

## بررسی تغییرات کلینیکی و آزمایشگاهی تیروئید پس از لارنژکتومی توتال در کانسر حنجره

### چکیده

مسعود متصدی زرنندی<sup>۱\*</sup>

محمد تقی خرسندی آشتیانی<sup>۱</sup>

علیرضا سنمار<sup>۱</sup>

حمیدرضا شاعری<sup>۲</sup>

۱. گروه گوش و گلو و بینی

دانشگاه علوم پزشکی تهران، بیمارستان امیراعلم

۲. پزشکی عمومی، مرکز تحقیقات ایلز ایران،

بیمارستان امام خمینی (ره)

\*نویسنده مسئول: تهران، خیابان سعیدی، بیمارستان

امیراعلم، مرکز تحقیقات گوش و گلو و بینی

تلفن: ۶۶۷۰۳۰۳۷

email: motesadi@sina.tums.ac.ir

### مقدمه

غده تیروئید از غدد مهم بدن می باشد که نقش مهمی در متابولیسم و عوامل حیاتی بدن دارد. هرگونه دستکاری هر چند جزئی در غده می تواند باعث تغییر عملکرد آن شده و متعاقباً عوارض حاصله گریبانگیر بیمار شود. از جمله این تغییرات هیپوتیروئیدی است که به دنبال اعمال جراحی سر و گردن بخصوص لارنژکتومی ایجاد می شود.<sup>۱</sup> در تحقیقات انجام شده قبلی مشخص شده که پس از جراحی های ناحیه سر و گردن به ویژه در اطراف تیروئید، تغییرات هورمونی تیروئیدی ایجاد شده با طیفی از هیپوتیروئیدی آشکار تا

**زمینه و هدف:** هیپوتیروئیدی به عنوان یک عارضه کاملاً شناخته شده پس از درمان کانسر حنجره و بویژه در بیمارانی که تحت درمان لارنژکتومی قرار می گیرند مطرح است. در مطالعه حاضر فراوانی هیپوتیروئیدی در بیماران کانسر حنجره درمان شده به روش توتال لارنژکتومی را بررسی نموده ایم.

**روش بررسی:** در قالب یک مطالعه مقطعی، ۳۱ بیمار با تشخیص کانسر سلول سنگفرشی حنجره (با میانگین سنی ۵۳/۶ سال) که ۱۴ نفر از آنان تنها با جراحی و ۱۷ نفر آنها با جراحی به همراه رادیوتراپی درمان شده بودند را با ارزیابی T4 و T3 آزاد و TSH و نیز آنتی بادی ضد تیروئیدی، هم پیش از عمل و هم در فواصل روز اول، ماه اول و ششم پس از عمل بررسی نموده ایم.

**یافته ها:** کلیه بیماران در پیش از عمل جراحی عملکرد تیروئیدی نرمال داشتند و پس از شش ماه، فراوانی تجمعی هیپوتیروئیدی پنج نفر (۱۶/۱٪) بود که از این میان سه بیمار (۹/۶٪) هیپوتیروئیدی ساب کلینیکال (TSH بالا در کنار T4 آزاد نرمال) و دو بیمار (۶/۵٪) هیپوتیروئیدی بالینی (سمپتوماتیک) داشتند. رادیوتراپی و دیسکسیون گردنی بطور معنی داری در ارتباط با انسیدانس افزایش یافته هیپوتیروئیدی بود.

**نتیجه گیری:** این مطالعه نشان می دهد که هیپوتیروئیدی در بخش قابل توجهی از بیماران کانسر حنجره به دنبال جراحی روی داده که این یافته ضرورت انجام مطالعات و ارزیابی های عملکرد تیروئیدی را بصورت روتین در جریان پیگیری بیماران کانسر حنجره، به ویژه در مواردی که رادیوتراپی و دیسکسیون گردنی جزئی از روند درمانی باشد مورد تاکید قرار می دهد.

**کلمات کلیدی:** کانسر حنجره، توتال لارنژکتومی، هیپوتیروئیدی.

موارد تحت بالینی را شامل می شود. بویژه مجاورت آناتومیک نزدیک حنجره و تیروئید سبب می گردد تا تیروئید با فراوانی نسبتاً بالایی در جریان کانسر حنجره، بویژه در مراحل پیشرفته درگیر شود. درگیری تیروئید ممکن است هم از طریق انتشار مستقیم از راه مامبران کریکوتیروئید، غضروف تیروئید استخوانی شده، و کپسول تیروئید، و یا از طریق متاستاز از مسیرهای لنفاتیک صورت گیرد.<sup>۲-۵</sup> به همین دلیل توصیه می گردد تا ارزیابی عملکرد تیروئید در جریان بررسی های کلی کانسر حنجره مدنظر قرار گیرد و از آنجاکه ارزیابی عملکرد تیروئید بصورت روتین در بیماران تحت جراحی و یا رادیوتراپی

