



대한갑상선학회 갑상선분화암 진료권고안; Part V. 소아 갑상선분화암 2024

칠곡경북대학교병원 소아청소년과¹, 서울특별시보라매병원 핵의학과², 화순전남대학교병원 내과³, 충남대학교병원 이비인후과⁴, 부산대학교병원 핵의학과⁵, 삼성서울병원 내과⁶, 서울아산병원 외과⁷, 삼성서울병원 외과⁸, 강릉아산병원 영상의학과⁹, 국립암센터 핵의학과¹⁰, 서울대학교병원 내과¹¹, 은평성모병원 이비인후과¹², 분당차병원 핵의학과¹³, 중앙대학교광명병원 외과¹⁴, 세종충남대학교병원 핵의학과¹⁵, 서울특별시보라매병원 내과¹⁶, 단국대학교병원 이비인후과¹⁷, 세종충남대학교병원 이비인후과¹⁸, 국립암센터 이비인후과¹⁹, 칠곡경북대학교병원 핵의학과²⁰, 국립암센터 내과²¹, 일산백병원 소아청소년과²², 용인세브란스병원 외과²³, 서울성모병원 내과²⁴, 강남세브란스병원 이비인후과²⁵, 조선대학교병원 핵의학과²⁶, 중앙대학교병원 내과²⁷, 경북대학교병원 핵의학과²⁸, 이화여자대학교목동병원 외과²⁹, 서울대학교어린이병원 소아청소년과³⁰

문정은^{1*}, 오소원^{2*}, 강호철³, 구본석⁴, 김근영⁵, 김선옥⁶, 김원웅⁷, 김정한⁸, 나동규⁹, 박소현¹⁰, 박영주¹¹, 박준욱¹², 방지인¹³, 백교림¹⁴, 서영덕¹⁵, 송영신¹⁶, 우승훈¹⁷, 원호륜¹⁸, 유창환¹⁹, 이상우²⁰, 이은경²¹, 이준협⁸, 이지은²², 이초록²³, 임동준²⁴, 임재열²⁵, 정아리²⁶, 정운재²⁷, 홍채문²⁸, 권형주²⁹, 이영아³⁰, 대한갑상선학회 갑상선결절 및 암 진료권고안 제정위원회

Korean Thyroid Association Guidelines on the Management of Differentiated Thyroid Cancers; Part V. Pediatric Differentiated Thyroid Cancer 2024

Jung-Eun Moon^{1*}, So Won Oh^{2*}, Ho-Cheol Kang³, Bon Seok Koo⁴, Keunyoung Kim⁵, Sun Wook Kim⁶, Won Woong Kim⁷, Jung-Han Kim⁸, Dong Gyu Na⁹, Sohyun Park¹⁰, Young Joo Park¹¹, Jun-Ook Park¹², Ji-In Bang¹³, Kyorim Back¹⁴, Youngduk Seo¹⁵, Young Shin Song¹⁶, Seung Hoon Woo¹⁷, Ho-Ryun Won¹⁸, Chang Hwan Ryu¹⁹, Sang-Woo Lee²⁰, Eun Kyung Lee²¹, Joon-Hyop Lee⁸, Jieun Lee²², Cho Rok Lee²³, Dong-Jun Lim²⁴, Jae-Yol Lim²⁵, Ari Chong²⁶, Yun Jae Chung²⁷, Chae Moon Hong²⁸, Hyungju Kwon²⁹, Young Ah Lee³⁰, Korean Thyroid Association Guideline Committee on the Managements of Thyroid Nodule and Cancer

Department of Pediatrics, Kyungpook National University Chilgok Hospital¹, Daegu, Department of Nuclear Medicine, Seoul National University Boramae Medical Center², Seoul, Department of Internal Medicine, Chonnam National University Hwasun Hospital³, Hwasun, Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Chungnam National University Hospital⁴, Daejeon, Department of Nuclear Medicine, Pusan National University Hospital⁵, Busan, Department of Internal Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine⁶, Department of Surgery, Asan Medical Center⁷, Department of Surgery, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine⁸, Seoul, Department of Radiology, Gangneung Asan Hospital⁹, Gangneung, Department of Nuclear Medicine, National Cancer Center¹⁰, Goyang, Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital¹¹, Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Eunpyeong St. Mary's Hospital¹², Seoul, Department of Nuclear Medicine, CHA Bundang Medical Center¹³, Seongnam, Department of Surgery, Chung-Ang University Gwangmyeong Hospital¹⁴, Gwangmyeong, Department of Nuclear Medicine, Chungnam National University Sejong Hospital¹⁵, Sejong, Department of Internal Medicine, Seoul National University Boramae Medical Center¹⁶, Seoul, Department of Otolaryngology-Head and

Received May 9, 2024 / Accepted May 12, 2024

Correspondence: Young Ah Lee, MD, PhD, Department of Pediatrics, Seoul National University Children's Hospital, 101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 03080, Korea
Tel: 82-2-2072-2308, Fax: 82-2-743-3455, E-mail: nina337@snu.ac.kr

Correspondence: Hyungju Kwon, MD, PhD, Department of Surgery, Ewha Womans University Mokdong Hospital, 1071 Anyangcheon-ro, Yangcheon-gu, Seoul 07985, Korea
Tel: 82-2-2650-5025, Fax: 82-2-2644-7984, E-mail: hkwon@ewha.ac.kr

*These two authors contributed equally to this work.

Copyright © the Korean Thyroid Association. All rights reserved.

This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Neck Surgery, Dankook University Hospital¹⁷, Cheonan, Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Chungnam National University Sejong Hospital¹⁸, Sejong, Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, National Cancer Center¹⁹, Goyang, Department of Nuclear Medicine, Kyungpook National University Chilgok Hospital²⁰, Daegu, Department of Internal Medicine, National Cancer Center²¹, Department of Pediatrics, Inje University Ilsan Paik Hospital²², Goyang, Department of Surgery, Yongin Severance Hospital²³, Yongin, Department of Internal Medicine, Seoul St. Mary's Hospital²⁴, Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Gangnam Severance Hospital²⁵, Seoul, Department of Nuclear Medicine, Chosun University Hospital²⁶, Gwangju, Department of Internal Medicine, Chung-Ang University Hospital²⁷, Seoul, Department of Nuclear Medicine, Kyungpook National University Hospital²⁸, Daegu, Department of Surgery, Ewha Womans University Mokdong Hospital²⁹, Department of Pediatrics, Seoul National University Children's Hospital³⁰, Seoul, Korea

Pediatric differentiated thyroid cancers (DTCs), mostly papillary thyroid cancer (PTC, 80-90%), are diagnosed at more advanced stages with larger tumor sizes and higher rates of locoregional and/or lung metastasis. Despite the higher recurrence rates of pediatric cancers than of adult thyroid cancers, pediatric patients demonstrate a lower mortality rate and more favorable prognosis. Considering the more advanced stage at diagnosis in pediatric patients, preoperative evaluation is crucial to determine the extent of surgery required. Furthermore, if hereditary tumor syndrome is suspected, genetic testing is required. Recommendations for pediatric DTCs focus on the surgical principles, radioiodine therapy according to the postoperative risk level, treatment and follow-up of recurrent or persistent diseases, and treatment of patients with radioiodine-refractory PTCs on the basis of genetic drivers that are unique to pediatric patients.

Key Words: Pediatric, Thyroid cancer, Recommendation, Korean Thyroid Association, Guideline

서론

본 권고안은 대한갑상선학회 갑상선분화암 진료권고안의 Part V. ‘소아 갑상선분화암’ 부분의 권고안으로서 2024년 개정되었다. 대한갑상선학회의 유관 학회 추천 위원으로 구성된 ‘갑상선결절 및 암 진료권고안 제정위원회’의 소아청소년과, 외과, 핵의학과 위원이 초안을 작성하고, 대한갑상선학회의 2023년 추계 및 2024년 춘계 학술대회에서 공청회를 가진 후, 대한내분비학회, 대한내분비외과학회, 대한두경부외과학회, 대한핵의학회, 대한영상의학학회, 대한병리학회 및 대한소아내분비학회 등의 관련 학회에 열람하여 의견을 수렴하고, 대한갑상선학회 홈페이지에서 대한갑상선학회 회원의 의견 수렴과

정을 거쳐 확정하였다. 각 부문에서 중요한 내용들은 권고 사항으로 기술하였으며 각 권고 사항에 대한 권고수준은 Table 1과 같다. 본 대한갑상선학회 갑상선분화암 진료권고안의 전문과 요약문은 대한갑상선학회의 공식 학술지(International Journal of Thyroidology)와 홈페이지(www.thyroid.kr)에 게시되어 있다.

V. 소아 갑상선분화암

소아청소년기 갑상선분화암은 대부분 경부 종괴가 만져져서 진단되므로 성인에 비해 종양이 크고 갑상선의 부침범이나 림프절전이, 그리고 폐전이 빈도가 높다. 진단 당시 병기가 높아서 재발률이 높지만 갑상선암으로 인한 사망률은 낮아서 장기 생존 예후는 양호한 것으로

Table 1. 갑상선암 진료권고안의 권고수준

권고수준	정의
1	강력히 권고함/강력히 권고하지 않음(strong for/against recommend): 권고한 행위를 하였을 때 중요한 건강상의 이득 또는 손실이 있다는 충분한 근거와 객관적인 근거가 있는 경우
2	일반적으로 권고함/일반적으로 권고하지 않음(conditional for/against recommend): 권고한 행위를 하였을 때 중요한 건강상의 이득 또는 손실이 있다는 근거가 있지만, 근거가 확실하지 않아 일률적으로 행하라고 권고하기 어렵거나 근거가 간접적인 경우
3	전문가 합의 권고(expert consensus): 임상적 근거는 부족하지만 환자의 상황과 전문가의 합의(expert consensus)에 따라 권고하는 사항
4	권고 보류(inconclusive): 권고한 행위를 하였을 때 중요한 건강상의 이득 또는 손실이 있다는 근거가 없거나 이견이 많아서, 해당 행위를 하는 것에 대해 찬성도 반대도 하지 않음

알려져 있다.¹⁻³⁾ 유두암이 80-90% 빈도를 차지하며 여포암은 10% 미만으로 보고되는데, 소아여포암은 유두암에 비해 재발이 드물고 예후가 양호하다.^{1,4,5)} 소아는 진단 시 국소침범이나 림프절전이 빈도가 높으므로 수술범위 결정을 위한 수술 전 평가가 중요하고, 드물게 유전종양 증후군 가능성도 있음을 고려한다. 본고에서는 다음과 같이 소아에서의 수술 원칙, 수술 후 소아위험수준 분류에 따른 병기설정, 방사성요오드 치료, 재발 또는 지속 병소의 치료와 추적, 방사성요오드 불응성 갑상선분화암의 치료에 대하여 성인과 다른 점 위주로 소아 갑상선 분화암의 권고안을 제시하였다.

