

Treatment Outcome in Differentiated Thyroid Cancer in Children and Adolescents

Dong-Kun Lee*, Jong-Chul Hong*, Myung-Koo Kang and Heon-Soo Park

Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Dong-A University College of Medicine, Busan, Korea

소아청소년 갑상선 분화암의 치료 결과

이동근* · 홍종철* · 강명구 · 박현수

동아대학교 의과대학 이비인후과학교실

Received March 5, 2012

Revised May 19, 2012

Accepted May 23, 2012

Address for correspondence

Heon-Soo Park, MD, PhD
Department of Otolaryngology-
Head and Neck Surgery,
Dong-A University
College of Medicine,

26 Daesingongwon-ro, Seo-gu,
Busan 602-715, Korea

Tel +82-51-240-5428

Fax +82-51-253-0712

E-mail hspark1@dau.ac.kr

*These authors contributed equally
as first author to this study.

Background and Objectives Differentiated thyroid cancer (DTC) in children and adolescents is an advanced type of disease that has frequent recurrence and metastasis. But DTC in children and adolescents has a more favorable outcome than those in adults. We report the clinical features and treatment outcomes in children and adolescents who have undergone surgeries.

Subjects and Method We studied 16 patients younger than 21 years old who were diagnosed as DTC from August 1995 to January 2011. We retrospectively reviewed for the following factors: clinical features, tumor size, multifocality, pathologic type, regional or distant metastasis, recurrence, complications, extent of surgery, postoperative I-131 therapy with medical records, imaging studies, and pathologic reports.

Results The mean follow-up periods were 87 months. As an initial operation, a total thyroidectomy alone was performed on 4 patients, central compartment neck dissection on 7 patients, a modified radical neck dissection on 5 patients. On the pathologic reports, observed were 14 papillary thyroid cancer patients, 2 follicular thyroid cancer patients. Extrathyroidal extension was observed in 10 patients. Cervical lymph node involvement was noted in 11 patients. Two patients exhibited local lymph node recurrences, and one patient distant metastasis in the lung. After an additional operation and radioactive iodine therapy, they are alive at the present time, without recurrence.

Conclusion Even with the limited number of cases in our study, we found that pediatric DTC has common extrathyroidal extension and lymph node metastasis. Careful surgical approach may protect postoperative complications. Regular follow up can detect recurrence earlier and could ensure disease free survival in pediatric DTC.

Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg 2012;55:435-9

Key Words Adolescent · Children · Thyroid cancer.

서 론

모든 소아암 중 갑상선암의 유병률은 0.5%에서 3.0%를 차지한다.¹⁾ 그 중 갑상선 분화암은 조직학적으로 갑상선 유두상 암종(papillary thyroid carcinoma), 갑상선 여포상 암종(follicular thyroid carcinoma), Hürthle 세포 암종(Hürthle cell carcinoma) 등이며, 갑상선 분화암 중에서 소아와 청소년은 2.6~

12.9%를 차지하며, 소아와 청소년에서는 가장 흔한 내분비 암종이다.²⁾ 대부분 11세에서 17세 사이에 발생하며, 5세 이하에서는 드물게 발생한다.¹⁾

갑상선 결절의 악성화 비율이 성인에서는 5%이지만 소아, 청소년에서는 20%로 높다. 소아, 청소년 갑상선 유두상 암종이 성인과 다른 특징은 진단 당시에 종양의 크기가 크고, 림프절 전이, 원격 전이, 그리고 경부 림프절 재발이 흔하다. 반면에 예후

