

## 20세 이하 분화 갑상선암: 임상병리적 특징과 예후인자

연세대학교 의과대학 외과학교실

남기현 · 임치영 · 이잔디 · 장항석 · 정웅운 · 최승훈 · 박정수

### Differentiated Thyroid Carcinoma in Patients Less than 20 Years of Age at Diagnosis: Clinicopathologic Characteristics and Prognostic Factors

Kee-Hyun Nam, M.D., Chi Young Lim, M.D., Jandee Lee, M.D., Hang-Seok Chang, M.D., Woong Youn Chung, M.D., Seung Hoon Choi, M.D. and Cheong Soo Park, M.D.

**Purpose:** This study investigated the clinicopathological characteristics and prognostic factors in young patients with differentiated thyroid carcinoma.

**Methods:** Among the 3,837 patients with DTC who were treated in the Department of Surgery at Yonsei University College of Medicine from March 1986 to March 2005, 71 patients were less than 20 years of age when diagnosed. The mean age was 14.9 years (range, 4~20 years). There were 59 females and 12 males with a mean follow-up period of 91.8 months (range, 14~205 months).

**Results:** The cause specific and the progression-free survivals at 10 years were 100% and 80.3%, respectively. Eleven patients (15%) experienced a recurrence and 1 patient showed a progression of a pulmonary metastasis at diagnosis. Compared with 39 patients older than 15, 32 patients younger than 15 years of age tended to have a higher incidence of a N1b and M1 stage, and a lower progression-free survival rate. Univariate analysis revealed that an age  $\leq 15$  years, multicentricity, N1b stage, M1 stage, and bilateral radical neck dissection had a negative impact on the progression-free survival. However, multivariate analysis showed that the age at diagnosis and the M1 stage were independent prognostic factors for progression-free survival.

**Conclusion:** Being younger 15 years and the M1 stage are the most significant prognostic factors negatively influencing the progression-free survival. The high incidence of lateral neck and lung metastasis justifies a total thyroidectomy and modified radical neck dissection, followed by postoperative  $^{131}\text{I}$  therapy even in patients younger than 15 years of age. (J Korean Surg Soc 2005;69:443-449)

**Key Words:** Differentiated thyroid carcinoma, Young patients, Progression-free survival, Recurrence, Prognostic factor

**중심 단어:** 분화 갑상선암, 저연령 환자, 무진행 생존율, 재발, 예후인자

Department of Surgery, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

### 서 론

20세 이하 연령군의 분화 갑상선암은 드문 질환으로, 이 연령군에서 발생하는 모든 악성 종양 중 1.4%의 빈도를 보이고, 두경부 종양 중에선 대략 7%의 빈도를 나타낸다.(1) 또한 전체 갑상선암 중 20세 이하 분화 갑상선암 환자는 3~10%의 빈도를 차지한다.(2,3)

분화 갑상선암의 20세 이하 환자는 임상 양상과 치료 성적에 있어 성인과는 다른 양상을 나타낸다. 즉 20세 이하 분화 갑상선암 환자는 진단시 성인에 비해 다발성 림프절 전이와 폐 전이로 진행된 병기를 보이는 경우가 많고 수술 후 높은 재발률을 보이거나, 생존율은 20세 이하 환자가 성인보다 오히려 양호하다고 알려져 있다.(4-6) 따라서 20세 이하 분화 갑상선암 환자의 양호한 생존율로 인해, 이들의 수술 범위에 관해 현재까지 많은 논란이 되고 있다. 과거에는 수술 관련 합병증을 줄이기 위해 보존적인 술식을 주장한 보고가 많았으나,(7) 현재는 수술 후 국소 재발을 줄이기 위해 갑상선 전절제술 및 림프절 절제술을 시행한 후 방사성 요오드 치료를 추가하는 적극적인 치료를 옹호하는 의견이 주류를 이룬다.(8)

20세 이하 분화 갑상선암 환자의 수술 후 재발에 관한 예

책임저자 : 박정수, 서울시 서대문구 신촌동 134번지  
☎ 120-752, 연세대학교 의과대학 외과학교실  
Tel: 02-2228-2111, Fax: 02-313-8289  
E-mail: ysurg@yumc.yonsei.ac.kr

접수일 : 2005년 7월 22일, 게재승인일 : 2005년 9월 13일  
본 논문의 요지는 2005년 4월 춘계 대한내분비외과학회에서 발표하였음.

후인자를 규명하여 적절한 치료원칙을 제시하기 위한 연구들이 과거부터 있어 왔으나, 질환의 회귀성과 장기간의 추적 관찰을 요하는 특성으로 인해 현재까지 재발에 관한 예후인자를 명백하게 규명해내지 못하고 있는 실정이다. 이에 본 저자들은 20세 이하 갑상선암 환자의 임상 양상과 치료 결과, 그리고 재발에 관한 예후인자를 분석하여 향후 20세 이하 갑상선암 환자의 치료 방침을 제시하고자 본 연구를 시행하였다.

