

두경부암 치료후 발생하는 갑상선기능저하증

전남대학교 의과대학 이비인후과학교실

조재식 · 이상철 · 임상철 · 김종식 · 박종부 · 심우진

= Abstract =

Hypothyroidism after Treatment for Head and Neck Cancer

Jae Shik Cho, M.D., Sang Chul Lee, M.D., Sang Chul Lim, M.D.
Jong Shick Kim, M.D., Jong Bu Park, M.D., Woo Jin Shim, M.D.

*Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery,
College of Medicine, Chonnam National University, Kwang Ju, Korea*

Hypothyroidism is not uncommon complication of therapy for head and neck cancer. A series of 52 patients treated with either radiotherapy alone or combined with surgery was retrospectively studied. Diagnostic procedure included total T3, T4 and TSH measured by radioimmunoassay.

The rate of hypothyroidism was 25% (subclinical 15.4%, clinical 9.6%). The incidence of hypothyroidism increased to 40% when radiotherapy was combined with surgery. Risk factors influenced a high incidence of hypothyroidism were : tumor stage, primary tumor site, combination of radiotherapy and surgery (especially combined with laryngectomy).

We advocate routine monitoring of head and neck cancer patients for hypothyroidism after treatment and recommend levothyroxine replacement therapy for subclinical hypothyroidism.

Key Words : Hypothyroidism, Head and Neck Cancer

I. 서 론

두경부암 환자에서 방사선 또는 수술적 치료후 갑상선 기능 저하증의 발생은 최근 연구들에 의하면 10-45%⁹⁾ 정도이며, 따라서 이에 대한 관심이 높아지고 있다. 특히 두경부암에서는 방사선 조사시 갑상선이 치료 범위에 들어가게 되는 경우가 대부분이고, 수술적 치료도 후두 적출술의 경우 편측

갑상선절제술을 동반하는 경우도 있어서 갑상선 기능 저하의 가능성이 증가된다^{1,7,10,11)}.

저자들은 두경부암 환자에서 치료후 발생할 수 있는 갑상선 기능 저하에 대해 발생 빈도 및 치료 방법에 따른 차이를 확인해 보고 갑상선 기능 저하가 발생되기 쉬운 경우를 파악하여 위험군에 대해서는 조기 발견 및 치료에 도움을 주고자 본 연구를 시도하였다.

Table 1. Incidence of hypothyroidism relating to age & sex

Age	Sex	Euthyroidism		Hypothyroidism		Total
		M	F	Subclinical	Clinical	
31-40		1	0	0	1	2
41-50		3	1	0	1	5
51-60		11	0	4	2	17
61-70		8	1	1	3	13
71-80		12	2	0	1	15
Total		35	4	5	8	52

Table 2. Incidence of hypothyroidism and thyroid hormone levels (median).

Thyroid function	Cases (%)	TSH (μ IU/ml)	Total T3 (ng/dl)	Total T4 (μ g/dl)
Euthyroidism	39(75)	1.84	131.9	8.5
Hypothyroidism	13(25)	22.05	107.7	6.35
Subclinical	8(15.4)	17.3	125.8	8.1
Clinical	5(9.6)	26.8	89.6	4.6

II. 대상 및 방법

최근 5년간 전남대학교병원에서 두경부암으로 치료받은 추적 관찰이 양호한 52명의 환자를 대상으로 연령, 성, 종양 원발소, 병기, 수술 유형 및 시기, 방사선 치료의 용량 및 시기에 대해 임상기록지를 검토하고 기존의 갑상선 질환을 가지고 있거나, 갑상선 수술을 받은 환자는 제외하였다.

추적관찰기간중 RIA를 이용하여 TSH(0.4-4.5uIU/ml), total T3(80-220ng/dl), total T4 (4.5-12.5ug/dl)를 측정하여 모두 정상 범위인 경우 정상갑상선 기능(euthyroidism), TSH가 증가하고 T3,T4는 정상 범위인 경우 잠재성 갑상선기능저하증(subclinical hypothyroidism), TSH는 증가하고 T3,T4가 감소하는 경우 임상적 갑상선기능저하증(clinical hypothyroidism)으로 분류하였다¹²⁾.

통계학적 분석은 chi-square analysis를 사용하였다.

III. 결과

1) 나이는 34세에서 74세까지 분포하였고 평균 61세였고, 이들의 성별은 남자가 48명, 여자가 4명이었으며, 연령과 성별은 갑상선 기능 저하와 상관관계가 없었다(Table 1).

