

**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**

**編集：日本内分泌外科学会 甲状腺微小癌取扱い委員会**

## 日本内分泌外科学会 甲状腺微小癌取扱い委員会 構成

顧問：宮内 昭（隈病院 外科）

委員長：杉谷 巖（日本医科大学 内分泌外科）

副委員長：伊藤 康弘（隈病院 外科）

委員（五十音順）

金井 敏晴（信州大学医学部外科学教室 乳腺内分泌外科学分野）

進藤 久和（やました甲状腺病院 外科）

武内 大（名古屋大学医学部附属病院 乳腺・内分泌外科）

田部井 功（東京慈恵会医科大学 外科）

手島 直則（神戸大学 耳鼻咽喉・頭頸部外科）

中山 博貴（横浜市立大学 乳腺・甲状腺外科）

廣川 満良（隈病院 病理）

ヘイムス 規予美（伊藤病院 外科）

堀口 和彦（群馬大学 内分泌代謝内科）

正木 千恵（伊藤病院 外科）

吉田 有策（東京女子医科大学 乳腺・内分泌外科）

# 目次

## はじめに

### I：低リスク微小癌に対する積極的経過観察と即時手術の適応

### II：低リスク微小癌に対する積極的経過観察の方法

1. 適切な検査間隔は？
2. 経過観察開始時、経過観察中に血清サイログロブリン（Tg）測定は必要か？
3. 経過観察開始時、経過観察中に遠隔転移検索のための胸部 CT は必要か？
4. 腫瘍径の測定法と増大の判定について
5. 腺外浸潤、リンパ節転移の評価について
6. 超音波検査で腫瘍最大径が 10mm を超えた場合に、すぐに手術を行うべきか？
7. 以下のような因子があった場合、積極的経過観察は推奨されるか？
  - 1) 年齢（高齢、若年）
  - 2) 多発病変
  - 3) 家族歴
  - 4) 拳児希望・妊娠
  - 5) 腺外浸潤の疑い
  - 6) 腫瘍径が 10mm に近い
  - 7) 石灰化が弱い

8) 血流が豊富

9) バセドウ病、良性結節の合併

10) 病理特殊型

8. 経過観察中に TSH 抑制療法は行うべきか？

9. 経過観察は何歳まで行うべきか？

10. 経過観察は何年間行うべきか？

### **III : 低リスク微小癌の管理方針における今後の課題**

1. 分子マーカー

2. 患者報告アウトカム

### **IV : 患者さんへの説明書**

## はじめに

甲状腺微小乳頭癌（以下、微小癌）とは、原発巣の最大径が 10mm 以下の乳頭癌のことであり、定義上は、リンパ節転移、遠隔転移、そして周囲組織や隣接臓器への浸潤といった高リスク因子の有無は問わない。最近、取扱いが問題になっているのは、こういった高リスク因子をもたない低リスク微小癌である。1993 年に隈病院で、そして 1995 年に癌研究会附属病院（現がん研有明病院）で開始された低リスク微小癌に対する積極的経過観察の前向き臨床試験においては、現在に至るまで非常によい結果が報告されている。すなわち 1) 癌が増大する確率や新たにリンパ節転移が出現する確率が低く、たとえそうってから手術を行っても重大な再発や癌死を来した症例がない、そして、2) 経過観察中に遠隔転移が出現した症例や癌死した症例が皆無であるということである。これに基づき低リスク微小癌の積極的経過観察は、2010 年に日本内分泌外科学会・日本甲状腺外科学会による甲状腺腫瘍診療ガイドラインにおいて管理方針の一つとして採択された。さらに 2018 年版では「適切な診療体制のもとで行うことを推奨する」とされ、推奨グレードが上がった（なお、本提言でいう「低リスク微小癌」は 2018 年版ガイドラインの「超低リスク乳頭癌」に該当する）。2015 年には米国甲状腺学会による成人の甲状腺腫瘍取扱いガイドラインにおいても容認された。

ただし、低リスク微小癌の積極的経過観察のためには「適切な診療体制」が必須となる。経験豊富な医師や超音波検査技師が検査を行い、原発巣やリンパ節の状況がどう変化したのか、あるいは変化していないかを正確に把握しなくてはならない。施設レベルで常にスキルアップを図ることが求

められ、評価が不十分と考えられる場合には、無理をせず患者を診療体制が整った施設へ速やかに紹介することも考慮されたい。

また、微小癌がすべて経過観察の適応となるわけではない。表 1 に積極的経過観察の適応とならない症例を挙げた。これは大きく 2 種類に分類される。一つは臨床的なリンパ節転移、まれではあるが遠隔転移、そして隣接臓器（具体的には反回神経や気管）への明らかな浸潤といった高リスク因子をもつ症例である。これらに対しては原発巣が小さい癌という概念を捨てて、進行癌と同じく手術や放射性ヨウ素内用療法、そして甲状腺刺激ホルモン（TSH）抑制療法を行うべきである。また、現実に遭遇することはきわめてまれと思われるが、細胞診で高細胞型のような悪性度が高い所見のある症例も即時手術とすべきである。もう一つは、高リスクかどうか不明であるが経過観察には不向きな微小癌である。すなわち腫瘍が気管に面で接する症例や反回神経の走行経路にある症例で、これらは超音波検査だけではなく CT 検査を追加すれば、かなり正確に予測できる。また、大変重要なことであるが、小児を含む未成年の微小癌を経過観察すればどうなるかについては、現時点でエビデンスがない。したがって今回の提言の対象は、成人の低リスク微小癌に限定したものであることをお断りしておく。

なお、乳頭癌は高頻度でリンパ節転移を起こすことが知られており、微小癌も例外ではない。臨床的リンパ節転移のない微小癌でも、実際にリンパ節郭清を行ってみると、中央区域はもちろん外側区域にもかなりの確率で病理学的転移が認められる。しかし、これまでの積極的経過観察の結果から、こうした小さなリンパ節転移が臨床的問題に発展する確率は低く、画像でとらえられるようになっ

た時点で手術を行えば、予後に問題がないことがわかっている。

2018年に行われた日本内分泌外科学会・日本甲状腺外科学会会員施設を対象とした「成人の甲状腺微小乳頭癌の取扱いに関する実態調査」によれば、成人の低リスク微小癌のうち即時手術となったものが46%、経過観察となったものは54%であった。一方で低リスク微小癌であっても、腫瘍の位置が甲状腺背側被膜に近い場合や多発している症例、腫瘍径が10mmに近い症例などには積極的に手術を勧めるという回答が多かった [1]。成人の低リスク微小癌に対する積極的経過観察は、少なくとも上記学会会員施設においては一定の理解を得られてはいるが、さらなる普及のために、その具体的方法についての指針が必要と考えられた。

今回、日本内分泌外科学会 甲状腺微小乳頭癌取扱い委員会では、低リスク微小癌と診断された成人患者に対して積極的経過観察を行う場合の適応と方法について、実際に経過観察を施行しようとする専門医・非専門医を対象として本提言を制作した。文献的エビデンスを収集、分析するとともに、エビデンスが不足している部分については委員間での議論によるコンセンサスに基づき、少なくとも現況において妥当と思われる方針を示した。

きちんと症例を選択して適切に行えば、低リスク微小癌の積極的経過観察は成績もよく、患者のQOLも維持され、低コストでもあり、非常に安全なマネジメントである。臨床諸家においては本提言で述べる適応や方法を理解され、日々の臨床に役立てていただきたい。

**表 1：積極的経過観察の適応とならない微小癌**

<p>高リスク因子をもつ微小癌</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 臨床的にリンパ節転移、およびきわめてまれではあるが遠隔転移がある症例</li> <li>2. 反回神経や気管浸潤が臨床的に明らかな症例</li> <li>3. 細胞診で悪性度が高いと診断される症例（きわめてまれ）</li> </ol>
<p>高リスクかどうかは不明であるが、経過観察には不適当な微小癌</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 腫瘍が気管に面で接しており、浸潤を疑う症例</li> <li>2. 腫瘍が反回神経の走行経路にあると考えられる症例</li> <li>3. 未成年の症例（現時点でエビデンスがない）</li> </ol>



## 利用にあたっての注意点

本提言は現時点で利用可能なエビデンスに基づいて作成されているが、実際の診療でこの提言に従うことを強制するものではない。また、記載されていない管理方針を制限するものでもない。主治医は本提言を参考に、患者の状況や希望を考慮し診療方針を決定すべきである。本提言の記述内容に関しては、日本内分泌外科学会 甲状腺微小癌取扱い委員会が責任を負うが、実際の診療についての責任は治療担当者が負うべきである。なお、本提言の作成に関し、甲状腺微小癌取扱い委員に開示すべき利益相反関係にある企業などはない。

## I：低リスク微小癌に対する積極的経過観察と即時手術の適応

### 要約

成人の甲状腺乳頭癌において積極的経過観察の適応となるのは、cT1aN0M0の低リスク微小癌である。

### 解説

成人の乳頭癌のうち、積極的経過観察の適応となるのは低リスク微小癌である。表 1 に経過観察が不適當と考えられる症例について示した。臨床的リンパ節転移やきわめてまれではあるが遠隔転移のある症例、癌による声帯麻痺や気管内に腫瘍が突出しているような症例は即時手術の適応である。また、非常にまれではあるが細胞診で高細胞型など悪性度の高い組織型を疑う症例も即時手術をすべきである。さらに本当に高リスクかどうかは不明であるが、腫瘍が気管に面で接して癌浸潤を疑う症例や反回神経の走行経路にある症例も、即時手術の適応となる。しかしこれについては方針決定の前に、超音波検査や CT 検査による慎重な評価をするべきである。詳細は該当する項目 (II-5) を参照されたい。また、確かに遠隔転移のある症例は即時手術の適応となるが、それをどこまで評価するかについては議論のあるところであり、これについても本指針の中で詳述している (II-3)。