**방 법**

1986년 3월부터 2005년 3월까지 연세대학교 의과대학 의과학교실에서 갑상선암으로 치료를 받은 전체 3,837예 중 진단시 연령이 20세 이하인 분화 갑상선암 71예(1.0%)를 대상으로 임상 양상, 병리조직학적 소견, TNM 병기, 치료, 재발 양상, 생사 여부, 그리고 예후인자에 대한 후향적 분석을 하였다. 대상 환자들의 입원 및 추적 의무기록과 전화 문의를 통해 필요한 자료를 수집하였다. 경부 횡문근육종으로 경부에 외부 방사선 치료를 받은 1예를 제외한 대상군의 경부 방사선 조사력은 없었다.

임상병리 양상은 최초 내원시 주증상, 종양 크기, 피막 침습여부, 종양의 다중심성 병소, 경부 림프절 전이 등에 대하여 조사하였다. 병기는 수술 후 조직병리검사 결과를 토대로 6<sup>th</sup> American Joint Committee on Cancer (AJCC)에 따른 TNM 병기를 적용하였다.

수술은 갑상선 절제 범위와 림프절 광청 범위에 따라 분류하였다. 수술 전 측경부 림프절 전이가 진단된 경우에는 변형 근치 측경부 림프절 광청술을 갑상선 전절제술과 함께 시행하는 것을 원칙으로 하였다. 수술 후 보조요법으로 방사성 요오드 치료의 적용이 되는 환자들은 갑상선 전절제술 후 4~6주째 방사성 요오드를 투여하였고, 방사성 요오드 투여 후 2일째 전신촬영을 하여 비정상 부위의 방사성 요오드 섭취 유무를 확인하였다. 모든 환자들은 수술 후 갑상선 자극 호르몬 억제요법을 하였고, 3개월 혹은 6개월 간격으로 정기적인 진찰과 검사를 통해 재발 여부를 추적하였다. 또한 대상 환자들의 진단시 질환의 진행 정도를 TNM 병기를 이용하여 분류한 후, 각 병기별로 갑상선 전절제술 및 방사성 요오드 치료의 적용 비율을 조사하였다.

생존율은 마지막 추적일의 질병 진행 여부에 따른 질병 무진행 생존율(disease progression-free survival)로 산출하였다. 동시성 원격전이가 없었던 경우에는 근치 절제 후 재발을 보인 경우를, 동시성 원격전이가 있었던 경우에는 새로운 병소의 재발이나 기존 원격전이의 악화를 질병 진행 상태로 정의하였다. 추적기간은 수술일부터 2005년 7월까지로 하였고, 평균 추적기간은 91.8개월(범위, 14~205개월)이었다.

또한 대상군을 15세 이전과 이후의 두 군으로 분류한 후,

각 군별로 성별, 갑상선 및 림프절 절제 범위, 분화 갑상선암의 아형, 피막의 침습여부, 다중심성 병소, 종양 크기, N 1b 병기, M1 병기, 방사성 요오드 치료, 영구적 합병증, 질병 진행 및 질병 무진행 기간 등에 대해서도 비교 분석하였다.

통계분석은 컴퓨터 통계 프로그램인 SPSS 11.0을 이용하였다. 15세를 기준으로 한 두 군간의 비교에는 변수의 성질에 따라 Chi-square 혹은 T test를 이용하였다. 생존율은 Kaplan-Meier 방법으로 구하였고, 대상군의 성별, 15세 이전과 이후를 기준으로 한 연령군, 갑상선 및 림프절의 절제 범위, 분화 갑상선암의 아형, 피막의 침습여부, 다중심성 병소, T 병기, N 병기, M1 병기, 방사성 요오드 치료의 변수들을 log rank test를 이용하여 단변량 분석을 하였다. 다변량 분석은 Cox의 비례위험모형을 Forward Stepwise 방법을 이용하였고, P<0.05의 범위를 유의하다고 판정하였다.

**결 과**

진단 시의 평균 연령은 14.9세(범위, 4~20세)였고, 이 중 15세 이하가 32명, 16세 이상이 39명이었다. 남녀비는 남자가 12예, 여자가 59예로 1 : 4.9였다. 초진시 주증상으로 71예 중 58예(82%)는 전경부 종괴가 촉진되었고, 나머지 13예(18%)는 측경부 림프절이 먼저 촉진된 경우로 이 중 5예는 양측경부 림프절이 모두 촉진되었다.

