

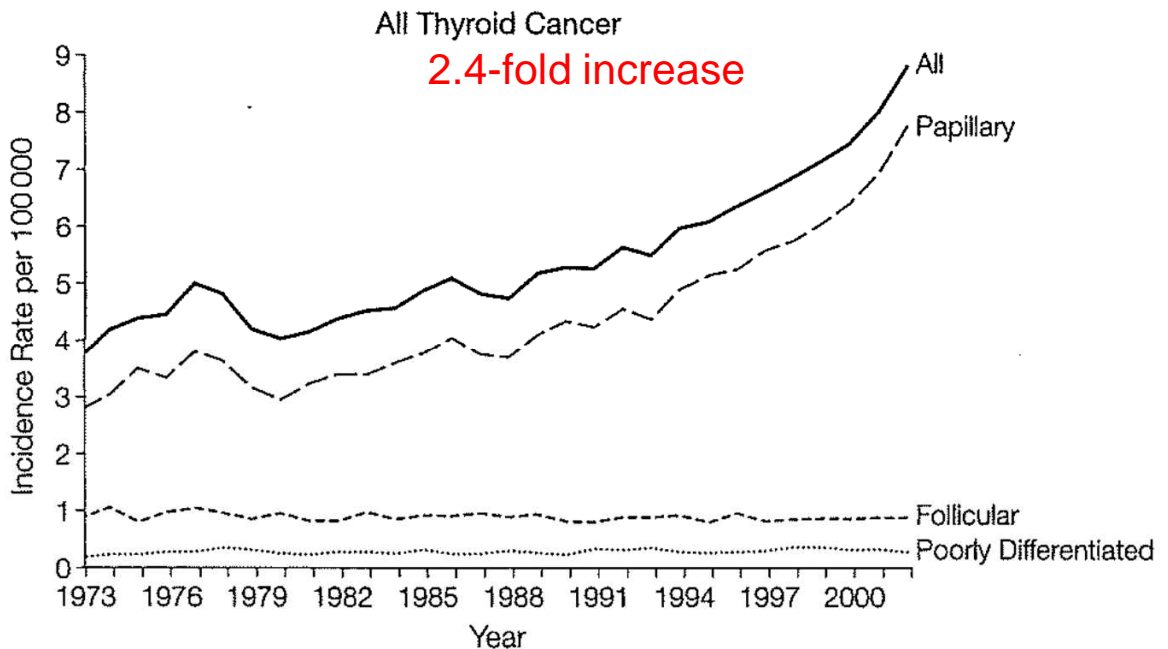
甲状腺微小癌

医療法人 神甲会 隈病院
院長
宮内 昭

東京 2014.8.5



米国における甲状腺癌の罹患率の傾向(1973-2002)

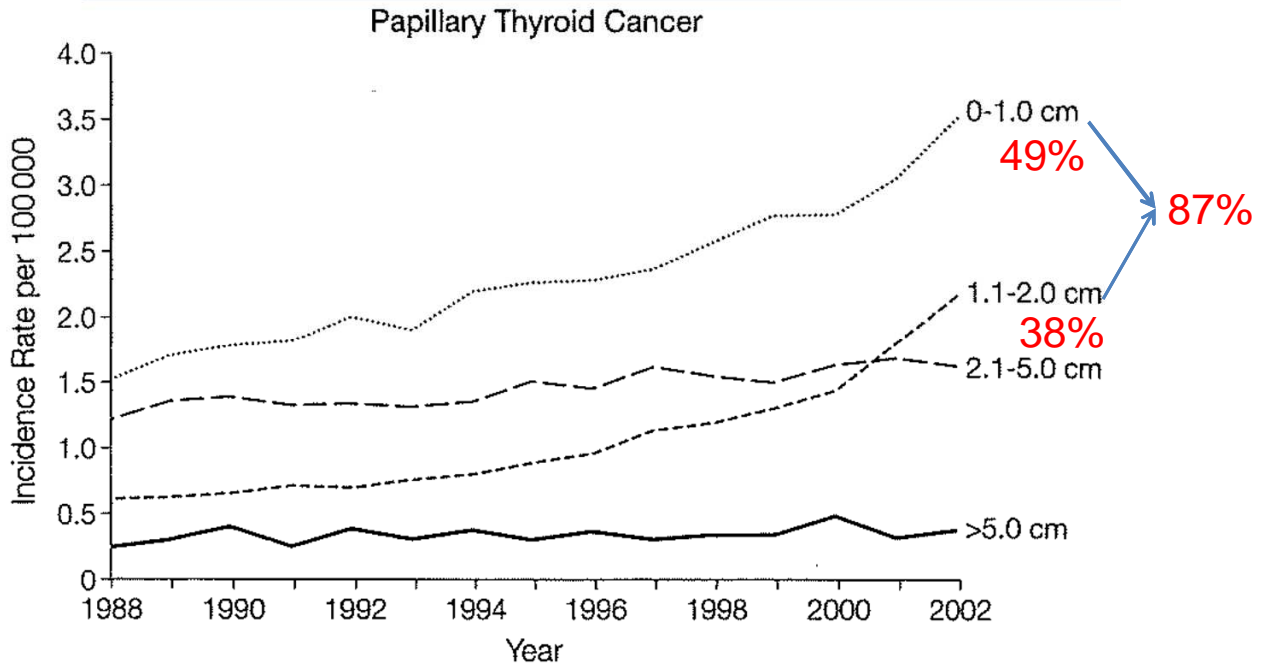


Poorly differentiated indicates anaplastic and medullary cancers.

Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. JAMA. 295:2164-7, 2006



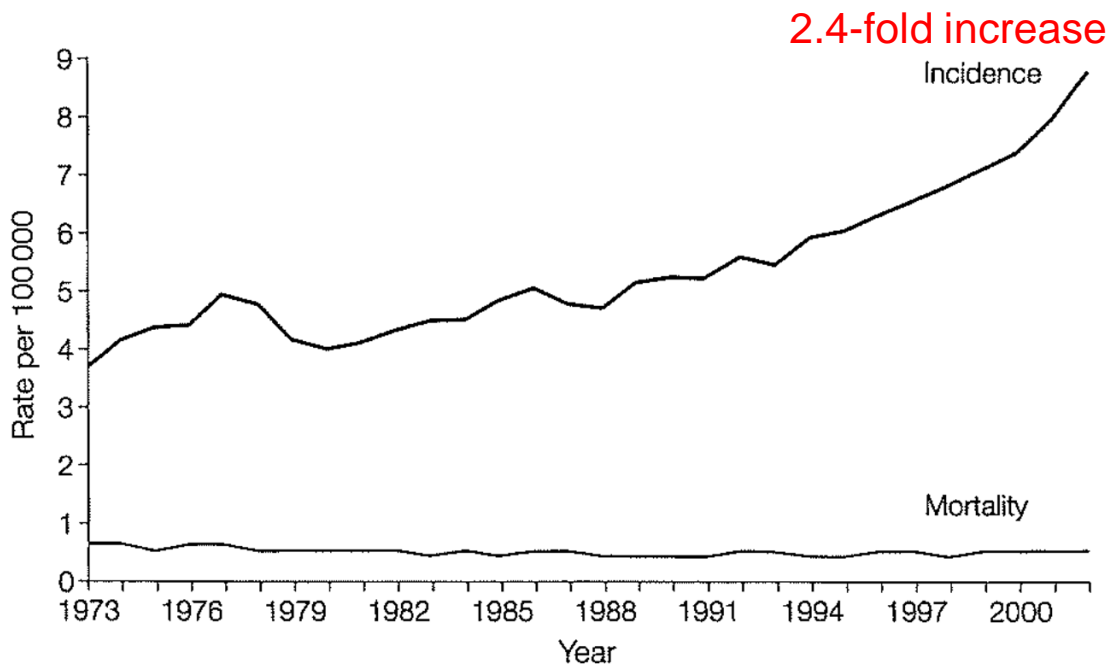
米国における乳頭癌の大きさ別の罹患率の変動(1988-2002)



Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. JAMA. 295:2164-7, 2006



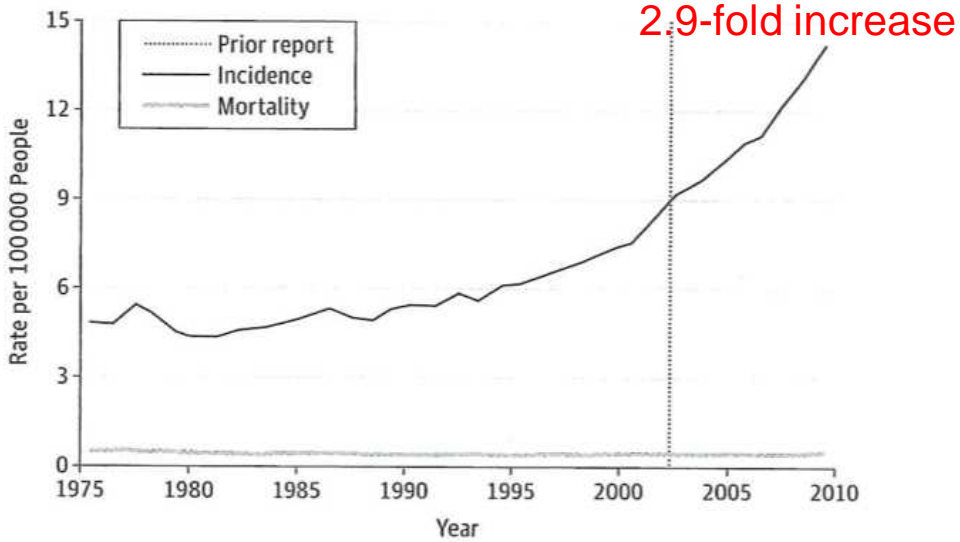
米国における甲状腺罹患率と死亡率 (1973-2002)



Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. JAMA. 295:2164-7, 2006



Figure 1. Thyroid Cancer Incidence and Mortality, 1975 to 2009

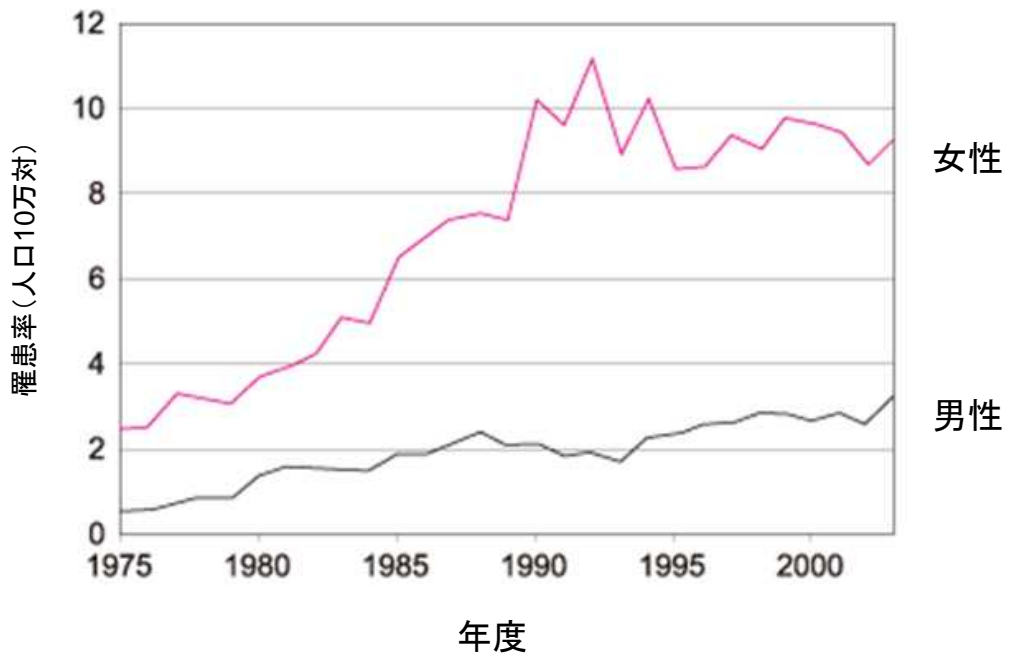


Trends are shown for thyroid cancer of all histologic types. Incidence data are from Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) 9, 1975 to 2009, maintained by the National Cancer Institute, National Institutes of Health, released April 2012, based on the November 2011 submission. Mortality data are from the National Center for Vital Statistics.

