

두경부암 환자에서 수술 및 방사선치료 후 갑상선 기능 저하

경북대학교 의과대학 치료방사선과학교실

박 인 규 · 김 재 철

Hypothyroidism Following Surgery and Radiation Therapy for Head and Neck Cancer

In Kyu Park, M.D. and Jae Cheol Kim, M.D.

Department of Radiation Oncology, School of Medicine, Kyungpook National University, Taegu, Korea

Purpose : Radiation therapy in combination with surgery has an important role in the therapy of the head and neck cancer. We conducted a prospective study for patients with head and neck cancer treated with surgery and radiation to evaluate the effect of therapies on the thyroid gland, and to identify the factors that might influence the development of hypothyroidism.

Materials and Methods : From September 1986 through December 1994, 71 patients with head and cancer treated with surgery and radiation were included in this prospective study. Patients' age ranged from 32 to 73 years with a median age of 58 years. There were 12 women and 59 men. The primary tumor sites were larynx in 34 patients, hypopharynx in 13 patients, oral cavity in 12 patients, unknown primary of the neck in 6 patients, salivary gland in 3 patients, maxillary sinus in 2 patients, and oropharynx in 1 patient. Total laryngectomy with neck dissection was carried out in 45 patients and neck dissection alone in 26 patients. All patients were serially monitored for thyroid function (T3, T4, free T4, TSH, antithyroglobulin antibody and antimicrosomal antibody) before and after radiation therapy. Radiation dose to the thyroid gland ranged from 40.6Gy to 60Gy with a median dose of 50Gy. The follow-up duration was 3 to 80 months.

Results : The overall incidence of hypothyroidism was 56.3% (40/71); 7 out of 71 patients (9.9%) developed clinical hypothyroidism and 33 patients (46.4%) developed subclinical hypothyroidism. No thyroid nodules, thyroid cancers, or hyperthyroidism was detected. Hypothyroidism developed earlier in patients who underwent total laryngectomy with neck dissection than in patients with neck dissection alone ($P < 0.05$). The risk factor that significantly influenced the incidence of hypothyroidism was a combination of surgery (total laryngectomy with neck dissection) and radiation therapy ($P = 0.0000$). Four of 26 patients (15.4%) with neck dissection alone developed hypothyroidism while 36 of 45 patients (80%) with laryngectomy and neck

본 논문은 1997년 5월 2일 접수하여 1997년 5월 16일 채택되었음.

통신저자: 박인규 대구광역시 중구 삼덕동 2-50 경북의대 치료방사선과

dissection developed hypothyroidism.

Conclusion : The hypothyroidism following surgery and radiation therapy was a relatively common complication. The factor that significantly influenced the incidence of hypothyroidism was combination of surgery and radiation therapy. Evaluation of thyroid function before and after radiation therapy with periodic thyroid function tests is recommended for an early detection of hypothyroidism and thyroid hormone replacement therapy is recommended whenever hypothyroidism develops.

Key Words : Head and neck cancer, Surgery, Radiation therapy, Hypothyroidism

서 론

두경부암 환자에서 수술 및 방사선치료의 병용요법은 흔히 이용되는 치료방법이다. 갑상선은 방사선조사에 비교적 내성이 있다고 알려져 왔으나 1960년대에 두경부종양의 방사선치료 후 갑상선 기능 이상이 보고된 이래 많은 문헌보고가 있었다¹⁻⁴⁾. 두경부암 환자의 방사선치료 시 방사선 조사야에 갑상선이 포함된 경우 임상적 갑상선 기능저하증의 빈도는 0-20%, 준임상적 갑상선 기능저하증의 빈도는 10-60% 정도이다. 또한 방사선 단독치료 시 갑상선 기능저하증의 빈도는 20-40%, 수술 및 방사선치료의 병용요법시 갑상선 기능저하증의 빈도는 40-60% 정도이다^{2, 5-7)}. 일반인에서 갑상선 기능저하증의 자연발생 빈도는 연 0.02%이며⁸⁾, 수술, 임파조영술, 여성, 갑상선에 조사된 방사선량, 연령 및 화학요법 등이 두경부 방사선 조사 후 갑상선 기능저하증의 발생빈도의 관련 인자로 알려져 있다^{2, 5-7)}.