병리조직학적으로 유두상암이 57예(80%)였고, 나머지 14예(20%)는 최소 침습형 여포상암(minimally invasive follicular carcinoma)이었다. 종양의 평균 크기는 2.8 cm (범위, 0.2~9.0 cm)이었다. 40예(56%)는 피막의 침습이 있었고, 53예(75%)는 다중심성 병변을 보였다. T 병기는 T3기가 41예(58%)로 가장 많았고, N 병기는 중앙 경부 림프절 외에 측경부 림프절까지 전이된 N1b가 21예(30%), 중앙 경부 림프절에만 전이된 N1a가 13예(18%)였다. 5예(7%)는 진단시 동시성 폐 전이가 있었으며(M1), 이 5예는 유두상 갑상선암으로 모두 측경부 림프절 전이를 동반하고 있었다.

수술은 갑상선 일엽절제술이 36예(50%), 전절제술이 32예(45%)였고, 나머지 3예(5%)는 아전절제술을 하였다. 47예(66%)에서 중앙 경부 림프절 광청술을 시행하였으며, 이 중 14예(20%)는 환측 측경부 림프절, 8예(11%)는 양측 경부 림프절 광청술을 병행하였다. 4예(6%)는 T4 병기로 침윤 부위를 갑상선과 함께 동반 절제하였다. 갑상선 전절제술 후 23예(33%)는 잔여 갑상선 조직 제거를 위한 저용량 방사성 요오드 치료(범위, 30~60 mCi)를 하였고, 다발성 측경부 림프절 전이된 3예(4%)와 동시성 폐 전이를 보인 5예(7%)는 평균 2회(범위, 1~4회)에 걸쳐 평균 238 mCi (범위, 150~700 mCi)의 고용량 방사성 요오드 치료를 받았다. N 병기와 M 병기의 진행 정도에 따른 갑상선 전절제술 및 방사성 요오드 치료의 적용 비율을 분석한 결과, T 병기와는 무관하게 N 병기와 M 병기가 진행할수록, 갑상선 전절제술 및 방사

성 요오드 치료의 적용 비율이 점진적으로 증가하였다 (Table 1).

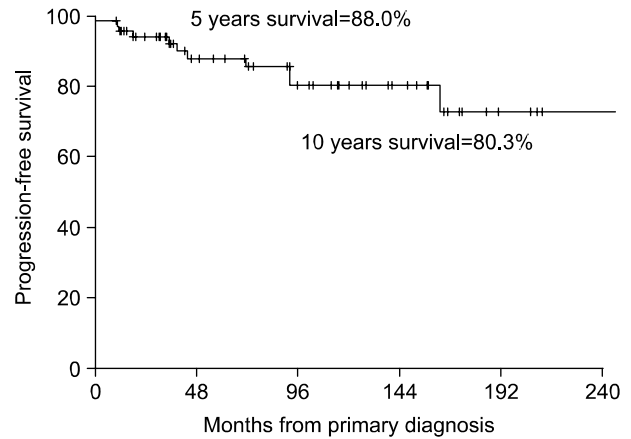
수술 후 합병증으로 갑상선암의 회귀성 후두신경 침윤으로 인해 의도적인 신경 절제를 한 2예를 제외하고는 우발적으로 회귀성 후두신경이 손상된 예는 없었다. 일시적인 부갑상선 기능저하는 갑상선 전절제술 및 아전절제술을 받은

15예(21%)에서 있었으나 모두 술 후 6개월 내에 정상화되었고, 갑상선 전절제술과 측경부 림프절 광청술을 동시에 시행한 2예(2.8%)에서 영구적인 부갑상선 기능 저하를 보였다.

**Table 1.** Correlation of treatment with TNM stage

TNM Stage	Proportion treated with TT* or STT†	Proportion treated with <sup>131</sup> I‡
Any T, N 0, M 0	9/37; 24%	6/37; 16%
Any T, N 1a, M 0	6/13; 46%	5/13; 38%
Any T, N 1b, M 0	15/16; 93%	15/16; 93%
Any T, Any N, M 1	5/5; 100%	5/5; 100%

\*TT = total thyroidectomy; † STT = subtotal thyroidectomy; ‡ <sup>131</sup>I = radioactive iodine.