는 좋아서 5년, 15년, 30년 생존율이 98%, 97%, 91%로 성인에 비해 높은 편이다.³⁾

소아, 청소년 갑상선 분화암은 위와 같이 어른과 다른 특징을 보이는데 아직 치료방법이 정립되어 있지 않다. 초기 치료 범위에 대하여 예전에는 위험 요소가 없는 경우는 수술로 인한 이환율을 고려해 보존적으로 편측 갑상선 절제술을 하자는 주장^{4,5)}이 있었으나, 요즘에는 진단 당시에 병기가 진행되어 발견되는 경우와 재발이 많기 때문에 적극적으로 갑상선 전절제술과 함께 중심 경부 림프절 절제술을 시행하고 필요시 측경부 림프절 절제술, 술 후 방사성 요오드 치료를 해야한다는 주장이 우세하다.⁶⁻⁹⁾ 저자들은 갑상선 분화암으로 갑상선 절제술을 시행 받은 21세 미만의 소아와 청소년 16명의 치료 결과를 살펴보고, 그 특징을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1995년 8월부터 2011년 1월까지에서 갑상선 분화암으로 갑상선 절제술을 시행하여, 조직학적인 확진을 받은 904명의 환자 중에서 21세 미만의 소아와 청소년 16명을 대상으로 하였다. 의무 기록과 영상학적 검사, 조직학적 검사를 통해 환자의 임상 증상, 과거력, 종양의 크기와 다발성 병변, 병리조직학적 유형, 경부 또는 원격 전이, 재발, 합병증, 수술 범위, 수술 후 방사성 동위원소 치료에 대해 후향적으로 분석을 하였다. 종양의 크기 및 다발성은 병리학적 결과를 바탕으로 하였다. 재발은 수

술 후 최소 6개월 이후 추적 관찰 기간 중에 새로이 발견된 국소적 재발(잔여 갑상선 조직이나 주변 림프절) 또는 원격 전이로 정의하였다. 재발의 발견은 이학적 검사, 흉부 단순촬영, 방사성 요오드 스캔, 경부 초음파촬영술, 양전자 방출단층촬영술 등의 영상학적 검사에서 재발의 병소가 있는 경우 또는 혈중 갑상글로불린 검사에서 2 ng/mL(갑상선 호르몬 치료 중인 경우) 또는 10 ng/mL(갑상선 호르몬 치료를 하지 않을 경우) 이상 증가가 있는 경우로 하였다. 종양의 병기는 미국 암 학회(American Joint Committee on Cancer, AJCC, 2009, 7th edition)의 TNM 병기에 따라 분류하였다.

결 과

소아, 청소년 환자는 16명(1.7%)으로 연령 분포는 14세부터 20세였고, 평균 연령은 17.6세였으며, 성별은 모두 여자였다. 추적 관찰 기간은 수술 후 평균 112개월(37~211개월)이었다. 대상자 16명 모두 경부 종물을 주소로 내원하였으며, 전경부 종물이 14명, 측경부 종물이 2명이었다. 대상자 중에서 갑상선 질환, 방사선 조사력, 그리고 가족력은 없었다. 초기 치료로 모든 환자에서 갑상선 전절제술을 시행하였고, 갑상선 전절제술만 한 경우가 4명(25%), 중심 경부 림프절 절제술까지 한 경우가 7명(43.7%), 중심 경부 및 측경부 림프절 전이가 발견되어 변형 경부 절제술을 한 경우가 5명(31.2%)이었으며, 이들 중 양측 변형 경부 절제술은 2명이었다(Table 1). 병리조직학적 검사 결과

Table 1. Clinical data of 16 patients

No.	Age	Dx	Initial operation	Stage			Cx	Recur	F/U (months)
				T	N	M			
1	17	PTC	TT, CCND, Lt. MRND	T1a	1b	0			178
2	17	PTC	TT, CCND	T4a	0	0	HypoCa, Rt. VCP		149
3	15	PTC	TT, CCND, both MRND	T1b	1b	0	HypoCa		140
4	20	FTC	TT	T2	0	0	HypoCa		108
5	18	PTC	TT, CCND, Lt. MRND	T1b	1b	0	HypoCa, Lt. VCP		105
6	19	PTC	TT, CCND, Rt. MRND	T3	1b	0	HypoCa, Rt. VCP		90
7	20	PTC	TT, CCND	T2	1a	0	HypoCa		71
8	16	PTC	TT, CCND	T3	1a	0			70
9	19	PTC	TT, CCND, Lt. MRND	T4a	1b	1	Chyle leakage		69
10	19	PTC	TT, CCND	T3	0	0	HypoCa		62
11	16	FTC	TT, CCND	T3	0	0	HypoCa		61
12	19	PTC	TT	T2	0	0		Yes	40
13	16	PTC	TT	T3	0	0			25
14	18	PTC	TT, CCND	T3	1a	0			12
15	14	PTC	TT, CCND	T3	1a	0			27
16	20	PTC	TT	T4a	0	0		Yes	186