2) 갑상선 기능 저하는 13례 (25%)에서 나타났고 잠재성 갑상선기능저하증이 8례 (15.4%), 임상적 갑상선기능저하증이 5례 (9.6%)였다. TSH수치는 정상 범위에서 약 5배정도 증가됨을 보였고 T3, T4수치는 하한치에서 주로 나타났다(Table 2).

3) 방사선 치료 종결후 갑상선 기능 검사 시행까지의 간격은 1~60개월로 평균 10.4개월 이었고, 12개월 이후에 갑상선기능저하증 발생률이 38.5%로 12개월 이전에 20.5%보다 더 높았으나 통계학적 의미는 없었다(Table 3).

4) 갑상선을 포함한 경부 방사선 조사량은 3420~8300cGy로 평균치는 6048.97cGy이었고, 보편적

Table 3. Incidence of hypothyroidism after treatment related to treatment-evaluation interval

	Interval (%)			
	≤ 3Mo	4-6Mo	7-12Mo	>12Mo
Euthyroidism	17(89.5)	7(70)	7(70)	8(61.5)
Hypothyroidism	2(10.5)	3(30)	3(30)	5(38.5)
Subclinical	0(0)	3(30)	3(30)	2(15.4)
Clinical	2(10.5)	0(0)	0(0)	3(23.1)
Total	19	10	10	13

Table 4. Incidence of hypothyroidism after radiotherapy relating to radiation dose.

	Radiation dose (%)		
	<5500cGy (n=13)	>5500cGy (n=36)	No XRT (n=3)
Euthyroidism	8(61.5)	28(77.8)	3(100)
Hypothyroidism	5(38.5)	8(22.2)	0(0)
Subclinical	4(30.8)	4(11.1)	0(0)
Clinical	1(7.7)	4(11.1)	0(0)

Table 5. Incidence of hypothyroidism relating to clinical stage of cancer

	Clinical stage (%)	
	I & II (n=15)	III & IV (n=37)
Euthyroidism	15 (100)	24 (64.9)
Hypothyroidism	0* (0)	13* (35.1)
Subclinical	0 (0)	8 (21.6)
Clinical	0 (0)	5 (13.5)

*P =0.021

인 치료 방사선 조사량내에서 조사량 자체가 갑상선기능저하증의 위험성을 증가시키지는 않았다 (Table 4).

5) AJCC system에 따른 종양 병기 분류상 병기 I 이 4명, 병기 II가 11명, 병기III가 23명, 병기 IV가 14명 이었고, 병기가 높을수록 갑상선 기능 저하의 빈도가 (P=0.021) 높았다(Table 5).

6) 종양의 원발병소는 설골상부인 경우가 13례 (비인강 3례, 구강 5례, 구인두 5례)였고, 설골하부인 경우가 36례 (후두 28례, 하인두 8례)였으며,

unknown primary tumor인 경우는 3례였다. 종양의 원발병소가 설골하부일때 수술과 방사선 치료를 같이 시행한 경우에서 갑상선 기능 저하의 발생률이 더 높았다(P=0.0037)(Table 6).

7) 치료 양상으로는 방사선요법 단독 21례, 수술 단독 3례, 방사선요법과 수술 병합 요법 25례로 갑상선 기능 저하는 병합요법을 사용할 때 10례 (40%)로 빈도가 높았다(Table 7).

8) 수술을 시행한 28례중 원발병소에 대한 수술과 동시에 편측갑상선절제술을 시행한 경우가 5례

Table 6. Incidence of hypothyroidism relating to primary tumor site

	Above Hyoid (%)			Below hyoid (%)			Unknown Primary tumor (%)
	Surgery or XRT	Surgery and XRT	Total	Surgery or XRT	Surgery and XRT	Total	
Euthyroidism	6(75)	5(100)	11(84.6)	17(94.4)	8(44.4)	25(69.4)	3(100)
Hypothyroidism	2(25)	0(0)	2(15.4)	1*(5.6)	10*(55.6)	11(30.6)	0(0)
subclinical	2(25)	0(0)	2(15.4)	1(5.6)	5(27.8)	6(16.7)	0(0)
Clinical	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	5(27.8)	5(13.9)	0(0)
Total	8	5	13	18	18	36	3

