci s chirurgickým výkonem. U 5 pacientů z RT skupiny byla součástí léčebného protokolu chemoterapie (u 3 neoadjuvantně, u 2 konkomitantně). Skupina K (kontrolní) obsahovala 40 pacientů v méně pokročilých stádiích, kteří byli léčeni pouze chirurgicky. Histologicky se u všech pacientů jednalo o dlaždicobuněčný nebo nediferencovaný karcinom. Lokalizace primárního tumoru jsou uvedeny v tabulce 1.

Tabulka 1. Přehled lokalizací primárního tumoru v obou skupinách pacientů.

Lokalizace primárního tumoru	Skupina RT <i>n</i> = 43	Skupina K <i>n</i> = 40
Ret (pokročilá stádia)	2	8
Kůže (pokročilá stádia)	1	-
Sliznice tváře	-	4
Dolní alveolární výběžek	5	11
Horní alveolární výběžek	4	9
Tvrdé patro	1	5
Měkké patro	2	-
Maxilární sinus	5	-
Přední 2/3 jazyka	10	3
Zadní 1/3 jazyka	5	-
Spodina dutiny ústní	8	-
Celkem	43	40

Průměrný věk v RT skupině byl 64,37 roku se směrodatnou odchylkou 11,82; 23 pacientů bylo mužského pohlaví a 20 ženského. Průměrný věk v kontrolní skupině byl 65,9 se směrodatnou odchylkou 11,35; mužů bylo 24 a žen 16. Všichni probandi byli jedinci bílé rasy.

Průměrná celková dávka radiace byla 65,7 Gy (od 54 Gy do 78 Gy). Zdrojem záření byl lineární urychlovač nebo kobaltový zářič. Ve všech případech bylo zvoleno konvenční schéma frakcionace o denní dávce 2 Gy aplikované 5krát v týdnu na oblast primárního tumoru a regiolymfatický systém krku.

Případná chirurgická léčba spočívala v resekci primárního tumoru s adekvátní radikalitou doplněné o krční disekci, pokud byla indikována. Rozsah eventuální krční disekce se řídil stagingem onemocnění, ve vztahu ke štítné žláze se vždy jednalo o šetřící výkon.

Metodika

Funkce štítné žlázy byly zhodnoceny prostřednictvím hladin thyreostimulačního hormonu (TSH), volného thyroxinu (FT4) a volného trijodthyroninu (FT3). Střední doba pozorování počítaná od posledního dne radioterapie byla 34 měsíců. Podle doby pozorování (follow-up) byli pacienti rozděleni na dvě podskupiny – follow-up do 60 měsíců od radioterapie (0-60) a follow-up nad 60 měsíců od radioterapie (60+).

Hladina hormonu TSH se stanovovala sendvičovou radioimunoanalytickou metodou (IRMA), hladiny FT3 a FT4 kompetitivní metodou (RIA). Referenční hodnoty v laboratoři FN Plzeň byly následující: TSH 0,3-4 mIU/l, FT4 11,5-23,0 pmol/l, FT3 2,5-5,8 pmol/l. Podle výsledků byli pacienti kategorizováni jako euthyreoidní (normální hodnota TSH, normální hodnoty FT4 a FT3), se subklinickou hypothyreózou (zvýšená hodnota TSH, normální hodnota FT4 a FT3) a s klinickou hypothyreózou (zvýšená hodnota TSH a snížená hodnoty FT4 a/nebo FT3). Mimořádná pozornost byla zaměřena na ty pacienty, kteří měli normální hodnotu TSH a sníženou FT3 (tzv. syndrom nízkého T3; euthyroid sick syndrome). Žádný z probandů neměl v anamnéze poruchu štítné žlázy v minulosti.

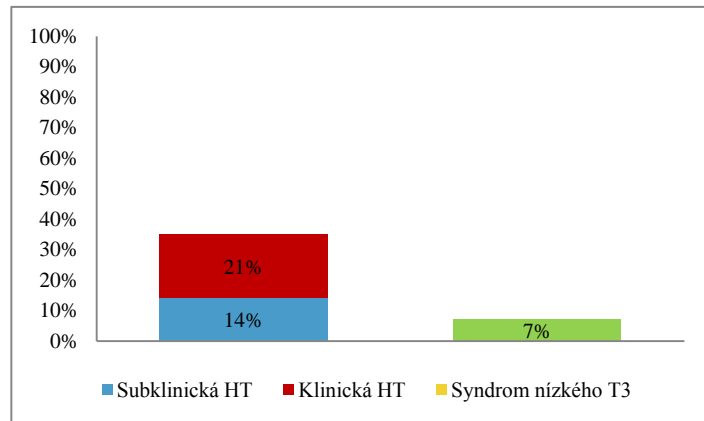
Statistické zpracování

Naměřená data byla analyzována pomocí programů Microsoft Excel 12.0 a Statistica 9.0. Metodami deskriptivní statistiky byly vypočteny aritmetický průměr, medián, směrodatná odchylka, minimální a maximální neodlehle hodnoty. Jelikož Kolmogorovův-Smirnovův test prokázal, že ne všechny výběry pocházejí z normálního rozdělení, k testování hypotéz byl zvolen Mann-Whitney U-test. Test normality i Mann-Whitney U-test byly vypočítány pro oboustrannou alternativu. Ke zhodnocení vztahu mezi hladinami hormonů a dobou pozorování (follow-up) byly porovnány lineární a exponenciální modely regresní analýzy. Statistická signifikance regresních modelů byla ověřena modifikovaným ANOVA testem. Hladina významnosti všech testů byla určena hodnotou $\alpha = 0,05$.

Výsledky byly zpracovány formou tabulek a grafů. Čestnost poruch štítné žlázy po radioterapii je znázorněna pomocí sloupcového grafu, porovnávání hladin hormonů mezi skupinami pomocí krabicových diagramů, které vyjadřují medián, dolní a horní kvartil a minimální a maximální neodlehle hodnoty na chybových úsečkách. Regresní analýza je graficky modelována exponenciálními spojnicemi trendu.