V.1. 수술 전 평가

V.1.1. 수술 전 영상검사

V.2. 갑상선 종양 발생 고위험군에서의 고려 사항

V.2.1. 유전종양증후군(hereditary tumor syndrome)

Table V.2.1.A. 갑상선 종양과 관련된 유전종양증후군(hereditary tumor syndrome)

V.2.2. 소아기 종양생존자

V.3. 수술

V.3.1. 수술의 원칙

V.4. 수술 후 질병 상태 평가에 따른 초기위험군 분류와 추적 검사

V.4.1. 수술 후 초기위험군(소아위험수준 3단계) 분류

V.4.2. 수술 후 추적 검사

Fig. V.4.2.A. 소아위험수준 3단계 분류에 따른 수술 후 병기설정과 초기 치료 및 추적

V.5. 방사성요오드 치료

V.6. 재발 또는 지속 병소의 치료와 추적

V.7. 소아 방사성요오드 불응성 갑상선분화암의 치료

V.1. 수술 전 평가

V.1.1. 수술 전 영상검사

V.1.1.A. 수술 전 종양의 국소침범이나 림프절전이가 확인된 소아 갑상선암 환자는 수술 범위 결정을 위해 측정부 및 종격동 림프절을 포함한 영상검사를 시행한다. 권고수준 1

소아에서 진단 시 종양의 주변조직으로의 침범이나 경부 림프절전이가 확인된 경우에는 갑상선분화암이 측정부분 아니라 종격동 림프절까지 전이되었을 가능성이

있으므로 수술 전에 전산화단층촬영(computed tomography) 또는 자기공명영상(magnetic resonance image) 검사를 시행하여 수술계획을 세우는 것이 필요하다.⁶⁾

V.2. 갑상선 종양 발생 고위험군에서의 고려 사항

V.2.1. 유전종양증후군(hereditary tumor syndrome)

V.2.1.A. 유전종양증후군이 의심되는 경우 유전자 검사를 권고한다. 권고수준 1

가족성 비수질 갑상선암의 5% 정도가 유전종양증후군과 연관된 것으로 보고되는데,⁷⁾ 대표적으로 *DICER1* (Dicer 1, Ribonuclease III) 변이에 의한 *DICER1* 증후군,⁸⁾ *PTEN* (Phosphatase And Tensin Homolog) 변이에 의한 *PTEN* 과오종 종양증후군/Cowden 증후군,^{9,10)} *PRKARIA* (Protein Kinase CAMP-Dependent Type I Regulatory Subunit Alpha) 또는 *CNC2* (Carney Complex Type 2) 변이에 의한 카니복합체(Carney complex),¹¹⁾ *APC* (APC Regulator Of WNT Signaling Pathway) 변이에 의한 *APC*-연관 용종증, *WRN* (WRN RecQ Like Helicase) 변이에 의한 Werner 증후군이 있다(Table V.2.1.A).¹²⁾ 벡위드-비데만(Beckwith-Wiedemann) 증후군, 가족성 부신결절종 증후군, Li-Fraumeni 증후군, 맥쿤-올브라이트(McCune-Albright) 증후군, 피츠-제거스(Peutz-Jeghers) 증후군에서도 갑상선분화암 증례가 보고되어 있다.¹³⁻¹⁵⁾

유전종양증후군이 있으면 다결절 갑상선종(multinodular goiter), 유두암, 여포선종, 여포암이 발생할 수 있으며, 갑상선 이외 장기에도 종양이 발생할 수 있다. 따라서, 갑상선 종양이 진단된 소아에서 종양 가족력과 과거 질병력을 확인하고, 동반된 임상증상과 피부소견을 살피고, 키, 체중 및 머리둘레를 포함한 신체검진이 필요하다. 만약, 대두증(macrocephaly), 혈관종, 지방종, 모종, 유두종, 생식기 색소침착 등의 피부소견이 있으면 *PTEN* 과오종 종양증후군/Cowden 증후군, 흑색점 피부소견이 있으면 카니복합체나 *APC*-연관 용종증 가능성을 고려한다. 대두증은 *DICER1* 증후군에서도 가능하다(Table V.2.1.A).¹³⁻¹⁵⁾

소아에서 여포암의 빈도는 전체 소아 갑상선암의 10% 미만으로 보고되는데,¹⁾ 국내 소아 여포암의 종양유전자 변이 분석결과 *DICER1* 변이가 가장 흔하고,⁴⁾ *PTEN*, *APC* 변이 빈도 순으로 확인되었다.¹⁶⁾ 여포암으로 진단된 소아가 10세 미만이거나, 다발성 갑상선결절로 수술 받은 가족력이 있거나, 소아기 갑상선 이외 장기에 배아

Table V.2.1.A. 갑상선 종양과 관련된 유전종양증후군

	DICER1 증후군	PTEN 과오종 증양증후군 (PTEN hamartoma tumor/ Cowden syndrome)	카니복합체 (Carney complex)	APC-연관 용종증	Werner 증후군
유전자(염색체 위치)	DICER1 (14q32.13)	PTEN (10q23.31)	PRKAR1A (17q24.2) CMC2 (2p16)	APC (5q21-q22)	WRN (8p12)
유전양상	상염색체 우성	상염색체 우성 유전 > 10% de novo	상염색체 우성 유전 30% de novo	상염색체 우성 유전 20% de novo	상염색체 열성 유전
갑상선 종양	다결절 갑상선종, 유두암	다결절 갑상선종, 여포선종, 여포암, 유두암	다결절 갑상선종, 여포선종, 여포암, 유두암	유두암(체모양-오디모양 변형)	유두암, 여포암, 역형성 갑상선암
갑상선종양빈도	7%	10-30%	4-10%	2-12%	18%
임상양상	대두증(macrocephaly)	대두증, 학습장애, 자폐증, 발달 지연, 지방종, 혈관종과 동정맥기형을 포함한 혈관모양이상, 치은비대, 구강 유두증, 안면구진, 말단각화증, 손발바닥 각화증, 모공, 음경 귀두의 색소 반점, 조직의 과잉성장	피부, 입술 및 구강 점막의 열은 갈색에서 검은색 흑색점, 연조직 점액종, 신경초종 및 성피형 정색 모반	망막 색소 상피의 선천 비대, 선천 치아 결손, 치아 맹출 지연, 치아 낭종, 과잉치, 치아종, 표피낭종, 두개골의 섬유성 골 이형성증, 하악골 골종, 섬유종, 데스모이드 증양(desmoid tumors), 모기질종(pilomatricomas)	저신장, 성선기능저하증 백내장, 조기 노화, 위축성 피부 경화, 폐양, 과각화증, 피부색소 변화, 국소 피하 위축, 두피 모발의 조기 백화 및 가늘어짐, 편평사마귀, 목소리 이상
발생 가능 종양 (갑상선외)	흉막폐 모세포종(pleuropulmonary blastoma), 난소의 세르톨리-라이디히세포종양(ovarian Sertoli-Leydig cell tumors), 남성 신종(cystic nephroma), 모양체 수질상피종(ciliary body medulloepithelioma), 포도상형 배아황문근육종(botryoid-type embryonal rhabdomyosarcoma), 비강내 연골간염성 과오종(nasal chondromesenchymal hamartoma), 뇌하수체 모세포종(pituitary blastoma), 송과모세포종(pineoblastoma), 윌름 종양(Wilms tumor), 연소성 장관 과오종(juvenile intestinal hamartomas)	유방, 대장, 자궁내막 또는 신장의 양성 및 악성 종양, 소뇌의 이형성 신경절세포종에 의한 성인 레르미트 뒤클로스병(adult Lhermitte-Duclos disease due to cerebellar dysplastic gangliocytoma)	양성 부신 종양 뇌하수체 종양, 거대세포 석회성 세르톨리 세포종(large cell calcified Sertoli cell tumors), 유관 신종(breast ductal adenoma), 골연골점액종(osteochondromyxoma), 사증체성 펠라닌성 신경초종(psammomatous melanotic Schwannoma of the nerve sheath)	간모세포종(hepatoblastoma), 속질모세포종(medulloblastoma), 다수의 소화기계 샘종플림(multiple adenomatous polyps GI)	악성 흑색종(malignant melanoma), 수막종(meningioma), 연조직육종(soft tissue sarcomas), 백혈병 및 골수의 백혈병 전단계, 원발성 골 신생물(primary bone neoplasm)

이 표는 2015년 미국갑상선학회,¹³⁾ 2022년 유럽갑상선학회¹⁵⁾ 진료권고안의 표를 기반으로 작성함.

종양(embryonal tumor) 병력이 있으면 DICER1 증후군 가능성을 고려한다.⁴⁾ 유전자 확인을 통해 유전종양증후군으로 진단되면, 해당 증후군에서 권고되는 연령별 종양선별검사를 정기적으로 추적한다.⁸⁻¹²⁾

V.2.2. 소아기 종양생존자

V.2.2.A. 전신 혹은 두경부 방사선 치료를 받은 소아기 종양생존자에서 발생한 갑상선분화암은 갑상선전절제술을 권고한다. 권고수준 1

V.2.2.B. 방사선 혹은 항암치료를 받은 소아기 종양생존자에서는 방사성요오드 치료 연관 합병증 발생 위험이 증가할 수 있음을 고려하여 치료를 결정한다. 권고수준 2

소아기 혈액암이나 고형암으로 전신 또는 두경부 방사선 치료를 받은 소아기 종양생존자에서 이차암으로 발생한 갑상선분화암은 산발성(sporadic)으로 발생한 원발암에 비해 재발(이차암 15.8% vs. 원발암 10.5%) 및 수술 후 합병증(이차암 36.8% vs. 원발암 22.2%)의 빈도가 높은 경향을 보였으나 통계적으로 유의하지 않았고, 10년 생존율 97%로서 추적기간 동안 이차암과 원발암의 생존율 차이는 없었다.¹⁷⁾ 다만, 이차암으로 발생한 갑상선분화암은 양측성 다발성(multifocal)인 경우가 60%로 보고되어¹⁸⁾ 종양 크기가 작아도 갑상선전절제술을 시행한다.