積極的経過観察を行うにあたってもっとも重要なことは、経過観察開始時および経過観察中の腫瘍やリンパ節の状況を正確に把握することである。甲状腺腫瘍診療ガイドライン 2018 にも、「適

切な診療体制のもとで経過観察を行うべきであると記載されている。もし診療体制が不十分な状態で経過観察を行えば、これは非常に危険である。低リスク微小癌の積極的経過観察を安全に施行するためには、経験豊富な医師や超音波技師がきちんと病変の画像評価を行えることが大前提である。施設レベルで常にスキルアップを図ることが求められ、評価が不十分と考えられる場合には、無理をせず患者を診療体制が整った施設へ速やかに紹介することも考慮されたい。

もう一つ重要な点は、どの時点で手術治療へ移行するかである。腫瘍の評価についてはわが国では最大径で行い、それが経過観察開始時に比べて 3mm 以上増大すれば、増大したと判定する。海外では腫瘍体積を測定して判断する施設もあるが、これについては observer variation が大きいことなどから本提言では推奨しない (II-4)。経過観察開始時に比べて 3mm 以上の増大があれば腫瘍が増大したと判定してよいが、だからといってそこでただちに手術を行う必要があるとは限らない。詳細は該当する項目を参照されたい (II-6)。また、新たに転移を疑うリンパ節が出現したときは、その時点で手術を施行するべきである。現時点でこの方針に基づいて経過観察および手術を行って、その後に重大な再発を起こした症例や癌死した症例は皆無である。

## II：低リスク微小癌に対する積極的経過観察の方法

### 1. 適切な検査間隔は？

#### 要約

経過観察開始後 1～2 年間は半年ごとに経験豊富な検査者が超音波検査を行い、進行がなければその後は 1 年ごとに超音波検査を行うのが適切である。

#### 解説

甲状腺腫瘍診療ガイドライン 2018 では低リスク微小癌に対する積極的経過観察は適切な診療体制のもとで行うことが推奨されており、年 1～2 回の定期的経過観察を確実に継続することが重要であるとしている。その根拠となった日本の 2 施設からの前向き研究のプロトコールにおける定期経過観察は、いずれも年 1～2 回の超音波検査が行われており、対象病変の大きさの変化や新規病変の出現およびリンパ節転移の出現について、経験豊富な検査者が評価していた[2, 3]。海外における低リスク微小癌経過観察プロトコールでは、年 1～2 回の頸部超音波検査[4]または初めの 2 年間は半年ごとの頸部超音波検査、変化がなければその後は 1～2 年に 1 回の頸部超音波検査の実施が示されている[5-7]。検査間隔について直接比較した報告はないものの、ほとんどの前向き研究では半年～1 年に 1 回の頸部超音波検査が定期経過観察方法として選択されている。

隈病院の Ito らの報告[2]では、3mm 以上の増大が見られた低リスク微小癌症例は 5 年で

4.9%、10年で8.0%であり、新規のリンパ節転移はそれぞれ1.7%、3.8%と5年目までと5年目以降の発症割合に変化はなく、定期経過観察の早期に検査間隔を短くする必要はないと考えられる。

上記を総括すると、積極的経過観察開始後1～2年間は半年ごとに経験豊富な検査者が超音波検査を行い、進行がなければその後は1年ごとに超音波検査を行うのが適切であろう。何年を経過すれば検査間隔を2年、3年などと延ばしてよいかについてはエビデンスがない。

## 2. 経過観察開始時、経過観察中に血清サイログロブリン（Tg）測定は必要か？

### 要約

Tg 値は積極的経過観察の適応となるかどうかの判断材料としては適切ではなく、経過観察中に腫瘍が進行しているかどうかを予測できるというエビデンスはない。

### 解説

がん研有明病院の Sugitani らは低リスク微小癌 322 症例の平均 6.5 年の経過観察で、診断時の Tg 値は微小癌のその後の経過と無関係であったと報告[8]している。隈病院の Ito らも 84 症例、平均 47.9 ヶ月の経過観察で低リスク微小癌の進行と診断時の Tg 値には有意な相関を認めなかった[9]としている。また、経過観察中の Tg 値の推移が腫瘍の進行増大に関連するかどうかについての研究はない。

以上より、Tg の値によって積極的経過観察の適応決定や腫瘍増大予測ができるエビデンスはない。

### 3. 経過観察開始時、経過観察中に遠隔転移検索のための胸部 CT は必要か？

#### 要約

積極的経過観察開始時や経過観察中に遠隔転移を検索するための胸部 CT は必須ではない。

#### 解説

低リスク微小癌における遠隔転移の頻度について、がん研有明病院の Sugitani らは、手術が施行された微小癌 178 例中、無症候性（Ex0N0）だった 148 例では遠隔転移、遠隔再発を認めなかった[10]と報告している。隈病院の Ito らによれば、cT1aN0 症例 732 例中、手術を施行することになった 626 例で遠隔転移を認めた症例はなかった[11]。Choi らは微小癌 5348 症例中、遠隔転移を 2 例（0.04%）に認めたが、Memorial Sloan Kettering Cancer Center（MSKCC）による積極的経過観察のクライテリア[5]を満たす低リスク微小癌 4927 例では遠隔転移は認めなかったと報告[12]、Reinke らは 803 例の微小癌で 6 例（0.7%）に遠隔転移を認めたが、そのうちの無症候性 527 例では遠隔転移は認めなかったと報告している[13]。また、隈病院の川野らは cT1aN0 微小癌と診断され、何らかの理由で手術となった 863 例の術前胸部 CT で遠隔転移を認めた症例は皆無であり、3 名の肺癌など他の治療を要する疾患が検出されたが、36 名が不必要な検査を受け、4 名が不必要な生検を受けたと報告している [14]。

以上より、低リスク微小癌 cT1aN0 症例で遠隔転移を認める可能性は極めて低いと考えられ、

ルーチンの胸部 CT はかえって弊害の方が大きい可能性がある。

積極的経過観察中の遠隔転移の発生についての報告では、Sugitaniらは低リスク微小癌 230 症例の平均 5 年の経過観察で遠隔転移を認めた症例はなかったと報告[15]、Ito らも 1235 症例の中央値 75 ヶ月の経過観察で遠隔転移の発生は認めていない[2]。また、MSKCC の Tuttle らは 1.5cm 以下の低リスク乳頭癌 291 例の中央値 25 ヶ月の経過観察で遠隔転移は認めず [16]と報告しており、低リスク微小癌が経過観察中に遠隔転移を生じる可能性も極めて低いと考えられる。

微小癌でも遠隔転移を認めることはあるものの、それらは高リスクの微小癌にともなうものと考えられ、cT1aN0 のような低リスク微小癌での遠隔転移は非常にまれである。そのため、積極的経過観察を検討する際にも、経過観察期間中にも、遠隔転移検索のための CT などの検査は必須ではないと考えられる。



## 4. 腫瘍径の測定法と増大の判定について

### 要約

超音波検査上、腫瘍最大径の初回測定時に比較して 3mm 以上の増加を増大と判定する。

### 解説

腫瘍径の評価は超音波検査にて行う。腫瘍径の測定法に確立された方法はないが、横断像の縦径と横径、縦断像の縦径の計 3 方向を計測し、最大計測値を腫瘍径とするのが一般的である。腫瘍の増大は隈病院の Ito らにより 2007 年に「超音波検査にて最大腫瘍径 3mm 以上の増加」と定義され[17]、2010 年には Ito ら[18]、がん研有明病院の Sugitani ら[15]によりこの定義を用いた長期の経過観察による増大の頻度が報告された。これらを受け、その後の多くの報告にてこの定義が採用されている。2mm 以下の変化は測定誤差と考えられており[17]、臨床判断を誤らないよう注意を要する。

これに基づいた積極的経過観察での 5 年、10 年の腫瘍増大の患者割合は、隈病院からの報告[2]によると 4.9%、8.0%、がん研有明病院からの報告[3]によると 6.3%、7.3%と低く、経過観察中に反回神経麻痺や遠隔転移が発生した例はない。

最近、海外より腫瘍径 3 方向の測定から腫瘍体積を求め、その 50%増加をもって、腫瘍増大と定義する報告が現れた[4, 16, 19]。また、腫瘍体積の倍化時間が腫瘍の増殖速度をよくとらえられるとの報告もある[20]。1 方向の測定による腫瘍最大径よりも腫瘍の大きさの変化を鋭敏にと

らえられるというが、たとえば  $6\times 6\times 6\text{mm}$  大の結節が  $7\times 7\times 7\text{mm}$  大になった場合の増大率は 59%と、過剰に鋭敏である。最大径 3mm 以上の増大を腫瘍増大と見なしてきた日本の 2 施設で手術が手遅れになった事例は報告されていない。また、腫瘍体積の測定は煩雑であり、observer variation も強くなる懸念があり、実地臨床上簡便な腫瘍最大径による評価を推奨する。

また、経過観察開始時に比べて増大したと判定されても、ただちに手術を行う必要があるとは限らない。手術への方針変更の明確な指標はないが、増大した腫瘍と周囲臓器との位置関係、増大速度などを考慮し、最大腫瘍径が 10mm を超えたからといって慌てて手術への変更を決定しないよう注意されたい。