저자들은 두경부암 환자에서 수술 및 수술 후 방사선치료가 갑상선 기능에 미치는 영향을 평가하고 갑상선 기능 이상의 발생 빈도에 영향을 주는 인자를 알아보기 위하여 전향적 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1989년 9월부터 1994년 12월까지 두경부암으로 수술 및 수술후 방사선치료를 받은 환자 중 방사선 조사야 내에 갑상선 전부가 포함된 경우를 대상으로 하였다. 이중 갑상선 질환의 병력이 있는 환자, 갑상선 수술을 받았던 환자, 방사선치료 전 갑상선 기능 이상이 있었던 환자, 종양이 갑상선을 침범한 경우, 방사선치료를 중단했던 환자, 추적 관찰을 할 수 없었던 환자를 제외한 71례를 대상으로 전향적 연구를 시행하였

다. 환자의 추적관찰 기간은 3개월에서 80개월이었고, 중간값은 9개월이었다. 환자의 연령 분포는 32세부터 73세였고, 중간값은 58세였으며, 남자 59예, 여자 12예였다. 전후두절제술 및 경부곽청수술을 시행한 환자는 45예였고 경부곽청수술만 시행한 환자는 26예였다 (Table 1). 원발 병소부위는 후두 34예, 구강 12예, 구인두 1예, 하인두 13예, 상악동 2예, 타액선 3예, 근원 불명 전이성 경부암 6예였다 (Table 2). 방사선치료는 6MV X-선을 사용하여 원발병소와 상부 경부 임파절은 좌우 대칭 이문조사로, 하부 경부 임파절 및 쇄골

Table 1. Patient Characteristics

Characteristics	
No. of Patients	71
Age (in years)	
Median	58
Range	32-73
Sex	
Female	12
Male	59
Radiation Dose (Gy)	
Median	50
Range	40.6-60
Follow-up (Months)	
Median	9
Range	3-80

Table 2. Patient Distribution by Primary Site

Primary Site	No. of Patients
Oral cavity	12
Oropharynx	1
Hypopharynx	13
Larynx	34
Paranasal sinus	2
Salivary gland	3
Unknown primary of neck	6
Total	71

상부 임파절은 전방 일문조사로 1일 1.8-2Gy씩 주 5회 조사하였다. 갑상선에 조사된 방사선량은 하부 경부 임파절에 조사된 방사선량과 동일하다고 계산하였으며, 그 범위는 40.6-60Gy로 중간값은 50Gy였다. 모든 환자에 대하여 방사선치료 전 및 방사선치료 후에 정기적으로 임상검사 및 방사면역측정법을 이용한 갑상선 기능검사를 시행하였다. 갑상선 기능검사는 혈청 내 T3, T4, free T4, TSH 치의 측정이었다. 혈청 내 TSH 치가 증가했던 경우에는 TRH 0.4mg을 정맥 내 주사하여 주사 전 및 주사 후 15분, 30분, 60분의 혈청 내 TSH 치를 측정하였다. 또한 자가면역질환을 가진 환자를 배제하기 위하여 혈청내 antimicrosomal 항체 및 antithyroglobulin 항체의 역가를 측정하였다. 방사선치료 후의 갑상선 기능검사는 3-6개월 간격으로 정기적으로 시행하였다. 갑상선 호르몬치가 정상이고 갑상선 기능저하증의 임상적 증상이 없으면 정상 갑상선기능으로 분류하였다. 혈청 내 TSH 치가 증가

하고 TRH에 반응하여 TSH 치가 증가하나 T3, T4 치가 정상이고 갑상선 기능저하증의 증상이 없으면 준임상적 갑상선 기능저하증으로 분류하였다. 혈청 내 TSH 치가 증가하고 TRH에 반응하여 TSH 치가 증가하고 T3, T4 치가 감소하고 갑상선 기능저하증의 증상이 있으면 임상적 갑상선 기능저하증으로 분류하였다. 갑상선 기능저하증의 발생율은 Kaplan-Meier 방법을 이용하여 산출하였고, 통계적 유의성 검정은 log-rank test로 하였다.