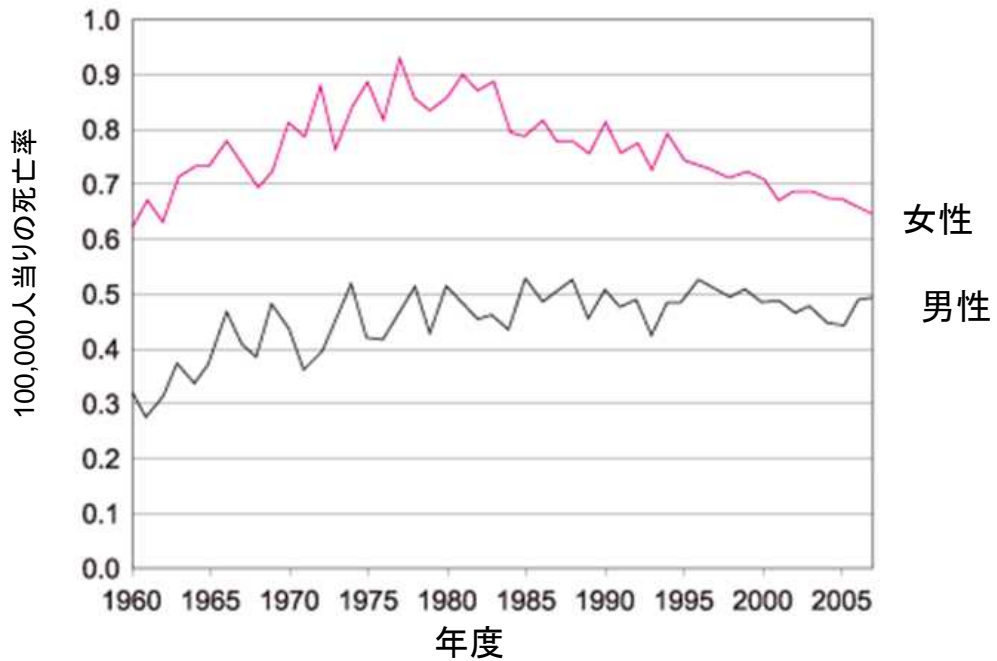
Davies L, Welch HG. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 140:317-22, 2014.



日本における甲状腺癌罹患率の年次推移



甲状腺癌: 年齢調整死亡率の年次推移



甲状腺腫瘍診療ガイドライン2010; pp21 - 26



甲状腺微小癌

原発巣の最大径 ≤ 1 cmの癌

WHO, 甲状腺癌取扱い規約

転移、浸潤の有無、症状の有無、発見の契機を問わない。



甲状腺微小癌

原発巣の最大径 \leq 1cmの癌

WHO, 甲状腺癌取扱い規約

転移、浸潤の有無、症状の有無、発見の契機を問わない。

発見の契機による分類

- 1.臨床癌
- 2.オカルト癌
- 3.偶発癌
 - A.病理検査で偶然発見された癌
 - B.画像検査で偶然発見された癌
- 4.ラテント癌



文献によるPapillary Microcarcinoma 手術例の予後



Papillary Microcarcinoma の手術予後

Cappelli C, et al.: Aggressiveness and outcome of papillary thyroid carcinoma (PTC) versus microcarcinoma (PMC): a mono-institutional experience. J Surg Oncol. 95:555-60, 2007

METHODS:

484 patients with papillary thyroid cancer (102, PMC; 382, PTC)

RESULTS:

No difference between PTC and PMC patients was observed for age, gender, multifocality, extrathyroidal extension, and lymph nodes metastasis. The prevalence of nodal involvement developing during the follow-up period was significantly higher in PMC than PTC (58.8% vs. 38.5%, $P = 0.002$). Logistic analysis showed that the strongest association with the worst prognosis was found for age and TNM stage III ($P < 0.001$).

CONCLUSIONS:

We suggest always performing a total thyroidectomy followed by radiometabolic therapy in papillary carcinomas independent of their size.

Pelizzo MR, et al.: Papillary thyroid microcarcinoma (PTMC): prognostic factors, management and outcome in 403 patients. Eur J Surg Oncol 32:1144-8, 2006.

Total thyroidectomy + CND + Thyroid ablation + TSH suppressionを勧める。



Papillary Microcarcinoma の手術予後

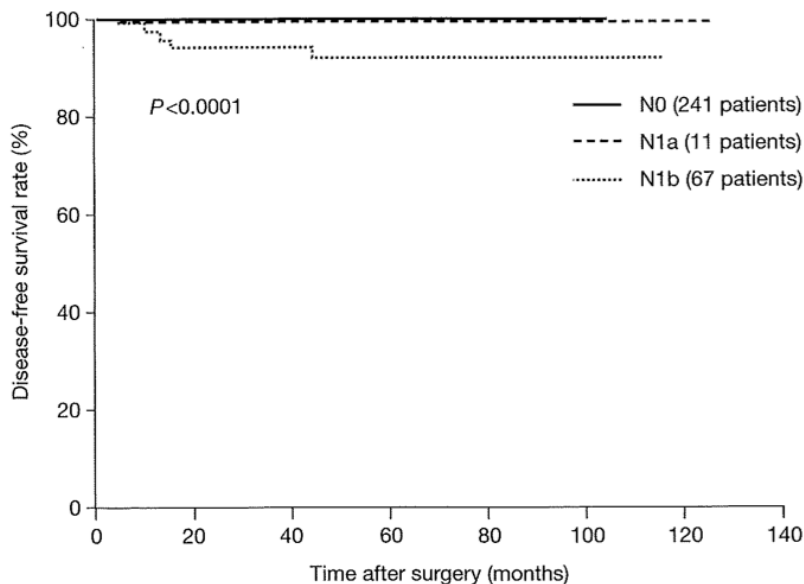


Figure 3 A Kaplan–Meier curve showing disease-free survival of patients with papillary microcarcinoma of the thyroid in classes N0, N1a, or N1b stage who underwent modified radical neck dissection. Patients with N1b disease showed significantly lower disease-free survival than did the other groups.

Ito Y and Miyauchi A: A therapeutic strategy for incidentally detected papillary microcarcinoma of the thyroid. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 3(3): 240-248, 2007.



甲状腺微小癌

原発巣の最大径 $\leq 1\text{cm}$ の癌

WHO, 甲状腺癌取扱い規約

転移、浸潤の有無、症状の有無、発見の契機を問わない。

発見の契機による分類

1. 臨床癌
2. オカルト癌
3. 偶発癌
 - A. 病理検査で偶然発見された癌
 - B. 画像検査で偶然発見された癌
4. **ラテント癌**



剖検による甲状腺癌(ラテント癌)の発見頻度

地域	剖検数	甲状腺癌 発見頻度(%)	腫瘍径別の発見頻度				報告者	
			< 1 mm	1-2.9 mm	3-9.9 mm	10-15 mm		
フィンランド ¹⁴⁾	101	35.6	23.8	5.9	4.0	2.0	Harach, 1985	
仙台 ¹⁵⁾	102	28.4	6.9	15.7	3.9	2.0	Fukunaga, 1975	
ホノルル ¹⁵⁾	248	24.2	6.5	11.3	5.2	1.2	Fukunaga, 1975	
岩手 ¹⁶⁾	320	13.8	4.1	5.3	2.5	0.6	高橋真二, 1969	
徳島 ¹⁷⁾	408	11.3	5.6	6.9	3.2	0.0	Yamamoto, 1990	
ホーランド ¹⁵⁾	110	9.1	0.9	4.5	3.6	0.0	Fukunaga, 1975	
カナダ ¹⁵⁾	100	6.0	0.0	3.0	3.0	0.0	Fukunaga, 1975	
コロンビア ¹⁵⁾	607	5.6	0.3	3.0	2.3	0.0	Fukunaga, 1975	

