

# 소아암 환자의 치료가 갑상선 기능에 미치는 후기 영향

연세대학교 의과대학 소아과학교실, 세브란스병원 소아암 전문클리닉

김효선 · 한정우 · 권승연 · 원성철 · 유철주

## Late Effect of Pediatric Cancer Therapy on Thyroid Function

Hyo Sun Kim, M.D., Jung Woo Han, M.D., Seungyeon Kwon, M.D.,  
Sung Chul Won, M.D. and Chuhi Joo Lyu, M.D.

Pediatric Hematology Oncology Service, Department of Pediatrics,  
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

**Purpose:** According to advances in childhood cancer therapy, survival outcomes are markedly improved during the past few decades. On the other hand, late effects of childhood cancer survivors are nowadays having been issued owing to its importance of early detection and proper management. It is now known from references abroad that thyroid disorders have frequently occurred in long-term survivors since endocrine organs are sensitive to both cytotoxic drugs and radiation. However, research in Korea has not been published yet. The aim of this study was to investigate the late effect of cancer therapy on thyroid disorders in childhood cancer survivors. **Methods:** Medical records of 129 childhood cancer survivors who visited long term follow up clinic between 2005 and 2008 were retrospectively reviewed. Clinical characteristics including individual cancer therapy were reviewed. We analyzed the relationship between thyroid function status with variable clinical factors and types of cancer therapy. **Results:** The incidence of thyroid dysfunction was 30.2% (39/129) in long-term survivors with cancer therapy. Thyroid dysfunction were more frequently in patients treated with radiotherapy ( $P=0.021$ ) and stem cell transplantation ( $P=0.001$ ). We also found a significant association between underlying disease and thyroid dysfunction ( $P<0.001$ ). **Conclusion:** These findings emphasize the need for long-term follow-up of thyroid function in childhood cancer survivors after radiotherapy or/and stem cell transplantation in order to offer proper treatment. (*Clin Pediatr Hematol Oncol* 2008;15:10~16)

**Key Words:** Children, Cancer, Long-term survivors, Thyroid function tests, Complications

## 서 론

책임저자 : 유철주, 서울시 서대문구 신촌동 134번지  
연세대학교 의과대학 소아과학교실, 120-752  
Tel: 02-2228-2060, Fax: 02-393-9118  
E-mail: cj@yuhs.ac

소아암의 치료성적과 장기 생존율은 다약제의 복합 항암제 치료, 방사선 치료 및 조혈모세포이식(stem cell transplantation, SCT)의 발전에 따라 지속적으로 증가하고 있다<sup>1)</sup>. 특히 최근 전신 방사

선 조사(total body irradiation, TBI)를 포함한 고용량 항암 치료 후의 SCT는 예후가 불량한 백혈병 뿐만 아니라 일부 특정 고형암 치료의 일환으로 크게 증가하고 있으며 이는 각 질환의 치료 성적을 향상시키는 데에 큰 기여를 하고 있다<sup>2)</sup>. 그러나, 이와 더불어 장기생존자들에서 후기 합병증의 발병 또한 증가하고 있으며<sup>1,3,4)</sup>, 이에 따라 최근에는 후기 합병증에 대한 조기 발견 및 적절한 치료를 위한 장기 추적 관찰의 중요성이 더욱 강조되고 있다.

후기 합병증을 일으킬 수 있는 많은 기관 중 내분비 기관은 특히 갑상선 조직은 세포 독성 약물과 방사선에 특히 민감한 것으로 알려져 있어, 소아암 치료를 받은 장기생존자들의 갑상선 기능에 대한 추적 관찰은 임상적으로 더욱 중요한 의미를 갖는다<sup>5~7)</sup>. 실제로 미국을 비롯한 몇몇 국가에서는 항암치료나 방사선치료 혹은 고용량 항암 치료 후 SCT를 받은 장기생존자에게서 발생할 수 있는 합병증에 대한 여러 연구들이 있었으나, 국내에서는 이와 관련된 연구가 부족한 실정이다.

