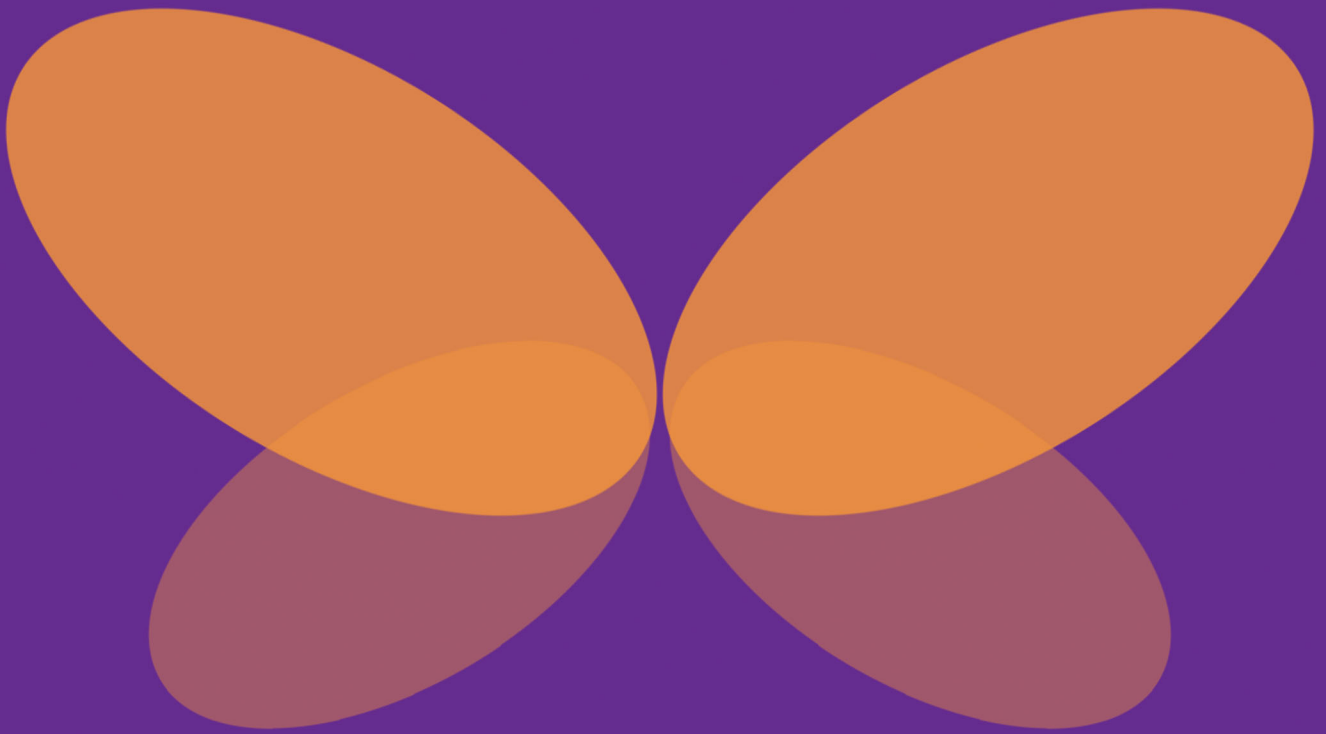


แนวทางการตรวจวินิจฉัย และรักษาโรค:เรื้อรังต่อมไทรอยด์



สถาบันมะเร็งแห่งชาติ
กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข
ISBN 978-974-422-789-8

แนวทางการตรวจวินิจฉัยและรักษา โรคมะเร็งต่อมไทรอยด์

บรรณาธิการ

- สมจินต์ จินดาวิจักษณ์ • วิษณุ ปานจันทร์
- อาคม ชัยวีระวัฒน์ • วีรวุฒิ อิ่มลำราญ

สถาบันมะเร็งแห่งชาติ
กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

แนวทางการตรวจวินิจฉัยและรักษา โรคมะเร็งต่อมไทรอยด์

บรรณาธิการ

สมจินต์	จินดาวิจักษ์ณ์
วิษณุ	ปานจันทร์
อาคม	ชัยวีระวัฒน์
วีรวุฒิ	อิมสำราญ

พิมพ์ครั้งที่ 1

จำนวนพิมพ์ 1,200 เล่ม

จำนวนหน้า 114 หน้า

สถานที่ติดต่อ

กลุ่มงานสนับสนุนวิชาการ

สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

268/1 ถนนพระรามที่ 6 เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400

โทรศัพท์ : 0 2202 6800 ต่อ 2237

โทรสาร : 0 2644 9097

สงวนลิขสิทธิ์

ISBN 978-974-422-789-8

พิมพ์ที่

บริษัท ไนสิตการพิมพ์ จำกัด

373 ถนนจรัญสนิทวงศ์ แขวงบางอ้อ เขตบางพลัด กรุงเทพฯ 10700

โทร. 0 2424 8715 โทรสาร. 0 2879 7082

คำนำ

การจัดทำแนวทางการตรวจวินิจฉัยและรักษาโรคมะเร็งต่อมไทรอยด์ มีจุดมุ่งหมายที่จะให้มีแนวทางเวชปฏิบัติในการตรวจวินิจฉัย การรักษาและการฟื้นฟูที่เหมาะสมกับผู้ป่วยในประเทศไทย โดยทางสถาบันมะเร็งแห่งชาติร่วมกับราชวิทยาลัยศัลยแพทย์แห่งประเทศไทย ราชวิทยาลัยโสต ศอ นาสิกแพทย์แห่งประเทศไทย ราชวิทยาลัยพยาธิแพทย์แห่งประเทศไทย สมาคมเวชศาสตร์นิวเคลียร์แห่งประเทศไทย สมาคมต่อมไร้ท่อแห่งประเทศไทย มะเร็งวิทยาสมาคมแห่งประเทศไทย สมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย ชมรมศัลยแพทย์มะเร็ง และชมรมศัลยแพทย์ศีรษะและลำคอ ได้จัดตั้งคณะทำงานและสรรหาผู้ทรงคุณวุฒิมาประชุมเพื่อรวบรวมข้อมูลหลักฐานและให้ความเห็น ซึ่งในแนวทางการรักษานี้ใช้ National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2013 V.2 หลังจากรวบรวมข้อมูลทั้งหมดแล้วได้จัดทำร่างและส่งให้คณะผู้ทบทวน (Peer review) วิพากษ์ ก่อนนำมาแก้ไขและจัดพิมพ์ เพื่อให้แนวทางการรักษาในเนื้อหา นั้น ตามทันวิทยาการในปัจจุบัน และเหมาะสมกับการทำงานในการดูแลผู้ป่วยในประเทศไทย

อย่างไรก็ตามการดูแลผู้ป่วยมะเร็งในแต่ละรายจะมีความแตกต่างกันเนื่องจากสภาพของผู้ป่วย และปัจจัยอื่นๆ รวมทั้งองค์ความรู้และเทคโนโลยีทางการแพทย์มีการเปลี่ยนแปลงอยู่ตลอดเวลา ดังนั้นแนวทางการตรวจวินิจฉัยและรักษาโรคมะเร็งต่อมไทรอยด์นี้เป็นเพียงแนวทางการพัฒนาการดูแลผู้ป่วยจึงไม่ควรใช้เป็นเอกสารอ้างอิงทางกฎหมาย และควรมีการทบทวนและปรับปรุงทุก 2 ปี

ขอขอบคุณทุกท่านที่มีส่วนร่วมในการจัดทำหนังสือเล่มนี้ และคณะทำงานยินดีรับคำแนะนำ คำวิจารณ์ต่างๆ ที่จะช่วยให้หนังสือได้รับการพัฒนาและปรับปรุงแก้ไข อันจะเป็นประโยชน์ต่อการดูแลผู้ป่วย มะเร็งต่อมไทรอยด์ต่อไป

คณะทำงาน

ตุลาคม 2558

Clinical practice Guideline เป็นเพียงแนวทางในการให้การดูแลรักษาผู้ป่วย ไม่จำเป็นต้องดำเนินการรักษาผู้ป่วยทุกรายตามแนวทางนี้ แต่ต้องอยู่ในดุลยพินิจของแพทย์ที่ต้องดูแลผู้ป่วยภายใต้ความสามารถและข้อจำกัดตามภาวะวิสัยและพฤติกรรมที่มีอยู่

สารบัญ

	หน้า
• ชนิดของคำแนะนำ	5
• แนวทางการสืบค้นหาสาเหตุสำหรับโรคก้อนที่ต่อมไทรอยด์	6
• Flow chart การรักษามะเร็งต่อมไทรอยด์ด้วยการผ่าตัด	24
• การประเมินความเสี่ยงหลังการผ่าตัด (Postoperative staging)	35
• บทบาทของการรักษาผู้ป่วยมะเร็งของไทรอยด์ระยะแพร่กระจาย ที่ไม่ตอบสนองต่อไอโอดีนกัมมันตภาพรังสีด้วยเคมีบำบัดและยา ที่ออกฤทธิ์ต่อเป้าหมาย	52
• แนวทางการรักษามะเร็งต่อมไทรอยด์ด้วยรังสีรักษา	55
• แนวทางปฏิบัติการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยาของมะเร็งต่อมไทรอยด์	62
• ภาคผนวก	71
• รายนามคณะผู้จัดทำ	109

ชนิดของคำแนะนำ (Categories of Recommendation)

แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับการจัดทำคู่มือแนวทางการดูแลผู้ป่วยโรคมะเร็ง ที่คณะทำงานฯได้จัดทำขึ้นนั้น ยึดถือพื้นฐานจากการศึกษา วิจัย และความเห็นพ้องของคณะผู้เชี่ยวชาญ โดยชนิดของคำแนะนำประกอบด้วย 2 ส่วนประกอบที่สำคัญ คือระดับความมั่นใจของหลักฐาน (strength of evidence) และระดับความเห็นหรือฉันทามติ (consensus) ของคณะผู้เชี่ยวชาญ ดังนี้

ชนิดของคำแนะนำ	คุณภาพของหลักฐาน	ระดับความเห็นหรือฉันทามติของคณะผู้เชี่ยวชาญ
1	สูง	ทิศทางเดียวกัน
2A	ต่ำกว่า	ทิศทางเดียวกัน
2B	ต่ำกว่า	ไม่ไปในทิศทางเดียวกัน
3	ไม่มี	มีความเห็นขัดแย้งมาก

ชนิดคำแนะนำ 1: คำแนะนำระดับนี้ ได้จากหลักฐานคุณภาพสูง (เช่นจาก randomized clinical trials หรือ meta-analysis) ร่วมกับคณะผู้เชี่ยวชาญมีฉันทามติในทิศทางเดียวกัน โดยผู้เชี่ยวชาญส่วนมากสนับสนุนคำแนะนำนี้ และอาจมีผู้เชี่ยวชาญบางท่านไม่ออกความเห็น

ชนิดคำแนะนำ 2A: คำแนะนำระดับนี้ ได้จากหลักฐานที่มีคุณภาพที่ต่ำกว่าชนิดคำแนะนำ 1 (เช่น จากการศึกษา phase II หรือการศึกษาชนิด Cohort ขนาดใหญ่ หรือประสบการณ์ผู้เชี่ยวชาญหรือ retrospective studies จากประสบการณ์การรักษาผู้ป่วยจำนวนมากของผู้เชี่ยวชาญ) ร่วมกับคณะผู้เชี่ยวชาญมีฉันทามติในทิศทางเดียวกัน

ชนิดคำแนะนำ 2B: คำแนะนำระดับนี้ได้จากหลักฐานที่มีคุณภาพต่ำกว่า 1 หรือ 2A และคณะผู้เชี่ยวชาญมีความเห็นไม่ไปในทิศทางเดียวกัน ว่าคำแนะนำนี้ควรนำไปใช้ คำแนะนำนี้หลักฐานไม่สามารถสรุปได้ โดยแต่ละสถาบันอาจมีวิธีการรักษาแตกต่างกันได้ ถึงแม้ความเห็นของคณะผู้เชี่ยวชาญไม่ไปในทิศทางเดียวกัน แต่ไม่มีความเห็นที่ขัดแย้งกันอย่างมาก ดังนั้นชนิดคำแนะนำ 2B ผู้ประกอบวิชาชีพเวชกรรมอาจสามารถเลือกวิธีปฏิบัติได้มากกว่า 1 วิธีขึ้นกับหลักฐานทางคลินิกที่มี

ชนิดคำแนะนำ 3: คำแนะนำระดับนี้คณะผู้เชี่ยวชาญมีความเห็นขัดแย้งมากซึ่งคำแนะนำระดับ 3 นี้ต้องมีผู้เชี่ยวชาญมากกว่าหรือเท่ากับ 2 คน เห็นพ้องในคำแนะนำ ความขัดแย้งในความเห็น หรือคำแนะนำนี้อาจเกิดจากหลักฐานที่ได้นั้นยังไม่ได้มีการเปรียบเทียบโดย randomized trial ดังนั้นชนิดคำแนะนำระดับ 3 ผู้ประกอบวิชาชีพเวชกรรมควรพิจารณาข้อมูลในบทความ ซึ่งจะกล่าวถึงความคิดเห็นที่แตกต่างกัน