**Fig. 1.** Disease progression-free survival for all patients (n=71).

**Table 2.** Clinicopathologic features, treatment and outcomes according to age group

Variable		Patients ≤ 15 years(n=32)	Patients > 15 years(n=39)	P-value
Sex	Male	8	4	0.121
	Female	24	35	
Thyroidectomy	Lobectomy	13	23	0.277
	TT* or STT	19	16	
Node dissection	Not done	11	13	0.043
	CCND	7	18	
	MRND	14	8	
Subtype	Papillary	26	31	1.000
	Follicular	6	8	
Extracapsular invasion	Yes	21	19	0.229
	No	11	20	
Multicentricity	Yes	11	7	0.170
	No	21	32	
Tumor diameter (cm) (Mean±SD)		3.08±1.68	2.48±1.41	0.108
N 1b	Yes	13	8	0.030
	No	19	31	
M 1	Yes	5	0	0.015
	No	27	39	
<sup>131</sup> I <sup>  </sup> therapy	Not done	15	25	0.159
	Done	17	14	
Permanent complication	Yes	1	1	0.978
	No	31	38	
DP <sup>¶</sup>	Yes	10	2	0.004
	No	22	37	
PFI <sup>**</sup> (months) (Mean±SD)		69.85±62.80	98.82±63.80	0.059

\*TT = total thyroidectomy; † STT = subtotal thyroidectomy; ‡ CCND = central compartment neck dissection; §MRND = modified radical neck dissection; ||<sup>131</sup>I = radioactive iodine; ¶DP = disease progression; \*\*PFI = progression free interval.

마지막 추적일 기준으로 질병 무진행이 59예(83%), 질병 진행이 12예(17%)로, 질병 무진행 5년 및 10년 생존율은 각각 88.0%, 80.3%였다(Fig. 1). 질병 진행 부위로, 경부에만 국한된 재발이 6예(측경부 림프절 4예, 갑상선 수술부위 1예, 반대측 갑상선부위 재발 1예), 측경부 림프절 재발과 이시성 폐 전이가 동시에 진단된 경우가 3예였다. 또한 동시성 폐 전이를 보인 3예 중 2예는 고용량 방사성 요오드 치료로 폐 전이를 완치하였으나 추후 측경부 림프절에서 재발이 발견되었고, 나머지 1예는 4회에 걸쳐 도합 700 mCi의 방사성 요오드를 투여하였으나 폐 전이 병소의 경미한 진행 양상을 보였다. 질병 진행군 중 동시성 폐 전이의 진행을 보인 1예를 제외한 나머지 11예의 수술일부터 최초 재발일까지의 평균 소요 기간은 71.5개월(범위, 11~201개월)이었다. 질병 진행군의 치료방법으로, 경부 재발 없이 기존 폐

전이의 진행을 보인 1예는 수술 없이 방사성 요오드 치료만을, 나머지 11예는 경부 재발 병변을 완전 절제한 후 방사성 요오드 치료를 추가하였다.

마지막 추적일 기준으로 사망한 경우는 2예(2.8%)로, 모두 갑상선암 이외의 원인(백혈병 1예, 사고사 1예)으로 사망하였고, 대상군의 질병 특이 생존율은 100%였다.

15세를 기준으로 한 두 군의 비교 분석 결과, 15세 이하군이 대조군에 비해 N1b 병기, M1 병기, 측경부 림프절 광침술, 수술 후 질병 진행의 빈도가 통계적으로 의미 있게 높았으나, 성별, 갑상선 절제 범위, 분화 갑상선암의 아형, 피막외 침습, 다중심성 병소, 종양 크기, 방사성 요오드 치료, 영구적 합병증, 질병 무진행 기간들은 두 군간의 차이가 없었다(Table 2). 15세 이하군의 남녀비는 8 : 24, 15세 초과군의 남녀비는 4 : 35로, 두 군 모두 여전히 여자의 발생률이 높

Table 3. Univariate disease progression-free survival analysis (DPFS) for all patients

Variable	n=71	No. of DP*	10-yr DPFS(%)	P-value	
Age	≤15 years	32	10	63.3	0.0028
	>15 years	39	2	92.2	
Sex	Male	12	4	72.2	0.5901
	Female	59	8	82.5	
Thyroidectomy	Lobectomy	36	6	86.5	0.5636
	Subtotal	3	0	100	
	Total	32	6	70.1	
Node dissection	Not done	24	2	95.8	0.0025
	CCND <sup>†</sup>	25	4	82.5	
	MRND <sup>‡</sup> , unilateral	14	1	92.3	
	MRND <sup>‡</sup> , bilateral	8	5	0	
Subtype	Papillary	57	12	75.5	0.0849
	Follicular	14	0	100	
Extracapsular invasion	Yes	40	10	70.6	0.0559
	No	31	2	92.6	
Multicentricity	Yes	18	5	51.2	0.0344
	No	53	7	88.3	
T stage	T 1	11	0	100	0.0989
	T 2	15	2	86.2	
	T 3	41	8	74.3	
	T 4	4	2	75	
N stage	N 0	37	4	90.2	0.0476
	N 1a	13	2	83.3	
	N 1b	21	6	57.9	
M stage	M 0	66	9	85.2	<0.0001
	M 1	5	3	0	
<sup>131</sup> I <sup>§</sup> therapy	Not done	40	6	87.5	0.1770
	Done	31	6	68.3	

\*DP = disease progression; <sup>†</sup> CCND = central compartment neck dissection; <sup>‡</sup> MRND = modified radical neck dissection; <sup>§131</sup>I = radioactive iodine.