Výsledky

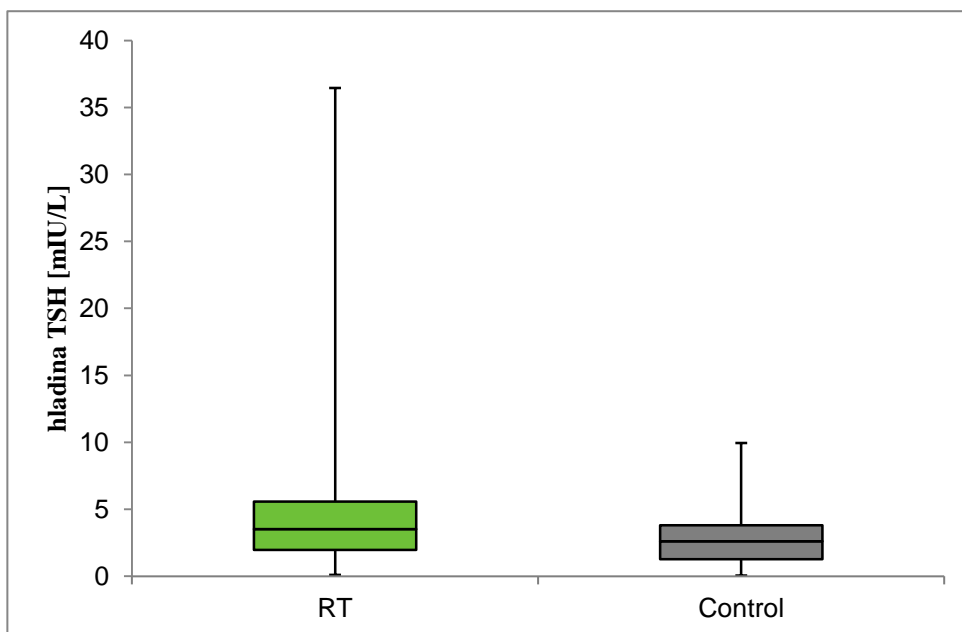
Hypofunkce štítné žlázy byla naměřena u 15 pacientů z RT skupiny (35 %). Z toho 6 pacientů mělo subklinickou hypothyreózu (40 %) a 9 klinickou hypothyreózu (60 %). 3 pacienti z RT skupiny měly sníženou hladinu FT3 při normální hladině TSH (syndrom nízkého T3). Percentuální zastoupení poruch štítné žlázy v RT skupině znázorňuje sloupcový diagram (obr. 1).



Obrázek 1. Sloupcový graf znázorňuje percentuální zastoupení poruch štítné žlázy ve skupině RT.

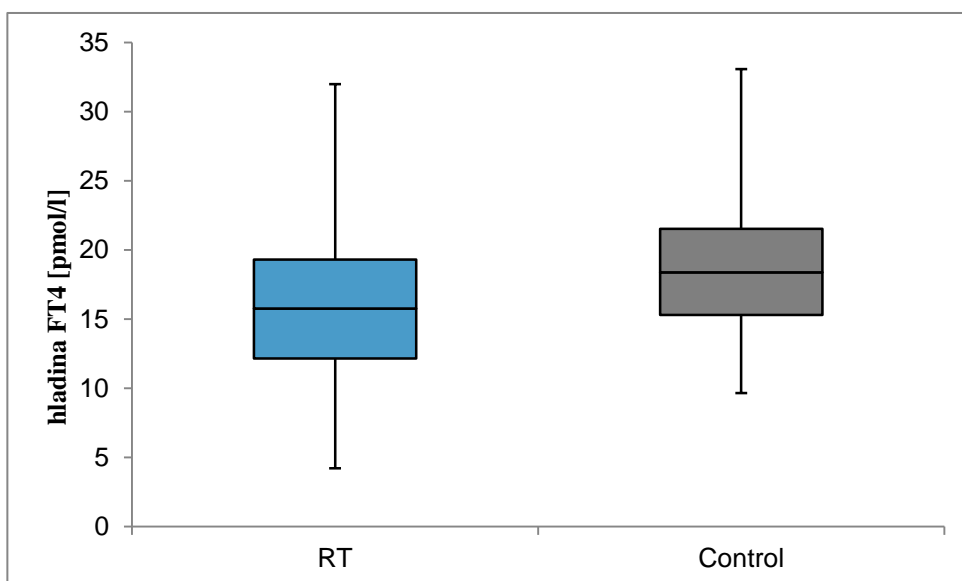
V kontrolní skupině mělo sníženou funkci štítné žlázy 6 pacientů (15 %) pacientů, 2 z nich spadali do kategorie subklinické hypothyreózy a 4 měli klinickou hypothyreózu. Žádný z probandů v kontrolní skupině netrpěl syndromem nízkého T3.

Ve stanovovaných hladinách jednotlivých hormonů nebyly nalezeny signifikantní rozdíly mezi pohlavími. I podle věku byl soubor genderově homogenní. Hladiny hormonů TSH byly ve skupině RT signifikantně odlišné od hladin hormonů ve skupině K. Totéž platilo i pro hladiny hormonů FT4. Mezi hladinami hormonů FT3 nebyly při porovnání skupin RT a K nalezeny signifikantní rozdíly (obr. 2, 3, 4).



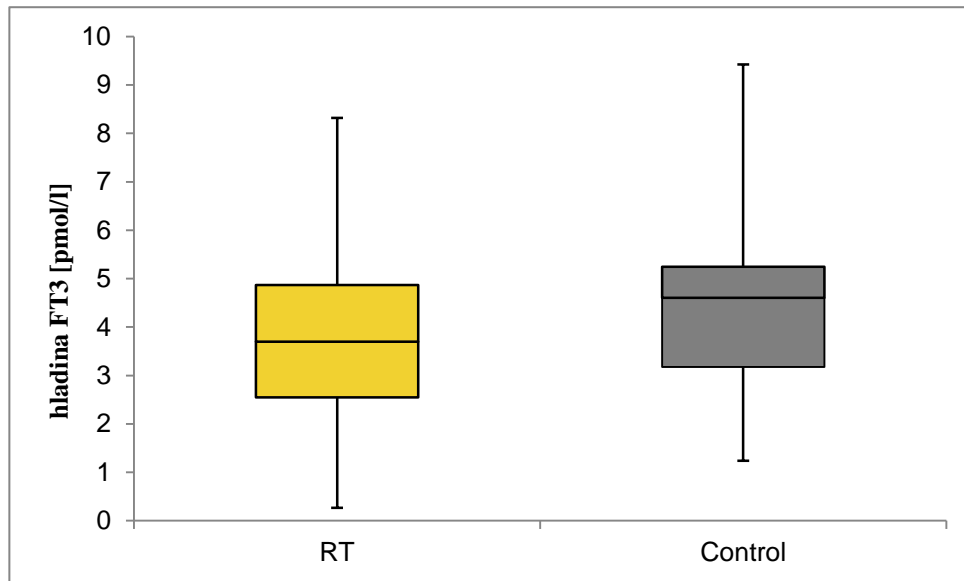
Obrázek 2. Srovnání hladin hormonu TSH mezi skupinou RT a skupinou K. Uvnitř krabicových grafů je zobrazen medián, dolní a horní ohraničení diagramu představují 1. a 3. kvartil, chybové úsečky představují minimální a maximální neodlehle hodnoty.