หมายเหตุ โดยคำแนะนำจะเป็นชนิดของคำแนะนำ 2A ยกเว้นจะระบุไว้เป็นชนิดอื่น

แนวทางการสืบค้นหาสาเหตุสำหรับโรคก่อนที่ต่อมไทรอยด์

ปัญหาในทางสาธารณสุขที่เกี่ยวข้องกับโรคก่อนในต่อมไทรอยด์ที่สำคัญที่สุด คือ มะเร็งของต่อมไทรอยด์ ความชุกของมะเร็งในผู้ป่วย ซึ่งมีก่อนที่ต่อมไทรอยด์โดยเฉลี่ยประมาณร้อยละ 4-6.6 ทั้งนี้ไม่ขึ้นกับขนาดของก้อน และจำนวนก้อนที่มี^(1, 2) ความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งไทรอยด์พบเท่ากันทั้งในก้อนเดี่ยวหรือหลายก้อน^(3, 4) ในประเทศที่ขาดไอโอดีน หรือได้รับไอโอดีนไม่เพียงพอจะมีอุบัติการณ์ของโรคก่อนหลายก้อนที่ต่อมไทรอยด์ ซึ่งผลข้างเคียงที่พบตามมาได้แก่ ภาวะไทรอยด์เป็นพิษจากการที่ก้อนใดก้อนหนึ่งสร้างฮอร์โมนมากขึ้น หรือก้อนที่โตมากจนกดอวัยวะข้างเคียง ดังนั้นแนวทางการวินิจฉัยฉบับนี้มีขึ้นโดยมีวัตถุประสงค์เพื่อวินิจฉัยและเฝ้าระวังภาวะดังกล่าว ต่อไปนี้เป็นแนวทางการตรวจวินิจฉัยโรคก่อนที่ต่อมไทรอยด์ โดยอ้างอิงจากหลักฐานงานวิจัยทางการแพทย์ แนวทางการรักษาต่างประเทศ และปรับใช้ให้ตรงกับระบบสาธารณสุขของประเทศ

น้ำหนักคำแนะนำ (Strength of Recommendation)

น้ำหนักคำแนะนำ ++	“ควรทำ”
น้ำหนักคำแนะนำ +	“น่าทำ”
น้ำหนักคำแนะนำ +/-	“อาจทำหรือไม่ทำ”
น้ำหนักคำแนะนำ -	“ไม่น่าทำ”
น้ำหนักคำแนะนำ --	“ไม่ควรทำ”

คุณภาพหลักฐาน

คุณภาพหลักฐานระดับ 1	Systematic review from randomized controlled trial Well designed randomized controlled trial
คุณภาพหลักฐานระดับ 2	Systematic review from non-randomized controlled trial Well designed non randomized controlled trial Cohort study, case-controlled retrospective study Multiple time series, no control group
คุณภาพหลักฐานระดับ 3	Descriptive study Fair design controlled clinical trial
คุณภาพหลักฐานระดับ 4	Consensus, case series, anecdotal reports

ข้อสรุป

แนวทางการสืบค้นสาเหตุสำหรับโรคก้อนที่ต่อมไทรอยด์

คำแนะนำที่ 1 คำแนะนำการซักประวัติและตรวจร่างกายผู้ป่วยที่มาพบแพทย์ด้วยเรื่องก้อนของต่อมไทรอยด์

- ประวัติที่ควรซัก (น้ำหนักคำแนะนำ++, คุณภาพหลักฐาน 2)
 - อายุ
 - เพศ
 - ประวัติมะเร็งของต่อมไทรอยด์และโรคไทรอยด์ในครอบครัว
 - ประวัติการได้รับการฉายแสงที่คอ
 - ประวัติอัตราการโตของก้อน ขอบเขต ความแข็ง การยึดติดอวัยวะข้างเคียง
 - ประวัติการกดเบียดอวัยวะข้างเคียง ได้แก่ กลืนลำบาก เสียงแหบ หายใจลำบาก
 - ประวัติโรคไทรอยด์ก่อนหน้านี้และการรักษา
 - ประวัติยาที่ใช้
 - ประวัติการได้รับไอโอดีนและถิ่นที่อยู่
- การตรวจร่างกาย (น้ำหนักคำแนะนำ++, คุณภาพหลักฐาน 2)
 - ตรวจต่อมไทรอยด์และต่อมน้ำเหลืองที่คอ เพื่อพิจารณา
 - ขนาด จำนวน ความแข็ง การยึดติดกับอวัยวะข้างเคียง
 - อาการเจ็บและการอักเสบที่ผิวหนังเหนือก้อน
 - ลักษณะต่อมน้ำเหลือง
 - ตรวจลักษณะที่แสดงถึงการกดเบียดอวัยวะข้างเคียง
 - ตรวจอาการแสดงที่บ่งบอกถึงความผิดปกติของการทำงานของต่อมไทรอยด์

คำแนะนำที่ 2 คำแนะนำการตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้นเพื่อประเมินผู้ป่วย

- การตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้นกรณีที่ไม่มีอาการและอาการแสดงบ่งชี้ว่ามีความผิดปกติของการทำงานของต่อมไทรอยด์ร่วมด้วย แนะนำให้ตรวจเฉพาะระดับ TSH (น้ำหนักคำแนะนำ++, คุณภาพ หลักฐาน 2)
- ไม่แนะนำให้ตรวจ Thyroglobulin และ Calcitonin เพื่อประเมินผู้ป่วยในเบื้องต้น (น้ำหนักคำแนะนำ -, คุณภาพหลักฐาน 3)

คำแนะนำที่ 3 คำแนะนำการตรวจทางรังสีนิวเคลียร์

- แนะนำให้ส่งตรวจไทรอยด์สแกนด้วยสารรังสี Iodine-131 หรือ Technetium (Tc)-99^m สำหรับผู้ป่วยโรค ก้อนของต่อมไทรอยด์กรณีต่อไปนี้ (น้ำหนักคำแนะนำ++, คุณภาพ หลักฐาน 2)

- ผู้ป่วยโรคก่อนเดื้อยของต่อมไทรอยด์และมีค่า TSH ต่ำ
- ผู้ป่วยโรคก่อนของต่อมไทรอยด์ชนิดหลายก้อนและมีค่า TSH ต่ำ
- ผู้ป่วยที่สงสัยว่าก้อนหรือต่อมไทรอยด์โตจนมีการกดเบียดไปยังอวัยวะช่องอก (substernal goiter) เพื่อช่วยในการวินิจฉัย

คำแนะนำที่ 4 คำแนะนำการตรวจด้วยเครื่องอัลตราซาวด์

- แนะนำให้ส่งตรวจด้วยเครื่องอัลตราซาวด์ในผู้ป่วยโรคก่อนของต่อมไทรอยด์ ทั้งที่คลำก้อนได้ และก้อนที่พบโดยบังเอิญจากการตรวจด้วยวิธีอื่น ทั้งที่เป็นก้อนเดี่ยวหรือหลายก้อน (น้ำหนักคำแนะนำ+, คุณภาพหลักฐาน 2) โดยมีวัตถุประสงค์ของการส่งตรวจดังนี้
 - วินิจฉัยว่ามีก้อนจริง
 - วินิจฉัยว่าเป็นก้อนเดี่ยวหรือหลายก้อน
 - หาคความเสี่ยงของการเกิดมะเร็ง
 - ใช้ระบุก้อนที่ควรทำการตรวจทางเซลล์วิทยาด้วยเข็มขนาดเล็ก (fine needle aspiration)
 - เพื่อติดตามขนาดก้อน
 - ใช้แนวทางในการเจาะตรวจทางเซลล์วิทยาด้วยเข็มขนาดเล็ก (ultrasound-guided FNA)
- การส่งตรวจทางรังสีวิทยาอื่น ๆ เช่น การตรวจด้วยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (CT scan) หรือการตรวจด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (MRI)
 - ไม่แนะนำให้ส่งในผู้ป่วยทุกราย (น้ำหนักคำแนะนำ-, คุณภาพหลักฐาน 3)
 - แนะนำให้ตรวจกรณี
 - วินิจฉัยว่าก้อนของต่อมไทรอยด์กดเบียดอวัยวะช่องอก (น้ำหนักคำแนะนำ++, คุณภาพหลักฐาน 2)
 - เพื่อวัดและติดตามขนาดก้อนกรณีก้อนโตมาก (น้ำหนักคำแนะนำ+, คุณภาพหลักฐาน 2)

คำแนะนำที่ 5 คำแนะนำการตรวจทางเซลล์วิทยาด้วยเข็มขนาดเล็ก

- การตรวจทางเซลล์วิทยาด้วยเข็มขนาดเล็กเป็นการตรวจที่แม่นยำในการทำนายความเสี่ยงต่อมะเร็งไทรอยด์ ในผู้ป่วยโรคก่อนของต่อมไทรอยด์ (น้ำหนักคำแนะนำ++, คุณภาพหลักฐาน 2)
- เลือกตรวจทางเซลล์วิทยาด้วยเข็มขนาดเล็กในกรณีต่อไปนี้ (น้ำหนักคำแนะนำ++, คุณภาพหลักฐาน 2)
 - ก้อนขนาดใดก็ตามที่มีข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้ (น้ำหนักคำแนะนำ++, คุณภาพหลักฐาน 2)
 - ลักษณะทางอัลตราซาวด์จำเพาะสูงต่อมะเร็งไทรอยด์เช่น microcalcification, irregular margin, increased intranodular vascular flow, taller than wide
 - พบร่วมกับต่อมน้ำเหลืองที่คอผิดปกติ
 - พบร่วมกับการตรวจพบมะเร็งไทรอยด์แพร่กระจายไปอวัยวะอื่น

- มีประวัติของมะเร็งไทรอยด์ในครอบครัว
- มีประวัติได้รับการฉายรังสีบริเวณคอและศีรษะตั้งแต่เด็ก
- ตรวจพบความผิดปกติที่สงสัยว่าจะเป็นมะเร็งต่อมไทรอยด์จากการตรวจด้วยวิธี 18-F FDG-PET

- ก้อนที่มีขนาดตั้งแต่ 10 มิลลิเมตรขึ้นไปที่มีลักษณะอัลตราซาวด์เป็นเนื้อและมีลักษณะ hypoechoic (น้ำหนักคำแนะนำ++, คุณภาพหลักฐาน 3)
- ก้อนที่มีขนาดตั้งแต่ 15 มิลลิเมตรขึ้นไป ที่มีลักษณะอัลตราซาวด์เป็นเนื้อและมีลักษณะ iso หรือ hyperechoic (น้ำหนักคำแนะนำ+, คุณภาพหลักฐาน 3)
- ก้อนที่มีขนาดตั้งแต่ 20 มิลลิเมตรขึ้นไปที่มีลักษณะอัลตราซาวด์เป็นน้ำเกือบทั้งหมด (pure cyst) หรือเป็น spongiform (น้ำหนักคำแนะนำ+, คุณภาพหลักฐาน 4)

คำแนะนำที่ 6 การตรวจทางเซลล์วิทยาด้วยเข็มขนาดเล็กโดยใช้เครื่องอัลตราซาวด์นำทาง (น้ำหนักคำแนะนำ++, คุณภาพหลักฐาน 2) แนะนำให้ใช้กรณีต่อไปนี้

- คลำก้อนได้ไม่ชัดเจน
- ก้อนเล็กกว่า 10 มิลลิเมตร ที่มีลักษณะสงสัยว่าจะเป็นมะเร็ง
- ก้อนอยู่ทางด้านหลังของต่อมไทรอยด์
- ก้อนที่มีลักษณะเป็นทั้งน้ำและเนื้อ
- ก้อนที่ต้องการเจาะซ้ำกรณีที่ผลการตรวจครั้งแรกได้เซลล์ไม่พอ

คำแนะนำที่ 7 คำแนะนำการตรวจทางเซลล์วิทยาด้วยเข็มขนาดเล็กสำหรับผู้ป่วยโรคก้อนของต่อมไทรอยด์ชนิดหลายก้อน (น้ำหนักคำแนะนำ++, คุณภาพหลักฐาน 2)

- แนะนำให้เลือกเจาะก้อนที่มีลักษณะเสี่ยงสูงต่อมะเร็งจากการตรวจด้วยอัลตราซาวด์
- กรณีไม่มีลักษณะทางอัลตราซาวด์ที่เสี่ยงสูงต่อมะเร็งแนะนำให้เลือกเจาะตรวจก้อนใหญ่ที่สุด

คำแนะนำที่ 8 คำแนะนำกรณีที่ผลอ่านทางเซลล์วิทยาคลุมเครือหรือไม่ชัดเจน (indeterminate หรือ suspicious) แนะนำให้ส่งผ่าตัดเพื่อให้ได้การวินิจฉัยทางพยาธิวิทยาที่แน่นอน (น้ำหนักคำแนะนำ++, คุณภาพหลักฐาน 3)

คำแนะนำที่ 9 คำแนะนำกรณีที่ผลอ่านทางเซลล์วิทยาไม่พบเซลล์มะเร็ง แต่ลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยมีความเสี่ยงอย่างมากต่อมะเร็งไทรอยด์ แนะนำให้ส่งผ่าตัดเพื่อให้ได้การวินิจฉัยทางพยาธิวิทยาที่แน่นอน (น้ำหนักคำแนะนำ+, คุณภาพหลักฐาน 4)

แนวทางการสืบค้นหาสาเหตุสำหรับโรคก้อนที่ต่อมไทรอยด์

คำนิยาม

โรคก้อนที่ต่อมไทรอยด์ใช้เป็นคำจำกัดความกรณีตรวจพบก้อนที่ต่อมไทรอยด์โดยก้อนนั้นมีลักษณะซึ่งสามารถแยกออกจากเนื้อของต่อมไทรอยด์ชัดเจนเมื่อทำการตรวจด้วยวิธีทางรังสีวิทยาอาจจะเป็นก้อนเดี่ยวหรือหลายก้อนก็ได้ กรณีที่กล่าวพบว่าผู้ป่วยมีลักษณะคล้ายก้อนที่ต่อมไทรอยด์แต่เมื่อทำการตรวจทางรังสีวิทยา แล้วพบว่าก้อนดังกล่าวเกิดจากลักษณะพื้นผิวของต่อมไทรอยด์ที่ขรุขระและติดต่อนเนื้อเดียวกับต่อมไทรอยด์ ลักษณะเช่นนี้ไม่จัดเป็นโรคก้อนที่ต่อมไทรอยด์ตามคำนิยาม