پیگیری و جستجوی ارتباط بین این یافته با سایر پارامترها و فاکتورهای بیماران بود. هیپوتیروئیدی کلینیکال (سمپتوماتیک) عبارت بود از کاهش FT4 در کنار افزایش TSH از محدوده نرمال، و هیپوتیروئیدی ساب کلینیکال عبارت بود از TSH افزایش یافته از حد نرمال در کنار FT4 نرمال. در طی پیگیری‌ها، هر جا به تشخیص هیپوتیروئیدی می‌رسیدیم، بیمار را بر روی درمان تیروکسین قرار داده و ادامه پیگیریهای آزمایشگاهی از جهت بروز هیپوتیروئیدی را، بدلیل تاثیر این درمان بر نتایج تستهای عملکرد تیروئید، متوقف می‌ساختیم. پیگیریهای صورت‌گرفته با مراجعه مکرر بیماران به درمانگاهها و یا بخشهای مربوطه در طول حداقل شش ماه پس از عمل انجام گرفت. از آنجاکه ارزیابی عملکرد تیروئید بعنوان یک روش بررسی و غربالگری اساسی در شناسایی اختلالات عملکرد تیروئید بدنبال انجام اعمال جراحی سر و گردن توصیه شده و قویاً<sup>۱۱</sup> مورد تاکید است<sup>۱۱</sup> و با توجه به فواید آن برای بیمار و نیز بدلیل اینکه تمامی هزینه این طرح توسط مجریان آن پرداخت شده، چون تمامی اسرار فردی بیماران در این مطالعه حفظ شده و مهمتر از همه، بدلیل اینکه تمامی مراحل انجام این مطالعه با رضایت کامل بیماران و اخذ رضایت نامه کتبی از آنها صورت پذیرفته، این مطالعه فاقد محدودیت‌ها و ممنوعیت اخلاقی بوده است. در خصوص بررسی معنی‌دار بودن اختلاف بین دو گروه مستقل در این مطالعه در مقادیر نسبتها و میانگینها، به ترتیب از آزمونهای آماری Mann-Whitney و Fisher (بدلیل تعداد کم نمونه) استفاده کرده و در تمامی موارد خطای نوع اول را معادل ۰/۰۵ در نظر گرفته‌ایم. کلیه مراحل آنالیز آماری با نرم افزار SPSS ویراست یازده و نیم به انجام رسیده است.

### یافته‌ها

در این مطالعه، از ابتدای سال ۱۳۸۲ تا تیرماه ۱۳۸۳، بیمارانی که با تشخیص کانسر حنجره در بیمارستانهای امیر اعلم و امام خمینی تحت توتال لارنژکتومی قرار گرفته بودند، از حیث تغییرات کلینیکی و آزمایشگاهی تیروئید ارزیابی شدند. این ارزیابی‌ها در بلافاصله پیش از عمل، در روز اول پس از عمل و سپس به ترتیب به فواصل یکماه و شش ماه پس از عمل جراحی انجام شده است. این مطالعه با تعداد ۳۱ بیمار به انجام رسید. تمامی بیماران مورد مطالعه مرد بودند. میانگین سنی ( $\pm$  انحراف معیار) نمونه مورد مطالعه  $۵۳/۶ \pm ۸/۵$  سال

کانسر حنجره صورت نمی‌گیرد، هم تشخیص و هم درمان هیپوتیروئیدی ثانویه با تاخیر صورت پذیرفته و فراوانی این عارضه به واقع مشخص نیست.<sup>۱۲</sup> با توجه به شیوع بالای کانسر حنجره و گستردگی عمل لارنژکتومی در مراکز درمانی کشورمان، بر آن شدیم تا با این مطالعه میزان تغییرات کلینیکی و آزمایشگاهی تیروئید را بررسی نماییم تا در صورت لزوم با تمهیدات فراهم شده تا حد امکان از عوارض ایجاد شده بر اثر هیپوتیروئیدی پیشگیری نماییم. از آنجا که تاکنون مطالعه‌ای جامع در این خصوص در کشورمان صورت نگرفته است، نتایج این تحقیق بعنوان یک پژوهش ابتدایی، حائز اهمیت خواهد بود.