Rozdíl v hladinách hormonu TSH mezi skupinami RT a K byl statisticky signifikantní na hladině významnosti $\alpha = 0,05$.



Obrázek 3. Srovnání hladin hormonu FT4 mezi skupinou RT a skupinou K. Uvnitř krabicových grafů je zobrazen medián, dolní a horní ohraničení diagramu představují 1. a 3. kvartil, chybové úsečky představují minimální a maximální neodlehle hodnoty.

Rozdíl v hladinách hormonu FT4 mezi skupinami RT a K byl statisticky signifikantní na hladině významnosti $\alpha = 0,05$.



Obrázek 4. Srovnání hladin hormonu FT3 mezi skupinou RT a skupinou K. Uvnitř krabicových grafů je zobrazen medián, dolní a horní ohraničení diagramu představují 1. a 3. kvartil, chybové úsečky představují minimální a maximální neodlehle hodnoty.

Rozdíl v hladinách hormonu FT3 mezi skupinami RT a K nebyl statisticky signifikantní na hladině významnosti $\alpha = 0,05$.

Pokud jsme rozdělili skupinu RT podle času od radioterapie (doba pozorování; follow-up) na dvě podskupiny, v podskupině 0-60, kde byla doba pozorování do 60 měsíců od radioterapie, nebyly v porovnání se skupinou K nalezeny statisticky významné rozdíly v hladinách žádného ze stanovovaných hormonů. Naopak při porovnávání podskupiny, kde byla doba pozorování více než 60 měsíců (skupina 60+) s kontrolní skupinou byly signifikantní rozdíly v hladinách všech hormonů a zároveň byly p-hodnoty nižší, než když se porovnávala celá skupina RT vcelku. Věk pacientů se nelišil v žádné z porovnávaných skupin a podskupin. Srovnání jednotlivých skupin a podskupin je uvedeno v přehledné tabulce (tab. 2).

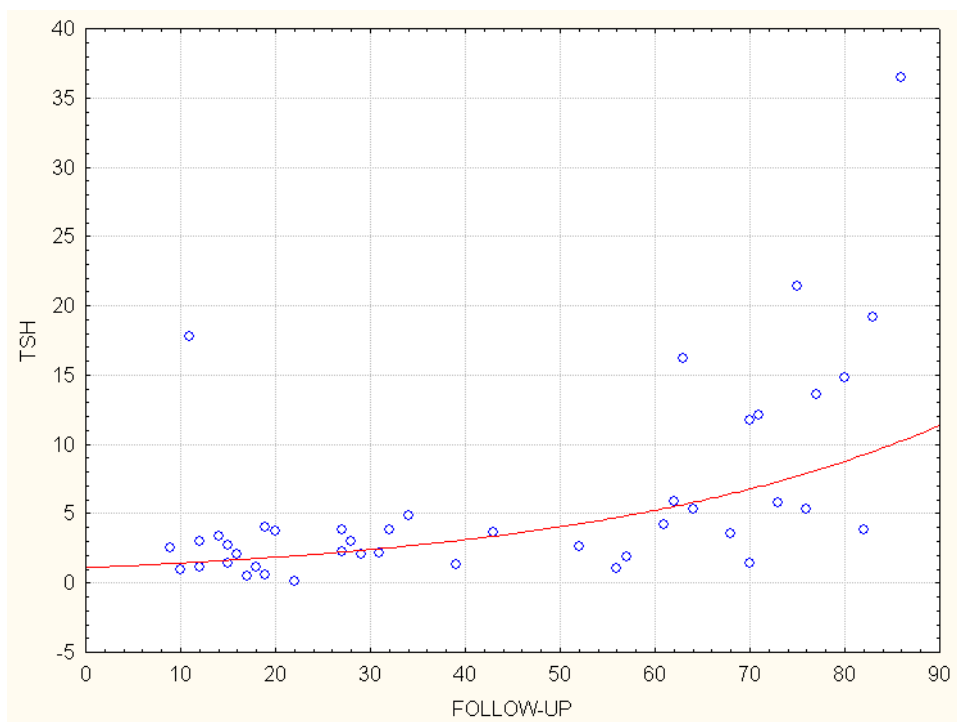
Tabulka 2. Srovnání hladin hormonů TSH, FT4 a FT3 a věku v jednotlivých skupinách a podskupinách.

M vs. Ž	M (n = 47)		F (n = 36)		Mann-Whitney U-test		
	Mean	SD	Mean	SD	U	Z	p
TSH [mIU/l]	4,50	6,26	4,31	4,82	805,0	-0,377	0,706
FT4 [pmol/l]	16,70	5,00	17,73	5,90	745,0	-0,928	0,353
FT3 [pmol/l]	4,02	1,53	4,18	1,91	785,0	-0,561	0,575
VĚK [roky]	65,23	10,83	64,94	12,59	830,5	0,142	0,887
RT vs. K	RT (n = 43)		K (n = 40)		Mann-Whitney U-test		
	Mean	SD	Mean	SD	U	Z	p
TSH [mIU/l]	6,01	7,27	2,71	2,09	625,0	2,142	0,032*
FT4 [pmol/l]	16,03	5,68	18,35	4,86	641,0	-1,996	0,046*
FT3 [pmol/l]	3,75	1,73	4,45	1,61	662,0	-1,804	0,071
VĚK [roky]	64,37	11,82	65,90	11,35	814,0	-0,419	0,675
RT 0-60 vs. K	RT 0-60 (n = 27)		K (n = 40)		Mann-Whitney U-test		
	Mean	SD	Mean	SD	U	Z	p
TSH [mIU/l]	2,87	3,23	2,71	2,09	524,0	-0,205	0,838
FT4 [pmol/l]	18,50	4,75	18,35	4,86	537,0	0,038	0,969
FT3 [pmol/l]	4,43	1,56	4,45	1,61	537,0	-0,038	0,969
VĚK [roky]	64,37	11,61	65,90	11,35	502,0	-0,486	0,627
RT 60+ vs. K	RT 60+ (n = 16)		K (n = 40)		Mann-Whitney U-test		
	Mean	SD	Mean	SD	U	Z	p
TSH [mIU/l]	11,30	9,08	2,71	2,09	69,0	4,552	0,000***
FT4 [pmol/l]	11,87	4,67	18,35	4,86	98,0	-4,026	0,000***
FT3 [pmol/l]	2,60	1,36	4,45	1,61	125,0	-3,537	0,000***
VĚK [roky]	64,38	12,55	65,90	11,35	312,0	-0,145	0,885
RT 0-60 vs. RT 60+	RT 0-60 (n = 27)		RT 60+ (n = 16)		Mann-Whitney U-test		
	Mean	SD	Mean	SD	U	Z	p
TSH [mIU/l]	2,87	3,23	11,30	9,08	41,5	4,384	0,000***
FT4 [pmol/l]	18,50	4,75	11,87	4,67	53,5	-4,083	0,000***
FT3 [pmol/l]	4,43	1,56	2,60	1,36	79,0	-3,442	0,001**
VĚK [roky]	64,37	11,61	64,38	12,55	213,0	-0,075	0,940