ความชุก อุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรค

ความชุกของโรคขึ้นอยู่กับวิธีการตรวจหาก่อนเรียงลำดับความชุกจากน้อยไปมากได้แก่ การตรวจร่างกายจากการคลำ การตรวจทางรังสีวิทยา และการรายงานจากการผ่าตัดหรือการตรวจพบหลังเสียชีวิตไปแล้วจากรายงานทางระบาดวิทยาของต่างประเทศพบมีความชุกของโรคนี้ร้อยละ 4-7⁽⁵⁾ จากการตรวจด้วยวิธีการคลำโดยแพทย์ พบร้อยละ 20-76 จากการตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง⁽⁶⁻⁸⁾ และพบสูงถึงร้อยละ 50 จากรายงานจากการผ่าตัดและร้อยละ 65 จากการตรวจศพหลังการเสียชีวิต⁽⁹⁾ พบว่าผู้ป่วยที่คลำพบมีก้อนเดี่ยวที่ต่อมไทรอยด์เมื่อได้รับการตรวจทางรังสีวิทยาร้อยละ 20-48 พบมีก้อนมากกว่า 1 ก้อนที่ต่อมไทรอยด์^(6, 7) ประเทศสหรัฐอเมริการายงานอุบัติการณ์การเกิดโรคนี้ประมาณร้อยละ 0.1⁽⁷⁾

อย่างไรก็ดียังไม่มีรายงานข้อมูลความชุกของโรคอย่างเป็นระบบในประเทศไทย ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคก้อนที่ต่อมไทรอยด์ได้แก่ เพศหญิง⁽¹⁰⁾ ผู้สูงอายุ⁽⁵⁾ ปริมาณไอโอดีนที่ได้รับ⁽¹¹⁾ การได้รับรังสีตั้งแต่วัยเยาว์^(12, 13) โดยมีรายงานการเกิดโรคก้อนที่ต่อมไทรอยด์ในผู้ที่ได้รับรังสีตั้งแต่เด็กสูงถึงร้อยละ 2 ต่อปี

สาเหตุของโรคก้อนที่ต่อมไทรอยด์

สาเหตุของโรคก้อนที่ต่อมไทรอยด์สามารถแบ่งตามพยาธิวิทยาได้แก่

สาเหตุของก้อนที่ต่อมไทรอยด์ซึ่งไม่ใช่มะเร็ง (Benign etiology)

1. Follicular adenoma
2. Hurthle cell adenoma
3. Colloid cyst
4. Simple or hemorrhagic cyst
5. Lymphocytic thyroiditis
6. Granulomatous thyroiditis
7. Abscess หรือ acute suppurative thyroiditis

สาเหตุของก้อนที่ต่อมไทรอยด์ซึ่งเป็นมะเร็ง (Malignant etiology)

1. มะเร็งที่มีต้นกำเนิดจากเซลล์ไทรอยด์ชนิด follicular หรือ C-cell
 - 1.1 Papillary carcinoma
 - 1.2 Follicular carcinoma
 - 1.3 Hurthle cell carcinoma
 - 1.4 Medullary thyroid carcinoma
 - 1.5 Anaplastic carcinoma
2. มะเร็งที่มีต้นกำเนิดจากเซลล์นอกเหนือจากเซลล์ไทรอยด์
 - 2.1 Lymphoma
 - 2.2 Malignancy metastasis

การซักประวัติและการตรวจร่างกาย

โรคก้อนที่ต่อมไทรอยด์มักไม่มีอาการ การตรวจพบมักจะเป็นการพบโดยบังเอิญทั้งจากตัวผู้ป่วยเอง จากแพทย์ หรือการทำการตรวจทางรังสีด้วยวัตถุประสงค์อื่น อย่างไรก็ตามเมื่อตรวจพบว่ามีก้อนที่ต่อมไทรอยด์ควรเริ่มด้วยการซักประวัติและตรวจร่างกายเพื่อหาสาเหตุของก้อนและ เน้นประวัติและตรวจร่างกายที่ชี้ไปถึงมะเร็งไทรอยด์

มะเร็งไทรอยด์มักไม่โตเร็ว แต่เมื่อใดก็ตามที่พบว่าก้อนโตเร็ว ก้อนมีขนาดใหญ่ แข็ง และยึดติดกับอวัยวะข้างเคียงมักบ่งชี้ถึงมะเร็ง อาการเจ็บที่ก้อน พบได้ในกรณีมีเลือดออกในก้อน อย่างไรก็ตามมะเร็งไทรอยด์ชนิด anaplastic หรือมะเร็งต่อมน้ำเหลืองของต่อมไทรอยด์ (thyroid lymphoma) อาจมีอาการอักเสบที่ผิวหนังเหนือก้อน (erythema) และอาการไข้ ก้อนโตเร็ว และเจ็บที่ก้อนได้⁽¹⁴⁾ ประวัติการได้รับรังสีที่คอตั้งแต่อายุน้อยก็เพิ่มความเสี่ยงของการเกิดมะเร็ง อาการเสียงแหบ อาการไอ หรือกลืนลำบาก หายใจมีเสียงผิดปกติ แน่นอึดอัดคอเวลานอนหงาย ล้วนบ่งชี้ถึงอาการของก้อนที่โตจนกดเบียดอวัยวะใกล้เคียง อย่างไรก็ตามพึงระลึกว่าบ่อยครั้งที่เราพบมะเร็งไทรอยด์ที่ไม่มีอาการอะไรเลย⁽¹⁵⁾ เพศชาย ผู้ป่วยสูงอายุ และการตรวจพบก้อนตั้งแต่อายุน้อยก็เป็นปัจจัยเสี่ยงของมะเร็ง⁽³⁾

ประวัติอื่น ๆ ที่ควรซักถามเพื่อหาสาเหตุของก้อนได้แก่ ประวัติการใช้ยา โรคไทรอยด์ก่อนหน้านี้ ประวัติยาที่ใช้ร่วมด้วยซึ่งอาจมีผลต่อการทำงานของต่อมไทรอยด์ได้แก่ ยา Lithium, ไอโอดีน, Interferon, และ amiodarone เป็นต้น ตลอดจนควรสอบถามอาการที่บ่งชี้ถึงภาวะไทรอยด์เป็นพิษ หรือภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ ผู้ป่วยโรคก้อนที่ต่อมไทรอยด์ที่มีประวัติครอบครัวของโรคต่อไปนี้เสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งไทรอยด์^(16, 17) โรค Multiple endocrine neoplasia ชนิดที่ 2 (MEN 2) โรค Familial medullary thyroid carcinoma (MTC), familial papillary thyroid tumors, familial polyposis coli, Cowden disease, และ Gardner syndrome

ในการตรวจร่างกายผู้ป่วยซึ่งมาด้วยก้อนที่ต่อมไทรอยด์ ควรตรวจขนาดของก้อน จำนวนก้อนที่คลำได้ ขอบเขต ลักษณะความนิ่มแข็งของก้อน อาการเจ็บ การยึดติดกับอวัยวะข้างเคียง ต่อมน้ำเหลืองที่คอที่พบร่วมด้วย โดยเฉพาะอย่างยิ่งด้านเดียวกับก้อน มองหาอาการแสดงของภาวะไทรอยด์เป็นพิษ และภาวะบกพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ อาการแสดงของการกดเบียดอวัยวะข้างเคียง ซึ่งพบได้บ่อยกว่าในผู้ป่วยที่มีก้อนหลายก้อน โดยเฉพาะผู้สูงอายุที่มีก้อนมาเป็นเวลานานๆ หรือผู้เป็นมะเร็งไทรอยด์ที่มีการลุกลาม กรณีที่ก้อนเข้าไปกดเบียดที่เส้นประสาทสายเสียง (recurrent laryngeal nerve) จะตรวจพบมีเสียงแหบ สำลักอาหารหรือหายใจลำบากเนื่องจากสายเสียงเป็นอัมพาต กรณีที่กดเบียดหลอดลม ทำให้ตรวจร่างกายพบความผิดปกติของการหายใจโดยเฉพาะเมื่อหายใจเข้า (stridor) เอ็กซเรย์ปอดอาจจะพบก้อนที่ด้านข้างหลอดลมหรือในช่องอก (paratracheal mass, mediastinal mass) อาจตรวจพบมีเส้นเลือดขยายที่หน้าอก (superficial vein dilatation) หรือเมื่อทำการตรวจโดยให้ผู้ป่วยยกแขนขึ้นเหนือศีรษะเป็นเวลา 1-2 นาที เป็นผลให้ส่วนบนของช่องอกเล็กลง thoracic inlet) ทำให้มีอาการหน้าแดง เป็นลมหมดสติได้ เรียกว่า Pemberton's sign ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ประวัติและการตรวจร่างกายที่บ่งบอกถึงความเสี่ยงของมะเร็งไทรอยด์

ประวัติ	ตรวจร่างกาย
เพศชาย	ก้อนแข็งและขอบเขตไม่เรียบ
อายุน้อยกว่า 14 หรือมากกว่า 70 ปี	ก้อนติดแน่นกับอวัยวะข้างเคียง
ประวัติมะเร็งไทรอยด์ในครอบครัว เช่น มะเร็ง	ตรวจพบต่อมน้ำเหลืองโต
ชนิด papillary หรือ medullary carcinoma, MEN 2	อาการแสดงของหลอดลมส่วนบนอุดตัน
ประวัติได้รับการฉายรังสีที่ศีรษะและคอเมื่อเป็นเด็ก	ตรวจพบเส้นเลือดดำที่หน้าอกโป่งพอง
ประวัติก้อนโตเร็ว	อาการอักเสบกดเจ็บที่ผิวหนังเหนือก้อน
อาการเสียงแหบ กลืนลำบาก แน่นอึดอัดเวลา	ตรวจร่างกายพบ Pemberton's sign
นอนหงาย	

การตรวจระดับฮอร์โมนทางห้องปฏิบัติการ

การตรวจค่า TSH

โรคก่อนที่ต่อมไทรอยด์อาจจะสัมพันธ์กับการมีความผิดปกติของการทำงานของต่อมไทรอยด์ จากข้อมูลทางระบาดวิทยาในปี ค.ศ. 2006-2009 พบว่าผู้ป่วยโรคก่อนที่ต่อมไทรอยด์ที่มี TSH สูงจะมีสัดส่วนการเกิดเมรังค์ต่อมไทรอยด์มากกว่า และเป็นรุนแรงกว่าผู้ที่มีโรคก่อนที่ต่อมไทรอยด์ที่มีระดับ TSH ปกติ⁽¹⁸⁻²⁰⁾ ขณะเดียวกันผู้ป่วยที่มีค่า TSH ต่ำบ่งชี้ถึงภาวะไทรอยด์เป็นพิษ สามารถเกิดได้จากโรคไทรอยด์เป็นพิษชนิด Graves' disease ร่วมกับมีก้อนเดี่ยว ซึ่งอาจจะมีเมรังค์ซ่อนอยู่ หรือเป็นโรคก่อนเดี่ยวที่ก้อนนั้นสร้างและหลั่งฮอร์โมนมากเกินไป (toxic adenoma) ทั้งสองภาวะนี้สามารถวินิจฉัยแยกโรคต่อไปด้วยการส่งตรวจทางรังสีนิวเคลียร์ เพื่อดูความสามารถในการจับไอโอดีนรังสีของก้อนเทียบกับเนื้อต่อมไทรอยด์ใกล้เคียง (thyroid scintigraphy) จะพบเป็น hot nodule กรณี toxic adenoma ซึ่งโอกาสเป็นเมรังค์น้อยมาก⁽²¹⁾ ไม่จำเป็นต้องส่งตรวจทางเซลล์วิทยาต่อไป กรณีที่พบ TSH สูงกว่าค่าปกติ ควรต้องมีการตรวจ TSH ซ้ำ และเพิ่มเติมการตรวจ FT4 เพื่อยืนยันภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์

การตรวจระดับโปรตีนไทโรโกลบูลิน (Thyroglobulin; Tg) ในเลือด

พบว่าไม่ช่วยในการวินิจฉัยโรคเมรังค์ต่อมไทรอยด์ ค่าดังกล่าวสัมพันธ์กับปริมาณไอโอดีนที่ได้รับ และขนาดของต่อมไทรอยด์⁽²²⁾ ค่าอาจจะสูงมากในกรณีที่มีการอักเสบของต่อมไทรอยด์ และสูงกว่าปกติแม้เป็นเพียงโรคก่อนเนื้อธรรมดาที่ไม่เป็นเมรังค์

การตรวจระดับโปรตีนแคลซิโตนิน (Calcitonin; Ct) ในเลือด

พบว่าค่า Calcitonin (Ct) ที่มากกว่า 10 pg/mL หรือมากกว่า 100 pg/mL หลังจากฉีดสาร pentagastrin หรือ Calcium สามารถใช้ในการวินิจฉัยโรคเมรังค์ชนิด medullary thyroid cancer (MTC)^(23, 24) จากการศึกษาการคัดกรองหาปัจจัยเสี่ยงของโรคเมรังค์ชนิด MTC โดยการวัดระดับ Ct ในผู้ป่วยประเทศทางยุโรปพบว่ามีค่า⁽²⁵⁾ ดังนั้นทางยุโรปจึงแนะนำให้ส่งตรวจระดับโปรตีน Ct ในผู้ป่วยที่มาพบแพทย์ด้วยเรื่องก้อนของต่อมไทรอยด์ ในประเทศสหรัฐอเมริกากลับไม่พบความคุ้มค่า เนื่องจากอุบัติการณ์ของเมรังค์ชนิดนี้พบน้อยในชาติอื่นและยังไม่มีการศึกษาความคุ้มค่าในการตรวจคัดกรองในประเทศไทย ดังนั้นยังไม่แนะนำให้วัดระดับ Ct ในการตรวจคัดกรองหามะเร็ง MTC

