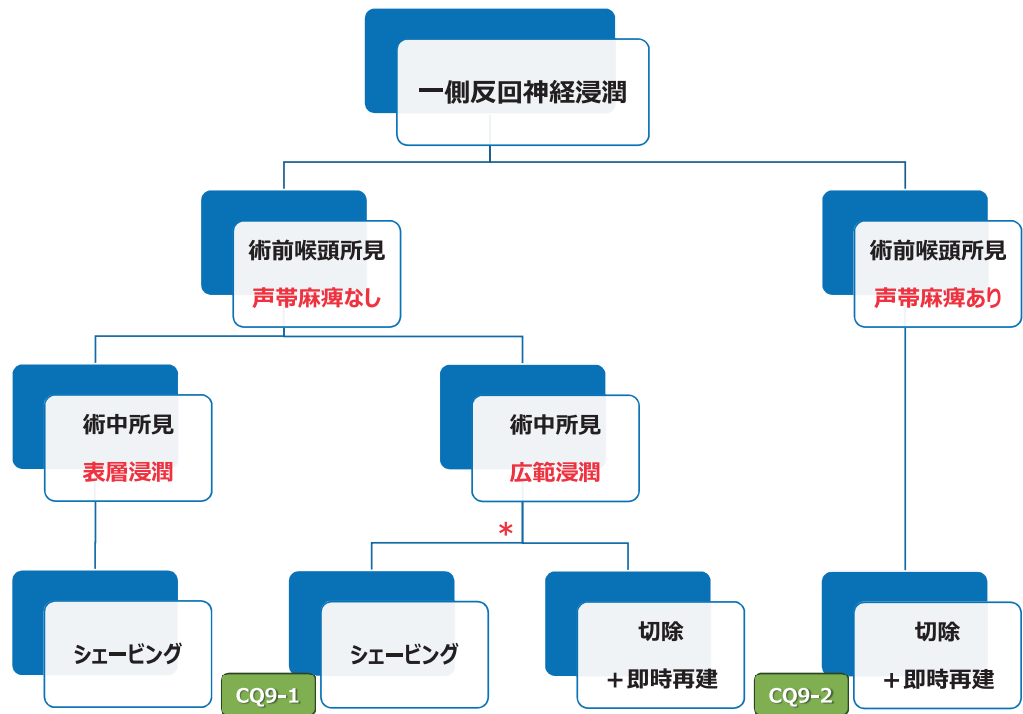


# 第9章 分化癌進行例の治療

アルゴリズム9-1 分化癌の一侧反回神経浸潤への対応



\* 術中神経モニタリング（IONM）による浸潤部の近位端での反回神経刺激による筋電図電位を参考にする。

## CQ9-1

術前声帯麻痺がない反回神経表層浸潤に対して、反回神経のシェービングは推奨されるか？

### 推奨文

術前声帯麻痺がない場合には癌を遺残させないように神経から鋭的に剥離（シェービング）し、反回神経を温存することを推奨する。

エビデンスの確実性	C
推奨度	強（一致率：再投票で8/9=89% 初回5/9=56%）

### 考慮したアウトカム

- ✓ 治療予後
- ✓ 術後音声・嚥下機能
- ✓ 患者視点の健康状態

### エビデンス

- 反回神経だけに浸潤を認めた乳頭癌症例のシェービング後の浸潤部周囲再発は5%以下である。
- 術前に反回神経麻痺を認めない場合、シェービング後に永続性声帯麻痺を呈する頻度は8～25%である。
- 反回神経浸潤例における手術に関連した患者視点の報告はない。

### 文献の要約と解説

本CQに関し報告されている文献はすべて後ろ向き研究である。反回神経浸潤により術前より声帯麻痺を認めるものでは、浸潤も高度であることが多く、神経合併切除が推奨される[1]。一方、術前に声帯麻痺を認めなくとも、術中所見で反回神経浸潤を認める場合も少なくない[2]。声帯麻痺のない反回神経浸潤例では、浸潤が神経の表層から一部に留まることが多い。浸潤が神経の表層（神経上膜）に留まるものに対しては、声帯機能温存を目的として腫瘍残存のないように鋭的剥離を行い、反回神経を温存するシェービングが推奨される[3]。浸潤部の近位端での反回神

経刺激による筋電図電位も、術式の決定の参考にできる[4]。反回神経だけに浸潤を認めた乳頭癌症例に対して、シェービングを行った場合の浸潤部周囲での再発は5%以下と報告されている[5-7]。一方、シェービング後の永続性声帯麻痺の割合は8~25%と報告され、声帯可動は6ヶ月以内に回復することが多い[5-10]。

術前声帯麻痺がなくとも浸潤が神経上膜を超え、神経周膜や内膜に及ぶ高度な浸潤では、肉眼的に切除できても顕微鏡的な残存を認めることがほとんどであるため、患者背景を考慮し合併切除もしくはシェービングを選択すべきである。とくに高齢者で嚥下機能の低下した患者では、神経麻痺により誤嚥リスクが高くなり、誤嚥性肺炎の原因となることがある。

反回神経浸潤例における手術に関連した患者視点の報告はない。

CQ9-2

反回神経浸潤に対して神経合併切除を行った場合、即時再建は推奨されるか？

推奨文

切断した反回神経の即時再建を行うことを推奨する。

エビデンスの確実性	C
推奨度	強（一致率：6/9=67%）

考慮したアウトカム

- ✓ 術後音声機能
- ✓ 患者視点の健康状態

エビデンス

- 神経再建後1年以内に音声機能は回復することが多

- い。
- 神経再建術に関連した患者視点の報告はない。

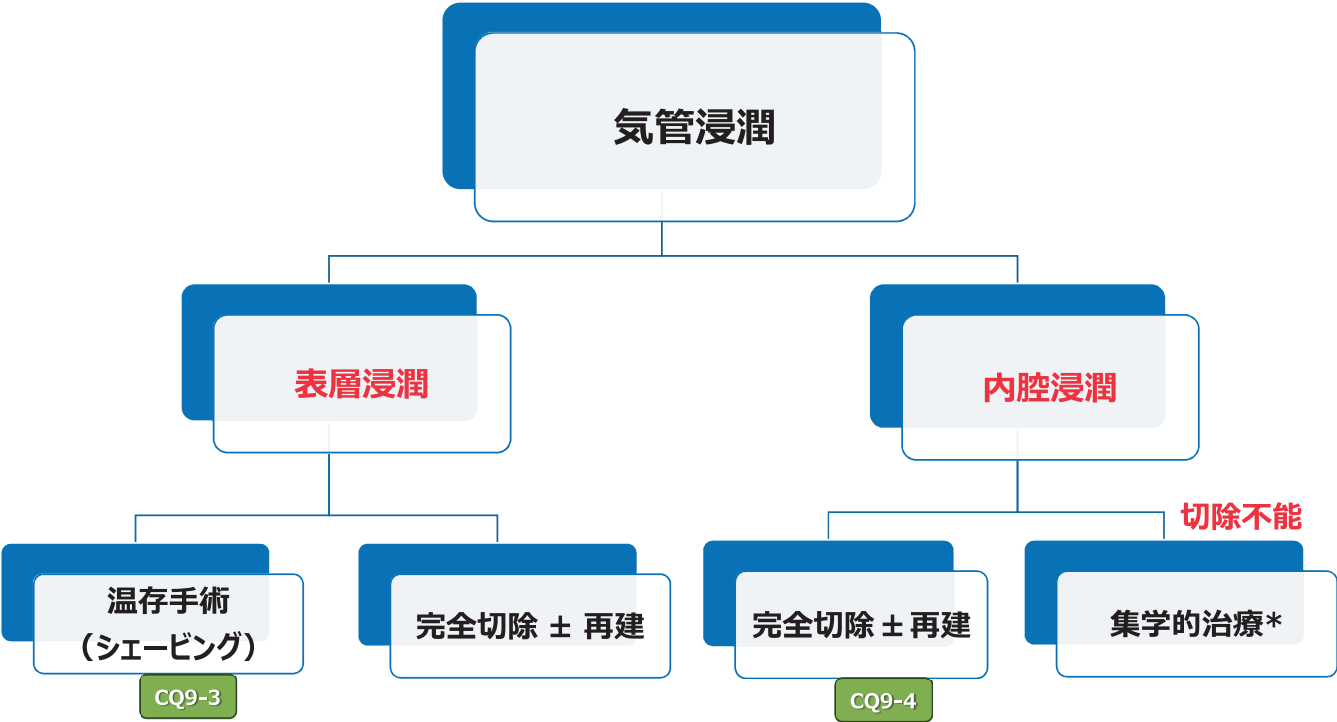
文献の要約と解説

分化癌の反回神経浸潤は、再発や予後への影響は少ないとされる[9, 11-13]が、片側声帯麻痺は嚔声や嚥下障害の、両側声帯麻痺は気道狭窄の原因となるため、機能予後への影響は大きい。一側反回神経浸潤に対して神経切断を行った場合、声帯は傍正中位に固定する。喉頭内筋の萎縮が進むことで声門間隙が拡大し、これに伴い嚔声や嚥下障害がさらに進行する。反回神経を再建しても神経過誤再生現象が起こるため声帯可動性の回復は見込めない。しかし、数ヶ月の期間を要するが声帯が正中位に固定し、喉頭内筋の萎縮も防止されることで音声機能が改善することが多い。したがって反回神経合併切除例では、できる限り同時に再建を行うことが推奨される。