## 5. 腺外浸潤、リンパ節転移の評価について

### 要約

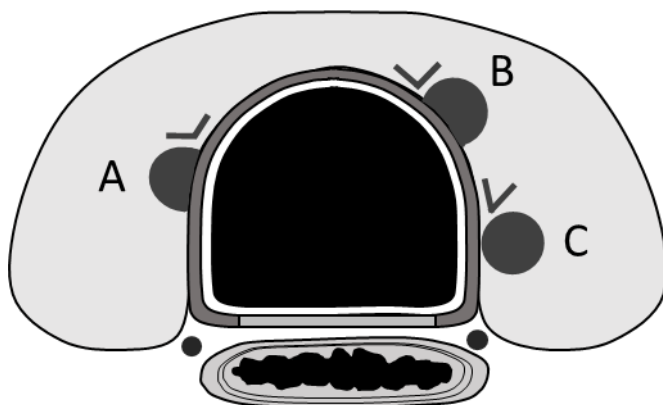
腺外浸潤、リンパ節転移の評価は主に超音波検査によって行うが、必要に応じて CT 検査を追加してもよい。浸潤の評価では、腫瘍と気管が接する角度、腫瘍と反回神経との間の正常甲状腺組織の有無に注意する。リンパ節転移を疑う超音波検査所見としては、点状高エコー、嚢胞化、円形、リンパ節門の消失などがある。

### 解説

腺外浸潤の評価には、一般的に超音波検査が用いられる。腫瘍が甲状腺被膜から突出している、甲状腺被膜が途絶している場合は、甲状腺外への浸潤が疑われる。腫瘍が甲状腺腹側にあり、胸骨甲状筋や胸骨舌骨筋への浸潤が疑われたとしても、ただちに手術適応にはならない。もし進行して手術を施行したとしても、筋肉の一部を切除すればよく、患者の QOL は何ら損なわれることはないからである。また、このような微少な甲状腺被膜外進展の予後に及ぼす影響は極めて小さい。しかし、腫瘍が甲状腺背側にあり、気管や反回神経への浸潤を疑う場合は慎重に適応を決定しなければならない。これらが進行して気管や反回神経に浸潤した場合、その段階で手術をすれば時として患者の QOL を大きく損ねる可能性があるからである。気管や反回神経への浸潤の有無を評価する際には、超音波検査だけでなく CT 検査を追加するのもよい。必要に応じて喉頭ファイバーによる声帯麻痺の有無を評価する[21-23]。なおこれらの評価は、甲状腺診療に習熟した施設で行うこ

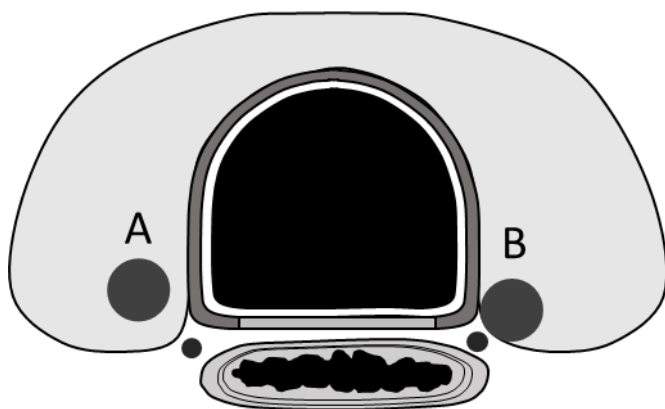
とが望ましい。

隈病院からの報告[24]によれば、腫瘍と気管が接する角度が鈍角であれば浸潤のリスクが高い（**図 1. A**）。腫瘍と反回神経が走行する経路との間に正常の甲状腺組織が画像上存在しない場合は、反回神経浸潤のリスクがある（**図 2. B**）。手術を行った微小癌のうち、腫瘍径が 7mm 未満の症例では、気管や反回神経への浸潤はみられなかった。しかし、腫瘍径が 7mm 以上で、腫瘍が気管に鈍角で接していた症例では、51 例中 12 例（24%）で気管軟骨のシェービングや気管全層切除を要した。同様に腫瘍径 7mm 以上で、腫瘍が反回神経の走行経路の甲状腺被膜に接していた症例では、98 症例中 9 例（9%）で反回神経のシェービングもしくは切除再建を要した。したがって、このような症例は経過観察するには適切ではなく、即時手術の適応となる。しかし、単に腫瘍が気管に接する、あるいは甲状腺の背面に存在するというだけでは即時手術の適応とはならないことに留意すべきである。



文献[21]参照

図 1. 腫瘍と気管が接する角度 (A) 鈍角、(B) ほぼ直角、(C) 鋭角



文献[21]参照

図 2. 腫瘍が反回神経の走行経路の甲状腺被膜に、(A) 接していない、(B) 接している

リンパ節転移の評価には、一般的に超音波検査が用いられる。リンパ節転移を疑う超音波検査所見としては、点状高エコー（微細石灰化）、嚢胞化、ドプラ法で辺縁に血流信号がみられる、円形を呈する、リンパ節門の消失などがある[25, 26]。頸部外側区域へのリンパ節転移が疑われる場合は、リンパ節の穿刺吸引細胞診および穿刺液のサイログロブリン値測定も推奨される。慢性甲状腺炎を合併する症例は甲状腺周囲のリンパ節腫大がよく見られ、転移の評価が困難なことがあり、症例ごとに検討が必要である[5]。

なお、Ito らは微小癌が甲状腺上極に存在する場合は、臨床的あるいは病理学的外側区域リンパ節転移を起こしやすいと報告している[9]。さらに Jeon らは 50 歳未満、男性、腫瘍に微細石灰化がみられることを外側区域リンパ節転移の危険因子として上げている[27]。しかし若年以外のこれらの危険因子が経過観察中の微小癌の病状進行因子であるとのエビデンスはないので、これら

の危険因子がみられる症例を積極的経過観察から除外する必要はない。

## 6. 超音波検査で腫瘍最大径が 10mm を超えた場合に、すぐに手術を行

### うべきか？

#### 要約

経過観察中に腫瘍径が 10mm を超えた際にただちに手術を施行することは、必ずしも最適とはいえない。

#### 解説

Miyauchi らは患者が望めば、腫瘍径が 13mm に達するまで経過観察を行うことは許容されるとしているが[21]、これは微小癌と定義される上限である最大径 10mm の腫瘍が 3mm 増大した場合を想定したものである。がん研有明病院の Sakai らは積極的経過観察を行った cT1bN0M0（腫瘍最大径 11~16mm、平均 11.7mm）の 5 年進行率は 5%、10 年進行率は 12%で cT1aN0M0 と同様であったこと、cT1bN0M0 の手術例において、腫瘍径 15mm 未満では再発がなかったことを報告している[28]。

低リスク微小癌の積極的経過観察では、年齢が高いほど進行確率が低くなることも示されている[2, 29]。Miyauchi らは隈病院で経過観察を 10 年間行った低リスク微小癌 169 例を後方視的に解析し、比較的早く増大した症例（年間の doubling rate>0.5）は 3%のみで、57%は不変（-0.1~0.1）、17%は縮小（<-0.1）し、年齢上昇と共に増大症例の割合は減少したことを報告した[30]。さらに、腫瘍増大後の臨床経過に関して、Ito らは 824 例の低リスク微小癌

経過観察症例を解析し、3mm 以上腫瘍径が増大した症例および 50%以上腫瘍体積が増大した症例において、その後継続して比較的早く増大した症例はそれぞれ 7.7%、3.8%にすぎないと報告した。また、腫瘍の成長する早さは増大前よりも増大後に有意に低下し、多くの症例で腫瘍の退縮を認めたという[31]。

以上から、積極的経過観察中に腫瘍径が 10mm を超えた際にただちに手術を施行することは、必ずしも最適とは言えず、腫瘍の占拠部位（反回神経、気管に浸潤の及ぶ可能性）と増大の速さ、患者の意向を確認し、経過観察を続けてもよいと考えられる。もちろんさらに腫瘍が増大する場合はその時点で手術を施行するべきである。



## 7. 以下のような因子があった場合、積極的経過観察は推奨されるか？

### 1) 年齢（高齢、若年）

#### 要約

高齢者の低リスク微小癌は進行する確率が低く、積極的経過観察の良い適応といえる。若年者は進行する確率がやや高いが経過観察を行ってもよい。ただし現時点で、未成年の微小癌に対する経過観察のエビデンスはない。

#### 解説

本邦では、隈病院における 1235 例の検討から、診断時の年齢と経過観察 10 年間の腫瘍の臨床癌への進行（腫瘍径 12mm 以上への増大、リンパ節転移の出現）について、60 歳以上では 2.5%であったのに対し、40～59 歳では 4.9%、40 歳未満では 22.5%と若年症例において、腫瘍が進行する確率が高いことが報告されている[2]。Miyachi らは診断時の年齢と 80 歳までに腫瘍が進行する確率について、20 歳代では 48.6%、30 歳代で 25.3%、40 歳代では 20.9%、50 歳代では 10.3%、60 歳代で 8.2%、70 歳代では 3.5%との推定値を示している[29]。また、がん研有明病院における 384 例の経過観察症例の検討でも、10 年間の腫瘍が進行する確率は、有意差はないものの 50 歳未満では高くなる傾向であることが示されており[3]、海外においても若年者における微小癌の腫瘍が進行する確率が高いことが報告されている[16, 19, 20]。

以上より、高齢者の低リスク微小癌は積極的経過観察の良い適応といえる。一方、若年者の場合も進行後の手術治療成績は良好であるうえ、20 歳代の低リスク微小癌が生涯において進行する確率は 50%弱と推定され、若年者においても積極的経過観察は適応となる。ただし現時点で、未成年の微小癌に対する経過観察のエビデンスはないことに留意が必要である。

## 2) 多発病変

### 要約

腫瘍増大やリンパ節転移の出現と多発病変との関連についてのエビデンスはなく、微小癌の多発例は積極的経過観察の適応となり得る。多発を手術の適応とすると必然的に甲状腺全摘が増え、その結果、合併症、甲状腺ホルモン薬補充の必要などデメリットがメリットを上回る可能性が高い。