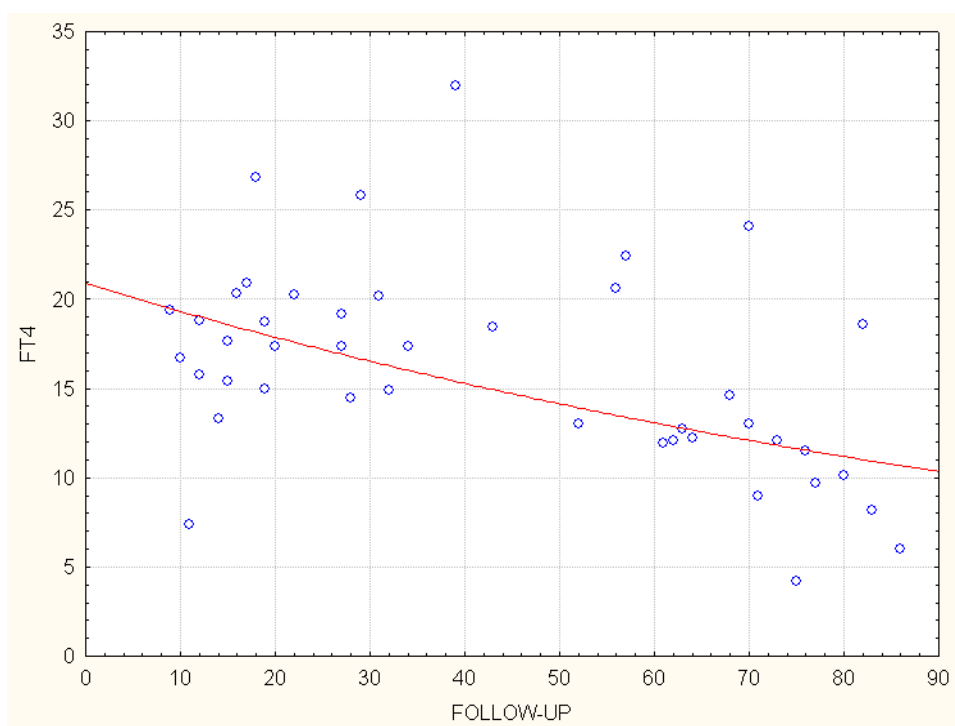
Vysvětlivky: TSH = thyreostimulační hormon; FT4 = volný thyroxin; FT3 = volný trijodthyronin; M = muži; Ž = ženy; RT = skupina po radioterapii; K = kontrolní skupina; RT 0-60 = podskupina s dobou pozorování 0-60 měsíců po radioterapii, RT 60+ = podskupina s dobou pozorování delší než 60 měsíců po radioterapii; Mean = průměrná hodnota; SD = směrodatná odchylka; U = testová statistika; Z = Z skóre; p = p-hodnota.

p*; p**; p*** – test je statisticky signifikantní na hladinách významnosti menších než 0,05; 0,01; 0,001.

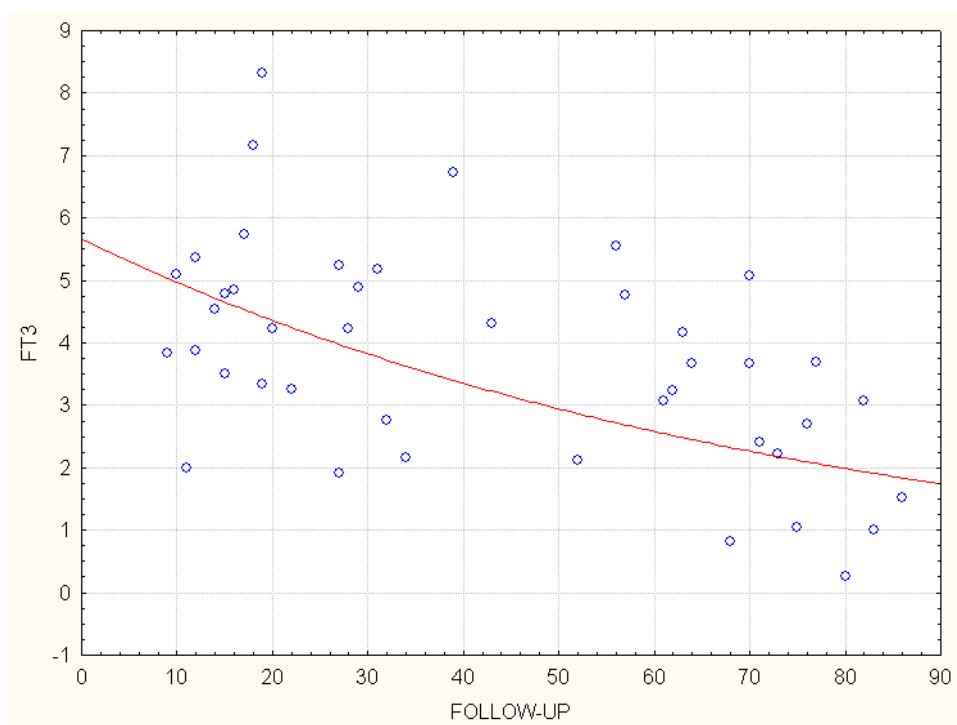
Lineární i exponenciální modely regresní analýzy odhalily slabou pozitivní korelaci mezi hladinou hormonu TSH a dobou pozorování (follow-up) a slabou negativní korelaci mezi hladinami hormonů FT4 a FT3 a dobou pozorování. Exponenciální model byl spolehlivější z důvodů vyšších korelačních koeficientů a p-hodnot (obr. 5, 6, 7).



