

第3章 乳頭癌

解説3-1 乳頭癌の予後因子とリスク分類について

「甲状腺腫瘍診療ガイドライン2018」では、乳頭癌を腫瘍径、リンパ節転移、原発巣および転移リンパ節からの浸潤、遠隔転移に基づき、超低リスク、低リスク、中リスク、高リスクの4つにリスク分類した[1]。その後Itoらはこのリスク分類の妥当性を調査する検証論文を出したが、それによると疾患特異的生存率、遠隔無再発生存率、局所無再発生存率とも超低/低リスク、中リスク、高リスクの順に有意に低くなっており、この分類の妥当性が証明された[2, 3]。したがって、本ガイドラインでも同じリスク分類法を踏襲する(表3-1)。

しかしこのリスク分類には、年齢という非常に強い予後因子が考慮されていない。2020年にItoらは、55歳以上および55歳未満の症例で、エンドポイントを疾患特異的生存率としたサブセット解析を行った[4]。その結果、超低/低

リスク症例の予後は年齢に関係なく極めて良好であった(20年疾患特異的生存率99.8%)。一方高リスク症例の予後は年齢によって大きく異なり、55歳以上の高リスク症例の20年疾患特異的生存率は80.6%であり、55歳未満の96.6%に比べて有意に低かった ($p<0.0001$)。中リスク症例の予後にも年齢は多少影響しており、55歳以上の症例の20年疾患特異的生存率は96.9%で、55歳未満の症例の98.7%よりも有意に低かった ($p<0.0001$)。なお、55歳未満の高リスク症例と55歳以上の中リスク症例の予後には、有意差がなかった。

表3-2に日本の4施設における、乳頭癌のリスク分類別生存率を示した。施設ごとに症例のバイアスはあると思われるが、いずれの施設においても、高齢者の高リスク症例の疾患特異的生存率および遠隔無再発生存率がとくに不良であることがわかる。中リスク症例は、年齢で予後に有意な差は出るがその差異はわずかである。また、55歳未満の高リスク症例の予後は中リスク症例のそれとほとんど変わらない。これらの結果をふまえたリスク分類と予後を表1に付記した。それぞれの症例がどの程度の予後を有するかを把握して、手術術式や補助療法の有無などを決定する必要がある。

表3-1. 乳頭癌のリスク分類と予後

本ガイドラインにおけるリスク分類	リスク分類の要件	予測される生命・再発予後
超低リスク	T1aN0M0	癌死亡率：0～2% 遠隔再発率：1～2%
低リスク	T1bN0M0	
中リスク	超低、低リスク、高リスクのいずれにも該当しない症例	癌死亡率：0～8% 遠隔再発率：2～27%
高リスク 若年者 (<55歳)	1) T > 4 cm 2) Ex2a以上 3) N1a-2またはN1b-2 (転移リンパ節の最大径が3 cmをこえる、または節外浸潤あり)	
高リスク 高齢者 (≥55歳)	4) M1 上記のうち1項目以上を満たす症例	癌死亡率：18～46% 遠隔再発率：24～48%

表3-2. 日本の4施設における乳頭癌のリスク分類別生存率

リスク分類	20年疾患特異的生存率 (%)				20年遠隔無再発生存率 (%)			
	隈病院	がん研有明病院/日本医大	伊藤病院	東京女子医科大学	隈病院	がん研有明病院/日本医大	伊藤病院	東京女子医科大学
超低/低リスク	99.8	98.8	99.3	98.4	99.4	99.1	97.8	99.1
中リスク<55歳	98.7	100	100	97.1	98.2	92.3	83.7	94.9
中リスク≥55歳	96.9	97.1	93.9	92.9	95.6	94.2	73.1	78.6
高リスク<55歳	96.6	92.1	98.2	97.3	91.8	85.4	93.4	87.8
高リスク≥55歳	80.6	54.0	82.4	60.9	76.0	55.9	66.6	51.5

コラム3-1 乳頭癌における分子予後マーカーについて

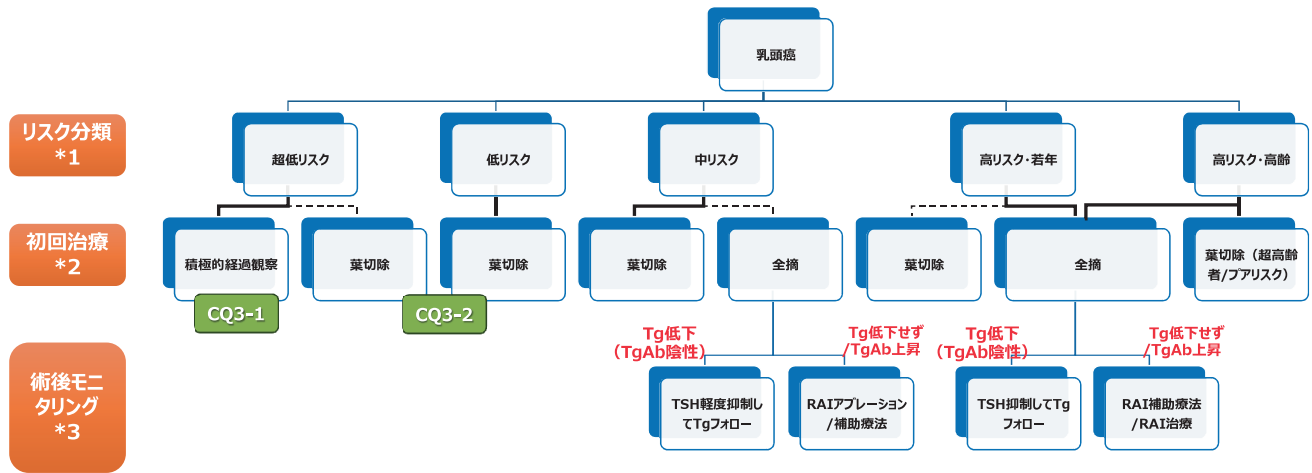
乳頭癌の分子予後マーカーとして最初に注目されたのは、*BRAF*変異である。この変異により、MAPKK経路における下流のMEKが常に活性化され細胞増殖を促進することになる。ほとんどがV600Eの点突然変異で、乳頭癌における頻度は30～80%と報告によってかなりの差はあるが、総じて高い。2000年代前半から2010年代にかけて、*BRAF*変異のある症例は予後不良であるという報告が、欧米や韓国から多く出された。しかし本邦からの報告では、*BRAF*変異は乳頭癌の予後に影響しないという結論になっている[5, 6]。この原因については病理診断の違いや人種差などが挙げられているが、少なくとも本邦において*BRAF*変異は、乳頭癌の強い予後因子とは言えない。

現時点でもっとも有用な乳頭癌の分子予後マーカーは*TERT*プロモーター変異であり、この変異によって*TERT*の転写量が増加すると考えられている。2014年にXingらは*TERT* C228Tの変異がある乳頭癌は変異のない症例に比べて高齢であり、男性が多く、浸潤性が強いことを示した[7]。また*BRAF*V600Eおよび*TERT*C228Tの両方の変異をもつ症例の再発予後は、それ以外の症例に比べて有意に不良であった[7]。本邦においても*TERT*プロモーター変異は多変量解析において、独立した再発および生命予後不良因子であるという報告が出ている[8]。また、Matsuseらは*TERT*プロモーター/*BRAF*変異とKi-67 labeling indexを組み合わせて3群に分類すれば、再発予後の予測に役立つことを示した[6]。海外からも多くの報告があり、いくつかのメタアナリシスも出ているが、いずれも*TERT*プロモーター変異は乳頭癌の強い予後因子であるという結論であった[9, 10]。さらに*TERT*プロモーター変異がRAI抵抗性の転移と関連するという報告や[11]、*TERT*プロモーター変異がなくても*TERT*を高発現する乳頭癌は再発予後が不良であるという報告もある[12]。

なお、微小癌における*TERT*プロモーター変異についてもいくつか論文が出ており、Yabutaらは経過観察中に増大したために手術を施行された10例、リンパ節転移が出現したために手術を施行された5例、進行していないが他の理由で手術となった11例の*BRAF*および*TERT*プロモーター変異を調べたところ、*BRAF*変異は64～80%に見られたものの、*TERT*変異のあった症例は1例もなかったと報告した[13]。海外からも微小癌における*TERT*プロモーター変異の頻度はわずかに3.2%および4.7%であり、予後に関係はなかったと報告されている[14, 15]。したがって、*TERT*プロモーター変異の有無は微小癌の積極的経過観察の適応決定には有用ではないと考えられる。

乳頭癌に見られる遺伝子変異としては、他に*RET/PTC*などの融合遺伝子やRAS変異などがあるが、いずれも予後との関連性については報告されていない。

アルゴリズム3-1：乳頭癌のリスク分類に基づく初期治療と術後モニタリング



*1 解説3-1参照
*2 術前評価に応じて治療的頸部郭清を追加する。予防的外側区域郭清は推奨しない（CQ3-3参照）。
*3 解説3-3、解説3-4、解説3-5参照。術後フォローアップには適宜、頸部超音波検査などの画像診断を追加する。

CQ3-1

超低リスク乳頭癌に積極的経過観察は推奨されるか？

推奨文

成人の超低リスク乳頭癌には積極的経過観察が推奨される。

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

- ✓ 腫瘍進行率
- ✓ 予後
- ✓ 有害事象
- ✓ 医療コスト
- ✓ 患者視点の健康状態

エビデンス

- 積極的経過観察を受けた成人の超低リスク乳頭癌の進行率は非常に低く、なおかつ少し進行してから手術を施行しても生命にかかわる再発は、きわめて稀である。
- 臨床癌と異なり若年者の方が進行しやすいが、それでも手術に移行した後の予後は良好である。
- 即時手術を施行した群と、積極的経過観察を行った群（経過中に進行したために手術に移行した例を含

む）との予後は変わらない。

- 即時手術による有害事象の頻度は、積極的経過観察によるものよりも有意に高い。また、即時手術と経過観察後に手術に移行した症例の有害事象の頻度は変わらない。
- 積極的経過観察の症例の方が即時手術よりも身体的QOLが良好であるという報告が多い。

文献の要約と解説

超低リスク乳頭癌に対する積極的経過観察の系統的レビューは日本甲状腺学会により行われ、position paperとして2021年に発表された[16]。また、具体的な適応と実施方法については日本内分泌外科学会よりconsensus statementsが発行されている[17]。それぞれ、日本語版も各学会ホームページ上で閲覧可能なので、参照されたい[18, 19]。

