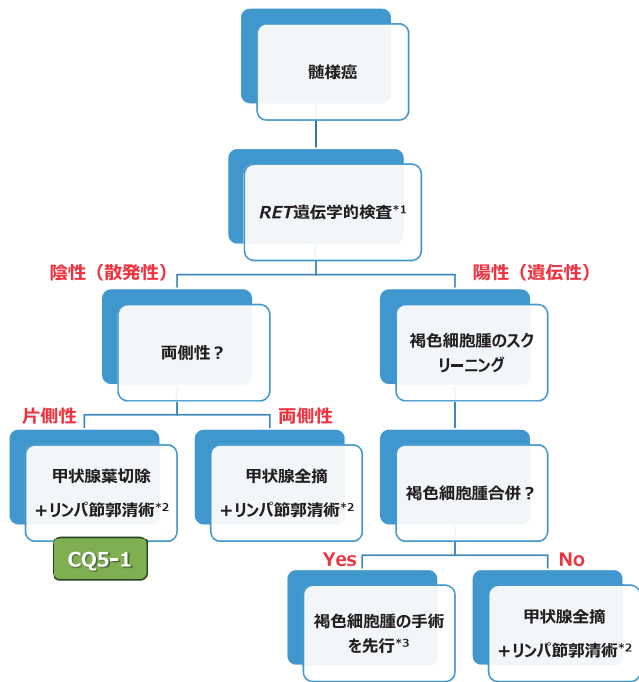


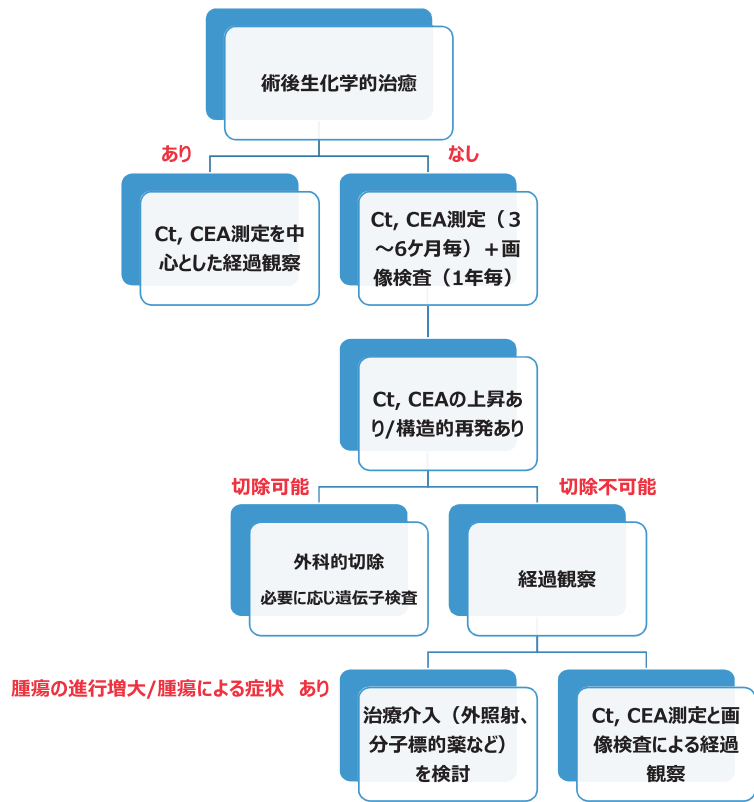
第5章 髄様癌

アルゴリズム5-1 髄様癌の初期治療



*1 胚細胞変異の確認を行う。保因者診断は自費検査となる。
*2 中央区域リンパ節郭清は必須。外側頸部リンパ節は治療的郭清を原則とする（CQ5-2参照）。
*3 基本的には褐色細胞腫の手術を先行するが、褐色細胞腫のホルモン活性の程度と髄様癌の進行度によっては、内分泌内科医や麻酔科医との十分な協議の上で、術中褐色細胞腫クリーゼに対応できる環境下であれば甲状腺の手術を先行することもあり得る。