Table 4. Multivariate disease progression-free survival analysis (DPFS) for all patients

Prognostic factor	Relative risk	95% CI*	P-value
Age group ( $\leq 15$ -yr vs. $> 15$ -yr)	5.537	1.112 ~ 27.579	0.037
Distant metastasis at diagnosis (M 1)	6.027	1.389 ~ 26.152	0.016
Node dissection	-	-	0.347
N stage	-	-	0.568
Multicentricity	-	-	0.547

\*CI = confidence interval.

았으나, 상대적으로 15세 이하군에서 남자의 비율이 높았다(Table 2).

질병 무진행 생존율에 영향을 주는 인자들에 대한 단변량 분석결과, 15세를 기준으로 한 연령군( $P=0.0028$ ), 림프절 절제 범위( $P=0.0025$ ), 종양의 다중심성( $P=0.0344$ ), N 병기( $P=0.0476$ ), M1 병기( $P<0.0001$ ) 등이 통계적으로 의미 있는 인자였고, 성별, 갑상선 절제 범위, 분화 갑상선암의 아형, 피막외 침습, T 병기, 방사성 요오드 치료 등은 통계적으로 의미가 없었다(Table 3). 이들에 대한 다변량 분석 결과, 15세를 기준으로 한 연령군과 M1 병기가 통계적으로 의미 있는 독립적인 예후인자로 나타났다(Table 4).

## 고 찰

1961년 Winship과 Rosvell(9)이 소아 환자의 분화 갑상선암에 관한 최초 보고 이후, 소아 환자의 재발에 관여하는 예후 인자 및 적절한 치료 방침에 대해서는 현재까지 많은 논란이 되고 있다. 이미 알려진 대로 소아 분화 갑상선암 환자는 진단시 동시성 원격 전이의 빈도가 많다고 한다. 또한 원격 전이된 환자들은 치료 후에도 장기간 방사선학적 검사에서 이상 소견을 보일 수 있어 완치 혹은 재발 시기를 정확히 판단할 수가 없다.

소아 분화 갑상선암 환자는 진행된 임상 양상을 보이지 않더라도 예후는 매우 양호한 모습된 양면을 가지고 있다. 이에 대한 원인으로 정확하게 알려진 기전은 없지만, Zimmerman 등(7)은 소아와 성인의 비 이배수 핵산(nondiploid DNA)량이 각각 10%와 25%로, 소아와 성인간의 예후의 차이는 비 배수성 핵산량의 차이에서 기인한다고 하였다. 다른 주장으로 분화 갑상선암의 역분화설이 있는데, 이는 소아 환자가 성인에 비해 갑상선 자극 호르몬에 의존성이 크므로 갑상선 자극 호르몬 억제 요법으로 효과적으로 치료되어 예후가 양호하나, 성인 환자는 시간이 경과함에 따라 저분화 갑상선암으로 역분화될 수 있어 불량한 예후를 보인다는 주장이다.(10) 최근 소아 환자의 유두상 갑상선암을 대상으로 한 연구 결과, Fenton 등(11)은 ret/PTC 변이 빈도가 45%라고 하였고, Patel 등(12)은 타이로신 키나제(tyrosine kinase)

가 발현된다고 하였다. 따라서 빈번한 ret/PTC 변이와 타이로신 키나제의 고발현이 소아 환자의 높은 재발률과 연관성이 있다고 하였다. 이러한 소아 환자의 독특한 생물학적 특성은 여러 임상 연구에서 소아 환자의 높은 재발률로 검증되고 있다. Angela 등(13)은 10세 이하군, Grigsby 등(8)과 Borson-Chazot 등(14)은 15세 이하 분화 갑상선암 환자에서 대조군에 비해 재발 혹은 질병 진행이 많다고 하였다. 본 연구에서도 15세 이하 연령군이 수술 후 재발을 포함한 질병 진행을 많이 보였고, 다변량 분석에서도 독립적인 예후 인자로 규명되었다.

Harach와 Williams(15)에 의하면 갑상선암 환자의 남녀비가 5세부터 9세까지는 6 : 1, 10세부터 14세까지는 1 : 1, 15세부터 19세까지는 2 : 5로 15세를 기준으로 남녀비가 역전된다고 하였다. 사춘기에는 일반적으로 성 호르몬의 생성이 증가하면서 2차 성장과 급격한 성장을 보이게 된다. 따라서 Farahati 등(16)은 성 호르몬이 유두상 갑상선암 병인에 관여하기 때문에 사춘기를 기준으로 남녀비가 역전된다고 하였다. 본 연구에서는 15세 이하군과 15세 초과군의 남녀비가 각각 1 : 3과 1 : 8.8로 두 군 모두 여자가 많아 남녀비의 역전 현상은 없었으나, 15세 이하군이 15세 초과군에 비해 상대적으로 남자 비율이 높은 경향은 보였다.