1) 積極的経過観察の成績

表3-3に主たる前向き研究の結果を示すが、総じて増大率やリンパ節転移出現率が低く[20-27]、経過観察中あるいは進行後に手術を施行した後に、癌死した症例は皆無であった。Tuttleらは1.5 cm以下の乳頭癌483例のうち1例が当初は安定していたものの、その後急速に増大し（腫瘍体積ダブリングタイム0.7年）、手術を行った結果BRAF変異陽性で好酸性かつ低分化成分を含む乳頭癌であったと報告した[23]。また、Miyachiらは経過観察をうけた3,222例中1例が患者希望で手術を受けた後に、肺転移を起こし

表3-3. 超低リスク乳頭癌に対する積極的経過観察の傾向き研究結果

甲状腺微小癌経過観察の傾向き研究							
報告者	施設, 国	症例数	経過観察期間	進行増大の定義	増大率	リンパ節転移出現率	リンパ節転移出現予測因子
Ito et al. 2023 [20]	Kuma Hospital Japan	2705例	1-15.7年 (中央値5.5年)	最大径3ミリ以上増大	5年3.0%, 10年5.5%, 15年6.2%	5年0.9%, 10年1.1%, 15年1.1%	40歳未満, TSH高値, 腫瘍径9ミリ以上
Lee et al. 2022 [21]	Multicenter study South Korea	755例	中央値41.4ヶ月	1方向3ミリ以上増大, 2方向2ミリ以上増大, 腺外浸潤, リンパ節転移が新たに出現	2年および5年進行率は5.3%, 14.2%。	0%	年齢30歳未満, 男性, 腫瘍径6ミリ以上が独立した進行因子。
Nagaoka et al. 2021[22]	Nippon Medical School Japan	571例	1-26年 (平均7.6年)	最大径3ミリ以上増大	5年4.3%, 10年9.9%, 20年25.2%	10年1.4%, 20年3.9%	40歳未満 (腫瘍増大とリンパ節転移出現を併せて評価)
Tuttle et al. 2022[23]	Sloan Kettering Memorial Cancer Center United States	483例	0.5-17年 (中央値3.7年)	腫瘍体積>72%増大 最大径>3mm増大 最大径>24%増大	腫瘍体積>72%増大59例(12%), 最大径>3mm増大472例(9%), 最大径>24%増大64例(13%)。5年腫瘍体積>72%増大率15.9%。なお, 1例が5年以上安定していたが, その後急速増大(病理は好酸性低分化乳頭癌)。	リンパ節転移出現は7例(1.4%)にみられ, 5年リンパ節転移出現率は1.5%。	記載なし
Oh et al. 2018 [24]	Multicenter study South Korea	370例	23.6-47.0ヶ月 (中央値34.1ヶ月)	1. 最大径3ミリ以上増大 2. 体積50%以上増大	1. 3年3.2%, 5年6.4%, 10年17.3%, 15年36.2%	8.60%	記載なし
Sanabria 2020 [25]	Universidad de Antioquia Colombia	1.5cm以下の低リスク乳頭癌102例	0.2-112ヶ月 (中央値13.9ヶ月)	1. 最大径3ミリ以上増大 2. 体積50%以上増大	1. 2年10.2%, 2. 2年23%	0%	記載なし
Molinaro et al. 2020[26]	Univ ersiy Hospital of Pisa Italy	1.3cm以下の低リスク乳頭癌93例	6-54ヶ月 (中央値19ヶ月)	1. 最大径3ミリ以上増大 2. 体積50%以上増大	1. 2.2%, 2. 16%	1.10%	記載なし
Rosario et al. 2019[27]	Ensino e Pesquisa da Santa Casa de Belo Horizonte, Brazil	最大径1.2cm以下の年齢20歳以上の低リスク乳頭癌70例	年2回の検診を6回受診18例, 5回以上24例, 4回以上36例, 3回以上45例, 2回以上55例, 1回以上70例	腫瘍径増大≥3mm, 腫瘍体積増大≥50%, 腺外浸潤, および新たなリンパ節転移出現	30ヶ月後に1例が進行(腺外浸潤疑い)が出現, 3例が腫瘍体積50%以上縮小。	0%	記載なし

たと報告している[28]。しかし即時手術を施行した2,424例の中にも肺に再発した症例が1例あったという。

2) 進行リスクと腫瘍増大の評価

超低リスク乳頭癌の経過観察中の進行（腫瘍増大やリンパ節転移の出現）確率は若年者ほど高いことが示されている[20-22, 24]。しかし、Miyauchiらによれば、20歳代であっても生涯における進行確率は48.6%にとどまると推計されている[29]。また、Itoらは微小癌の進行速度は増大したと判定される後の方が、判定される前よりも有意に遅くなることを示した[30]。超低リスク乳頭癌の進行速度は多くの場合、年齢、時間とともに低下することが示唆され、少し増大したからといってただちに手術に踏み切るのは早計と考えられる。一方、高齢者の超低リスク乳頭癌の進行確率は低いが、経過観察を終了してよい年齢、観察期間についてのエビデンスはなく、基本的には生涯の経過観察が求められる。

腫瘍増大の評価に関して、腫瘍体積50%増加をもって増大と判定する方が、進行症例を早期に発見できるとする報告[31]もあるが、実臨床では経過観察開始時よりも最大径が3mm以上増大した場合をもって腫瘍が増大したと判定するほうが簡便で、observer varianceも少ない[17]。

3) 即時手術と移行手術との予後

Chouらによる14の論文の系統的レビューでは、小さな低リスク乳頭癌の経過観察例と即時手術例の再発および生命予後には大きな差はなかった[32]。Fujishimaらは即時手術を受けた症例と、経過観察後に様々な理由で手術を受

けた症例の術後予後を比較した結果、両群に差はないことを報告した。また、即時手術群と経過観察中に進行して手術に移行した群との比較でも、同様の結果であった[33]。

4) 有害事象

Odaらによると、甲状腺外科の専門家が手術をしたにもかかわらず、超低リスク乳頭癌の即時手術で術中反回神経損傷が974例中2例（0.2%）に、永続性副甲状腺機能低下症が16例（1.6%）に出現した[34]。さらにSasakiらは、即時手術となった1,739例と経過観察後に手術を行った242例を比較し、手術による有害事象の頻度に差はなかったと報告している[35]。

5) 医療コストの比較

コスト比較については各国の医療システムや観察期間によるばらつきが大きいですが、日本の保険制度下で積極的経過観察と即時手術にかかるコストを比較した論文[36]によると10年間のコストは即時手術で経過観察のそれよりも、4.1倍高いと報告されている。

6) QOLに与える影響

表3-4に示すように、積極的経過観察と即時手術が患者の健康関連QOLに与える影響を比較した論文が6本出ている[37-42]。研究デザインやQOL尺度にばらつきがあるが、身体的QOLは経過観察群が優れるとの報告が多い。精神的QOLについては報告により差があるが、管理方針以外に患者の特性不安（不安を感じやすい元々の性格）や観察期間が影響している可能性がある。

表3-4. 超低リスク乳頭癌における即時手術と積極的経過観察を比較した患者報告アウトカム研究
横断研究

場所 国 年	症例数	診断から調査までの期間	QOL測定尺度	主な結果
Asan Medical Center, 韓国, 2019[37]	手術: 148 経過観察: 43	中央値 38.0ヶ月 中央値 29.6ヶ月	SF-12v2 THYCA-QOL FoP	心理的問題は経過観察群で少ない。 特性不安と観察期間は、管理方針よりも状態不安の有意な予測因子となる。 経過観察群では神経、筋、咽頭、口腔の症状および創に関する問題が少ない。 がんの進行への恐れに両群間で差はない。
東京女子医科大学, 日本, 2020[38]	手術: 30 経過観察: 20	中央値 4.25年 中央値 4.05年	STAI VAS（独自に開発した症状と不安を測定するスケール）	経過観察群で不安が強いが、不安の程度は管理方針の選択よりも個々の患者の特性不安に関連している。 不安の程度は観察期間に逆相関する。 頸部違和感、弱い声、頸部の外観についての懸念は経過観察群で良好。
隈病院, 日本, 2020[39]	手術: 49 経過観察: 298	中央値 84ヶ月 中央値 56.5ヶ月	THYCA-QOL HADS	経過観察群は声、心理的問題、瘢痕、体重増加に関する愁訴が少ない。 経過観察群では不安、抑うつが有意に少ない。

がん研病院・日本医科大学, 日本, 2023[40]	手術: 32 経過観察: 249	中央値 4.0年 中央値 7.9年	STAI SF-36v2 VAS ([23] と 同じ)	傾向スコアマッチング後, 経過観察群は特性不安, 精神的健康状態が良好。 手術群は頸部症状が強い。 経過観察群における状態不安は特性不安が軽いもの, 観察期間が長いもので有意に良好。
----------------------------	---------------------	----------------------	---------------------------------------	---

縦断研究

場所 国 年	症例数	観察期間	QOL測定尺度	主な結果
Seoul National University Hospital, Seoul National University Bundang Hospital, National Cancer Center, 韓国, 2019[41]	手術: 203 経過観察: 192	平均 7.1 ± 4.2ヶ月 平均 9.3 ± 4.8ヶ月	Thyroid-specific QOL questionnaire	経過観察群はベースラインの心理的健康に優れ, 平均観察期間8.2ヶ月での身体的および心理的健康に優れる。
Seoul National University Hospital, Seoul National University Bundang Hospital, National Cancer Center, Korea, 2021[42]	手術: 381 経過観察: 674	中央値 24.6ヶ月 中央値 24.0ヶ月	Thyroid-specific QOL questionnaire	年齢, 性別, ベースラインの腫瘍径およびQOLスコアを調整すると, 2年QOLは経過観察群, 葉切除群, 全摘群の順に良好。経過観察中に手術に方針変更した患者では, 進行のために変更した患者の方が, 進行していない患者よりQOLが良好。

SF-12v2: 12-item short-form health survey version 2.0; SF-36v2: 36-item short-form health survey version 2.0; THY-CA-QOL: thyroid cancer specific health-related quality of life questionnaire; FoP: fear of progression questionnaire; STAI: State-trait anxiety inventory; VAS: visual analog scale; HADS: hospital anxiety and depression scale

CQ3-2

病変が片側にとどまる低リスク乳頭癌に葉切除は推奨されるか？

推奨文

病変が片側にとどまる低リスク乳頭癌には葉切除を推奨する。

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

- ✓ 治療予後
- ✓ 手術合併症
- ✓ 患者視点の健康状態

エビデンス

- 低リスク乳頭癌において, 全摘か葉切除かは残存甲状腺再発を除けば再発予後を左右しない。
- 遠隔転移がなく, かつ50歳以上では明らかな甲状腺外浸潤や3 cm以上のリンパ節転移がない症例において全摘か葉切除かは, 無再発生存率や疾患特異的生存率に影響しない。