결 과

두경부암 환자에서 수술 및 방사선치료 후 갑상선 기능저하증의 빈도는 56.3% (40/71)였다(Table 3). 그 중 7예는 임상적 갑상선 기능저하증이었고, 33예는 준임상적 갑상선 기능저하증이었다. 갑상선 기능항진증, 갑상선 결절, 악성 종양은 발견되지 않았다. Table 4 및 Fig. 1은 갑상선 기능이 정상인 군과 갑상선 기능이 저하된 군에서의 방사선치료 전후의 갑상선 호르몬 수치의 분포를 보여주고 있다. 경부곽청수술군에서보다 전후두절제술 및 경부곽청수술군에서 갑상선 기능저하증이 일찍 발생하였다(Table 5). 방사선치료 후 갑상선 기능저하증이 발현된 시기의 중간값은 경부곽청수술만 시행한 군에서 37개월, 전후두절제술 및 경부곽청수술군에서 8개월로 유의한 차이가 있었다 ($P < 0.05$). 전체 환자를 대상으로 연령, 성별, 갑상선에 조사된 방사선량, 시행한 수술의 범위 등에 대한 통계분

Table 3. Incidence of Thyroid Dysfunction Following Radiation Therapy

	No. of Patients (%)
Euthyroid	31(43.7%)
Hypothyroidism	40(56.3%)
subclinical	33(46.4%)
clinical	7(9.9%)
Total	71(100%)

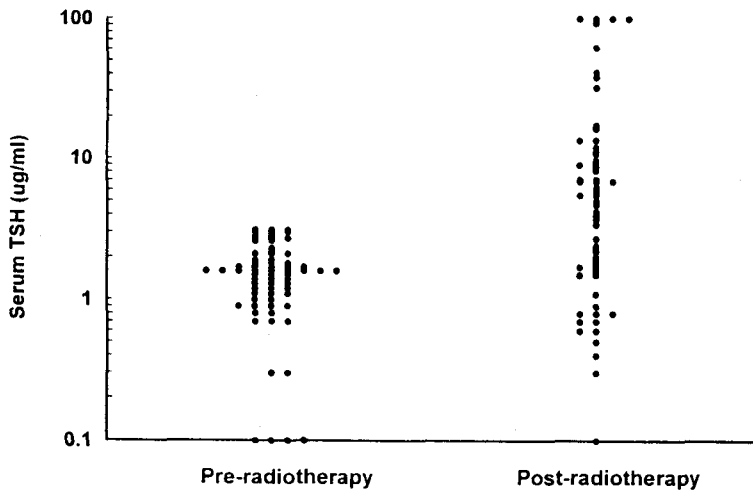


Fig. 1. TSH Levels before and after radiotherapy.

Table 4. Thyroid Hormone Level in Relation to Post-radiation Thyroid Function

Thyroid Function	TSH(μg/ml)		T3(ng/ml)		T4(μg/dl)		Free T4(ng/dl)	
	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
Euthyroid	1.0	1.6	1.3	1.2	9.2	8.1	1.0	1.2
Hypothyroidism	1.7	9.0	1.2	1.2	7.9	6.5	0.9	0.9

Pre : pre-radiotherapy Post : post-radiotherapy

Table 5. Time to Appearance of Thyroid Dysfunction Following Radiation Therapy

Type of surgery	No. of patients	Time to thyroid dysfunction(median)
Neck dissection only	4/26	6-71 months(37 months)
Total laryngectomy+ Neck dissection	36/45	3-58 months(8 months)

Table 6. Risk Factors Influencing Incidence of Thyroid Dysfunction Following Radio-Therapy

Factors	P value
Age	>0.05
Sex	>0.05
Radiation Dose	>0.05
Type of Surgery	=0.0000

Table 7. Effect of Type of Surgery on Thyroid Dysfunction

Type of surgery	No. of pts	Euthyroid	Hypothyroidism
Neck dissection only	26	22	4
Laryngectomy + Neck dissection	45	9	36

P=0.0000

석 결과 수술의 범위만이 갑상선 기능저하증에 영향을 주는 유의한 인자였다(P=0.0000, Table 6). 전후두절제술 및 경부곽청수술군 45예 중 36예 (80%)에서, 경부곽청수술군 26예 중 4예 (15.4%)에서 갑상선기능저하증이 발생하였다(Table 7). 연령, 성별, 갑상선에 조사된 방사선량 등은 갑상선 기능저하증의 발생 빈도에 유의한 영향을 주지 않았다.

고안 및 결론

두경부암 환자의 수술후 방사선치료 시 조사부위는 일반적으로 원발병소 및 상부 경부 임파절을 포함하여 좌우 대칭으로 치료하고 하경부 임파절 및 쇄골상부 임파절은 전방 일문조사로 치료하며, 좌우 대칭조사야의 하연이 보통 갑상선연골이므로 전방 일문조사야에 혼

히 갑상선이 포함된다. 또한 종양을 제거하기 위하여 후두절제술을 시행 시 기관주위 림프절 제거를 쉽게 하기 위하여 편측 갑상선절제술 및 갑상선협부 절제술이 동반된다.