소아기 종양생존자는 과거 방사선 및 항암치료로 인해 장기적인 합병증 발생 위험이 있다.¹⁹⁾ 소아기 anthracycline 항암제 또는 흉부 방사선 치료로 인해 심장기능이 저하될 수 있는데, 3162명의 생존자를 40세까지 추적하였을 때 심장질환의 빈도가 11%로 보고되었다.²⁰⁾ 소아기 Bleomycin 항암제 또는 흉부 방사선치료로 인해 폐기능이 저하될 수 있는데 45세까지 추적 시 29.6% 빈도로 보고되었고 폐섬유화 발생 위험이 증가하였다.²¹⁾ 알킬화제 항암제 또는 복부/골반의 방사선치료는 난소/고환 부전을 초래한다.^{22,23)} 또한, 소아기 종양생존자는 과거 방사선 또는 항암치료로 인해 이차암 발생 위험이 대조군에 비해 높다.²⁴⁾ 소아청소년/젊은 성인 갑상선분화암에서 방사성요오드 치료는 이차암 발생 위험(고형종양 1.23배, 혈액종양 1.51배) 증가와 관련이 있고, 20년 추적 후에도 발생할 수 있다.²⁵⁾ 즉, 소아기 종양생존자는 과거종양치료로 인해 이미 장기합병증 발생 위험을 가지고 있고, 방사성요오드 치료가 합병증 위험을 증가시킬 가능성을 배제할 수 없다. 따라서, 방사성요오드 치료 여부를

신중하게 결정하고 향후 발생 가능한 합병증에 대해서도 지속적인 추적이 필요하다.

V.3. 수술

V.3.1. 수술의 원칙

V.3.1.A. 소아 갑상선분화암 환자에서는 갑상선전절제술을 우선적으로 고려한다. 권고수준 2

V.3.1.B. 저위험군 소아 미세갑상선유두암 환자는 갑상선엽절제술을 고려할 수 있다. 권고수준 3

V.3.1.C. 수술 전 및 수술 중 중앙경부 또는 측경부 림프절전이가 확인된 소아 갑상선암 환자에서는 치료적 중앙경부 림프절절제술을 시행한다. 권고수준 1

V.3.1.D. 진행된 갑상선암(갑상선의부침범, 혈관 침습 및 원격전이 등)이 있는 환자에서는 예방적 중앙경부 림프절절제술이 시행될 수 있다. 권고수준 2

V.3.1.E. 수술 전 측경부 림프절전이가 명백하게 발견된 소아 환자에서는 치료적 측경부 림프절절제술을 시행한다. 권고수준 1

V.3.1.F. 소아 환자의 갑상선분화암 수술은 숙련된 외과외에 의한 시행을 고려한다. 권고수준 3

대부분의 소아 갑상선암 환자는 성인과 달리 진단 당시 경부 림프절전이를 동반하거나 국소진행성암으로 발견되는 경우가 많다. 소아 갑상선암 환자에서 갑상선 절제 범위의 결정은 수술 후 재발 및 잔존암의 가능성을 낮추는 것뿐 아니라, 수술에 따르는 합병증 발생을 최소화하는 것도 중요하다.^{6,26)} 한 연구에서는 갑상선 전절제술이 관해율(완치율)에 중요한 요소임을 보고한 반면²⁷⁾ 몇몇 연구에서는 갑상선전절제술과 아전절제술이 재발률에 차이가 없음을 보고하였다.^{28,29)} 특히 림프절전이가 없으며 육안적 갑상선의부침범이 없는 저위험군 갑상선암에서는 갑상선엽절제술만 시행하여도 전절제술에 비해 재발률이 높지 않음이 보고되었다.^{15,30)} 따라서 소아 갑상선암의 좋은 예후를 고려해 볼 때, 갑상선 수술 후 합병증을 감소시키고 삶의 질을 유지하기 위해서 저위험군 갑상선암에서는 엽절제술을 포함한 덜 광범위한 수술을 고려할 수 있다.⁶⁾ 하지만, 아직까지는 이에 대한 연구가 충분하지 않은 상태로 추가적인 연구가 필요하다.

수술 전 신체 진찰 및 초음파를 포함한 임상 검사에 따라 림프절절제술의 시행 여부를 결정하는 것을 권고한다.¹⁵⁾ 예방적 중앙경부 림프절절제술은 갑상선 미세림

프절전이를 제거하여 림프절 재발을 줄이고 생존율을 높이는 것을 목표로 한다. 그러나 예방적 중앙경부 림프절절제술의 효과에 대한 연구결과들은 일관되지 않았다. 예방적 중앙경부 림프절절제술을 포함한 광범위한 수술이 진행된 소아 갑상선암에서 재발을 줄였다고 하였지만³¹⁾ Olmsted 등³²⁾은 림프절 청소술의 시행과 재발률은 뚜렷한 관계가 없음을 보고하였다. 반면 중앙경부 림프절절제술은 부갑상선의 혈류를 감소시키고, 되돌이 후두신경 손상 등의 합병증 위험을 높일 수 있다. 소아에서는 중앙경부 림프절절제술 후 영구적 부갑상선기능저하증의 발생 비율이 4-10%로 성인에 비해 높게 보고되므로, 재발의 위험인자를 고려하여 선택적으로 예방적 중앙경부 림프절절제술의 시행을 고려한다.^{6,33)}

측경부 림프절전이 의심 소견이 초음파에서 확인되면 세침흡인검사 또는 세침흡인세척액-갑상선글로불린 검사를 시행하여 림프절전이 여부를 확인 후, 측경부 림프절절제술 시행 여부를 결정한다. 특히 소아 갑상선암은 성인에 비해 진단 시 림프절전이의 동반 비율이 높다는 점을 고려해야 한다. 소아 갑상선암에서 측경부 림프절전이의 예측인자로는 종양 크기, 다발성, 갑상선외부침범, 미만성경화성 아형 및 중앙경부 림프절전이 개수 등이 알려져 있는데, 대부분의 예측인자는 수술 후 병리검사를 통해서만 알 수 있는 경우가 많다.^{34,35)} 수술 중 동결절편 검사의 시행이 이러한 예측인자를 확인하는데 도움이 될 수 있어, 선택적으로 동결절편 검사의 시행을 고려할 수 있다.³²⁾

성인과 마찬가지로 소아에서도 갑상선 수술 후 합병증은 삶의 질을 악화시킨다.^{36,37)} 수술 후 주요 합병증으로는 부갑상선 기능저하증, 되돌이후두신경 손상, 출혈 및 흉관 손상이 있다. 특히 성인보다 소아에서는 부갑상선의 확인이 어려울 수 있어 수술 후 부갑상선 기능저하증의 발생 위험이 높다. 많은 수술 경험을 가진 숙련된 전문가에 의한 수술은 수술 후 합병증을 감소시킬 수 있다.³⁸⁾

V.4. 수술 후 질병 상태 평가에 따른 초기위험군 분류와 추적 검사

V.4.1. 수술 후 초기위험군(소아위험수준 3단계) 분류

V.4.1.A. 소아 갑상선암 환자의 수술 후 위험군 분류는 수술 후 종양 크기, 갑상선외부침범 및 전이 정도에 따른 소아위험수준 3단계 분류를 따른다. 권고수준 2

- V.4.1.B. 저위험군은 갑상선외부침범이 없고 림프절 전이가 N0/Nx 또는 예방적 중앙경부 림프절절제술 후 발견된 미세전이(≤ 0.2 cm)가 있는 N1a인 경우이다. 권고수준 2
- V.4.1.C. 중간위험군은 림프절전이가 광범위한 N1a 또는 미세전이가 있는 N1b인 경우이다. 권고수준 2
- V.4.1.D. 고위험군은 진행된 원발암(T4)이거나 림프절전이가 광범위한 N1b인 경우로 원격전이가 동반될 수 있다. 권고수준 2

소아 갑상선분화암은 사망률이 낮고, AJCC TNM 분류에서 연령 55세 이하의 원격전이가 있어도 2기이므로 예후를 결정하는데 한계가 있다. 하지만, AJCC TNM 분류 체계가 질병 범위(extent)를 기술하고 평가와 치료 계획을 세우는데 유용하므로 2015년 미국갑상선학회에는 소아도 수술 후 종양의 TNM 분류를 적용하여 소아위험수준을 3단계로 분류하였다. 소아위험수준 분류는 질병이 지속될 위험을 가진 환자를 선별하고, 수술 후 병기설정(postoperative staging)이 필요한 환자를 결정하는데 도움이 된다.¹³⁾

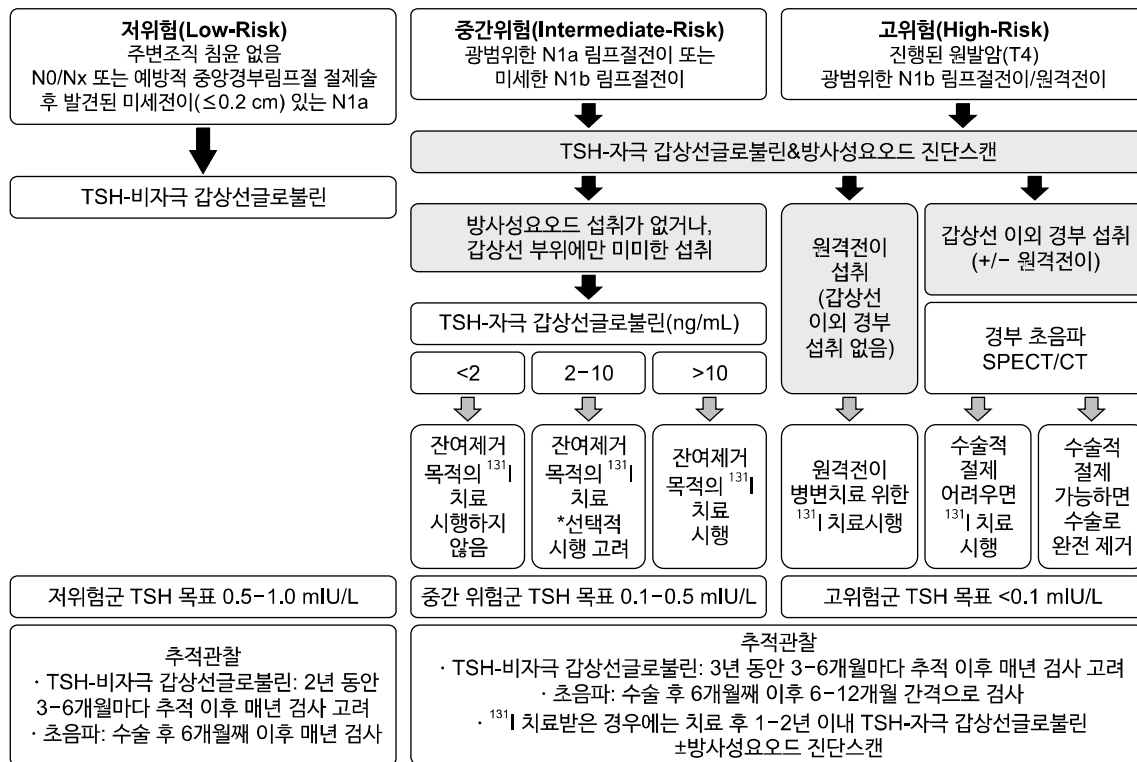
저위험군은 갑상선외부침범이 없고 병소가 갑상선에 국한되어 있는 경우로 림프절전이는 N0/Nx 또는 예방적 중앙경부림프절 절제술 후 발견된 미세전이(≤ 0.2 cm)가 있는 N1a인 경우이다(microscopic metastasis to a small number of central neck lymph nodes). 중간위험군은 림프절전이가 광범위한(extensive) N1a 또는 미세전이가 있는 N1b인 경우로, 중앙경부(VI) 림프절전이가 있거나 측경부(I, II, III, IV, V) 또는 후경부와 상부 종격동(VII) 림프절전이가 있는 경우이다. 고위험군은 진행된 원발암(T4)이거나 림프절전이가 광범위한 N1b인 경우로 원격전이가 동반될 수 있다.¹³⁾ 소아 갑상선분화암에서 전이림프절 최대 직경, 전이림프절 개수, 전체 림프절 개수 대비 전이림프절 개수 비율이 재발위험도에 미치는 영향을 분석한 연구들은 제한적이었다. 국내 연구에서 전이림프절 최대 직경 2.5 cm 이상이면서 측경부 전이림프절 개수 비율이 0.3 이상이면 유의하게 재발률이 높았고,³⁹⁾ 국외 연구에서 경부 전이림프절 개수가 5개 초과되는 경우 재발 위험이 증가하였다⁴⁰⁾는 보고가 있으나 위험군 분류에 전이림프절 최대 직경 또는 개수를 기준으로 포함하기에는 아직 근거가 부족하였다.