反回神経即時再建についての報告はすべて後ろ向き研究である。切断した反回神経を即時再建することで、多くの場合1年以内に音声機能の回復が見込める[14-17]。再建による音声機能の回復は、甲状軟骨形成術I型や披裂軟骨内転術といった二次的な音声改善手術と比較して、時間がかかるが、最終的には同等もしくはそれ以上の改善が期待できる[18-20]。

反回神経の再建手技には、反回神経端々吻合、遊離神経移植、頸神経ワナー反回神経吻合、迷走神経・反回神経吻合が報告されている[14]。いずれの方法も音声機能の改善が見込めるため、術中所見にあわせ選択されるべきである。喉頭入口部での浸潤のために反回神経を合併切除した場合、切除後に神経末梢側を同定することは困難である。下咽頭収縮筋を切離し、反回神経末梢側を腫瘍切除前に同定するLaryngeal approach法は、喉頭入口部での神経再建に有用である[21, 22]。

アルゴリズム9-2 分化癌の気管浸潤への対応



\* 集学的治療：外照射，薬物療法，ステント留置など

CQ9-3

気管表層浸潤に対するシェービングは推奨されるか？

推奨文

気管表層浸潤に対しては，肉眼的腫瘍遺残のないシェービングを推奨する。

エビデンスの確実性	C
推奨度	強（一致率：再投票で6/9=67% 初回5/9=56%）

考慮したアウトカム

- ✓ 治療予後
- ✓ 局所再発
- ✓ 患者視点の健康状態

エビデンス

- 気管浸潤に対する非切除や不完全切除（肉眼的残存）例の予後は不良である。
- 気管表層浸潤に対するシェービング後の気管壁再発率は約5％である。

- 気管浸潤に関連した患者視点の健康状態についての報告はない。

文献の要約と解説

分化癌による気道浸潤は気道狭窄や嚥下障害を起こしうるので，外科治療の役割は大きい。ただし気道は呼吸や発声，嚥下に関わる重要な臓器であり，切除が術後QOLを低下させる懸念もある。気管合併切除の決定にあたっては，切除による術後のQOLの低下と予想される生命予後を十分に考慮する必要がある。

甲状腺癌による気道浸潤は，これら臓器の外膜より始まり内腔に向かう。浸潤が内腔（気管粘膜）に及ぶ深層浸潤では気道合併切除が必要である（CQ9-4参照）。浸潤が表層に留まる場合には，浸潤部を中心に気道の表層を鋭的に切離し，管状構造を温存するシェービングが可能である。気管合併切除は根治手術の可能性を高めるが，一次的再建や気管皮膚瘻の形成・閉鎖術が必要である。逆にシェービングは気管再建や気管皮膚瘻閉鎖術を要しないが，切除断端での腫瘍遺残による再発のリスクが高まる。とくに気管軟骨輪を超える浸潤，複数の気管軟骨に及ぶ浸潤，膜様部を含む浸潤に対するシェービングは，切除断端での腫瘍遺残の可能性が高い[23]。

気管浸潤に対する気管合併切除の報告は、単施設からの後ろ向き研究のみで症例数が限られる。また、非切除や不完全切除（肉眼的残存）例は、完全切除例より浸潤の程度が一般に強いというバイアスがあるが、完全切除群と非切除・不完全切除群の比較では、不完全切除に終わった群の予後が不良であった[27-27]。

表層浸潤に対する気管合併切除とシェービングの治療成績を直接比較した報告はなく、シェービングを行った症例の予後や局所制御に関する報告を収集した。気管表層浸潤に対するシェービングの治療成績に関する報告の多くは、局所の制御が良好（71.9～95%）であること[28-31]や予後が良好であること[28, 29, 32, 33]からシェービングを推奨する立場をとる。またこれらの報告の多くは、切除部に顕微鏡的残存を認めるものも多い[28, 30, 34]。Itoら[28]は、乳頭癌の気管微少浸潤例に対してシェービングを行い、肉眼的な治療切除と顕微鏡的な治療切除の間に乖離があったが、気管での再発は低率であったと報告している。一方、シェービングよりも気管合併切除を推奨する報告[35, 36]もある。Tsaiら[36]は、気管表層浸潤16例に対してシェービング（15例に補助療法を追加）を行ったが、8例に局所再発を認め、3例は気道再発により死亡したと報告している。局所再発と腫瘍遺残の詳細は不明であるが、7例に肉眼的遺残があり、局所制御が不良であった可能性がある。

気管浸潤に関連した患者視点の健康状態についての報告はない。

以上、気管表層浸潤に対するシェービングでは顕微鏡的遺残があっても、局所再発は少なく予後も良好とする報告が多く、選択肢の一つとなりうる。ただし、肉眼的遺残例での局所制御は不良であるため、術式の選択にあたっては進達度を含む気管浸潤の広がりの評価と治療チームの技量の考慮が重要である。

## CQ9-4

気管内腔浸潤に対する完全切除±再建術は推奨されるか？

### 推奨文

気管内腔浸潤に対する完全切除±再建術を推奨する。

エビデンスの確実性	C
推奨度	強（一致率：6/9=67%）

### 考慮したアウトカム

✓ 治療予後（局所再発，生存率）

- ✓ 手術合併症
- ✓ 術後機能（気管孔閉鎖の有無）
- ✓ 患者視点の健康状態

### エビデンス

- 管状切除後の5，10年疾患特異的生存率は、それぞれ75.8～90%，54.5～69.2%であった。一方、窓状切除後の5，10年疾患特異的生存率は、それぞれ78.9～94%，60.8～92%であった。
- 管状切除後および窓状切除後の浸潤部再発は、それぞれ0～12.3%，4～17.1%であった。
- 管状切除の術後合併症発症率は14.1～27%であり周術期死亡は2.0%に認めた。窓状切除後の術後合併症発症率は19.8%であった。
- 永久気管孔開存率は管状切除後で4.0%，窓状切除後で16.5～61%であった。
- 気管合併切除について患者視点の報告はない。

### 文献の要約と解説

分化癌の浸潤が内腔（気管粘膜）に及ぶ深層浸潤では気管合併切除が必要である。術式には気管管状切除と、気管部分切除（窓状切除や楔型切除）がある。気管管状切除は浸潤部の気管を管状に区域切除し、切除端の気管の端々吻合により一期的に閉鎖を行う。気管部分切除術は浸潤部に安全域をつけて切除し、多くは気管欠損部に気管皮膚瘻を作成した後、二期的に気管孔の閉鎖を行う。気管浸潤が粘膜下に達すると、気管の長軸よりも周軸方向へ浸潤が広がりやすい[37, 38]。気管部分切除術では切断断端に腫瘍遺残の可能性が高くなること、また気管孔閉鎖困難例が増加することから、気管管状切除・端々吻合を推奨する報告が多い。

気管深部浸潤に対する気管切除・再建に関する報告は後ろ向き研究のみで、前向き試験はない。管状切除に関するシステマティックレビュー[39]によると、管状切除後の5，10年疾患特異的生存率は、それぞれ75.8～90%，54.5～69.2%であった。術後合併症は27%（95%CI：20.0-36.0）に認め、周術期死亡は2.0%（95%CI：1.0-4.0）と報告されている。また永久気管孔開存率は4.0%（95%CI：2.0-8.0）であった。一方、管状切除と窓状切除の両術式に関するシステマティックレビュー[40]では、管状切除及び窓状切除後の術後合併症は、それぞれ14.1%（95%CI：8.3-19.9），19.8%（95%CI：6.9-32.8）であった。管状切除後の気管吻合部縫合不全は2.2%（95%CI：1.2-3.1）に認め、端々吻合は7輪（5～6cm）が限界で、2～3輪の切除が多いと報告されている。40例以上の気管窓状切除を行った報告によると、切断断端の病理学的腫瘍残存は、Itoら[41]は



35%, Ebiharaら[42]は65.8%に認めたが、いずれも断端陽性例と陰性例の間で局所再発率に差はなかったという。窓状切除後の浸潤部再発は4～17.1%と報告されており、疾患特異的生存率は、5年78.9～94%, 10年60.8～92%であった[41-43]。一方、管状切除後の浸潤部再発は0～12.3%であった[36, 37, 44, 45]。

気管窓状切除後の気管孔開存率は16.5～61%と幅が広い。Moritaniら[43]は76例の気管内腔浸潤に対して窓状切除を行い、61%に永久気管孔が残ったと報告しており、半周以上の気管切除例は永久気管切開孔となりやすいと報告している。またEbiharaら[42]は気管孔の閉鎖は段階的となるが、合併症が少なく頸部固定も必要がないため、高齢者などに