- 健康関連QOLについては, 全摘の方が愁訴が多いという報告がある一方, 術式に関係なかったという報告や葉切除の方が再発への懸念が大きいという報告もある。

文献の要約と解説

表3-5に, 低リスク (または超低リスク) 乳頭癌における甲状腺切除範囲と予後との関係についての報告を要約した。2010年の隈病院からの報告[43]によると, T1N0M0症例に対する全摘群1,037例の無再発予後は, 非全摘群1,601例よりも有意に良好ではあったが, これは非全摘群のうち17例 (1.1%) が残存甲状腺に再発を来したからで, それらを除外すれば, 両群の予後に有意差はなかった。なお, このシリーズでは遠隔再発が4例, 癌死は2例であった。

2010年, Sugitaniらは微小癌を除く癌研分類の低癌死危険度乳頭癌(解説3-2参照)498例を解析し, 非全摘群(451例)および全摘群(47例)の10年無再発生存率はそれぞれ95.7%および89.2%, 疾患特異的生存率は99.2%および100%で有意差を認めなかったと報告した[44]。さらにEbinaらは癌研低癌死危険度症例967症例の前向きコホートにおいて, 非全摘群791例の10年無再発率および疾患特異的生存率はそれぞれ99%および87%であり, 全摘群のそれら(99%および91%)と変わらないことを示した[45]。なお, 永続性副甲状腺機能低下症の頻度は全摘, 準全摘, 亜全摘の症例

表3-5. 低リスク乳頭癌における甲状腺切除範囲と予後の比較研究

報告者	対象集団 対象者数	追跡期間	術式	アウトカム	結果
Ito et al.[43]	cT1N0M0 乳 頭癌2631例	平均91ヶ月	全摘/準全摘1037例 非全摘1601例	無再発率	全摘/準全摘群の方が有意 に無再発予後良好 (p =0.0172)。ただし残存甲状 腺再発を除けば、有意差無 し。
Sugitani et al.[44]	癌研分類低癌 死危険度症例 498例	記載なし	全摘/準全摘47例 非全摘451例	無再発率および 疾患関連生存率	有意差なし
Ebina et al.[45]	癌研分類低癌 死危険度症例 967例（微小 癌を除く）	平均8.3年	全摘/準全摘176例 非全摘791例	無再発率 疾患関連生存率	有意差なし
Kim et al.[46]	cT1aN0M0 8676例	平均64.6ヶ月	全摘5387例 葉切除3289例	局所無再発率	全摘群の方が有意に無再発 予後良好 (p<0.001) だが、 残存甲状腺再発を除けば有 意差なし。
Kwon et al.[47]	cT1aN0M0 2031例	中央値8.5年	個々のリスク因子を マッチさせた全摘お よび葉切除各688例	局所無再発率	全摘群の方が無再発予後良 好 (p=0.01) だが、残存甲 状腺再発を除けば予後は両 群有意差なし (p=0.08)
Jeon et al.[48]	cT1aN0M0 255例	中央値94.8ヶ 月	葉切除127例 全摘128例	局所無再発率	無再発率は両群変わりなし (p=0.244)。交絡因子を調 節しても同様の結果 (p =0.115)

でそれぞれお9%，5%，3%と報告されている。永続性反回神経麻痺は全摘，準全摘，亜全摘，葉切除でそれぞれ3%，3%，2%，2%で全摘および非全摘群間で有意差を認めなかった。

韓国からは、超低リスク症例（T1aN0M0）において全摘/非全摘を比較した報告がある。Kimらは葉切除群3,289例と全摘群5,387例について検討し、全摘は術後の局所再発リスクを抑制するが、残存葉以外の局所再発リスクには影響を与えないと報告した[46]。Kwonらは全摘症例と葉切除症例を1対1でマッチさせた2群（葉切除，全摘群とも688例）の予後を検討したところ、全摘群の方が再発予後は良好ではあったが、葉切除群の残存甲状腺再発を除外したところ両群間の有意差は消失したと報じた[47]。手術合併症について反回神経損傷率は両群で変わらなかったが、全摘群は永続性副甲状腺機能低下症が1.7%にみられた。Jeonらは片葉切除群127例と全摘群128例に対して比較検討

したが、やはり両群の予後に有意差はなかった[48]。

Zhangらの13論文を用いたメタアナリシスでは、2 cm以下の乳頭癌においては、甲状腺全摘は全生存率改善に寄与しないと結論づけられている。再発率については、全摘の方が再発率は低いが多くは残存葉再発であった[49]。なお、現在まで多数症例に対する前向き研究は出ていない。

甲状腺切除範囲と健康関連QOLについても、いくつか報告があるが結果は様々である(表3-6)。Bongersらは切除範囲によって健康関連QOL全スコアに差異はないものの、葉切除例の方が再発に対する心配が大きいと報告している[50]。しかし、両群間に有意差はないと言う報告や[51]、全摘症例の方が健康関連QOLに対する愁訴が多かったという報告もある[52]。さらに全摘症例の方が術後1～3ヶ月後の愁訴は多いが、6ヶ月以降は両群に差はないとも報告されている[53]。いずれにせよ、葉切除が患者の健康関連QOLに与える影響は甚大とは言えず、低リスク乳頭癌

表3-6. 甲状腺切除範囲とQOLの比較

報告者	対象集団 対象者数	術式	結果
Bongers et al.[50]	ATA低リスク分化癌患者270例のQoLをEORTC QLQ-C30 version 3.0, およびEORTC QLQ-THY34 version 2.0, ASCによって評価	全摘/準全摘211例 非全摘59例	QLQ-C30における全スコアは、術式によって違いはない (p=0.450)。ASCによる評価では、片葉切除の患者の方が、再発に対する心配が大きい (p=0.021)。
Yang et al.[51]	分化癌患者のQoLをEORTC QLQ-C30, THYCA QoLによって評価。	Propensity score matchingした133症例を評価。うち54例が全摘を受けている。	全摘と葉切除群のQoLには、解析法にかかわらず有意差はなかった。
Nickel et al.[52]	独自で作成したと思われる様式 (HRQOL) を用いて全摘および葉切除症例のQoLを評価	1005例の分化癌が対象。うち乳頭癌は889症例 (88.6%)。片葉切除が214例 (21.3%), 残りは全摘。	全摘の方がHRQOLに対する訴えが多かった。さほど進行していない症例には片葉切除を採用したほうが、患者の心配や有害事象も減るかもしれない。
Chen et al. [53]	EORTC QLQ-C30, THYCA QoLを用いて低-中リスク分化癌患者のHRQOLを評価	563例の片葉切除および497例の全摘症例に対して、術前、および術後1, 3, 6, 12ヶ月後のQoLの状態を比較。	全摘症例は術後1および3ヶ月後のHRQOLの訴えは、片葉切除症例よりも強かったが、6ヶ月以降は両者で変わらなかった。
Maki et al. [54]	甲状腺癌サバイバー292例のQoLをcross-sectional studyで解析。CFS, SF-36 version 2.0を用いた。	全摘症例135例, それ以外157例	FT3が低値の症例が、より強く疲労を感じていた。

EORTC QLQ; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life core Questionnaire
ASC; Assessment of Survivor Concerns
THYCA-QoL; a disease-specific health-related quality of life questionnaire
CFS; Cancer Fatigue Scale
HRQOL; health-related quality of life

に対しては、病変が片葉に限局していれば甲状腺葉切除が勧められる。

なお、Makiらは術後のFT3が低値の症例が、より強く疲労を感じていたと報告している[54]。全摘後にTSHを抑制しなければFT3は低値となることが知られており[55]、術後管理において注意を要する。

CQ3-3

cN0またはcN1aの乳頭癌に予防的外側区域郭清は推奨されるか？

推奨文

大きな腫瘍径、甲状腺外浸潤といった予後不良因子のないcN0またはcN1a乳頭癌に対しては、予防的外側区域郭清を行わないことを推奨する。

エビデンスの確実性	B
推奨度	弱（一致率：8/9=89%）

考慮したアウトカム

- ✓ 再発率
- ✓ 手術合併症
- ✓ 患者視点の健康状態

エビデンス

- 臨床的にcN0/N1aであったとしても、外側区域を郭清すれば高率に病理学的な転移が発見される。その頻度は腫瘍径1 cm以下の微小癌でも40.5%、4.0 cmをこえる症例では86.5%に達する。
- 後ろ向き観察研究では大きな腫瘍径や腫瘍の被膜外浸潤などの高リスク因子を持たない症例において、予防的外側区域郭清は患者の予後を改善しないと報告されている。
- 予防的頸部郭清では頻度は高くないものの、様々な合併症が起こりうる。
- 外側区域郭清を施行した症例を含めたシリーズで、術後の頸部不快感などの症状は、術後すぐからのストレッチで経時的に軽減されていくという患者視点

に立った研究がある。

文献の要約と解説

乳頭癌は中央区域だけではなく、外側区域にも高頻度で転移を起こす。Mullaらによるメタアナリシスでは、予防的外側区域郭清を受けた2,048例中1,177例（57.5%）に病理学的な転移が発見され、pN1bと診断された[56]。メタアナリシスに採用されたうちの1つの研究では、外側区域への転移率は腫瘍径と相関し、1 cm以下では転移率40.5%であるのに対し、4 cmを超える症例では86.5%に達すると報告されている[57]。しかし病理学的なリンパ節転移が存在するといっても、それが将来、臨床的に再発として問題になるとは限らない。

ItoらはcN0あるいはcN1a乳頭癌で甲状腺切除、中央区域郭清、そして予防的外側区域郭清を施行した1,231例を検討し、1) 男性、2) 55歳以上、3) 腫瘍の最大径が3 cmを超える、そして4) T4a相当の甲状腺外浸潤の4因子のうち0, 1, 2, 3-4因子を有する症例の10年リンパ節無再発生存率（平均追跡期間10.9年）は、それぞれ98.4%, 95.6%, 88.5%, 64.7%であると報告した[57]。DucoudrayらはcN0乳頭癌603例全例に甲状腺全摘、中央および両側外側区域郭清を施行したが、このうち23例（4%）が経過観察中（平均4.3年）に再発を来した。pN1b症例の再発率は、pN0およびpN1a症例よりも有意に高かった[58]。SugitaniらはcN0/N1a症例に対しては中央区域の郭清のみ、そしてcN1b症例には治療的外側区域郭清を行う前向き研究を実施した[59]。前者の10年リンパ節無再発生存率は91%と良好であり、外側頸部リンパ節再発を来した症例は再手術により局所根治が得られ、平均観察期間8.1年で原病死を認めなかった。cN0/N1a症例においては、診断時遠隔転移の存在（リスク比46）と4 cm以上の原発巣（リスク比3.6）がリンパ節再発のリスク因子であった。

