

Clinical Features and Outcomes of Papillary Thyroid Carcinoma in Patients Aged under 20

Sung Ho Park, Joo Yul Choi, Nam Young Kim, Kyoung Hun Kim, Guk Haeng Lee, Byeong Cheol Lee, Myung-Chul Lee, and Ik Joon Choi

Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Korea Cancer Center Hospital, Korea Institute of Radiological and Medical Sciences, Seoul, Korea

20세 이하 갑상선 유두암 환자의 임상 특징과 치료 결과

박성호 · 최주열 · 김남영 · 김경현 · 이국행 · 이병철 · 이명철 · 최익준

한국원자력의학원 원자력병원 이비인후-두경부외과

Received June 9, 2015

Revised July 16, 2015

Accepted July 17, 2015

Address for correspondence

Ik Joon Choi, MD

Department of Otorhinolaryngology-

Head and Neck Surgery,

Korea Cancer Center Hospital,

Korea Institute of Radiological and

Medical Sciences,

75 Nowon-ro, Nowon-gu,

Seoul 01812, Korea

Tel +82-2-970-1271

Fax +82-2-970-2450

E-mail medica95@hanmail.net

Background and Objectives Thyroid carcinoma rarely occurs in children and adolescents, whose clinical features are diverse, and treatment outcomes are still controversial. The aim of this study was to evaluate the clinical features and the treatment outcomes of papillary thyroid carcinoma (PTC) patients younger than 20 years old.

Subjects and Method This is a retrospective study for patients younger than 20 years old, who were diagnosed as PTC from January 1992 to February 2009. Clinical features, size, pathologic type, extrathyroidal extension, recurrence, multiplicity, extent of surgery, and lymph node metastasis were retrospectively evaluated.

Results Forty patients, of 6 male and 34 females, were enrolled, with their mean age being 16 years old. The initial operations were total thyroidectomy for 9 patients, unilateral lobectomy for 15 patients, and total thyroidectomy and lateral neck dissection for 16 patients. Cervical lymph node metastases were diagnosed in 25 patients. Extrathyroidal extensions were observed in 30 patients. Postoperative radioactive iodine therapy was performed in 35 patients. During the follow-up period, 8 patients had recurred. All patients were alive at the last follow-up.

Conclusion PTC in children and adolescents aged under 20 is a rare disease and tends to present as an advanced disease with low mortality compared to adult PTC. Recurrence had no effect on survival. Aggressive treatment with total thyroidectomy, central neck dissection, and radioiodine therapy may prevent recurrence. Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg 2015;58(11):764-8

Key Words Adolescent · Children · Papillary thyroid carcinoma.

서론

최근 폭발적인 갑상선암의 증가로 2012년 중앙암등록본부 발표에 의하면 전체 암 중에서 갑상선암이 21.0%로 가장 많이 발생하고 있다. 갑상선암은 소아청소년기의 내분비암 중에서 가장 흔한 암으로¹⁾ 14세 이하의 경우 발생률은 10만 명당 0.6 명으로 그 빈도가 매우 드물지만 전체 암 중에 4번째로 높은 발생률을 보이고 있어 소아청소년기에서도 갑상선암에 대한 관심이 증가하고 있다. 진단 당시에 소아청소년기의 갑상선 유

두암이 성인에 비하여 정상조직의 침범범위가 크고 폐 전이가 흔하고 재발률 또한 높은 반면 폐 전이 및 원격전이가 있을 경우 성인의 원격전이가 있을 경우보다 사망률이 더 낮고²⁾ 임상적으로 예후가 좋은 역설적 특징에 의하여 경부청소술 시행 여부³⁻⁶⁾ 및 범위와 술 후 방사선 동위원소 치료 시행여부에 대해서도 논란이 있다. 갑상선암은 소아청소년기에 드문 질환이나 진단기술의 발전과 높아진 검진율에 따라 최근 성인의 경우처럼 발생률이 증가하는 추세이다. 하지만 국내에서 소아청소년 갑상선암 환자를 진단 후 치료하여 오랜 기간에 걸쳐 추

적관찰을 한 사례에 대한 보고가 많지 않다. 이에 저자들은 갑상선 유두암을 진단받은 후 수술 단독 또는 수술 후 방사성 요오드치료를 시행받은 20세 이하 소아청소년기의 환자들의 임상경과 및 특징에 대해 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