有効であると報告している。

気管合併切除について患者視点の報告はない。

以上、気管内腔浸潤に対する気管合併切除に対して管状切除・端々吻合を推奨する立場は、切除断端の腫瘍残存がなく予後が良好であること、また致命的な術後合併症も少なく、機能も良好であることを根拠としている。一方、報告は少ないが窓状切除を推奨する立場も予後は良好であり、頸部固定の必要がなく高齢者にも有用であるとしている。術式の選択にあたっては患者の状況(腫瘍の病期, 併存症, 耐術能, 患者や家族の意向)に加えて担当医療チームの技量を十分に勘案する必要がある。

### コラム9-1 分化癌の喉頭、食道・咽頭、大血管浸潤および副咽頭や縦隔リンパ節転移に対する治療

喉頭、食道・咽頭、大血管浸潤や副咽頭、縦隔リンパ節転移を伴う腫瘍の外科的切除を考慮する場合には、経験豊富な頭頸部外科医、呼吸器外科医や血管外科医などを含む専門チームと連携を密にし、その適応を決定すべきである。

分化癌局所進行の切除不能例は、気道閉塞や出血を伴うものも多く、分化癌の死因の多くを占める[46]。このため局所制御の観点からは切除が推奨される。気管・喉頭、食道・咽頭浸潤、大血管浸潤に対する切除は、表層浸潤に対してはシェービングなどの機能温存手術を、内腔浸潤(深部浸潤)に対しては浸潤部分の合併切除および再建術を支持する立場が多い[47, 48]。表層浸潤に対するシェービングでは、顕微鏡的残存は予後や再発に影響しないとして許容する立場をとる報告が多い。これら臓器への浸潤は、甲状腺癌からの直接浸潤だけではなく、転移リンパ節からも起こる。浸潤が複数臓器に及ぶことも多く、拡大手術となる場合がある[49]。治療の第一選択は外科的切除であるが、経験豊富な専門チームと連携し、腫瘍の広がり、手術合併症のリスク、術後に予測される嚥下や発声機能を含めたQOLの低下や、予測される予後を総合的に判断し手術適応を決定すべきである。

#### 1) 喉頭浸潤

喉頭への浸潤は、甲状軟骨や輪状軟骨に直接浸潤し内腔に達するものや、甲状軟骨背側から傍声帯間隙に進展し内腔に達するものがある。同時に食道・咽頭にも浸潤する可能性がある[50]。輪状軟骨を含む気管浸潤の切除・再建は、気道の切除範囲と反回神経浸潤の有無から術後機能の予測が可能である。一方、甲状軟骨および喉頭内腔への浸潤では、切除・再建後の機能予測は難しい。甲状軟骨の表層浸潤では、軟骨の合併切除(シェービングを含む)が行われることが多く、片側甲状軟骨板を合併切除したとしても、喉頭機能は温存されることが多い。頻度は低いが喉頭内腔(もしくは傍声帯間隙に深く)に浸潤したもので、浸潤の程度に合わせた喉頭内腔の切除が必要となる。参考にできる術式として、喉頭部分切除術や喉頭垂直半切除術がある[51, 52]。切除範囲が大きくなるにつれ、喉頭機能温存は困難となるため、広汎浸潤例では喉頭全摘が選択される[53]。しかし、喉頭全体に浸潤が及ぶことは少なく、分化癌の場合は比較的長期予後が期待できるため、可及的に喉頭全摘は回避すべきである。

#### 2) 食道・咽頭浸潤

食道浸潤の多くは筋層に留まるため、浸潤部を含む筋層切除で対応できることが多い[4]。食道の固有筋層は内側輪状筋層(内輪筋)と外側縦走筋層(外縦筋)の2層で構成されている。外側の固有筋層切除であれば、術後早期の経口摂取が可能である。また、筋層切除で一部粘膜が露出したとしても、食道の管腔保持の観点からは再建の必要はない。しかし、内腔浸潤のため食道合併切除を行った場合には、食道の再建が必要である。食道と共に喉頭を摘出した場合は、遊離空腸など管腔臓器の自家移植を行うことが多い。食道のみ部分切除(喉頭温存)を行った場合には、前腕皮弁など薄い皮弁が有効である。

#### 3) 大血管浸潤

頸動脈は内膜、中膜、外膜の3層構造をとる。外膜合併切除のみでは動脈破裂や動脈瘤形成の危険性は低い、切

除が中膜に及ぶ場合には動脈再建が必要である。術前画像のみでは動脈浸潤の評価は困難であるため、頸動脈浸潤が疑われた場合には、血行再建の準備を行い手術に臨む必要がある。頭頸部扁平上皮癌の報告では、頸動脈合併切除後に再建を行うことで、合併症や死亡率は低下したものの、脳神経学的合併症を含む術後合併症は15～20%と報告され、重篤な合併症報告も少なくない[54, 55]。CT画像で180°、MRIで270°を超えて腫瘍が頸動脈を取り囲む場合には、動脈浸潤の可能性が高いとされる[56, 57]。

分化癌の頸動脈浸潤の治療に関する論文は少ない。Moritaniの49例の乳頭癌頸動脈浸潤に対する治療成績の報告[58]では、47例に外膜切除術を、2例に頸動脈合併切除・再建術が行われた。初回治療例の20例はすべて外膜切除で腫瘍摘出が可能で、10年疾患特異的生存率は69.3%であった。局所・領域再発を14名（29%）に認めたが、頸動脈浸潤部の再発は2%であったという。治療成績は頭頸部扁平上皮癌の頸動脈浸潤と比較して良好であり、乳頭癌の生物学的悪性度が低いことが影響している可能性があるとしている。なお、外膜を合併切除した動脈は外力や感染に非常に弱い。頸動脈浸潤を認める進行癌では、複数臓器浸潤を認めることも多い。気道や食道内腔切除例では、とくに感染制御に注意を払う必要がある。

#### 4) 副咽頭リンパ節転移

甲状腺癌の副咽頭間隙への転移は稀であるが、切除不能となりやすく、機能障害も出現しやすい。副咽頭間隙は舌骨大角から頭蓋底に至る逆ピラミッド型のスペースで、内側は咽頭収縮筋、外側は内外翼突筋・耳下腺深葉、後方は頸椎や椎前筋で囲まれている（頭蓋底を底辺とした咽頭、頸椎、下顎で囲まれたスペース）。この狭い間隙の後部に、内頸動・静脈、下部脳神経（IX-XII）や交感神経幹が密集する。転移性腫瘍は後部に発生しやすい[59]。

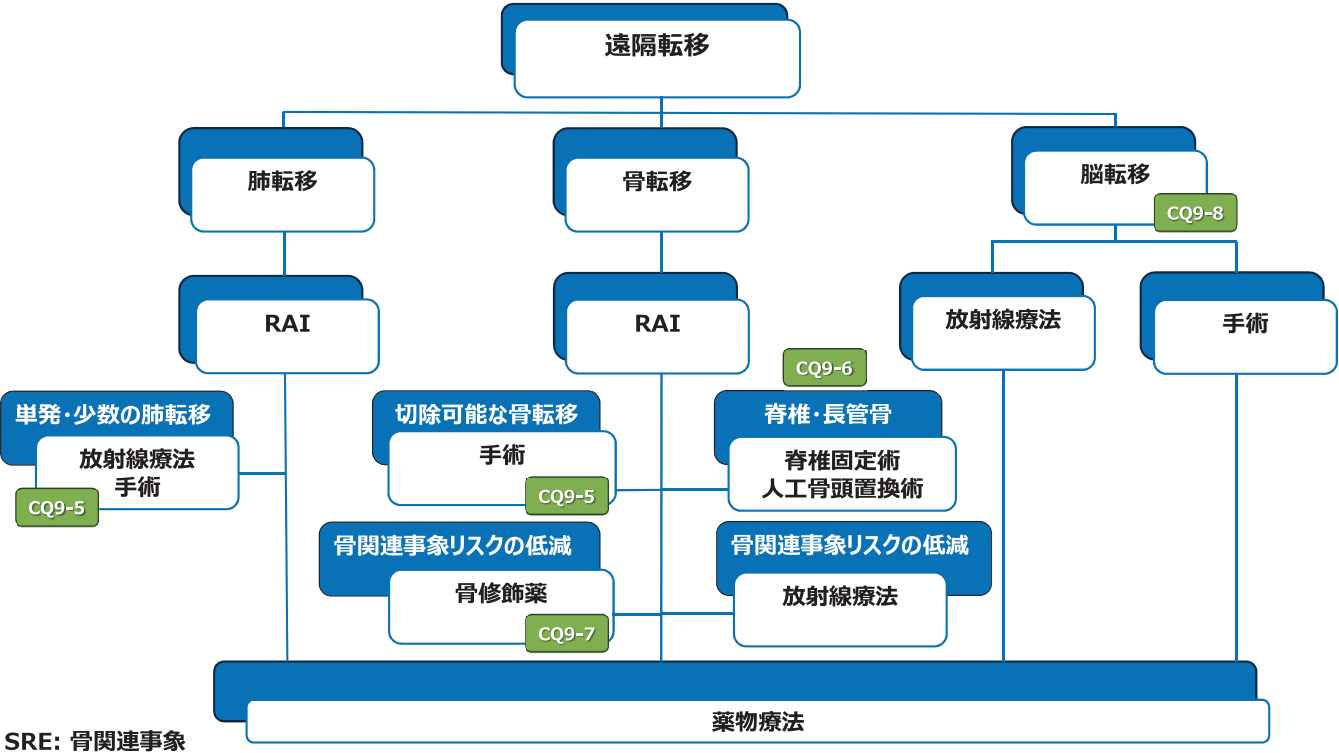
甲状腺癌の副咽頭転移の多くは再発例であるが、甲状腺上極から直接副咽頭と交通するリンパ流が20%程度に存在するため、初発例でも頻度は低い転移が生じる[60]。再発例では、内深頸転移に対する頸部郭清術によるリンパ流の変化が、副咽頭への転移の原因と考えられている[61]。副咽頭は腫瘍が大きくなるまで症状を呈しにくいいため、発見された時点で下部脳神経や血管浸潤が疑われるものも多い。また下顎が障壁となり術野を確保しにくいことから、切除不能とされやすい。副咽頭へのアプローチには、経頸部法、下顎骨離断法、経口腔法がある。頸部アプローチによる摘出の報告が多いが、どのアプローチ法も主要器官との位置関係の把握と、術野確保が重要である。また浸潤や摘出による下部脳神経の損傷も起こりやすいため、術後の咽頭腫脹による上気道閉塞や嚥下障害に注意を要する[62]。