Dx: diagnosis, Cx: complication, Recur: recurrence, PTC: papillary thyroid cancer, FTC: follicular thyroid cancer, TT: total thyroidectomy, CCND: central compartment neck dissection, MRND: modified radical neck dissection, HypoCa: hypocalcemia, VCP: vocal cord palsy, F/U: follow up

는 갑상선 유두상 암종이 14명, 여포상 암종이 2명이었다. 종양의 크기는 평균 2.5 cm(범위: 1~5 cm)였다. 다발성 종괴는 3명(18.7%)이었고, 갑상선 외 침범이 16명 중 10명으로 62.5%로 높았으며, 중심경부 림프절 절제술을 시행한 12명 중 9명(75%)에서 전이가 있었고, 측경부 림프절 절제술을 시행한 5명 모두에서 전이가 진단되었다. 병리학적 병기는 T1a 1명, T1b 2명, T2 3명, T3가 7명, T4a가 3명이었다. T4a 3예 중 1예는 종양이 기관지와 반회후두신경을 침범하고 있었고, 나머지 2예는 종양이 반회후두신경을 침범하는 소견이 수술 중 관찰되었다. N1a와 N1b가 각각 4, 5명으로 전체 환자 중 56.2%에서 림프절 전이가 있었다(Table 2). 폐 전이가 1예 있었는데, 수술 전 컴퓨터단층촬영에서 갑상선에 큰 종괴와 측경부에 다발성 림프절 전이가 관찰되었다(Fig. 1). 수술 전 흉부 방사선 검사에서는 특이 소견이 없었으나, 수술 후 방사성 요오드 스캔에서 양측 폐에 요오드 섭취가 관찰되었다(Fig. 2).

수술로 인한 합병증으로는 영구적 저칼슘혈증이 8예로 갑상선 전절제술을 한 경우에서 1예, 림프절 절제술을 한 경우에서 7예로, 림프절 절제술을 한 경우에서 높게 나타났다. 성대마비는 3예가 있었는데, 3예 모두 반회후두신경의 침범이 있었다. 그 중 1예는 수술 전 성대마비가 있어 신경을 희생하였고, 나머지 2예는 수술 전 성대마비가 없어 반회후두신경을 최대한 보존하면서 종양을 제거하였지만 수술 후 성대마비가 발생하였다. 그 외에 유미 누출이 1예가 있었지만 보존적 치료로 회복되었다(Table 3). 재발은 2명(12.5%)으로 모두 측경부에서 발생

하였고, 술 후 22개월과 56개월째 발생하여, 각각 경부 림프절 절제술과 방사성 요오드 치료를 하였고, 현재 모두 164개월과 25개월째 무병 상태이다. 앞에서 언급한 폐의 원격전이가 1명(6.2%) 발생하였고 방사선 동위원소 치료 후 호전되어 63개월째 무병상태이다. 수술 후 방사성 요오드 동위 원소 치료는 30 mCi 이하의 저용량 치료를 한 경우가 8예, 30 mCi 초과 고용량 치료를 한 경우가 8예였다. 현재 모든 환자가 무병 상태로 생존 중이다.