1992년 8월부터 2009년 9월까지 갑상선 유두암으로 진단받고 수술을 시행한 환자 중 수술 당시 20세 이하의 소아와 청소년 40명을 대상으로 하였다. 대상 환자들의 의무기록지, 조직학적 검사, 영상학적 검사를 통해 후향적인 방법으로 성별, 임상증상, 종괴의 크기, 갑상선 피막 외 침범, 재발여부, 다발성, 수술의 범위, 수술 후 방사선 동위원소 치료여부, 방사선 동위원소 치료 횟수 및 용량에 대해 조사하였다. 첫 수술의 범위 결정은 종괴가 한측엽에 국한되어 있고 크기가 3 cm 이하 그리고 다발성이 수술 전 보이지 않을 경우 일엽절제술을 시행하였고 이외의 경우는 전절제술을 시행하였다. 측면경부 임파선 전이가 보일 경우 측면 경부 절제술을 추가로 시행하였다. 전절제술을 시행한 모든 환자에서 수술 후 방사선 동위원소 치료를 시행하였다. 양측 종괴의 크기 및 갑상선피막 외 침범, 다발성은 병리학적 검사결과로 확인하였다. 재발은 수술 후 병리학적 결과에 따라 6개월 내 재수술한 경우도 있어 6개월 이상의 추적관찰 기간 중에 새로 발견된 국소전이 병소 및 원격전이가 있는 경우로 정의하였다.⁷⁾ 통계분석을 위해 Med-Calculator version 13.0(MedCalc Software, Mariakerke, Belgium) 통계프로그램을 사용하였고 수술 후 재발에 미치는 인자에 대한 분석을 찾기 위해서 univariate analyses by the Kaplan-Meier method와 independent t-test를 이용하여 단변량 분석하였다. 통계학적 유의수준은 p 값이 0.05 미만인 경우로 정의하였다.

결 과

대상 환자는 총 40명이었고, 여자는 32명, 남자는 8명이었다. 진단 시 평균연령은 16.4세, 연령분포는 10~20세까지였다. 평균 추적관찰 기간은 121.8개월, 재발한 환자수는 총 8명이었다(Table 1). 성별과 연령에 따른 분류상 10~12세까지 남자는 없고 여자는 5명, 13~16세까지 남자는 3명, 여자는 14명, 17~20세까지 남자는 3명 여자는 15명이었으며 연령대가 높아짐에 따라 갑상선 유두암의 빈도가 증가하였다. 진단 당시 모든 환자에서 초음파검사와 세침흡인생검을 시행하였다. 생검검사결과 상 여포상 종양 2명, 갑상선 유두암 의심 3명, 양성결절 1명, 갑상선 유두암 34명으로 나왔다. 모든 환자에서 치료목적으로

수술이 시행되었고 갑상선 일엽절제술 7명, 갑상선 전절제술 33명, 갑상선 전절제술 혹은 일엽절제술 및 중심 경부 림프절 절제술 시행한 경우 31명, 갑상선 전절제술과 측면 경부 절제술 시행한 경우가 16명이었다(Table 2). 종양의 크기가 10 mm 이하인 경우가 4명, 10 mm 초과 20 mm 이하 7명, 20 mm 초과 40 mm 이하 19명, 40 mm 이상 10명이었다. 결절의 수가 1개인 경우가 24명, 2개 이상인 경우가 16명이었다. 갑상선 피막 외 침범의 경우가 30명에서 보였고, 중심경부 림프절절제술을 시행한 31명 중 25명에서 중심 림프절 전이 소견이 관찰되었고, 측면경부 림프절절제술을 시행한 16명 중 16명에서 측면 경부 림프절 전이가 관찰되었다(Table 3). 폐 전이 및 원격전이는 관찰되지 않았다. 평균 추적관찰 기간은 121.8개월이었다. 갑상선 유두암의 재발이 발견된 환자는 8명으로 첫 수술 후 재발이 발견되기까지의 기간은 평균 72.3개월이었다. 재발한 환자 모두 추가적으로 수술을 시행하였고 3명의 환자는 재수술 후에도 재발하여 추가적으로 수술을 시행하였다(Table 4). 재

Table 1. Clinical characteristics

Sex (%)	
Male	6 (15)
Female	34 (85)
Mean age (years)	16.4 (10–20)
Mean follow up duration (months)	121.8 (61–230)
Recurrence (%)	8 (20)