การตรวจแอนติบอดีต่อไทโรโกลบูลิน (Anti-thyroglobulin antibody; Anti-Tg Ab)

มีการศึกษาพบว่าระดับ thyroglobulin antibody ที่สูงสัมพันธ์กับความเสี่ยงของการเกิดเมรังค์ในผู้ป่วยที่มาด้วยอาการก้อนของต่อมไทรอยด์ แต่เนื่องจากการศึกษายังไม่มากและเป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง⁽⁵⁾ ไม่แนะนำให้ทำ

การตรวจการทำงานของต่อมไทรอยด์ด้วยสารไอโอดีนรังสี (Thyroid scintigraphy)

Thyroid scintigraphy หรือที่เรียกว่าไทรอยด์สแกน ใช้สารไอโซโทปรังสีได้ 2 ชนิด ได้แก่ Technetium (Tc)-99^m ราคาไม่แพง มีใช้ในประเทศ ค่าครึ่งชีวิตสั้น สามารถตรวจและประเมินเสร็จในวันเดียว แต่ข้อเสียคือต้องให้ทางหลอดเลือดดำ และ Iodine-123 ซึ่งมีค่าครึ่งชีวิตสั้น 13.3 ชั่วโมง การค้างค้ำของรังสีมีน้อยและมีความไวสูงในการตรวจต่อมไทรอยด์ (sensitivity 83%) แต่ข้อเสียคือราคาแพงและไม่มีในประเทศไทย ประเทศไทยเราใช้ Iodine-131 แทน Iodine-123

ข้อบ่งชี้ในการส่งตรวจคือ ส่งตรวจกรณีผู้ป่วยที่มีก้อนเดี่ยวของต่อมไทรอยด์และมีค่า TSH ต่ำ เพื่อช่วยในการวินิจฉัยโรค Toxic adenoma กรณีผู้ป่วยที่มีก้อนหลายก้อนของต่อมไทรอยด์ และมีค่า TSH ต่ำเพื่อหาก้อนที่มีลักษณะ cold nodule เพื่อช่วยเลือกในการตรวจทางเซลล์วิทยาต่อไป และยังมีประโยชน์ในการวินิจฉัยกรณีที่สงสัยว่าก้อนดังกล่าวมีการกดเบียดไปยังอวัยวะช่องอก (substernal goiter)

การแปลผล thyroid scintigraphy จะให้เป็น hot nodule กรณีที่พบว่าความสามารถในการจับสารรังสีมากกว่าเนื้อไทรอยด์รอบๆ กรณีนี้ไม่ต้องทำการตรวจทางเซลล์วิทยาต่อไป เนื่องจากโอกาสการเกิดมะเร็งน้อยมาก⁽⁶⁾ ถ้าตรวจพบว่าก้อนมีความสามารถในการจับสารรังสีเท่ากับหรือน้อยกว่า เนื้อไทรอยด์รอบๆ เรียกว่า warm nodule และ cold nodule ตามลำดับ จำเป็นต้องทำการตรวจทางเซลล์วิทยาต่อไปเนื่องจากก้อนเหล่านี้มีโอกาสเกิดมะเร็งได้ร้อยละ 5 และ 15 ตามลำดับ⁽⁷⁾

การตรวจทางรังสีวิทยา

การตรวจต่อมไทรอยด์ด้วยเครื่องอัลตราซาวด์ (Thyroid ultrasonography)

เครื่องอัลตราซาวด์ชนิด Gray scale ที่มีหัวอ่านความถี่สูงโดยเฉพาะสูงกว่า 7.5 MHz มีความไวสูงเหมาะสำหรับใช้ในการตรวจต่อมไทรอยด์ วัตถุประสงค์การตรวจวิธีนี้เพื่อยืนยันว่ามีก้อนของต่อมไทรอยด์จริงหรือบอกจำนวนก้อน เนื่องจากร้อยละ 50 ของต่อมไทรอยด์ ที่ตรวจร่างกายพบเป็นก้อนเดี่ยว เมื่อทำการตรวจด้วยเครื่องอัลตราซาวด์จะพบก้อนอื่นๆ อีก⁽⁸⁾ นอกจากนี้เครื่องอัลตราซาวด์ใช้ในการบอกตำแหน่ง ขนาด ขอบเขต ลักษณะเนื้อในก้อนหาปริมาณเลือดที่มาเลี้ยงด้วยการตรวจด้วย Doppler color flow และหาตำแหน่งที่เหมาะสมสำหรับการเจาะตรวจ การตรวจด้วยเครื่องอัลตราซาวด์มีความไวในการบ่งชี้ถึงความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งได้ดี⁽⁹⁻¹²⁾ ลักษณะอัลตราซาวด์ที่บ่งชี้ถึงมะเร็งไทรอยด์ดังแสดงตามตารางที่ 2 พบว่าลักษณะ microcalcification มีความจำเพาะสูงสุด ขณะที่ลักษณะ hypoechoic ให้ความไวสูงสุดสำหรับมะเร็งไทรอยด์นอกจากนี้การตรวจพบลักษณะขอบของก้อนเนื้อแทรกออกนอกแคปซูลของต่อมไทรอยด์ เข้ากล้ามเนื้อบริเวณคอเป็นลักษณะที่บ่งชี้ถึงมะเร็งไทรอยด์⁽⁹⁾ จำนวนก้อนที่ตรวจพบไม่เป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดมะเร็ง และยังพบลักษณะทางอัลตราซาวด์ที่เสี่ยงต่อมะเร็งมากเท่าไร จะเพิ่มความเสี่ยงต่อมะเร็งมากขึ้น และหากถ้าตรวจพบลักษณะต่อมน้ำเหลืองที่มีลักษณะต่อไปนี้ร่วมด้วย hypoechoic,

microcalcification, taller than wide, loss of hilum, cystic change, และ vascularity ก็จัดเป็นปัจจัยเสี่ยงของมะเร็งเช่นกัน^(1, 13)

ตารางที่ 2 สรุปความไวและความจำเพาะของลักษณะที่พบจากการตรวจอัลตราซาวด์⁽¹⁰⁾

ลักษณะที่ตรวจพบ	ความไว (%)	ความจำเพาะ (%)	Positive Predictive value (%)	Negative Predictive value (%)
Microcalcifications	26.1—59.1	85.8—95.0	24.3—70.7	41.8—94.2
Hypoechoogenicity	26.5—87.1	43.4—94.3	11.4—68.4	73.5—93.8
Irregular margins or no halo	17.4—77.5	38.9—85.0	9.3—60.0	38.9—97.8
Solid	69.0—75.0	52.5—55.9	15.6—27.0	88.0—92.1
Increase intranodule vascularity	54.3—74.2	78.6—80.8	24.0—41.9	85.7—97.4
More tall than wide	32.7	92.5	66.7	74.8

สำหรับกรณี thyroid incidentaloma หรือตรวจพบก้อนของต่อมไทรอยด์จากการตรวจทางรังสีวินิจฉัยโดยบังเอิญ แต่คลำก้อนไม่ได้จากการตรวจร่างกายพบร้อยละ 50 ของผู้ป่วย^(2, 7) และในผู้ป่วยกลุ่มนี้อุบัติการณ์ของการเกิดมะเร็งประมาณร้อยละ 5.4-7.7 ไม่ต่างจากกลุ่มผู้ป่วยที่ตรวจพบก้อนจากการคลำ^(3, 4, 11) ลักษณะที่บ่งชี้ถึงมะเร็งจากการตรวจด้วยเครื่องอัลตราซาวด์ไม่ต่างจากกลุ่มผู้ป่วยที่คลำก้อนได้^(12, 14) และพบว่าอุบัติการณ์ของมะเร็งไม่ลดลงแม้ก้อนจะมีขนาดเล็กกว่า 10 มิลลิเมตร ดังนั้นแม้ก้อนที่มีขนาดเล็กแต่ถ้ามีลักษณะทางอัลตราซาวด์ที่สงสัยว่าจะเป็นมะเร็งควรทำการเจาะตรวจทางเซลล์วิทยาต่อไป⁽³⁾ และในทางกลับกันหากก้อนที่มีขนาดเล็กน้อยกว่า 10 มิลลิเมตร คลำไม่ได้และไม่มีลักษณะที่สงสัยว่าเป็นมะเร็งสามารถติดตามด้วยการทำอัลตราซาวด์โดยไม่ต้องส่งตรวจทางเซลล์วิทยา⁽¹⁵⁾

ดังนั้นควรทำการตรวจอัลตราซาวด์ผู้ป่วยทุกรายที่มีปัญหาก้อนของต่อมไทรอยด์ทั้งที่คลำได้และคลำไม่ได้แต่ตรวจพบก้อนของต่อมไทรอยด์โดยบังเอิญ

การตรวจทางรังสีวิทยาอื่นๆ

ได้แก่ การตรวจเอกซเรย์ปอด การตรวจด้วยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (CT scan) หรือการตรวจด้วยคลื่นแม่เหล็ก(MRI) ไม่แนะนำให้ทำการตรวจในผู้ป่วยทุกรายเนื่องจากความไวในการวินิจฉัยทำนายการเกิดมะเร็งไม่ดีนัก^(16, 17) ควรทำกรณีต้องการวินิจฉัยก้อนมีขนาดโตกดเบียดอวัยวะช่องอกใช้ในการวัดขนาดสำหรับการตรวจด้วยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ มีข้อควรระวังในผู้ป่วยซึ่งมีก้อนของต่อมไทรอยด์ชนิดหลายก้อนและมีระดับ TSH ต่ำเพราะสารไอโอดีนที่สังเคราะห์เข้าไปอาจจะทำให้เกิดภาวะไทรอยด์เป็นพิษได้

การตรวจทางเซลล์วิทยาด้วยเข็มขนาดเล็ก (Fine needle aspiration and biopsy, FNAB)

การวินิจฉัยทางเซลล์วิทยาของไทรอยด์มีโอกาสผิดพลาดได้โดยเฉลี่ยร้อยละ 5 สาเหตุเกิดได้ทั้งจากการเจาะเซลล์ไม่ตรงตำแหน่งที่เสี่ยงต่อมะเร็ง เช่นก้อนที่มีทั้งน้ำและเนื้อ ก้อนที่มีหลายก้อน หรือการเจาะก้อนขนาดใหญ่โดยพบว่าโอกาสผิดพลาดจะสูงขึ้นหากเจาะเซลล์ในก้อนที่มีขนาดมากกว่าหรือเท่ากับ 4 เซนติเมตร⁽²²⁻²⁵⁾ พบว่าการตรวจโดยใช้เครื่องอัลตราซาวด์นำทางสามารถลดการอ่านผลผิดพลาดได้^(26, 27) ดังนั้นจึงแนะนำให้ใช้กรณีต่อไปนี้ คลำก้อนได้ไม่ชัด ก้อนอยู่ด้านหลังของต่อมไทรอยด์ ก้อนเป็นลักษณะน้ำปนเนื้อ ผู้ป่วยที่มีหลายก้อน ผู้ป่วยที่คอตัน มีกล้ามเนื้อคอมาก ตลอดจนการเจาะต่อมน้ำเหลือง และการเจาะซ้ำในก้อนที่ไม่สามารถอ่านผลจากการเจาะครั้งแรก

ในการตรวจทางเซลล์วิทยาของต่อมน้ำเหลือง การส่งโปรตีนไทโรโกลบูลิน(Thyroglobulin)^(28, 32) และแคลซิโตนิน (Calcitonin)⁽³³⁾ จากน้ำเกลือล้างหัวเข็มที่ได้จากการเจาะต่อมน้ำเหลือง จะเพิ่มความไวในการวินิจฉัยโรคต่อมไทรอยด์แพร่กระจายมาที่ต่อมน้ำเหลืองได้

หลักการเลือกก้อนที่ควรเจาะตรวจเซลล์

ผู้ป่วยบางรายไม่จำเป็นต้องเจาะตรวจ เนื่องจากมีโอกาสเกิดมะเร็งน้อย⁽³⁴⁾ ได้แก่ ผู้ที่มีลักษณะทางอัลตราซาวด์เป็นถุงน้ำ (pure cyst) เป็นก้อนผสมระหว่างก้อนเนื้อและถุงน้ำเล็กแทรกอยู่มากกว่าร้อยละ 50 หรือมีลักษณะคล้ายฟองน้ำ(mixed solid-cystic หรือ spongiform)^(12, 35, 36) โดยพบว่าการเจาะเซลล์ตรวจโดยมากไม่เป็นมะเร็งและการเจาะเซลล์ตรวจมีค่า false negative เพียงร้อยละ 1.5 สำหรับผู้ที่มีลักษณะสงสัยว่าจะมีความเสี่ยงต่อมะเร็งไทรอยด์ต่อไปนี้ได้แก่ มีลักษณะทางอัลตราซาวด์ของก้อนและต่อมน้ำเหลืองเสี่ยงต่อมะเร็ง