Obrázek 5. Exponenciální regresní model závislosti hladiny hormonu TSH na době pozorování (follow-up).
 $y = 1,114 * \exp(0,026 * x)$; $r = 0,59$; $p = 0,000***$



Obrázek 6. Exponenciální regresní model závislosti hladiny hormonu FT4 na době pozorování (follow-up).
 $y = 20,893 * \exp(-0,008 * x)$; $r = -0,506$; $p = 0,001**$



**Obrázek 7. Exponenciální regresní model závislosti hladiny hormonu FT3 na době pozorování (follow-up).
 $y = 5.661 * \exp(-0.013 * x)$; $r = -0.529$; $p = 0.000***$**

Diskuze

Celková incidence hypothyreózy po radioterapii hlavy a krku 35 % zjištěná v naší studii spadá do širokého rozmezí 3-47 % udávaného v nejrůznějších literárních pramenech [2, 7, 25, 31, 33, 36, 42, 48, 50, 51, 52, 54, 55, 57]. Tento značný rozptyl může být způsoben mnohými faktory, například heterogenitou v radiačních technikách, celkovou radiační dávkou, různými objemy ozářené tkáně nebo různě dlouhou dobou pozorování po radioterapii. Námí naměřená častější klinická hypothyreóza je ve shodě se studií Turnerové a kol. [52], avšak v kontradikci k jiným studiím, které uvádějí častější výskyt subklinické hypothyreózy [33, 45, 51]. V kontrolní skupině bylo hypothyreózou postiženo 15 % pacientů. Podobná incidence je podle některých prací běžná i pro normální starší populaci [10, 35].

Zdá se být logické, že pacienti, u nichž byla součástí chirurgického výkonu také parciální hemithyroidektomie, mají větší riziko vzniku hypofunkce štítné žlázy [17, 25, 33, 38, 43, 45, 47, 48, 50, 51, 52, 54, 55]. Proto byli takoví pacienti z naší studie vyřazeni. Zároveň někteří autoři tvrdí, že při samostatné radiační terapii bez využití ostatních modalit je hypothyreóza velmi vzácnou nebo dokonce neexistující komplikací [17, 39, 47]. Samotný fakt, že všechny provedené chirurgické výkony u pacientů v naší studii byly vzhledem ke štítné žláze šetřící, tuto hypotézu vyvrací. Navíc jsme zjistili signifikantní rozdíly v hladinách hormonů TSH a FT4 mezi skupinou ozářených pacientů (RT skupina) a skupinou pacientů léčených pouze chirurgicky (kontrolní skupina K). K obdobným závěrům došli Chougule a Kochar [13], kteří srovnávali hladiny hormonů u pacientů po radioterapii a zdravou populaci. V jejich studii byly plazmatické hladiny T4 a T3 6 měsíců o radioterapii signifikantně sníženy, hladiny TSH se však v obou skupinách nelišily.

Turnerová a kol. [52] odhaduje, že až u 40 % ozářených se do 5 let může vyvinout hypofunkce. Podle Tella a kol. [51] je 3 roky po ozáření riziko vzniku klinické hypothyreózy 15 % a riziko vzniku subklinické hypothyreózy téměř 40 %. Mercado a kol. [36] Kaplan-Meierovou metodou zjistili, že incidence 5 let a 8 let po radioterapii je 48 %, respektive 67 %, přičemž medián vzniku hypothyreózy byl 1,4 roku. Průměrná doba detekce hypofunkce po ukončení radioterapie byla dle Alkana a kol. [5] 6 měsíců. Koc a Capoglu [30] vypočítali medián vývoje klinické hypothyreózy 15 měsíců a medián vývoje subklinické hypothyreózy 3 měsíce. Na rozdíl od Turnerové a kol. [52] a Alteriové a kol. [6] jsme prokázali korelaci mezi stupněm hypothyreózy a dobou od ozáření. Naše výsledky naznačují, že hypofunkce štítné žlázy je spíše pozdním nežádoucím účinkem po radioterapii hlavy a krku. Vysokému riziku jejího vzniku podléhají zejména pacienti 5 a více let po ukončení radiační léčby. Čím delší byla doba pozorování, tím rozvinutější byla porucha. S přibývajícím časem tedy můžeme očekávat vyšší pravděpodobnost vzniku hypothyreózy a zároveň tedy může subklinická hypothyreóza progredovat do klinicky manifestní formy. Nicméně přesnou dynamiku rozvoje hypothyroidismu náš experiment neobjasňuje, neboť jsme prováděli pouze jediný test v přesně definovaném čase od radiace. Z regresních modelů můžeme pouze odhadovat obecný vzorec vzniku a vývoje poruchy. Přiznáváme také, že někteří pacienti mohli mít poruchu funkce štítné žlázy již před zahájením terapie. Jelikož se jednalo o retrospektivní studii, testy před zahájením terapie nebyly k dispozici, vycházeli jsme pouze z anamnestických údajů. Současně je rovněž možný fenomén spontánního zotavení z přechodného zvýšení hladiny TSH, jak jej popsali někteří výzkumníci [24, 27]. K určení přesné dynamiky procesu budou nepochybně nutné další studie s průběžným monitorováním hladin hormonů.

Z dalších v literatuře citovaných faktorů přispívajících ke vzniku hypothyreózy je na místě zmínit celkovou dávku radiace, zahrnutí chemoterapie do protokolu léčby, věk a pohlaví pacientů, lokalizaci primárního tumoru, staging nebo grading. Mnoho prací se snažilo nalézt vztah mezi dávkou záření a incidencí hypothyreózy, ale výsledky jsou kontroverzní. Například August a kol. [7] korelaci zjistili, zatímco Tell a kol. [51] a Alteriová a kol. [6] nikoliv. Křivky závislosti vzniku

hypothyreózy na dávce navržené různými autory jsou nehomogenních tvarů [15, 27, 55]. Navzdory úsilí se dosud nepodařilo definovat ani přesnou toleranční dávku [16, 20, 29]. U dětských pacientů se jako výhodný z hlediska prevence hypothyreózy ukázal hyperfrakcionační režim radioterapie [46]. V naší retrospektivní studii nebyly u jednotlivých pacientů významné odchylky v celkových dávkách radiace a frakcionační schéma bylo vždy konvenční. Vztah mezi dávkou radiace a vznikem hypothyreózy jsme tak určit nemohli.