이에 본 연구에서는 백혈병 및 일부 고형암으로 진단 받은 후 치료를 종료한 후 무질병 상태에서 장기생존하고 있는 환자들의 임상적 특징 및 치료 경과에 대해 조사하고, 치료 종료 후 연속적으로 시행한 갑상선 호르몬 검사 결과를 분석하여 이들의 임상적 특징과 치료 형태가 갑상선 기능 이상에 미치는 영향에 대해 알아보하고자 하였다.

## 대상 및 방법

본 연구는 소아암으로 진단받고 수술, 항암화학요법, 방사선 조사 및 고용량 항암화학요법을 동반한 조혈모세포이식 등의 치료 종료 후 2년 이상 재발 없이 무병 생존한 환자들 중 연세대학교 세브란스병원 후기 합병증 관찰 클리닉(long-term follow-up clinic)에 내원하여 2005년 2월부터 2008년 3월까지 갑상선 기능검사를 시행 받은 129명의 환자를 대상으로 의무 기록 및 검사 결과를 후

향적으로 분석하였다.

총 대상군의 진단명은 급성림프구성백혈병(acute lymphocytic leukemia, ALL), 급성골수구성백혈병(acute myeloid leukemia, AML), 비호지킨림프종(non-Hodgkin lymphoma, NHL), 호지킨병(Hodgkin disease, HD), 뇌종양(brain tumor), 윌름씨종양(Wilms' tumor, WT), 신경모세포종(neuroblastoma, NB), 비인두종양(nasopharyngeal cancer, NPC), 생식세포종양(germ cell tumor, GCT), 랑게르한스세포조직구증식증(Langerhans cell histiocytosis, LCH), 만성골수구성백혈병(chronic myeloid leukemia, CML), 간모세포종(hepatoblastoma, HB) 등이며, 각 환자의 갑상선 기능은 혈청 유리 thyroxine (free T4, fT4), 갑상선 자극 호르몬(thyroid stimulating hormone, TSH) 및 triiodothyronine (T3) 검사를 통해 평가하였다. 갑상선 호르몬 검사의 정상치는 fT4 0.73~1.59 ng/dL, TSH 0.4~3.1 uIU/mL, 그리고 T3 80~200 ng/dL를 기준으로 하였다. 갑상선 기능에 따라 무증상의 보상성 갑상선기능저하증(subclinical hypothyroidism), 갑상선기능저하증(hypothyroidism), 무증상의 갑상선기능항진증(subclinical hyperthyroidism), 그리고 갑상선기능항진증(hyperthyroidism)으로 분류하였다. 무증상의 보상성 갑상선기능저하증은 TSH 증가로 fT4와 T3는 보상적으로 정상소견을 보이며 증상을 나타내지 않는 경우로 정의하였고, 갑상선기능저하증은 fT4는 낮은 반면 TSH는 높게 측정된 경우로 정의하였다. 무증상의 갑상선기능항진증은 TSH 감소로 fT4와 T3는 보상적으로 정상소견을 보이며 증상을 나타내지 않는 경우를 의미하며, 갑상선기능항진증은 fT4와 T3는 증가한 반면에 TSH는 정상범위 이하인 경우로 정의 하였다.

진단 당시 나이, 성별, 질환, 방사선 조사 유무, 이식 유무가 각 갑상선기능에 미치는 영향을 분석 하였으며, 이식을 받은 군의 경우 전처치(conditioning)로 TBI가 포함되었는지의 유무와 이식의 종류에 따른 분석을 실시하였다.

각 군의 갑상선 기능에 대한 비교는 피어슨 카이스퀘어법(Pearson  $\chi^2$  method)을 이용하였고 P

값이 0.05 이하인 경우 통계적으로 유의한 것으로 판단하였다.