予防的外側区域郭清施行群と非施行群の予後を前向きに直接比較検討した論文はなく、すべて後ろ向き研究である。いずれの研究も腫瘍径が大きい、T4a相当の甲状腺外浸潤があるなどの高リスク因子がない症例においては、予防的外側区域郭清は再発予後を改善しないという結果になっている[43, 60, 61]。またItoらは自施設の治療方針が2006年に変更され、予防的外側区域郭清の頻度が大きく低下したが、リンパ節無再発生存率はむしろ改善していることを報告した[61]。著者らは推測される理由として、1) 腫瘍径が大きい、あるいは浸潤性の強い症例が以前に比べて減少していること、そして2) 以前に比べて超音波などの画像検査の制度がはるかに向上していることを挙げている。

予防的外側区域郭清では頻度が低いとはいえ、様々な有害事象が起こりうる。Itoらは再手術を要した乳び漏、穿

刺廃液を要したリンパ瘻、横隔神経損傷、顔面神経麻痺、副神経麻痺、ホルネル症候群、気胸がそれぞれ0.6%, 1.0%, 0.2%, 0.3%, 0.2%, 0.2%, 0.08%に見られたと報告している[57]。また、外側区域郭清を施行するには創の延長が必要で、患者の頸部痛や不快感は増強される。Takamuraらはそれらに対し、術後翌日からのストレッチが有用であると報告している[62]。

以上より、cN0/N1a乳頭癌においては、大きな腫瘍径や甲状腺外浸潤といった予後不良を示唆する因子のない症例に対して予防的外側区域郭清は推奨されないと結論づけられる。

解説3-2 高齢の中リスク乳頭癌に甲状腺全摘を含めた積極的な治療は推奨されるか？

「甲状腺腫瘍診療ガイドライン2018」において中リスク乳頭癌は、遠隔転移や腫瘍および転移リンパ節からの周囲臓器への浸潤がなく、腫瘍径が2.1～4 cm、または径が3 cm以下の臨床的リンパ節転移のある症例と定義される[1]。

Itoらは2020年に高リスク1,230症例、中リスク1,798症例の予後を55歳以上と55歳未満のサブセットに分けて解析した[4]。中リスク高齢者の予後は若年者に比べて不良であったが、それでも10年および20年疾患特異的生存率はそれぞれ99.1%および96.9%と高かった。なお中リスク症例のうち甲状腺全摘は976例（54.3%）に施行されていたが、30 mCi以上のRAI投与を受けたのはわずか22例（1.2%）であり、6～357ヶ月（中央値176ヶ月）の経過観察期間中に癌死した中リスク症例は、わずかに18例（1.0%）であった。

Matsuzuらは初回手術で葉切除を施行した乳頭癌1,088例を解析し、10年および20年遠隔再発率はそれぞれ1.4%および3.7%、癌死率はそれぞれ0.6%および2.2%と報告している[63]。癌死した症例はわずかに22例（2.0%）であり、それらの症例は年齢45歳以上、4 cmを超える腫瘍径、N1、T4a相当の浸潤の4つの因子のうち、少なくとも1つを持っていた。

Ebinaらは、癌研分類で低癌死危険度（50歳未満で遠隔転移のない症例および50歳以上で遠隔転移、高度の腺外浸潤[術前反回神経麻痺や気管・食道粘膜面までの浸潤]、3 cm以上のリンパ節転移のない症例＝本ガイドラインの中リスク群および高リスク群の一部を含む）に分類される最大径1 cmを超える乳頭癌967例を解析し、全摘症例（176例）と非全摘例（791例）の無再発生存率および疾患特異的生存率に有意差はなかったと報告した[45]。

McKinneyらはNational Cancer DatabaseからcT2N0M0症例を抽出し、その全生存率を解析した[64]。55歳を超えるサブセットでは全摘およびRAIを投与した群の方が、葉

切除群よりも有意に全生存率が良好であると報告しているが、エンドポイントを全生存率に置いているので、本当に術式が甲状腺癌そのものの予後に影響するかどうかは不明である。

上記をふまえての結論としては、確かに高齢者の中リスク乳頭癌の予後は若年者よりも不良であるが、それでも10

年および20年癌死亡率は0.9%および2.6%と良好である。したがって一律に甲状腺全摘や広汎なリンパ節郭清およびRAI治療といった積極的な治療を奨めるのではなく、原発巣やリンパ節転移の状況、細胞診の所見、患者の認知機能も含めた全身状態、余命などを考慮して、個別に術式や術後の補助療法（RAI投与など）を決定すべきである。

コラム3-2 乳頭癌に対する甲状腺全摘の意義

どういう乳頭癌症例に甲状腺全摘を行うのかは、実はかなり難しい命題である。甲状腺全摘が乳頭癌患者の予後を改善するかを調査した後ろ向き研究がこれまでにいくつかある。ItoらはT1N0M0乳頭癌2,638症例を解析し、非全摘症例の再発予後は全摘症例よりも不良ではあるものの、残存甲状腺への再発を除外すれば両群の予後は変わらなかったと報告した[43]。またEbinaらは、癌研分類の低癌死危険度群(解説3-2参照)において、全摘か非全摘かは無再発および疾患特異的生存率に関係しないと報告している。さらに低癌死危険度群における遠隔再発の危険因子としては、60歳以上、腫瘍径3 cm以上、2 cm以上のリンパ節転移が多変量解析で挙げられた。それをふまえてEbinaらは、こういった遠隔再発のリスク因子をもたない低リスク症例には、全摘は必須とはならないのではないかと考察している[45]。さらにSugitaniらは「甲状腺腫瘍診療ガイドライン2018」が定める高リスク症例において、propensity score matchingで背景因子をそろえても、全摘群と非全摘群の再発予後および生命予後に差はなく、多変量解析でも、甲状腺切除範囲は独立した生命予後因子とはならないと報告している[65]。また、Itoらは同じくガイドラインの高リスク症例1,230例を解析した結果、55歳以上とそれ未満では疾患特異的生存予後が大きく異なるが、いずれのサブセットにおいても甲状腺切除範囲は独立した予後因子ではなかったと報告している[4]。

海外からも全摘例と非全摘例の乳頭癌あるいは分化癌の予後を比較した論文がいくつか出ている。しかし大規模データベースから症例を抽出した研究[66-69]でも単施設での研究[70-72]でも、全摘症例が非全摘症例よりも予後がよいという結論は得られていない。

甲状腺全摘の大きなメリットとしては、血中Tgが術後の鋭敏な腫瘍マーカーとして使えることである。経時的にTg値が上昇してきた場合、RAI投与やPET-CTなどで全身検索を行い、転移再発巣を早い時期に発見することができ、RAI治療に移ることができる。すなわち甲状腺全摘は患者の予後を改善することよりも、こういった術後のマネジメントの便宜性を高める要素が強いと言える。しかしその反面、とくに高リスク症例においては両側声帯麻痺や永続性副甲状腺機能低下症などの手術合併症は増加すると言ったデメリットもある。今後、ドライバー遺伝子変異を標的とする治療がさらに進んだり、RAI治療に対する反応性が治療早期の遺伝子検査で予想できたりするようになれば、甲状腺全摘の意義はさらに変化してくると思われる。

コラム3-3 予防的中央区域郭清の省略について

「甲状腺腫瘍診療ガイドライン2018」には「甲状腺乳頭癌に対して予防的リンパ節郭清は推奨されるか？」というCQがあり、「中央区域の予防的郭清は行うことを推奨する」と記載されている[1]。その根拠としては、1) 予防的中央区域郭清が再発率を低下させるというメタアナリシスがあること、2) 中央区域が甲状腺摘出術と同一の視野にあり、郭清に長時間を要しないこと、3) 非郭清で再発すれば癒着のなかでの再手術は合併症の懸念が増すことが挙げられている。しかし実際にはこれまでにかなりの数のメタアナリシスが出ているが、予防的中央区域郭清が予後や有害事象の発生率に影響するかどうかについては、結論が分かっている[73-80]。これは取り上げる論文の多くが後ろ向き研究であり、様々なバイアスがかかっているためと考えられる。したがって外側区域に明らかに転移がある、腫瘍径が大きい、周辺臓器に浸潤を来しているなどの高リスク因子を持たない症例に対しての予防的中央区域郭清が、本当に患者の予後を改善するのかどうかについては確たる結論が出ていないと言ったべきであろう。Itoらによれば、cN0M0乳頭癌4,301例に対して甲状腺切除とともに予防的中央区域郭清をルーチンに施行したところ、5年および10年中央区域リンパ節無再発生存率はそれぞれ99.1%および98.2%と非常に良好であった[81]。しかしこれはあくまで郭清群のみの

シングルアームの結果であって、予防的中央区域郭清を勧める根拠とはならない。

2012年にCarlingらは、cN0乳頭癌に対する予防的中央区域郭清の意義を前向きランダム化試験で少なくとも80%の統計検出力を達成するには、5,840例のエントリーが必要であると計算した。従って、このテーマに対する前向きランダム化試験はそう簡単に実施できるものではないと結論づけた[82]。その後、前向きランダム化試験は5編[83-87](表3-7)、そしてこれらのメタアナリシスが2編出ている[88, 89]。症例数は60~257例と少ないが、いずれも郭清群と非郭清群間の予後に有意差は見られなかった。郭清にともなう有害事象については両群に差があるとするものと[84, 85]、差がないとするものがあるが[86, 87]、どれも結論としては、予防的中央区域郭清にoncological benefitは見られないというものであった。

表3-7. 予防的中央区域郭清の有無についての、前向きランダム化試験

報告者	対象集団 対象者数	追跡期間	術式	結果
Kim et al.[83]	低リスク微小癌 164例。	平均73.4ヶ月	全例片葉切除。82例が郭清あり、82例がなし。	郭清なしの方が手術時間短い (p<0.0001)。郭清なしの方が術後のTg値は高値 (p=0.005-0.037)。再発率に有意差なし。
Lee et al.[84]	T1-T2N0乳頭癌 257例	郭清あり55.2ヶ月、 なし49.2ヶ月 (中央値)	全例全摘。 郭清あり153例 なしが104例。	合併症については一過性の副甲状腺低下の頻度が郭清ありの方が高い (p=0.043)。その他は有意差なし。再発率に有意差なし。
Viola et al.[85]	cN0乳頭癌181例	平均59.4ヶ月	全例全摘。 郭清あり93例 なしが88例。	背景などに有意差なし。RAI ablation後のTg値は郭清あり群の方が低い (p=0.0017)。永続性副甲状腺機能低下は郭清あり群に有意に多い (p=0.02)。臨床的なアウトカムは両群で変わりなし。
Sippel et al.[86]	cN0乳頭癌60例	記載なし?	全例全摘。 郭清あり31例、 なし30例。	郭清群81%、非郭清群80%がexcellent response to therapyを達成。6週後、1年後のTg<0.2およびsTg<1.0達成率もほぼ同じ。手術の有害事象の率も変わらず。
Ahn et al.[87]	cN0乳頭癌101例 年齢20-70歳。	平均46.6ヶ月	全例全摘。 郭清あり51例、 なし50例。	画像上再発した症例は両群ともなし。手術の有害事象やアブレーションの達成率もほぼ同じ。