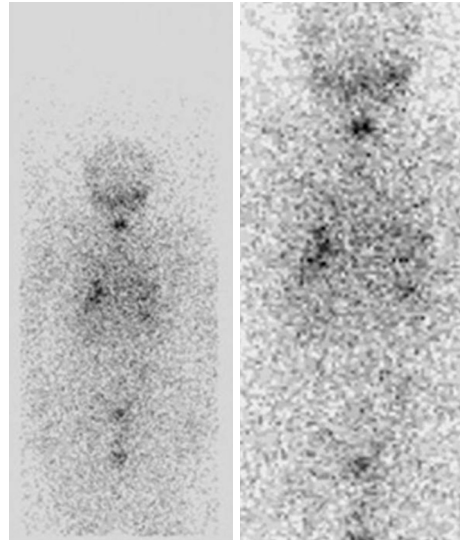


Fig. 2. Post operative I-131 whole body scan shows diffusely increased iodine uptake in both lung fields.

Table 2. Pathologic tumor stage

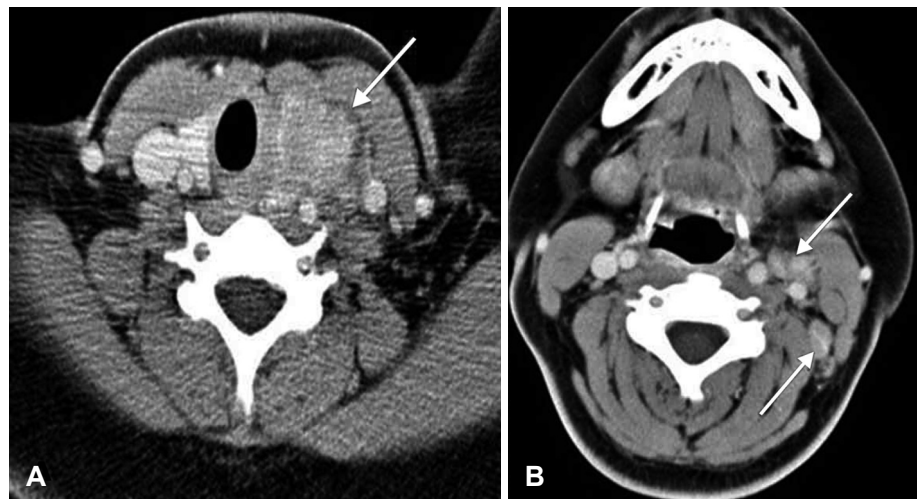
	T1a	T1b	T2	T3	T4a	Total
N0			1	3	2	6
N1a	1		1	3		5
N1b	1	2		1	1	5
Total	2	2	2	7	3	16

Table 3. Surgical complications

	TT (%)	TT with CCND (%)	TT with CCND, MRND (%)	Total (%)
Hypocalcemia	1 (6.2)	4 (25)	3 (18.7)	8 (50)
Vocal cord palsy		1 (6.2)	2 (12.5)	3 (18.7)
Chyle leakage			1 (6.2)	1 (6.2)

TT: total thyroidectomy, CCND: central compartment neck dissection, MRND: modified radical neck dissection

Fig. 1. Preoperative neck CT shows 3×5.5 cm sized inhomogenous mass lesion in left thyroid gland (A). Preoperative neck CT shows left spinal accessory chain, internal jugular chain node enlargement (B).



고 찰

보건복지부에서 발표한 2007년 한국인 암 등록 통계에 의하면 갑상선암 발생률은 전체 암 중 2위(13.1%)이며, 여성암 중 1위(23.5%)를 차지하고 있지만,¹¹⁾ 소아, 청소년 갑상선암에 대한 이비인후과 보고는 없는 실정이다. 갑상선 분화암은 모든 소아, 청소년의 갑상선 암종 중 90% 이상을 차지한다. 유병률은 백만 명당 4명으로 어른이 10만명당 5명인 것에 비해 10배 정도 낮다.¹³⁾ 전체 갑상선 분화암 중 소아, 청소년의 분화암은 2.6%에서 12.9%를 차지하는 것으로 보고되고 있으나²⁾ 본 연구에서는 1.7%였다.