アルゴリズム5-2：髄様癌の術後サーベイランス



Ct:カルシトニン

解説5-1 髄様癌の静的予後因子について

1) 臨床的予後因子

甲状腺髄様癌の予後に関して, Clarkらは全生存率は5年, 10年, 20年で97%, 88%, 84%と報告しており, 予後は良い[1]。予後不良因子としては, ほとんどの報告がハザード比(HR)で評価している。すなわち, 高齢(55歳を超えるとHR: 3.21, 65歳を超えるとHR: 1.461)と腫瘍径(4 cm以上でHR: 2.89, 4 cmを超えるとHR: 5.65), 多数のリンパ節転移(10以上でHR: 3.793, 16以上でHR: 3.40)[2-6], 遠隔転移(HR: 5.68), 甲状腺外浸潤(HR: 12.820)などである[4, 5]。

2) 病理組織学的予後因子

Xuらの5施設計327人の初回手術の患者の報告では, High gradeな髄様癌を①mitotic index $\geq 5/2\text{mm}^2$ ②Ki-67 labelling index $\geq 5\%$, ③腫瘍壊死のいずれかを認めるものと定義し, その他をLow gradeとして生存率を比較した。結果は全生存率, 疾患特異的生存率, 無遠隔転移生存率, 無局所再発生存率のすべてで差を認めている[7]。

解説5-2 髄様癌術後の経過観察における腫瘍マーカーとダイナミックマーカーについて

髄様癌の腫瘍マーカーとしてカルシトニンとCEAは優れた腫瘍マーカーである[8]。術後にカルシトニンとCEAの正常化を認めたら, 生化学的治癒に達したと判断できる。カルシトニンやCEAが正常化しない, あるいはいったんは正常化したが再度上昇した場合には生化学的非治癒の状態であり, 病巣が遺残していることが強く疑われる。生化学的非治癒となった際には構造的再発の確認のため画像検査を施行するのが望ましい。CTやMRIにより頸部, 胸部, 肝臓の検索を行う。骨シンチや全身骨MRIなどは特定の患者にのみ考慮すべきである。全身検索は複数の検査によって行うのがよいが, どの組み合わせが良いかについては明確なエビデンスがない。一方で, 髄様癌では生化学的非治癒は構造的再発の出現とはならないことも多い[1]。カルシトニンが高感度なマーカーであるがゆえに, 生化学的非治癒となっても画像検査では明らかな再発巣を確認できないことが少なからずある。無症状の場合は, 早急な治療の介入(薬物療法など)はせず, 半年~1年毎にカルシトニンを測定し経過観察をするのが望ましい[9]。

経過観察中の病状進行予測のダイナミックマーカーとして, Miyauchiらはカルシトニンダブリングタイム(Ct-DT)が腫瘍増殖速度を精密に反映していることを示した。Ct-DTが0.5年以内の患者はすべて3年以内に死亡し予後不良であった[10](ダブリングタイムの計算方法は解説

3-4参照[5])。ただし, 腫瘍増殖速度は必ずしも一定であるとは限らない。10年以上の長期経過観察でCt-DTを前期と後期で比較したMiyauchiらの報告では, 多くの症例でCt-DTは経時的に延長していた。すなわち, 経過観察期間中に腫瘍の増殖速度は減少していた。一方, 一部(とくに散発性)の髄様癌は腫瘍の急速な増殖をきたすという[11]。

解説5-3 髄様癌診療における遺伝カウンセリングの必要性和RET遺伝学的検査について

1) 遺伝性髄様癌とRET遺伝子変異

髄様癌は甲状腺癌の約1~5%程度と非常にまれな癌である。髄様癌の約40%は遺伝性の多発性内分泌腫瘍症2型(MEN2)が占める。MEN2は常染色体顕性遺伝であり2A型と2B型に分類されるが, 2A型では血縁者に髄様癌, あるいは褐色細胞腫を発症した者がいることが多い。そのため髄様癌の患者の家族歴を詳細に聴取することは非常に重要である。しかしながら, 散発性と思われた髄様癌の16%にRET遺伝子変異を認めたという報告があり[12], 家族歴の有無のみで遺伝性か否を正確に診断することはできない。確実にMEN2の診断をつけるには, 遺伝学的検査が必須である。MEN2の責任遺伝子であるRET遺伝子はがん遺伝子であり, 10番染色体の長腕10.11に存在する。また, RET遺伝子は1回膜貫通型のチロシンキナーゼ型受容体をコードし, 1,114個のアミノ酸から構成されている。細胞外のシステインリッチドメインと, 細胞内のチロシンキナーゼドメインを持ち, 本来はリガンドにより二量体を形成し, チロシンキナーゼ活性化を起こし, 細胞内でのシグナル伝達に関与している。MEN2Aではexon10, 11の変異が95%を占める。これまで確認されている変異部位はMEN2Aではexon6, 8, 10, 11, 13, 14, 15, MEN2Bではexon16である。胚細胞性変異のため, 患者の血液採取で検査を行う。現在日本では, 髄様癌の診断がついた患者に対しては保険診療でRET遺伝学的検査を行うことが可能である。1回の依頼で前述のexon10, 11, 13, 14, 15, 16の部位の検査が可能である。