Carlingが試算した通り、この問題に対して高いエビデンスレベルに基づいた回答を出すのは容易ではなく、今後の課題である。しかし症例数が少ないと言うものの前向きランダム化試験で再発率に差がないこと、そして有害事象が郭清によって増加する可能性があること (少なくとも減少はしない) を鑑みれば、予防的中央区域郭清を一律に推奨するのは適切ではないと考えられる。郭清の操作によって声帯麻痺や副甲状腺機能低下症などの有害事象が増えるかどうかは、術者の技量によることも多い。したがってcN0乳頭癌に対する予防的中央区域郭清は必須ではなく、患者の背景 (年齢、体格など) や術者の技量に鑑みて個別に検討すべきである。

解説3-3 乳頭癌術後の血清Tgモニタリングについて

TgはTgAb陰性の甲状腺分化癌における、重要な腫瘍マーカーとされる。甲状腺全摘症例の場合、根治手術ができていれば理論上、Tgは測定感度以下になるはずである。しかし症例によっては反回神経入口部周囲に微小な正常甲

状腺が残存することもあり、その場合は数値として測定されることもある。局所や遠隔臓器に甲状腺癌が残存あるいは転移している場合、Tgは当然高値となる。米国甲状腺学会のガイドラインには、全摘後のTgが1 ng/mL以上 (あるいはrhTSH刺激下でTgが10 ng/mL以上) の場合、“biochemical incomplete response”と判定され、20%は画像的に明らかな再発 (structural disease) を来すと記載されて

いる[90]。

RAI治療が盛んで容易に施行できる海外からは、RAI投与前後のTgの値が予後を左右するという報告や[91]、rhTSHで刺激した状態でのTg値と予後との関係についての論文も出ているが[92-95]、RAI治療がさほど多く行われていない本邦の実臨床に役立つことは少ないと思われる。むしろ大切なのはTgを術後定期的に測定し、その経時的变化をきちんと追うことである(解説3-4参照)。Tgダブリングタイムが1年未満の症例の予後は、非常に不良である[96]。術後にTgがどんどん上昇していく場合は転移再発を疑って、RAI投与や画像検査を施行すべきである。

TgAb陽性症例の場合、Tgの腫瘍マーカーとしての価値は低くなる。そういう症例はTgだけを測定するのではなく、TgAbも一緒に測定し、モニターしていくべきである。Tsushimaらによると、全摘後のTgAb値が術前の50%未満に低下した症例のリンパ節および遠隔再発予後は、それ以外の症例に比べて有意に良好であった[97]。従って、術後にTgAbがさほど低下しない症例やいったん低下しても再度上昇してくる症例には、再発を疑ってRAI投与やPETなどの画像検査を施行するのが望ましい。

葉切除後のTg値の推移についての研究もある。Chouらのシステマティックレビューでは4つの研究を挙げているが、いずれも陽性適中率や感度が低値で陰性適中率や特異度が高い、再発した症例としていない症例のTg値に有意差はないなど、再発の有無を正確に判定できないとしている[98]。しかしXuらは、葉切除後初回のTg測定値(術後6~12ヶ月)が5.3 ng/mL以上の症例や直近のTgが11.0 ng/mL以上の症例は、再発を来しやすいことを示した[99]。葉切除の場合は甲状腺がかなりの量残存しており、Tgの腫瘍マーカーとしての価値は全摘に比べてかなり低いが、それでも経時的に上昇を来せば再発を疑う必要がある。したがって葉切除術後の症例も、経時的なTgおよびTgAbの測定は必要である。

解説3-4 再発乳頭癌のダイナミックマーカー(動的予後因子)による評価について

乳頭癌においては年齢、腫瘍径、N因子、M因子、腫瘍の浸潤度など手術前および手術中に評価すべき重要な予後因子がいくつかある。今回のガイドラインでも、それらを組み合わせてリスク分類を行っている。しかし手術を施行したあとの評価については、腫瘍マーカーや再発腫瘍の状況など、刻一刻と変化していく因子(ダイナミックマーカー)を評価していかななくてはならない。

再発乳頭癌に対するダイナミックマーカーについてはいくつか報告があり、ここでは代表的なものを3つあげる。なお、これらは乳頭癌だけではなく濾胞癌にも応用できる。

1) TgAb陰性症例における、Tgダブリングタイム(Tg-DT)とダブリングレート(Tg-DR)

2011年、MiyauchiらはTgAb陰性かつ甲状腺全摘後の症例においてTgが倍増するのに要する時間を計算し、Tg-DTという概念を確立した[96]。その結果、Tg-DTが1年未満の症例の10年疾患特異的生存率がわずか50%である反面、1~3年の症例では95%と良好であった。さらに様々な静的予後因子とともに多変量解析を行った結果、Tg-DT<1年は独立した癌死予測因子であった。しかしTgは上昇するだけではなく下降する症例もあるので、これらの症例を一緒に解析しようとする数値に連続性がなくなってしまう。そこでBarbetらの手法に則り[100]、その逆数をとって評価すれば、Tgが上昇する症例と下降する症例を一緒に評価することが可能となる。Miyauchiらは、これをTg-DRと命名した(単位は/年となる)。2021年、Itoらは遠隔転移を来した分化癌321例(乳頭癌253例、濾胞癌60例、低分化癌8例)のうち、TgAb陰性症例265例においてTg-DR>1/年である症例の生命予後は≤1/年の症例に比べて有意に不良であり、かつ多変量解析で独立した生命予後因子であると発表した[101]。

なお、DTの計算方法は煩雑であるが、隈病院のHPから計算ソフトをダウンロードでき、数値を代入するだけで簡単に計算ができる(<https://www.kuma-h.or.jp/kumape-dia/kuma-medical/detail/?id=59>)。

2) 腫瘍体積ダブリングタイム(TV-DT)とダブリングレート(TV-DR)

転移・再発腫瘍の成長の早さが、予後を左右するのではないかという仮説のもとに確立された概念である。とくに肺転移はCTの画像から少なくとも2方向を測定することが容易であり、上述のソフトに代入すればTV-DTが簡単に計算できるが、上記と同じ理由でTV-DRとして評価するのが妥当と考えられる。ただ、骨転移などの場合は正確に計測できない場合もあり、評価が不可能な場合もある。TV-DRが測定可能であった分化癌292例において、TV-DR<1/年の症例は単変量解析でも多変量解析でも生命予後が不良であった[101]。

3) 好中球/リンパ球比(NLR)

NLRは過去に様々な臓器の癌において、強い予後因子であると発表されている。そのメカニズムは不明確ではあるが、全身の炎症が癌の進行に関係があるのではないかと推察されている。過去にNLRと甲状腺癌の予後との関係を検討した論文はいくつかあるが、いずれも臨床的に役立つ所見は示せていなかった。しかし遠隔転移や再発を来した分化癌を対象を絞れば、転移発見時点でNLR>3の症例の生命予後はNLR≤3の症例よりも有意に不良であること

がわかった[3]。これは分子標的薬導入の目安にも使える[102, 103]。

これだけだとNLRは静的なマーカーとなるが、NLRを経時的に追っていき、3を超えた時点からの生命予後を見れば、5年および10年生存率がそれぞれ50.4%および23.9%と非常に低いことがわかった[3]。NLRは病状進行とともに上昇していくことが多く、分子標的薬の効果を判定する一つの基準ともなりうる。

解説3-5 乳頭癌術後のTSHコントロールについて

これまでに乳頭癌（あるいは分化癌）の術後TSH値と予後の関係を調べた論文が、いくつか発表されている。現時点で唯一のランダム化比較研究は本邦からのもので、Sugitaniらは乳頭癌433例をTSH抑制群（ $<0.01 \mu\text{IU/mL}$ ）と対照群（正常範囲内）に割り付け、平均6.9年追跡した[104]。その結果、両群間の5年無再発生存率および疾患特異的生存率に有意な差は見られなかった。この報告では高リスク群（AMES分類）は50例（11.5%）で、全摘を施行した症例も66例（15%）にとどまっている。

Hovensらは甲状腺全摘後に2,800MBq以上のRAIを投与された366例の分化癌症例に対して前向き観察研究を行った結果（追跡期間中央値8.9年）、TSHの中央値が $2 \mu\text{IU/mL}$ 以上の症例は、再発予後および生命予後が不良であることを示した[105]。Carhillらは分化癌4,941例（85%が全摘/準全摘、71%がRAI投与を受けている）を検討し、あらゆる病期でTSHスコアが3.0~4.0（normal or elevated）の症例はそれ以外の症例に比べて予後不良であると報告した。しかしTSHスコアが2.0~2.9（subnormal）の症例と1.0~1.9（undetectable）の症例の予後には、有意差を認めなかった[106]。一方Wangらは米国甲状腺学会のlowおよびintermediate riskの分化癌全摘症例771例にお

いて、TSHを $0.4 \mu\text{IU/mL}$ に抑制した症例とそれ以外の症例の間で予後に差はなかったと報告している[107]。2019年に葉切除を施行された乳頭癌1,528例に対する後ろ向き研究（平均観察期間5.6年）が発表され、それによると術後のTSH値は再発予後に影響を与えなかった[108]。2021年にもTSH値はBRAF変異やリンパ節転移とともに、乳頭癌の再発予測因子であるという後ろ向き研究が一報出ているが、術式は雑多である[109]。

TSH抑制の有害事象としては、骨粗鬆症や心血管系の疾患が挙げられる。過去の報告の結果にはばらつきがあるが[110]、最近これらの関連性を認める論文が複数出ている[104, 107, 111-113]。その一方で、甲状腺全摘後にTSHを軽度抑制した症例のFT3値は正常範囲内になるが、TSHが正常値の場合はFT3値が有意に低くなり、機能低下症と同じ状態になるという報告がある[55]。