### روش بررسی

در قالب یک مطالعه مقطعی در سال ۱۳۸۲ تا تیرماه ۱۳۸۳، کلیه موارد با تشخیص کانسر حنجره که در بیمارستانهای امام خمینی و امیر اعلم تهران کاندید توتال لارنژکتومی بودند به طریق سرشماری وارد مطالعه شدند. معیارهای خروج از مطالعه شامل فوت بیمار در جریان عمل جراحی و یا در طی پیگیری وی در جریان مطالعه و نقص در اطلاعات بود. کلیه متغیرهای دموگرافیک از جمله سن، جنس، سابقه بیماری‌های قبلی و نیز متغیرهای مربوط به بیماری و عمل جراحی آنها از جمله نوع عمل، رادیوتراپی پس از عمل و عوارض و غیره در برگه ثبت اطلاعات مختص هر بیمار ثبت می‌شد. سپس با معاینه فیزیکی کامل بیماران کلیه علائم مربوط به تیروئید آنها بررسی شده و در مهمترین بخش، در فواصل بلافاصله پیش از عمل، روز اول پس از عمل، یکماه و نهایتاً شش ماه پس از عمل، تستهای عملکرد تیروئیدی بیماران مورد بررسی قرار گرفته و کلیه تغییرات آنها به همراه معاینه بالینی بیماران در برگه مذکور ثبت می‌شد. ارزیابی‌های آزمایشگاهی تیروئید شامل تست FT3، FT4، TSH و ATPO بود که همگی به یک آزمایشگاه ارسال شده و با یک کیت (کاویشیاری) انجام شده است. T3 و T4 به روش رادیو ایمنو اسی (RIA) و TSH به روش IRMA اندازه‌گیری شده است. مقادیر نرمال FT3 و FT4 به ترتیب عبارت بودند از  $۰/۷-۲/۰$  ng/ml و  $۲/۲-۵/۰$  pg/ml و برای TSH این محدوده عبارت بود  $۰/۳-۴/۰$  UI/ml و برای ATPO این میزان  $۳۰/۰$  U/dl < بود. در این مطالعه هدف اصلی ما تعیین میزان بروز (تجمعی) هیپوتیروئیدی در بیماران مورد مطالعه در طی شش ماه

هیپوتیروئیدی ساب کلینیکال تشخیص داده شد و در هر یک از فواصل ماه اول و ماه ششم پس از عمل نیز یک مورد هیپوتیروئیدی ساب کلینیکال و یک مورد هیپوتیروئیدی کلینیکال شناسایی شد. بدین ترتیب میزان بروز تجمعی هیپوتیروئیدی در نمونه مورد مطالعه ظرف مدت شش ماه پیگیری پس از عمل، ۱/۱۶٪ (۵ در ۳۱ مورد) بود که این میزان بروز برای هریک از وضعیتهای هیپوتیروئیدی ساب کلینیکال و هیپوتیروئیدی کلینیکال بترتیب ۹/۶٪ (۳ در ۳۱ مورد) و ۶/۵٪ (۲ در ۳۱ مورد) بود. در جدول شماره ۱ نیز خصوصیات موارد هیپوتیروئیدی شناسایی شده نشان داده شده است. در بررسی ارتباط بین هیپوتیروئیدی با فاکتورهای مختلف بیماران مورد مطالعه، اختلاف بین دو گروه بیماران هیپوتیروئید و نورموتیروئید در میانگین سنی از لحاظ آماری معنی دار نبود، بدین ترتیب که میانگین سن در این دو گروه از بیماران بترتیب  $۸/۵ \pm ۵۳/۶$  و  $۸/۵ \pm ۵۳/۶$  سال بود، اگرچه گروه بیماران هیپوتیروئید مسن تر از بیماران نورموتیروئید بودند (با آزمون Mann-Whitney:  $p=۰/۳۸۷$ ). ارتباط بین رادیوترایی با بروز هیپوتیروئید در نمودار شماره ۱ نمایش داده شده است، میزان بروز هیپوتیروئیدی در گروه بیماران تحت درمان با جراحی + رادیوترایی بطور معنی داری بیشتر از گروه بیماران درمان شده با جراحی تنها بود (به ترتیب ۲۳/۵٪ در برابر صفر) (با آزمون Fisher:  $p=۰/۰۳۶$ ). همچنین ارتباط بین Neck dissection با بروز هیپوتیروئیدی نیز معنی دار بود، یعنی میزان بروز هیپوتیروئیدی در گروه بیماران جراحی شده با TL + ND در مقایسه با گروه بیماران جراحی شده با TL تنها به مراتب بالاتر بود؛ به ترتیب ۴۰٪ (۴ از ۱۰ مورد) در برابر ۴/۸٪ (۱ مورد از ۲۱) (با آزمون Fisher:  $p=۰/۰۲۷$ ).