2) 髄様癌患者の遺伝学的検査

髄様癌の患者には, 手術前に必ずRET遺伝学的検査を行い, 遺伝性か否かを確認しておく必要がある。遺伝性の髄様癌は両側性に発生するため, 腫瘍の大きさやリンパ節転移の有無にかかわらず甲状腺全摘が必須である。また, 遺伝性の場合, 手術に際してはMEN2に合併する褐色細胞腫の存在を確認する必要がある。顕著な褐色細胞腫が合併していた場合には, 手術操作によってクリーゼを誘引する危険があるため, 原則として褐色細胞腫の手術が優先され

表5-1. 日本人のMEN2におけるcodon変異による褐色細胞腫の浸透率

| 米国甲状腺学会ガイドライン2015 リスクカテゴリー[33] | 変異部位 (codon) | 褐色細胞腫 あり/なし | 褐色細胞腫の浸透率 (%) |
|--------------------------------|--------------|-------------|---------------|
| Highest | 918 | 13/ 5 | 72.2 |
| High | 634 | 110/68 | 61.8 |
| Moderate | 609 | 1 / 5 | 16.7 |
| | 610 | 1 / 0 | 100 |
| | 611 | 4 /20 | 16.7 |
| | 618 | 8 /60 | 11.8 |
| | 620 | 5 /34 | 12.8 |
| | 630 | 0 /11 | 0 |
| | 768 | 1 /18 | 5.3 |
| | 778 | 0 / 1 | 0 |
| | 790 | 0 / 1 | 0 |
| | 804 | 0 /12 | 0 |
| | 891 | 0 /10 | 0 |

る。万が一、褐色細胞腫の存在下で甲状腺髄様癌の手術を先行する場合には、 α -blockerを投与し十分に血圧のコントロールを行っておく。日本のMENコンソーシアムによるMEN2における褐色細胞腫の浸透率を表5-1に示す[13]。

日本医学会による「医療における遺伝学的検査・診療に関するガイドライン」（2022年3月改訂）によると、「すでに発症している患者の診断を目的として行われる遺伝学的検査はその分析的妥当性、臨床的妥当性、臨床的有用性などを確認した上で、臨床的及び遺伝医学的に有用と考えられる場合に提案され、説明と同意の上で実施する。」とある。すでに発症している髄様癌患者については、十分な妥当性があると言える。また、「遺伝学的検査の事前の説明と同意・了解（成人におけるインフォームド・コンセント、未成年者等におけるインフォーム・アセント）の確認は、原則として主治医が行い、必要に応じて専門家による遺伝カウンセリングや意思決定のための支援を受けられるように配慮する。」とある[14]。つまり、遺伝カウンセリングの体制が整っていない施設においても、主治医が遺伝性髄様癌と遺伝子学的検査の知識があれば、髄様癌発症患者への基本的な疾患の説明と遺伝学的検査の説明と同意を得るのは可能である。また、RET遺伝学的検査が陽性だった場合には、しかるべき体制の整った施設での家族の保因者診断や患者とその家族の心理的サポートが望まれる。

3) 遺伝性髄様癌患者の血縁者の遺伝学的検査

MEN2髄様癌患者の血縁者の未発症者におけるRET遺伝学的検査は自費診療となる。変異が確定している家系の血縁者であれば該当部位（1 exon）の検索で十分である。しかし発症前診断であるため、遺伝専門医、遺伝カウンセラーなど遺伝専門スタッフによる遺伝カウンセリングを受けたうえで、遺伝学的検査を受けるか否かは当事者自身に決定してもらう必要がある。