宮内 昭: 甲状腺検診. 臨牀と研究 74 (7): 97-100, 1997



超音波検査を用いた甲状腺検診

表 1 当科における甲状腺癌検診の成績

	初期(2年8月～ 3年5月)	中期(3年6月～ 4年6月)	後期(4年7月～ 5年10月)	通 算
対象人数	1,048名	2,455名	3,967名	7,470名
精査の適応 (乳頭癌を疑う) (濾胞癌を疑う)	<u>3mm以上</u> <u>10mm以上</u>	<u>7mm以上</u> <u>20mm以上</u>	<u>10mm以上</u> <u>20mm以上</u>	
要精検者*	143名	87名	70名	300名
要精検率	13.6%	3.5%	1.8%	4.0%
発見甲状腺癌**	37例	36名	36名	109名
精検陽性率	25.9%	41.4%	51.4%	36.5%
発見率	<u>3.5%</u>	<u>1.5%</u>	<u>0.9%</u>	1.5%

*ABC 施行例 **cancer or class V

武部 晃司, 他: 超音波検査を用いた甲状腺癌検診の実際とその問題点.
KARKINOS 7 (4): 309-317, 1994



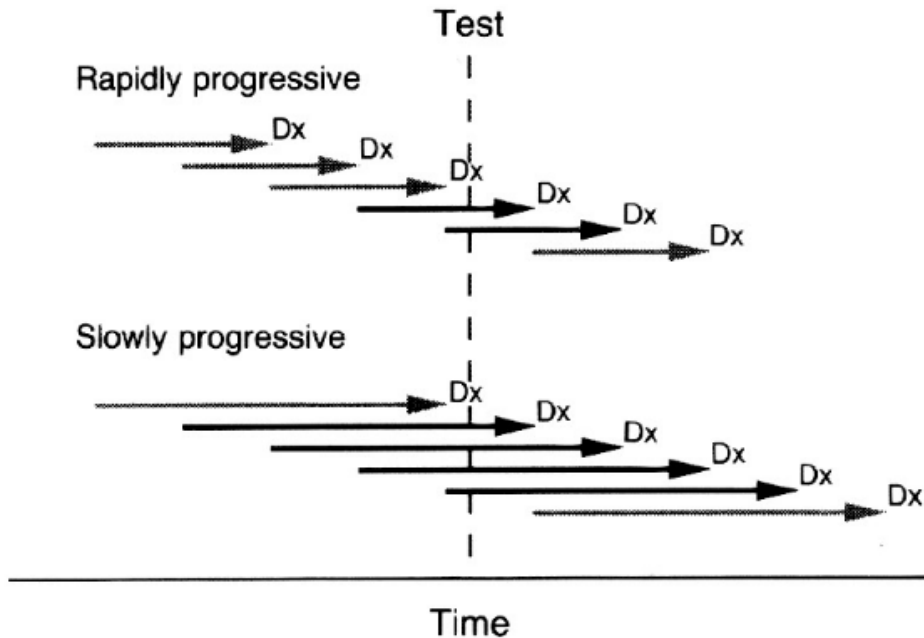
Bias due to screening tests

1. Lead time bias
2. Length bias
3. Overdiagnosis bias

Black WC, Welch HG.: Advances in diagnostic imaging and overestimations of disease prevalence and the benefits of therapy. N Engl J Med 328:1237-43, 1993.



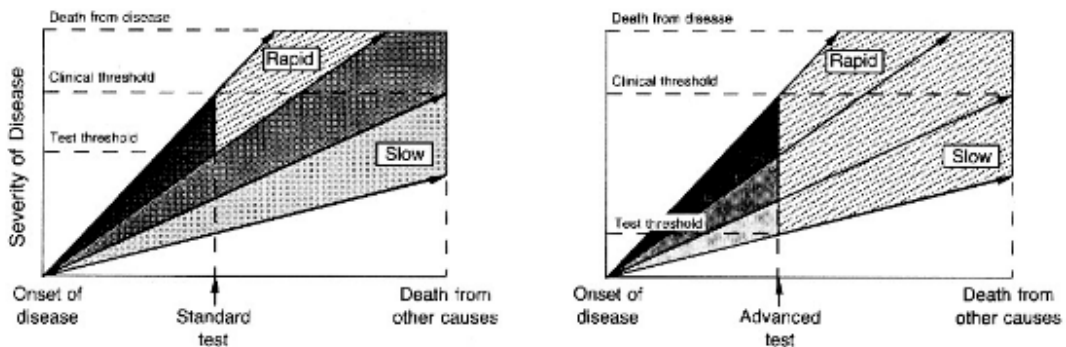
Influence of the rate of disease progression on the probability of detection



Black WC, Welch HG.: Advances in diagnostic imaging and overestimations of disease prevalence and the benefits of therapy. N Engl J Med 328:1237-43, 1993.



Influence of the detection threshold on the spectrum of detected disease



Disease develops in a cohort of patients, and some cases are subsequently detected by testing (stippled area). Only the rapidly progressive cases are detected by the standard test (left panel), whereas the advanced test, which has a lower detection threshold, detects all cases (right panel). These include the slowly progressive cases, which do not reach the clinical threshold before the patient dies of other causes.

Disease develops in a cohort of patients, and some cases are subsequently detected by testing (stippled area). Only the rapidly progressive cases are detected by the standard test (left panel), whereas the advanced test, which has a lower detection threshold, detects all cases (right panel). These include the slowly progressive cases, which do not reach the clinical threshold before the patient dies of other causes.

Black WC, Welch HG.: Advances in diagnostic imaging and overestimations of disease prevalence and the benefits of therapy. N Engl J Med 328:1237-43, 1993.



甲状腺の微小乳頭癌

1. 剖検研究におけるラテント甲状腺癌の頻度は高い
PTC >3mm : 3 - 5.2% (フィンランド、日本、ハワイ)
2. US: 小さい甲状腺腫瘍の検出が可能
3. USガイド下FNAC: 診断が可能
4. USとFNABを用いた甲状腺癌の集団検診
成人女性の3.5%に小さい甲状腺
(武部、日本1994年)
5. 当時の臨床的甲状腺の罹患率
3.1/100,000 (女性)
6. 検出される機会が増加
US、CTスキャン、MRI、PET
7. 甲状腺微小乳頭癌の患者数は急激に増えている。
8. これは世界的現象である



甲状腺微小乳頭癌をどのように取り扱うべきか?