بود و محدوده سنی بیماران نیز از ۴۱ تا ۶۹ سال متغیر بود. تومورها در ۲۷ مورد گلوئیک، سه مورد سوپرا و یک مورد اینفراگلوئیک بود. نوع هیستوپاتولوژیک کانسر در تمامی بیماران مورد مطالعه کارسینوم سلول سنگفرشی بود. متاسفانه بدلیل نقص در اطلاعات پرونده بیماران، در خصوص محل آناتومیک و نیز از سیستم طبقه بندی TNM کانسرهای جراحی شده اطلاعات کاملی بدست نیامد. پروسجرهای جراحی مورد استفاده در بیماران مطالعه شده بدین ترتیب بود که اکثر بیماران تحت توتال لارنژکتومی ساده قرار گرفته بودند (۲۱ مورد و ۶۷/۷٪)؛ در ده بیمار دیگر (۳۲/۳٪) علاوه بر این، Neck dissection نیز انجام شده بود که از این تعداد، هفت مورد (۲۲/۶٪ از کل موارد) یکطرفه بود و سه مورد دیگر (۹/۷٪ از کل موارد) Neck dissection دوطرفه بود. در مجموع نیز ۱۷ مورد (۵۴/۸٪) از بیماران تحت درمان رادیوترایی پس از عمل قرار گرفته بودند که متاسفانه از دوزاژ رادیوترایی آنها اطلاعاتی بدست نیامد. بنابراین، بیماران بر حسب اقدام درمانی انجام شده به دو گروه اساسی تقسیم شدند: گروه اول شامل ۱۴ بیمار بودند که تنها تحت درمان جراحی توتال لارنژکتومی قرار گرفته بودند (۴۵/۲٪ از مجموع) و گروه دوم نیز شامل ۱۷ بیمار بودند (۵۴/۸٪ از مجموع) که علاوه بر جراحی (توتال لارنژکتومی) رادیوترایی پس از عمل نیز در موردشان انجام شده بود. میانگین سنی دو گروه مذکور بترتیب  $۱۰/۸ \pm ۵۱/۹$  سال و  $۴/۱ \pm ۵۵/۰$  سال بود که از این نظر بین دو گروه تفاوت آماری معنی داری وجود نداشت (با آزمون Mann-Whitney:  $p=۰/۸۹۱$ ). در ارزیابی بیماران مورد مطالعه از نظر عملکرد تیروئیدی، نتایج بدین ترتیب بود که در بلافاصله پیش از عمل، تمامی بیماران مورد مطالعه از حیث آزمونهای عملکرد تیروئیدی نرمال بودند. در روز اول پس از عمل یک مورد

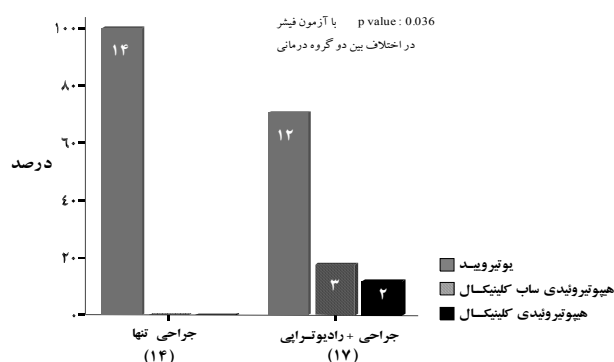
جدول ۱- خصوصیات موارد هیپوتیروئیدی شناسایی شده در بیماران کانسر حنجره تحت درمان با توتال لارنژکتومی

بیمار	هیپوتیروئیدی	جراحی	وضعیت فعلی	TFT†
۱	ساب کلینیکال	توتال لارنژکتومی + دیسکسیون گردنی دوطرفه + تیروئیدکتومی ساب توتال	بدون نشانه	نورموتیروئید (تحت درمان دارویی)
۲	کلینیکال	توتال لارنژکتومی + دیسکسیون گردنی دوطرفه + همی تیروئیدکتومی	بدون نشانه	نورموتیروئید
۳	ساب کلینیکال	توتال لارنژکتومی + دیسکسیون گردنی یکطرفه + همی تیروئیدکتومی	بدون نشانه	نورموتیروئید
۴	ساب کلینیکال	توتال لارنژکتومی + همی تیروئیدکتومی	بدون نشانه	نورموتیروئید
۵	کلینیکال	توتال لارنژکتومی + دیسکسیون گردنی یکطرفه + همی تیروئیدکتومی	بدون نشانه	نورموتیروئید

وضعیت تستهای عملکرد تیروئیدی (TFT) پس از اتمام مطالعه (شش ماه پس از جراحی)

گردن هستند، بی‌شک رویدادهای شایعی هستند که انسیدانس واقعی آن و اهمیت بالینی آنها هنوز مورد تردید است. در اهمیت هیپوتیروئیدی ساب کلینیکال همین بس که می‌تواند به سمت یک هیپوتیروئیدی آشکار پیشرفت کند. ضمن اینکه علاوه بر عوارض برشمرده قبلی، سطوح بالای TSH می‌تواند منجر به هیپرپلازی ندولار و ترانسفورماسیون نئوپلاستیک شود.<sup>۵۱۳</sup> یک نظر اجمالی به کلیه مطالعات مهم و معتبر انجام شده در این زمینه حکایت از عدم یکسان بودن این مطالعات در بسیاری از جنبه‌ها دارد. از مهمترین تفاوت‌های موجود بین این دسته از مطالعات و نیز محدودیت‌های شناخته شده، می‌توان به این موارد اشاره کرد: تفاوت در روش تحقیق و رویکرد مطالعه (گذشته‌نگر یا آینده‌نگر)، تفاوت در مدت زمان پیگیری بیماران، تفاوت در آزمون‌های تیروئیدی انجام شده، تفاوت در روش جراحی و بویژه در استفاده از رادیوتراپی، تفاوت در نمونه بیماران مورد مطالعه از حیث بسیاری از فاکتورهای مخدوش‌کننده (نظیر سن، جنسیت، خصوصیات آناتومیک کانسر، نوع هیستوپاتولوژیک کانسر)، تفاوت در روش آنالیز جهت جستجوی ارتباط بین فاکتورهای مختلف با بروز هیپوتیروئیدی (آنالیز تک‌متغیره یا چندمتغیره) و بالاخره تعداد کم موارد مورد مطالعه در بسیاری از مطالعات.<sup>۱۳-۲۸ و ۱۳-۲۸</sup>