解説5-4 遺伝性髄様癌と診断された場合の血縁者へのスクリーニング検査および未発症のRET遺伝子変異保因者に対する予防的（発症前、前臨床期）甲状腺全摘について

遺伝性髄様癌と診断された血縁者に対しては、RET遺伝学的検査を行うことが望ましい。しかし、現在未発症の症例に対するRET遺伝学的検査は保険適応がなく、RET変異保因者であることが判明した場合の将来的な保険への加入に関しては、取り巻く環境の整備はされていないのが現状である。その代わりとして、血縁者への頸部触診、頸部のスクリーニング超音波検査、カルシトニン測定などを行う（それらの検査も厳密には自費診療となる）。

RET変異保因者の予防的甲状腺全摘については、2005年にSkinnerらが報告している[15]。それらの情報をもとに2009年に米国甲状腺学会よりガイドラインが発表され、2015年に改訂されている。最も高危険度のHighestリスク群（exon 18 codon 918変異）では、出生後1か月あるいは1年以内、次のHighリスク群（codon 634, codon 883変異）では、カルシトニン値を基本として5歳までの予防的甲状腺全摘術を推奨している。その他のModerateリスク群に対しては、カルシトニン値の上昇時、あるいは長期間の経過観察を望まない場合に予防的甲状腺全摘術を推奨している。「予防的」と記載はあるものの、これまで海外から報告された小児の予防的甲状腺全摘術のほとんどは臨床癌も含んでいる。米国甲状腺学会ガイドラインでは「予防的甲状腺全摘」について、「髄様癌発症前、あるいは臨床的に不顕性で甲状腺内に癌が留まるものに対する甲状腺切除」と定義している。すなわち、甲状腺乳頭癌でいう、T1aN0の髄様癌の手術であれば十分に「予防的切除」と言えるだろう。実際にBessiらは生化学的治癒を達成する要因として、腫瘍径1 cm以下と報告している[16]。その場

合には、十分に術後の生化学的治癒を期待できる。

小児の予防的甲状腺全摘における益は未発症またはC細胞過形成の時期に全摘を行うことで、確実に生化学的治癒を得ることである。一方、害として手術合併症がある。小児のRET保因者に対する予防的甲状腺全摘による手術合併症についてはオランダと日本から報告されている。オランダからの報告では、永続性副甲状腺機能低下が20%、反回神経損傷が4.5%（一過性1人、永続性1人）と高頻度であった[17]。日本からの報告でも永続性副甲状腺機能低下が33%、一過性の反回神経麻痺が17%、何らかの合併症が生じたのは67%とかなり高頻度であった[18]。オランダからの報告ではとくに3歳未満の手術で合併症の頻度が高いとされている。予防的手術に際しては合併症に関する十分な説明と保護者の同意が必須である。

CQ5-1

片側性の散発性髄様癌に対して葉切除は推奨されるか？

推奨文

片側性の散発性髄様癌に対して葉切除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：再投票で8/9=89% 初回4/9=44%） |

考慮したアウトカム

- ✓ 治療予後
- ✓ 生化学的治癒率
- ✓ 手術合併症
- ✓ 患者視点の健康状態

エビデンス

- 散発性髄様癌に限定した切除範囲に関する研究報告は少なく、非ランダム化比較試験が1論文、後ろ向き症例収集研究が5論文であった。
- 全生存率に明らかな差を認める報告はなかった。
- 5年無再発生存率で全摘群、非全摘群に差は認めなかった。
- 生化学的治癒においても、全摘の方が望ましいという報告はなかった。
- 反回神経損傷、副甲状腺機能低下のいずれも全摘群の方が頻度は高かった。
- 散発性髄様癌では、術前に単発性である場合は両側病変の可能性は3%未満と低いが、T3aでは両側性

の可能性が8.2%、T4以上では10%以上となる。

文献の要約と解説

散発性髄様癌の切除範囲に関する報告の中で、全摘と比較しているものは全部で6文献認めた。

アウトカムを全生存率で求めた報告は3文献認めた。それぞれの生存率の求め方は異なるため注意が必要ではあるが、いずれも術式による生存率の差は認めない。Pillarisettyらの報告では経過観察3.8年であるがいずれの術式でも死亡は認めなかった[19]。Zhangらによると、5年累積生存率は全摘群で97.4%、非全摘群で92.8%（ $p=0.314$ ）と有意差は認めていない[20]。