V.4.2. 수술 후 추적 검사

- V.4.2.A. 중간위험군과 고위험군에서는 방사성요오드 치료를 결정하기 위해 12주 이내 TSH-자극 갑상선글로불린 수치와 방사성요오드 진단 스캔검사를 시행할 수 있다. 권고수준 2
- V.4.2.B. 방사성요오드 진단스캔에서 요오드섭취가 있는 원격전이 병소 또는 수술적 절제가 어려운 경부 병소가 있으면 방사성요오드 치료를 시행할 수 있다. 권고수준 2
- V.4.2.C. 적정 갑상선호르몬(levothyroxine, LT4) 용량이 변화할 수 있는 성장기의 소아 갑상선암 환자는 3-6개월 간격으로 추적 검사를 시행한다. 권고수준 2
- V.4.2.D. 칼슘과 비타민D 요구량이 증가할 수 있는 성장기의 부갑상선기능저하증을 동반한 소아 갑상선암 환자는 3-6개월 간격으로 추적 검사를 시행한다. 권고수준 2

중간위험군 및 고위험군에서 갑상선외부침범이나 주변 경부림프절전이는 종양이 잔존하거나 원격전이를 동반할 위험이 높다. 따라서 수술 후 병기설정을 통해 추가 치료 여부를 결정하는 것이 필요하다. 수술 후 12주 이내에 병기설정을 시행하는데, 중간위험군 및 고위험군에서는 thyroid stimulating hormone (TSH)-자극 갑상선글로불린검사와 방사성요오드 스캔을 시행하여 질병이 잔존하는지 확인한다.

수술 후 방사성요오드 스캔에서 요오드섭취가 있는 원격전이가 확인되거나, 경부 병소 섭취가 확인되었는데 수술적 절제가 어려운 경우에는 방사성요오드 치료를 고려한다(Fig. V.4.2.A). 반면, 수술 후 방사성요오드 스캔에서 요오드 섭취가 없거나 갑상선 부위만 미미한 섭취를 보이는 경우에는 TSH-자극 갑상선글로불린 수치에 따라 개별화한다. 미국갑상선학회에서는 TSH-자극 갑상선글로불린 수치가 2 ng/mL 미만이면 방사성요오드 치료를 시행하지 않고, 2-10 ng/mL이면 잔여갑상선 섭취가 확실한 경우 방사성요오드 치료를 선택적으로 시행하고, 10 ng/mL 초과이면 방사성요오드 치료를 시행하는 것을 권고하였다.



*선택적: T4 종양 또는 잔여 현미경적 병소(residual microscopic cervical disease) 시사하는 갑상선부위 섭취를 보이는 경우에 선택적으로 고려할 수 있음. 소아 연령에서 잔여갑상선 제거목적의 131I 치료가 질병의 지속 또는 재발 위험을 낮추는지는 아직 근거가 부족함.

Fig. V.4.2.A. 수술 후 초기위험군(소아위험수준 3단계) 분류에 따른 수술 후 병기설정과 초기 치료 및 추적(2015 미국 갑상선학회 권고안 참조)¹³⁾

성인과 동일한 수치 기준을 소아에게 적용하는 것이 타당하지 여부는 추가 검증이 필요하다. 17명의 소아 연구에서 수술 후 TSH-자극 갑상선글로불린 수치가 31.5 ng/mL 미만이면 100% 민감도와 특이도로 무질병 상태를 예측하였는데,⁴¹⁾ Karapanou 등⁴²⁾의 103명 소아 연구에서는 TSH-자극 갑상선글로불린 수치가 14 ng/mL 초과일 때 94.7% 민감도와 62.5% 특이도로 질병지속상태를 예측하였다.

미국갑상선학회 권고안¹³⁾에서 제안한 소아위험수준 3단계(저, 중간, 고위험군) 분류는 무질병 또는 질병지속의 예후를 예측하는데 유용한 것으로 확인되었다.⁴²⁻⁴⁴⁾ 소아위험수준 분류는 미국갑상선학회 성인갑상선분화암 권고안에서 제안한 초기치료에 대한 반응을 분류한 동적위험분류(dynamic risk stratification, DRS)와도 유의한 상관성을 보이고, 소아위험수준분류와 초기 DRS 분류 모두 무질병 생존 또는 질병지속을 예측하는 데 유용하였다.⁴⁵⁻⁴⁷⁾ 통상적으로 수술 후 초기위험군(소아위험수준 3단계) 분류에 따른 초기 치료를 마치면, 초기 치료 종결 직후(동적위험분류, DRS)와 이후 추적 관찰 중 지속적으로 치료 반응과 질병 상태를 재평가한다(지속적위험분류; ongoing risk stratification, ORS). 본 권고안에서는 동적위험분류(DRS)와 지속적위험분류(ORS)를 지속적위험분류로 통일하였고, 초기위험군과 지속적위험분류를 종합적으로 고려하여 이후 치료 및 추적 방법을 정하도록 하였다.

수술 후 소아위험수준 분류가 어디에 해당하는 관계 없이 모든 환자에서 TSH 억제치료가 필요하다. 다만, 미국갑상선학회에서는 소아위험수준에 따라 TSH 억제치료의 목표 TSH 수치를 다르게 제안하여 저위험군에서는 0.5-1.0 mIU/L, 중간위험군에서는 0.1-0.5 mIU/L, 고위험군에서는 0.1 mIU/L 미만으로 권고하였다(Fig. V.4.2.A).¹³⁾ 갑상선글로불린항체가 음성이면 TSH-자극 갑상선글로불린 수치가 검출되지 않으면 무질병 상태를 시사하므로 향후에는 TSH 억제치료 목표와 추적 관찰 간격을 완화할 수 있다.

소아 갑상선분화암이 잔존하거나 재발하는 부위는 경부림프절이 가장 흔하므로, 추적 관찰 시 경부 초음파와 갑상선글로불린 수치를 함께 시행하는 것은 유용하다(Fig. V.4.2.A). 경부 초음파는 모든 소아에서 수술 후 6개월째 시행을 고려하고, 중간위험군 또는 고위험군은 이후 6-12개월 간격으로, 저위험군은 1년 간격으로 추적을 고려한다.¹³⁾ 이전 치료 후 스캔을 통해 요오드 섭취 전이 병소가 확인된 소아는 진단스캔을 이용한 후속 병기 결정에서 도움을 받을 가능성이 가장 높다. 마지막 방사성

요오드 치료 후 반응을 평가하기 위해 6-12개월 충분한 시간이 경과한 후 진단스캔을 실시하는 것이 바람직하다.⁴⁸⁾

질병이 잔존하거나 재발하는 경우에는 TSH 억제치료를 지속하는데, TSH 억제치료 동안 갑상선증독 증상이 나타나지 않도록 주의를 요하며 유리 T₄ 농도는 정상 범위를 유지한다. 소아는 키와 체중이 적절하게 증가하고 있는지 확인이 필요하며, 성장기에 성인에 비해 LT₄ 요구량이 증가할 수 있으므로 3-6개월 간격으로 추적하여 LT₄ 용량을 조절한다.¹⁵⁾

Dekker 등⁴⁹⁾의 연구에 의하면 소아 갑상선분화암 생존자를 최소 5년 이상 간격을 두고 골밀도 검사를 추적한 연구에서 46명 중 6명(13%)에서 낮은 골밀도를 보였다. 성장기에는 칼슘이나 비타민D 요구량이 증가할 수 있으므로 혈중 칼슘과 비타민D 농도를 추적하여 정상범위를 유지하도록 한다. 특히, 부갑상선기능저하증이 지속되는 소아청소년에서 성장기에 칼슘이나 비타민D 요구량이 증가할 수 있으므로 3-6개월 간격으로 추적하여 용량을 조절한다.

V.5. 방사성요오드 치료

- V.5.A. 소아 갑상선암 환자는 치료의 이득과 위험에 대한 다학제적 평가를 기반으로 방사성요오드 치료를 결정한다. 권고수준 2
- V.5.B. 방사성요오드 섭취가 있는 소아 갑상선분화암의 폐 미세전이(pulmonary micrometastasis)는 방사성요오드 치료를 시행한다. 권고수준 1
- V.5.C. 소아에서 수술적 절제가 불가능한 지속 병소가 방사성요오드 섭취를 보이는 경우 방사성요오드 치료를 고려한다. 권고수준 2
- V.5.D. 소아 갑상선분화암 환자에서는 치료 목적에 따른 경험적인 체중당 용량 또는 계산한 최대 허용방사선용량을 이용하여 방사성요오드 치료용량을 결정한다. 권고수준 3

방사성요오드는 성인과 소아 갑상선분화암 환자 모두에게 오랫동안 안전하게 사용되어 왔으며 임상적으로 매우 유용한 치료법이다. 소아 갑상선분화암 환자들은 어린 나이에 이미 암이 발생하였으므로 이온화 방사선 등 발암 기전에 대해 유전적 취약성(genetic susceptibility)이 높을 가능성이 있다. 또한 소아에서는 전이 병소가 지속되어도 대부분 장기 생존 예후가 양호하기 때문에 기대수명이 긴 소아 환자에서는 치료의 잠재적 부

작용을 신중하게 고려하여야 한다. 따라서 소아 환자의 생물학적 특성을 충분히 고려하여 방사성요오드 치료의 위험-이득 평가를 기반으로 다학제적으로 치료결정을 하는 것이 중요하다.