甲状腺微小乳頭癌の生物学的性質は？

- 1.すべての甲状腺微小乳頭癌は臨床癌の初期であり、この癌はやがては宿主を死に至らしめる。
- 2.ほとんどの甲状腺微小乳頭癌は成長せず害を及ぼさない。それらは無害の癌である。



PMCTの生物学的性質は？

- 1.すべての甲状腺微小乳頭癌は臨床癌の初期であり、この癌はやがては宿主を死に至らしめる。
- 2.ほとんどの甲状腺微小乳頭癌は成長せず害を及ぼさない。それらは無害の癌である。

どちらが真実か？



PMCTの生物学的性質は？

- 1.すべての甲状腺微小乳頭癌は臨床癌の初期であり、この癌はやがては宿主を死に至らしめる。
- 2.ほとんどの甲状腺微小乳頭癌は成長せず害を及ぼさない。それらは無害の癌である。

どちらが真実か？

恐らく“2”が真実であると我々は考えた。しかし、一部の甲状腺微小乳頭癌によっては成長するものもあるだろう。

害を及ぼすかも知れない微小乳頭癌をどのようにして知ることができるか。



PMCTの生物学的性質は？

- 1.すべての甲状腺微小乳頭癌は臨床癌の初期であり、この癌はやがては宿主を死に至らしめる。
- 2.ほとんどの甲状腺微小乳頭癌は成長せず害を及ぼさない。それらは無害の癌である。

どちらが真実か？

恐らく“2”が真実であると我々は考えた。しかし、一部の甲状腺微小乳頭癌によっては成長するものもあるだろう。

害を及ぼすかも知れない微小乳頭癌をどのようにして知ることができるか。

>>>直ちに手術をしないで観察

少し大きくなったら、その時点で手術を行えば、遅すぎることはないであろう。



低リスク微小乳頭癌 に対して直ちに手術をしないで経過観察

宮内が1993年の隈病院での医局会で**非手術経過観察**を提案した。

1. USガイドのFNAC (診断成績は98%)を用いて診断をつける。
2. **高リスク微小乳頭癌**に対しては、手術を勧める。
3. **低リスク微小乳頭癌**に対しては、患者が観察かまたは手術を選択する。
4. 6ヶ月後およびその後1年に1回USでフォローする。
5. 腫瘍が3 mm 以上の増大するか、またはリンパ節転移が現れた場合は手術を勧める。

高リスク微小乳頭癌: 以下の1つ以上があるもの

リンパ節転移または遠隔転移

甲状腺外進展(反回神経麻痺、気管浸潤)

反回神経の近くに位置するかまたは気管に付着している

細胞診で高悪性度(微小癌では極めて稀)

経過観察中に増大・進行

低リスク微小乳頭癌: 上記のいずれの所見もないもの



低リスク乳頭癌 に対する経過観察の早期結果

隈病院と癌研究会附属病院における研究の早期結果

- 1 観察中に3 mm のサイズの増加を示したのは微小乳頭癌の10% 以下。
- 2.観察中にリンパ節転移を生じたのは患者の約1%。
3. 上記の事象の後で手術を受けた患者だれも再発しなかった。

日本の甲状腺腫瘍診療ガイドライン2010 年度は“低リスク微小乳頭癌に対する非手術観察”を取り扱い方法として承認した。これは“非手術観察”を受入れた最初のガイドラインである。



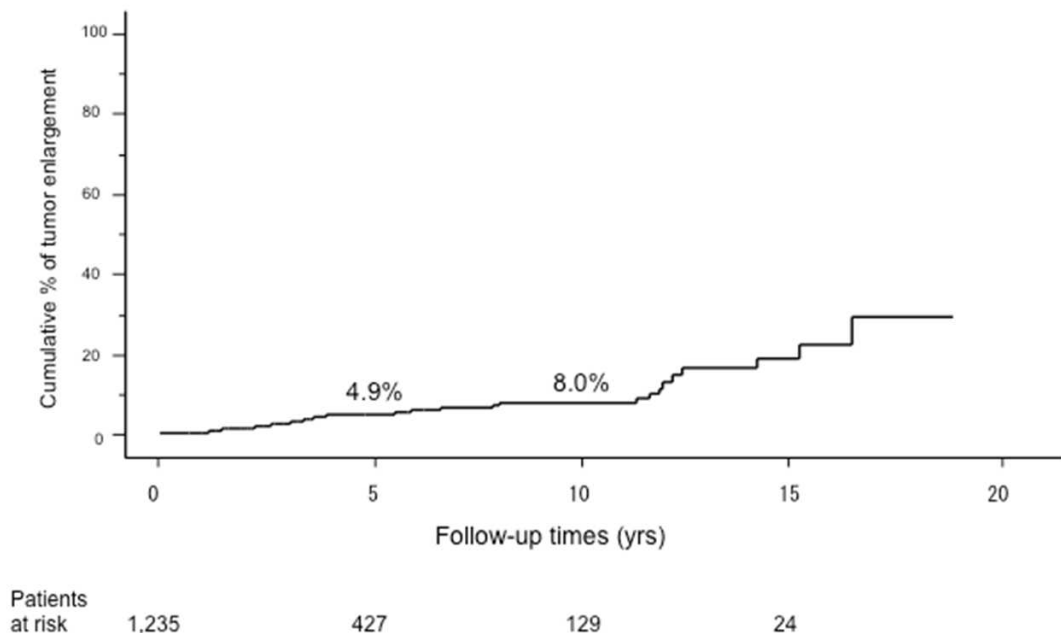
1,235人の甲状腺微小乳頭癌患者の背景と臨床病理学的特徴(*%)

Gender	Male	124 (10)
	Female	1,111(90)
Age	≥ 60 years	496 (40)
	40-59 years	570 (46)
	< 40 years	169 (14)
**FNMTC	Yes	61 (5)
	No	1,174 (95)
Thyroid antibody	Yes	383 (32)
	No	806 (68)
	Unknown	46
Tumor size	≤ 5 mm	324 (26)
	> 5 mm, ≤ 8 mm	686 (56)
	> 8 mm, ≤ 10 mm	225 (18)
TSH suppression	Yes	51 (4)
	No	1,184 (96)
Susp. or diag. as multiplicity	Yes	147 (12)
	No	1,088 (88)
Coexisting diseases	Nodules	596 (48)
	Graves' disease	80 (6)