갑상선은 비교적 방사선에 내성이 있으며, 정상 갑상선은 중등도의 방사선량 (50-70Gy)에 아주 내성이 강하다고 알려져 왔다⁹. Rubin과 Cassarett¹⁰는 방사선 조사가 모세혈관 및 내피를 손상시키고, 낮은 방사선량에서는 손상이 재생되나 높은 방사선량에서는 잔여 혈관손상이 난포상피의 이차적 변성을 초래하여 결국 갑상선 기능이 저하된다고 하였다. Gooden과 Davey¹¹는 정상 갑상선의 파괴에 최소한 300-400Gy가 필요하고 중등도의 방사선량은 갑상선 기능에 영향이 거의 없다고 보고하였으나 Markson 등¹²이 두경부 종양 환자에서 경부 방사선치료 후 점액부종을 보고한 이래 두경부 방사선 조사 후 갑상선 기능이상에 대한 많은 문헌보고가 있었다¹⁻⁴. 수술 및 방사선치료 후 갑상선 기능저하증의 빈도는 45%-62%로 보고되었다^{6,13}. Fuks 등⁴은 두경부 방사선치료 후 준임상적 갑상선 기능저하증의 빈도를 38%로 보고하였고 Grande²는 임상적 갑상선 기능저하증의 빈도를 14.9%, 준임상적 갑상선 기능저하증의 빈도를 26%로 보고하였다. 본 연구에서 수술 및 방사선치료 후 갑상선 기능저하증의 빈도가 56.3%였는데, 준임상적 갑상선 기능저하증이 46.4%, 임상적 갑상선 기능저하증이 9.9%로 다른 보고와 유사하였다.

갑상선 기능저하증의 발생 빈도에 영향을 미치는 인자로는 연령, 성별, 갑상선에 조사된 방사선량, 시행한 수술의 범위, 항암 화학요법 등이 있으나 본 연구에서는 수술의 범위만이 유의하였다.

편측 갑상선절제술을 수반한 수술 및 방사선치료

후 갑상선 기능저하증의 발생 빈도가 50-60%로 현저히 증가한다고 보고되었다^{2, 5-7)}. 편측 갑상선절제술이 포함된 수술 및 방사선치료 후 갑상선 기능저하증의 발생률이 현저히 증가하는 이유를 여러가지 기전으로 설명하고 있다^{2, 13-16)}. Grande²⁾는 편측 갑상선절제술이 포함된 수술 및 방사선치료 후 갑상선 기능저하증의 발생 빈도가 증가하는 이유로 편측 갑상선절제술 그 자체 혹은 전후두절제술 및 편측 갑상선절제술 시행 시 상부 갑상선 동맥을 통한 혈류공급의 장애가 갑상선 기능저하증의 발생을 촉진시킨다고 설명하고 있고 Greig 등은 동물실험에서 갑상선에 자극이 있으면 세포분열이 일어나고, 자극이 없으면 세포분열이 일어나지 않는다고 하였고, O'Conner 등은 동물실험에서 세포분열 중에 있는 갑상선세포가 세포분열이 없는 갑상선세포에 비하여 방사선에 감수성이 현저히 증가하여 결국 갑상선기능이 저하한다고 하였다¹⁴⁾. Shafer 등¹³⁾은 편측 갑상선절제술 및 방사선치료 시 방사선에 의하여 갑상선의 보상성 비대와 장애로 인하여 갑상선기능이 저하한다고 하였다. Doniach 등¹⁵⁾은 갑상선 기능저하증이 방사선의 직접적인 영향으로 발생하는 것이 아니고 자가면역반응이 유도되어 2차적으로 갑상선기능이 저하된다고 하였고, Markson 등¹²⁾도 경부 방사선 조사 후 발생한 점액부종 환자에서 자가항체 역가가 증가한 것을 관찰하여 갑상선 기능저하증이 자가면역반응에 의하여 발생한다고 하였다. 본 연구에서는 갑상선 기능저하증 환자의 혈청에서 자가항체 역가의 증가가 관찰되지 않았다. 편측 갑상선절제술을 수반한 수술 및 방사선치료가 갑상선 기능저하증의 발생을 증가시키는 원인을 명확히 규명하기 위하여 지속적인 연구가 필요하리라 생각된다.