성인에 비해 소아에서는 갑상선 결절이 드물다. 11세부터 18세 사이 5000명의 소아를 대상으로 한 Hung¹²⁾의 연구에 따르면 1000명당 20명에서 촉진되는 갑상선 결절이 발생하였고, 매년 1000명당 7명의 발생률을 보고하였다. 1997년부터 2003년까지 120명의 대상자를 조사한 Hay 등¹³⁾에 따르면 갑상선 종물을 주소로 내원한 경우가 가장 흔하였고, 그 외에는 갑상선 항진증, 갑상선 종물과 림프절병증, 비정상적 폐염영, 그리고 반회후두 신경마비로 인한 신소리 등이 순서대로였다. 본 연구에서는 전경부 종물이 14명, 측경부 종물이 2명으로 모두 경부 종물을 주소로 내원하였다. 소아, 청소년 갑상선 분화암은 성인과는 다르게 건강 검진에서 발견되는 경우가 드물고 진행된 상태로 발견되는 경우가 많은데, 세침흡인 조직검사는 소아에서도 갑상선 결절의 진단에 민감하고 특이적인 검사로서¹⁴⁻¹⁶⁾ 소아, 청소년에서 경부 종물을 주소로 내원하는 경우에는 세침흡인 검사를 고려할 필요가 있다.

또 Hay 등¹³⁾에 따르면 초기 수술적 치료로서 1990년도 중반에는 일엽절제술이 주로 시행되었지만 근래에는 기본적으로 갑상선 전절제술과 림프절 절제술을 함께 시행하고 선택적 방사성 요오드 치료를 시행하는 추세로 변해가고 있다. 1940년부터 1969년 사이에 일엽절제술과 전절제술 각각 24명과 72명을 비교했을 때 총 사망자가 2명으로 전체 생존율이 좋았기 때문에 두 수술 방법 사이에 통계적 의미가 없었다. 40년간 비교한 국소 재발률은 일엽절제술 65%와 전절제술 25%($p=0.002$)로 유의한 차이가 있었다. 갑상선 근전절제술과 전절제술 사이에는 국소 재발($p=0.10$), 원격 재발($p=0.10$)에 차이가 없었다.

저자의 연구에서는 T3 이상의 진행된 병기가 10명으로 62.5%, 림프절 전이가 9명으로 56.2%로 각각 20~60%, 40~80%의 문헌보고와 비슷하였다.^{3,17)} 원격전이는 6.2%, 재발이 12.5%로 낮았는데 이는 전체 대상수가 적었고 원격전이가 1예, 재발이 2예로 적어서 통계적 유의성은 없다고 사료된다. 이와 같이 본 연구에서는 대상자 모두 경부 종물이 촉진될 정도로 진행된 상태로 내원하였고, 조직학적으로 진행된 경우가 많았기 때문

에 초기 치료로서 갑상선 전절제술과 중심 경부 림프절 절제술을 시행한 경우가 많았다.

비록 제한된 사례지만, 저자의 연구에서도 소아, 청소년의 갑상선 분화암은 다른 연구 결과와 유사하게 종양이 초기에 광범위하게 진행하였고, 림프절 전이가 흔하였지만 좋은 생존율을 보이는 특징을 확인할 수 있었다. 소아와 청소년 갑상선 분화암은 진행된 상태로 발견되는 경우가 많기 때문에 초기 치료로서 수술 범위가 광범위해질 수 있어서 수술 후 합병증 발생의 위험성이 높다. 수술시 더 세심한 주의를 기울이고 지속적인 경과 관찰을 하여 재발 유무를 초기에 발견하여 적절한 치료를 한다면 소아청소년 환자의 무병생존에 도움을 줄 것으로 생각된다.

Acknowledgments

This study was supported by research funds from Dong-A University.