*P = 0.0037

Table 7. Incidence of hypothyroidism relating to treatment modality

	Surgery only (n=3)	XRT only (n=21)	Surgery and XRT (n=25)
Euthyroidism	3 (100%)	18 (85.7%)	15 (60%)
Hypothyroidism	0 (0%)	3 (14.3%)	10*(40%)
Subclinical	0 (0%)	3 (14.3%)	0 (0%)
Clinical	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

*P = 0.06

Table 8. Incidence of hypothyroidism relating to hemithyroidectomy

	No Cervical Surgery (n=24)	Surgery without Hemithyroidectomy (n=23)	Surgery with Hemithyroidectomy (n=5)
Euthyroidism	21(87.5%)	17(73.9%)	1(20%)
Hypothyroidism	3(12.5%)	6*(26.1%)	4*(80%)
Subclinical	3(12.5%)	2(8.7%)	3(60%)
Clinical	0(0%)	4(17.3%)	1(20%)

*P = 0.041

였고 나머지 23례에서는 편측갑상선절제술을 시행하지 않았다. 편측갑상선절제술 자체만으로 비교했을 때 갑상선 기능 저하증의 발생이 비교적 높은 경향이 있었다(P=0.041) (Table 8).

9) 후두적출술을 시행한 경우는 19례중 10례(52.6%)에서 갑상선 기능 저하가 나타났고 이는 다른 경부 수술보다 갑상선 기능 장애에 위험이 높은 시술이고(P=0.02), 편측갑상선절제술을 같이 시행

한 경우는 5례중 4례(80%)로 나타났으나 통계학적으로 의의는 없었다(Table 9).

IV. 고 찰

갑상선기능저하증이 오는 일반적인 원인은 갑상선 자체에 의한 일차성, 뇌하수체에 이상이 있는 이차성, 시상하부의 장애인 삼차성으로 대별해 볼 수

Table 9. Incidence of hypothyroidism relating to laryngectomy

	No Cervical Surgery (%) (n=24)	Laryngectomy (%)			Surgery other than Laryngectomy (%) (n=9)
		without Hmth † (n=14)	with Hmth (n=5)	Total (n=19)	
Euthyroidism	21(87.5)	8(57.1)	1(20)	9(47.4)	9(100)
Hypothyroidism	3(12.5)	6(42.9)	4(80)	10*(52.6)	0*(0)
Subclinical	3(12.5)	2(14.3)	3(60)	5(26.3)	0(0)
Clinical	0(0)	4(28.6)	1(20)	5(26.3)	0(0)

*P =0.02

†Hmth = hemithyroidectomy

있으며, 이중 갑상선 자체의 파괴에 의한 경우는 수술적 제거, 방사선 조사, 자가면역 질환, 갑상선 종양, 갑상선염후 발생, 후두적출술후 단독 또는 방사선 조사를 같이 시행한 경우에 발생한다고 한다.

두경부암 환자에서 치료후 발생한 갑상선기능저하증은 술후 피관 괴사, 누관, 피관 부종 등을 초래할 수 있고, 이는 갑상선 호르몬이 상처치유에 관여하기 때문으로 생각된다¹³⁾. 이런 환자에서 L-thyroxine sodium 투여가 상처 치유를 도와준다고 한다. 또한 방사선조사에 손상 받은 갑상선 조직이 지속적인 TSH 자극을 받았을 때 종양 발생의 소인으로 작용할 수 있다고 알려져 있다¹⁴⁾. 또한 잠재성 갑상선 기능저하증시 치료를 하지 않고 방치되었을 때 첫째, 흡연에 의해 동맥경화의 고위험군에 속하는 환자에서 고지혈증을 야기시키며, 둘째, 후적자에서 우울증을 심화시키거나 감정상태를 침울하게 유지하여 회복지연 및 음성재활에 지연을 야기할 수 있고, 셋째, 임상적 갑상선기능저하증으로의 진행을 유발시킨다¹⁵⁾.

갑상선기능저하증은 연령이 증가할수록 호발한다고 알려져 있으며¹⁶⁾ 본 연구에서도 50대와 60대에 비교적 발생 빈도가 높은 것으로 나타났지만 통계학적으로는 의미가 없었다. 한편 성별로는 갑상선 예비(thyroid reserve)가 적은 여자에서 잘 발생하는 것으로 알려져 있으나¹⁶⁾ 대상환자중 여성 환자 수가 적어 별다른 의미를 찾지 못하였다.