در مطالعه حاضر، طی مدت شش ماه پیگیری پس از عمل در نمونه‌ای از بیماران مبتلا به کانسر حنجره درمان شده با لارنژکتومی یا بدون رادیوتراپی، نشان دادیم که میزان بروز هیپوتیروئیدی قابل توجه بوده است (در کل ۱۶/۱٪). نظیر همه مطالعات انجام شده در این زمینه، ما نیز میزان بروز بالاتری از هیپوتیروئیدی ساب کلینیکال را در مقایسه با هیپوتیروئیدی کلینیکال بدست آورده‌ایم (بترتیب ۹/۶٪ و ۶/۵٪). این میزان بروز در مقایسه با سایر مطالعات<sup>۱۳-۲۸ و ۱۳-۲۸</sup> اگرچه میزان پایینی است (چرا که این رقم در مطالعات متعدد از حدود ۱۳٪ تا بیش از ۶۰٪ متغیر بوده است)، شاید تا حدود زیادی به خصوصیات نمونه مورد مطالعه (مثلاً "مرد بودن تمامی بیماران)، ویژگی اعمال جراحی انجام شده، نوع هیستوپاتولوژیک کانسر، و مهمتر از همه به زمان نسبتاً کوتاه پیگیری پس از عمل مرتبط باشد. به‌طور مثال Robin و همکارانش با یک مطالعه گذشته‌نگر ۱۳۶ بیمار را با هدف شناسایی ریسک فاکتورهای پیش‌گویی‌کننده هیپوتیروئیدی در ارتباط با جراحی کانسر حنجره مورد آنالیز قرار دادند. در این مطالعه اکثر بیماران در عرض ۱۴ ماه از جراحی هیپوتیروئید شده



نمودار ۱: ارتباط بین رادیوتراپی با بروز هیپوتیروئیدی در بیماران کانسر حنجره تحت درمان با توتال لارنژکتومی

## بحث

اختلال عملکرد تیروئید، چه بصورت ساب کلینیکال (پره سمپتوماتیک) و چه بصورت بالینی، عارضه‌ای است که بطور شایع بدنال جراحی و یا رادیوتراپی نئوپلاسمهای سر و گردن مشاهده می‌شود.<sup>۱۳۷، ۱۳۸</sup> علاوه بر این، این عارضه اگرچه با کارسینوم سلول سنگفرشی سر و گردن در ارتباط نیست<sup>۲۱-۳۱ و ۳۵، ۳۶</sup> اما می‌تواند در نتیجه جراحی تنها و یا همراه با رادیوتراپی نئوپلاسمهای دستگاه تنفسی و گوارش فوقانی با شیوع بسیار متغیر روی دهد. دیس فونکسیون تیروئید ممکن است در حدود ۴۰٪ موارد درمان شده با رادیوتراپی تنها برای کانسر حنجره پیشرفته روی دهد.<sup>۵</sup> این میزان حتی در بیماران با کانسر هیپوفارنکس یا ساب گلوٹ که معمولاً با توتال لارنژکتومی یا فارنگولارنژکتومی در ترکیب با همی تیروئیدکتومی درمان می‌شوند می‌تواند به بیش از ۶۵٪ نیز برسد. همی تیروئیدکتومی عموماً منبع عروقی تیروئید باقی‌مانده را حداقل از دیدگاه جراحی متاثر نمی‌سازد مگر اینکه به عقیده برخی مولفین رادیوتراپی ادجوانت با تاثیر بر منبع عروقی پارانشیم تیروئید باقیمانده سبب نقص عملکرد تیروئید شود.<sup>۵</sup> از طرفی، هیپوتیروئیدی آشکار از لحاظ بالینی با شیوع کمتری در مقایسه با فرم ساب کلینیکال هیپوتیروئیدی روی می‌دهد اما این آخری ممکن است زمینه فیستول بزاقی، تاخیر بهبود زخم، مشکلات بازتوانی تکلم و بیماریهای قلبی-عروقی را فراهم سازد که بدین ترتیب با عملکرد کلی و سلامت بیمار تداخل پیدا می‌کند.<sup>۵</sup> هیپوتیروئیدی ساب کلینیکال اپاتروژنیک و بویژه آن مواردی که در ارتباط با جراحی و یا رادیوتراپی نواحی سر و