## 결 과

총 대상군은 129명으로 진단 당시 나이의 중위 값은 5.4세(범위: 12일~27.4세)이었고, 남아가 88명, 여아가 41명이었으며, 그 중 ALL 48명, AML 10명, NHL 13명, HD 1명, 뇌종양 25명, WT 6명, NB 5명, NPC 2명, GCT 5명, LCH 5명, CML 1명, HB 1명, 그 외의 종양이 7명이었다. 총 장기생존자 중 77명이 방사선 조사를 받았고 28명이 이식을 받았다(Table 1).

총 129명 중 갑상선 기능 검사에서 이상을 보인 장기생존자는 39명으로 전체의 30.2%에 해당하며, 그 중 무증상의 보상성 갑상선기능저하증이 24명(61.5%)으로 가장 많았고, 갑상선기능저하증 7명(17.9%), 갑상선기능항진증 7명(17.9%)이었으며, 무증상의 갑상선기능항진증이 1명(2.7%)이었다.

진단 당시 나이를 10세 기준으로 나눈 두 군에서 갑상선 기능 이상에 대한 유의성을 검토하였으나 그 두 군에서의 차이는 없었다. 성별로 비교하였을 때에도 갑상선 기능에 유의한 차이는 없었다. 질환별로 각 갑상선기능에 미치는 영향을 분석해보면 ALL의 경우 83.3%가 정상 갑상선 기능 상태를 보인 데에 비해, AML의 경우 총 10명 중 5명(50%)에서 갑상선 기능 이상 소견을 보였으며 그 중 4명이 무증상의 보상성 갑상선기능저하증 소견을 보였고 NB 진단된 총 5명의 장기생존자에서 4명이 무증상의 보상성 갑상선기능저하증에 해당하였다. 뇌종양의 경우 25명 중 15명(60%)에서 갑상선 기능에 문제가 생겼으며 그 중 10명에서 증상과 관계 없이 갑상선 기능 저하 소견이 나타났다. 이는 뇌종양이라는 질환만을 단독 요소로 갑상선 기능과의 연관성을 분석해 보아도 뇌종양으로 치료받지 않았던 생존자에 비해 갑상선 기능 이상이 생길 확률이 통계적으로 유의하게 높게 나왔으며( $P < 0.05$ ) 특히 갑상선 기능 저

**Table 1.** Patient Characteristics

Parameter	Number (%)
Total	129
Age (year)	5.4
Sex (male/female)	88/41 (68.2/31.8)
Diagnosis	
ALL	48 (37.2)
AML	10 (7.8)
Non-Hodgkin lymphoma	13 (10.1)
Hodgkin disease	1 (0.7)
Brain tumor	25 (19.4)
Wilms' tumor	6 (4.7)
Neuroblastoma	5 (3.9)
Nasopharyngeal cancer	2 (1.6)
Germ cell tumor	5 (3.9)
LCH	5 (3.9)
CML	1 (0.7)
Hepatoblastoma	1 (0.7)
Other	7 (5.4)
Radiotherapy (yes/no)	77/52 (59.7/40.3)
Head/neck	63
Craniospinal irradiation	31
Spine (local)	4
Testis	5
Abdomen/pelvis	7
Chest	3
Extremity	1
Total body irradiation	7
Transplantation (yes/no)	28/101 (21.7/78.3)
APBSCT	14 (50.0)
MSD-SCT	8 (28.6)
USCT	5 (17.8)
CBT	1 (3.6)
Conditioning regimen	
TBI/non-TBI	6/22 (21.4/78.6)

Abbreviations: ALL, acute lymphocytic leukemia; AML, acute myeloid leukemia; LCH, Langerhans cell histiocytosis; CML, chronic myeloid leukemia; APBSCT, autologous peripheral blood stem cell transplantation; MSD-SCT, matched sibling donor-stem cell transplantation; USCT, unrelated stem cell transplantation; CBT, cord blood transplantation; TBI, total body irradiation