소아를 대상으로 하는 방사성요오드 치료는 치료 적응증과 목표(잔여갑상선 제거, 보조적 치료, 지속 또는 재발로 알려진 병소의 치료) 설정에 논란의 여지가 있다. 소아 갑상선분화암 환자는 잔여갑상선 제거보다는 남아 있는 병소를 치료하는 목적으로 방사성요오드 치료를 시행하는 경우가 많다.⁵⁰⁾ 특히 잔여갑상선 제거와 보조치료를 구별하는 것은 비교적 최근에 도입된 개념이므로, 국외 진료권고안에서도 소아 환자들을 대상으로 방사성요오드 치료의 목표에 관하여 근거에 기반한 권고안을 제시하기 어려웠음을 밝히고 있다.^{13,15)}

소아 갑상선분화암 환자의 방사성요오드 치료의 이득과 위험을 평가하는 연구는 그 대상 환자수가 매우 적기 때문에 수행하기 어렵고 문헌 수가 적다는 점을 충분히 감안하여야 한다. 방사성요오드 치료는 수술이 불가능한 국소 및 구역(locregional) 병소나 원격전이암이 요오드 섭취를 잘 하는 경우,⁵¹⁾ 또는 원발종양이 크거나(직경 > 4 cm) 주변 림프절을 광범위하게 침범한 경우 임상적 이득을 얻을 수 있다.^{13,50,51)} 남아 있는 병소를 제거하기 위해 방사성요오드 치료를 시행한 경우 재발이 감소하였으나,^{50,52)} 무질병생존(disease-free survival)에 대해서는 상반된 결과를 보고하였다.^{51,53)} 방사성요오드 섭취가 있는 미세 폐전이암(micrometastasis)이나 종양부담(tumor burden)이 적은 대결절 폐전이암은 방사성요오드 치료 후 상당수 완치가 보고되었다. 하지만 폐전이암의 범위가 넓고 종양부담이 큰 경우에는 반복적인 치료에도 불구하고 병소가 지속될 수 있다. 따라서 폐전이가 지속되고 방사성요오드 섭취가 있으면 치료의 위험-이득 평가를 기반으로 반복 치료 여부를 결정한다. 그러나 경부 림프절전이나 원격전이 없는 소아 환자에게 방사성요오드 치료가 생존을 증가시키거나 재발을 감소시키는지 여부는 확실치 않았다.

방사성요오드의 투여용량을 결정하는 방법은 소아와 성인 모두 동일하다. 고정용량을 투여하거나, 최대허용용량을 계산하거나, 종양의 선량을 평가하는 방법을 사용할 수 있다. 이론적으로 부작용을 최소화하면서 병소를 충분히 파괴할 수 있는 흡수선량을 전달할 수 있는 용량을 투여하여야 하지만, 최적의 투여용량에 대해서는 아직 논란이 있다.^{54,55)} 특히 소아를 대상으로 최적화된 방사성요오드 투여용량을 결정하기 위해 참고할 수 있는 논문은 극히 제한적이다.

현재 표준 치료법은 경험적으로 결정된 고정용량을 투여하고, 필요 시 반복하여 투여한다. 체르노빌 사고 이후 발생한 소아 갑상선암 환자들을 치료한 경험을 바탕으로 한 기관에서 고정용량을 제시하였는데, 잔여갑상선 제거/보조치료 목적으로 체중당 50 MBq, 알려진 전이 병소 치료를 위해 체중당 100 MBq을 투여한다.⁵⁶⁾ 그러나 고정용량 투여법은 환자의 개별 특성을 고려하지 않는다는 단점이 있다. 최대허용방사선흡수선량(maximum tolerated radiation absorbed dose)은 골수 기능에 영향을 주지 않는 기준(혈액의 흡수선량 200 cGy)으로 계산하여 투여하며, 폐전이가 있는 경우 방사성요오드 투여 24시간째 측정된 폐섭취가 3 GBq를 넘지 않도록 한다.⁵⁷⁾ 방사선량 측정법은 소아^{51,57)}에서 제한적으로 사용할 수 있으나 소아를 대상으로 하여 선량평가 기반으로 최적의 선량효과곡선을 탐색한 논문은 따로 없다. 향후 ¹²³I 또는 ¹³¹I-SPECT/CT나 ¹²⁴I-PET을 이용하면 전신 또는 국소 병소에 대한 선량평가가 용이할 것으로 예상된다.⁵⁸⁻⁶⁰⁾

일반적으로 방사성요오드 치료는 투여 6-12개월 후 치료반응을 평가한다. 그러나 방사성요오드는 투여 후 수 년 뒤까지 혈청 갑상선글로불린이 감소하는 것이 알려져 있어 치료효과를 평가하는 최적의 시기를 결정하는 것이 쉽지 않다. 성인 환자 223명을 대상으로 혈청 TSH-비자극 갑상선글로불린이 1 ng/mL 미만에 도달하는 시기를 누적으로 평가한 연구에서, 58%에서 6개월, 75%에서 12개월, 100% 도달에 18개월이 걸렸음을 보고하였다.⁴⁸⁾ 미국과 유럽 갑상선학회 소아 진료권고안에서는 소아 환자에게 재치료 전에 최소 12개월 간격의 기간을 두고 치료를 고려할 것을 전문가 합의로 권고한 바 있다.^{13,15)} 그러나 이 논문은 구조적 질병의 증거가 없는 환자들을 대상으로 잔여갑상선 제거를 위해 방사성요오드를 투여한 뒤 혈청 TSH-비자극 갑상선글로불린이 1 ng/mL 미만에 도달하는 시기를 평가한 것이며, 현재 질병이 있는 환자들을 대상으로 방사성요오드 치료의 간격을 결정하기 위해 시행한 연구가 아니므로 해석에 주의가 필요하다.

소아에서도 방사성요오드 치료를 위해 성인과 마찬가지로, 적절한 수준으로 TSH를 상승시켜야 하고 유효 방사선량의 증가를 위하여 저요오드 식이가 권장된다. 그러나 방사성요오드 치료 준비를 위해 인간유전자재조합 TSH (rhTSH)를 주사하는 것은 소아에서 자료가 제한적이다. 비록 제한적이지만 소아에서 rhTSH의 효과와 안전성에 관한 연구 결과, rhTSH 주사 후 충분한 수준으로 TSH에 도달하였고, 유의한 부작용은 보고되지 않았다.⁶¹⁻⁶³⁾ 치료효과 측면에서도 갑상선호르몬을 중단한

군과 rhTSH 주사한 군 간의 차이를 보이지 않았다.⁶⁴⁾

소아 방사성요오드 치료의 급성 및 만성 부작용은 성인과 동일하다. 소아 환자는 소아의 생물학적 특성과 장기적 생존을 고려하여 이차암 발생과 생식력 보존에 대한 자문이 필요하다. 방사성요오드 치료 후 이차암의 발생에는 일반적으로 누적선량, 치료 당시 나이, 조직의 방사선민감성, 이차암 발생의 잠복기 등이 중요하다. 방사성요오드 치료 이후 10년 이상 경과하였을 때 유방암 발생이 증가하기 시작하였고,⁶⁵⁾ 체르노빌 사고 이후 유방암이 증가하였다고 보고한 연구에서는 잠복기의 중앙값이 20년이였다.⁶⁶⁾ 20년 이상 장기 생존 갑상선암 환자를 대상으로 한 미국 SEER 암등록자료에서 방사성요오드 치료는 고형암의 6%, 혈액암의 14% 발생에 기여하는 것으로 추정된다.²⁵⁾ 특히 방사성요오드 치료 당시 나이가 25세 미만인 경우 고형암의 상대위험이 1.60 (95% 신뢰구간, 1.07-2.40)이고, 관찰기간 20년 경과 시 상대위험이 1.47 (95% 신뢰구간, 1.24-1.74)이였다. 국내 29세 이하 갑상선암 환자를 대상으로 방사성요오드 치료를 받은 군과 수술군을 비교한 연구에서 방사성요오드 치료군의 이차암 조정 발생위험비가 1.52 (95% 신뢰구간, 1.03-2.24)로 높음을 보고하였다.⁶⁷⁾

남성은 방사성요오드 치료 시 일시적으로 정자수가 감소하거나 혈청 난포자극호르몬(follicle stimulating hormone, FSH)이 증가할 수 있다.⁶⁸⁻⁷⁰⁾ 누적용량이 높을 경우(500-800 mCi) 혈청 FSH 상승이 지속될 위험이 있으나, 400 mCi 미만 용량에서는 불임, 유산, 기형 등과 직접적 관련성은 아직 보고된 바 없다.^{71,72)} 남성의 영구 불임은 단회 치료 용량으로 발생하지는 않으며, 장기간 관찰연구 자료에서 방사성요오드 치료 후 정상적으로 정액의 성상이 유지되었고 임신과 출산의 결과가 정상 대조군과 다르지 않았다.^{69,73)} 이론적으로는 반복치료 시 생식선 손상의 가능성이 있고 소아를 대상으로 하는 연구자료가 부족한 점을 감안하여, 누적용량이 높을 경우에는 불임의 잠재적 위험성에 대한 상담이 필요할 것으로 생각된다.