Einhorn 등²⁾에 의하면 후두암 또는 하인두암 환자에서 고용량의 방사선 조사후 갑상선 예비가 감

소하고 10년 이상이 지난 환자에서는 갑상선기능저하증의 발생이 드물지 않다고 보고하고 있다. 저자들에서도 치료 종결후 갑상선 기능 검사 시행까지의 간격이 길어질수록 갑상선기능저하증이 증가하는 경향을 보여 장기간 추적관찰시 빈도가 더 많아질 것으로 생각된다.

갑상선은 상대적으로 방사선저항성¹⁷⁾이 있고 보통 조사량의 방사선요법에 정상 갑상선은 내성이 강하다고 알려져 있으며 Goolden and Davey¹⁸⁾에 의하면 갑상선을 제거하기 위해선 30,000-40,000rads가 필요하다고 한다. 방사선 조사후 갑상선기능저하증 발생에 대해 많이 연구보고된바 있는데^{1-5,8,9)} 이의 손상 기전으로는 다양한 인자가 있으며 Rubin과 Cassarett¹⁹⁾에 의하면 방사선조사로 모세혈관과 내피 세포에 손상을 야기시키고 고용량일때 이러한 혈관 손상이 이차적으로 여포 상피 세포의 변성을 일으켜 갑상선 기능 저하를 일으킨다고 설명하고 있다. 한편 Turner²¹⁾에 의하면 갑상선의 조직학적 검사상 2.25 Gy 정도의 낮은 조사량에서도 여포 세포 및 혈관 손상을 보인다고 한다. 저자들에서 갑상선을 포함한 경부 방사선 조사량이 통계적 의미를 갖지 못했으나, 본 연구에서는 수술후 방사선 치료를 추가로 받은 경우 5500cGy이하의 증례들이 많이 포함되었기 때문에 5500cGy미만군에서 더 높게 갑상선기능저하증이 나타난 것으로 판단되며 방사선 조사량과의 연관성에 대해서는 순수히 방사선치료만 받은 대상을 중심으로 한 더 많은 연구가 필요하리라고 생각된다.

저자들의 경우 병기 III, IV 가 병기 I, II에 비해

갑상선기능저하증의 빈도가 유의하게 높았으며 이는 병기가 높을수록 수술과 방사선 조사를 병합하기 때문이라고 생각한다. 이러한 결과는 Tami 등¹¹⁾의 보고와 일치된 소견을 보였다.

중양원발소가 설골하부일 때 병합 치료한 경우 갑상선기능저하증의 빈도가 높았는데 이는 Tami 등¹¹⁾의 보고와 일치하였다. 이러한 결과는 수술에 의한 혈류차단 효과, 후두적출술의 많은 빈도, 방사선의 효과 등에 기인한다고 설명될 수 있다.

Zohar 등¹⁹⁾에 의하면 방사선조사 자체만으로는 갑상선기능저하증이 드물다고 했으며 Tami 등¹¹⁾에 의하면 방사선조사후 특히 수술에 의한 혈류차단 효과와 동반되었을 때 갑상선 기능장애의 가능성이 높다고 했고 후두적출술이 위험이 높은 수술이고 편측갑상선절제술을 같이 시행하였을 때 위험성이 더 증가한다고 보고하였다. 저자들에서 수술자체만 시행한 경우에선 갑상선 기능 저하가 발생하지 않았고 방사선 조사만 받은 경우는 21례중 3례로 14.3%에서 발생했으며 이는 Donnelly¹⁵⁾에서의 보고와 일치하며 이들에 의하면 수술 단독으로는 갑상선 기능 저하가 발생하지 않았고 방사선 치료가 추가되었을 시 2년안에 20%에서 갑상선 기능저하증이 되며 30%에서 잠재성 갑상선 기능장애가 발생한다고 했다. 즉 병합요법시 shafer⁷⁾는 64%, Vrabec⁸⁾ 66%, Liening¹⁰⁾ 64.7%로 저자에서 40%의 발생률을 보였으나 본연구에서는 추적관찰 기간이 짧아서 방사선조사후 통원치료 기간이 길어질수록 이 비율은 더 높아질 가능성이 있다.

저자들에서 편측 갑상선 절제술을 시행한 경우에서 의의 있게 갑상선 기능 저하의 발생빈도가 높았으나 이는 후두적출술에 동반하고 방사선 조사가 병합된 경우였으며, 일반적으로 편측 갑상선 절제술 자체가 남아있는 갑상선의 혈류장애를 초래하지 않았으면 별 문제를 초래하지 않는다고 알려져 있다. Young 등²⁰⁾에 의하면 정상갑상선기능 환자에서 편측갑상선절제술을 시행했을 경우 일시적인 TSH 수치 상승은 있었으나 갑상선기능저하증은 7%정도로 보고되는 것으로 봐서 편측갑상선절제술 자체만으로 갑상선기능저하증을 유발한다고 생각하기는 어렵다.