#### 5) 縦隔リンパ節転移

甲状腺からのリンパ流は上甲状腺動脈に沿った頸部上外側へのリンパ流、下甲状腺動脈に沿った頸部下外側へのリンパ流、また頸部正中では甲状腺中央下面や反回神経に沿ったリンパ流があり、それらの交通は密である。これらリンパ流の交通を考えると、上縦隔は甲状腺癌の転移好発部位といえる[63]。とくに、反回神経に沿った気管周囲の転移が多い。気管前傍領域や傍食道領域、対側頸部を含む外側領域のリンパ節転移が縦隔転移の危険因子とされる[64]。

分化癌の縦隔郭清に関する報告は、頸部アプローチで摘出可能な中央区域郭清に連続した腕頭動静脈までの報告が大半を占め、胸骨切開を要する縦隔郭清の報告は少ない。頸部アプローチによる上縦隔郭清は、中央区域郭清の延長として行われ、侵襲も少なく安全に施行できるため、縦隔転移リスクのある患者や転移を疑うリンパ節腫脹を認める患者では考慮されるべきである[65]。一方、胸骨切開を要する縦隔郭清術は、術前画像で転移を疑うリンパ節腫脹がない限り推奨されない[66]。胸骨切開による縦隔アプローチ法には、胸骨切開（L、逆L、逆T、ジグザク、縦切開）や胸鎖関節・胸骨柄部分切除がある。いずれも広い視野とワーキングスペースを確保すること、愛護的に臓器を取扱うことが重要である。Moritaniらは、乳頭癌58例に対して胸骨切開による縦隔郭清を行い、術後の10年生存率は60%と長期予後が期待できることを報告している[67]。腫瘍の広がりや手術による侵襲や合併症のリスクを考慮し適応を決定すべきであるが、切除により長期予後が期待できる症例も多いことから、手術療法は治療選択肢の一つになりうる[68]。

アルゴリズム9-3 遠隔転移部位別の治療方針



SRE: 骨関連事象

CQ9-5

単発または少数の骨転移や肺転移に対する局所療法（手術や放射線療法）は推奨されるか？

推奨文

単発または少数の骨転移や肺転移に対する局所療法（手術や放射線療法）は、QOLの維持・改善への貢献が期待できる場合、行うことを提案する。

エビデンスの確実性	C
推奨度	弱（一致率：再投票で9/9=100% 初回5/9=56%）

考慮したアウトカム

- ✓ 治療予後
- ✓ 患者視点の健康状態

エビデンス

- 骨転移巣が単発もしくは少数で切除可能な場合には、手術療法により予後やQOLの改善が期待できる。
- 病的骨折や脊髄圧迫症状を伴わない骨転移の痛みは、外照射により痛みの緩和や消失が期待できる。

- 肺転移に対する手術は、低侵襲手術が優先され、切除個数は3個以下が妥当である。
- 肺転移に対する定位放射線療法は、少数転移であるが切除術のリスクの高いと考えられる患者に対して腫瘍の縮小・維持が期待できる。
- 甲状腺癌の遠隔転移に対する局所療法に関して、患者視点の健康状態を検討した報告はない。

文献の要約と解説

分化癌の遠隔転移は、肺転移（49％）に次いで骨転移（25％）の頻度が高い。また肺と骨の同時転移も15％程度あり、肺と骨は分化癌の遠隔転移の好発部位である。骨転移は血流の豊富な部位に好発し、脊椎（34.6％）、次いで骨盤（25.5％）、胸郭（18.3％）、四肢骨（15.6％）と続く。甲状腺癌の骨転移は溶骨型パターンを示し、半数は単発性転移である[69, 70]。組織型別では濾胞癌に多く（7～28％）、乳頭癌では1.4～7％と報告されている[69, 71]。遠隔転移の治療は、緊急治療（脊髄圧迫症状や麻痺、咯血など）を要しなければ、RAIが第一選択である。RAI不応例に対しては、腫瘍の増大・増加など進行の程度に応じて薬物療法を開始する。

遠隔転移治療は予後延長に加え、QOL維持・改善も大きな目的の一つである。RAIや薬物療法は遠隔転移に対す



る全身療法として治療効果が期待できる一方、手術療法や放射線療法の局所治療は、QOLの維持・改善への貢献が期待できる。脊椎や四肢長管骨転移(CQ9-6参照)以外の骨転移でも、病巣が単発もしくは少数で切除可能な場合には、手術療法により予後やQOLの改善が期待できる場合がある[72, 73]。病的骨折や脊髄圧迫症状を伴わない骨転移の痛みは、外照射により緩和や消失が期待できる。骨転移に対する外照射の効果を報告したランダム化比較試験のメタアナリシスでは、外照射によりITT (intention to treat) 解析で61~62% (評価可能例で72~75%) の症例で痛みが緩和され、23~24% (評価可能例で28~29%) の症例で痛みが消失したと報告されている[74]。骨転移に対する全身療法に加え、疼痛緩和目的に放射線療法を行うことが推奨される。また骨転移に対する骨修飾薬の併用は、骨関連事象(SRE)の発症遅延効果が期待できる(CQ9-6参照)。

転移性肺腫瘍切除に関する報告はすべて後ろ向き研究である。Society of Thoracic Surgeons Work Force of Evidence Based Surgery からのExpert Consensusでは、1) 転移性肺腫瘍切除術は集学的チーム内で個々の症例ごとに慎重に検討する必要がある、2) 手術適応と判断された患者に対しては低侵襲手術が優先される、3) 切除数の禁忌はないが切除個数は3個以下が妥当である、4) 定位放射線療法は少数転移であるが切除術のリスクの高いと考えられる患者や、切除を拒否する患者に対して妥当な治療法である、などと記載されている[75]が、甲状腺癌の肺転移切除術に関する記述はない。

甲状腺分化癌の肺や骨転移の局所療法(手術や放射線療法)に関する報告は、すべて後ろ向き研究でのみで、単施設からの報告がほとんどである。RAI治療に加えての局所療法の上乗せ効果については、有効・無効の両方の報告[76-86]がある。転移巣の状態や選択される治療は患者ごとに異なるため、集学的治療チーム内で慎重に検討する必要がある。なお、症状緩和やQOLの改善をアウトカムとした検討はなかった。

## CQ9-6

脊椎圧迫症状を呈する脊椎転移や、病的骨折や切迫骨折のリスクのある四肢長管骨転移に対する手術療法は推奨されるか？

### 推奨文

手術(脊椎固定術や人工骨頭・関節置換術など)を行うことを推奨する。

エビデンスの確実性	C
推奨度	強 (一致率: 8/9=89%)

### 考慮したアウトカム

- ✓ 患者視点の健康状態
- ✓ 治療予後

### エビデンス

- 転移性脊椎腫瘍に伴う随伴症状のなかで、脊髄圧迫は早いものでは数時間で麻痺が完成するものもあり、治療のタイミングを逸すると不可逆的な脊髄麻痺が生じる。
- 四肢長管骨転移は進行とともに、疼痛の増強、切迫骨折や病的骨折による患肢の機能不全に至る。
- 手術療法の効果として機能の維持、QOLの改善が期待できる。

### 文献の要約と解説

分化癌骨転移に対しては一般にRAI内用療法が第一選択である。腫瘍縮小や症状緩和など効果があればRAIを継続する。転移部位や数、症状の有無により、RAIに加え他の治療(手術や放射線療法、選択的塞栓術、分子標的薬など)が併施される。とくに単発性骨転移では手術可能なら手術が組み合わせられることが多い。ただし、脊椎転移や四肢長管骨転移は、進行にともない脊髄圧迫症状や病的骨折、切迫骨折を呈し、患者のQOLに大きな影響を及ぼすため、緊急の対応が必要となる場合が多い。