بیماران با کانسر لارنژئال یا هیپولارنژئال درمان شده با روش توتال لارنژکتومی و ارزیابی تاثیر متغیرهای متعدد در بروز هیپوتیروئیدی، گروهی متشکل از ۱۸۲ بیمار که در فاصله سالهای ۱۹۸۶ تا ۱۹۹۸ لارنژکتومی شده بودند. جهت تعیین ارتباط بین هیپوتیروئیدی و سایر متغیرها نیز از آنالیز تک‌متغیره و هم از آنالیز چندمتغیره استفاده شد. نتایج این مطالعه نشان داد که شیوع هیپوتیروئیدی در بیماران ۵۲٪ (۲۷٪ ساب کلینیکیال و ۲۵٪ کلینیکیال) بود. جنسیت، گسترش اولیه تومور، همی تیروئیدکتومی، استفاده از کموتراپی و رادیوتراپی، متغیرهایی بودند که در آنالیز تک‌متغیره با هیپوتیروئیدی در ارتباط بودند ولی وقتی این متغیرها در آنالیز چندمتغیره وارد شدند، تنها همی تیروئیدکتومی و درمان ترکیبی با رادیوتراپی بعنوان فاکتورهای خطر ساز هیپوتیروئیدی مطرح بودند.<sup>۲۵</sup> در مطالعه اخیری که بر روی ۱۵۶ بیمار با کارسینوم حنجره و هیپوفارنکس که به روش جراحی و یا رادیوتراپی بین سالهای ۱۹۹۷ تا ۲۰۰۲ در هلند درمان شده بودند، شیوع هیپوتیروئیدی را به میزان ۲۸٪ (۱۸٪ ساب کلینیکیال و ۹٪ کلینیکیال) گزارش شد و در آنالیز تک‌متغیره، لارنژکتومی، همی تیروئیدکتومی، دیسکسیون Ipsilateral گردنی و اتو آنتی‌بادیهای آنتی تیروئیدی در گردش، با ریسک بالاتری از هیپوتیروئیدی همراه بود.<sup>۲۸</sup> ما نیز در این مطالعه نشان دادیم که بروز هیپوتیروئیدی بطور مستقیم با درمان رادیوتراپی و نیز انجام دیسکسیون گردنی در ارتباط بوده است که این یافته‌ها، نظیر گزارشهای متعدد از سایر مطالعات دلالت بر نقش قوی این فاکتورها در ایجاد هیپوتیروئیدی بدنال توتال لارنژکتومی دارد.<sup>۱۴-۲۲ و ۲۸</sup> در نهایت، با یک پیگیری میان مدت پس از اعمال جراحی توتال لارنژکتومی در نمونه‌ای از بیماران ایرانی مبتلا به کانسر حنجره، نشان دادیم که میزان بروز هیپوتیروئیدی در این بیماران قابل توجه است و آنگاه که در نظر داشته باشیم تشخیص این وضعیت صرفاً بر پایه تظاهرات بالینی خفیف و غیراختصاصی با تخمین کمتر از حد این اختلال همراه است، لزوم انجام غربالگری و ارزیابی‌های معمول عملکرد تیروئیدی را در حول و حوش و بویژه پس از عمل جراحی در این دسته از بیماران مورد تاکید قرار می‌دهد. این ارزیابی‌ها قطعاً با تمرکز بر موارد پر خطر (زنان، دریافت‌کنندگان رادیوتراپی، جراحی توام با دیسکسیون گردنی و غیره) قطعاً نتایج مفیدی در شناسایی زودرس و کنترل عوارض هیپوتیروئیدی خواهد داشت.