Table 2. Surgical extent and radioactive iodine therapy at initial treatment

Initial treatment	Number (%)
Lobectomy	7 (17.5)
Lobectomy	4 (10.0)
Lobectomy with CND	3 (7.5)
Total thyroidectomy	33 (82.5)
Total thyroidectomy	5 (12.5)
Total thyroidectomy with CND	12 (30.0)
Total thyroidectomy with CND and LND	16 (40.0)
Radioactive iodine therapy	33 (82.5)

CND: central neck dissection, LND: lateral neck dissection

Table 3. Pathologic characteristics in patients under 20 years old

Pathologic characteristics	Number (%)
Primary tumor size (mm)	
≤10	4 (10.0)
>10 to ≤20	7 (17.5)
>20 to ≤40	19 (47.5)
>40	10 (25.0)
Multiplicity	16 (40.0)
Extrathyroidal extension	30 (75.0)
Central lymph node metastasis	25 (62.5)
Lateral lymph node metastasis	16 (40.0)

발한 환자군과 재발하지 않은 환자군으로 나누어서 재발에 영향을 주는 인자를 분석해본 결과, 성별, 종양의 크기, 첫 수

술의 종류 방사선 동위원소 치료 유무, 종양의 다발성, 중심 및 측경부 림프절제술의 유무, 경부림프절 전이여부, 중심경부 림프절전이, 측면경부 림프절전이, 추적관찰 기간 및 방사선 동위원소 치료 횟수 및 용량 모두 통계적으로 의미 있는 수치를 나타내지 않았다(Table 5 and 6). 원격전이 소견이 보인 환자가 없었으므로 모든 환자는 stage I이었다. 재발과 상관없이 모든 환자는 추적관찰 기간의 마지막까지 생존해 있었다.

Table 4. Recurrence site and extent of reoperation

Patient	Initial surgery	First recurrence	Second recurrence
1	Lobectomy	CT+CND	
2	TT+CND	LND	
3	TT+CND	LND	
4	TT+CND	LND	
5	TT+CND+LND	CND+LND	
6	Lobectomy	CT+CND+LND	Subcutaneous mass excision
7	TT+CND	LND	CND+LND
8	TT+CND+LND	CND	CND

CT: completion thyroidectomy, TT: total thyroidectomy, CND: central neck dissection, LND: lateral neck dissection

고찰

갑상선암은 15세 이상 34세 이하의 경우에는 10만 명당 41.4 명으로 같은 시기에 발생하는 전체 암 중에서 가장 높은 발생률을 나타내고 있다.⁸⁾ 갑상선 유두암은 갑상선암 중 가장 흔

Table 5. Difference in patients characteristics according to the recurrence

Patients characteristics	Recurrence (-) (n=32) (%)	Recurrence (+) (n=8) (%)	p-value
Gender			0.438
Male	6 (19)	0	
Female	26 (81)	8 (100)	
Primary tumor size (mm)			0.184
≤10	2 (6)	2 (25)	
>10 to ≤20	7 (22)	0	
>20 to ≤40	16 (50)	3 (38)	
>40	7 (22)	3 (38)	
Extent of initial surgery			0.820
Lobectomy	5 (16)	2 (25)	
TT, CND	14 (44)	3 (38)	
TT, CND, LND	13 (41)	3 (38)	
Radioactive iodine therapy	27 (84)	6 (75)	0.917
Extrathyroidal extension	23 (72)	7 (88)	0.648
Multiplicity	15 (47)	1 (13)	0.170
Pathological lymph node metastasis	18 (56)	7 (88)	0.220
Central neck metastasis	18 (56)	7 (88)	0.220
Lateral neck metastasis	13 (41)	3 (38)	0.936
Follow-up duration (months)	111.1 ± 46.3	119.0 ± 57.2	0.740
Recurrence interval (months)	-	72.3 ± 60.1	-

TT: total thyroidectomy, CND: central neck dissection, LND: lateral neck dissection

Table 6. Difference in RAI therapy number and dose according to the recurrence

RAI therapy	Recurrence (-) (n=27) (%)	Recurrence (+) (n=6) (%)	p-value
RAI therapy number			0.157
1 and 2	21 (78)	4 (67)	
3 and 4	2 (7)	2 (33)	
≥5	4 (15)	0 (0)	
≤300	17 (63)	2 (33)	
RAI therapy dose (mCi)			0.089
>300 to ≤600	6 (22)	4 (67)	
>600	4 (15)	0 (0)	