アウトカムを再発で求めた文献を2つ認めた。Kiharaらは遺伝性と散発性の予後を15年disease-free survival(DFS)で比較した。散発性の術式はで単発性には亜全摘、両側性には全摘を施行した。結果、遺伝性は100%、散発性は90%と差を認めなかった[21]。Zhangらは散発性において術式の比較をし、recurrence-free survival(RFS)を求めた。それによると5年RFSは全摘群で88.9%、非全摘群で82.5%（ $p=0.409$ ）であり有意差は認めなかった。また、再発リスク因子として、生化学的非治癒、腫瘍径 ≥ 4 cm、外側頸部リンパ節転移を挙げている[22]。

アウトカムをカルシトニンの生化学的治癒で求めた文献は4文献認めた。いずれも術式による差は認めなかった。しかし生化学的治癒の定義が研究によって異なっている。術後のカルシトニン基礎値で評価している研究、術後ペンタゲストリン+カルシウム刺激試験を行い評価している研究、カルシウムのみの刺激試験で評価をしている研究と様々である。Miyaochiらは生化学的治癒を達成する因子としてT1、2、片側頸部郭清、pN0を挙げている[19, 20, 23, 24]。

有害事象をアウトカムとした文献は2つ認めた。一過性副甲状腺機能低下出現頻度は、全摘は40.7%、非全摘は0%であった[20]。また、反回神経損傷は全摘で75%、非全摘で3%であった[24]。

散発性髄様癌の多発の可能性について甲状腺全摘を施行した症例を対象に後ろ向きに解析した報告がある[25]。それによると、術前に片葉に単発性病変であった場合、術後の評価で両側性病変である割合は2.8%、術前に片葉に多発性病変であった場合の両側性病変の割合は21.6%であった。腫瘍の大きさとの関連では、両側性病変の可能性はT0-1a：6.5%、T1b：2%、T2：0%、T3：8.2%、T4a：

11.5%, T4b: 18.2%と腫瘍径が大きいほど両側病変の可能性が高くなる傾向を認めた。

以上より、散発性髄様癌では、生存率、再発率、生化学的治癒に関して甲状腺全摘の方が良好であるエビデンスは認めなかった。ただし、単発であっても対側への病巣を認める可能性は数%あり、とくにT4以上では10%以上と高くなる可能性がある。しかし対側病変残留の有無が予後に関係するかは明らかでない。また、髄様癌は傍濾胞細胞由来であり、RAI治療の適応はない。これらを考慮して、甲状腺の切除範囲を決定することを推奨する。

CQ5-2

cN0の髄様癌に対して外側区域郭清は推奨されるか？

推奨文

cN0の髄様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 | C |
| 推奨度 | 弱（一致率：7/9=78%） |

考慮したアウトカム

- ✓ 治療予後
- ✓ 生化学的治癒率
- ✓ 手術合併症
- ✓ 患者視点の健康状態

エビデンス

- cN0髄様癌に対する予防的外側区域郭清の有無でアウトカムを比較した論文はいずれも後ろ向き研究であった。
- 予防的郭清の有無で再発率、疾患特異的生存率、全生存率および生化学的治癒率に有意差は認めていない。
- 手術合併症（副甲状腺機能低下、反回神経麻痺）の出現率を予防的外側区域郭清の有無で比較した研究では、オッズ比は中央区域郭清のみの方が低かった。
- 患者視点の健康状態をアウトカムとする研究はなかった。



文献の要約と解説

cN0髄様癌に対する予防的外側区域郭清の有無でアウトカムを比較した論文は3つで、いずれも後ろ向き研究であ

った。Yamashitaらは術前画像検査でcN0と判断した散発性と遺伝性髄様癌110例に対しての予防的リンパ節郭清の有無による予後の比較をしている。予防的郭清あり対なしで全再発率は39% 対20% (p=0.46)、局所再発率は22% 対7.6% (p=0.08) で有意差は認めなかった。また、5年全生存率は31% 対43% (p=0.52) で差を認めなかった。ただし、郭清を行った症例は18例のみで、郭清なしの群は郭清ありの群に比べT2までの症例が多く、術前のカルシトニン値が低い傾向があった。また、生存率がかなり低い理由は不明である[26]。