**Table 2.** Results of Thyroid Function Test according to Clinical Datas

	Age (%)		Sex (%)		Radiotherapy* (%)		HSCT* (%)		Brain tumor* (%)		Conditioning <sup>†</sup> (%)	
	< 10 yr	≥ 10 yr	Male	Female	Yes	No	Yes	No	Yes	No	TBI	Non-TBI
Subclinical hypothyroidism	19 (21.1)	5 (12.8)	19 (21.6)	5 (12.2)	17 (22.1)	7 (13.5)	12 (42.9)	12 (11.9)	4 (16.0)	20 (19.2)	4 (66.7)	7 (33.3)
Subclinical hyperthyroidism	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (4.8)
Hyperthyroidism	5 (5.6)	2 (5.1)	4 (4.5)	3 (7.3)	6 (7.8)	1 (1.9)	2 (7.1)	5 (5.0)	5 (20.0)	2 (1.9)	0 (0.0)	2 (9.5)
Hypothyroidism	3 (3.3)	4 (10.3)	6 (6.8)	1 (2.4)	7 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (6.9)	6 (24.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Normal	62 (68.9)	28 (71.8)	58 (65.9)	32 (78.0)	47 (61.0)	43 (82.7)	13 (46.4)	77 (76.2)	10 (40.0)	80 (76.9)	2 (33.3)	11 (52.4)
Total	90 (100)	39 (100)	88 (100)	41 (100)	77 (100)	52 (100)	28 (100)	101 (100)	25 (100)	104 (100)	6 (100)	21 (100)

\* $P < 0.05$ ;

<sup>†</sup> statistics with transplanted patients only

Abbreviations: HSCT, hematopoietic stem cell transplantation; yr, years old; TBI, total body irradiation

하 소견을 보이는 경우의 비율이 2배로 높았다. WT나 GCT의 경우 한 명도 갑상선 기능 이상이 나타나지 않았으나, NPC 경우에는 2명 모두 갑상선 기능저하 소견을 보여 각 질환군별로 갑상선 기능 변화에 통계적으로 유의한 차이가 있었다( $P < 0.05$ ).

또한 방사선 조사를 받은 병력이 있는 장기생존자군의 39%에서 갑상선 기능 이상이 있는 것으로 나와 방사선 조사를 시행 받지 않은 대조군과 비교하여 갑상선 기능 변화에 의미 있는 차이를 보였다( $P = 0.01$ ).

마지막으로 이식을 받은 군과 받지 않은 군 사이의 갑상선 기능 변화를 분석하였다. 총 129명의 장기생존자 중 28명이 이식을 받았으며 이들 중 15명에서 갑상선 기능의 이상 소견을 보였고 (53.6%), 그 중에서도 12명이 무증상의 보상성 갑상선기능저하증을 진단받았다. 위의 결과는  $P$  값 0.01로 이식을 받은 군에서 갑상선 기능 이상이 유의하게 증가함을 알 수 있었다. 그러나 각각의 이식의 종류 및 전처치의 종류에 따른 갑상선 기능의

변화는 통계적으로 유의한 차이가 없었다(Table 2).

## 고 찰

다약제 복합 항암요법, 방사선 치료 또는 SCT 등을 시행 받은 후 장기 생존하는 환자들에서 내분비적 합병증 특히 갑상선 질환이 흔히 보고되고 있다<sup>8)</sup>. 장기생존자들에게서 발생하는 갑상선 기능이상 중 가장 흔한 유형은 무증상의 보상성 갑상선기능저하증이며, 이는 TBI가 포함된 항암치료를 받은 환자에서 더 빈번한 것처럼 보인다<sup>2,9)</sup>. 무증상의 보상성 갑상선기능저하증의 치료에 대해서는 현재까지 논란이 있는데, 무증상의 보상성 갑상선기능저하증 환자에서 비록 증상이 없다하더라도 TSH 농도가 높은 경우 갑상선종과 갑상선암의 발병위험률이 증가하기 때문에 위험률을 감소시키기 위해서 이들에 대해 levothyroxine 투여를 통한 치료를 해야 한다고 보고가 있다<sup>10~12)</sup>. 그러나 levothyroxine을 투여하여 TSH를 감소시킨다

하더라도 갑상선종이나 갑상선암의 발병률을 감소시킨다는 명백한 증거 또한 없다. SCT나 고용량 항암치료 및 방사선 치료 이후에 발생하는 무증상의 보상성 갑상선기능저하증의 대다수는 경하고 보상적이며 자연적으로 회복이 되기 때문에<sup>9)</sup> 본 연구에서는 갑상선기능저하증의 환아들에게는 호르몬 치료를 하였으나, 무증상의 보상성 갑상선기능저하증 환아의 경우에는 치료를 시행하지 않았다.