以上のことから術後のTSH値については、以下のようにまとめられる。

- 1) 葉切除例に対してのTSH抑制は臨床的意義に乏しく、行うべきではない。
- 2) 低リスク症例で全摘を行った場合、TSH抑制は予後改善には貢献しない。しかしFT3値を正常範囲に保つために、TSHを正常下限かごく軽度抑制する意義はあると考えられる。
- 3) 高リスク症例の全摘後は、転移・再発を抑制するためにTSHを抑制することが勧められる。しかしTSH値を感度以下に抑制するのは予後を改善しないばかりか、有害事象を誘発することになるので行うべきではない。
- 4) 中リスク症例の全摘後のTSH抑制の程度については術中所見や病理所見、患者の年齢や全身状態に鑑みて個別に決定する必要がある。

コラム3-4 乳頭癌亜型について

乳頭癌の名称は乳頭状構造からなる甲状腺癌に由来しており、通常型の乳頭癌には乳頭状構造がみられる。しかし甲状腺癌取り扱い規約、WHO分類では腫瘍細胞の特徴的な核所見（核溝、核内細胞質封入体、すりガラス状核）が乳頭癌の定義となっており、乳頭状構造は診断基準に含まれていない[114, 115]。様々な細胞形態、組織構築を呈する甲状腺腫瘍がこの特徴的な核所見を有するため、多くの亜型（subtype）が乳頭癌として定義されている。規約第9版では通常型に加えて9の亜型（表3-8）を定めている。

濾胞型は乳頭癌亜型の中では最も頻度が高い。乳頭状構造を欠き、濾胞状構造のみからなる。濾胞型は被膜を伴わず浸潤性に増殖する腫瘍と被膜を伴う腫瘍（被包性濾胞型）

表3-8. 甲状腺癌取り扱い規約第9版による乳頭癌亜型

1) 濾胞型
2) 大濾胞型
3) 好酸性細胞型
4) びまん性硬化型
5) 高細胞型
6) 円柱細胞型
7) 充実型
8) ホブネイル型
9) その他

に大別される。当初は通常型と変わらない臨床病理学的特徴を持つとされたが[116]、浸潤を伴わない被包性濾胞型については転移、再発、死亡がないことが報告された[117, 118]。2012年、Kakudoらは被包性濾胞型を癌の名称で呼ぶことは誤りであると主張し[119]、2016年Nikiforovらは浸潤を伴わない被包性濾胞型をNIFTPに名称変更することを提案した[120]。濾胞型は*BRAF*変異よりも*RAS*変異の頻度が高い[120]。

びまん性硬化型は乳頭癌の1～2%を占める希な亜型である[121]。甲状腺内の拡張したリンパ洞に砂粒体、扁平上皮化生を伴う腫瘍細胞がみられる。穿刺吸引細胞診では十分量の腫瘍細胞が採取されにくく、化生によって乳頭癌の核所見が乏しくなるため、穿刺吸引細胞診による判定がしばしば難しい。びまん性硬化型は*BRAF*変異よりも*RET*遺伝子再構成の頻度が高い[122]。

高細胞型の高細胞とは腫瘍細胞の高さが幅の3倍以上であることを指す。通常型よりも再発率、死亡率が高く[123]、*BRAF*、*TERT*プロモーターの両変異をもつ頻度は通常型よりも高い[7]。

充実型は腫瘍細胞が充実性に増殖する。Sakamotoらがはじめて提唱した低分化癌のなかの低分化型乳頭癌が現在の充実型に相当している[124]。無病生存期間は通常型に比べて短い[125]。

篩型は甲状腺癌取り扱い規約第9版から乳頭癌の亜型ではなく篩状モルラ癌として独立した組織型に分類された。従来核所見によって乳頭癌の亜型に含められてきたが、遺伝子背景、臨床病理学的特徴から乳頭癌とは分けられた。

【文 献】

1. 日本内分泌外科学会・日本甲状腺外科学会編 甲状腺腫瘍診療ガイドライン2018 日本内分泌・甲状腺外科学会雑誌 2018; 35: Supplement 3.
2. Ito Y, Miyauchi A, Oda H, et al.: Appropriateness of the revised Japanese guidelines' risk classification for the prognosis of papillary thyroid carcinoma: a retrospective analysis of 5,845 papillary thyroid carcinoma patients. *Endocr J* 66: 127-134, 2019.
3. Yamazaki H, Masudo K, Rino Y. Migration of Risk Classification Between the JAES Versus ATA guidelines for Papillary Thyroid Carcinoma. *World J Surg* 2023 doi: org/10.1007/s00268-023-06976-9
4. Ito Y, Miyauchi A, Yamamoto M, et al.: Subset analysis of the Japanese risk classification guidelines for papillary thyroid carcinoma. *Endocr J* 67: 275-282, 2020
5. Ito Y, Yoshida H, Maruo R, et al.: *BRAF* mutation in papillary thyroid carcinoma in a Japanese population: Its lack of correlation with high-risk clinicopathological features and disease-free survival of patients. *Endocr J* 56: 89-97, 2009
6. Matsuse M, Yabuta T, Saenko V, et al.: *TERT* promoter mutations and Ki-67 labeling index as a prognostic marker of papillary thyroid carcinomas: combination of two independent factors. *Sci Rep* 7: 41752, 2017
7. Xing M, Liu R, Liu X et al.: *BRAF* V600E and *TERT* promoter mutations cooperatively identify the most aggressive papillary thyroid cancer with highest recurrence. *J Clin Oncol* 32: 2718-2716, 2014
8. Ebina A, Togashi Y, Baba S, et al.: *TERT* promoter mutation and extent of thyroidectomy in patients with 1-4 cm intrathyroidal papillary carcinoma. *Cancers* 12: 2115, 2020
9. Vuong HG, Altibi AMA, Duong UNP et al.: Prognostic implication of *BRAF* and *TERT* promoter mutation combination in papillary thyroid carcinoma – A meta-analysis *Clin Endocrinol* 87: 411-417, 2017
10. Yin D-T, Yu K, Lu R-Q, et al.: Clinicopathological significance of *TERT* promoter mutation in papillary thyroid carcinomas: a systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol* 85: 299-305, 2015
11. Meng Z, Matsue M, Saenko V, et al.: *TERT* promoter mutation in primary papillary thyroid carcinoma lesions predicts lower ¹³¹I uptake in metastasis. *IUBMB Life* 71: 1030-1040, 2019
12. Tanaka A, Matsuse M, Saenko et al.: *TERT* mRNA expression as a novel prognostic marker in papillary thyroid carcinoma. *Thyroid* 8: 1105-1104, 2019
13. Yabuta T, Matsuse M, Hirokawa M, et al.: *TERT* promoter mutations were not found in papillary thyroid microcarcinomas that showed disease progression on active surveillance. *Thyroid* 27: 1206-1207, 2017
14. Lee J, Ha EJ, Roh J, et al.: Presence of *TERT* ± *BRAF* V600E mutation is not a risk factor for the clinical management of patients with papillary thyroid microcarcinoma. *Surgery* 170: 743-747, 2021
15. De Biase D, Gandolfi G, Ragazzi M, et al.: *TERT* promoter mutations in papillary thyroid microcarcinomas. *Thyroid* 25: 1013-1019, 2015
16. Horiguchi K, Yoshida Y, Iwaku K, et al. Position paper from the Japan Thyroid Association task force on the management of low-risk papillary thyroid microcarcinoma (T1aN0M0) in adults. *Endocr J* 68: 763-780, 2021.

17. Sugitani I, Ito Y, Takeuchi D, et al. Indications and strategy for active surveillance of adult low-risk papillary thyroid microcarcinoma: consensus statements from the Japan Association of Endocrine Surgery task force on management for papillary thyroid microcarcinoma. *Thyroid* 31: 183-192, 2021.
18. 日本甲状腺学会 臨床重要課題 成人の低リスク甲状腺微小乳頭癌 (cT1aN0M0) の取扱いについてのポジション・ペーパー (一般医家に向けて) 2021/5/14 https://www.japantthyroid.jp/doctor/img/p_20210514.pdf
19. 成人の甲状腺低リスク微小乳頭癌 cT1aN0M0に対する積極的経過観察の適応と方法: 日本内分泌外科学会 甲状腺微小癌取扱い委員会による提言 2020/12/20 <http://jaes.umin.jp/pdf/news2020033101.pdf>
20. Ito Y, Miyauchi A, Fujishima M, et al.: Thyroid-stimulating hormone, age, and tumor size are risk factors for progression during active surveillance of low-risk papillary thyroid microcarcinoma in adults. *World J Surg* 47: 392-401, 2023
21. Lee EK, Moon JH, Hwangbo Y, et al.: Progression of low-risk papillary thyroid microcarcinoma during active surveillance: Interim analysis of a multicenter prospective cohort study of active surveillance on papillary thyroid microcarcinoma in Korea. *Thyroid* 32: 1328-1336, 2022
22. Nagaoka R, Ebina A, Toda K, et al.: Multifocality and progression of papillary thyroid microcarcinoma during active surveillance. *World J Surg* 45: 2768-2776, 2021
23. Tuttle RM, Fagin J, Minkowitz, et al.: Active surveillance of papillary thyroid cancer: frequency and time course of the six most common tumor volume kinetic patterns. *Thyroid* 32: 1337-1345, 2022
24. Oh H-S, Ha J, Kim HI, et al.: Active surveillance of low-risk papillary thyroid microcarcinoma: A multi-center cohort study in Korea. *Thyroid* 12: 1587-159, 2018.
25. Sanabria A. Experience with active surveillance of thyroid low-risk carcinoma in a developing country. *Thyroid* 7: 985-991, 2020
26. Molinaro E, Campopiano MC, Pieruzzi L, et al.: Active surveillance in papillary thyroid microcarcinomas is feasible and safe: experience at a single Italian center. *J Elin Endocrinol Metab* 105: e172-e180, 2020
27. Rosario PW, Mourao GF, Calsolari MR. Active surveillance in adults with low-risk papillary thyroid microcarcinomas: A prospective study. *Horm Metab Res* 51: 703-708, 2019
28. Miyauchi A, Ito Y, Fujishima M, et al.: Long-term outcomes of active surveillance and immediate surgery for adult patients with low-risk papillary thyroid microcarcinoma: 30-year experience. *Thyroid* 33: 817-825, 2023
29. Miyauchi A, Kudo T, Ito Y, et al.: Estimation of the lifetime probability of disease progression of papillary microcarcinoma of the thyroid during active surveillance. *Surgery* 163: 48-52, 2018
30. Ito Y, Miyauchi A, Kudo T, et al.: Kinetic analysis of growth activity in enlarging papillary thyroid microcarcinomas. *Thyroid* 29: 1765-1773, 2019
31. Tuttle RM, Fagin JA, Minkowitz G, et al.: Natural history and tumor volume kinetics of papillary thyroid cancers during active surveillance. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 143: 1015-1020, 2017
32. Chou R, Dana T, Haymart M, et al.: Active surveillance versus thyroid surgery for differentiated thyroid cancer: A systematic review. *Thyroid* 32: 351-357, 2022
33. Fujishima M, Miyauchi A, Ito Y, et al.: Active surveillance is an excellent management technique for identifying patients with progressive low-risk papillary thyroid microcarcinoma requiring surgical treatment. *Endocr J* 70: 411-418, 2023
34. Oda H, Miyauchi A, Ito Y, et al.: Incidences of unfavorable events in the management of low-risk papillary microcarcinoma of the thyroid by active surveillance versus immediate surgery. *Thyroid* 26: 150-155, 2016
35. Sasaki T, Miyauchi A, Fujishima M, et al.: Comparison of postoperative unfavorable events in patients with low-risk papillary thyroid carcinoma: immediate surgery versus conversion surgery following active surveillance. *Thyroid* 33: 186-191, 2023
36. Oda H, Miyauchi A, Ito Y, et al.: Comparison of the costs of active surveillance and immediate surgery in the management of low-risk papillary microcarcinoma of the thyroid. *Endocr J* 64: 59-64, 2017
37. Jeon MJ, Lee YM, Sung TY, et al.: Quality of life in patients with papillary thyroid microcarcinoma managed by active surveillance or lobectomy: a cross-sectional study. *Thyroid* 29: 956-962, 2019
38. Yoshida Y, Horiuchi K, Okamoto T. Patients' view on the management of papillary thyroid microcarcinoma: active surveillance or surgery. *Thyroid* 30: 681-687, 2020
39. Nakamura T, Miyauchi A, Ito Y, et al.: Quality of life in patients with low-risk papillary thyroid microcarcinoma: active surveillance versus immediate surgery. *Endocr Pract* 26: 1451-1457, 2020
40. Kazusaka H, Sugitani I, Toda K, et al.: Patient-Reported Outcomes in Patients with Low-Risk Papillary Thyroid Carcinoma: Cross-Sectional Study to Compare Active Surveillance and Immediate Surgery. *World J Surg* 47: 1190-1198, 2023