Borson-Chazot 등(14)은 진단시 측경부 림프절의 축지는 소아 갑상선암의 공격적인 성향을 나타내는 소견이고 최초 수술의 절제 범위와 무관하게 재발을 예측할 수 있는 인자라고 하였다. 본 연구에서도 진단시 측경부 림프절이 먼저 축지된 경우가 13예(18%)로, 최초 내원시 측경부 림프절에 대해 면밀한 검사가 필요하다고 생각된다.

일반적으로 20세 이하 분화 갑상선암 환자에서 유두상암이 80% 이상으로 대부분을 차지하며, 여포상암은 20% 미만의 적은 빈도를 보인다. Farahati 등(16)은 소아 및 청소년 환자의 분화 갑상선암 114예를 분석한 결과, 유두상암은 림프절 전이와 원격 전이가 빈번하였으나, 여포상암은 대조적으로 림프절 전이와 원격 전이가 적다고 하였다. La Quaglia 등(18)도 이와 유사한 결과로, 여포상암이 유두상암에 비해 낮은 재발률을 보인다고 하였다. 본 연구에서도 유두상암과 여포상암이 각각 80%와 20%의 빈도를 보였고,

여포상암은 단 한 예도 재발된 경우가 없어 기존 연구 결과들과 부합하는 소견이었다.

Dinauer 등(17)은 소아 갑상선암 환자에 있어 다중심성 병변은 질병 진행에 영향을 미치는 유일한 예후 인자라고 하였는데, 본 연구에서도 다변량 분석결과 통계적 유의성은 없었지만 다중심성 병변군이 질병 진행이 더 되는 경향이 있음을 알 수 있었다.

20세 이하 분화 갑상선암 환자에서 진단 당시 경부 림프절 전이와 원격 전이 빈도는 각각 39~90%와 6~25%로 보고자들마다 많은 차이를 보이지만,(6-8,17) 20세 이하 환자는 성인 환자보다 진단 당시 경부 림프절 전이와 원격 전이 빈도가 높다. 원격 전이 부위로 성인 환자와는 달리 빈번한 폐와 뼈보다는 폐에만 주로 전이되는 특징이 있다. 본 연구에서는 경부 림프절 전이 빈도는 N1a군이 13예(18%), N1b군이 21예(30%)로서 도합 34예(48%)가 있었는데, 이는 모두 유두상 갑상선암이었다. 전이된 경부 림프절 범위로 중앙 경부에만 국한된 경우보다 중앙 경부를 넘어 측경부 림프절까지 광범위하게 전이된 경우가 더 많았다. 또한 진단시 원격 전이를 보인 경우는 5예(7%)의 유두상 갑상선암으로, 뼈 전이는 한 예도 없었으며 모두 폐 전이었다.

Grigsby 등(8)은 진단시 갑상선암이 갑상선에 국한된 경우보다 경부 림프절 전이 혹은 원격 전이 된 경우가 수술 후 질병 진행이 많았으며, 따라서 진단시 갑상선암의 진행 정도가 재발에 관한 독립적인 예후인자라고 하였다. 또한 유사한 결과로 Dinauer 등(17)도 진단시 원격 전이된 경우가 재발을 초래하는 위험요소라고 한 바 있다. 본 연구에서도 진단시 폐 전이를 보인 유두상 갑상선암 5예 중 3예(60%)에서 수술 후 국소 재발 혹은 기존 폐 병변의 진행 양상을 보였고, 다변량 분석 결과 M1 병기는 통계적으로 유의성을 가지는 독립적인 예후인자로 판명되었다. 또한 이들 5예는 모두 15세 이하로 측경부 림프절 전이를 동반하고 있었는데, 이는 유두상 갑상선암이 경부 림프절을 경유하여 폐 혹은 뼈 등에 원격 전이를 한다는 기존의 이론에 부합하는 소견이었다. 따라서 15세 이하의 측경부 림프절 전이를 동반한 폐 전이 유두상 갑상선암은 진단시 이미 중앙 세포들의 증가된 부하(burden) 상태로, 결과적으로 수술 후 재발 가능성이 높다는 것을 본 연구를 통해 알 수 있었다.