방사성요오드 치료가 예정된 가임기 여성은 먼저 임신검사를 시행하여야 한다. 가임기 여성의 20-27%에서 방사성요오드 치료 후 4-10개월간 일시적인 무월경 또는 희발월경이 나타날 수 있다.⁷⁴⁾ 그러나 방사성요오드 치료가 난소예비력에 영향을 주는지에 대해서는 아직 논란이 있다. 두 편의 연구에서 난소예비력을 나타내는 항물러관 호르몬(anti-müllerian hormone, AMH)이 감소함을 보고하였으나, 1년 후 부분적으로 회복되었고,⁷⁵⁾ AMH가 낮았음에도 불구하고 불임이 보고된 바 없었

다.⁷⁶⁾ 또다른 연구에서는 방사성요오드 치료군과 대조군 사이에 AMH 차이가 없었다.⁷⁷⁾ 최근 여자 소아 갑상선분화암 환자의 생식력에 대해 연구가 보고되었는데, 여성 갑상선암 생존자들은 가임능력에 이상이 없었고, 난소 기능상실을 예측하는 소견 역시 발견되지 않았다.⁷⁸⁾

V.6. 재발 또는 지속 병소의 치료와 추적

- V.6.A. 소아에서 수술 후 추적 관찰 중 갑상선글로블린 또는 항체가 상승하는 경우에는 경부 초음파를 우선적으로 시행한다. 권고수준 1
- V.6.B. 소아 갑상선암 환자의 수술적 절제가 가능한 경부 재발 병소는 우선적으로 수술을 고려한다. 권고수준 1
- V.6.C. 소아에서 추적 중 수술적 절제가 불가능한 경부 재발 병소가 있거나 새로이 폐전이 발견된 경우에는 방사성요오드 전신스캔검사를 시행한다. 권고수준 1
- V.6.D. 소아 갑상선암 환자의 수술적 절제가 불가능한 경부 재발 병소는 방사성요오드 섭취를 보이면 방사성요오드 치료를 고려한다. 권고수준 2
- V.6.E. 소아 갑상선분화암 환자의 추적 중 새로이 발견된 폐전은 방사성요오드 섭취를 보이면 방사성요오드 치료를 시행한다. 권고수준 1
- V.6.F. 소아에서 방사성요오드 치료 후 섭취를 보인 폐전이 병소는 충분한 간격을 두고 치료 반응을 평가한다. 치료 반응 평가에서 지속 또는 진행되는 경우에는 위험과 이득을 고려하여 추가 방사성요오드 치료의 시기와 용량을 결정한다. 권고수준 2

소아 갑상선분화암 재발의 호발 부위는 경부림프절이다.^{45,47)} 따라서 TSH 억제치료 중 갑상선글로블린 또는 항체가 상승하는 경우에는 경부 갑상선 초음파를 우선 시행하고 경부에 병소가 보이지 않으면 ¹²³I 진단스캔이나 ¹⁸F-FDG PET 검사를 고려할 수 있다. 경부의 재발 병소는 육안으로 확인되면 수술 또는 방사성요오드 치료를 고려한다. 재발 병소가 경부에 국한되고 수술적 절제 가능하면 수술을 시행하고, 병소의 크기가 작거나 위치상 수술적 절제가 어려운 경우에는 ¹²³I 진단스캔 검사상 방사성요오드 섭취가 있으면 방사성요오드 치료를 고려할 수 있다. 경부 림프절에 대한 고주파절제술 치료에 대해서는 소아 5명에서의 경부 림프절 10개를 치료한

이후 크기가 감소했다는 보고가 있다.⁷⁹⁾

소아에서 폐전이는 20% 정도 동반되는데, 대부분 미세전이(micrometastasis)이고 방사성요오드를 잘 섭취하여 치료에 잘 반응한다.⁸⁰⁾ 하지만, 소아유두암의 폐전이는 방사성요오드 치료를 반복해도 완전히 소실되지 않고 지속되는 빈도가 높은 것으로 알려져 있으나, 그럼에도 불구하고 폐전이로 인한 사망률은 2.5%로 낮다.^{80,81)} 또한 방사성요오드 치료 후 15-18개월까지도 폐 병소의 감소와 갑상선글로불린 농도의 감소가 나타날 수 있으므로,⁴⁸⁾ 12개월 정도의 간격을 두고 반복적인 방사성요오드 치료를 고려한다. 따라서 방사성요오드 치료의 이득과 위해를 고려하여 방사성요오드 치료의 횟수와 용량을 개별화한다. 폐전이가 있어서 반복적인 방사성요오드 치료를 시행하는 소아에서는 폐기능 검사를 추적한다. 특히, 소아기 종양생존자는 과거 폐독성 항암제(bleomycin 등) 투여력 또는 흉부방사선 병력이 있으면 폐섬유화 발생 위험이 증가하므로 주의를 요한다.^{15,82)}

V.7. 소아 방사성요오드 불응성 갑상선분화암의 치료

- V.7.A. 소아의 방사성요오드 불응성 갑상선분화암이 증상이 없고 진행하지 않는 경우 TSH 억제 치료를 지속하면서 추적할 수 있다. 권고수준 2
- V.7.B. 지속 또는 재발한 소아 방사성요오드 불응성 갑상선분화암 환자에서는 종양조직의 유전자 변이 검사를 고려한다. 권고수준 3
- V.7.C. 소아에서 수술적 절제가 불가능한 방사성요오드 불응성 갑상선유두암이 진행하는 경우 종양조직의 유전자 변이에 근거한 전신항암 치료를 고려한다. 권고수준 2

소아 갑상선분화암의 전이 병소는 대부분 방사성요오드 섭취가 잘 되지만, 드물게 방사성요오드 불응성암이 있다. 갑상선분화암의 지속 병소가 방사성요오드 불응성인 경우 종양조직의 유전자변이 확인을 고려한다. 불응성암 병소가 무증상이고 진행하지 않으면 TSH 억제 치료를 지속하면서 추적한다. 하지만 불응성암 병소가 진행하는 경우에는 추가 치료를 요하며, 수술적인 완전 제거가 어려운 경우에는 종양조직의 유전자변이에 근거한 표적치료 약제가 있는지 확인을 요한다.

소아의 갑상선유두암은 성인에 비해 융합유전자변이(fusion oncogene) 빈도가 높는데, 연령이 어리고 병기가 높을수록 *RET*, *NTRK1/3* 융합유전자변이 빈도가 높다.⁸³⁾ 소아에서 융합유전자변이를 가진 종양이 점돌연변

이(point mutation)를 가진 종양에 비해 병기가 높고 예후가 불량한 것으로 알려져 있으며,^{83,84)} 폐전이가 동반된 소아 갑상선유두암의 75-85%에서 종양유전자변이가 *RET* 또는 *NTRK1/3* 융합 유전자임이 확인되었다.^{81,84)} 반면, 소아기에 매우 드물게 발생하는 갑상선여포암은 진단 당시 림프절이나 원격전이 동반이 드물고, 장기추적 결과 재발률이 낮아 좋은 예후를 보인다.^{1,4,5)} 국내 소아 갑상선여포암에서 *DICER1*, *PTEN* 유전자변이 빈도가 높은 것으로 보고되었다.^{4,16)}

소아에서 진행되는 방사성요오드 불응성 갑상선유두암에서 융합유전자변이가 확인되고 표적치료 약제가 있으면 치료를 고려한다.^{85,86)} 국내에서 진행성 방사성요오드 불응성 갑상선유두암으로 진단된 2명의 어린 소아를 대상으로 임상시험 참여를 통해 각각 종양의 *TPR-NTRK1* 변이에 근거한 라로트렉티닙, *CCDC6-RET* 변이에 근거한 셀퍼카티닙 치료를 시행한 결과, 폐전이 병소가 감소되고 방사성요오드 섭취가 회복하는 것을 확인하였다.⁸³⁾ 국외에서도 방사성요오드 불응성을 보이는 진행성 갑상선유두암 소아에서 *TPM3-NTRK1* 변이에 근거한 라로트렉티닙 치료를 시행한 결과 경부와 폐전이 병소의 크기가 감소하고 방사성요오드 섭취가 회복되어, 표적치료 6개월 이후 방사성요오드 치료를 시행하였고 유의한 종양크기 감소를 확인하였다.⁸⁷⁾ 즉, 소아 방사성요오드 불응성 갑상선유두암에서 융합유전자 표적치료를 통해 종양 크기 감소뿐 아니라 방사성요오드 섭취가 회복되는 경우에는 표적치료와 방사성요오드 병합치료의 효과를 기대할 수 있는 가능성이 제시되었다.

중심 단어: 소아청소년, 갑상선분화암, 지침, 대한갑상선학회, 진료권고안.

Acknowledgments

국가암가이드라인 사업에 참여하여 핵심질문 선정부터 권고안 도출까지 상세하게 검토해 주신 방법론 전문가 최미영 박사님과 행정적 도움을 주신 대한갑상선학회 이재은 실장님께 감사의 인사를 드립니다. 본 권고안은 대한갑상선학회 연구비와 국가암가이드라인 연구비(grant number: 2112570)의 지원으로 시행되었습니다.

Conflicts of Interest

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

Orcid

Jung-Eun Moon: <https://orcid.org/0000-0001-9786-7898>
 So Won Oh: <https://orcid.org/0000-0001-8967-8923>
 Ho-Cheol Kang: <https://orcid.org/0000-0002-0448-1345>
 Bon Seok Koo: <https://orcid.org/0000-0002-5928-0006>
 Keunyoung Kim: <https://orcid.org/0000-0001-7555-3695>
 Sun Wook Kim: <https://orcid.org/0000-0002-6858-3439>
 Won Woong Kim: <https://orcid.org/0000-0003-3471-2068>
 Jung-Han Kim: <https://orcid.org/0000-0002-2265-5556>
 Dong Gyu Na: <https://orcid.org/0000-0001-6422-1652>
 Sohyun Park: <https://orcid.org/0000-0002-0751-0965>
 Young Joo Park: <https://orcid.org/0000-0002-3671-6364>
 Jun-Ook Park: <https://orcid.org/0000-0001-7118-3463>
 Ji-In Bang: <https://orcid.org/0000-0003-2962-3642>
 Kyorim Back: <https://orcid.org/0000-0001-9160-3541>
 Youngduk Seo: <https://orcid.org/0000-0002-9779-9060>
 Young Shin Song: <https://orcid.org/0000-0003-4603-1999>
 Seung Hoon Woo: <https://orcid.org/0000-0001-7560-1140>
 Ho-Ryun Won: <https://orcid.org/0000-0002-5135-2474>
 Chang Hwan Ryu: <https://orcid.org/0000-0001-8150-5163>
 Sang-Woo Lee: <https://orcid.org/0000-0002-7196-5366>
 Eun Kyung Lee: <https://orcid.org/0000-0003-0098-0873>
 Joon-Hyop Lee: <https://orcid.org/0000-0003-0470-7719>
 Jieun Lee: <https://orcid.org/0000-0002-9776-4204>
 Cho Rok Lee: <https://orcid.org/0000-0001-7848-3709>
 Dong-Jun Lim: <https://orcid.org/0000-0003-0995-6482>
 Jae-Yol Lim: <https://orcid.org/0000-0002-3638-2632>
 Ari Chong: <https://orcid.org/0000-0001-9327-9810>
 Yun Jae Chung: <https://orcid.org/0000-0002-2091-9554>
 Chae Moon Hong: <https://orcid.org/0000-0002-5519-6982>
 Hyungju Kwon: <https://orcid.org/0000-0003-4979-8749>
 Young Ah Lee: <https://orcid.org/0000-0001-9179-1247>