Posner 등⁶⁾은 경부곽청수술군보다 후두적출술군에서 갑상선 기능저하증이 더 일찍 발생한다고 하였다. 본 연구에서도 방사선치료 후 갑상선 기능저하증이 발현된 시기의 중간값이 경부곽청수술만 시행한 군에서 37개월, 후두적출술군에서 8개월로 유의한 차이가 있었다($P < 0.05$).

Posner 등⁶⁾과 Tunbridge 등¹⁷⁾은 여성의 갑상선이 방사선에 감수성이 더 높거나 여성에서 갑상선예비능이 감소되어 있어 갑상선 기능저하증의 빈도가 높다고 하였고 Vrabec 등⁷⁾과 Posner 등⁶⁾은 두경부 방사선치료 후 여성에서 갑상선 기능저하증의 빈도가 증가한다고 하였으나 다른 연구에서는 성별과 갑상선 기능저하증의 발생 빈도와 유의한 상관관계를 보고하지 않았다²⁾. 본 연구에서도 성별과 갑상선 기능저하증의 발생 빈도와 유의한 상관관계를 관찰할 수 없었다.

조사된 방사선량과 갑상선 기능저하증의 발생 빈도와 직접적인 상관관계가 있다고 보고한 연구가 있으나 Posner 등⁶⁾은 방사선량과 발생 빈도와 상관관계가 없다고 보고하였다. 저자들의 경우 갑상선 기능저하증의 발생빈도와 방사선량과의 직접적인 상관관계를 관찰할 수 없었다.

Glastein 등¹⁸⁾은 젊은 연령층에서 갑상선 기능저하증의 발생 빈도가 유의하게 높다고 보고하였으나 다른 연구에서는 연령과 갑상선 기능저하증의 발생 빈도와 상관관계가 없었으며 본 연구에서도 연령과의 상관관계를 관찰할 수 없었다²⁾.

결론적으로 두경부암 환자에서 수술 및 방사선치료 후 갑상선 기능저하증은 비교적 흔한 합병증이며, 갑상선 기능저하증의 발생 빈도에 영향을 주었던 인자는 수술(전후두절제술 및 경부곽청수술)과 방사선치료의 병용요법이었다. 조기에 갑상선 기능저하증을 발견하고 치료하기 위하여 방사선치료 전 및 방사선치료 후 정기적인 갑상선 기능검사가 필요하다.

참 고 문 헌

1. Peden NR, Davey PG, Browning MCK. Radiotherapy and thyroid function. *Lancet* 1982; 1410-1411
2. Grande C. Hypothyroidism following radiotherapy for the head and neck cancer: multivariate analysis of risk factors. *Radiother Oncol* 1992; 25:31-36
3. Schimpff SC, Diggs CH, Wiswell JG, Salvatore PC, Wiernik PH. Radiation-related thyroid dysfunction: Implications for the treatment of Hodgkin's disease. *Ann Intern Med* 1980; 92:91-98
4. Fuks Z, Glastein E, Marsa GW, Kaplan HS. Long-term effects of external radiation on the pituitary and thyroid glands. *Cancer* 1976; 37:1152-1161
5. Park IK, Kim SB, Yun SM, Park JS, Jun SH, Kim BW. The effect of neck irradiation on thyroid gland for tumors of the head and neck. *J Korean Soc Ther Radiol* 1994; 12:59-65
6. Posner MR, Eirvin TJ, Miller D, et al. Incidence of hypothyroidism following multimodality treatment for advanced squamous cell cancer of the head and neck. *Laryngoscope* 1984; 94:451-454
7. Varabec DP, Heffron TJ, Pennsylvania D. Hypothyroidism following treatment for head and neck cancer. *Ann Otol* 1981; 90:449-453
8. Maxon HR, Thomas SR, Saenger EL, Buncher CR, Kereiakes JG. Ionizing irradiation and the induction of clinically significant disease in the human thyroid gland. *Am J Med* 1977; 63:967-978