転移性骨腫瘍にともなう随伴症状のなかで、脊髄圧迫は早いものでは数時間で麻痺が完成するものもあり、治療のタイミングを逸すると不可逆的な脊髄麻痺が生じる。病態が多様であること、手術方法も多彩であることから、転移性脊椎腫瘍に対する手術療法の有効性を示すエビデンスレベルの高い報告は少ない。Patchellら[72]は、101例の神経症状のある転移性脊椎腫瘍を手術+放射線療法群(50例)と放射線療法単独群(51例)にランダム化割り付けを行い、2群間で歩行能力を比較した。放射線療法単独群の57%に対して、手術+放射線療法群では84%が歩行可能となり(オッズ比: 6.2, 95%CI 2.0-19.8, p=0.001)、歩行可能期間も122日(放射線療法単独群は13日, p=0.003)と長かった。脊髄圧迫症状のある脊椎転移に対して、放射線療法に手術を組み合わせることによる歩行能力の改善が示された。ただし、手術療法は完全麻痺を呈してから48時間以上経過している場合、予後6ヶ月以内と推定される場合には推奨されない。

四肢長管骨の骨転移も進行と共に、疼痛の増強、切迫骨



折や病的骨折による患肢の機能不全に至るためQOLの改善を目的として手術的治療が行われる。Noohら[73]による多施設共同前向き研究では、術前と比較して術後2週間の患肢機能と疼痛が改善し、術後6週、3ヶ月、6ヶ月、1年においても経時的な改善を認めたと報告している。術後早期からの患肢機能の改善と疼痛の改善を認めたことより、病的骨折のリスクのある四肢長管骨の骨転移に対する手術療法の有効性が示された。

甲状腺分化癌の脊椎転移の治療に関する報告は、すべて後ろ向き研究で、それぞれの報告の症例数も少ない。甲状腺癌脊椎転移を文献的に収集した202例の検討[71]では、脊椎転移の発見機序は脊髄圧迫症状が57%、腰痛が28%と神経症状を呈するものが多く、無症状のものは15%であった。治療法の記載のある183例のうち、手術療法は67%に、外照射は47.5%に、動脈塞栓術は39%に選択された。組織型別では濾胞癌の脊椎転移120例に対し、72%で手術療法が、18%で保存的治療が選択された。66%はRAI親和性で、34%が不応であった。乳頭癌の脊椎転移54例では55%に手術療法が、28%で保存的治療が選択された。43%がRAI親和性で、57%が不応であった。転移性脊椎腫瘍の病態が多彩であること、また適応される治療も多種多様であるため、脊椎手術の術式ごとの有効性を比較したエビデンスレベルの高い報告は少ない。Jiangら[87]は搔把や脊椎固定術でも痛みの緩和や全身状態の改善が期待でき、術式による再発や生命予後の違いはなかったと報告している。一方、Demuraら[88]やKatoら[89]は術式が再発や生命予後に影響し、脊椎転移を含む椎体の完全切除術が減量手術に比べて有効であったと報告している。また、Yinら[90]は頸椎転移に対する手術療法と非手術療法を比較し手術療法は予後の改善につながると報告しているが、手術療法が予後改善に寄与しなかったと、逆の立場をとる報告も多い[71, 91, 92]。

手術適応や術式の選択においては、患者の全身状態、脊椎転移の進行度や脊髄圧迫症状の有無、また骨転移以外の遠隔転移の有無などに加え、治療チームの能力なども考慮したうえで、個々の患者ごとに決定することが重要である。

## CQ9-7

骨転移に対する骨修飾薬の使用は推奨されるか？

### 推奨文

骨関連事象のリスクを低減させることより、骨修飾薬による治療を行うことを推奨する。

エビデンスの確実性	B
推奨度	強（一致率：8/9=89%）

### 考慮したアウトカム

- ✓ 骨関連事象（Skeletal related event: SRE）
- ✓ 有害事象

### エビデンス

- 骨修飾薬（デノスマブやゾレドロン酸）はSREの発現を遅らせる。
- 有害事象に関して、デノスマブはゾレドロン酸と比べ顎骨壊死と低カルシウム血症の頻度が高く、腎毒性と急性期反応はゾレドロン酸に多い。

### 文献の要約と解説

分化癌の骨転移は肺転移に次いで多く、血流豊富な脊椎、骨盤、胸郭、四肢骨に多い。そのほとんどは溶骨型パターンを示し、半数は単発性転移である。骨転移の進行に伴う骨関連事象（SRE：疼痛、病的骨折、脊髄圧迫、高カルシウム血症や、骨転移に対する手術療法や放射線治療）は、患者の日常活動度やQOLの低下、予後の悪化に大きく影響する。このためSREを回避することは臨床的意義が大きい。甲状腺分化癌245例を用いたSREに関する検討では、骨転移診断から最初のSREが起こるまでの期間は5ヶ月、そのうち65%が2回目のSREが生じ、初回SREから2回目のSRE発症までの期間の中央値は10.7ヶ月と報告されている。この初回から2回目SRE発症までの期間は、乳癌や前立腺癌のそれらと類似したという[93]。

分化癌に関する骨修飾薬（BMA: bone modifying agents）の効果についてのランダム化比較試験はない[94]。肺癌とその他の固形がん骨転移症例を対象としたゾレドロン酸のプラセボに対するSREのリスク軽減に対する有用性を検証したランダム化比較試験において、ゾレドロン酸は主要評価項目であるSRE発現までの期間をプラセボと比較して有意に延長させ、副次評価項目である複数のSREの発症リスクを低下させた[95]。乳癌・前立腺癌以外の固形がん、多発性骨髄腫に対するデノスマブとゾレドロン酸のランダム化比較試験では、生存期間や病勢進行には差がなかったが、デノスマブ群はゾレドロン酸群と比較して、SRE発症に関して非劣性が証明された[96]。上記試験と他の比較試験などを統合したデノスマブとゾレドロン酸の有効性や有害事象などの比較では、デノスマブはゾレドロン酸と比較して、初回SRE発症までの期間を4.6ヶ月遅らせ（19ヶ月対14.4ヶ月、ハザード比0.83, 95%CI 0.71-0.97 p=0.022）、骨転移巣に対する放射線治療のリスクを22%低減（ハザード

比0.78, 95 % CI 0.63-0.97 p=0.026) させた[97]。有害事象については概ね差がなかったが、低カルシウム血症と顎骨壊死の発生率はデノスマブで高く、腎毒性と急性期反応はゾレドロン酸に多いと報告されている[98-100]。

## CQ9-8

脳転移に対する局所療法は推奨されるか？

### 推奨文

脳転移に対する局所療法（手術、定位放射線照射、全脳照射）を行うことを推奨する。

エビデンスの確実性	B
推奨度	強（一致率：8/9=89%）

### 考慮したアウトカム

- ✓ 治療予後
- ✓ 有害事象
- ✓ 患者視点の健康状態

### エビデンス

- 分化癌の脳転移治療に関する前向き研究はない。
- 脳転移患者の1年全生存率は28～68.2%，2年全生存率は30.2～45.5%である。
- 脳転移の治療は、外科切除や定位放射線照射が選択されることが多く、治療群は無治療群に比べ、予後良好であるとする報告が多い。
- 全脳照射を加えることで、生存期間を延長に寄与しないが、局所再発率や新規病変の出現率を低下させる。
- RAIを取り込む病変は少なく、取り込みがあったとしても治療による脳浮腫や出血のリスクが高いため避けるべきである。

### 文献の要約と解説

分化癌の脳転移の頻度は0.15～1.5%と低く、脳転移を持つ患者の約6割は肺に同時転移があるとされる[101, 102]。治療の選択には、脳転移の状態のみならず原発巣や他の転移病変の有無や制御、患者の全身状態や年齢を考慮する必要がある。

甲状腺癌の脳転移の治療に関する報告は、すべて後ろ向き研究で、単施設からの報告がほとんどで症例数も少ない。収集した14文献[101-114]によると、1年、2年全生存率は、それぞれ28～68.2%，30.2～45.5%であった。治療は手術

療法、定位放射線照射、全脳照射、化学療法、分子標的薬治療、RAI治療が施行され、とくに手術療法、定位放射線照射が選択されることが多い。これら治療を含むものが、含まないものと比べ生存期間が長いとの報告が多い。また近年、定位放射線照射が選択される頻度が高まっている。

甲状腺癌の脳転移治療に関する高レベルのエビデンスはないため、転移性脳腫瘍全般に準じた治療法の選択が推奨される。転移性脳腫瘍の主な治療は、手術療法、定位放射線照射、全脳照射である。予後予測の指標として用いられるRPA、GPA[注]にはKPS（Karnofsky Performance Status）と年齢が含まれる[115]。転移部位や転移数、また転移の大きさに応じて、治療方針が異なる。4個以下の少数個の脳転移に対して、切除可能部位で直径3 cm以上の転移は腫瘍摘出術を、直径3 cm未満の病変には定位放射線照射もしくは手術療法が推奨される。また5個以上の多数個の脳転移に対して、全脳照射が推奨される。ただし合計体積が15ml以下の10個以下の病変には定位放射線照射を行い、注意深い経過観察とサルベージ治療を行うことも治療選択肢の一つである[116-119]。