Spanheimeらは、1986年から2017年までの髄様癌316例中、術前カルシトニン値200 pg/mL以上かつcN0の89例について予防的外側区域郭清の有無で予後を求めている。術後10年での全生存率は郭清あり対なしでは82% 対90% (p=0.6)、疾患特異的生存率は86%対93% (p=0.53)、頸部再発の累積発生率は20.9%対30.4% (p=0.46)、遠隔再発の累積発生率は18.3%対18.4% (p=0.97) で、予防的外側区域郭清は予後を改善しないと結論づけている[27]。

PenaらはcN0散発性髄様癌66例に対する外側区域郭清の有無で予後を解析した。局所の無再発率は郭清あり対なしで100%対98% (p>0.999)、5年全生存率は100%対84% (p=0.156)、生化学的治癒率は85%対82% (p>0.999) と両群間での差は認めなかった。ただし、患者背景では術前のカルシトニン値（中央値）が郭清あり対なしで1,243 pg/mL対714 pg/mL (p=0.016) と有意差を認めている[28]。

有害事象に関しては、ヨーロッパのデータベースをもとにした研究がある。髄様癌手術における術後副甲状腺機能低下症は26.2%、反回神経麻痺は13.7%、再手術が必要になった後出血は2.6%であった。郭清範囲と副甲状腺機能低下症に関しては、中央区域郭清のみ、中央区域郭清+片側外側区域郭清、中央部区域郭清+両側外側区域郭清のオッズ比(95%CI)はそれぞれ2.20 (1.04-4.67), 2.78 (1.20-6.43), 2.83 (1.13-7.05) と中央区域郭清のみのオッズ比が低かった (p=0.040)。反回神経麻痺では、中央区域郭清のみと中央区域郭清+外側区域郭清のオッズ比はそれぞれ2.82 (0.76-10.39), 4.04 (1.12-14.58) と外側区域郭清をする方がリスクは高い (p=0.033) 結果であった[29]。

【文 献】

1. Clark JR, Fridman TR, Odell MJ, et al.: Prognostic variables and calcitonin in medullary thyroid cancer. Laryngoscope 115:1445-1450, 2005
2. Kotwal A, Erickson D, Geske JR, et al.: Predicting Outcomes in Sporadic and Hereditary Medullary Thyroid Carcinoma over Two Decades. Thyroid 31: 616-626, 2021