9. Zohar Y, Tovim RB, Laurian NL, Laurian L. Thyroid function following radiation and surgical therapy in head and neck malignancy. *Head Neck Surg* 1984; 6:948-952
10. Rubin P, Cassarett GW. The endocrine gland. In: Rubin P, Cassarett GW, eds. *Clinical radiation pathology*. Philadelphia, PA: WB Saunders Co. 1968:749-764
11. Goolden AW, Davey JR. The ablation of normal thyroid tissue with iodine 131. *Br J Radiol* 1963; 36:340-345
12. Markson JL, Flatman GE. Myxedema after deep X-ray therapy to the neck. *Br Med J* 1965; 1: 1228-1230
13. Shafer RB, Nuttall FQ, Pollak K, Kuisk H. Thyroid function after radiation and surgery for head and neck cancer. *Arch Intern Med* 1975; 135:843-846
14. DeJong JMA, Van Daal WA, Elte JWF, Hordijk GJ, Frolich M. Primary hypothyroidism as a complication after treatment of tumors of the head and neck. *Acta Radiol Oncol* 1982; 21:298-303
15. Doniach D, Hudson RV, Riott IM. Human autoimmune thyroiditis: clinical studies. *Br Med J* 1960; 1:365-373
16. Palmer BV, Gaggar N, Shaw HJ. Thyroid function after radiotherapy and laryngectomy for carcinoma of the larynx. *Head Neck Surg* 1981; 4:13-15
17. Tunbridge WMG, Evered DC, Hall R. The spectrum of thyroid disease in a community: The Wickham survey. *Clin Endocrinol* 1977; 7:481-493
18. Glastein E, McHardy-Young S, Eltringham JR, Kriss JP. Alteration in TSH and thyroid function following radiotherapy with malignant lymphoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1971; 32:833-841

국문 초록 =

두경부암 환자에서 수술 및 방사선치료 후 갑상선 기능 저하

경북대학교 의과대학 치료방사선과학교실

박 인 규 · 김 재 철

목 적 : 두경부암 환자에서 수술 및 수술 후 방사선치료가 갑상선 기능에 미치는 영향을 평가하기 위하여 전향적 연구를 시행하였다.

대상 및 방법 : 1986년 9월부터 1994년 12월까지 수술후 방사선치료를 받은 두경부암 환자 중 추적 관찰이 가능했던 71예를 대상으로 하였다. 환자의 연령분포는 32세부터 73세였고, 중간값은 58세였으며, 여자 12예, 남자 59예였다. 원발 병소부위는 후두가 34예로 가장 많았고, 구강 12예, 구인두 1예, 하인두 13예, 상악동 2예, 타액선 3예, 근원 불명 전이성 경부암 6예였다. 전후두절제술 및 경부곽청수술을 시행한 환자는 45예였고, 경부곽청수술만 시행한 환자는 26예였다. 모든 환자에 대하여 방사선치료 전 및 방사선치료 후에 정기적으로 임상검사 및 갑상선 기능검사 (T3, T4, free T4, TSH, antithyroglobulin antibody, antimicrosomal antibody)를 시행하였다. 방사선량은 40.6Gy에서 60Gy였고 중간값은 50Gy였으며 추적관찰 기간은 3개월에서 80개월이었다.

결 과 : 갑상선 기능 이상의 빈도는 56.3%(40/71)였다. 31예 (43.7%)는 갑상선 기능이 정상이었으며 7예 (9.9%)는 임상적 갑상선 기능저하증이었으며 33예 (46.5%)는 준임상적 갑상선 기능저하증이었다. 갑상선 기능항진증, 갑상선 결절, 악성종양은 발견되지 않았다. 경부곽청수술군보다 전후두절제술 및 경부곽청수술군에서 갑상선 기능 이상이 일찍 발생하였다($P < 0.05$). 방사선치료 후 갑상선 기능 이상의 발생 빈도에 영향을 준 위험인자는 전후두절제술 및 경부곽청수술과 방사선치료의 병용요법 ($P=0.0000$)이었다. 전후두절제술 및 경부곽청수술군 45예 중 36예 (80%)에서 갑상선 기능 이상이 발생하였으며 경부곽청수술군 26예 중 4예 (15.4%)에서만 갑상선 기능 이상이 발생하였다.

결 론 : 두경부암 환자에서 수술 및 방사선치료 후 갑상선 기능 이상은 비교적 흔한 합병증이며, 갑상선 기능 이상의 발생 빈도에 영향을 미치는 인자는 전후두절제술 및 경부곽청수술과 방사선치료의 병용요법이었다. 갑상선 기능 이상을 조기에 발견하여 치료하기 위하여 방사선치료 전 및 방사선치료 후에 정기적인 갑상선 기능검사가 필요할 것으로 사료된다.