저자들에서 후두 적출술을 시행한 경우에서 편측

갑상선절제술을 동반한 경우와 시행하지 않은 경우를 비교했을 때 통계학적 유의성이 없어 후두적출술 자체가 더 큰 요인으로 작용한다고 볼 수 있고, 편측갑상선절제술 자체가 부가작용은 있을 것으로 생각되며 수술중 갑상선 혈류에 장애를 최소화하는 술식이 요한다고 볼 수 있다.

두경부암의 치료에서 특히 병합요법을 시행시는 갑상선기능저하증의 빈도가 높으므로 술후 상처치유의 지연이나 추적관찰중 기타 갑상선 기능저하증의 증상에 주의를 기울여야 할 것이다. 갑상선 기능저하증시의 정신적 변화나 무기력, 전신 무력감, 사회에 대한 기피 등의 증상들을 후두적출술 후의 또는 중양 자체 경과와 관련된 심리적 현상으로 간과해서는 안된다. 따라서 두경부암 치료전 갑상선 기능 검사를 시행하고 치료후 1개월, 3개월, 6개월, 매 1년 간격으로 정기적인 갑상선 기능 검사를 통해 갑상선기능저하증의 조기 발견 및 조기 치료를 하여야 한다¹⁶⁾고 한다. 검사시기도 중요하며 첫 1년에 빈도가 많으므로 주의를 기울여야 하고 최소 2년에서 5년동안 3-6개월 간격으로 갑상선기능 검사를 시행하여야 하며, 갑상선 호르몬뿐만 아니라 TSH 수치의 측정이 잠재성 갑상선기능저하 파악에 중요하며 잠재성 갑상선기능저하시도 전술한 위험성 때문에 치료되어야 한다²¹⁾.

치료방법으로는 Liening 등¹⁰⁾에 의하면 levothyroxine 보충치료를 45세 이하 저명한 갑상선기능저하증인 경우와 심장 질환이 없는 45세 이상 정도의 갑상선기능저하증 환자에서는 0.05mg을 투여하고 45세 이상이며 알려진 심장 질환이 있는 경우는 0.025mg을 투여하였다. 저자들은 잠재성 또는 임상적 갑상선기능저하증 환자에서는 45세 이상, 심장 질환이 경우에서 levothyroxine sodium 100 μ g를 투여해서 보충치료를 시행해 주었다.

두경부암치료후 갑상선기능저하증의 발생에 영향을 미치는 중요한 인자로 Carlos¹²⁾에 의하면 1) 갑상선 부위에 대한 방사선 조사량(>60Gy), 2) 경부 수술의 동반 여부, 3) 경중양부 차폐 여부, 4) 방사선 조사후 갑상선 검사 사이의 간격이 방사선 조사후 갑상선기능저하증 발생에 영향을 미치는 중요한 인자로 보고하였다. 하지만 Kaplan²²⁾은 1) 화학요법 2) 방사선조사시 연령 3) 방사선조사와 평

가사이의 간격 4) 림프관 조영술과 방사선치료 시작 사이의 간격 5) 성별은 갑상선 기능장애에는 영향이 없다고 하였다. 또한 Turner²¹⁾에 의하면 방사선조사후 갑상선기능저하증 발생까지의 기간은 관계가 없다고 했으며 2.25Gy에서도 조직학적으로 갑상선 손상을 보이는 것으로 봐서 조사량도 논쟁의 여지가 있다고 볼 수 있다.

저자들의 결과들을 종합하여 볼 때 병합요법 치료, 종양병기, 원발병소가 중요한 인자로 생각되며 연령, 성은 관련이 없었으나 방사선조사량 및 치료 후 검사까지의 기간은 논란의 여지가 있으며 순수한 방사선 치료만을 받은 대상을 중심으로 5-10년 이상의 추적 관찰이 필요할 것으로 생각되었다.

V. 요약

최근 5년간 전남대학교 병원에서 두경부암으로 치료받은 52명의 환자를 대상으로 시행한 갑상선 기능 검사를 분석하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 두경부암 환자에서 방사선 치료와 수술을 병행하여 치료한 경우에서 갑상선기능저하증 발생빈도가 높았고, 특히 후두적출술을 시행한 경우는 위험성이 증가되었다.