全脳照射は、多数個の脳転移に対する標準治療であるが、照射3～4ヶ月後の認知機能の低下が報告されている。また定位放射線照射や手術療法後に、全脳照射を加えることで、局所再発率や新規病変の出現率を低下させるが、生存期間の延長には寄与しないとの報告が多い[120-124]。

RAIを取り込む脳転移病巣は少ない。また取り込みを認めた場合でも、脳浮腫や脳出血など重篤な合併症を生じる可能性があるため、脳転移に対するRAI治療は避けるべきである。

注：RPA（Recursive partitioning analysis）: KPS, 年齢, 原発巣の制御, 脳転移以外の転移  
GPA（Graded Prognostic Assessment）: KPS, 年齢, 脳転移数, 脳転移以外の転移

### 【文 献】

1. Fundakowski CE, Hales NW, Agrawal N, et al.: Surgical management of the recurrent laryngeal nerve in thyroidectomy: American Head and Neck Society Consensus Statement. Head Neck 40: 663-675, 2018
2. Kumai Y, Kodama N, Murakami D, et al.: Comparison of vocal outcome following two different procedures for immediate RLN reconstruction. Eur Arch Otorhinolaryngol 273: 967-972, 2016

3. Wu CW, Dionigi G, Barczynski M, et al.: International neuromonitoring study group guidelines 2018: Part II; Optimal recurrent laryngeal nerve management for invasive thyroid cancer—Incorporation of surgical, laryngeal, and neural electrophysiologic data. *Laryngoscope* 128(Suppl3): S3-S27, 2018
4. Kamani D, Darr EA, Randolph GW.: Electrophysiologic monitoring characteristics of the recurrent laryngeal nerve preoperatively paralyzed or invades with malignancy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 149: 682-688, 2013
5. Kihara M, Miyauchi A, Tabuta T et al.: Outcome of vocal cord function after partial layer resection of recurrent laryngeal nerve in patients with papillary thyroid cancer. *Surgery* 155: 184-189, 2014
6. Lee HS, Kim SW, Park T, et al.: Papillary thyroid carcinoma with exclusive involvement of a functioning recurrent laryngeal nerve may be treated with shaving technique. *World J Surg* 39: 969-974, 2015
7. Moritani S, Takenobu M, Yoshioka K, et al.: Novel surgical methods for reconstruction of the recurrent laryngeal nerve: Microscope-guided partial layer resection and intralaryngeal reconstruction of the recurrent laryngeal nerve. *Surgery* 169: 1124-1130, 2021
8. Nishida T, Nakao K, Hamaji M, et al.: Preservation of recurrent laryngeal nerve invaded by differentiated thyroid cancer. *Ann Surg* 226: 85-91, 1997
9. Lang BH, Lo CY, Wong KP, et al.: Should an involved but functioning recurrent laryngeal nerve be shaved or resected in a locally advanced papillary thyroid carcinoma? *Ann Surg Oncol* 20: 2951-2957, 2013
10. Miyamaru S, Kumai Y, Murakami D, et al.: Phonatory function in patients with well-differentiated thyroid carcinoma following meticulous resection of tumors adhering to the recurrent laryngeal nerve. *Int J Clin Oncol* 24: 1536-1542, 2019
11. Ito Y, Kihara M, Takamura Y, et al.: Prognosis and prognostic factors of patients with papillary thyroid carcinoma requiring resection of recurrent laryngeal nerve due to carcinoma extension. *Endocr J* 59: 247-252, 2012
12. Brooks JA, Abdelhamid Ahmed AH, Al-Qurayshi Z, et al.: Recurrent Laryngeal Nerve Invasion by Thyroid Cancer: Laryngeal Function and Survival Outcomes. *Laryngoscope* 132: 2285-2292, 2022
13. Moritani S.: Impact of gross extrathyroidal extension into major neck structures on the prognosis of papillary thyroid carcinoma according to the American Joint Committee on Cancer eighth edition. *Endocr J* 67: 941-948, 2020
14. Miyauchi A, Matsusaka K, Kihara M et al.: The Role of Ansa-to-Recurrent-Laryngeal Nerve Anastomosis in Operations for Thyroid Cancer. *Eur J Surg* 164: 927-933, 1998
15. Wang W, Liu F, Zhang C, et al.: Immediate Ansa Cervicalis-to-Recurrent Laryngeal Nerve Anastomosis for the Management of Recurrent Laryngeal Nerve Infiltration by a Differentiated Thyroid Carcinoma. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 82: 93-105, 2020
16. Iwaki S, Maeda T, Saito M, et al.: Role of immediate recurrent laryngeal nerve reconstruction in surgery for thyroid cancers with fixed vocal cords. *Head Neck* 39: 427-431, 2017
17. 宮丸 悟: 甲状腺癌手術における音声機能の維持. 日本耳鼻咽喉科学会会報124: 862-868, 2021
18. 山田弘之, 宮村朋孝, 福家智仁, 他: 甲状腺手術に必要な手技—反回神経即時再建—頭頸部癌 34: 563-567, 2008
19. Yumoto E, Sanuki T, Kumai Y.: Immediate Recurrent Laryngeal Nerve Reconstruction and Vocal Outcome. *Laryngoscope* 116: 1657-1661, 2006
20. Sanuki T, Yumoto E, Minoda R, et al.: The role of immediate recurrent laryngeal nerve reconstruction for thyroid cancer surgery. *J Oncol* 2010: 846235, 2010
21. Miyauchi A, Ito Y, Miya A, et al.: Lateral mobilization of the recurrent laryngeal nerve to facilitate tracheal surgery in patients with thyroid cancer invading the trachea near Berry's ligament. *World J Surg* 31: 2081-2084, 2009
22. Miyauchi A, Masuoka H, Tomoda C, et al.: Laryngeal approach to the recurrent laryngeal nerve involved by thyroid cancer at the ligament of Berry. *Surgery* 152: 57-60, 2012
23. Shindo ML, Caruana SM, Kandil E, et al.: Management of invasive well-differentiated thyroid cancer: an American Head and Neck Society consensus statement. *AHNS consensus statement. Head Neck* 36: 1379-1390, 2014
24. Brauckhoff M, Machens A, Thanh PN, et al.: Impact of extent of resection for thyroid cancer invading the aerodigestive tract on surgical morbidity, local recurrence, and cancer-specific survival. *Surgery* 148: 1257-1266, 2010
25. Hartl DM, Zago S, Leboulleux S, et al.: Resection margins and prognosis in locally invasive thyroid cancer. *Head Neck* 36: 1034-1038, 2014
26. Avenia N, Vannucci J, Monacelli M, et al.: Thyroid cancer invading the airway: diagnosis and management. *Int J Surg* 28 Suppl 1: S75-78, 2016
27. Wada N, Nakayama H, Masudo Y, et al.: Clinical outcome of different modes of resection in papillary thyroid carcinomas with laryngotracheal invasion. *Langenbecks Arch Surg* 391: 545-549, 2006