본 연구에서도 기존의 연구에서와 같이 갑상선 기능 이상을 보인 39명의 장기생존자 중 24명(61.9%)이 무증상의 보상성 갑상선기능저하증 소견을 보여 가장 많은 부분을 차지했다. 질환별로는 AML, 뇌종양, NB에서 치료 종료 후 갑상선 기능의 이상이 다른 질환에 비해 흔하게 나타났으며, WT와 GCT에서는 치료 종료 후에도 갑상선 기능에 변화는 없었다. NPC의 경우 그 수가 적기는 하지만 치료 받은 모든 장기생존자에서 갑상선 기능에 이상이 나타났다. 이는 질환 자체의 영향일 수도 있으나 질환에 따라 투여하는 항암제 종류가 다르고 일부의 항암제는 갑상선의 기능과 대사에 영향을 주기 때문에<sup>13,14)</sup> 이를 명확히 하기 위해서는 더 많은 수를 대상으로 동일 질환에서 항암제 종류에 따른 갑상선 기능의 변화를 전향적으로 분석하는 연구가 필요할 것으로 생각된다.

갑상선 기능 이상은 SCT를 받은 장기생존자에서 치료 후 발생할 가능성이 높은 질환 중의 하나로, TBI를 받은 소아와 성인 모두에서 발생할 수 있으며<sup>10,15)</sup> 특히 나이가 어릴수록 그 발병 위험율이 높다<sup>9)</sup>. 본 연구에서도 방사선 조사를 받거나 이식을 받은 대상군에서 갑상선 기능의 이상이 흔히 보고되었으나, 나이에 따른 발병율의 차이는 없었으며, 이식을 받은 군에서 전처치로 TBI를 시행한 군과는 유의성이 없었다. 이식을 받은 환자에서 갑상선 기능 이상이 증가하는 이유는 전처치의 종류와 관련성이 있을 수도 있으나 이식 후 변화되는 면역 기전과도 연관이 있을 것으로 생각되며<sup>16,17)</sup> 따라서, TBI가 포함되지 않은 전처치 후 이식을 받은 생존자에게서도 갑상선 기능을

주기적으로 추적관찰하는 것이 매우 중요할 것으로 사료된다.

갑상선의 기능이상 중에서도 갑상선기능저하증은 수모세포종에서 뇌척수에 방사선 치료를 받은 생존자의 후기 합병증 중에서 가장 먼저 발생하는 질환의 하나이며, 내분비적인 합병증 중에서 성장호르몬 결핍 다음으로 흔하다<sup>18,19)</sup>. 소아기에 우연히 방사선에 노출되거나 치료목적의 방사선 조사 후에 내분비 기능이 변화하고 갑상선 결절이 형성되기 쉽다. 소아에서 갑상선 기능 이상이나 갑상선암의 발병과 관련된 조사량은 매우 소량에서부터 악성종양에서 투여되는 최대 조사량에 이르기 까지 그 범위가 매우 넓다<sup>20)</sup>. 본 연구에서는 방사선 조사에 따라 갑상선 기능 이상의 발생이 증가하였으나 갑상선암이 발생한 환자는 없었다. 또한 본 연구에서 소아암 환자의 치료 후 발생하는 갑상선 기능 이상 중 가장 많았던 무증상의 보상성 갑상선기능저하증이 향후 증상을 동반한 갑상선기능저하증으로 이행되는지에 여부와 갑상선암의 발생유무 대해서는 좀 더 장기간의 추적관찰이 요구된다.