### 解説

甲状腺腫瘍診療ガイドライン 2018 においては多発病変を有する微小癌に対する積極的経過観察についての記載はない。低リスク微小癌に対する積極的経過観察という管理方針は 2003 年に隈病院の Ito らにより報告されたが、多発病変を有する場合も経過観察の除外基準とはしておらず、対象 162 例のうち調査開始時に多発病変を疑う症例は 30 例（18.5%）含まれていた [11]。Ito らによれば微小癌に対して手術を行った 600 例において、術前超音波検査で多発病変を有すると診断された症例が 189 例であったのに対して、病理組織診断上は 263 例に多発病変を認めていた。これにより、超音波検査の感度 52.9%、特異度 85.2%、陽性的中率を 73.5%と推定している [9]。Ito らの 2010 年の報告では、340 例の低リスク微小癌の経過観察で多発病変を有する 33 例と単発病変の 307 例を比較し、平均 76 か月の観察期間で多発の有無と腫瘍の増大には関連がない ( $p=0.23$ ) ことが示された。また、即時手術を行った 1055 例において、多発病変の有無と無再発生存率との間に関連はなかったとしている [18]。また、2014 年

には 1235 例を対象に、微小癌の経過観察中の進行に関連する危険因子の多変量解析の結果を報告しているが、多発病変の有無は、腫瘍径 3mm 以上の増大 ( $p=0.47$ )、リンパ節転移出現 ( $p=0.31$ ) の危険因子として有意ではなく、関連を認めたのは年齢のみであった[2]。

杉谷らは、がん研有明病院と日本医科大学付属病院で 1 年以上経過観察を行った低リスク微小癌 571 例において、多発微小癌 115 例と単発微小癌 456 例の 10 年間の進行確率をそれぞれ 14.8%、12.2%と報告した ( $p=0.51$ )。さらに、病勢進行の危険因子に関する多変量解析では多発病変の有無は危険因子とはならなかった。この報告では、多発病変を有する症例のうち 10 例に手術を行ったが、うち 9 例は両側性であったため甲状腺全摘術を余儀なくされており、多発病変を有する微小癌は積極的経過観察により甲状腺全摘を避けられるメリットがあると結論付けている[32]。

一方、Roti らは、微小癌の術後再発に関連する因子のメタ解析において、多発病変を有する場合に単発病変と比較して有意に再発率が上昇する (オッズ比 : 0.174, 95%信頼区間 : 0.105~0.290;  $p=0.000$ ) と報告している[33]。Chow らは微小癌で治療を行った 203 例の後向き研究で、多発病変は術後リンパ節再発のリスク因子であるとしている (リスク比 : 65.6, 95%信頼区間: 1.3~23.4) [34]。

多発病変が術後再発のリスク因子となるという報告は、いずれも海外からの後向き研究であり、わが国で行われた 2 施設での低リスク微小癌の積極的経過観察の前向き研究では、腫瘍の 3mm 以上の増大やリンパ節転移の出現と多発病変との関連はなく、多発病変をわが国での積極

的経過観察による管理から除外する根拠はない。

なお、米国、カナダ、韓国からも低リスク微小癌に対する積極的経過観察のプロトコルや成績の報告があるが、いずれも多発病変は除外基準としていない[4-7]。

### 3) 家族歴

#### 要約

甲状腺乳頭癌の家族歴があっても、積極的経過観察の適応となりうる。

#### 解説

第一度近親者（親、子、兄弟姉妹）に2人以上の乳頭癌患者がいる場合に「家族性甲状腺乳頭癌」と定義され、散発性の乳頭癌との比較が報告されている。Uchino らは、甲状腺分化癌手術症例 6458 例の後方視的解析で、258 例（4.0%）が家族性であり、散発性と比較して腺内多発例が多く、残存甲状腺再発が多く、無再発生存率が有意に低かったと報告している。一方で遠隔転移率には差を認めず、全生存期間にも差は認められなかった [35]。また、Ito らは、乳頭癌手術症例 6015 例の解析において、273 人（4.5%）が家族性であり、腺内多発が多い以外に散発性との差は認めず、無再発生存率、疾患特異的生存率ともに有意な差は認めなかったと報告しており、甲状腺全摘術を推奨する以外は散発性の乳頭癌と同様の治療戦略でよいと結論づけている [36]。

微小癌については、Lupoli らが 1999 年に家族性の微小乳頭癌患者 7 例の解析で腺内多発やリンパ節転移が高頻度であったと報告している [37]。Capezzone らは微小癌手術症例 291 例の後方視的解析（観察期間中央値 8.3 年）で、散発性 248 例と家族性 43 例を比較している。その結果、家族性の方が両葉に病変があり診断時に顕性リンパ節転移を伴っているものが多

く、さらに家族性では再発例が多く認められたことから、微小癌の管理においては家族歴を考慮すべきと結論付けている [38]。

一方、積極的経過観察症例における家族歴との関連については Ito らの報告がある。隈病院における低リスク微小癌の経過観察症例 1235 例（平均観察期間 60 ヶ月）には、61 例（5%）の家族性甲状腺癌症例が含まれていた。1235 例のうち 58 例で増大を認め、19 例がリンパ節転移を生じ、43 例が顕性癌に進展した。しかし、家族歴の有無により腫瘍増大・リンパ節転移・顕性化の頻度には有意差を認めなかった [2]。

したがって、家族歴の有無は積極的経過観察の適応を妨げるものとはならず、家族歴があっても積極的経過観察を選択肢に加えることは可能と考えられる。ただし家族性乳頭癌が臨床的にアグレッシブである可能性は念頭に置く必要がある。また、経過観察から手術に切り替える際には、両側性腺内多発に留意して、甲状腺切除範囲を決定する。

## 4) 拳児希望・妊娠

### 要約

妊娠期および産後も定期経過観察を慎重に行うことで、低リスク微小癌は安全に管理可能であり、拳児希望がある症例や妊娠中の症例も積極的経過観察の適応となる。

### 解説

妊娠中の甲状腺分化癌は、適切に管理すれば予後は良く、胎児を安全に分娩できる。

経過観察中の低リスク微小癌患者が妊娠をした場合については、2014年に隈病院のShindoらが検討している。この報告では3 mm以上の腫瘍径の増大は、妊娠群（9症例中4例44.4%）では年齢調整対照群（27症例中3例、11.1%）と比べて多かった（ $p=0.0497$ ）[39]。しかしこの報告は症例数が少なく、限られた期間での報告である。

同じく隈病院のItoらはさらに症例数を増やし検討期間を拡大して、妊娠可能女性が低リスク微小癌の積極的経過観察を行う候補者となるか検討している。この報告では50人の低リスク微小癌患者が経過観察中に51回の妊娠を経験した。妊娠前後で3 mm以上の腫瘍径の増大は4例（8%）で認められたが、46例（90%）では腫瘍径の変化はなかった。増大した4例のうち2例は産後に手術を受け、再発は認めなかった。残り2例は産後に腫瘍が増大しなかったため経過観察を続行している[40]。

妊娠期および産後も経過観察を慎重に行うことで、低リスク微小癌は安全に管理可能である。し



たがって拳児希望がある症例や妊娠中の症例も積極的経過観察の適応となる。

## 5) 腺外浸潤の疑い

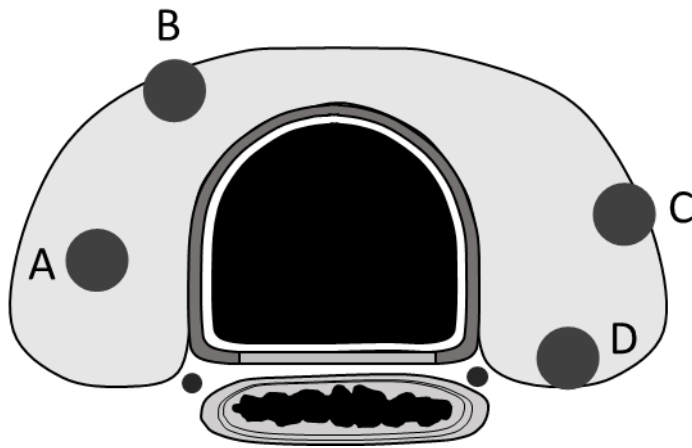
### 要約

腫瘍が甲状腺前面や側面で甲状腺外浸潤が疑われる、単に気管に接する、甲状腺の背面に存在する場合も積極的経過観察の適応となりうる。

### 解説

II-5 で述べたように、腫瘍径が 7mm 以上で、腫瘍が気管に鈍角で接する症例や、反回神経の走行経路との間に正常甲状腺組織がみられない症例は、気管や反回神経への浸潤の可能性があるため、経過観察は推奨されない[21, 24]。一方、腫瘍が単に気管に接する、あるいは甲状腺の背面に存在するだけでは即時手術の適応とはならない。

腫瘍が甲状腺内にとどまっている症例は、積極的経過観察の良い適応である (図 3. A)。腫瘍が甲状腺前面・前頸筋側 (図 3. B) や側面 (図 3. C) で腺外浸潤が疑われる症例は、さらに進行して手術となったとしても周囲の筋肉や脂肪組織の合併切除にとどまり、患者の QOL を損ねないため、積極的経過観察の適応となりうる。微小癌が側面に存在しても、総頸動脈に浸潤することは通常ない。また腫瘍が甲状腺の背面 (図 3. D) に接していても、反回神経の走行経路から離れている場合は積極的経過観察の適応となりうる。



文献[21]参照

図 3. (A) 腫瘍が甲状腺内にとどまっている。腫瘍が甲状腺の (B) 前面や (C) 側面で腺外浸潤が疑われる。腫瘍が甲状腺の (D) 背面に接しているが、反回神経の走行経路から離れている。