V roce 1980 byl poprvé zmíněn potenciální toxický vliv L-asparaginázy na štítnou žlázu [8]. V současné době se pro funkce štítné žlázy samostatná chemoterapie nepovažuje za nezávislý rizikový faktor. Efekt jejího přidání k radioterapii je však nejasný. Existuje všeobecně přijímaný koncept chemicky indukované radiosenzitizace, ale zda chemoterapie podaná v kombinaci skutečně negativně ovlivňuje thyroideální funkce, není dosud známo. Posner a kol. [45] se touto problematikou zabývali a nezjistili, že by přidání chemoterapie zvyšovalo incidenci hypothyreózy. Ke stejným závěrům došli v jiných studiích [36, 48, 55]. Obdobně Aich a kol. nepovažují efekt neadjuvantní a konkomitantní chemoterapie za signifikantní. Jistou výjimku tvoří studie Hancocka a kol. [27], kde při léčbě maligních lymfomů byla chemoterapie pro vznik hypothyreózy významným rizikovým faktorem. Z pouhých 5 pacientů v našem souboru, u kterých byla součástí léčby i chemoterapie, nelze učinit závěr.

Většina výsledků napovídá tomu, že věk pacientů nehraje při vzniku hypothyreózy roli [2, 6, 25, 36, 37, 45], což se potvrdilo i nám. Pouze Tell a kol. [51] tvrdí, že s vyšším věkem roste pravděpodobnost subklinické hypothyreózy, avšak ne klinické. Rizikovým faktorem je podle Alteriové a kol. [6] ženské pohlaví, naopak Aich a kol. [2], stejně jako my, genderové rozdíly u osob s postradiačním hypothyroidismem nenašli.

Vliv dalších faktorů, jako lokalizace primárního tumoru, stádia onemocnění, histopatologického gradingu, není detailně prozkoumán. Zatímco jedni autoři prohlašují, že vznik hypothyreózy není podmíněn lokalizací primárního nádoru ani stagingem [2, 36, 37], jiní odhalili nižší incidenci hypofunkce žlázy u T1 nebo N3 stádií a u nádorů primárně lokalizovaných v dutině ústní [14]. Zajímavostí je, že u všech 3 našich pacientů se syndromem nízkého T3, nastala později recidiva onemocnění. Syndrom nízkého T3 je považován za indikátor prognózy například u nemalobuněčného karcinomu plic [12] a obdobně by tomu mohlo být i u karcinomů hlavy a krku. V minulosti bylo též pozorováno, že radiační terapie více ovlivňuje funkce štítné žlázy u pacientů s málo diferencovanými karcinomy [13]. Náš soubor nebyl podle jednotlivých stupňů diference testován.

Současně akceptovaný pohled na to, jakým způsobem hypothyroidismus po radioterapii vzniká, je založen na imunologicky zprostředkované reakci, která byla poprvé navržena v roce 1967 [19]. Četné pozitivní testy na antithyroidální protilátky u ozářených tuto teorii podporují [1, 16, 34, 48]. Histologické vyšetření štítné žlázy odhaluje poškození folikulárních buněk a poruchu vaskularizace již při dávkách 2,25 Gy [52]. Poněvadž jsou buňky štítné žlázy u dospělých jedinců díky nízkému obratu a vyššímu stupni diference relativně radiorezistentní, bylo navrženo, že mohou podléhat radiací indukované apoptóze, k níž mají různí pacienti individuální pohotovost [51].

Typické příznaky hypothyreózy, například deprese, letargie, kožní změny, zácpa atd., mohou být snadno přehlíženy, protože jsou často maskovány základním onemocněním a věkem nemocných. Z tohoto důvodu se doporučuje rutinní průběžný monitoring thyroideálních funkcí [3, 33, 52]. Testování by mělo probíhat každých 6 měsíců doživotně [23, 36, 48, 53, 54]. Časným podchycením hypothyreózy a její adekvátní léčbou lze předcházet komplikacím, které mohou být méně závažné (např. komplikované hojení ran, ovlivnění metabolismu léčiv), ale také velmi závažné až fatální (např. srdeční selhání, vznik thyroideální malignity při dlouhodobé stimulaci TSH hormonem) [4, 32, 40, 43, 49, 56, 57]. Zlepšíme tím kvalitu života nemocných a přispějeme k lepšímu fyzickému a psychickému komfortu přežívajících. Není pochyb o tom, že při

diagnostikování klinické hypothyreózy by měla být ihned nasazena substituční terapie levotyroxinem. O přístupu k pacientům se subklinickou hypothyreózou se neustále diskutuje. V minulosti se vytvořily dva názorové protiproudy, kdy první doporučoval zahájit terapii pouze v případech klinické hypothyreózy [51], zatímco druhý už při subklinických stavech z důvodu zabránění progresu do klinického onemocnění [18, 28, 33]. Vyskytly se i pokusy preventivně zabránit vzniku hypothyreózy podáváním tyroxinu během radioterapie nebo bezprostředně po ní [11, 41]. Jiné práce profylaktický efekt thyroxinu během radioterapie neprokázaly [9].

Závěr

U sledovaných pacientů s karcinomem hlavy a krku, kteří byli léčeni radioterapií buď samostatně, nebo v kombinaci s jinými modalitami, byl zjištěn poměrně vysoký výskyt hypofunkce štítné žlázy 35 %. Srovnání s kontrolní skupinou ukázalo, že radioterapie je významný prediktivní faktor pro vznik hypothyreózy. Byla zaznamenána korelace mezi stupněm poruchy štítné žlázy a dobou od ukončení radiační léčby. Hypothyroidismus se tak jeví spíše jako pozdní nežádoucí účinek radioterapie. Indikátorem prognózy pacientů s karcinomem hlavy a krku by mohla být hladina hormonu T3.