Ito Y, Miyauchi A, et al. Patient age is significantly related to the progression of papillary microcarcinoma of the thyroid under observation. THYROID, 24: 7-34, 2014



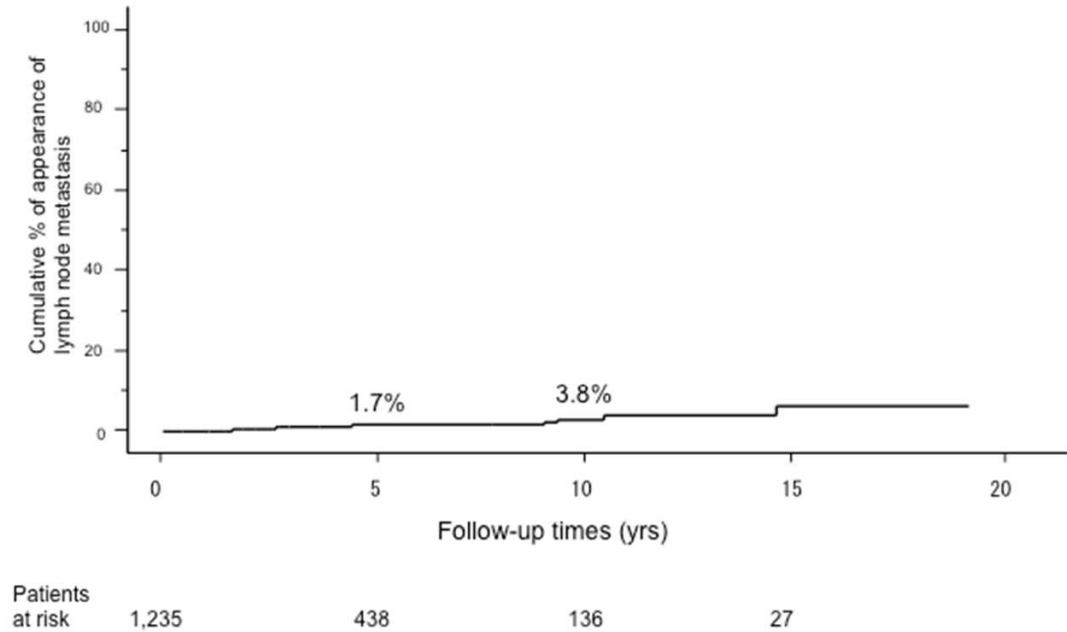
微小乳頭癌が3 mm以上増大した患者の割合



Ito Y, Miyauchi A, et al. Patient age is significantly related to the progression of papillary microcarcinoma of the thyroid under observation. THYROID, 24: 7-34, 2014



新たなリンパ節転移が出現した患者の割合

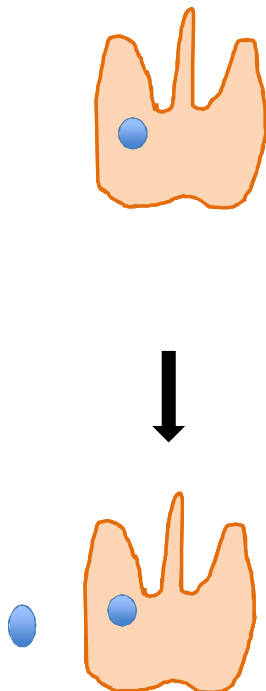


Ito Y, Miyauchi A, et al. Patient age is significantly related to the progression of papillary microcarcinoma of the thyroid under observation. THYROID, 24: 7-34, 2014



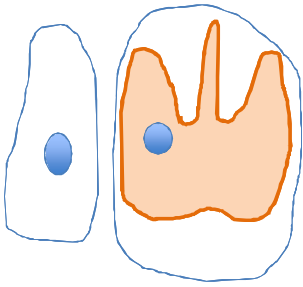
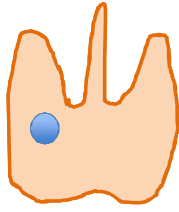
リンパ節転移の出現

失敗か？



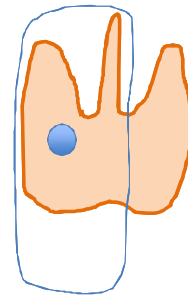
リンパ節転移の出現

失敗か？



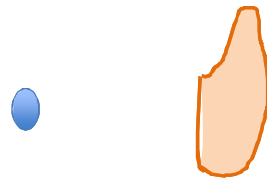
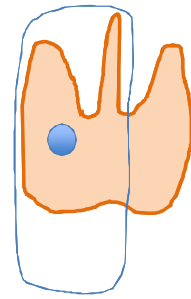
リンパ節転移の出現

失敗か？



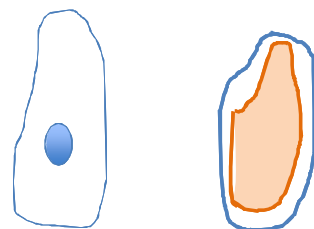
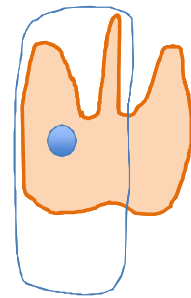
リンパ節転移の出現