28. Ito Y, Fukushima M, Yabuta T, et al.: Local prognosis of patients with papillary thyroid carcinoma who were intra-operatively diagnosed as having minimal invasion of the trachea: a 17-year experience in a single institute. *Asian J Surg* 32: 102-108, 2009
29. Moritani S.: Surgical Management of Cricotracheal Invasion by Papillary Thyroid Carcinoma. *Ann Surg Oncol* 22: 4002-4007, 2015
30. McCarty TM, Kuhn JA, Williams WL, Jr, et al.: Surgical management of thyroid cancer invading the airway. *Ann Surg Oncol* 4: 403-408, 1997
31. Tsukahara K, Sugitani I, Kawabata K.: Surgical management of tracheal shaving for papillary thyroid carcinoma with tracheal invasion. *Acta Otolaryngol* 129: 1498-1502, 2009
32. Peng A, Li Y, Yang X, et al.: A review of the management and prognosis of thyroid carcinoma with tracheal invasion. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 272: 1833-1843, 2015
33. Kim H, Jung HJ, Lee SY, et al.: Prognostic factors of locally invasive well-differentiated thyroid carcinoma involving the trachea. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 273: 1919-1926, 2016
34. Czaja JM, McCaffrey TV.: The surgical management of laryngotracheal invasion by well-differentiated papillary thyroid carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 123: 484-490, 1997
35. Park CS, Suh KW, Min JS.: Cartilage-shaving procedure for the control of tracheal cartilage invasion by thyroid carcinoma. *Head Neck* 15: 289-291, 1993
36. Tsai YF, Tseng YL, Wu MH, et al.: Aggressive resection of the airway invaded by thyroid carcinoma. *Br J Surg* 92: 1382-1387, 2005
37. Ozaki O, Sugino K, Mimura T, Ito K.: Surgery for patients with thyroid carcinoma invading the trachea: circumferential sleeve resection followed by end-to-end anastomosis. *Surgery* 117: 268-71, 1995
38. Shin DH, Mark EJ, Suen HC, et al.: Pathologic staging of papillary carcinoma of the thyroid with airway invasion based on the anatomic manner of extension to the trachea: a clinicopathologic study based on 22 patients who underwent thyroidectomy and airway resection. *Hum Pathol* 24: 866-870, 1993
39. Piazza C, Lancini D, Tomasoni M, et al.: Tracheal and Cricotracheal Resection With End-to-End Anastomosis for Locally Advanced Thyroid Cancer: A Systematic Review of the Literature on 656 Patients. *Front Endocrinol (Lausanne)* 12: 779999, 2021
40. Allen M, Spillinger A, Arianpour K, et al.: Tracheal Resection in the Management of Thyroid Cancer: An Evidence-Based Approach. *Laryngoscope* 131: 932-946, 2021
41. Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, et al.: Airtight tracheocutaneostomy after window resection of the trachea for invasive papillary thyroid carcinoma: experience of 109 cases. *World J Surg* 38: 660-666, 2014
42. Ebihara M, Kishimoto S, Hayashi R, et al.: Window resection of the trachea and secondary reconstruction for invasion by differentiated thyroid carcinoma. *Auris Nasus Larynx* 38: 271-5, 2011
43. Moritani S.: Window Resection for Intraluminal Cricotracheal Invasion by Papillary Thyroid Carcinoma. *World J Surg* 41: 1812-1819, 2017
44. Piazza C, Del Bon F, Barbieri D, et al.: Tracheal and Crico-Tracheal Resection and Anastomosis for Malignancies Involving the Thyroid Gland and the Airway. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 125: 97-104, 2016
45. Gaisert HA, Honings J, Grillo HC, et al.: Segmental laryngotracheal and tracheal resection for invasive thyroid carcinoma. *Ann Thorac Surg* 117: 268-71, 1995
46. McConahey WM, Hay ID, Woolner LB, et al.: Papillary thyroid cancer treated at the Mayo Clinic, 1946 through 1970: Initial manifestations, pathologic findings, therapy, and outcome. *Mayo Clin Oric* 61: 978-996, 1986
47. Su SY, Milas ZL, Bhatt N, et al.: Well-differentiated thyroid cancer with aerodigestive tract invasion: Long-term control and functional outcomes. *Head Neck* 38: 72-78, 2016
48. Shadmehr MB, Farzanegan R, Zangi M, et al.: Thyroid cancers with laryngotracheal invasion. *Eur J Cardiothorac Surg* 41: 635-640, 2012
49. McCaffrey JC.: Aerodigestive tract invasion by well differentiated thyroid carcinoma: diagnosis, management, prognosis, and biology. *Laryngoscope* 116: 1-11, 2006
50. McCaffrey TV, Bergstralh EJ, Hay ID.: Locally invasive papillary thyroid carcinoma: 1940-1990. *Head & Neck* 16: 165-172, 1994
51. Giovanni A, Guelfucci B, Gras R, et al.: Partial front lateral laryngectomy with epiglottic reconstruction for management of early-stage glottic carcinoma. *Laryngoscope* 111: 663-668, 2001
52. Biller HF, Ogura JH, Prat LL.: Hemilaryngectomy for T2 glottic cancers. *Arch Otolaryngol* 93: 283-243, 1971
53. Price DL, Wong RJ, Randolph GW.: Invasive thyroid cancer: management of the trachea and esophagus. *Otolaryngol Clin North Am* 41: 1155-1168, 2008
54. Snyderman CH, D'Amico F.: Outcome of carotid artery resection for neoplastic disease: a meta-analysis. *Am J Otolaryngol* 13: 373-380, 1992



55. Ozer E, Agrawal A, Ozer HG, et al.: The impact of surgery in the management of the head and neck carcinoma involving the carotid artery. *Laryngoscope* 118: 1771-1774, 2008
56. Yu Q, Wang P, Shi H, et al.: Carotid artery and jugular vein invasion of oral-maxillofacial and neck malignant tumors: diagnostic value of computed tomography. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 96: 368-372, 2003
57. Yousem DM, Hatabu H, Hurst RW, et al.: Carotid artery invasion by head and neck masses: prediction with MR imaging. *Radiology* 195: 715-720, 1995
58. Moritani S: Appropriateness of subadventitial resection for invasion of the carotid artery by papillary thyroid carcinoma. *World J Surg* 43: 519-526, 2019
59. Eisele DW, Richmon JD.: Contemporary evaluation and management of parapharyngeal space neoplasms. *J Laryngol Otol* 127: 550-555, 2013
60. Rouviere H. *Anatomie Humaine.: Descriptive et Topographique*, 10th edn. Masson et Cie, Paris, p 506, 1967
61. McCormack KR, Sheline GE.: Retropharyngeal spread of carcinoma of the thyroid. *Cancer* 26: 1366-1369, 1970
62. Moritani S: Parapharyngeal metastasis of papillary thyroid carcinoma. *World J Surg* 40: 350-355, 2016
63. Chouke KS, Whitehead RW, Parker AE.: Is there a closed lymphatic system connecting the thyroid and thymus gland? *Surg Gynecol Obstet* 54: 865-871, 1932
64. Zhang TT, Qu N, Hu JQ, et al.: Mediastinal lymph node metastases in thyroid cancer: characteristics, predictive factors, and prognosis. *Int J Endocrinol* 1868165, 2017
65. Woo JH, Park KN, Lee JY, Lee SW.: Predictive factors of superior mediastinal nodal metastasis from papillary thyroid carcinoma—A prospective observational study. *PLoS One* 11: e0148420, 2016
66. Ito Y, Miyauchi A.: Lateral and mediastinal lymph node dissection in differentiated thyroid carcinoma: indications, benefit, and risks. *World J Surg* 31: 905-915, 2007
67. Moritani S, Takenobu M, Yasunaga, M, et al.: Surgical indications for upper mediastinal dissection by sternotomy in patients with papillary thyroid carcinoma. *Endocr J* 69(10): 1245-1251, 2022
68. 岩崎博幸, 山崎春彦, 根本大士, 他: 甲状腺縦隔転移に対する手術の適応と限界. *内分泌甲状腺外雑誌* 35: 30-35, 2018
69. Ramadan S, Ugas MA, Berwick RJ, et al.: Spinal metastasis in thyroid cancer. *Head Neck Oncol* 25: 4: 39, 2012
70. Planty-Bonjour A, Dubory A, Terrier LM, et al.: Spinal metastases from thyroid cancer: Some prognostic factors. *Eur J Surg Oncol* 48: 292-298, 2022
71. Kushchayeva YS, Kushchayev SV, Carroll NM, et al.: Spinal metastases due to thyroid carcinoma: an analysis of 202 patients. *Thyroid* 24: 1488-1500, 2014
72. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al.: Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomized trial. *Lancet* 366: 643-648, 2005
73. Nooh A, Goulding K, Isler MH, et al.: Early Improvement in Pain and Functional Outcome but Not Quality of Life After Surgery for Metastatic Long Bone Disease. *Clin orthop Relat Res* 476: 535-545, 2018
74. Rich SE, Chow R, Raman S, et al.: Update of the systematic review of palliative radiation therapy fractionation for bone metastases. *Radiother Oncol* 126: 547-557, 2018
75. Handy JR, Bremner RM, Crocenzi TS, et al.: Expert consensus document on pulmonary metastasectomy. *Ann Thorac Surg* 107: 631-649, 2019
76. Talaat OM, Ali IM, Abolyazid SM, et al.: Long-term scintigraphic and clinical follow up in patients with differentiated thyroid cancer and iodine avid bone metastases. *Nucl Med Commun* 41: 327-335, 2020
77. Qiu ZL, Song HJ, Xu YH, et al.: Efficacy and survival analysis of <sup>131</sup>I therapy for bone metastases from differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 96: 3078-3086, 2011
78. Orita Y, Sugitani I, Mastuura M, et al.: Prognostic factors and the therapeutic strategy for patients with bone metastasis from differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 147: 424-431, 2010
79. Bernier MO, Leenhardt L, Hoang C, et al.: Survival and therapeutic modalities in patients with bone metastases of differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 1568-1573, 2001
80. Jannin A, Lamartina L, Moutarde C, et al.: Bone metastases from differentiated thyroid carcinoma: heterogeneous tumor response to radioactive Iodine therapy and overall survival. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 49: 2401-2413, 2020
81. Wu D, Gomes Lima CJ, Moreau SL, et al.: Improved Survival After Multimodal Approach with <sup>131</sup>I Treatment in Patients with Bone Metastases Secondary to Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 229: 971-978, 2019
82. Mazziotti G, Formenti AM, Panarotto MB, et al.: Real-life management and outcome of thyroid carcinoma-related bone metastases: results from a nationwide multicenter experience. *Endocrine* 59: 90-101, 2018