일반적인 갑상선암과 마찬가지로 20세 이하 분화 갑상선암 환자의 갑상선 절제 범위도 논란의 대상이 되고 있다. 최근에는 수술 후 재발률의 감소 효과가 확실하고 수술 후 방사성 요오드 치료를 적용할 수 있는 갑상선 전절제술을 20세 이하 분화 갑상선암 환자의 치료 선택으로 하자는 의견이 주류를 이룬다.(19,20) 그러나 갑상선 부분절제술이 전절제술에 비해 비록 재발률이 높기는 하나 생존율의 차이가 없고, 영구적 부갑상선 기능 저하증 및 반회귀성 후두신경 손상 등과 같은 합병증의 빈도가 적으므로, 갑상선 부분절제술을 옹호하는 반론도 적지 않다.(2,7) 또한 20세 이하

분화 갑상선암 환자의 높은 재발률은 이 연령층의 독특한 생물학적 특성에 기인하며, 수술 방법과는 무관하다는 보고들이 많다.(6,14,17,18) 본 연구에서도 갑상선 절제범위에 따른 재발률에는 차이가 없었고, 양측경부 림프절 광청술을 시행한 군과 수술 후 방사성 요오드 치료를 시행한 군에서 재발률이 더 높게 나왔다. 이와 같은 결과는, Table 1에서 제시한 바와 같이, 진단시 분화 갑상선암의 진행 정도에 따라 갑상선 전절제술과 술 후 방사성 요오드 치료는 단지 비례적인 상관관계로 적용되었기 때문이며, 질병 진행에 영향을 미치는 인자는 진단시 분화 갑상선암의 진행 정도라고 사료된다. 또한 본 연구에서 15세 이하군이 진단시 N1b 및 M1 병기가 많았고 결과적으로 질병 진행이 많았던 경향을 볼 때, 진단시 분화 갑상선암의 진행 정도 외에 진단시 연령도 질병 진행에 영향을 미치는 인자라는 것을 알 수 있었다. Newman 등(6)도 유사한 결과를 보고하면서, 21세 이하 분화 갑상선암 환자의 수술 원칙은 진단시 질환의 진행 정도에 따라 선택적으로 결정되어야 한다고 하였다.

본 교실의 이전 연구(20)에 의하면, 폐 전이된 유두상 갑상선암 중 방사성 요오드 전신 촬영에서만 발견된 미세 폐 전이는 18%였고, 이 경우 방사성 요오드 치료 효과가 우수하다고 보고한 바 있다. 또한 Vassilopoulou-Sellin 등(21)도 유사한 결과를 보고하면서, 갑상선 조직을 완전히 제거함으로써 폐 전이 병변에 방사성 요오드 흡착을 증대시켜 폐 전이 진단율을 향상시킬 수 있다고 하였다. 본 연구에서도 동시성 폐 전이를 보인 2예(3%)는 고용량 방사성 요오드 치료 후에 발견된 미세 폐 전이었다. 이와 같은 점을 고려해 볼 때, 15세 이하 유두상 갑상선암 환자의 미세 폐 전이를 발견하는 데 있어서는, 수술 후 방사성 요오드 치료를 이용할 수 있는 갑상선 전절제술이 이점이 있다고 할 수 있다.

20세 이하 분화 갑상선암 환자의 수술 절제 범위를 선택하는데 있어, 수술 후 합병증 가능성을 고려하여야 한다. 20세 이하 환자의 여생을 고려해 볼 때, 회귀성 후두 신경 손상이나 영구적 부갑상선 기능저하증이 발생하면 여생 동안 삶의 질이 불량해질 것은 자명하기 때문이다. 여러 보고를 통해 소아 갑상선암 환자의 수술 후 회귀성 후두신경 손상과 영구적 부갑상선 기능 저하증의 빈도는 각각 0~40%와 0~32%로서, 보고자들마다 많은 차이를 나타내고 있다.(22) 본 연구에서는 회귀성 후두신경 손상된 경우는 한 예도 없었고, 갑상선 전절제술과 측경부 림프절 광청술을 동시에 받은 2예(2.8%)만이 영구적 부갑상선 기능 저하증을 보여 여러 숙련된 외과의들이 보고한 빈도와 부합하는 결과를 보였다. 또한 15세 이전과 이후의 두 구간에서 영구적 합병증 빈도의 차이가 없었던 점을 볼 때, 소아 연령군에서 갑상선 전절제술 및 림프절 광청술을 주저할 필요가 없다고 생각되었다.