失敗か？

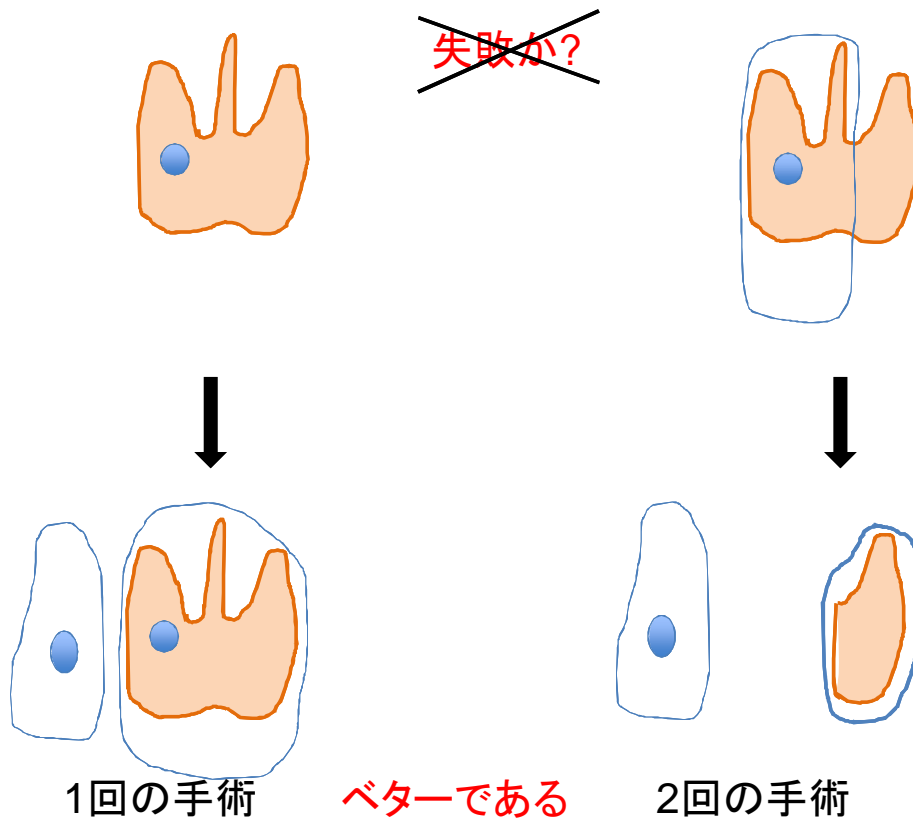


リンパ節転移の出現

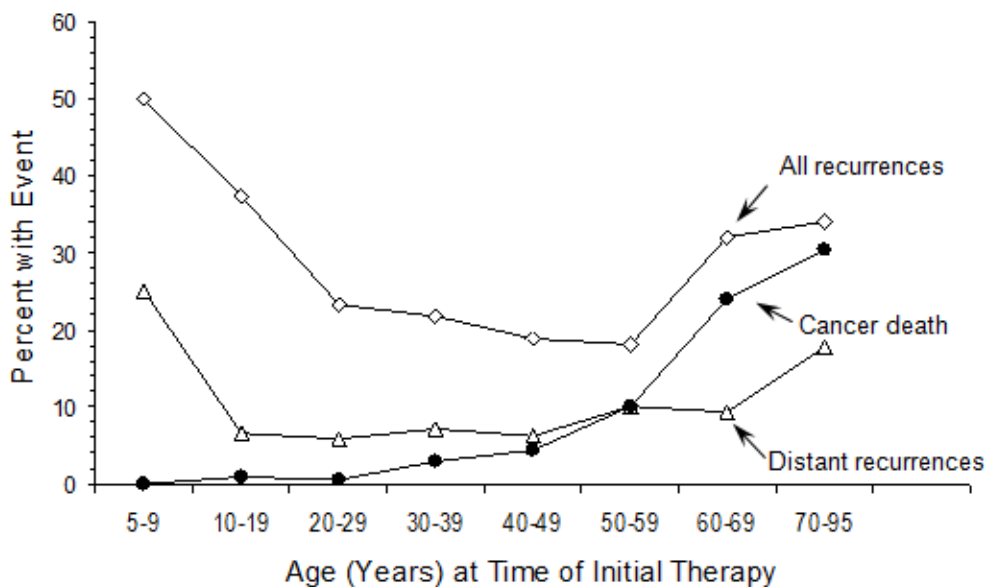
失敗か？



リンパ節転移の出現

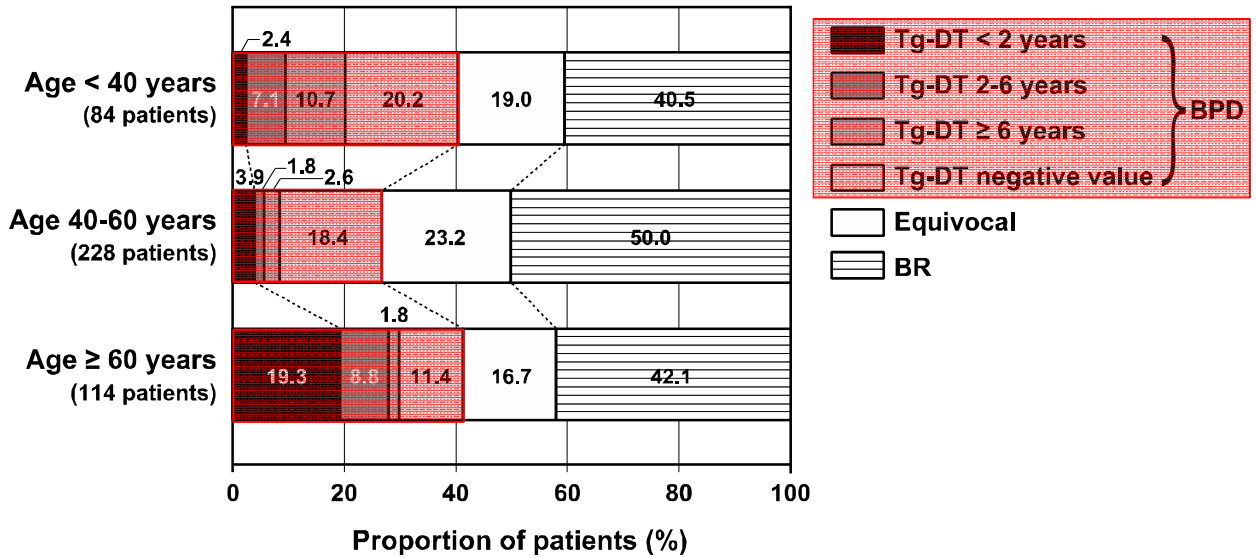


手術時の年齢による 再発、遠隔転移、および癌死亡の累積百分率



Mazzaferri EL, Jhiang S Am J Med 97: 418-428, 1994.

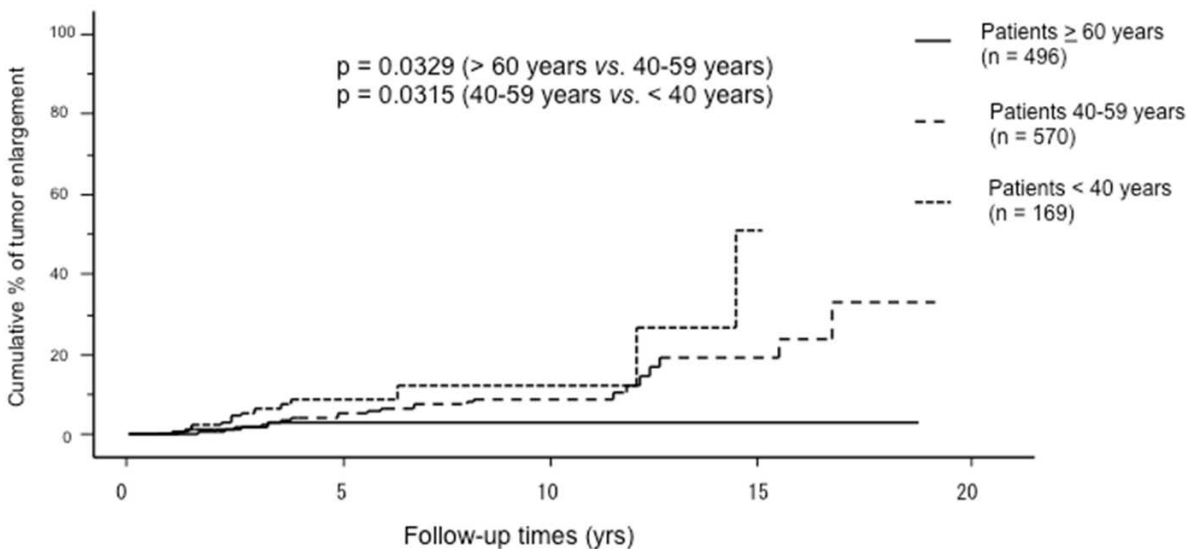
乳頭癌患者426人の患者の年齢別の甲状腺全摘後の血清サイログロブリンの状態とサイログロブリン倍増期間(Tg-DT)