41. Kong SH, Ryu J, Kim MJ, et al.: Longitudinal assessment of quality of life according to treatment options in low-risk papillary thyroid microcarcinoma patients: active surveillance or immediate surgery (interim analysis of MAe-STro). *Thyroid* 29: 1089-1096, 2019
42. Moon JH, Ryu CH, Cho SW, et al.: Effect of initial treatment choice on 2-year quality of life in patients with low-risk papillary thyroid microcarcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 106: 724-735, 2021
43. Ito Y, Masuoka H, Fukushima M, et al.: Excellent prognosis of patients with solitary T1N0M0 papillary thyroid carcinoma who underwent thyroidectomy and elective lymph node dissection without radioiodine therapy. *World J Surg* 34: 1285-1290, 2010
44. Sugitani I, Fujimoto Y. Management of low-risk papillary thyroid carcinoma: Unique conventional policy in Japan and our effort to improve the level of evidence. *Surg Today* 40: 199-215, 2010
45. Ebina A, Sugitani I, Fujimoto Y, et al.: Risk-adapted management of papillary thyroid carcinoma according to our own risk group classification system: Is thyroid lobectomy the treatment of choice for low-risk patients? *Surgery* 156: 1579-1589, 2014
46. Kim SS, Park I, Woo J-W, et al.: Total thyroidectomy versus lobectomy in conventional papillary thyroid microcarcinoma: Analysis of 8,676 patients at a single institution. *Surgery* 161: 485-492, 2017
47. Kwon H, Jeon MJ, Kim WG, et al.: A comparison of lobectomy and total thyroidectomy in patients with papillary thyroid microcarcinoma; a retrospective individual risk factor-matched cohort. *Eur J Endocrinol* 176: 371-378, 2017
48. Jeon YW, Gwak HG, Lim ST, et al.: Long-term prognosis of unilateral and multifocal papillary thyroid microcarcinoma after unilateral lobectomy versus total thyroidectomy. *Ann Surg Oncol* 26: 2952-2958, 2019.
49. Zhang C, Li Y, Li J, et al.: Total thyroidectomy versus lobectomy for papillary thyroid cancer; A systematic review and meta-analysis. *Medicine* 99: 5, 2020
50. Bongers PJ, Greenberg CA, Hsiao R, et al.: Differences in long-term quality of life between hemithyroidectomy and total thyroidectomy in patients treated for low-risk differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 167: 94-101, 2020
51. Yang X, Yang Q, Tang Y, et al.: Impact of the extent of thyroidectomy on quality of life in differentiated thyroid cancer survivors: A propensity score matched analysis. *Cancer Manag Res* 7; 13: 6953-6967, 2021.
52. Nickel B, Tan T, Cvejic E, et al.: Health-related quality of life after diagnosis and treatment of differentiated thyroid cancer and association with type of surgical treatment. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 145: 231-238, 2019.
53. Chen W, Li J, Peng S, et al.: Association of total thyroidectomy or thyroid lobectomy with the quality of life in patients with differentiated thyroid cancer with low to intermediate risk of recurrence. *JAMA Surg* 157: 200-209, 2022.
54. Maki Y, Horiuchi K, Okamoto T. Fatigue and quality of life among thyroid cancer survivors without persistent or recurrent disease. *Endocr Connect* 11: e210506, 2022
55. Ito M, Miyauchi A, Morita S, et al.: TSH-suppressive doses of levothyroxine are required to achieve preoperative native serum triiodothyronine levels in patients who have undergone total thyroidectomy *Eur J Endocrinol* 167: 373-378, 2012.
56. Mulla MG, Knoefe WT, Gilbert J. Lateral cervical lymph node metastases in papillary thyroid cancer: a systematic review of imaging-guided prophylactic removal of the lateral compartment. *Clin Endocrinol* 77: 126-131, 2012
57. Ito Y, Higashiyama T, Takamura Y, et al.: Risk factors for recurrence to the lymph node in papillary thyroid patients without preoperatively detectable lateral node metastasis: validity of prophylactic modified radical neck dissection. *World J Surg* 31: 2085-2091, 2007
58. Ducoudray R, Tresallet C, Godiris-petit G, et al.: Prophylactic lymph node dissection in papillary thyroid carcinoma: Is there a place for lateral neck dissection? *World J Surg* 37: 1584-1591, 2013.
59. Sugitani I, Fujimoto Y, Yamada K, et al.: Prospective outcomes of selective lymph node dissection for papillary thyroid carcinoma based on preoperative ultrasonography. *World J Surg* 32: 2494-2502, 2008
60. Ito Y, Tsushima Y, Masuoka H, et al.: Significance of prophylactic modified radical neck dissection for patients with low-risk papillary thyroid carcinoma measuring 1.1-3.0 cm: First report of a trial at Kuma Hospital. *Surg Today* 41: 1486-1491, 2011
61. Ito Y, Miyauchi A, Kudo T, et al.: The effectiveness of prophylactic modified neck dissection for reducing the development of lymph node recurrence of papillary thyroid carcinoma. *World J Surg* 41: 2283-2289, 2017
62. Takamura Y, Miyauchi A, Tomoda C, et al.: Exercises to reduce symptoms of postoperative neck discomfort after surgery: Prospective randomized study. *World J Surg* 29: 775-779, 2005
63. Matsuzaki K, Sugino K, Masudo K, et al. Thyroid lobectomy for papillary thyroid cancer: Long-term follow-up study of 1,088 cases. *Thyroid* 2014; 38: 68-79.
64. MacKinney EC, Kuchta KM, Winchester DJ, et al. Overall survival is improved with total thyroidectomy and radiation for male patients and patients older than 55 with T2N0M0 Stage 1 classic papillary thyroid cancer. *Surgery* 2022; 171: 197-202.

65. Sugitani I, Kazusaka H, Ebina A, et al.: Long-term outcomes after lobectomy for patients with high-risk papillary thyroid carcinoma. *World J Surg* 47: 382-391, 2023
66. Haigh PI, Urbach DR, Rotstein LE. Extent of thyroidectomy is not a major determinant of survival in low- or high-risk papillary thyroid cancer. *Ann Surg Oncol* 12: 81-89, 2004
67. Adam MA, Pura J, Goffredo P, et al. Impact of extent of surgery on survival for papillary thyroid cancer patients younger than 45 years. *J Clin Endocrinol Metab* 260: 601-605, 2014
68. Liu J, Zhang Z, Huang H, et al.: Total thyroidectomy versus lobectomy for intermediate-risk papillary thyroid carcinoma: A single-institution matched-pair analysis. *Oral Oncol* 90: 17-22, 2019
69. Barney BM, Hitchcock YJ, Sharma P, et al.: Overall and cause-specific survival for patients undergoing lobectomy, near-total or total thyroidectomy for differentiated thyroid cancer. *Head & Neck* 33: 645-649, 2011.
70. Wanebo H, Coburn M, Teates D, et al.: Total thyroidectomy does not enhance disease control or survival even in high-risk patients with differentiated thyroid cancer. *Ann Surg* 1998; 227: 912-921, 1998.
71. Choi JB, Lee SG, Kim MJ, et al.: Oncologic outcomes in patients with 1-cm to 4-cm differentiated thyroid carcinoma according to extent of thyroidectomy. *Head & Neck* 41: 56-63, 2019
72. Xu S, Huang X, Wang S, et al.: Long-term outcomes of lobectomy for papillary thyroid carcinoma with high-risk features. *Br J Surg* 108: 395-402, 2021
73. Qu N, Zhang L, Ji Q-H, et al.: Risk factors for central compartment lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: A meta-analysis. *World J Surg* 39: 2459-2470, 2015
74. Hughes DT, Rosen JE, Evans DB, et al.: Prophylactic central compartment neck dissection in papillary thyroid cancer and effect on locoregional recurrence. *Ann Surg Oncol* 25: 2526-2534, 2018
75. Lang B H-H, Ng S-H, Lau LLH, et al.: A systematic review and meta-analysis of prophylactic central neck dissection on short-term locoregional recurrence in papillary thyroid carcinoma after total thyroidectomy. *Thyroid* 23: 1087-1098, 2013
76. Chen L, Wu Y-H, Lee C-H, et al.: Prophylactic central neck dissection for papillary thyroid carcinoma with clinically uninvolved central neck lymph nodes: A systematic review and meta-analysis. *World J Surg* 42: 2846-2857, 2018
77. Liu H, Li Y, Mao Y. Local lymph node recurrence after central neck dissection in papillary thyroid cancers: A meta analysis. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck* 136: 481-487, 2019.
78. Qu H, Sun G-R, Liu Y, et al.: Clinical risk factors for central lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol* 83: 124-132, 2015
79. Zhao et al. Evaluating the effectiveness of prophylactic central neck dissection with total thyroidectomy for cN0 papillary thyroid carcinoma: An updated meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2017; 43: 1989-2000.
80. Zhao W, You L, Hou X, et al.: The effect of prophylactic central neck dissection on locoregional recurrence in papillary thyroid carcinoma after total thyroidectomy: A systematic review and meta-analysis: pCND for the locoregional recurrence of papillary thyroid cancer. *Ann Surg Oncol* 24: 2189-2198, 2017
81. Ito Y, Miyauchi A, Masuoka H, et al.: Excellent prognosis of central lymph node recurrence-free survival for cN0M0 papillary thyroid carcinoma patients who underwent routine prophylactic central node dissection. *World J Surg* 42: 2462-2468, 2018
82. Carling T, Carty SE, Ciarleglio MM, et al.: American Thyroid Association design and feasibility of a prospective randomized controlled trial of prophylactic central lymph node dissection for papillary thyroid carcinoma. *Thyroid* 22: 237-244, 2012
83. Kim BY, Choi N, Kim SW, et al.: Randomized trial of prophylactic ipsilateral central node dissection in patients with clinically node negative papillary thyroid microcarcinoma. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol* <https://doi.org/10.1007/s00405-019-05702-3>, 2019
84. Lee DY, Oh KH, Cho I-G, et al.: The benefits and risks of prophylactic central neck dissection for papillary thyroid carcinoma: Prospective cohort study. *Int J Endocrinol* 2015; 2015: 571480
85. Viola D, Materazzi G, Valerio L, et al.: Prophylactic central compartment lymph node dissection in papillary thyroid carcinoma: Clinical implications derived from the first prospective randomized controlled single institution study. *J Clin Endocrinol Metab* 100: 1316-1324, 2015.
86. Sippel RS, Robbins SE, Poehls J, et al.: A randomized controlled clinical trial: No clear benefit to prophylactic central neck dissection in patients with clinically node negative papillary thyroid cancer. *Ann Surg* 273: 496-513, 2020.