## 결론

본 연구를 통해 20세 이하 분화 갑상선암 환자는 100% 질병 특이 생존율에도 불구하고 수술 후 질병 진행률이 높은 것으로 조사되었다. 20세 이하 분화 갑상선암 환자의 질병 무진행 생존율에 관여하는 독립적인 예후인자는 다변량 분석 결과 진단시 15세를 기준으로 한 연령군과 원격 전이 유무였다. 즉 진단시 15세 이하인 환자와 동시성 원격 전이를 보인 환자의 경우에서 수술 후 질병 진행 가능성이 높았다. 그리고 진단시 15세 이하인 환자는 진단시 측경부 림프절 전이와 폐 전이가 많아 술 후 질병 진행도 높은 경향을 보였다. 본 연구 결과를 통해 갑상선 전절제술과 부분절제술식 간에 질병 진행률의 차이가 없었으므로, 20세 이하 분화 갑상선암 환자의 수술 절제 범위는 질환의 진행 정도에 따라 비례적으로 결정되어야 한다고 생각된다. 그러나 15세 이하 분화 갑상선암은 진단시 광범위한 측경부 림프절 및 폐 전이가 빈번하고 재발가능성이 높은 경향이 있었으므로 갑상선 전절제술, 측경부 림프절 광청술 및 술 후 방사성 요오드 치료와 같은 적극적인 치료를 해야 할 것으로 사료된다. 이러한 근치적 수술 후 추적 중에도 재발 가능성이 높다는 점을 염두해 두고 평생 동안 면밀한 관찰이 필요하다고 생각한다.

## REFERENCES

- Hung W, Sarlis NJ. Current controversies in the management of pediatric patients with well-differentiated nonmedullary thyroid cancer: a review. *Thyroid* 2002;12:683-702.
- Buckwalter JA, Gurlil NJ, Thomas CG Jr. Cancer of the thyroid in youth. *World J Surg* 1981;5:15-25.
- Samuel AM, Sharma SM. Differentiated thyroid carcinomas in children and adolescents. *Cancer* 1991;67:2186-90.
- 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;128:881-6.
- Beasley NJ, Lee J, Eski S, Walfish P, Witterick I, Freeman JL. Impact of nodal metastases on prognosis in patients with well differentiated thyroid cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;128:825-8.
- Newman KD, Black T, Heller G, Azizkhan RG, Holcomb GW, 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;227:533-41.
- 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;104:1157-66.
- Grigsby PW, Gal-or A, Michalsky JM, Doherty GM. Childhood and adolescent thyroid carcinoma. *Cancer* 2002;95:724-9.
- Winship T, Rosvoll RV. Childhood thyroid carcinoma. *Cancer* 1961;14:734-43.
- De Keyser LF, Van Herle AJ. Differentiated thyroid cancer in children. *Head Neck Surg* 1985;8:1001-114.
- Fenton CL, Lukes Y, Nicholson D, Dinauer CA, Francis GL, Tuttle RM. The ret/PTC mutations are common in sporadic papillary thyroid carcinoma of children and young adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1170-5.
- Patel A, Fenton CL, Ramirez R, Dinauer CA, Tuttle RM, Nikiforov YE, et al. Tyrosine kinase expression is increased in papillary thyroid carcinoma of children and young adults. *Front Biosci* 2000;1:A1-9.
- Alessandri AJ, Goddard KJ, Blair GK, Fryer CJ, Schultz KR. Age is the major determinant of recurrence in pediatric differentiated thyroid carcinoma. *Med Pediatr Oncol* 2000;35:41-6.
- Borson-Chazot F, Causeret S, Lifante JC, Augros M, Berger N, Peix JL. Predictive factors for recurrence from a series of 74 children and adolescents with differentiated thyroid cancer. *World J Surg* 2004;28:1088-92.
- Harach HR, Williams ED. Childhood thyroid cancer in England and Wales. *Br J Cancer* 1995;72:777-83.
- Farahati J, Bucsky P, Parlowsky, Mader U, Reiners C. Characteristics of differentiated thyroid carcinoma in children and adolescents with respect to age, gender, and histology. *Cancer* 1997;80:2156-62.
- Dinauer CA, Tuttle RM, Robie DK, McClellan DR, Svec RL, Adair C, et al. Clinical features associated with metastasis and recurrence of differentiated thyroid cancer in children, adolescents and young adults. *Clinical Endocrinology* 1997;49:619-28.
- La Quaglia MP, Corbally MT, Heller G, Exelby PR, Brennan MF. Recurrence and morbidity in differentiated thyroid carcinoma in children. *Surgery* 1988;104:1149-56.
- Jarzab B, Junak DH, Wloch J, Kalemba B, Roskosz J, Kukulska A, et al. Multivariate analysis of prognostic factors for differentiated thyroid carcinoma in children. *Eur J Nucl Med* 2000;27:833-41.
- Nam KH, Yoon JH, Chang HS, Park CS. Analysis of prognostic factors in patients with pulmonary metastases from papillary thyroid carcinoma. *J Korean Surg Soc* 2005;68:178-84.
- Vassilopoulou-Sellin R, Klein MJ, Smith TH, Samaan NA, Frankenthaler RA, Goepfert H, et al. Pulmonary metastases in children and young adults with differentiated thyroid cancer. *Cancer* 1993;71:1348-52.
- Thompson GB, Hay ID. Current Strategies for surgical management and adjuvant treatment of childhood papillary thyroid carcinoma. *World J Surg* 2004;28:1187-98.