Miyauchi A, Kudo T, et al. Endocr J, 60: 415-421, 2013



図4. 微小乳頭癌が3 mm以上増大した患者の割合と年齢との関係



Ito Y, Miyauchi A, et al. THYROID, 24: 7-34, 2014



低リスク微小乳頭癌における腫瘍増大と関連する因子についての多変量解析

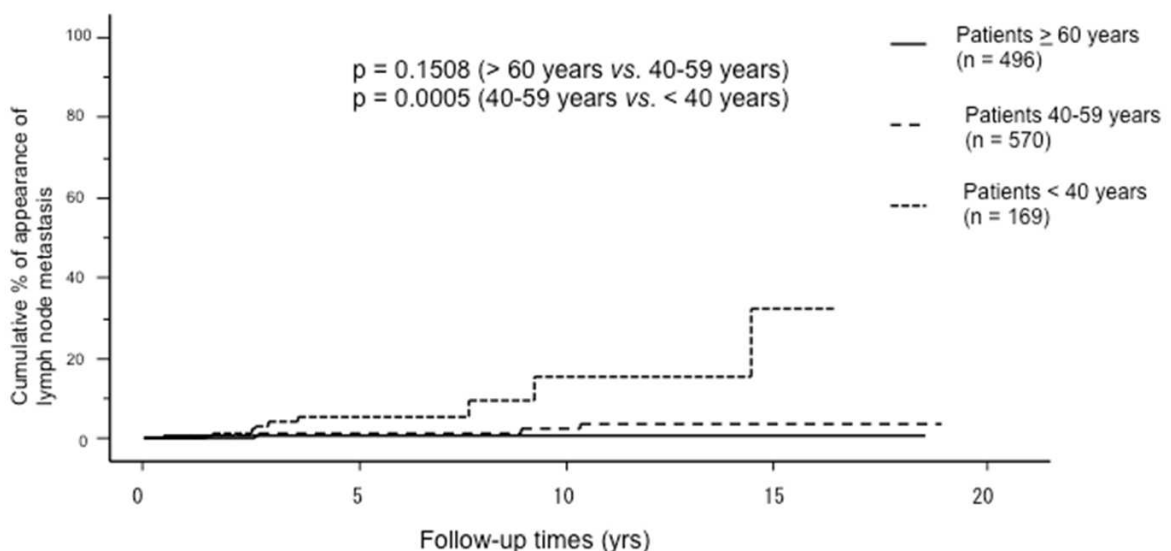
Variables	p-value	Odds ratio (95% CI)
Male gender	0.6211	1.274 (0.524-2.950)
TSH suppression	0.2335	0.315 (0.041-2.183)
Family history	0.1919	1.855 (0.733-4.695)
Suspected of or diagnosed as multiplicity	0.4656	0.683 (0.245-1.901)
Young age (< 40 years)	0.0033	2.500 (1.357-4.608)
T > 5 mm & T ≤ 8 mm	0.2488	1.475 (0.762-2.857)
T ≥ 9 mm	0.1331	1.862 (0.827-4.202)

CI: confidence interval, T: Tumor size

Ito Y, Miyauchi A, et al. THYROID, 24: 7-34, 2014



新たなリンパ節転移が出現した患者の割合と年齢との関係



Ito Y, Miyauchi A, et al. THYROID, 24: 7-34, 2014



低リスク微小乳頭癌患者における新たなリンパ節出現の 予測因子についての多変量解析

Variables	p-value	Odds ratio (95% CI)
Male gender	0.6019	0.583 (0.077-4.425)
Family history	0.9932	0.991 (0.131-7.462)
Suspected of or diagnosed as multiplicity	0.3127	1.908 (0.544-6.711)
Young age (< 40 years)	< 0.0001	6.757 (2.725-16.949)
T > 5 mm & T ≤ 8 mm	0.4404	0.658 (0.228-1.985)
T ≥ 9 mm	0.4721	1.548 (0.470-5.102)

TSH 抑制を受けた患者はいずれも新たなリンパ節転移出現を示さなかった。CI: 信頼間隔、T: 腫瘍のサイズ

Ito Y, Miyauchi A, et al. THYROID, 24: 7-34, 2014



低リスク甲状腺微小乳頭癌患者の疾病管理

低リスク甲状腺微小乳頭癌患者に対して、非手術観察は手術よりも良い管理法かと思われる。

中年・高齢患者は若年患者よりも非手術経過観察のより良い候補者である。

若年成人患者では進行する頻度がわずかに高いが、最終的な転帰は良好であるので、これらの患者も経過観察の対象となり得る。

小児での非手術経過観察のデータは全く無い。



小児甲状腺癌検診についての推計

0-19歳の乳頭癌は661人 1.4% (全乳頭癌45,683人)
(甲状腺悪性腫瘍登録集計1977年~2005年)

小児の剖検でのラテント癌の報告はほとんど無い。

USと細胞診を用いた検診で成人女性の3.5%に甲状腺癌。

甲状腺癌患者: 男性: 女性=1:4

成人男性の甲状腺癌推定発見率は0.9%

小児30万人に同様の手技で検診を行うと

女性 $150,000 \times 0.035 \times 0.014 = 73.5$ 人

男性 $150,000 \times 0.009 \times 0.014 = 18.9$ 人

合計92.4人の発見と推計される。



検診で発見された甲状腺微小乳頭癌患者の 疾病管理

非手術経過観察については全くデータがない。

しかし、過去の小児甲状腺癌罹患率からみて、経過観察もありうるかも知れない。

ただし、両親と患者さんの心理状態を考える必要がある。

福島原発事故後の時間経過と人々の受け取り方の変化を考慮。





ご静聴ありがとうございました。神戸から世界へ。