بودند. آنها نشان دادند که جراحی، بویژه توتال لارنژکتومی، همراه با جنسیت (زنان در ریسک بالاتری قرار داشتند)، رادیوتراپی پیش از عمل، درگیری مستقیم تیروئید توسط تومور اولیه (که نیاز به همی تیروئیدکتومی دارد)، متاستاز لنف نودهای لوکال، و فیستول پس از عمل از مهمترین فاکتورهای مرتبط با بروز هیپوتیروئیدی هستند<sup>۲۲</sup> که این یافته آخری در مطالعه Gal و همکارانش نیز به اثبات رسیده است.<sup>۲۳</sup> در مطالعه‌ای که توسط Aimoni و همکارانش در سال ۲۰۰۳ در ایتالیا به انجام رسیده است، با هدف ارزیابی عملکرد تیروئید قبل و بعد از جراحی و یا جراحی به‌همراه رادیوتراپی نئوپلاسم‌های حنجره، تعداد ۳۰ بیمار (۲۲ بیمار درمان شده با جراحی تنها و هشت بیمار با جراحی به‌همراه رادیوتراپی) از نقطه نظر TSH، FT4، FT3 و آنتی‌بادیهای ضد تیروئید (ATAb) هم در قبل و هم در شش و ۱۲ ماه پس از عمل جراحی بررسی شدند. گرچه کلیه بیماران قبل از درمان عملکرد تیروئیدی نرمال داشتند، پس از یکسال چهار بیمار (۱۴/۳۴٪) هیپوتیروئید شدند. در سه بیمار این وضعیت ساب کلینیکیال بود.<sup>۱</sup> در مطالعه Smolarz که بر روی نمونه‌ای از ۱۲۰ بیمار درمان شده به روش جراحی رادیوتراپی یا جراحی همراه با رادیوتراپی مبتلا به کانسر حنجره و فارنکس با متوسط ۴۱ ماه پیگیری، ۲۶ بیمار (۲۲٪) هیپوتیروئید شدند و میزان بالای از هیپوتیروئیدی (۳۴٪) در بیماران درمان شده به روش ترکیبی مشاهده شد، در حالیکه در میان بیماران درمان شده با جراحی، تنها ۷٪ هیپوتیروئید شدند.<sup>۲۶</sup> ما در این مطالعه ارتباط معنی‌داری بین میزان بروز هیپوتیروئیدی با سن بیماران یافت نکردیم که این نظیر یافته‌های اکثر مطالعات مشابه است<sup>۲۸-۲۳ و ۱۳</sup> و حکایت از این دارد که فاکتورهای پردیکتور قویتر از سن، نقش مهمتری در بروز هیپوتیروئیدی در این دسته از بیماران دارند. به طور مثال، Ginar و همکارانش شیوع هیپوتیروئیدی در ۲۹ بیمار مرد (با میانگین سنی ۵۴ سال) درمان شده با سه روش: توتال لارنژکتومی، همی تیروئیدکتومی و ایسمکتومی و رادیوتراپی پس از عمل برای کانسرهای حنجره T3 و T4 را بطور آینده‌نگر مطالعه کردند. بدنال رادیوتراپی، TFT در ۱۲ بیمار (۴۱٪) و پنج بیمار (۱۸٪) بترتیب هیپوتیروئیدی ساب کلینیکیال و کلینیکیال را نشان دادند اما هیچگونه ارتباط معنی‌داری بین سن و TFT یافت نشد، در حالیکه دوزاژ رادیوتراپی ارتباط معنی‌داری را با شکل‌گیری هیپوتیروئیدی نشان می‌داد.<sup>۲۴</sup> در مطالعه Leon با هدف تعیین شیوع هیپوتیروئیدی در