## 6) 腫瘍径が 10mm に近い

### 要約

10mm に近くても、低リスク微小癌であれば積極的経過観察を行ってよい。

### 解説

Itoらの解析によると、低リスク微小癌で経過観察を受けた 1235 例において、経過観察開始時の腫瘍径は独立した進行予測因子とはならなかった[2]。

また、II-6 で述べたように、経過観察中に腫瘍径が 10mm を超えた際、ただちに手術を施行することは必ずしも最適とはいえない。

以上から、10mm に近い乳頭癌であっても明らかな浸潤のおそれやリンパ節転移がなければ、積極的経過観察を行ってよいと考えられる。

## 7) 石灰化が弱い

### 要約

石灰化の弱い症例を積極的経過観察の適応から外すべきエビデンスはない。

### 解説

腫瘍内石灰化の強さは低リスク微小癌の増大予測因子であるとする報告がある。がん研有明病院の Fukuoka ら[3]は平均 6.8 年間経過観察を行った 384 症例、480 病変について、経過観察開始時の腫瘍内の石灰化様式を超音波所見により、石灰化なし、微細石灰化、粗大石灰化、外殻石灰化の 4 段階に分けて検討している。それぞれの群の平均年齢は、52.1 歳、54.2 歳、56.3 歳、60.1 歳であり、経過観察中の 3mm 以上の腫瘍径増大確率は 9.6%、5.5%、3.2%、0%で、石灰化の強さと年齢は有意に相関し、石灰化の強い病変では増大確率が低い傾向が認められた。また、経過観察中の石灰化の増強が 5 年で 25.1%、10 年で 51.8%の病変に認められた。多変数解析において、直近の検査時に強い石灰化（粗大または外殻）がある症例では、有意に腫瘍増大確率が低かった（オッズ比：0.34, 95%信頼区間：0.11～0.87,  $p=0.022$ ）。

隈病院からの報告[41]では、1 年以上経過観察した後に手術を施行した 180 例のうち、経過観察中に増大を認めなかった 160 例では 13.8%に音響陰影をともなう 2mm 以上の粗大石灰

化が存在したが、病勢進行した症例にはそのような石灰化は認められなかった。

一方、韓国の Oh らは、1 年以上経過観察（中央値 42 ヶ月）を施行した低リスク微小癌 273 症例について、初診時超音波検査で粗大石灰化を認めた症例は微細石灰化をともなう症例よりも腫瘍体積が 50% 以上増加する確率が高かったと、日本の報告とは異なる知見を報告している [20]。

以上より、石灰化が弱い症例は外殻石灰化をともなうなど石灰化が強い症例に比べて進行する確率が高い可能性はあるものの、低リスク微小癌では時間とともに石灰化が強まる傾向も示唆されており、石灰化の弱い症例も積極的経過観察の適応となると考えてよい。

## 8) 血流が豊富

### 要約

血流豊富な症例を積極的経過観察の適応から外すべきエビデンスは乏しい。

### 解説

腫瘍の血流と低リスク微小癌の経過についての報告は少ない。2010 年にがん研有明病院の Sugitani ら[15]は、低リスク微小癌 230 例 300 結節の平均 5 年の経過観察において、血流豊富な結節（33 病巣 12%）は血流が乏しい結節（245 病巣 88%）に比べて頻度が低いものの 3mm 以上の腫瘍径増大を示す割合が高い（30.3%対 3.7%,  $p < 0.0001$ ）ことを示した。さらに 2016 年に同施設より Fukuoka らは、384 例 480 結節の平均 6.8 年の経過観察において、結節ごとの血流の経時的な変化と予後について検討している[3]。これによると、経過観察開始時に血流豊富であったのは 70 病巣で、その 3mm 以上の腫瘍径増加確率が 14.3%と血流が乏しかった 410 病巣における 4.6%にくらべ、有意に高率であった。さらに当初、血流豊富であった症例の 61.4%が経過観察中に血流が乏しくなったといい、多変数解析において、直近の検査時に血流が乏しい症例では、有意に腫瘍増大確率が低かった（オッズ比：0.17, 95%信頼区間：0.07~0.43,  $p = 0.0004$ ）。

以上より、血流豊富な腫瘍は血流が乏しい病変に比較して増大する確率が高い可能性はあるが、低リスク微小癌では時間とともに血流が弱まるものが多いことも示唆されており、血流が豊富な

症例を積極的経過観察の適応から外す根拠は乏しい。



## 9) バセドウ病、良性結節の合併

### 要約

バセドウ病や良性結節の合併は積極的経過観察の適応から除外すべきというエビデンスはなく、それぞれの疾患の手術適応に従って判断するのがよい。

### 解説

バセドウ病が経過観察中の低リスク微小癌に与える影響を検討した報告はない。バセドウ病を合併する乳頭癌の術後の予後についても結論は様々であり[42-45]、バセドウ病を合併することが微小癌の生物学的態度に影響するかどうかは不明であるが、少なくとも積極的経過観察の適応から除外すべきであるといえるエビデンスはない。バセドウ病治療による血清 TSH 値の変化が、経過観察における腫瘍増大に影響する可能性は考えられる (II-8 参照)。

また、橋本病の合併は、Kwon らの 192 例の微小癌の経過観察において、腫瘍増大のリスク因子とはならないと報告されており [4]、積極的経過観察の適応から除外すべきであるといえるエビデンスはない。橋本病による血清 TSH 値の変化が、経過観察における腫瘍増大に影響する可能性は考えられる (II-8 参照)。

良性結節の合併については、それが増大して手術となる可能性はあるものの、積極的経過観察の適応外とすべきエビデンスはない。

## 10) 病理特殊型

### 要約

高悪性度とされている乳頭癌亜型は積極的経過観察から除外するのが適切であろう。

### 解説

乳頭癌には多くの亜型があるが、その頻度は年齢、性別、地域、大きさなどにより異なる。Zhi らは、1041 例の微小乳頭癌を検討した結果、通常型 45.2%、濾胞型 43.6%、被包型 7.9%、ワルチン腫瘍様型 1.6%、充実型 0.3%、好酸性細胞型 0.3%、高細胞型 0.6%、索状型 0.5%であったと報告している[46]。頻度の多かった通常型、濾胞型、被包型を、腫瘍径、微少甲状腺外浸潤、リンパ節転移などの高悪性度のパラメータで比較したところ、通常型、濾胞型、被包型の順でそれらの頻度が高かった。Ghossein らの報告によれば、微小乳頭癌 90 例の内訳は通常型 54%、被包性濾胞型 21%、浸潤性濾胞型 17%、高細胞型 7%で、リンパ節転移に関して通常型と亜型との間に有意差は見られなかった[47]。一方、Kuo らは、手術症例において通常型微小乳頭癌 18,260 例、高細胞型微小乳頭癌 97 例、びまん性硬化型微小乳頭癌 90 例の検討を行い、通常型微小乳頭癌と比べて、びまん性硬化型微小乳頭癌は有意に甲状腺外浸潤 ( $p=0.004$ ) およびリンパ節転移 ( $p=0.007$ ) が多く、高細胞型微小乳頭癌は有意に腫瘍径が大きく ( $p<0.001$ )、多発傾向があり ( $p=0.018$ )、甲状腺外浸潤を来しやすい ( $p<0.001$ ) と報告した[48]。

これらのことから高悪性度とされている乳頭癌亜型、たとえば高細胞型、びまん性硬化型は積極的経過観察から除外することが適切であろう [22]。ただし、直接のエビデンスはなく、実際には細胞診でその亜型を推測することは容易ではない[49, 50]。

## 8. 経過観察中に TSH 抑制療法は行うべきか？

### 要約

低リスク微小癌の積極的経過観察中の TSH 抑制療法の効果についてのエビデンスは乏しい。行う場合には TSH を正常下限程度に調整するのがよいと考えられる。

### 解説

低リスク微小癌の積極的経過観察中に TSH 抑制療法の有無による割付けを行った前向き臨床試験は存在しないが、経過観察症例における TSH 値と腫瘍増大の関連性について解析した報告がある。

Sugitani ら[8]はがん研有明病院における 322 症例、415 病変に対する平均 6.5 年の経過観察で、診断時の TSH 値および経過観察中の平均 TSH 値は腫瘍径増大群（3mm 以上）と非増大群で差を認めなかったことを報告している。多変数解析でも、診断時 TSH 値は有意な腫瘍径増大予測因子とはならず（オッズ比：1.01, 95%信頼区間：0.66～1.29）、経過観察中の平均 TSH 値と腫瘍体積の変化にも有意の相関はなかった（ $p=0.70$ ）。

一方、隈病院の Ito らの報告[2]では、1235 症例の経過観察（平均 75 ヶ月）において、経過観察中に TSH 抑制療法を受けた 51 人の患者のうち 1 人（2%）が増大したが、TSH 抑制療法を受けていない 1184 人では 57 人（4.8%）が増大した。有意差は認められていないが、TSH 抑制群では経過観察中にリンパ節転移を生じた症例や顕性癌への進行を認めた症例は認め

ておらず、TSH 抑制療法は低リスク微小癌の進行を防ぐのに有効な可能性がある」と述べている。

また、韓国の Kim ら[51]は 126 症例、127 病変に対する経過観察（中央値 26 ヶ月）で、観察期間中の TSH が高い群で有意に腫瘍体積 50%以上の増大症例が多く、TSH 高値は微小癌増大の独立した危険因子であり、TSH>2.50mIU/L では低リスク微小癌の無増悪生存率が有意に短くなったと報告している。以上より、TSH 高値が低リスク微小癌の進行に影響する可能性は否定できないが、TSH抑制療法を行う益があるかどうかについては現状では結論づけられない。