갑상선기능저하증 환아는 발달 지연이나 성장 결핍 등이 동반될 수 있기 때문에 적절한 시기에 치료를 시작하는 것이 매우 중요하다<sup>21)</sup>. 그렇기 때문에 소아암 환자의 관리가 항암치료 종료로 끝날 것이 아니라 치료 종료 후에도 장기적인 추적 관찰을 통해 후기 합병증에 대한 지속적인 관리가 필요하다. 결론적으로, 본 연구의 결과를 통해 다양한 형태의 항암 치료를 받은 소아암 환자의 장기생존자들에게 있어서 지속적인 갑상선 기능 평가는 갑상선 기능 이상에 대한 조기 발견과 적절한 치료를 위해 반드시 요구되는 바이다.

## 요 약

**목적:** 항암 치료의 발전에 따라 소아암 환자의 장기생존자가 증가하였으며 이에 따라 치료 후 각종 후기 합병증에 대한 관리가 중요해지고 있다. 이에 본 연구는 소아암 치료 후 장기생존자들

에게서 치료 종류와 질병에 따라 갑상선에 미치는 후기 영향에 대해 알아보려고 했다.

**방법:** 치료 종료 후 2년 이상 재발 없이 무병 생존한 환자들 중 연세대학교 세브란스병원 후기 합병증 관찰 클리닉에 내원하여 2005년 2월부터 2008년 3월까지 갑상선 기능검사를 시행 받은 129명의 환자를 대상으로 의무 기록 및 검사 결과를 후향적으로 분석하였다.

**결과:** 총 대상 환자 129명 중 남아가 88명, 여아가 41명이었으며, 그 중 급성림프구성백혈병 48명, 급성골수구성백혈병 10명, 비호지킨림프종 13명, 호지킨병 1명, 뇌종양 25명, 윌름씨종양 6명, 신경모세포종 5명, 비인두종양 2명, 생식세포종양 5명, 랑게르한스세포조직구증식증 5명, 만성골수구성백혈병 1명, 간모세포종 1명, 그 외의 종양이 7명이었다. 방사선 조사를 받았던 환자는 77명이었고 이식을 받았던 환자는 28명이었다. 갑상선 기능 검사에서 이상을 보인 환자는 39명으로 전체의 30%에 해당하며, 그 중 무증상의 보상성 갑상선기능저하증이 24명(62%)으로 가장 많았고, 갑상선기능저하증 7명(18%), 갑상선기능항진증 7명(18%), 무증상의 갑상선기능항진증이 1명(1%)이었다. 질환별로는 AML, 뇌종양, NB에서 치료 종료 후 갑상선 기능의 이상이 의미 있게 증가하였으며, WT와 GCT에서는 치료 종료 후 갑상선 기능에 변화는 없었다. 방사선 조사를 받은 환자군의 39%에서 갑상선 기능 이상이 있었으며 ( $P=0.01$ ), 28명의 이식 받은 환자 중 15명이 갑상선 기능의 이상 소견을 보여(53.6%), 방사선 조사를 받은 군과 이식을 받은 군에서 갑상선 기능 이상이 유의하게 증가하였다.

**결론:** 소아암 환자의 진단 및 방사선 조사, SCT 등의 치료 방법에 따라 장기생존자에서의 갑상선 기능 이상 발생의 빈도에 차이가 있었으며 고위험군 환자에서 갑상선 기능 이상 발생의 위험성을 예측하여 지속적인 갑상선 기능에 대한 평가 및 적절한 치료가 필요할 것으로 생각된다.