## References

1. 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* 2003; 129:733-8.
2. Bahadur S, Iyer S, Kacher SK. The thyroid gland in the management of carcinoma of the larynx and laryngopharynx. *J Laryngeal Otol* 1985; 99:125-3.
3. Lavalle RJ. Thyroid function after radiotherapy and total laryngectomy in the treatment of carcinoma of the larynx. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1971; 80: 593-8.
4. Michalopoulou G, Alevizaki M, Pipingos G, Mitsibounas D, Mantzos E, Adamopoulos P, et al. High serum cholesterol levels in persons with 'high-normal' TSH levels: should one extend the definition of subclinical hypothyroidism? *Eur J Endocrinol* 1998; 138: 141-5.
5. Romero A, Esteban F, Delgado M, Solanellas J, Soldado L, Fernández I, et al. Hypothyroidism in patients treated for laryngeal cancer: preliminary results. *Acta Otorrinolaringol Esp* 1999; 50: 205-10.
6. Jameson JL, Weetman AP. Disorders of the thyroid gland. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper KL, et al. *Harrison's principles of internal medicine*. 15th ed. New York: Mc Graw-Hill; 2001; p. 2060-84.
7. Harrison DF. Thyroid gland in the management of laryngopharyngeal cancer. *Arch Otolaryngol* 1973; 97: 301-2.
8. Sinard JR, Tobin EJ, Mazzaferrin EL, et al. Hypothyroidism after treatment for nonthyroid head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 126: 652-7.
9. Micheau CL. Envahissement du corps thyroïde dans les cancers laryngés et hypopharyngés. In: Veronesi U, Editors. *Milano: Casa Editrice Ambrosiana: I tumori della testa e del collo*: 1979; p: 347-51.
10. Vrabec DP, Heffron TJ. Hypothyroidism following treatment for head and neck cancer. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1981; 90: 449-53.
11. Kuten A, Lubochitski R, Fishman G, Dale J, Stein ME. Postradiotherapy hypothyroidism: radiation dose response and chemotherapeutic radiosensitization at less than 40 Gy. *J Surg Oncol* 1996; 61: 281-3.
12. Shafer RB, Nuttall FQ, Pollak K. Thyroid function after radiotherapy and total laryngectomy in the treatment of carcinoma of the larynx. *Arch Int Med* 1975; 135: 843-6.
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: 843-6.
14. Palmer BV, Gaggar N, Shaw HJ. Thyroid function after radiotherapy and laryngectomy for carcinoma of the larynx. *Head Neck Surg* 1981; 4: 13-5.
15. Alexander MV, Zajtchuk JT, Henderson RL. Hypothyroidism and wound healing: occurrence after head and neck radiation and surgery. *Arch Otolaryngol* 1982; 108: 289-91.
16. Dimitrowska A, Georgiewska B, Jovanowski D. Thyroid function after irradiation and surgery of laryngeal carcinoma. *Radiol Yugosl* 1982; 16: 331-5.
17. Posner MR, Ervin TJ, Miller D, Fabian RL, Norris CM Jr, Weichselbaum RR, et al. Incidence of hypothyroidism following multimodality treatment for advanced squamous cell cancer of the head and neck. *Laryngoscope* 1984; 94: 451-54.
18. Liening DA, Duncan NO, Blakeslee DB, Smith DB. Hypothyroidism following radiotherapy for head and neck cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1990; 103: 10-3.
19. Weissler MC, Berry BW. Thyroid-stimulating hormone levels after radiotherapy and combined therapy for head and neck cancer. *Head Neck* 1991; 13: 420-3.
20. Grande C. Hypothyroidism following radiotherapy for head and neck cancer: multivariate analysis of risk factors. *Radiother Oncol* 1992; 25: 31-6.
21. Cannon CR. Hypothyroidism in head and neck cancer patients: experimental and clinical observations. *Laryngoscope* 1994; 104: 1-21.
22. Gal RL, Gal TJ, Klotch DW, Cantor AB. Risk factors associated with hypothyroidism after laryngectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 123: 211-7.
23. Gal RL, Gal TJ, Klotch DW, Cantor AB. Risk factors associated with hypothyroidism after laryngectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 123: 211-7.
24. Cinar U, Yiğit O, Alkan S, Uslu B, Topuz E, Unsal O, et al. The effect of laryngectomy and postoperative radiotherapy on thyroid gland functions. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg* 2003; 10: 226-30.
25. Léon X, Gras JR, Pérez A, Rodríguez J, de Andrés L, Orús C, et al. Hypothyroidism in patients treated with total laryngectomy. A multivariate study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2002; 259: 193-6.
26. Smolarz K, Malke G, Voth E, Scheidhauer K, Eckel HE, Jungehülsing M, et al. Hypothyroidism after therapy for larynx and pharynx carcinoma. *Thyroid* 2000; 10: 425-9.
27. Romero A, Esteban F, Delgado M, Solanellas J, Soldado L, Fernández I, et al. Hypothyroidism in patients treated for laryngeal cancer: preliminary results. *Acta Otorrinolaringol Esp* 1999; 50: 205-10.
28. Lo Galbo AM, de Bree R, Kuik DJ, Lips PT, Mary B, Von Blomberg E, et al. The prevalence of hypothyroidism after treatment for laryngeal and hypopharyngeal carcinomas: are autoantibodies of influence? *Acta Otolaryngol* 2007; 127: 312-7.

## Clinical and laboratory evaluation of thyroid function following total laryngectomy in laryngeal cancer

### Abstract

Motasaddi Zarandy M. <sup>\*1</sup>  
Khorsandi M T. <sup>1</sup>  
Senemar A. <sup>1</sup>  
Shaeri H. <sup>2</sup>

1- Department of Otolaryngology  
2- General physician

Tehran University of Medical  
Sciences

**Background:** Hypothyroidism is a well-documented complication after treatment of laryngeal cancer and is particularly significant among patients undergoing laryngectomy. We investigated the frequency of hypothyroidism in patients treated with total laryngectomy for laryngeal cancer. We also evaluated the effect of neck radiotherapy on thyroid function after total laryngectomy for laryngeal cancer.

**Methods:** In a cross-sectional study, we evaluated 31 patients with laryngeal squamous cell carcinoma (mean age 53.6 years). Among these patients, 14 were treated with surgery only and 17 were treated with surgery plus radiotherapy. Laboratory evaluation included levels of thyroid stimulating hormone (TSH), free T4, free T3, and antithyroid antibodies both preoperatively and postoperatively at the first day, as well as one and six months after surgery.

**Results:** All patients had normal thyroid function before treatment; however, after 6 months, five patients (16.1%) were hypothyroid. Of these, three patients (9.6%) had subclinical symptoms, including elevated thyroid-stimulating hormone with normal free T4, and two patients (6.5%) showed clinical symptoms of hypothyroidism. Radiotherapy and neck dissection were significantly associated with higher incidences of hypothyroidism.

**Conclusion:** Our data suggest that hypothyroidism occurs in a substantial proportion of patients undergoing surgery for laryngeal cancer. The results indicate that thyroid function studies should be routinely performed in the follow-up care of laryngeal cancer patients, especially if radiotherapy and neck dissection were part of the treatment. We suggest that this approach will improve the patient's quality of life and diminish the morbidity associated with this kind of surgery.

**Keywords:** Laryngeal cancer, total laryngectomy, hypothyroidism.

\* Corresponding author: ENT research center, Amiralam Hospital, Saadi Ave., Tehran Tel: +98-21-66703037 email: motesadi@sina.tums.ac.ir