ผู้ที่มีประวัติครอบครัวของมะเร็งไทรอยด์⁽³⁷⁾ ผู้มีประวัติได้รับรังสีบริเวณคอและศีรษะตั้งแต่เด็ก⁽³⁸⁾ ผู้ที่ประวัติตรวจด้วยวิธี 18-F FDG-PET พบความผิดปกติมีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งไทรอยด์และแพร่กระจายในอนาคตเหล่านี้แนะนำให้เจาะตรวจแม้ขนาดก้อนจะน้อยกว่า 10 มิลลิเมตรก็ตาม เนื่องจากพบว่ามีโอกาสเป็นมะเร็งสูงและบ่อยครั้งที่มะเร็งที่มีขนาดเล็กกว่า 10 มิลลิเมตรมีการแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองแล้ว⁽³⁹⁻⁴¹⁾ ขณะที่ผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งชนิด follicular carcinoma มักมีลักษณะทางอัลตราซาวด์เป็น iso หรือ hyperechoic และพบว่ก้อนมักจะไมแพร่กระจายถ้ามีขนาดน้อยกว่า 20 มิลลิเมตร⁽⁴²⁾

การตรวจทางเซลล์วิทยาด้วยเข็มขนาดเล็กกรณีที่เป็นโรคก้อนของต่อมไทรอยด์ชนิดหลายก้อน (Multinodular goiter)

จากรายงานส่วนมากพบว่าอัตราการเกิดมะเร็งในผู้ป่วยที่มีก้อนหลายก้อนของต่อมไทรอยด์ไม่แตกต่างจากก้อนเดี่ยวของต่อมไทรอยด์^(3, 43) มีบางการศึกษาที่พบว่าการเกิดมะเร็งในผู้ป่วยก้อนเดี่ยวมากกว่า อย่างไรก็ตามจำนวนก้อนไม่เป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดมะเร็งไทรอยด์⁽³⁴⁾ มีการศึกษาที่พบว่าการเจาะ

เอาเซลล์มาตรวจเฉพาะก้อนที่มีขนาดใหญ่ที่สุดจะทำให้ผลการวินิจฉัยมะเร็งไทรอยด์ในผู้ป่วยที่มีก้อนหลายก้อนไปได้มาก ดังนั้นควรเจาะตรวจเซลล์กรณีตรวจพบก้อนที่มีลักษณะทางอัลตราซาวด์ที่สงสัยว่าเป็นมะเร็ง ถ้าไม่มีก้อนใดมีลักษณะน่าสงสัยควรทำการตรวจเซลล์ก้อนที่โตที่สุดเท่านั้น และติดตามก้อนอื่นๆ ด้วยการวัดขนาดก้อน

การอ่านและแปลผลทางเซลล์วิทยา

การอ่านผลจะน่าเชื่อถือ (Adequate) ก็ต่อเมื่อในแต่ละ slide มีกลุ่มเซลล์ไทรอยด์อย่างน้อย 6 กลุ่ม แต่ละกลุ่มต้องมีเซลล์อย่างน้อย 10 เซลล์ และมาจากการเจาะ 2 ครั้ง ปัจจุบันได้มีการตั้งเกณฑ์ในการอ่านตามระบบ Bethesda (The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology)⁽⁴⁴⁾ ดังในตารางที่ 3 ข้อดีของการอ่านเซลล์แบบนี้คือสามารถทำนายความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งไทรอยด์ และวางแผนการรักษาต่อไปได้

ตารางที่ 3 แสดงการรายงานผล The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology

กลุ่ม	ชื่อ	ความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็ง	แนวทางการปฏิบัติ
1	Nondiagnosics or Unsatisfactory*	1-4%	Repeat FNA with ultrasound guidance
2	Benign	0-3%	Clinical follow up
3	AUS/FLUS	5-15%	Repeat FNA
4	Follicular neoplasm or suspicious for a follicular neoplasm	15-30%	Surgical lobectomy
5	Suspicious for malignancy	60-75%	Near total thyroidectomy or surgical lobectomy
6	Malignancy	97-99%	Near total thyroidectomy

คำย่อ AUS: Atypia of undetermined significance; FLUS: Follicular lesion of undetermined significance

ในกลุ่มที่ 1 nondiagnostic เกิดเนื่องจากจำนวนเซลล์ไม่เพียงพอในการแปลผล มักพบจากการเจาะก้อนที่มีน้ำมาก กลุ่มนี้พบมีรายงานเป็นมะเร็งร้อยละ 2-12 แนะนำให้ทำการเจาะเซลล์ซ้ำโดยใช้เครื่องอัลตราซาวด์นำทาง อย่างไรก็ตามพบว่าร้อยละ 7 ของทั้งหมดอาจจะยังเป็น nondiagnostic เป็นครั้งที่ 2 อาจพิจารณาการรักษาโดยการผ่าตัดโดยเฉพาะในรายที่เป็นก้อนเนื้อ ก้อนมีขนาดใหญ่ หรือมีลักษณะทางอัลตราซาวด์อยู่ในกลุ่มเสี่ยงและสามารถติดตามวัดขนาดก้อนโดยไม่ผ่าตัดกรณีที่ปัจจัยเสี่ยงต่อมะเร็งมีน้อยมาก ๆ^(7, 45)

ในกลุ่มที่ 6 เป็นมะเร็ง หากพบว่าเป็นมะเร็งไทรอยด์ควรทำการส่งประเมินทางรังสีวิทยาเพื่อดูการแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลืองก่อนส่งไปผ่าตัดต่อมไทรอยด์ออก^(46, 50) กรณีที่พบว่าเป็นมะเร็งที่แพร่กระจายมาที่ต่อมไทรอยด์ควรรักษาตามมะเร็งต้นกำเนิด ซึ่งโดยมากมักไม่ใช่การผ่าตัดต่อมไทรอยด์

สำหรับกลุ่มที่ 3-5 เป็นกรณีที่เรียกรวมๆว่าเป็น indeterminate หรือ suspicious พบประมาณร้อยละ 20-25 ของโรคก้อนของไทรอยด์ กลุ่มนี้เป็นกลุ่มที่เป็นปัญหามากที่สุดในเวชปฏิบัติ เนื่องจากการอ่านเซลล์ไม่สามารถบอกความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งได้ชัดเจน โดยพบว่ามีโอกาสเป็นมะเร็งตั้งแต่ร้อยละ 10-75^(51, 52) กรณีที่พบว่าเป็น AUS หรือ FLUS ตามตารางที่ 4 หรืออ่านผลเป็น follicular lesions พบว่ามีโอกาสเป็นมะเร็งร้อยละ 5-10 ควรจะทำการเจาะตรวจเซลล์ซ้ำอีก 3 เดือน⁽⁵¹⁾ กรณีที่พบว่าเป็น follicular neoplasia ในกลุ่มที่ 4 ไม่แนะนำให้เจาะซ้ำเพราะจะไม่ช่วยในการวินิจฉัย แนะนำให้ส่งผ่าตัดเนื่องจากกรณีนี้เกิดได้จากก้อนที่เป็น follicular adenoma หรือ follicular carcinoma การจะแยก 2 ภาวะนี้ออกจากกันต้องใช้การตรวจวินิจฉัยชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยา ในการผ่าตัดจะผ่าตัดออกทั้งต่อม หรือบางส่วน ขึ้นกับการประเมินโอกาสการเป็นมะเร็ง การส่งชิ้นเนื้อตรวจทางพยาธิวิทยาในระหว่างผ่าตัด (frozen section) ไม่สามารถแยก 2 ภาวะนี้ออกจากกันได้ โดยมากไม่แนะนำให้ส่ง กรณีที่พบว่าการตรวจเซลล์เป็นกรณีที่ 5 ก็แนะนำให้ส่งผ่าตัดเอาต่อมไทรอยด์ออกทั้งหมด หรือเกือบหมด

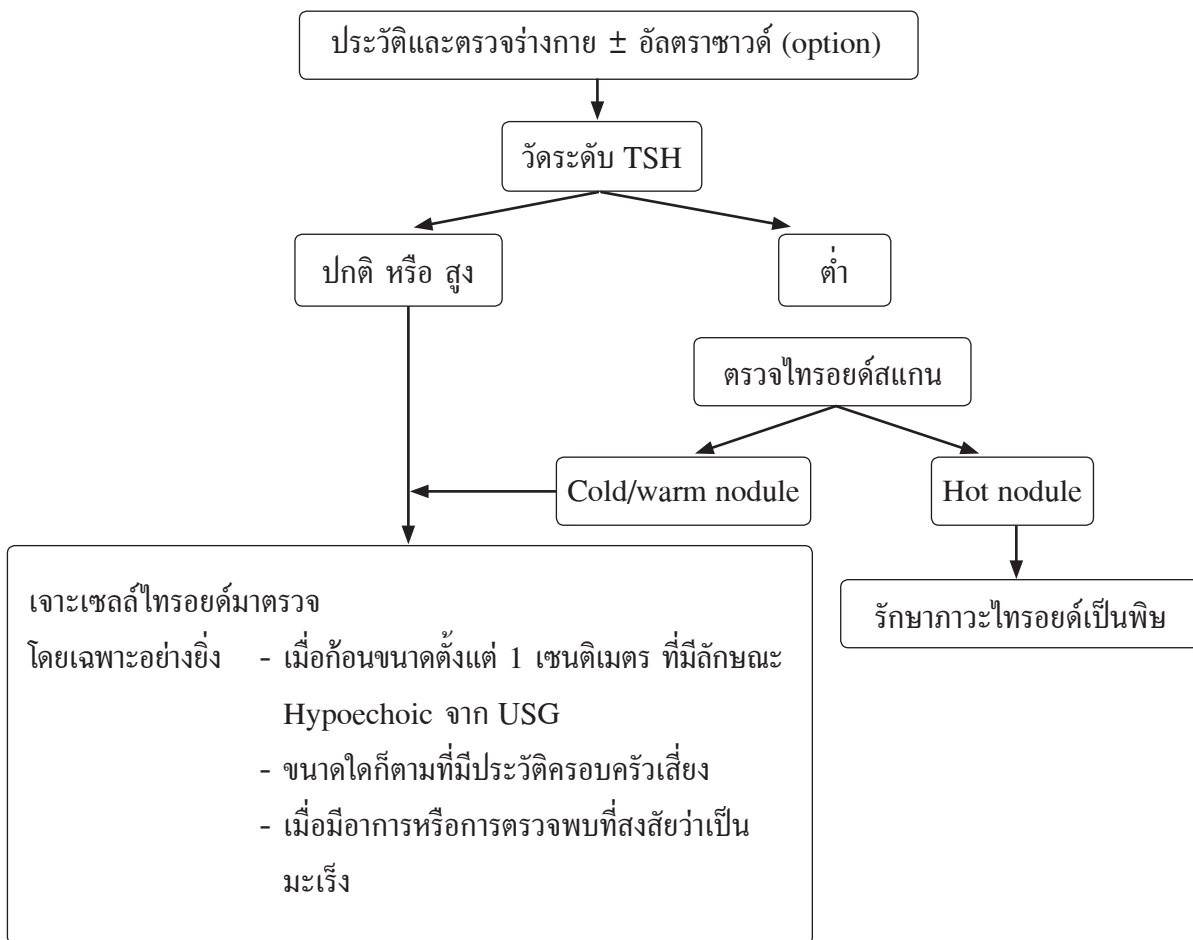
กรณีที่อ่านผลเซลล์ไม่ใช่มะเร็ง (Benign) ในกลุ่มที่ 2 การรักษาสามารถทำได้หลายวิธี ได้แก่ การผ่าตัดตามขนาดก้อนเป็นระยะ การรักษาด้วยการรับประทานยาฮอร์โมนไทรอยด์ การใช้อิโอดีนรังสี การฉีดแอลกอฮอล์เข้าก้อน และการผ่าตัด

อย่างไรก็ตามมีรายงานมะเร็งไทรอยด์บางชนิดมีข้อจำกัดในการแปลผลการอ่านเซลล์ทำให้ไม่สามารถวินิจฉัยมะเร็งไทรอยด์ได้⁽⁵⁸⁻⁶⁰⁾ ได้แก่ มะเร็ง papillary ที่มีลักษณะเป็นซิสต์⁽⁶¹⁾, มะเร็ง papillary ที่เป็นลักษณะ follicular variant และ oncocytic variant มะเร็ง anaplastic ที่มีการตายของเนื้อเยื่อและมีการอักเสบ, มะเร็งต่อมน้ำเหลืองของไทรอยด์ที่เกิดจากการอักเสบไทรอยด์ชนิดเรื้อรัง Hashimoto's⁽⁶²⁻⁶⁴⁾ ดังนั้นถ้ามีการซักประวัติ การตรวจลักษณะก้อนจากการตรวจร่างกายหรือการตรวจด้วยลักษณะทางอัลตราซาวด์ แล้วพบว่าเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็ง แม้ในกรณีที่พบว่าการรายงานผลทางเซลล์วิทยาไม่เป็นมะเร็งอาจจะพิจารณาการผ่าตัดเพื่อให้ได้พยาธิวิทยาที่แน่นอน

แผนภูมิสรุปแสดงการตรวจคัดกรองสำหรับผู้ป่วยโรคก่อนของต่อมไทรอยด์

การตรวจวินิจฉัยเพื่อหาสาเหตุของ Thyroid nodules แนะนำให้เลือกวิธีในการตรวจดังแสดงในแผนภูมิที่ 1

แผนภูมิที่ 1 แสดงแนวทางการปฏิบัติและตรวจคัดกรองเพื่อหาความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งไทรอยด์



Reference:

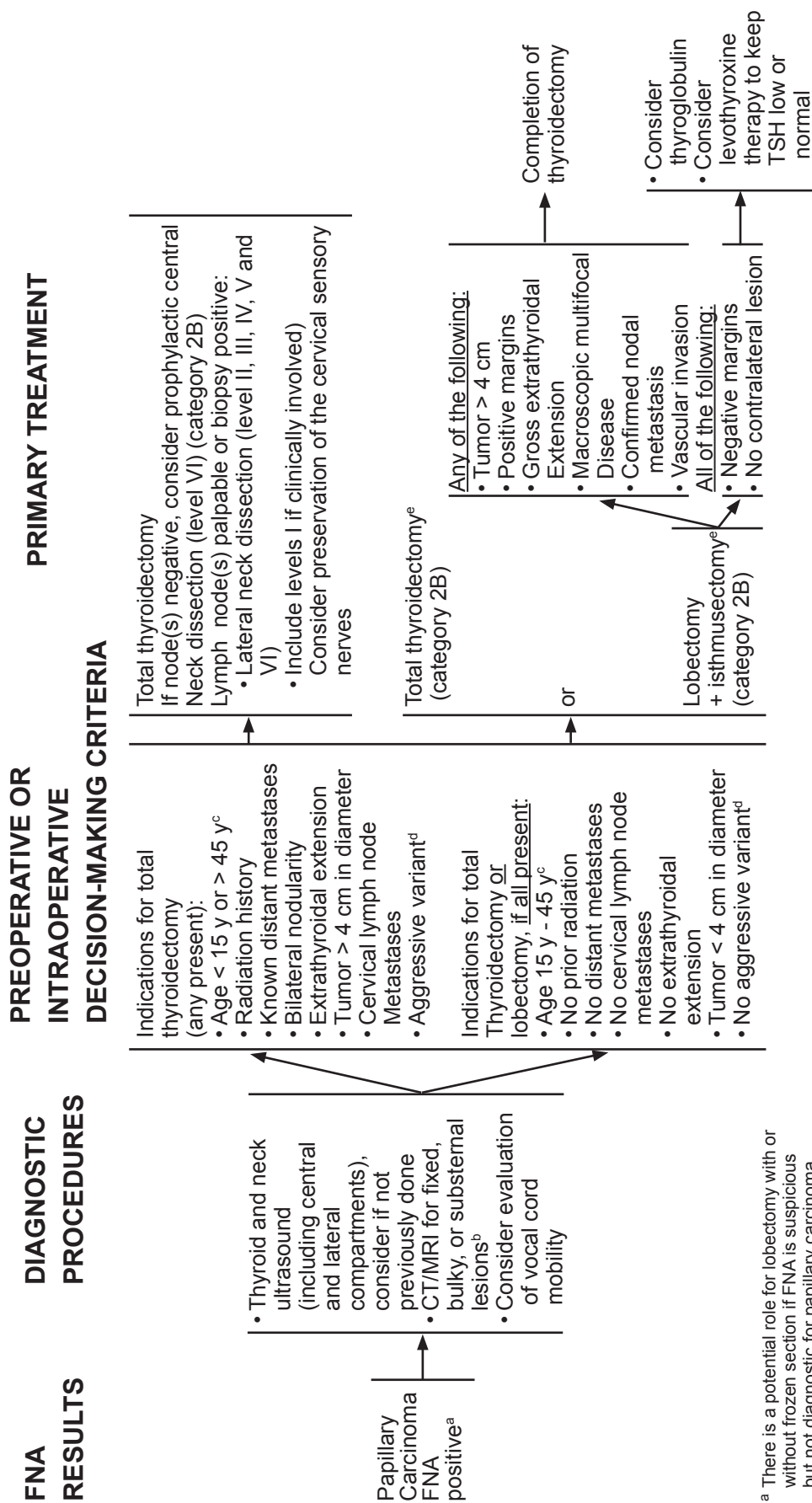
1. Papini E. The dilemma of non-palpable thyroid nodules. *J Endocrinol Invest.* 2003 Jan;26(1):3-4.
2. Hegedus L. Clinical practice. The thyroid nodule. *N Engl J Med.* 2004 Oct 21;351(17):1764-71.
3. Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, Crescenzi A, Taccogna S, Nardi F, et al. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 May;87(5):1941-6.
4. Hagag P, Strauss S, Weiss M. Role of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in evaluation of nonpalpable thyroid nodules. *Thyroid.* 1998 Nov;8(11):989-95.
5. Kim ES, Lim DJ, Baek KH, Lee JM, Kim MK, Kwon HS, et al. Thyroglobulin antibody is associated with increased cancer risk in thyroid nodules. *Thyroid.* 2010 Aug;20(8):885-91.
6. Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules: executive summary of recommendations. *J Endocrinol Invest.* 2010;33(5 Suppl):51-6.
7. Gharib H, Papini E. Thyroid nodules: clinical importance, assessment, and treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2007 Sep;36(3):707-35, vi.
8. Jarlov AE, Nygaard B, Hegedus L, Hartling SG, Hansen JM. Observer variation in the clinical and laboratory evaluation of patients with thyroid dysfunction and goiter. *Thyroid.* 1998 May;8(5):393-8.
9. Solbiati L, Osti V, Cova L, Tonolini M. Ultrasound of thyroid, parathyroid glands and neck lymph nodes. *Eur Radiol.* 2001;11(12):2411-24.
10. Frates MC, Benson CB, Charboneau JW, Cibas ES, Clark OH, Coleman BG, et al. Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement. *Radiology.* 2005 Dec;237(3):794-800.
11. Mandel SJ. Diagnostic use of ultrasonography in patients with nodular thyroid disease. *Endocr Pract.* 2004 May-Jun;10(3):246-52.
12. Moon WJ, Jung SL, Lee JH, Na DG, Baek JH, Lee YH, et al. Benign and malignant thyroid nodules: US differentiation--multicenter retrospective study. *Radiology.* 2008 Jun;247(3):762-70.
13. Frasoldati A, Valcavi R. Challenges in neck ultrasonography: lymphadenopathy and parathyroid glands. *Endocr Pract.* 2004 May-Jun;10(3):261-8.
14. Cappelli C, Castellano M, Pirola I, Gandossi E, De Martino E, Cumetti D, et al. Thyroid nodule shape suggests malignancy. *Eur J Endocrinol.* 2006 Jul;155(1):27-31.
15. Ito Y, Uruno T, Nakano K, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, et al. An observation trial without surgical treatment in patients with papillary microcarcinoma of the thyroid. *Thyroid.* 2003 Apr;13(4):381-7.
16. Shetty SK, Maher MM, Hahn PF, Halpern EF, Aquino SL. Significance of incidental thyroid lesions detected on CT: correlation among CT, sonography, and pathology. *AJR Am J Roentgenol.* 2006 Nov;187(5):1349-56.
17. Razek AA, Sadek AG, Kombar OR, Elmahdy TE, Nada N. Role of apparent diffusion coefficient values in differentiation between malignant and benign solitary thyroid nodules. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2008 Mar;29(3):563-
18. Gharib H, Papini E, Valcavi R, Baskin HJ, Crescenzi A, Dottorini ME, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract.* 2006 Jan-Feb;12(1):63-102.

19. Storch IM, Sussman DA, Jorda M, Ribeiro A. Evaluation of fine needle aspiration vs. fine needle capillary sampling on specimen quality and diagnostic accuracy in endoscopic ultrasound-guided biopsy. *Acta Cytol.* 2007 Nov-Dec;51(6):837-42.
20. Hamaker RA, Moriarty AT, Hamaker RC. Fine-needle biopsy techniques of aspiration versus capillary in head and neck masses. *Laryngoscope.* 1995 Dec;105(12 Pt 1):1311-4.
21. Dey P, Ray R. Comparison of fine needle sampling by capillary action and fine needle aspiration. *Cytopathology.* 1993;4(5):299-303.
22. Yoon JH, Kwak JY, Moon HJ, Kim MJ, Kim EK. The diagnostic accuracy of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy and the sonographic differences between benign and malignant thyroid nodules 3 cm or larger. *Thyroid.* 2011 Sep;21(9):993-1000.
23. Pinchot SN, Al-Wagih H, Schaefer S, Sippel R, Chen H. Accuracy of fine-needle aspiration biopsy for predicting neoplasm or carcinoma in thyroid nodules 4 cm or larger. *Arch Surg.* 2009 Jul;144(7):649-55.
24. Porterfield JR, Jr., Grant CS, Dean DS, Thompson GB, Farley DR, Richards ML, et al. Reliability of benign fine needle aspiration cytology of large thyroid nodules. *Surgery.* 2008 Dec;144(6):963-8; discussion 8-9.
25. Kuru B, Gulcelik NE, Gulcelik MA, Dincer H. The false-negative rate of fine-needle aspiration cytology for diagnosing thyroid carcinoma in thyroid nodules. *Langenbecks Arch Surg.* 2010 Feb;395(2):127-32.
26. Danese D, Sciacchitano S, Farsetti A, Andreoli M, Pontecorvi A. Diagnostic accuracy of conventional versus sonography-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Thyroid.* 1998 Jan;8(1):15-21.
27. Deandrea M, Mormile A, Veglio M, Motta M, Pellerito R, Gallone G, et al. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: comparison between thyroid palpation and ultrasonography. *Endocr Pract.* 2002 Jul-Aug;8(4):282-6.
28. Frasoldati A, Toschi E, Zini M, Flora M, Caroggio A, Dotti C, et al. Role of thyroglobulin measurement in fine-needle aspiration biopsies of cervical lymph nodes in patients with differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 1999 Feb;9(2):105-11.
29. Kim DW, Jeon SJ, Kim CG. Usefulness of thyroglobulin measurement in needle washouts of fine-needle aspiration biopsy for the diagnosis of cervical lymph node metastases from papillary thyroid cancer before thyroidectomy. *Endocrine.* 2012 Feb 18.
30. Cappelli C, Pirola I, De Martino E, Gandossi E, Cimino E, Samoni F, et al. Thyroglobulin measurement in fine-needle aspiration biopsy of metastatic lymph nodes after rhTSH stimulation. *Head Neck.* 2011 Jun 20.
31. Giovanella L, Ceriani L, Suriano S. Lymph node thyroglobulin measurement in diagnosis of neck metastases of differentiated thyroid carcinoma. *J Thyroid Res.* 2011;2011:621839.
32. Salmaslioglu A, Erbil Y, Citlak G, Ersoz F, Sari S, Olmez A, et al. Diagnostic value of thyroglobulin measurement in fine-needle aspiration biopsy for detecting metastatic lymph nodes in patients with papillary thyroid carcinoma. *Langenbecks Arch Surg.* 2011 Jan;396(1):77-81.
33. Massaro F, Dolcino M, Degrandi R, Ferone D, Mussap M, Minuto F, et al. Calcitonin assay in wash-outfluid after fine-needle aspiration biopsy in patients with a thyroid nodule and border-line value of the hormone. *J Endocrinol Invest.* 2009 Apr;32(4):308-12.
34. Frates MC, Benson CB, Doubilet PM, Kunreuther E, Contreras M, Cibas ES, et al. Prevalence and distribution of carcinoma in patients with solitary and multiple thyroid nodules on sonography. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Sep;91(9):3411-7.

35. Moon WJ, Kwag HJ, Na DG. Are there any specific ultrasound findings of nodular hyperplasia ("leave me alone" lesion) to differentiate it from follicular adenoma? *Acta Radiol.* 2009 May;50(4):383-8.
36. Bonavita JA, Mayo J, Babb J, Bennett G, Oweity T, Macari M, et al. Pattern recognition of benign nodules at ultrasound of the thyroid: which nodules can be left alone? *AJR Am J Roentgenol.* 2009 Jul;193(1):207-13.
37. Hemminki K, Eng C, Chen B. Familial risks for nonmedullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Oct;90(10):5747-53.
38. Schneider AB, Ron E, Lubin J, Stovall M, Gierlowski TC. Dose-response relationships for radiation-induced thyroid cancer and thyroid nodules: evidence for the prolonged effects of radiation on the thyroid. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993 Aug;77(2):362-9.
39. Noguchi S, Yamashita H, Uchino S, Watanabe S. Papillary microcarcinoma. *World J Surg.* 2008 May;32(5):747-53.
40. Wada N, Duh QY, Sugino K, Iwasaki H, Kameyama K, Mimura T, et al. Lymph node metastasis from 259 papillary thyroid microcarcinomas: frequency, pattern of occurrence and recurrence, and optimal strategy for neck dissection. *Ann Surg.* 2003 Mar;237(3):399-407.
41. Ito Y, Tomoda C, Uruno T, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, et al. Preoperative ultrasonographic examination for lymph node metastasis: usefulness when designing lymph node dissection for papillary microcarcinoma of the thyroid. *World J Surg.* 2004 May;28(5):498-501.
42. Machens A, Holzhausen HJ, Dralle H. The prognostic value of primary tumor size in papillary and follicular thyroid carcinoma. *Cancer.* 2005 Jun 1;103(11):2269-73.
43. Marqusee E, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Larsen PR, Cibas ES, et al. Usefulness of ultrasonography in the management of nodular thyroid disease. *Ann Intern Med.* 2000 Nov 7;133(9):696-700.
44. van Weering DH, Medema JP, van Puijenbroek A, Burgering BM, Baas PD, Bos JL. Ret receptor tyrosine kinase activates extracellular signal-regulated kinase 2 in SK-N-MC cells. *Oncogene.* 1995 Dec 7;11(11):2207-14.
45. Kwak JY, Kim EK, Kim HJ, Kim MJ, Son EJ, Moon HJ. How to combine ultrasound and cytological information in decision making about thyroid nodules. *Eur Radiol.* 2009 Aug;19(8):1923-31.
46. Cobin RH, Gharib H, Bergman DA, Clark OH, Cooper DS, Daniels GH, et al. AACE/AAES medical/surgical guidelines for clinical practice: management of thyroid carcinoma. American Association of Clinical Endocrinologists. American College of Endocrinology. *Endocr Pract.* 2001 May-Jun;7(3):202-20.
47. Mallick UK. The revised American Thyroid Association management guidelines 2009 for patients with differentiated thyroid cancer: an evidence-based risk-adapted approach. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2010 Aug;22(6):472-4.
48. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2009 Nov;19(11):1167-214.
49. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2006 Feb;16(2):109-42.
50. Watkinson JC. The British Thyroid Association guidelines for the management of thyroid cancer in adults. *Nucl Med Commun.* 2004 Sep;25(9):897-900.
51. Baloch ZW, LiVolsi VA, Asa SL, Rosai J, Merino MJ, Randolph G, et al. Diagnostic terminology and morphologic criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference. *Diagn Cytopathol.* 2008 Jun;36(6):425-37.