## 참 고 문 헌

1. Madanat LM, Lahteenmaki PM, Hurme S, Dyba T, Salmi TT, Sankila R. Hypothyroidism among pediatric cancer patients: a nationwide, registry-based study. *Int J Cancer* 2008;122:1868-72
2. Shalitin S, Phillip M, Stein J, Goshen Y, Carmi D, Yaniv I. Endocrine dysfunction and parameters of the metabolic syndrome after bone marrow transplantation during childhood and adolescence. *Bone Marrow Transplant* 2006;37:1109-17
3. Lee JH, Seo HJ, Kim JY, Ko CW, Lee KS. Late endocrine complications in childhood cancer survivors. *Korean J Pediatr Hematol Oncol* 2005;12:55-62
4. Moller TR, Garwicz S, Barlow L, Falck Winther J, Glatte E, Olafsdottir G, et al. Decreasing late mortality among five-year survivors of cancer in childhood and adolescence: a population-based study in the Nordic countries. *J Clin Oncol* 2001;19:3173-81
5. Kolb HJ, Bender-Gotze C. Late complications after allogeneic bone marrow transplantation for leukemia. *Bone Marrow Transplant* 1990;6:61-72
6. Shalet SM. Endocrine consequences of treatment of malignant disease. *Arch Dis Child* 1989;64:1635-41
7. Socie G, Curtis RE, Deeg HJ, Sobocinski KA, Filipovich AH, Travis LB, et al. New malignant diseases after allogeneic marrow transplantation for childhood acute leukemia. *J Clin Oncol* 2000;18:348-57
8. Toubert ME, Socie G, Gluckman E, Aractingi S, Esperou H, Devergie A, et al. Short- and long-term follow-up of thyroid dysfunction after allogeneic bone marrow transplantation without the use of preparative total body irradiation. *Br J Haematol* 1997;98:453-7
9. Ishiguro H, Yasuda Y, Tomita Y, Shinagawa T, Shimizu T, Morimoto T, et al. Long-term follow-up of thyroid function in patients who received bone marrow transplantation during childhood and adolescence. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5981-6
10. Borgstrom B, Bolme P. Thyroid function in children after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1994;13:59-64
11. Barnes ND. Effects of external irradiation on the thyroid gland in childhood. *Horm Res* 1988;30:84-9

12. Field JB, Bloom G, Chou MC, Kerins ME, Larsen PR, Kotani M, et al. Effects of thyroid-stimulating hormone on human thyroid carcinoma and adjacent normal tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 1978;47:1052-8
13. Colevas AD, Read R, Thornhill J, Adak S, Tishler R, Busse P, et al. Hypothyroidism incidence after multimodality treatment for stage III and IV squamous cell carcinomas of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:599-604
14. Surks MI, Sievert R. Drugs and thyroid function. *N Engl J Med* 1995;333:1688-94
15. Katsanis E, Shapiro RS, Robison LL, Haake RJ, Kim T, Pescovitz OH, et al. Thyroid dysfunction following bone marrow transplantation: long-term follow-up of 80 pediatric patients. *Bone Marrow Transplant* 1990;5:335-40
16. Slatter MA, Gennery AR, Cheetham TD, Bhattacharya A, Crooks BN, Flood TJ, et al. Thyroid dysfunction after bone marrow transplantation for primary immunodeficiency without the use of total body irradiation in conditioning. *Bone Marrow Transplant* 2004;33:949-53
17. Kami M, Tanaka Y, Chiba S, Matsumura T, Machida U, Kanda Y, et al. Thyroid function after bone marrow transplantation: possible association between immune-mediated thyrotoxicosis and hypothyroidism. *Transplantation* 2001;71:406-11
18. Oberfield SE, Allen JC, Pollack J, New MI, Levine LS. Long-term endocrine sequelae after treatment of medulloblastoma: prospective study of growth and thyroid function. *J Pediatr* 1986;108:219-23
19. Massimino M, Gandola L, Collini P, Seregini E, Marchiano A, Serra A, et al. Thyroid-stimulating hormone suppression for protection against hypothyroidism due to craniospinal irradiation for childhood medulloblastoma/primitive neuroectodermal tumor. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:404-10
20. Ron E, Lubin JH, Shore RE, Mabuchi K, Modan B, Pottern LM, et al. Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. *Radiat Res* 1995;141:259-77
21. De Simone M, Oliosio P, Di Bartolomeo P, Di Girolamo G, Farello G, Palumbo M, et al. Growth and endocrine function following bone marrow transplantation for thalassemia. *Bone Marrow Transplant* 1995;15:227-33