Vzhledem k frekvenci výskytu a potenciální morbiditě hypothyreózy doporučujeme u pacientů s karcinomem hlavy a krku léčených radioterapií doživotní sledování funkcí štítné žlázy. K definování přesného algoritmu diagnostiky a terapie hypothyreózy u ozářených pacientů budou zapotřebí další randomizované prospektivní studie. V popředí zájmu však i nadále zůstává zdokonalení principů radiační ochrany.

Použitá literatura

1. Adler RA, Corrigan DF, Wartofsky L: Hypothyroidism after X irradiation to the neck: three case reports and a brief review of the literature. *Johns Hopkins Med J* 138: 180–184, 1976
2. Aich RK, Deb AR, Pal S, Naha BL, Ray A. Iatrogenic hypothyroidism: A consequence of external beam radiotherapy to the head & neck malignancies. *J Cancer Res Ther* 1: 142–146, 2005
3. Aimoni C, Scanelli G, D'agostino L, Pastore A: Thyroid function studies in patients with cancer of the larynx: preliminary evaluation. *Otolaryngol Head Neck Surg* 129: 733–738, 2003
4. Alexander MV, Zajtchuck JT, Henderson RL: Hypothyroidism and wound healing: occurrence after head and neck radiation and surgery. *Arch Otolaryngol* 108: 289–291, 1982
5. Alkan S, Baylancicek S, Ciftçic M, Sozen E, Dadaş B: Thyroid dysfunction after combined therapy for laryngeal cancer: a prospective study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 139: 787–791, 2008
6. Alterio D, Jereczek-Fossa BA, Franchi B, D'Onofrio A, Piazzini V, Rondi E, Ciocca M, Gibelli B, Grosso E, Tradati N, Mariani L, Boboc GI, Orecchia R: 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* 67: 144–150, 2007
7. August M, Wang J, Plante D, Wang CC: Complications associated with therapeutic neck radiation. *J Oral Maxillofac Surg* 54: 1409–1415, 1996
8. Bajorunas DR: Disorders of endocrine function following cancer therapies. *Clin Endocrinol Metab* 9: 405–430, 1980
9. Bantle JP, Lee CK, Levitt SH: Thyroxine administration during radiation therapy to the neck does not prevent subsequent thyroid dysfunction. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 11: 1999–2002, 1985
10. Bemben DA, Winn P, Hamm RM, Morgan L, Davis A, Barton E: Thyroid disease in the elderly. Part 1. Prevalence of undiagnosed hypothyroidism. *J Fam Pract* 38: 577–582, 1994
11. Breda M, Martino F, Pastore G, Troncone L, Wuttge A: Observations of the thyroid function after treatment of the laryngeal carcinoma with 60Co. *Strahlentherapie* 158: 480–483, 1982
12. Cengiz SE, Cetinkaya E, Altin S, Gunluoglu Z, Demir A, Gunluoglu G, Epozturk K: Nutritional and prognostic significance of sick euthyroid syndrome in non-small cell lung cancer patients. *Intern Med* 47: 211–216, Epub 2008
13. Chougule A, Kochar B: Thyroid dysfunction following therapeutic external radiation to head and neck cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 12: 443–445, 2011
14. Colevas AD, Read R, Thornhill J, Adak S, Tishler R, Busse P, Li Y, Posner M: Hypothyroidism incidence after multimodality treatment for stage III and IV squamous cell carcinomas of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51: 599–604, 2001
15. Constine LS, Donaldson SS, McDougall IR: Thyroid dysfunction after radiotherapy in children with Hodgkin's disease. *Cancer* 53: 878–883, 1984
16. DeGroot LJ: Radiation and thyroid disease. *Bailliere Clin Endocrinol Metabol* 2: 777–791, 1988
17. de Jong JM, van Daal WA, Elte JW, Hordijk GJ, Frölich M: Primary hypothyroidism as a complication after treatment of tumours of the head and neck. *Acta Radiol Oncol* 21: 299–303, 1982
18. Donnelly MJ, O'Meara N, O'Dwyer TP: Thyroid dysfunction following combined therapy for laryngeal carcinoma. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 20: 254–257, 1995
19. Einhorn J, Wikholm G: Hypothyroidism after external irradiation to the thyroid region. *Radiology* 88: 326–328, 1967
20. Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrider JE, Shank B, Solin LJ, Wesson M: Tolerance of normal tissue to the therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21: 109–122, 1991