RAI: radioactive iodine, mCi: millicurie

한 형태로 전체 갑상선암 중 97.3%를 차지하며 소아청소년기에 도 가장 흔한 갑상선암의 형태이다.^{1,8,9)} 본 연구의 결과에서는 연령대가 높아질수록 갑상선 유두암의 빈도가 증가하는데 이것은 성인의 경우 소아보다 유병률이 높아 소아청소년기 중 성인 연령에 가까워질수록 갑상선 유두암의 유병률이 높아지는 것 때문으로 보인다. 또한 15세 이하의 소아에서는 경부초음파검사 및 경부 컴퓨터단층촬영 등 영상검사 기회가 적어 경부에서 보여지거나 만져지는 종괴가 있지 않으면 조기진단이 어려웠을 가능성도 있다. 본 연구에서도 초기 진단 시에 20 mm 이상의 종괴로 발견된 경우가 29명이었고 경부로 돌출되어 보일 정도의 40 mm 이상의 크기의 종괴를 가진 환자도 10명으로 주로 경부 종괴를 주소로 내원하는 것을 알 수 있었다. 진단 시에 모든 환자에서 시행한 세침 흡인 생검에서 여포상 종양 2명, 갑상선 유두암 의심 3명, 양성결절 1명으로 진단되었다. 갑상선암은 성인과 소아청소년기에서 다른 임상양상을 보인다. 소아청소년기의 경우 진단 당시 종양 크기가 크며 폐전이 및 림프절전이가 더 흔하다.^{3,10)} 본 연구에서 40명 환자 모두 현재 생존해 있고 중심경부 임파선전이는 80.6%, 측면경부 임파선전이는 40%에서 관찰되었다. 그럼에도 불구하고 소아청소년기의 예후가 성인에 비해서 좋다. 본 연구에서는 원격전이가 발견된 환자가 없었다. 이는 본 연구의 대상 환자가 많지 않기 때문일 가능성이 높다. 소아청소년기의 높은 국소재발률은 20~30% 정도에 이르고^{3,11)} 대부분의 경우 첫 수술 후 1년 이내에 재발한다고 알려져 있다.¹²⁾

본 연구에서는 재발률이 20%였고 재발이 일어나기까지 평균기간은 72.3개월이었고 가장 짧은 재발기간은 14개월, 가장 느린 재발기간은 154개월이었다. 성인과 비교하여 잦은 경과 관찰을 하여 재발 발생 시 초기에 발견하도록 하여야 한다. 10년 생존율의 경우 소아청소년기에는 97%로 성인 생존율의 93%에 비해서 높다.¹³⁾ 성인의 갑상선암의 경우 임파선전이 41%, 측면경부 임파선전이 21%, 보이는 것에 비해 소아청소년기 갑상선암의 경우 임파선전이가 80%, 측면경부 임파선전이가 48%로 높다.¹⁴⁾ 갑상선 수술법에 대해서 많은 논란이 있는데, 낮은 위험군의 경우에 합병증률을 낮출 수 있는 갑상선엽절제술을 시행하고 고위험군 경우에 한해서 갑상선전절제술을 시행하자고 주장하는 연구자¹⁵⁾들이 있는 반면에 모든 경우에 재발률을 낮출 수 있는 전절제술을 시행해야 된다고 주장하는 연구자들도 있다.¹⁰⁾ 또한 경부초음파 시행여부^{5,6)} 및 범위와 술 후 방사선 동위원소 치료 시행여부에 대하여 논란이 있다.^{4,6,16)} 본 연구에서는 일엽절제술(7명) 환자보다 전절제술(33명)과 술 후 방사선 동위원소 치료를 시행한 경우가 더 많았다. 이것은 진단 당시 종양의 크기가 크고, 다발성이 흔하고, 중심부 및 측면경부 임파선전이가 흔했기 때문이다.