87. Ahn J-H, Kwak JH, Yoon SG, et al.: A prospective randomized controlled trial to assess the efficacy and safety of prophylactic central compartment lymph node dissection in papillary thyroid carcinoma. *Surgery* 171: 182-189, 2022.
88. Sanabria A, Betancourt-Aguero C, Sanchez-Delgado JGS, et al.: Prophylactic central neck lymph node dissection in low-risk thyroid carcinoma patients does not decrease the incidence of locoregional recurrence; A meta-analysis of randomized trials. *Ann Surg* 276: 66-73, 2022
89. Alsubaie KM, Alsubaie HM, Alzabrani FR, et al.: Prophylactic central neck dissection for clinically node-negative papillary thyroid carcinoma. *The Laryngoscope* 132: 1320-1328, 2022
90. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al.: 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 26: 1-133, 2016
91. Toubeau M, Touzery C, Arvenx P, et al.: Predictive value for disease progression of serum thyroglobulin levels measured in the postoperative period and after 131I ablation therapy patients with differentiated cancer. *J Nucl Med* 45: 988-994, 2004
92. Jeon S, Kwon SY, Ryu YJ, et al.: Combined role of lymph node ratio and serum thyroglobulin levels in predicting prognosis of papillary thyroid carcinoma. *Nucl Med Commun* 47: 733-739, 2020
93. Haddady S, Pinjic E, Lee SL. Prognostic value of serum thyroglobulin measured at 48 hours versus 72 hours after second dose of recombinant human thyrotropin in surveillance of well-differentiated thyroid cancer. *Endocr Pract* 27: 216-222, 2021
94. Jammahh AA, Masood A, Akkielah LA, Utility of stimulated thyroglobulin in reclassifying low risk thyroid cancer patients' following thyroidectomy and radioactive iodine ablation: a 7-year prospective trial. *Front Endocrinol* 24: 1-6, 2021
95. Zenella AB, Scheffel RS, Nava CF, et al.: Dynamic risk stratification in the follow-up of children and adolescents with differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2018; 28: 1285-1292.
96. Miyauchi A, Kudo K, Miya A, et al.: Prognostic impact of serum thyroglobulin doubling-time under thyrotropin suppression in patients with papillary thyroid carcinoma who underwent total thyroidectomy. *Thyroid* 21: 707-716, 2011
97. Tsushima Y, Miyauchi A, Ito Y, et al.: Prognostic significance of changes in serum thyroglobulin antibody levels of pre-and post-total thyroidectomy in thyroglobulin antibody-positive papillary thyroid carcinoma patients. *Endocr J* 66: 871-876, 2013
98. Chou R, Dana T, Brent GA, et al.: Serum thyroglobulin measurement following surgery without radioactive iodine for different thyroid cancer: A systematic review. *Thyroid* 32: 613-639, 2022
99. Xu S, Huang H, Zhang X, et al.: Predictive value of serum thyroglobulin for structural recurrence following lobectomy for papillary thyroid carcinoma. *Thyroid* 31: 1391-1399, 2021
100. Barbet J, Campion L, Kraeber-Bodere F, et al.: Prognostic impact of serum calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling-times in patients with medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 6077-6084, 2005
101. Ito Y, Onoda N, Kihara M, et al.: Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in differentiated thyroid carcinoma having distant metastasis: A comparison with thyroglobulin-doubling rate and tumor volume-doubling rate *In Vivo* 35: 1125-1132, 2021
102. Ito Y, Onoda N, Kudo T, et al.: Sorafenib and Lenvatinib treatment for metastasis/recurrence of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid carcinoma. *In Vivo* 35: 1057-1064, 2021
103. Fukuda N, Wang X, Ohmoto A, et al.: Sequential analysis neutrophil-to-lymphocyte ratio for differentiated thyroid cancer patients treated with Lenvatinib. *In Vivo* 34: 709-714, 2020
104. Sugitani I, Fujimoto Y. Does postoperative thyrotropin suppression therapy truly decrease recurrence in papillary thyroid carcinoma? A randomized controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 95: 4576-4583, 2010
105. Hovens GC, Stokkel MP, Kievit J, et al.: Associations of serum thyrotropin concentrations with recurrence and death in differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 92: 2610-2615, 2007
106. Carhill AA, Litofsky RL, Ross DS, et al.: Long-term outcomes following therapy in differentiated thyroid carcinoma: NTCTCS registry analysis 1987-2012. *J Clin Endocrinol Metab* 100: 3270-3279, 2015
107. Wang LY, Smith AW, Palmer FL, et al.: Thyrotropin suppression increases the risk of osteoporosis without decreasing recurrence in ATA low- and intermediate-risk patients with differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid* 25: 300-307, 2015
108. Lee M-C, Kim MJ, Choi HS, et al.: Postoperative thyroid-stimulating hormone levels did not affect recurrence after thyroid lobectomy in patients with papillary thyroid cancer. *Endocrinol Metab* 34: 150-157, 2019
109. Xiang Y, Xu Y, Bhandan A, et al.: Serum TSH levels are associated with postoperative recurrence and lymph node metastasis of papillary thyroid carcinoma. *Am J Transl Res* 13: 6108-6116, 2021

110. Parker WAE, Edafe O, Balasubramanian SP. Long-term treatment-related morbidity in differentiated thyroid cancer: a systematic review of the literature. *Pragmat Obs Res* 8: 57-67, 2017
111. Sugitani I, Fujimoto Y. Effect of postoperative thyrotropin suppressive therapy on bone mineral density in patients with papillary thyroid carcinoma: a prospective controlled study. *Surgery* 150: 1250-1257, 2011
112. Hesselink ENK, Hesselink MSK, de Rock GH, et al.: Long-term cardiovascular mortality in patients with differentiated thyroid carcinoma: An observational study. *J Clin Oncol* 31: 4046-4053, 2013
113. Ito M, Miyauchi A, Hisakado M, et al.: Biochemical markers reflecting thyroid function in athyreotic patients on levothyroxine monotherapy. *Thyroid* 27: 484-490, 2017
114. 日本内分泌外科学会, 日本甲状腺病理学会編. 甲状腺癌取り扱い規約, 第9版. 金原出版, 2023.
115. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Endocrine and neuroendocrine tumours, 5th ed. IARC, Lyon, 2023.
116. Chem KT, Rosai J: Follicular variant of thyroid papillary carcinoma: a clinicopathologic study of six cases. *Am J Surg Pathol* 1: 123-130, 1977
117. Liu J, Singh B, Tallini G et al.: Follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a clinicopathologic study of a problematic entity. *Cancer* 107: 1255-1664, 2006
118. Piana S, Frasoldati A, Di Felice E et al.: Encapsulated well-differentiated follicular-patterned thyroid carcinomas do not play a significant role in the fatality rates from thyroid carcinoma. *Am J Surg Pathol* 34: 868-672, 2010
119. Kakudo K, Bai Y, Liu Z et al. *Pathol Int*. Encapsulated papillary thyroid carcinoma, follicular variant: a misnomer. 2012; 62(3): 155-160.
120. Nikiforov YE, Seethala RR, Tallini G et al.: Nomenclature Revision for Encapsulated Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma: A Paradigm Shift to Reduce Over-treatment of Indolent Tumors. *JAMA Oncol* 2: 1023-1029, 2016
121. Pillai S, Gopalan V, Smith RA, et al.: Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma--an update of its clinicopathological features and molecular biology. *Crit Rev Oncol Hematol* 94: 64-73, 2015
122. Joung JY, Kim TH, Jeong DJ et al.: Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma: major genetic alterations and prognostic implications. *Histopathology* 69: 45-53, 2016
123. Ishi X, Liu R, Basolo F et al. Differential Clinicopathological Risk and Prognosis of Major Papillary Thyroid Cancer Variants. *J Clin Endocrinol Metab* 101: 264-274, 2016
124. Sakamoto A, Kasai N, Sugano H.: Poorly differentiated carcinoma of the thyroid. A clinicopathologic entity for a high-risk group of papillary and follicular carcinomas. *Cancer* 52: 1849-1855, 1983
125. Ohashi R, Kawahara K, Namimatsu S et al.: Clinicopathological significance of a solid component in papillary thyroid carcinoma. *Histopathology* 70: 775-781, 2017