一方で、TSH 抑制療法の害についての報告としては、甲状腺癌術後に TSH 抑制を受けた 50 歳以上の女性で骨密度が有意に低下することを示した Sugitani らによる報告 [52] などがある。TSH 抑制を行うことで腫瘍増大を防ぐことができる可能性はあるものの、増大・顕性化した場合に手術を選択することで予後が損なわれないことは明らかであるため、現時点では経過観察中の TSH 抑制療法は積極的に行わなくてもよいと考えられる。進行する確率が高いとされる若年者などで、TSH 抑制療法を行う場合には、TSH を正常下限程度に調整するのがよいだろう。

## 9. 経過観察は何歳まで行うべきか？

### 要約

高齢になるほど低リスク微小癌の進行する確率は低くなると考えられる。しかし、高齢者の微小癌がひとたび臨床癌に変化すれば予後不良となる可能性があるため、状況が許す限り生涯にわたる経過観察の継続を推奨する。

### 解説

隈病院の Ito らの報告によると、高齢になるほど低リスク微小癌の進行確率は低下し、顕性癌に進行する危険因子の多変量解析では、若年齢（40 歳以下）は独立した危険因子であった（オッズ比：4.348, 95%信頼区間：2.293~8.196,  $p < 0.0001$ ) [2]。Miyachi らは診断時の年齢と 80 歳までに腫瘍が進行する確率について、20 歳代では 48.6%、30 歳代で 25.3%、40 歳代では 20.9%、50 歳代では 10.3%、60 歳代で 8.2%、70 歳代では 3.5%との推定値を示している[29]。その後、米国の Tuttle らも 50 歳未満で診断された患者は 50 歳以上で診断された患者と比べ、およそ 5 倍の確率で腫瘍増大を認めたと報告している[16]。また、がん研有明病院の Fukuoka らは低リスク微小癌の経過観察中の石灰化と血流に注目し、石灰化が強いほど、血流が弱いほど、腫瘍が増大する確率が低下することを示すとともに、微小癌病巣の石灰化は時間とともに増強し、血流は低下する傾向があることを示した[3]。すなわち、II-7-1) でも述べたように、高齢になるほど低リスク微小癌の進行確率は低くなると考えられる。

しかしながら臨床癌の場合、高齢であることが最も重要な生命予後不良因子である [53]。確率が低いとはいえ、高齢者の微小癌がひとたび臨床癌に変化すれば、そしてそれを定期的な経過観察で早期に発見できなければ、患者の命を脅かす可能性がある。現状においては何歳になれば経過観察を終了してよいというエビデンスはなく、高齢者においてわずかな確率でも進行性病変へ転化する可能性を考慮し、全身状態が許す限り生涯にわたる経過観察を継続することを推奨する。なお、手術を行った場合でも術後経過観察は原則として生涯必要であり、加えて甲状腺ホルモン薬の服用を必要とすることもある。したがって、生涯にわたる経過観察が積極的（非手術）経過観察のデメリットであるとは言えない。

## 10. 経過観察は何年間行うべきか？

### 要約

経過観察を何年行えば打ち切ってよいというエビデンスはなく、患者の全身状態が許す限り、継続的に行うのが妥当と考えられる。

### 解説

低リスク微小癌に対する積極的経過観察という管理方針について、本邦における 2 施設からの報告[2, 15]では、経過観察期間についてそれぞれ平均 75 (18~227) ヶ月 (隈病院) および平均 5 (1-17) 年間 (がん研有明病院) としている。これらの報告に比べると海外からの報告[4, 16, 19, 54]の観察期間はまた短く、平均で 13.3~32.5 ヶ月となっている。これらの経過観察において、遠隔転移や原病死の報告はなく、II-7-1) で示したように、低リスク微小癌は高齢になるほど進行確率が低下することが明らかとなっている。しかしながら、経過観察の打ち切りについての報告はなく、II-9 に述べたとおり、高齢者の低リスク微小癌がひとたび臨床癌に変化し、それを放置すれば、患者の命を脅かす可能性がある。現時点では経過観察を何年行えば打ち切ってよいというエビデンスはなく、患者の全身状態が許す限り、継続的に行うのが妥当と考えられる。

なお、隈病院では治療開始から 10 年間の医療費を検討した解析を行い、手術選択群の方が経過観察群より約 4.1 倍高額となるとの報告を行っている[55]。香港からの報告でも、治療開始後 16 年間は経過観察群の方が費用が安く、その後も引き続いて費用対効果がよいとしている



[56].

### Ⅲ：低リスク微小癌の管理方針における今後の課題

#### 1. 分子マーカー

##### 要約

腫瘍の進行に関連する *p53*, *TERT*, *CTNNB1* などの遺伝子異常を有する微小癌は積極的経過観察の対象から外されるべきかと考えられるが、現在のところ、それを支持するエビデンスはない。

##### 解説

甲状腺乳頭癌の遺伝子異常には、その発生に関連する *BRAF*, *RET/PTC*, *APC* と、腫瘍の進行に関連する *p53*, *TERT*, *CTNNB1* とがあり、それらの解析は組織型分類、悪性度、予後、治療方針などの決定や予測に応用することができる。上記の検索は、穿刺吸引細胞診材料を用いても行うことが可能で、甲状腺細胞診報告様式であるベセスダシステム第 2 版では、「濾胞性腫瘍」や「意義不明」に対する臨床的対応の選択肢として分子マーカーの検索を挙げている[57]。

微小癌における *BRAF* 遺伝子異常は甲状腺外浸潤、再発、リンパ節転移などに関連があるとする報告がある[58-61]。Yu らは穿刺吸引細胞診材料を用いて、微小癌 72 例中 59 例（82%）に *BRAF* 遺伝子異常を検出したが、*TERT* 遺伝子異常や *p53* 遺伝子異常は見られなかった[62]。Yabuta らは経過観察後に切除した微小癌の検討において、非進行例の 64%、腫瘍径増大例の 70%、リンパ節転移出現例の 80%に *BRAF* 遺伝子異常を検出したが、*TERT* 遺伝子異常を有する症例はなかったと報告した[63]。de Biase らは 431 例の微小乳頭癌を検討し、

その 4.7%に *TERT* 遺伝子異常があったが、臨床的予後不良因子との関連はなかったと報告した [64]。*CTNNB1* に関しては、免疫組織化学的に  $\beta$  カテニンの異所性局在が報告されている [65] もの、分子マーカーでの検討はなされていない。

微小癌における *BRAF* 遺伝子異常が予後不良因子と関連するとする報告があるものの、*BRAF* は乳頭癌の腫瘍発生に関連する遺伝子変異であること、微小癌の過半数に *BRAF* 遺伝子異常がみられること、そして、経過観察した微小癌のほとんどが進行性ではないことから、*BRAF* 遺伝子異常の有無を微小癌の管理方針の指標にすることはできない。理論的には、腫瘍の進行に関連する *p53*, *TERT*, *CTNNB1* などの遺伝子異常を有する微小癌は積極的経過観察の対象から外されるべきかと考えられるが、現在のところ、それを支持するエビデンスはなく、今後の課題である。

## 2. 患者報告アウトカム

### 要約

低リスク微小癌の管理方針による患者報告アウトカムのエビデンスはいまだ十分でなく、今後、長期的な比較研究が期待される。

### 解説

微小癌の診療において患者の視点を知ることは重要である。経過観察を選択すれば外科治療にともなう合併症や後遺症の危険は回避できるが、疾患が進行する不安はありえる。一方、手術を受ければほぼ根治できることから「がん」にともなう心配は大幅に軽減されるが、治療にともなう症状がつかまとうかもしれない。微小癌についての臨床研究やガイドラインは、管理方法と腫瘍学的アウトカムについて焦点をあてているものがほとんどであり[66]、実際に医療を体験する患者の視点から管理方針を論じた研究報告は少ない。

甲状腺癌患者の不安について、Hedmanらは分化癌診断後14から17年が経過した患者群でも48%が再発の不安を抱えていると報告している[67]。また、Sawkaらは微小癌患者でさえ、病気に対する心配が日常生活にある程度の影響を与えている[68-70]。そして、Smuleverらは15mm以下の乳頭癌患者136例のうち細胞診で診断がついた時点で経過観察を選択した患者は26例（19%）にすぎず、多くの患者が手術を選択した理由は不安であると報告している[71]。一方、Daviesらは、微小癌に対し経過観察による管理を行っている隈病院の234症例を

対象に、定性的な研究を行った。回答者のうち 37%が癌の進行を不安に思っていたが、60%は癌が発見された当初より不安が軽減したと回答した。加えて、83%の患者が積極的経過観察を最もよい管理方針であると回答した[72]。

積極的経過観察と即時手術を行った患者を比較した報告は限られている。吉田らは、微小癌に対して、経過観察による管理を行った 20 例と手術を行った 30 例の不安を STAI (State-Trait Anxiety Inventory -From JYZ) を用いて横断的に比較し、経過観察の患者は手術を行った患者よりもともと性格的に不安が強い傾向があり (Effect Size : 0.63) 、調査時に感じている不安が強い傾向にあったと報告した (Effect Size : 0.55) [73]。Jeon らは、微小癌に対して経過観察を行った 43 例と葉切除を行った 148 例の QOL を SF-12 で横断的に比較し、経過観察群で日常生活上の心理的問題が、葉切除群より少ないことを報告した (Coefficient: -7.71 [信頼区間 : -15.26~-0.16] , p=0.045) [74]。一方、Kong らは 203 例の経過観察を行った患者と 192 例の手術加療を行った患者を、甲状腺に特異的な QOL 質問紙票を用いて縦断的に比較し、経過観察群が調査開始時の心理的健康、最終調査時の心理的および肉体的な健康の項目で、手術群より優れていることを報告した (研究期間は 8 ヶ月) [75]。