3. Esfandiari NH, Hughes DT, Yin H, et al.: The effect of extent of surgery and number of lymph node metastases on overall survival in patients with medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 99:448-454, 2014
4. Kuo EJ, Sho S, Li N, et al.: Risk Factors Associated With Reoperation and Disease-Specific Mortality in Patients With Medullary Thyroid Carcinoma. *JAMA Surg* 153:52-59, 2018
5. Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, et al.: Static Prognostic Factors and Appropriate Surgical Designs for Patients with Medullary Thyroid Carcinoma: The Second Report from a Single-Institution Study in Japan. *World J Surg* 42:3954-3966, 2018
6. Jiao Z, Wu T, Jiang M, et al.: Early postoperative calcitonin-to-preoperative calcitonin ratio as a predictive marker for structural recurrence in sporadic medullary thyroid cancer: A retrospective study. *Front Endocrinol* 13:1094242-1094242, 2022
7. Xu B, Fuchs TL, Ahmadi S, et al.: International Medullary Thyroid Carcinoma Grading System: A Validated Grading System for Medullary Thyroid Carcinoma. *J Clin Oncol* 40:96-104, 2022
8. Censi S, Manso J, Mian C: Other markers of medullary thyroid cancer, not only calcitonin. *Eur J Endocrinol* 188, 2023
9. Haddad RI, Bischoff L, Ball D, et al.: Thyroid Carcinoma, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 20:925-951, 2022
10. Miyauchi A, Onishi T, Matsuzuka F, et al.: Prognostic values of the doubling time of serum carcinoembryonic antigen and calcitonin levels in medullary thyroid carcinoma. *Gan No Rinsho* 32:1519-1524, 1986
11. Miyauchi A, Kudo T, Kihara M, et al.: Spontaneous Deceleration and Acceleration of Growth Rate in Medullary Thyroid Carcinomas Suggested by Changes in Calcitonin Doubling Times Over Long-Term Surveillance. *World J Surg* 43:504-512, 2019
12. Parkhurst E, Calonico E, Abboy S.: Utilization of Genetic Testing for RET Mutations in Patients with Medullary Thyroid Carcinoma: a Single-Center Experience. *JOURNAL OF GENETIC COUNSELING* 27:1411-1416, 2018
13. Imai T, Uchino S, Okamoto T, et al.: High penetrance of pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia 2 caused by germ line RET codon 634 mutation in Japanese patients. *Eur J Endocrinol* 168:683-687, 2013
14. Sakurai A, Suzuki S, Kosugi S, et al.: Multiple endocrine neoplasia type 1 in Japan: establishment and analysis of a multicentre database. *Clin Endocrinol* 76:533-539, 2012
15. Skinner MA, Moley JA, Dilley WG, et al.: Prophylactic thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 2A. *N Engl J Med* 353:1105-1113, 2005
16. Beressi N, Campos JM, Beressi JP, et al.: Sporadic medullary microcarcinoma of the thyroid: a retrospective analysis of eighty cases. *Thyroid* 8:1039-1044, 1998
17. Kluijfhout WP, Beninato T, Drake FT, et al.: Unilateral Clearance for Primary Hyperparathyroidism in Selected Patients with Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. *World J Surg*, 2016
18. Matsushita R, Nagasaki K, Ayabe T, et al.: Present status of prophylactic thyroidectomy in pediatric multiple endocrine neoplasia 2: a nationwide survey in Japan 1997-2017. *J Pediatr Endocrinol Metab* 32:585-595, 2019
19. Pillarisetty VG, Katz SC, Ghossein RA, et al.: Micromedullary thyroid cancer: how micro is truly micro? *Ann Surg Oncol* 16:2875-2881, 2009
20. Zhang J, Gu P, Huang D, et al.: Surgical selection and prognostic analysis in patients with unilateral sporadic medullary thyroid carcinoma. *Langenbecks Arch Surg* 407:3013-3023, 2022
21. Kihara M, Miyauchi A, Yoshioka K, et al.: Germline RET mutation carriers in Japanese patients with apparently sporadic medullary thyroid carcinoma: A single institution experience. *Auris Nasus Larynx* 43:551-555, 2016
22. Zhang J, Gu P, Huang D, et al.: Surgical selection and prognostic analysis in patients with unilateral sporadic medullary thyroid carcinoma. *Langenbecks Arch Surg* 407:3013-3023, 2022
23. Miyauchi A, Matsuzuka F, Hirai K, et al.: Prospective trial of unilateral surgery for nonhereditary medullary thyroid carcinoma in patients without germline RET mutations. *World J Surg* 26:1023-1028, 2002
24. Ma SH, Liu QJ, Zhang YC, et al.: Alternative surgical strategies in patients with sporadic medullary thyroid carcinoma: Long-term follow-up. *Oncol Lett* 2:975-980, 2011
25. Essig GF, Porter K, Schneider D, et al.: Multifocality in Sporadic Medullary Thyroid Carcinoma: An International Multicenter Study. *Thyroid* 26:1563-1572, 2016
26. Szabo Yamashita T, Rogers RT, Foster TR, et al.: Medullary thyroid cancer: What is the optimal management of the lateral neck in a node negative patient at index operation? *Surgery* 171:177-181, 2022
27. Spanheimer PM, Ganly I, Chou JF, et al.: Prophylactic Lateral Neck Dissection for Medullary Thyroid Carcinoma is not Associated with Improved Survival. *Ann Surg Oncol* 28:6572-6579, 2021
28. Pena I, Clayman GL, Grubbs EG, et al.: Management of the lateral neck compartment in patients with sporadic medullary thyroid cancer. *Head Neck* 40:79-85, 2018

29. van Beek DJ, Almquist M, Bergenfelz AO, et al. : Complications after medullary thyroid carcinoma surgery : multicentre study of the SQRTPA and EUROCRINE® databases. Br J Surg 108 : 691-701, 2021
30. Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, et al. : Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. Thyroid 25 : 567-610, 2015