REFERENCES

- 1) Palmer BA, Zarroug AE, Poley RN, Kollars JP, Moir CR. Papillary thyroid carcinoma in children: risk factors and complications of disease recurrence. *J Pediatr Surg* 2005;40(8):1284-8.
- 2) Wada N, Sugino K, Mimura T, Nagahama M, Kitagawa W, Shibuya H, et al. Treatment strategy of papillary thyroid carcinoma in children and adolescents: clinical significance of the initial nodal manifestation. *Ann Surg Oncol* 2009;16(12):3442-9.
- 3) Zimmerman D, Hay ID, Gough IR, Goellner JR, Ryan JJ, Grant CS, et al. Papillary thyroid carcinoma in children and adults: long-term follow-up of 1039 patients conservatively treated at one institution during three decades. *Surgery* 1988;104(6):1157-66.
- 4) Massimino M, Collini P, Leite SF, Spreafico F, Zucchini N, Ferrari A, et al. Conservative surgical approach for thyroid and lymph-node involvement in papillary thyroid carcinoma of childhood and adolescence. *Pediatr Blood Cancer* 2006;46(3):307-13.
- 5) Newman KD, Black T, Heller G, Azizkhan RG, Holcomb GW 3rd, Sklar C, et al. Differentiated thyroid cancer: determinants of disease progression in patients <21 years of age at diagnosis: a report from the Surgical Discipline Committee of the Children's Cancer Group. *Ann Surg* 1998;227(4):533-41.
- 6) Dottorini ME, Vignati A, Mazzucchelli L, Lomuscio G, Colombo L. Differentiated thyroid carcinoma in children and adolescents: a 37-year experience in 85 patients. *J Nucl Med* 1997;38(5):669-75.
- 7) Popovtzer A, Shpitzer T, Bahar G, Feinmesser R, Segal K. Thyroid cancer in children: management and outcome experience of a referral center. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;135(4):581-4.
- 8) Grigsby PW, Gal-or A, Michalski JM, Doherty GM. Childhood and adolescent thyroid carcinoma. *Cancer* 2002;95(4):724-9.
- 9) Pazaitou-Panayiotou K, Kaprara A, Boudina M, Georgiou E, Drimonitis A, Vainas I, et al. Thyroid carcinoma in children and adolescents: presentation, clinical course, and outcome of therapy in 23 children and adolescents in Northern Greece. *Hormones (Athens)* 2005;4(4):213-20.
- 10) Chaukar DA, Rangarajan V, Nair N, Deruz AK, Nadkarni MS, Pai PS, et al. Pediatric thyroid cancer. *J Surg Oncol* 2005;92(2):130-3.
- 11) Annual report of the Korea central cancer registry, Jan. 1, 2007-Dec. 31, 2007; Korea central cancer registry, Ministry of health and welfare, Republic of Korea;2007. p.1-20.
- 12) Hung W. Solitary thyroid nodules in 93 children and adolescents. a 35-years experience. *Horm Res* 1999;52(1):15-8.
- 13) Hay ID, Gonzalez-Losada T, Reinalda MS, Honetschlager JA,

Richards ML, Thompson GB. Long-term outcome in 215 children and adolescents with papillary thyroid cancer treated during 1940 through 2008. *World J Surg* 2010;34(6):1192-202.

14) Raab SS, Silverman JF, Elsheikh TM, Thomas PA, Wakely PE. Pediatric thyroid nodules: disease demographics and clinical management as determined by fine needle aspiration biopsy. *Pediatrics* 1995;95(1):46-9.

15) Gharib H, Zimmerman D, Goellner JR, Bridley SM, LeBlanc SM.

Fine-needle aspiration biopsy: use in diagnosis and management of pediatric thyroid diseases. *Endocr Pract* 1995;1(1):9-13.

16) Arda IS, Yildirim S, Demirhan B, Firat S. Fine needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Arch Dis Child* 2001;85(4):313-7.

17) Mazzaferri EL, Kloos RT. Clinical review 128: current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(4):1447-63.