積極的経過観察は身体的な QOL の観点から手術より優れる一方、不安が即時手術より強い可能性がある。医療者の適切な説明や態度によって、患者の不安は次第に軽減するものと考えられるが、今後、経過観察と手術における患者報告アウトカムの長期的な比較研究が期待される。

積極的経過観察は低リスク微小癌に対して望ましい管理方針のひとつであり、その際に、患者の

視点を理解し、適切な態度で適切な情報の説明を行うことが、Shared decision-making を行ううえで重要である。

## **IV : 患者さんへの説明書**

本説明書は日本内分泌外科学会ホームページからダウンロードすることができます。

ただし、各施設において内容に変更を加える場合は、最初のページの委員会名「日本内分泌外科学会 甲状腺微小乳頭癌取扱い委員会」および最後の文言「この説明書は日本内分泌外科学会の甲状腺微小癌取扱い委員会の提言に基づき作成されたものです」は削除してください。

## 「甲状腺微小乳頭癌の経過観察」について

日本内分泌外科学会 甲状腺微小乳頭癌取扱い委員会

### 甲状腺微小乳頭癌の頻度と特徴

日本人の甲状腺癌の90%以上は乳頭癌という種類のもので、その多くは非常に成長が遅いのが特徴です。事実、乳頭癌の80～90%は生命に関わることがない低危険度癌で、手術後の10年生存率は99%以上です（他の原因による死亡は除く）。

大きさが1cm以下の乳頭癌を微小乳頭癌といいます。超音波検査を用いて検診すると成人女性の3.5%に微小乳頭癌が発見されます。以前はこのようにして偶然見つかった症状のない乳頭癌は「幸運にも早く発見された早期癌である」として、手術を行っていました。しかし、その後の調査ではこれらの患者さんの中に甲状腺癌が原因で亡くなられた方はいないことがわかりました。実は、微小癌であっても手術でリンパ節を取ると、30%以上の方にごく小さなリンパ節転移がありますが、リンパ節を取っても取らなくても再発率は変わりません。ごく小さなリンパ節転移は生命や健康を損なうことはないようです。

甲状腺とは関係がない原因で亡くなった方の解剖では、10人に1人以上の割合で甲状腺に微小乳頭癌が認められることが知られています。これらは皆、その人たちが生きている間には気づかれず、何の症状もないまま経過していたというわけです。一方、甲状腺癌のために病院で手術を受ける必要のあった人（罹患率）は女性10万人あたり1年間に約17人（男性は約7人）です。つま



り、微小乳頭癌のほとんどは、生涯潜伏したまま、人体に何ら害を与えることなく経過する可能性が高いものであると考えられるのです。

### **微小乳頭癌を手術せずに経過観察することの根拠と適応**

このように高頻度で存在し、発見されてしまう微小乳頭癌の全てに手術が必要でしょうか？

リンパ節転移や血行性の遠隔転移、甲状腺外への浸潤がない低危険度の微小癌 に対して、日本の2つの施設（隈病院、がん研有明病院）において、手術をせずに経過観察する 臨床試験が1990年代から行われました。その結果、大部分の微小乳頭癌は進行しないこと、たとえ進行したとしてもその時点で手術すればその後には深刻な経過となった方はいないことが明らかになりました。 2,000例以上の微小乳頭癌の経過観察の結果、超音波検査でサイズが3mm以上増大したのは10年間で8.0～10.6%、明らかなリンパ節転移が出現したのは1.0～3.8%でした。進行した患者さんにはその時点で手術を行い、以後に生命にかかわるような再発を来したり、甲状腺癌のために亡くなった人はいません。

これらの結果を受けて、最近の日本および米国の ガイドライン では、成人における「低危険度の微小癌は手術をせず定期的な経過観察でもよい」とされるようになりました。確かに微小乳頭癌の手術は特別難しいものではありませんが、重大な 手術合併症 である永続性の声帯麻痺や副甲状腺機能低下症は皆無ではありません。さらに10年間の 医療費 は手術の方が、経過観察より約4倍高いこともわかりました。また、大きな乳頭癌では高齢者の方が、若い人よりも性質が悪いこと

が知られていますが、微小癌の場合は高齢になるほど進行確率が低いこともわかってきました。

ただし、下記のような微小乳頭癌は危険性が高いと考えており、手術をお勧めします。

1. 明らかなリンパ節転移があるもの。きわめてまれですが、血行性の遠隔転移（肺や骨などへの転移）があるもの。

2. 癌が甲状腺背側の反回神経（声帯を動かす神経）や気管に浸潤しているもの、あるいは浸潤する可能性があるもの（癌がそのすぐ近くにあるもの）。

3. 細胞診で悪性度が高いもの（きわめてまれです）。

また、未成年の場合については、これまでに手術をせずに経過観察したデータが十分でなく、原則として手術をお勧めします。

### 微小乳頭癌の経過観察の方法

原則として6ヶ月～1年ごとに外来を受診していただき、超音波検査などによる癌の進行状況の観察を行います。

腫瘍が明らかに増大したり、リンパ節転移が新たに出現した場合には手術をお勧めします。少し進行したとしても、その時点で手術を受けられて手遅れになった例はありませんのでご安心ください。

大多数の患者さんはおそらく一生手術を受ける必要はないものと推測されます。ただし、一部ですが、微小乳頭癌が進行することがあるので、定期的な検査は必要です。また、進行が認められない場合でも、患者さんが手術を希望された場合には手術を行います。なお、経過観察は原則として、生涯

にわたって行います。

定期的受診の合間にしこりの増大や新たなしこり、声の変化など体調の変化に気づかれた場合にはすぐに受診してください。その他、経過観察に不安を感じたようなときには、いつでもご相談ください。あなたが当院に定期的に通院される限りにおいては、私達は責任をもって適切な診療を行うことをお約束いたします。不安な思いにかられたり、何か疑問に思うことがあれば、遠慮なく率直に主治医にご質問ください。誠意をもってご説明させていただきます。

この説明書は日本内分泌外科学会の甲状腺微小癌取扱い委員会の提言に基づき作成されたものです。(2020年3月作成)

## References

1. Sugitani I, Ito Y, Miyauchi A, et al. Active surveillance versus immediate surgery: Questionnaire survey on the current treatment strategy for adult patients with low-risk papillary thyroid microcarcinoma in Japan. *Thyroid* 2019; 29: 1563-71
2. Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, et al. Patient age is significantly related to the progression of papillary microcarcinoma of the thyroid under observation. *Thyroid* 2014; 24: 27-34
3. Fukuoka O, Sugitani I, Ebina A, et al. Natural history of asymptomatic papillary thyroid microcarcinoma: Time-dependent changes in calcification and vascularity during active surveillance. *World J Surg.* 2016; 40: 529-37
4. Kwon H, Oh HS, Kim M, et al. Active surveillance for patients with papillary thyroid microcarcinoma: A single center's experience in Korea. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017; 102: 1917-25
5. Brito JP, Ito Y, Miyauchi A, et al. A clinical framework to facilitate risk stratification when considering an active surveillance alternative to immediate biopsy and surgery in papillary microcarcinoma. *Thyroid.* 2016; 26: 144-9
6. Moon JH, Kim JH, Lee EK, et al. Study protocol of multicenter prospective cohort study of active surveillance on papillary thyroid microcarcinoma (MAeSTro). *Endocrinol Metab (Seoul).* 2018; 33: 278-86
7. Sawka AM, Ghai S, Tomlinson G, et al. A protocol for a Canadian prospective observational study of decision-making on active surveillance or surgery for low-risk papillary thyroid cancer. *BMJ Open.* 2018; 8: e020298
8. Sugitani I, Fujimoto Y, Yamada K. Association between serum thyrotropin concentration and growth of asymptomatic papillary thyroid microcarcinoma. *World J Surg* 2014; 38: 673-8
9. Ito, Y., et al., Papillary microcarcinoma of the thyroid: how should it be treated? *World J Surg* 2004; 28: 1115-21
10. Sugitani I, Fujimoto Y. Symptomatic versus asymptomatic papillary thyroid microcarcinoma: A retrospective analysis of surgical outcome and prognostic factors. *Endocr J* 1999; 46: 209-16
11. Ito Y, Uruno T, Nakano K, et al. An observation trial without surgical treatment in patients with papillary microcarcinoma of the thyroid. *Thyroid* 2003; 13: 381-7
12. Choi JB, Lee WK, Lee SG, et al. Long-term oncologic outcomes of papillary thyroid microcarcinoma according to the presence of clinically apparent lymph node metastasis: A large retrospective analysis of 5,348 patients. *Cancer Manag Res* 2018; 10: 2883-91
13. Reinke R, Mathiesen JS, Larsen SR, et al. Incidental and non-incidental papillary thyroid microcarcinoma in Denmark 1996-2015: A national study on incidence, outcome and