52. Baloch ZW, Fleisher S, LiVolsi VA, Gupta PK. Diagnosis of “follicular neoplasm”: a gray zone in thyroid fine-needle aspiration cytology. *Diagn Cytopathol*. 2002 Jan;26(1):41-4.
53. Nikiforov YE, Ohori NP, Hodak SP, Carty SE, LeBeau SO, Ferris RL, et al. Impact of mutational testing on the diagnosis and management of patients with cytologically indeterminate thyroid nodules: a prospective analysis of 1056 FNA samples. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Nov;96(11):3390-7.
54. Nikiforov YE, Steward DL, Robinson-Smith TM, Haugen BR, Klopper JP, Zhu Z, et al. Molecular testing for mutations in improving the fine-needle aspiration diagnosis of thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Jun;94(6):2092-8.
55. Chudova D, Wilde JI, Wang ET, Wang H, Rabbee N, Egidio CM, et al. Molecular classification of thyroid nodules using high-dimensionality genomic data. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Dec;95(12):5296-304.
56. Duick DS. Overview of molecular biomarkers for enhancing the management of cytologically indeterminate thyroid nodules and thyroid cancer. *Endocr Pract*. 2012 Jul 1;18(4):611-5.
57. Alexander EK, Kennedy GC, Baloch ZW, Cibas ES, Chudova D, Diggans J, et al. Preoperative Diagnosis of Benign Thyroid Nodules with Indeterminate Cytology. *N Engl J Med*. 2012 Jun 25.
58. Ylagan LR, Farkas T, Dehner LP. Fine needle aspiration of the thyroid: a cytohistologic correlation and study of discrepant cases. *Thyroid*. 2004 Jan;14(1):35-41.
59. Baloch ZW, Gupta PK, Yu GH, Sack MJ, LiVolsi VA. Follicular variant of papillary carcinoma. Cytologic and histologic correlation. *Am J Clin Pathol*. 1999 Feb;111(2):216-22.
60. Gallagher J, Oertel YC, Oertel JE. Follicular variant of papillary carcinoma of the thyroid: fine-needle aspirates with histologic correlation. *Diagn Cytopathol*. 1997 Mar;16(3):207-13.
61. Faquin WC, Cibas ES, Renshaw AA. “Atypical” cells in fine-needle aspiration biopsy specimens of benign thyroid cysts. *Cancer*. 2005 Apr 25;105(2):71-9.
62. Al-Marzooq YM, Chopra R, Younis M, Al-Mulhim AS, Al-Mommatten MI, Al-Omran SH. Thyroid low-grade B-cell lymphoma (MALT type) with extreme plasmacytic differentiation: report of a case diagnosed by fine-needle aspiration and flow cytometric study. *Diagn Cytopathol*. 2004 Jul;31(1):52-6.
63. Sangalli G, Serio G, Zampatti C, Lomuscio G, Colombo L. Fine needle aspiration cytology of primary lymphoma of the thyroid: a report of 17 cases. *Cytopathology*. 2001 Aug;12(4):257-63.
64. Takashima S, Takayama F, Saito A, Wang Q, Hidaka K, Sone S. Primary thyroid lymphoma: diagnosis of immunoglobulin heavy chain gene rearrangement with polymerase chain reaction in ultrasound-guided fine-needle aspiration. *Thyroid*. 2000 Jun;10(6):507-10.

การรักษามะเร็งต่อมไทรอยด์ด้วยการผ่าตัด



^a There is a potential role for lobectomy with or without frozen section if FNA is suspicious but not diagnostic for papillary carcinoma.

^b Use of iodinated contrast will delay treatment with RAI but is required for optimal cervical imaging using CT.

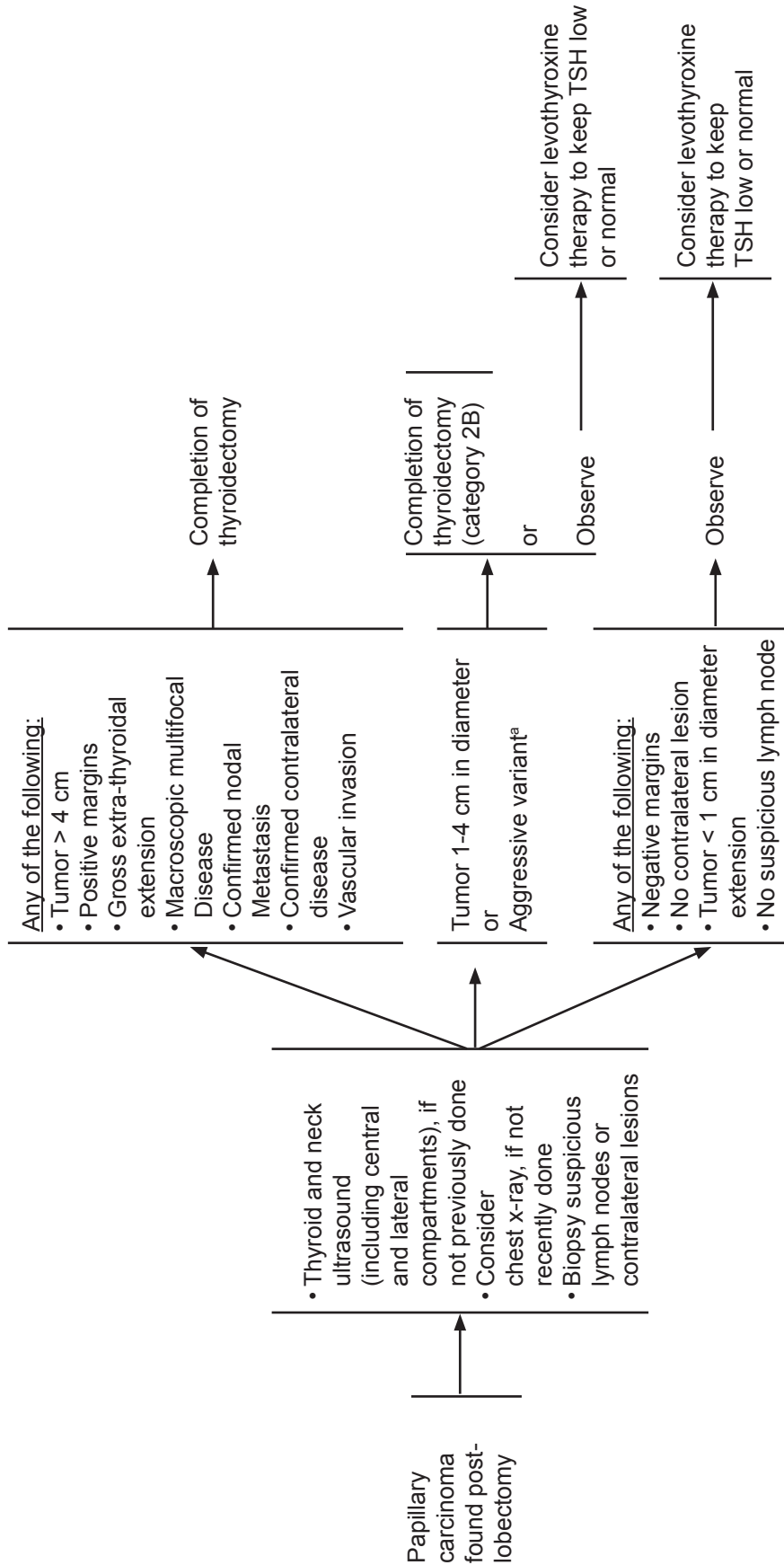
^c For microcarcinoma (< 1 cm), a total thyroidectomy may not be needed. Age is an approximation and not an absolute determination.

^d Tall cell variant, columnar cell, or poorly differentiated features.

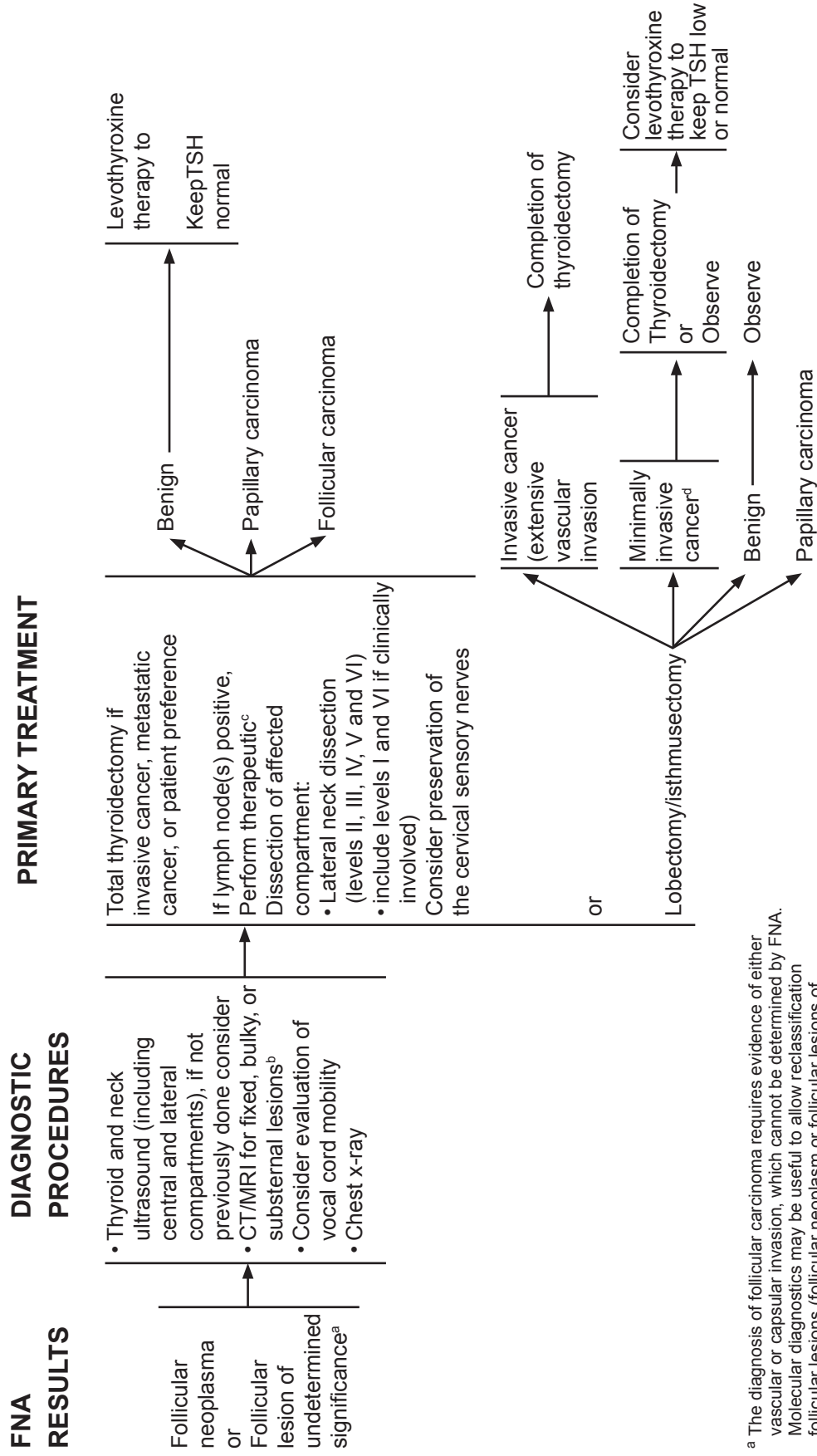
^e The majority of the panel would recommend total thyroidectomy for biopsy proven papillary thyroid carcinoma.

PRIMARY TREATMENT

CLINICAL PRESENTATION



^a Tall cell variant, columnar cell, or poorly differentiated features.