83. Nakayama R, Horiuchi K, Susa M, et al.: Clinical outcome after bone metastasis (BM) surgery in patients with differentiated thyroid carcinoma (DTC): a retrospective study of 40 cases. *Jpn J Clin Oncol* 44: 918-925, 2014
84. Moneke I, Kaifi JT, Kloeser R, et al.: Pulmonary metastasectomy for thyroid cancer as salvage therapy for radioactive iodine-refractory metastases. *Eur J Cardiothorac Surg* 53: 625-630, 2018
85. Fragnaud H, Mattei JC, Le Nail JR, et al.: Mid and long-term overall survival after carcinologic resections of thyroid cancer bone metastases. *Front Surg* 9: 965951, 2022
86. Bernstein MB, Chang EL, Amini B, et al.: Spine Stereotactic Radiosurgery for Patients with Metastatic Thyroid Cancer: Secondary Analysis of Phase I/II Trials. *Thyroid* 26: 1269-1275, 2016
87. Jiang L, Ouyang H, Liu X, et al.: Surgical treatment of 21 patients with spinal metastases of differentiated thyroid cancer. *Chin Med J (Engl)* 127: 4092-4096, 2014
88. Demura S, Kawahara N, Murakami H, et al.: Total en bloc spondylectomy for spinal metastases in thyroid carcinoma. *J Neurosurg Spine* 14: 172-176, 2011
89. Kato S, Murakami H, Demura S, et al.: The impact of complete surgical resection of spinal metastases on the survival of patients with thyroid cancer. *Cancer Med* 5: 2343-2349, 2016
90. Yin LX, Puccinelli CL, Van Abel K, et al.: Prognostic Factors in Patients with Differentiated Thyroid Cancers Metastatic to the Cervical Spine. *Laryngoscope* 131: E1741-E1747, 2021
91. Sellin JN, Suki D, Harsh V, et al.: Factors affecting survival in 43 consecutive patients after surgery for spinal metastases from thyroid carcinoma. *J Neurosurg Spine* 23: 419-428, 2015
92. Zhang D, Gong H, Shen M, et al.: Surgical Management and Factors Affecting the Prognosis for Patients with Thyroid Cancer Spinal Metastases: A Retrospective Analysis of 52 Consecutive Patients from a Single Center. *World Neurosurg* 129: E1741-E1747, 2019
93. Farooki A, Leung V, Tala H, et al.: Skeletal-related events due to bone metastases from differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 97: 2433-2439, 2012
94. Orita Y, Sugitani I, Takao S, et al.: Prospective Evaluation of Zoledronic Acid in the Treatment of Bone Metastases from Differentiated Thyroid Carcinoma. *Ann Surg Oncol* 22: 4008-4013, 2015
95. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian S et al.: Zoledronic acid versus placebo in the treatment of skeletal metastases in patients with lung cancer and other solid tumors: a phase III, double-blind randomized trial-the Zoledronic Acid Lung Cancer and Other Solid Tumors Study Group. *J Clin Oncol* 21: 3150-3157, 2003
96. Henry DH, Costa L, Goldwasser F, et al.: Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol* 29: 1125-1132, 2011
97. Rolfo C, Raez LE, Russo A, et al.: Molecular target therapy for bone metastasis: starting a new era with denosumab, a RANKL inhibitor. *Expert Opin Biol Ther* 14: 15-26, 2014
98. Chen F, Pu F.: Safety of Denosumab Versus Zoledronic Acid in Patients with Bone Metastases: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Oncol Res Treat* 39: 453-459, 2016
99. Chen J, Zhou L, Liu X, et al.: Meta-analysis of clinical trials to assess denosumab over zoledronic acid in bone metastasis. *Int J Clin Pharm* 43: 2-10, 2021
100. Jiang L, Cui X, Ma H, et al.: Comparison of denosumab and zoledronic acid for the treatment of solid tumors and multiple myeloma with bone metastasis: a systematic review and meta-analysis based on randomized controlled trials. *J Orthop Surg Res* 16: 400, 2021
101. Gomes-Lima CJ, Wu D, Rao SN, et al.: Brain Metastases From Differentiated Thyroid Carcinoma: Prevalence, Current Therapies, and Outcomes. *J Endocr Soc* 3: 359-371, 2018
102. Saito F, Uruno T, Shibuya H, et al.: Prognosis After Brain Metastasis from Differentiated Thyroid Carcinoma. *World J Surg* 40: 574-581, 2016
103. Choi J, Kim JW, Keum YS, et al.: The Largest Known Survival Analysis of Patients With Brain Metastasis From Thyroid Cancer Based on Prognostic Groups. *PLoS One* 11: e0154739, 2016
104. Osborne JR, Kondraciuk JD, Rice SL, et al.: Thyroid Cancer Brain Metastasis: Survival and Genomic Characteristics of a Large Tertiary Care Cohort. *Clin Nucl Med* 44: 544-549, 2019
105. Hong YW, Lin JD, Yu MC, et al.: Outcomes and prognostic factors in thyroid cancer patients with cranial metastases: A retrospective cohort study of 4,683 patients. *Int J Surg* 55: 182-187, 2018
106. McWilliams RR, Giannini C, Hay ID, et al.: Management of Brain Metastases From Thyroid Carcinoma: A Study of 16 Pathologically Confirmed Cases Over 25 Years. *Cancer* 98: 356-362, 2003

107. Chiu AC, Delpassand ES, Sherman SI. : Prognosis and Treatment of Brain Metastases in Thyroid Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 82 : 3637-3642, 1997
108. Wu T, Jiao Z, Li Y, et al. : Brain Metastases From Differentiated Thyroid Carcinoma: A Retrospective Study of 22 Patients. *Front Endocrinol (Lausanne)* 12 : 730025, 2021
109. Henriques de Figueiredo B, Godbert Y, Soubeyran I, et al. : Brain metastases from thyroid carcinoma: a retrospective study of 21 patients. *Thyroid* 24 : 270-276, 2014
110. Bernad DM, Sperduto PW, Souhami L, et al. : Stereotactic radiosurgery in the management of brain metastases from primary thyroid cancers. *J Neurooncol* 98 : 249-252, 2010
111. Kim IY, Kondziolka D, Niranjan A, et al. : Gamma Knife Radiosurgery for Metastatic Brain Tumors From Thyroid Cancer. *J Neurooncol* 93 : 355-359, 2009
112. Bunevicius A, Fribance S, Pikis S, et al. : Stereotactic Radiosurgery for Differentiated Thyroid Cancer Brain Metastases : An International, Multicenter Study. *Thyroid* 31 : 1244-1252, 2021
113. Blomain E, Berta S, Hug N, et al. : Radiotherapy for Brain Metastases from Thyroid Cancer : An Institutional and National Retrospective Cohort Study. *Thyroid* 32 : 781-788, 2022
114. Dziggel L, Gebauer N, Bartscht T, et al. : Performance Status and Number of Metastatic Extra-cerebral Sites Predict Survival After Radiotherapy of Brain Metastases from Thyroid Cancer. *Anticancer Res* 38 : 2391-2394, 2018
115. Sperduto PW, Berkey B, Gaspar JE, et al. : A new prognostic index and comparison to three other indices for patients with brain metastases: an analysis of 1,960 patients in the RTOG database. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008
116. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, et al. : A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 322 : 494-500, 1990
117. Vecht CJ, Haaxma—Reiche H, Noordijk EM, et al. : Treatment of single brain metastasis : radiotherapy alone or combined with neurosurgery? *Ann Neurol* 33 : 583-590, 1993
118. Aoyama H, Shirato H, Tago M, et al. : Stereotactic radiosurgery plus whole—brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases : a randomized controlled trial. *JAMA* 295 : 2483-2491, 2006
119. Yamamoto M, Serizawa T, Shuto T, et al. : Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901) : a multi-institutional prospective observational study. *Lancet Oncol* 15 : 387-395, 2014
120. Mulvenna P, Nankivell M, Barton R, et al. : Dexamethasone and supportive care with or without whole brain radiotherapy in treating patients with non-small cell lung cancer with brain metastases unsuitable for resection or stereotactic radiotherapy (QUARTZ): results from a phase 3, non-inferiority, randomized trial. *Lancet* 388(10055) : 2004-2014, 2016
121. Meyers CA, Smith JA, Bezjak A, et al. : Neurocognitive function and progression in patients with brain metastases treated with whole—brain radiation and motexafin gadolinium : results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 22 : 157-165, 2004
122. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al. : Postoperative radiotherapy in the treatment of single brain metastases to the brain. *JAMA* 280 : 1485-1459, 1998
123. Sahgal A, Aoyama H, Kocher M, et al. : Phase 3 trials of stereotactic radiosurgery with or without whole-brain radiation therapy for 1 to 4 brain metastases : individual patient data meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 91 : 710-717, 2015
124. Brown PD, Jaeckle K, Ballman KV, et al. : Effect of Radiosurgery Alone vs Radiosurgery With Whole Brain Radiation Therapy on Cognitive Function in Patients With 1 to 3 Brain Metastases : A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 316 : 401-409, 2016