References

- Lee YA, Jung HW, Kim HY, Choi H, Kim HY, Hah JH, et al. Pediatric patients with multifocal papillary thyroid cancer have higher recurrence rates than adult patients: a retrospective analysis of a large pediatric thyroid cancer cohort over 33 years. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(4):1619-29.
- Redlich A, Luster M, Lorenz K, Lessel L, Rohrer TR, Schmid KW, et al. Age, American Thyroid Association risk group, and response to therapy are prognostic factors in children with differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2022;107(1):e165-e77.
- Rangel-Pozzo A, Sisdelli L, Cordioli MIV, Vaisman F, Caria P, Mai S, et al. Genetic landscape of papillary thyroid carcinoma and nuclear architecture: an overview comparing pediatric and adult populations. *Cancers (Basel)* 2020;12(11):3146.
- Lee YA, Im SW, Jung KC, Chung EJ, Shin CH, Kim JJ, et al. Predominant DICER1 pathogenic variants in pediatric follicular thyroid carcinomas. *Thyroid* 2020;30(8):1120-31.
- van de Berg DJ, Kuijpers AMJ, Engelsman AF, Drukker CA, van Santen HM, Terwisscha van Scheltinga S, et al. Long-term oncological outcomes of papillary thyroid cancer and follicular thyroid cancer in children: a nationwide population-based study. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022;13:899506.
- Stack BC Jr, Twining C, Rastatter J, Angelos P, Baloch Z, Diercks G, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinology (ACE) and the American Head and Neck Society Endocrine Surgery Section (AHNS-ES) on pediatric benign and malignant thyroid surgery. *Head Neck* 2021;43(4):1027-42.
- Peiling Yang S, Ngeow J. Familial non-medullary thyroid cancer: unraveling the genetic maze. *Endocr Relat Cancer* 2016;23(12):R577-R95.
- Schultz KAP, Williams GM, Kamihara J, Stewart DR, Harris AK, Bauer AJ, et al. DICER1 and associated conditions: identification of at-risk individuals and recommended surveillance strategies. *Clin Cancer Res* 2018;24(10):2251-61.
- Jonker LA, Lebbink CA, Jongmans MCJ, Nieveelstein RAJ, Merks JHM, Nieveen van Dijkum EJM, et al. Recommendations on surveillance for differentiated thyroid carcinoma in children with PTEN hamartoma tumor syndrome. *Eur Thyroid J* 2020;9(5):234-42.
- Tischkowitz M, Colas C, Pouwels S, Hoogerbrugge N, PHTS Guideline Development Group; European Reference Network GENTURIS. Cancer surveillance guideline for individuals with PTEN hamartoma tumour syndrome. *Eur J Hum Genet* 2020;28(10):1387-93.
- Correa R, Salpea P, Stratakis CA. Carney complex: an update. *Eur J Endocrinol* 2015;173(4):M85-97.
- Geurts JL, Strong EA, Wang TS, Evans DB, Clarke CN. Screening guidelines and recommendations for patients at high risk of developing endocrine cancers. *J Surg Oncol* 2020;121(6):975-83.
- Francis GL, Waguespack SG, Bauer AJ, Angelos P, Benvenega S, Cerutti JM, et al. Management guidelines for children with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2015;25(7):716-59.
- Howard SR, Freeston S, Harrison B, Izatt L, Natu S, Newbold K, et al. Paediatric differentiated thyroid carcinoma: a UK national clinical practice consensus guideline. *Endocr Relat Cancer* 2022;29(11):G1-G33.
- Lebbink CA, Links TP, Czarniecka A, Dias RP, Elisei R, Izatt L, et al. 2022 European Thyroid Association guidelines for the management of pediatric thyroid nodules and differentiated thyroid carcinoma. *Eur Thyroid J* 2022;11(6):e220146.
- Bae JS, Jung SH, Hirokawa M, Bychkov A, Miyauchi A, Lee S, et al. High prevalence of DICER1 mutations and low frequency of gene fusions in pediatric follicular-patterned tumors

- of the thyroid. *Endocr Pathol* 2021;32(3):336-46.
- 17) Martucci C, Crocoli A, De Pasquale MD, Spinelli C, Strambi S, Brazzarola P, et al. Thyroid cancer in children: a multicenter international study highlighting clinical features and surgical outcomes of primary and secondary tumors. *Front Pediatr* 2022;10:914942.
 - 18) Clement SC, Lebbink CA, Klein Hesselink MS, Teepeen JC, Links TP, Ronckers CM, et al. Presentation and outcome of subsequent thyroid cancer among childhood cancer survivors compared to sporadic thyroid cancer: a matched national study. *Eur J Endocrinol* 2020;183(2):169-80.
 - 19) van Santen HM, Alexander EK, Rivkees SA, Frey E, Clement SC, Dierselhuis MP, et al. Clinical considerations for the treatment of secondary differentiated thyroid carcinoma in childhood cancer survivors. *Eur J Endocrinol* 2020;183(3):P1-P10.
 - 20) Haddy N, Diallo S, El-Fayech C, Schwartz B, Pein F, Hawkins M, et al. Cardiac diseases following childhood cancer treatment: cohort study. *Circulation* 2016;133(1):31-8.
 - 21) Dietz AC, Chen Y, Yasui Y, Ness KK, Hagood JS, Chow EJ, et al. Risk and impact of pulmonary complications in survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer* 2016;122(23):3687-96.
 - 22) van Dorp W, Mulder RL, Kremer LC, Hudson MM, van den Heuvel-Eibrink MM, van den Berg MH, et al. Recommendations for premature ovarian insufficiency surveillance for female survivors of childhood, adolescent, and young adult cancer: a report from the international late effects of childhood cancer guideline harmonization group in collaboration with the PanCareSurFup consortium. *J Clin Oncol* 2016;34(28):3440-50.
 - 23) Skinner R, Mulder RL, Kremer LC, Hudson MM, Constone LS, Bardi E, et al. Recommendations for gonadotoxicity surveillance in male childhood, adolescent, and young adult cancer survivors: a report from the international late effects of childhood cancer guideline harmonization group in collaboration with the PanCareSurFup consortium. *Lancet Oncol* 2017;18(2):e75-e90.
 - 24) Turcotte LM, Neglia JP, Reulen RC, Ronckers CM, van Leeuwen FE, Morton LM, et al. Risk, risk factors, and surveillance of subsequent malignant neoplasms in survivors of childhood cancer: a review. *J Clin Oncol* 2018;36(21):2145-52.
 - 25) Pasqual E, Schonfeld S, Morton LM, Villoing D, Lee C, Berrington de Gonzalez A, et al. Association between radioactive iodine treatment for pediatric and young adulthood differentiated thyroid cancer and risk of second primary malignancies. *J Clin Oncol* 2022;40(13):1439-49.
 - 26) Machens A, Elwerr M, Schneider R, Lorenz K, Dralle H. Disease impacts more than age on operative morbidity in children with Graves' disease after total thyroidectomy. *Surgery* 2018;164(5):993-7.
 - 27) Bal CS, Garg A, Chopra S, Ballal S, Soundararajan R. Prognostic factors in pediatric differentiated thyroid cancer patients with pulmonary metastases. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2015;28(7-8):745-51.
 - 28) Sugino K, Nagahama M, Kitagawa W, Shibuya H, Ohkuwa K, Uruno T, et al. Papillary thyroid carcinoma in children and adolescents: long-term follow-up and clinical characteristics. *World J Surg* 2015;39(9):2259-65.
 - 29) Qu N, Zhang L, Lu ZW, Ji QH, Yang SW, Wei WJ, et al. Predictive factors for recurrence of differentiated thyroid cancer in patients under 21 years of age and a meta-analysis of the current literature. *Tumour Biol* 2016;37(6):7797-808.
 - 30) Sugino K, Nagahama M, Kitagawa W, Ohkuwa K, Uruno T, Matsuzu K, et al. Risk stratification of pediatric patients with differentiated thyroid cancer: is total thyroidectomy necessary for patients at any risk? *Thyroid* 2020;30(4):548-56.
 - 31) Rubinstein JC, Dinauer C, Herrick-Reynolds K, Morotti R, Callender GG, Christison-Lagay ER. Lymph node ratio predicts recurrence in pediatric papillary thyroid cancer. *J Pediatr Surg* 2019;54(1):129-32.
 - 32) Olmsted C, Arunachalam R, Gao X, Pesce L, Lal G. Pediatric differentiated thyroid carcinoma: trends in practice and outcomes over 40 years at a single tertiary care institution. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2017;30(10):1067-74.
 - 33) Baumgarten HD, Bauer AJ, Isaza A, Mostoufi-Moab S, Kazahaya K, Adzick NS. Surgical management of pediatric thyroid disease: complication rates after thyroidectomy at the Children's Hospital of Philadelphia high-volume Pediatric Thyroid Center. *J Pediatr Surg* 2019;54(10):1969-75.
 - 34) Spinelli C, Tognetti F, Strambi S, Morganti R, Massimino M, Collini P. Cervical lymph node metastases of papillary thyroid carcinoma, in the central and lateral compartments, in children and adolescents: predictive factors. *World J Surg* 2018;42(8):2444-53.
 - 35) Propst EJ, Wasserman JD, Gorodensky J, Ngan BY, Wolter NE. Patterns and predictors of metastatic spread to the neck in pediatric thyroid carcinoma. *Laryngoscope* 2021;131(3):E1002-E9.
 - 36) Tuggle CT, Roman SA, Wang TS, Boudourakis L, Thomas DC, Udelsman R, et al. Pediatric endocrine surgery: who is operating on our children? *Surgery* 2008;144(6):869-77; discussion 77.
 - 37) Kao KT, Ferguson EC, Blair G, Chadha NK, Chanoine JP. Risk factors for the development of hypocalcemia in pediatric patients after total thyroidectomy - a systematic review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2021;143:110666.
 - 38) Lorenz K, Raffaeli M, Barczynski M, Lorente-Poch L, Sancho J. Volume, outcomes, and quality standards in thyroid surgery: an evidence-based analysis-European Society of Endocrine Surgeons (ESES) positional statement. *Langenbecks Arch Surg* 2020;405(4):401-25.
 - 39) Back K, Kim TH, Lee J, Kim JS, Choe JH, Oh YL, et al. Optimal value of lymph node ratio and metastatic lymph node size to predict risk of recurrence in pediatric thyroid cancer with lateral neck metastasis. *J Pediatr Surg* 2023;58(3):568-73.
 - 40) Gui Y, Huang D, Hou Y, Wei X, Zhang J, Wang J. Predictive factors for recurrence of papillary thyroid carcinoma in children and adolescents. *Front Oncol* 2022;12:833775.
 - 41) Zanella A, Scheffel RS, Pasa MW, Dora JM, Maia AL. Role of postoperative stimulated thyroglobulin as prognostic factor for differentiated thyroid cancer in children and adolescents. *Thyroid* 2017;27(6):787-92.
 - 42) Karapanou O, Tzanela M, Rondogianni P, Dacou-Voutetakis C, Chiotis D, Vlassopoulou B, et al. Long-term outcome of