2. 종양의 임상병기가 높을수록, 원발병소가 설골 하부인 경우에서 병합요법을 시행할수록 갑상선기능저하증 발생빈도가 높았다.

3. 연령, 성, 방사선 조사량, 치료후 갑상선 검사까지의 기간 사이에는 갑상선기능저하증 발생에 통계학적으로 의의 있는 인자는 없었다.

따라서, 위험군에서는 추적관찰 도중 갑상선기능저하증의 임상적 증후를 주의 깊게 관찰하고, 정기적인 갑상선 기능 검사를 통해 조기 발견해서 levothyroxine 보충치료로 임상적 갑상선기능저하증으로의 진행을 예방하여야 한다.

References

1. DeJong JM, Van Daal WA, Elte JW et al: *Primary hypothyroidism as a complication after treatment of tumours of the head and neck. Acta Radiol Oncol 1982; 22: 1057-1060*

2. Einhorn J, Wikholm G: *Hypothyroidism after external irradiation to the thyroid region. Radiology 1967; 88: 326-328*
3. Lavelle RJ: *Thyroid function after radiotherapy and total laryngectomy in the treatment of carcinoma of the larynx. Ann Otol Rhinol Laryngol 1971; 80: 593-598*
4. Palmer BV, Gaggan N, Shaw HJ: *Thyroid function after radiotherapy and laryngectomy for carcinoma of the larynx. Head Neck Surg 1981; 4: 13-15*
5. 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: 451-454*
6. Samaan NA, Schultz PN, Yang KP et al: *Endocrine complications after radiotherapy for tumors of the head and neck. J Lab Clin Med 1987; 109: 364-372*
7. Shafer RB, Nuttall FQ, Pollak K et al: *Thyroid function after radiation and surgery for head and neck cancer. Arch Intern Med 1975; 135: 843-846*
8. Vrabec DP, Heffron TJ: *Hypothyroidism following treatment for head and neck cancer. Ann Otol 1981; 90: 449-453*
9. Zohar Y, Tovim RB, Laurian N et al: *Thyroid function following radiation and surgical therapy in head and neck malignancy. Head Neck Surg 1984; 6: 948-952*
10. Liening DA, Duncan NO, Blakeslee DB et al: *Hypothyroidism following radiotherapy for head and neck cancer. Otolaryngol-Head and Neck Surg 1990; 103: 10-13*
11. Tami TA: *Thyroid dysfunction after radiation therapy in head and neck cancer patients. Am J otolaryngol 13 No 1992; 6: 357-362*
12. Carlos Grade: *Hypothyroidism following radiotherapy for head and neck cancer: multivariate analysis of risk factors. Radio-*

- therapy and oncology 1992; 25: 31-36
13. Sterling K: *Thyroid hormone action at the cell level. N Engl J Med* 1979; 300:117-123
 14. Jacobson IMB, Cobb WE: *Disorders of the thyroid in clinical endocrinology. In: Kohler DO, ed. Clinical endocrinology. New York: John Wiley and Sons, 105-18,*
 15. Donnelly MJ, O'Meara N. & O'Dwyer T.P.: *Thyroid dysfunction following combined therapy laryngeal carcinoma. Clin. Otolaryngol.* 1995; 20: 254-257
 16. Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, et al: *Otolaryngology head and neck surgery Vol III, St Louis, CV Mosby, pp 2414-2435, 1993*
 17. Warren S: *Effects of radiation on normal tissues. Arch path* 35: 121, January: 304, February, 1943
 18. Goolden AW, Davey JB: *The ablation of normal thyroid tissue with iodine 131. Brit J Radiol* 1965; 38: 72-74
 19. Rubin P, Cassarett GW: *The endocrine glands, in clinical radiation pathology. Philadelphia, WB Saunders Co, pp 746-764, 1968*
 20. Young HB, Macleod N: *The fate and function on the thyroid remnant. Brit J Surg* 1972; 59: 509
 21. Turner SL, Tiver KW, Boyages SC: *Thyroid dysfunction following radiotherapy for head and neck cancer. IJ of Radition Oncology Biology Physics* 1995; Vol 31, No2: 279-283
 22. Kaplan MM, Garnick MB, Gelber R et al: *Risk factors for thyroid abnormalities after neck irradiation for childhood cancer. Am J Med* 1983; 74: 272-280