본 연구에서 소아청소년기에 진단된 갑상선 유두암 환자의 예후를 알아보기 위해서 재발한 환자군과 재발하지 않은 환자군의 여러 가지 특성에 대해서 비교해 보았다. 성별, 종양의 크기, 수술범위, 방사선 동위원소 치료, 피막 외 침범, 다발성, 임파선전이 여부, 방사선 동위원소 치료 횟수 및 용량에 대해서 비교해 보았지만 재발에 대한 영향은 의미가 없었다. 이는 소아청소년기의 갑상선 유두암의 예후가 극히 좋기 때문으로 생각된다. 소아에서는 진단 당시에 성인에 비하여 피막 외 침범 및 림프절전이가 흔하고 재발을 또한 높기 때문에 광범위한 수술이 필요하지만 소아갑상선 환자의 경우 여명이 길어 부작용이 더욱 치명적일 수 있고 갑상선 호르몬제 및 칼슘보충제제를 먹어야 하는 기간이 길 수 있으므로 진단 당시 병변이 일엽에 국한되어 있고 크기가 3 cm 이하 그리고 다발성이 보이지 않을 경우에는 전절제술과 일엽절제술이 재발률에 대한 영향은 차이가 없었으므로 일엽절제술을 시행해 볼 수 있다. 하지만 진단 당시에 성인에 비하여 피막 외 침범 및 림프절전이가 흔하기 때문에 수술 후 병변이 남아 있지 않게 하기 위해서 수술 전 전이 및 침범 정도를 확인하여 수술범위를 결정하는 것이 중요하다. 진단 시 전이여부를 확인하기 위해 측면경부 초음파 검사가 반드시 필요하며 의심되는 임파선이 있을 경우 세침검사를 통하여 전이여부를 확인해 보아야 한다. 예방적 중심 경부 임파선 청소술을 시행하고 전절제술 시행하였을 경우 추가로 방사선 동위원소 치료를 시행하여 남아 있는 병소를 제거하여 재발률을 낮추어야 한다.

REFERENCES

- 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.
- Brink JS, van Heerden JA, McIver B, Salomao DR, Farley DR, Grant CS, et al. Papillary thyroid cancer with pulmonary metastases in children: long-term prognosis. *Surgery* 2000;128(6):881-6.
- Frankenthaler RA, Sellin RV, Cangir A, Goepfert H. Lymph node metastasis from papillary-follicular thyroid carcinoma in young patients. *Am J Surg* 1990;160(4):341-3.
- Segal K, Shvero J, Stern Y, Mechlis S, Feinmesser R. Surgery of thyroid cancer in children and adolescents. *Head Neck* 1998;20(4):293-7.
- Haveman JW, van Tol KM, Rouwé CW, Piers DA, Plukker JT. Surgical experience in children with differentiated thyroid carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2003;10(1):15-20.
- Kowalski LP, Gonçalves Filho J, Pinto CA, Carvalho AL, de Camargo B. Long-term survival rates in young patients with thyroid carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129(7):746-9.
- Lee DK, Hong JC, Kang MK, Park HS. Treatment outcome in differentiated thyroid cancer in children and adolescents. *Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg* 2012;55(7):435-9.
- National Cancer Center. 2012 Annual report of cancer statistics in Korea. Goyang, Korea: Ministry of Health & Welfare, Korea Central Cancer Registry;2014.
- 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.
- 10) Schlumberger MJ. Papillary and follicular thyroid carcinoma. N Engl J Med 1998;338(5):297-306.
 - 11) Harness JK, Thompson NW, McLeod MK, Pasioka JL, Fukuuchi A. Differentiated thyroid carcinoma in children and adolescents. World J Surg 1992;16(4):547-53; discussion 553-4.
 - 12) Yang SW, Park SW, Lee IS, Ahn HS, Moon HR, Hong CY, et al. Four Cases of Papillary Thyroid Cancer in Childhood. J Korean Pediatr Soc 1984;27(3):282-7.
 - 13) Segal K, Raveh E, Lubin E, Abraham A, Shvero J, Feinmesser R. Well-differentiated thyroid carcinoma. Am J Otolaryngol 1996;17(6):401-6.
 - 14) 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.
 - 15) Shah JP, Loree TR, Dharker D, Strong EW. Lobectomy versus total thyroidectomy for differentiated carcinoma of the thyroid: a matched-pair analysis. Am J Surg 1993;166(4):331-5.
 - 16) Grigsby PW, Gal-or A, Michalski JM, Doherty GM. Childhood and adolescent thyroid carcinoma. Cancer 2002;95(4):724-9.