21. Felix H, Dupre N, Drape M: Incidence a long terme d'une radiotherapie pour cancer du larynx, sur l'apprition d'un myxoedeme. *Lyon Med* 93: 1043-1050, 1961
22. Foo ML, McCullough EC, Foote RL, Pisansky TM, Shaw EG: Doses to radiation sensitive organs and structures located outside the radiotherapeutic target volume for four treatment situations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 27: 403-417, 1993
23. Garcia-Serra A, Amdur RJ, Morris CG, Mazzaferri E, Mendenhall WM: Thyroid function should be monitored following radiotherapy to the low neck. *Am J Clin Oncol* 28: 255-258, 2005
24. Glatstein 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 Metab* 32: 833-841, 1971
25. Grande C: Hypothyroidism following radiotherapy for head and neck cancer: multivariate analysis of risk factors. *Radiother Oncol* 25: 31-36, 1992
26. Hall EJ, Giaccia AJ: Dose-response relationships for model normal tissues. In: Hall EJ, Giaccia AJ (ed.), *Radiobiology for the radiologist*, 6th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 303-327, 2006
27. Hancock SL, Cox RS, McDougall IR: Thyroid disease after treatment of Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 325: 599-605, 1991
28. Hancock SL, McDougall IR, Constine LS: Thyroid abnormalities after therapeutic external radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 30,31: 1165-1170, 1995
29. Jereczek-Fossa BA, Alterio D, Jassem J, Gibelli B, Tradati N, Orecchia R: Radiotherapy induced thyroid disorders. *Cancer Treat Rev* 30: 369-384, 2004
30. Koc M, Capoglu I: Thyroid dysfunction in patients treated with radiotherapy for neck. *Am J Clin Oncol* 32: 150-153, 2009
31. Kuten A, Lubochitski R, Fisherman G, Dale J, Stein ME: Postradiotherapy hypothyroidism: radiation dose response and chemotherapeutic radiosensitization at less than 40 Gy. *J Surg Oncol* 61: 281-283, 1996
32. Ladenson PW, Levin AA, Ridgway EC, Daniels GH: Complications of surgery in hypothyroid patients. *Am J Med* 77: 261-266, 1984
33. Liening DA, Duncan NO, Blakeslee DB, Smith DB: Hypothyroidism following radiotherapy for head and neck cancer. *Laryngol Head Neck Surg* 103: 10-13, 1990
34. Lo Galbo AM, de Bree R, Kuik DJ, Lips PT, Mary B, Von Blomberg E, Langendijk JA, Leemans CR: The prevalence of hypothyroidism after treatment for laryngeal and hypopharyngeal carcinomas: are autoantibodies of influence? *Acta Otolaryngol* 127: 312-317, 2007
35. Luboshitzky R, Oberman AS, Kaufman N, Reichman N, Flatau E: Prevalence of cognitive dysfunction and hypothyroidism in an elderly community population. *Isr J Med Sci* 32: 60-65, 1996
36. Mercado G, Adelstein DJ, Saxton JP, Secic M, Larto MA, Lavertu P: Hypothyroidism: a frequent event after radiotherapy and after radiotherapy with chemotherapy for patients with head and neck carcinoma. *Cancer* 92: 2892-2897, 2001
37. Mini S, Dori S, Horowitz Z, Bedrin L, Peleg M, Wolf M, Shoshani Y, Taicher S, Kronenberg J, Talmi YP: Pretreatment prevalence of hypothyroidism in patients with head and neck carcinoma. *Cancer* 92: 1512-1515, 2001
38. Munyo-Estefan A, López-Paullier M, Charlone-Granucci R, Peña-Rehbein JL, d'Albora-Rivas R, Schiavo-Viviani L: Thyroid function alteration in patients with radiation therapy of the neck. *Acta Otorrinolaringol Esp* 60: 268-271, Epub 2009
39. Murken RE, Duvall AJ: Hypothyroidism following combined therapy in carcinoma of the laryngopharynx. *Laryngoscope* 82: 1306-1314, 1972
40. Murkin JM: Anesthesia and hypothyroidism: a review of thyroxine physiology, pharmacology, and anesthetic implications. *Anesth Analg* 61: 371-383, 1982

41. Murphy ED, Scanlon EF, Garces RM, Khandekar JD, Bailey L: Thyroid hormone administration in irradiated patients. *J Surg Oncol* 31: 214–217, 1986
42. 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* 34: 439–444, 1996
43. Palmer BV, Shaw HJ: Thyroid function after radiotherapy and laryngectomy for carcinoma of the larynx. *Head Neck Surg* 4: 13–15, 1981
44. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P: Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 55: 74–108, 2005
45. Posner MR, Ervin TJ, Fabian RL, Weichselbaum RR, Miller D, Norris CM Jr, Weichselbaum RR, Rose C: Incidence of hypothyroidism following multimodality treatment for advanced squamous cell cancer of the head and neck. *Laryngoscope* 94: 451–454, 1984
46. Ricardi U, Corrias A, Einaudi S, Genitori L, Sandri A, di Montezemolo LC, Besençon L, Madon E, Urgesi A: Thyroid dysfunction as a late effect in childhood medulloblastoma: a comparison of hyperfractionated versus conventionally fractionated cranio-spinal irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 50: 1287–1294, 2001
47. Shafer RB, Nuttall FQ, Pollack K, Kuisk H: Thyroid function after radiation and surgery for head and neck cancer. *Arch Intern Med* 135: 843–846, 1975
48. Sinard RJ, Tobin EJ, Mazzaferri EL, Hodgson SE, Young DC, Kunz AL, Malhotra PS, Fritz MA, Schuller DE: Hypothyroidism after treatment for non-thyroid head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 126: 652–657, 2000
49. Talmi YP, Finkelstein Y, Zohar Y: Pharyngeal fistulas in postoperative hypothyroid patients. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 98: 267–268, 1989
50. Tami TA, Gomez P, Parker GS, Gupta MB, Frassica DA: Thyroid dysfunction after radiation therapy in head and neck cancer patients. *Am J Otol* 13: 357–362, 1992
51. Tell R, Sjodin H, Lundell G, Lewin F, Lewensohn R: Hypothyroidism after external radiotherapy for head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 39: 303–308, 1997
52. Turner SL, Tiver KW, Boyages SC: Thyroid dysfunction following radiotherapy for head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 31: 279–283, 1995
53. Ulger S, Ulger Z, Yildiz F, Ozyar E: Incidence of hypothyroidism after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Med Oncol* 24: 91–94, 2007
54. Vrabec DP, Heffron TJ: Hypothyroidism following treatment for head and neck cancer. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 90: 449–453, 1981
55. Weissler MC, Berry BW: Thyroid-stimulating hormone levels after radiotherapy and combined therapy for head and neck cancer. *Head Neck* 13: 420–423, 1991
56. Williams ED: TSH and thyroid cancer. *Horm Metab Res Suppl* 23: 72–75, 1990
57. Zohar Y, Tovim RB, Laurian N, Laurian L: Thyroid function following radiation and surgical therapy in head and neck malignancy. *Head Neck* 6: 948–952, 1984

Přehled publikační činnosti doktoranda se vztahem k tématu dizertační práce

Bernát L., Hrušák D. Hypothyroidism after radiotherapy of head and neck cancer. J Craniomaxillofac Surg. 2014, 42, č. 4, s. 356-361. (IF = 1.252)

Bernát L., Hrušák D. Poruchy funkce štítné žlázy po radioterapii hlavy a krku. Česká Stomatologie a Praktické zubní lékařství (XVI. Olomoucké onkologické dny – abstrakta), 2013, 61, č. 5, s. 65-68.

Bernát L., Hrušák D, Walter J. Thyroid dysfunction after radiotherapy of head and neck cancer. Abstracts from the XXth Congress of the European Association for the Cranio-Maxillo-Facial Surgery. Bruggy (Belgie), 14. - 18. 9. 2010, s. 875.

Přednášky na odborných setkáních se vztahem k tématu dizertační práce

Bernát L., Hrušák D. Poruchy funkce štítné žlázy po radioterapii hlavy a krku. XVI. Olomoucké onkologické dny, Olomouc, 7. - 8. 2. 2013.

Bernát L., Walter J. Poruchy funkce štítné žlázy po radioterapii hlavy a krku. Večery spolku lékařů v Plzni – Večer Stomatologické kliniky, Plzeň, 3. 12. 2008.