- differentiated thyroid cancer in children and young adults: risk stratification by ATA criteria and assessment of pre-ablation stimulated thyroglobulin as predictors of disease persistence. Endocrine* 2020;70(3):566-74.
- 43) Lazar L, Lebenthal Y, Segal K, Steinmetz A, Strenov Y, Cohen M, et al. Pediatric thyroid cancer: postoperative classifications and response to initial therapy as prognostic factors. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(5):1970-9.
 - 44) Pires BP, Alves PA Jr, Bordallo MA, Bulzico DA, Lopes FP, Farias T, et al. Prognostic factors for early and long-term remission in pediatric differentiated thyroid carcinoma: the role of sex, age, clinical presentation, and the newly proposed American Thyroid Association risk stratification system. *Thyroid* 2016;26(10):1480-7.
 - 45) Sung TY, Jeon MJ, Lee YH, Lee YM, Kwon H, Yoon JH, et al. Initial and dynamic risk stratification of pediatric patients with differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102(3):793-800.
 - 46) Zanella AB, Scheffel RS, Nava CF, Golbert L, Laurini de Souza Meyer E, Punaes M, et al. Dynamic risk stratification in the follow-up of children and adolescents with differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2018;28(10):1285-92.
 - 47) Majeed AK, Satapathy S, Ballal S, Bal C. Dynamic risk stratification for predicting long-term outcomes in pediatric differentiated thyroid cancers. *J Clin Endocrinol Metab* 2023; 108(6):e208-e15.
 - 48) Padovani RP, Robenshtok E, Brokchin M, Tuttle RM. Even without additional therapy, serum thyroglobulin concentrations often decline for years after total thyroidectomy and radioactive remnant ablation in patients with differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2012;22(8):778-83.
 - 49) Dekker BL, Muller Kobold AC, Brouwers AH, Williams GR, Nies M, Klein Hesselink MS, et al. Bone mineral density in adult survivors of pediatric differentiated thyroid carcinoma: a longitudinal follow-up study. *Thyroid* 2021;31(11):1707-14.
 - 50) Chow SM, Law SC, Mendenhall WM, Au SK, Yau S, Mang O, et al. Differentiated thyroid carcinoma in childhood and adolescence-clinical course and role of radioiodine. *Pediatr Blood Cancer* 2004;42(2):176-83.
 - 51) Jarzab B, Handkiewicz-Junak D, Wloch J. Juvenile differentiated thyroid carcinoma and the role of radioiodine in its treatment: a qualitative review. *Endocr Relat Cancer* 2005;12(4):773-803.
 - 52) Handkiewicz-Junak D, Wloch J, Roskosz J, Krajewska J, Kropinska A, Pomorski L, et al. Total thyroidectomy and adjuvant radioiodine treatment independently decrease locoregional recurrence risk in childhood and adolescent differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med* 2007;48(6):879-88.
 - 53) 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.
 - 54) Haymart MR, Muenz DG, Stewart AK, Griggs JJ, Banerjee M. Disease severity and radioactive iodine use for thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(2):678-86.
 - 55) Van Nostrand D, Wartofsky L. Radioiodine in the treatment of thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007; 36(3):807-22, vii-viii.
 - 56) Reiners C, Biko J, Haenscheid H, Hebestreit H, Kirinjuk S, Baranowski O, et al. Twenty-five years after Chernobyl: outcome of radioiodine treatment in children and adolescents with very high-risk radiation-induced differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(7):3039-48.
 - 57) Verburg FA, Biko J, Diessl S, Demidchik Y, Drozd V, Rivkees SA, et al. I-131 activities as high as safely administrable (AHASA) for the treatment of children and adolescents with advanced differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(8):E1268-71.
 - 58) Sgouros G, Kolbert KS, Sheikh A, Pentlow KS, Mun EF, Barth A, et al. Patient-specific dosimetry for 131I thyroid cancer therapy using 124I PET and 3-dimensional-internal dosimetry (3D-ID) software. *J Nucl Med* 2004;45(8):1366-72.
 - 59) Jentzen W, Freudenberg L, Eising EG, Sonnenschein W, Knust J, Bockisch A. Optimized 124I PET dosimetry protocol for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med* 2008;49(6):1017-23.
 - 60) Pettinato C, Monari F, Nanni C, Allegri V, Marcatili S, Civollani S, et al. Usefulness of 124I PET/CT imaging to predict absorbed doses in patients affected by metastatic thyroid cancer and treated with 131I. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2012;56(6):509-14.
 - 61) Iorcansky S, Herzovich V, Qualey RR, Tuttle RM. Serum thyrotropin (TSH) levels after recombinant human TSH injections in children and teenagers with papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(12):6553-5.
 - 62) Rosario PW, Mineiro Filho AF, Lacerda RX, Calsolari MR. Recombinant human TSH for thyroid remnant ablation with (131I)I in children and adolescents with papillary carcinoma. *Horm Res Paediatr* 2012;77(1):59-62.
 - 63) Hoe FM, Charron M, Moshang T Jr. Use of the recombinant human TSH stimulated thyroglobulin level and diagnostic whole body scan in children with differentiated thyroid carcinoma. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006;19(1):25-30.
 - 64) Schumm MA, Pyo HQ, Kim J, Tseng CH, Yeh MW, Leung AM, et al. Recombinant human thyroid-stimulating hormone versus thyroid hormone withdrawal preparation for radioiodine ablation in differentiated thyroid cancer in children, adolescents and young adults. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2021;95(2):344-53.
 - 65) Hall P, Holm LE, Lundell G, Bjelkengren G, Larsson LG, Lindberg S, et al. Cancer risks in thyroid cancer patients. *Br J Cancer* 1991;64(1):159-63.
 - 66) Travis CC, Stabin MG. 131I ablation treatment in young females after the Chernobyl accident. *J Nucl Med* 2006;47(10): 1723-7.
 - 67) Seo GH, Kong KA, Kim BS, Kang SY, Moon BS, Yoon HJ, et al. Radioactive iodine treatment for children and young adults with thyroid cancer in South Korea: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2021;106(7):e2580-e8.
 - 68) Canale D, Ceccarelli C, Caglieresi C, Moscatelli A, Gavioli S, Santini P, et al. Effects of radioiodine treatment for differentiated thyroid cancer on testis function. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015;82(2):295-9.
 - 69) Hyer S, Vini L, O'Connell M, Pratt B, Harmer C. Testicular

- dose and fertility in men following I(131) therapy for thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;56(6):755-8.
- 70) Bourcigaux N, Rubino C, Berthaud I, Toubert ME, Donadille B, Leenhardt L, et al. Impact on testicular function of a single ablative activity of 3.7 GBq radioactive iodine for differentiated thyroid carcinoma. *Hum Reprod* 2018;33(8):1408-16.
 - 71) Lushbaugh CC, Casarett GW. The effects of gonadal irradiation in clinical radiation therapy: a review. *Cancer* 1976;37(2 Suppl):1111-25.
 - 72) Sarkar SD, Beierwaltes WH, Gill SP, Cowley BJ. Subsequent fertility and birth histories of children and adolescents treated with ¹³¹I for thyroid cancer. *J Nucl Med* 1976;17(6):460-4.
 - 73) Nies M, Arts E, van Velsen EFS, Burgerhof JGM, Muller Kobold AC, Corssmit EPM, et al. Long-term male fertility after treatment with radioactive iodine for differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol* 2021;185(6):775-82.
 - 74) Sioka C, Fotopoulos A. Effects of I-131 therapy on gonads and pregnancy outcome in patients with thyroid cancer. *Fertil Steril* 2011;95(5):1552-9.
 - 75) Yaish I, Azem F, Gutfeld O, Silman Z, Serebro M, Sharon O, et al. A single radioactive iodine treatment has a deleterious effect on ovarian reserve in women with thyroid cancer: results of a prospective pilot study. *Thyroid* 2018;28(4):522-7.
 - 76) Acibucu F, Acibucu DO, Akkar OB, Dokmetas HS. Evaluation of ovarian reserve with AMH level in patients with well-differentiated thyroid cancer receiving radioactive iodine ablation treatment. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2016;124(10):593-6.
 - 77) Giusti M, Mittica M, Comite P, Campana C, Gay S, Mussap M. Anti-Mullerian hormone in pre-menopausal females after ablative radioiodine treatment for differentiated thyroid cancer. *Endocrine* 2018;60(3):516-23.
 - 78) Nies M, Cantineau AEP, Arts E, van den Berg MH, van Leeuwen FE, Muller Kobold AC, et al. Long-term effects of radioiodine treatment on female fertility in survivors of childhood differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid* 2020;30(8):1169-76.
 - 79) Yan L, Zhang Y, Jiang B, Luo Y. Radiofrequency ablation for cervical metastatic lymph nodes in children and adolescents with papillary thyroid carcinoma: a preliminary study. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021;12:624054.
 - 80) Pawelczak M, David R, Franklin B, Kessler M, Lam L, Shah B. Outcomes of children and adolescents with well-differentiated thyroid carcinoma and pulmonary metastases following ¹³¹I treatment: a systematic review. *Thyroid* 2010;20(10):1095-101.
 - 81) Nies M, Vassilopoulou-Sellin R, Bassett RL, Yedururi S, Zafereo ME, Cabanillas ME, et al. Distant metastases from childhood differentiated thyroid carcinoma: clinical course and mutational landscape. *J Clin Endocrinol Metab* 2021;106(4):e1683-e97.
 - 82) Hebestreit H, Biko J, Drozd V, Demidchik Y, Burkhardt A, Trusen A, et al. Pulmonary fibrosis in youth treated with radioiodine for juvenile thyroid cancer and lung metastases after Chernobyl. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38(9):1683-90.
 - 83) Lee YA, Lee H, Im SW, Song YS, Oh DY, Kang HJ, et al. NTRK and RET fusion-directed therapy in pediatric thyroid cancer yields a tumor response and radioiodine uptake. *J Clin Invest* 2021;131(18):e133847.
 - 84) Franco AT, Ricarte-Filho JC, Isaza A, Jones Z, Jain N, Mostoufi-Moab S, et al. Fusion oncogenes are associated with increased metastatic capacity and persistent disease in pediatric thyroid cancers. *J Clin Oncol* 2022;40(10):1081-90.
 - 85) Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, Crescenzi A, Taccogna S, Nardi F, et al. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(5):1941-6.
 - 86) Cherella CE, Wassner AJ. Pediatric thyroid cancer: recent developments. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2023;37(1):101715.
 - 87) Waguespack SG, Tewari SO, Busaidy NL, Zafereo ME. Larotrectinib before initial radioactive iodine therapy in pediatric TRK fusion-positive papillary thyroid carcinoma: time to reconsider the treatment paradigm for distantly metastatic disease? *JCO Precis Oncol* 2022;6:e2100467.