- thoughts on active surveillance. *Cancer Epidemiol* 2019; 60: 46-50
14. 川野汐織ら、成人の甲状腺微小乳頭癌経過観察開始時に全身検索は必要か？ 第52回日本内分泌外科学会学術大会 抄録
  15. Sugitani I, Toda K, Yamada K, et al. Three distinctly different kinds of papillary thyroid microcarcinoma should be recognized: our treatment strategies and outcomes. *World J Surg* 2010;34:1222-31
  16. 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* 2017; 143: 1015-20
  17. Ito Y, Miyauchi A. A therapeutic strategy for incidentally detected papillary microcarcinoma of the thyroid. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007; 3: 240-8
  18. Ito Y, Miyauchi A, Inoue H, et al. An observational trial for papillary thyroid microcarcinoma in Japanese patients. *World J Surg* 2010; 34: 28–35
  19. Oh HS, Ha J, Kim HI, et al. Active surveillance of low-risk papillary thyroid microcarcinoma: A multi-center cohort study in Korea. *Thyroid* 2018; 28: 1587-94
  20. Oh HS, Kwon H, Song E, et al. Tumor volume doubling time in active surveillance of papillary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2019; 29: 642-9
  21. Miyauchi A, Ito Y. Conservative surveillance management of low-risk papillary thyroid microcarcinoma. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2019; 48: 215-26
  22. Miyauchi A, Ito Y, Oda H. Insights into the management of papillary microcarcinoma of the thyroid. *Thyroid* 2018; 28: 23-31
  23. Sugitani I. Active surveillance for very low risk papillary thyroid carcinoma: experience and perspectives from Japan. *Ann Thyroid* 2018; 3:26
  24. Ito Y, Miyauchi A, Oda H, et al. Revisiting low-risk thyroid papillary microcarcinomas resected without observation: Was immediate surgery necessary? *World J Surg.* 2016; 40: 523-8
  25. Rosario PWS, Mourão GF, Oliveira PHL, et al. Are papillary thyroid carcinomas that are candidates for active surveillance in fact classical microcarcinomas restricted to the gland? *Eur Thyroid J* 2018; 7: 258-61
  26. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016; 26: 1-133
  27. Jeon MJ, Chung MS, Kwon H, et al. Features of papillary thyroid microcarcinoma associated with lateral cervical lymph node metastasis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2017 ; 86: 845-51
  28. Sakai T, Sugitani I, Ebina A, et al. Active surveillance for T1bN0M0 papillary thyroid

- carcinoma. *Thyroid* 2019; 29: 59-63
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* 2018; 163: 48-52
  30. Miyauchi A, Kudo T, Ito Y, et al. Natural history of papillary thyroid carcinoma: Kinetic analyses on tumor volume during active surveillance and before presentation. *Surgery* 2019; 165: 25-30
  31. Ito Y, Miyauchi A, Kudo T, et al. Kinetic analysis of growth activity in enlarging papillary thyroid microcarcinomas. *Thyroid* 2019; doi: 10.1089/thy.2019.0396
  32. 杉谷巖, 蛭名彩, 戸田和寿, ほか. 無症候性微小乳頭癌の非手術経過観察において多発は進行の危険因子ではない 第 52 回 日本内分泌外科学会学術大会抄録集
  33. Roti E, degli Uberti EC, Bondanelli M, et al. Thyroid papillary microcarcinoma: A descriptive and meta-analysis study. *Eur J Endocrinol* 2008; 159: 659-73
  34. Chow SM, Law SC, Chan JK, et al. Papillary microcarcinoma of thyroid – Prognostic significance of lymph node metastasis and multifocality. *Cancer* 2003; 98: 31-40
  35. Uchino S, Noguchi S, Kawamoto H, et al. Familial nonmedullary thyroid carcinoma characterized by multifocality and a high recurrence rate in a large study population. *World J Surg* 2002; 26: 897-902
  36. Ito Y, Kakudo K, Hirokawa M, et al. Biological behavior and prognosis of familial papillary thyroid carcinoma. *Surgery* 2009; 145: 100-5
  37. Lupoli G, Vitale G, Caraglia M, et al. Familial papillary thyroid microcarcinoma: A new clinical entity. *Lancet*. 1999; 353: 637-9
  38. Capezzone M, Secchi C, Fralassi N, et al. Should familial disease be considered as a prognostic factor in micropapillary thyroid carcinoma? *J Endocrinol Invest* 2019; 42: 1205-13
  39. Shindo H, Amino N, Ito Y, et al. Papillary thyroid microcarcinoma might progress during pregnancy. *Thyroid* 2014; 24: 840-4
  40. Ito Y, Miyauchi A, Kudo T, et al. Effects of pregnancy on papillary microcarcinomas of the thyroid Re-evaluated in the entire patient series at Kuma Hospital. *Thyroid* 2016; 26: 156-60
  41. Hirokawa M, Kudo T, Ota H, et al., Pathological characteristics of low-risk papillary thyroid microcarcinoma with progression during active surveillance. *Endocr J* 2016; 63: 805-10
  42. Pellegriti G, Belfiore A, Giuffrida D, et al. Outcome of differentiated thyroid cancer in Graves' patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2805-9
  43. Ozaki O, Ito K, Kobayashi K, et al. Thyroid carcinoma in Graves' disease. *World J Surg* 1990; 14: 437-41

44. Hales IB, McElduff A, Crummer P, et al. Does Graves' disease or thyrotoxicosis affect the prognosis of thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 886-9
45. Kikuchi S, Noguchi S, Yamashita H, et al. Prognosis of small thyroid cancer in patients with Graves' disease. *Br J Surg* 2006; 93: 434-9
46. Zhi J, Zhao J, Gao M, et al. Impact of major different variants of papillary thyroid microcarcinoma on the clinicopathological characteristics: The study of 1041 cases. *Int J Clin Oncol* 2018; 23: 59-65
47. Ghossein R, Ganly I, Biagini A, et al. Prognostic factors in papillary microcarcinoma with emphasis on histologic subtyping: A clinicopathologic study of 148 cases. *Thyroid*. 2014; 24: 245-53
48. Kuo EJ, Goffredo P, Sosa JA, et al.. Aggressive variants of papillary thyroid microcarcinoma are associated with extrathyroidal spread and lymph-node metastases: A population-level analysis. *Thyroid* 2013; 23: 1305-11
49. Tanaka A, Hirokawa M, Higuchi M, et al. Diagnostic clues indicating tall cell variants of papillary thyroid carcinoma in fine needle aspiration. *Diagn Cytopathol* 2019; 47: 452-7
50. Takagi N, Hirokawa M, Nobuoka Y, et al. Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma: A study of fine needle aspiration cytology in 20 patients. *Cytopathology* 2014; 25: 199-204
51. Kim HI, Jang WJ, Ahn HS, et al. High serum TSH is associated with progression of papillary thyroid microcarcinoma during active surveillance. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103: 446-51
52. 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* 2011; 150: 1250-7
53. Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, et al. Overall survival of papillary thyroid carcinoma patients: A single-institution long-term follow-up of 5,897 patients. *World J Surg*. 2018; 42: 615-22
54. Sanabria A. Active surveillance in thyroid microcarcinoma in a Latin-American cohort. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2018; 144: 947-8
55. 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* 2017; 64: 59-64
56. Lang BHH, Wong CKH. A cost-effectiveness comparison between early surgery and non-surgical approach for incidental papillary thyroid microcarcinoma. *Eur J Endocrinol* 2015; 173: 367-75
57. Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid* 2017; 27: 1341-6

58. Chen B, Zhang Z, Wang K, et al. Association of BRAFV600E mutation with ultrasonographic features and clinicopathologic characteristics of papillary thyroid microcarcinoma: A retrospective study of 116 cases. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2019; doi: 10.3233/CH-190568
59. Shi C, Guo Y, Lv Y, et al. Clinicopathological features and prognosis of papillary thyroid microcarcinoma for surgery and relationships with the BRAFV600E mutational status and expression of angiogenic factors. *PLoS One.* 2016; 11: doi: 10.1371/journal.pone.0167414
60. Li F, Chen G, Sheng C, et al. BRAFV600E mutation in papillary thyroid microcarcinoma: A meta-analysis. *Endocr Relat Cancer.* 2015; 22: 159-68
61. Chen Y, Sadow PM, Suh H, et al. BRAF(V600E) is correlated with recurrence of papillary thyroid microcarcinoma: A systematic review, multi-institutional primary data analysis, and meta-analysis. *Thyroid* 2016; 26: 248-55
62. Yu FX, Hu MX, Zhao HX, et al. Precise detection of gene mutations in fine-needle aspiration specimens of the papillary thyroid microcarcinoma using next-generation sequencing. *Int J Endocrinol* 2019; doi: 10.1155/2019/4723958
63. 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* 2017; 27: 1206-7
64. de Biase D, Gandolfi G, Ragazzi M, et al. TERT promoter mutations in papillary thyroid microcarcinomas. *Thyroid* 2015; 25: 1013-9
65. Lantsov D, Meirmanov S, Nakashima M, et al. Cyclin D1 overexpression in thyroid papillary microcarcinoma: Its association with tumour size and aberrant beta-catenin expression. *Histopathology* 2005; 47: 248-56
66. 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* 2016; 26: 150-5
67. Hedman C, Djärv T, Strang P, et al. Determinants of long-term quality of life in patients with differentiated thyroid carcinoma: A population-based cohort study in Sweden. *Acta Oncol* 2016; 55: 365-9
68. Sawka AM, Tsang RW, Brierley JD, et al. Concerns of low-risk thyroid cancer survivors. *Acta Oncol* 2016; 55: 1252-3
69. Sawka AM, Brierley JD, Tsang RW, et al. Unmet information needs of low-risk thyroid cancer survivors. *Thyroid* 2016; 26: 474-5
70. Sawka AM, Ezzat S, Goldstein DP. Exploring the life impact of treated low-risk thyroid cancer. *Endocr Pract* 2016; 22: 513-4
71. Smulever A, Pitoia F. Active surveillance in papillary thyroid carcinoma: Not easily accepted



but possible in Latin America. *Arch Endocrinol Metab* 2019; 63: 462-9

72. Davies L, Roman BR, Fukushima M, et al. Patient experience of thyroid cancer active surveillance in Japan. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2019; 145: 363-70
73. Yoshida Y, Horiuchi K, Okamoto T. Patients' view on the management of papillary thyroid microcarcinoma: active surveillance or surgery. *Thyroid* 2020; doi: 10.1089/thy.2019.0420
74. 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* 2019; 29: 956-62
75. 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 MAeSTro) *Thyroid* 2019; 29: 1089-96