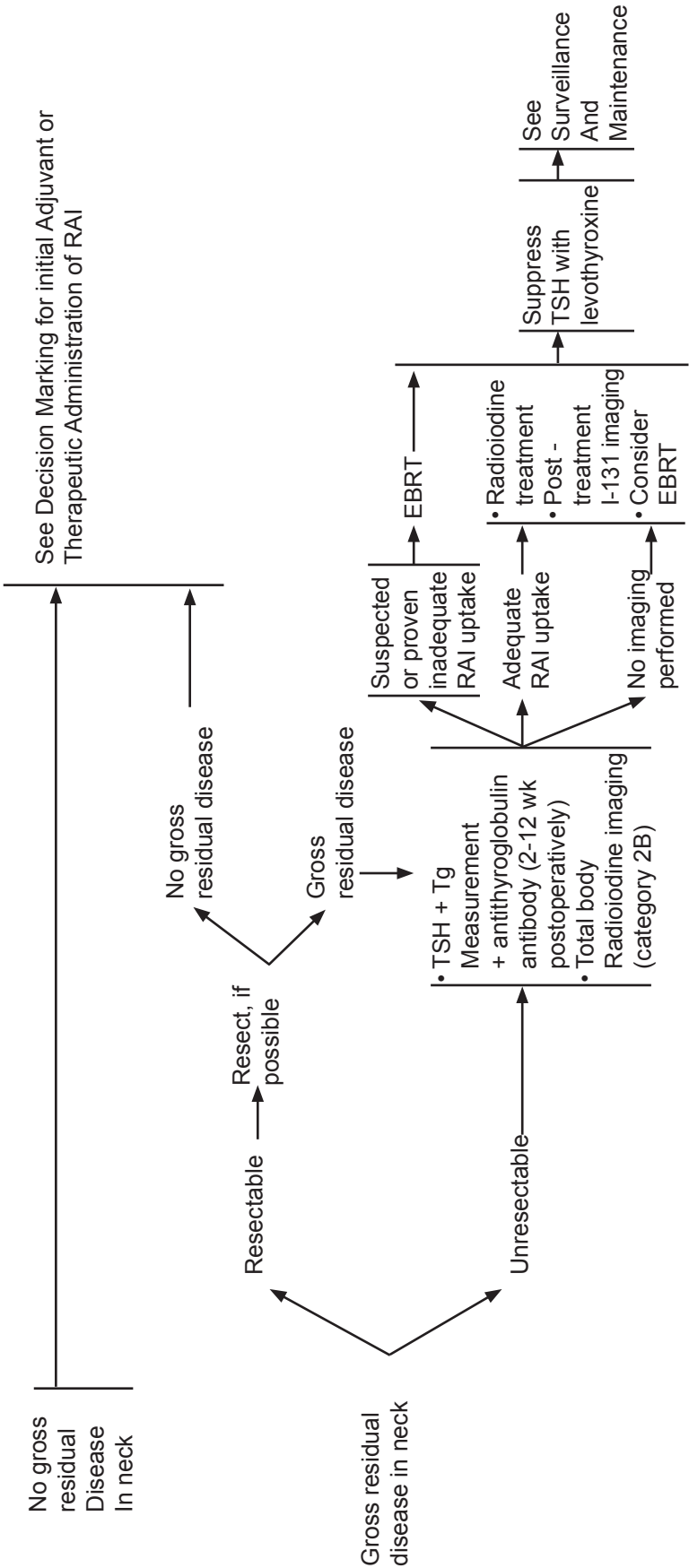
^a The diagnosis of follicular carcinoma requires evidence of either vascular or capsular invasion, which cannot be determined by FNA. Molecular diagnostics may be useful to allow reclassification of follicular lesions (follicular neoplasm or follicular lesions of undetermined significance) as more likely to be benign or more likely to be malignant. If molecular testing suggests papillary thyroid carcinoma.

^b Use of iodinated contrast will delay treatment with RAI but is required for optimal cervical imaging using CT.

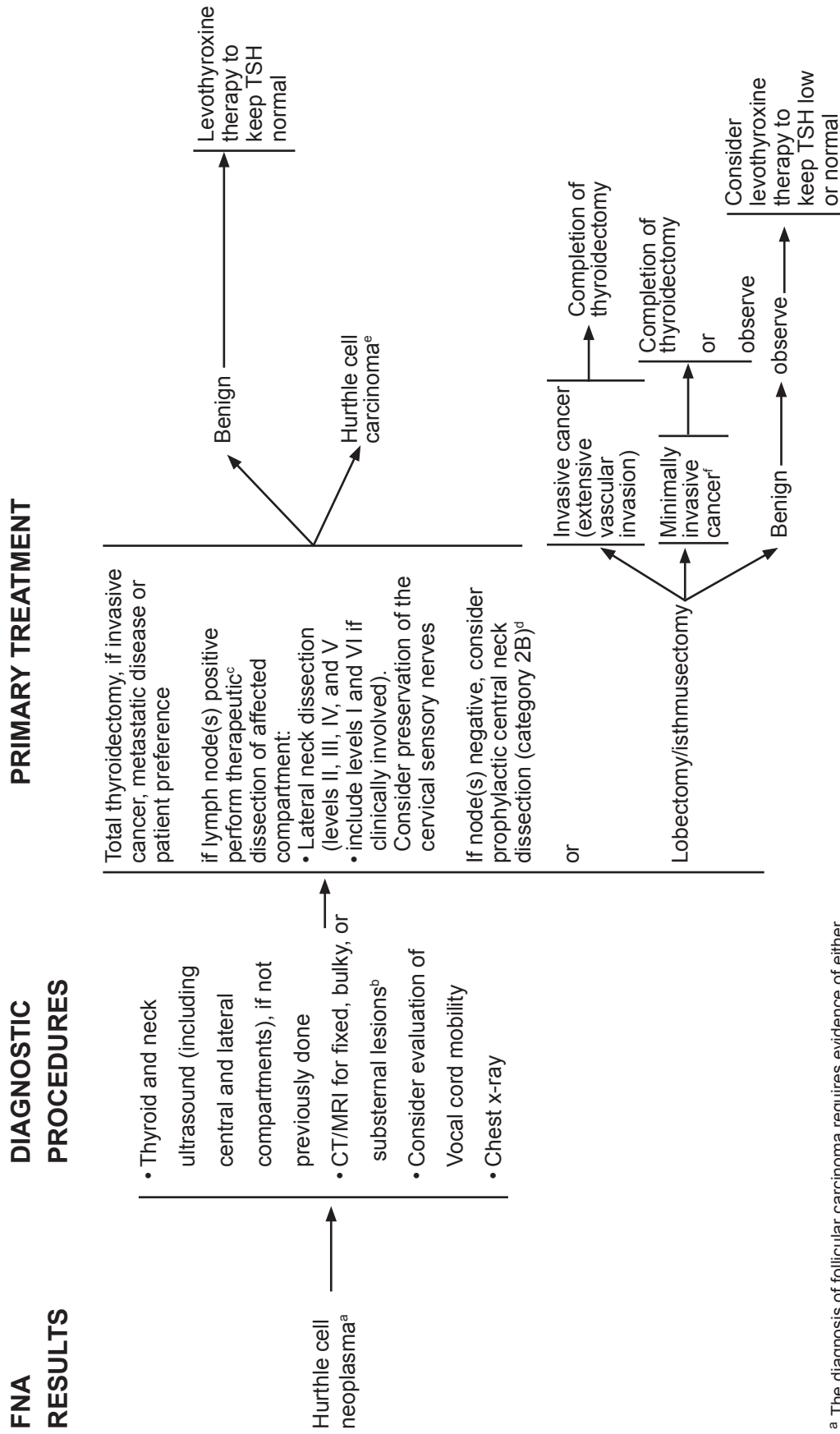
^c Ultrasound detected or clinically apparent disease.

^d Minimally invasive cancer is characterized as a well-defined tumor with microscopic capsular and/or a few foci of vascular invasion and often requires examination of at least 10 histologic sections to demonstrate.

POSTSURGICAL EVALUATION



EBRT = External Beam Radiation Therapy



^a The diagnosis of follicular carcinoma requires evidence of either vascular or capsular invasion, which cannot be determined by FNA.

^b Use of iodinated contrast will delay treatment with RAI but is required for optimal cervical imaging using CT.

^c Ultrasound detected or clinically apparent disease.

^d Possible benefit to reduce recurrence must be balanced with risk of hypoparathyroidism.

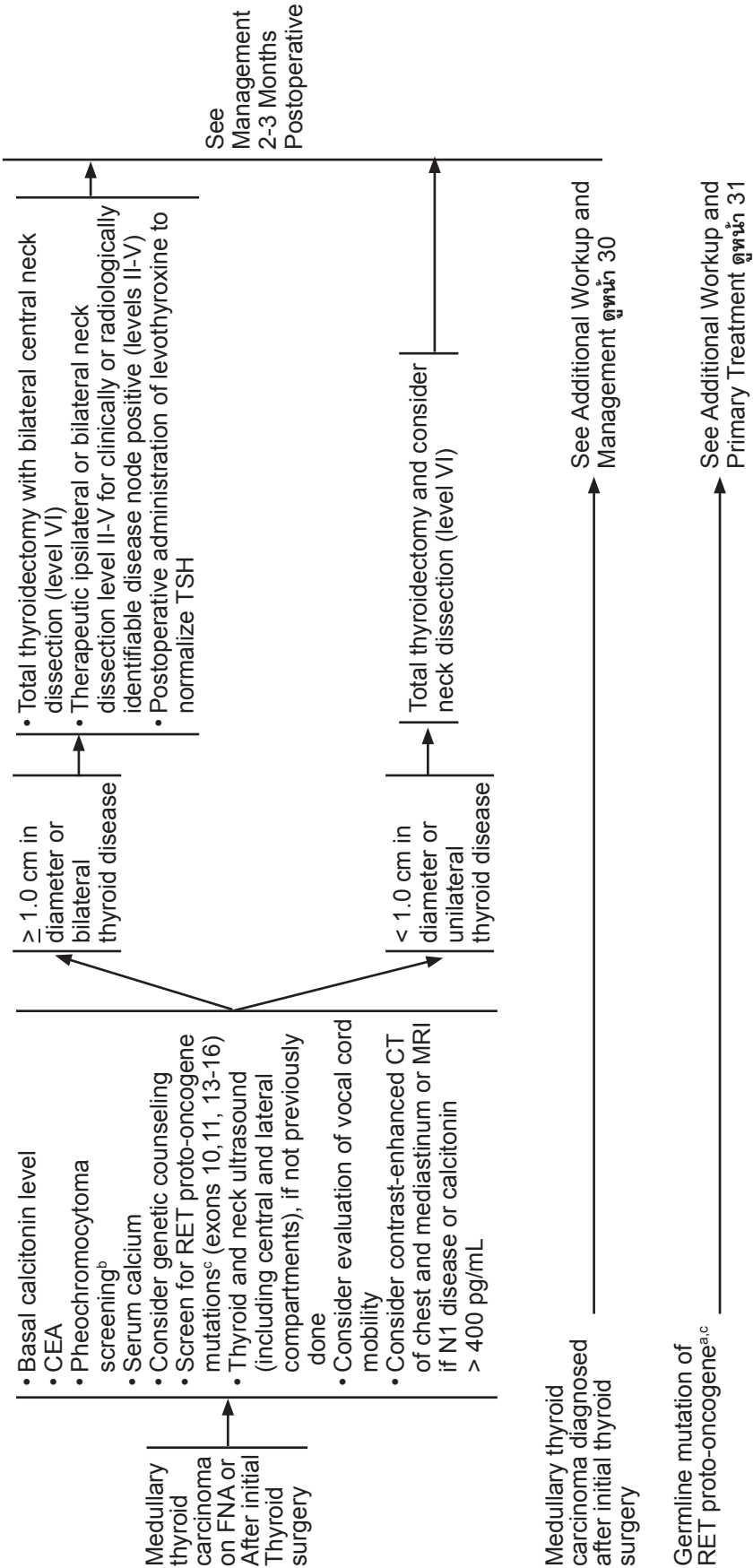
^e Also known as oxyphilic, oncocytic, or follicular carcinoma, oncocytic type.

^f Minimally invasive cancer is characterized as a well-defined tumor with microscopic capsular and/or a few foci of vascular invasion and often requires examination of at least 10 histologic sections to demonstrate.

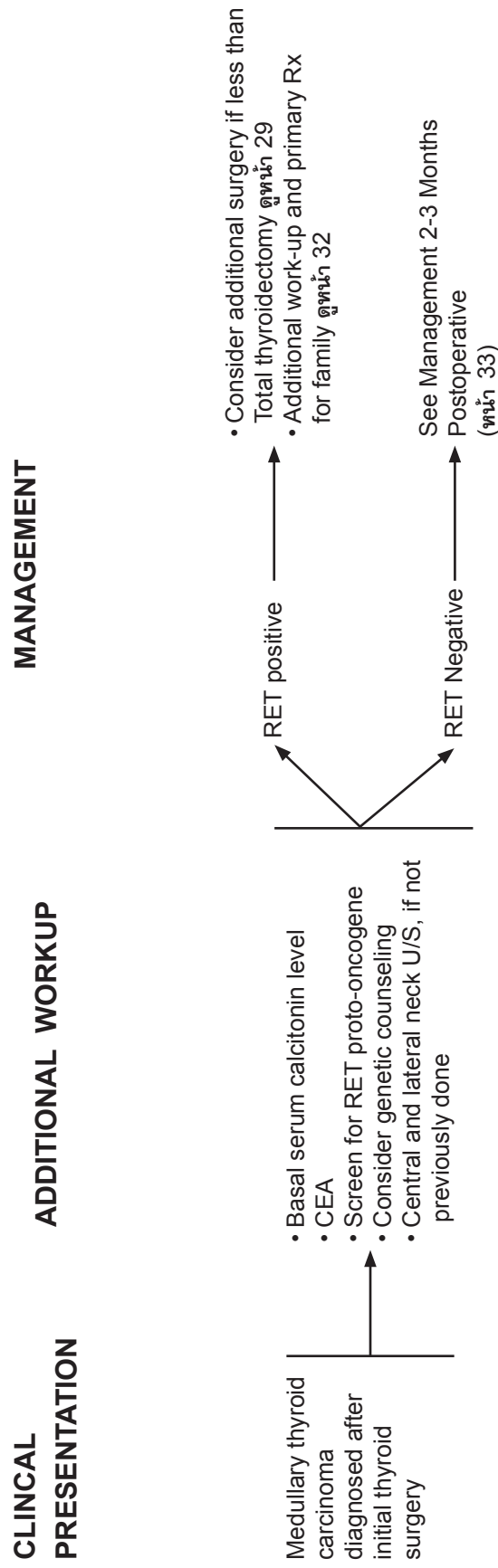
PRIMARY TREATMENT

ADDITIONAL WORKUP

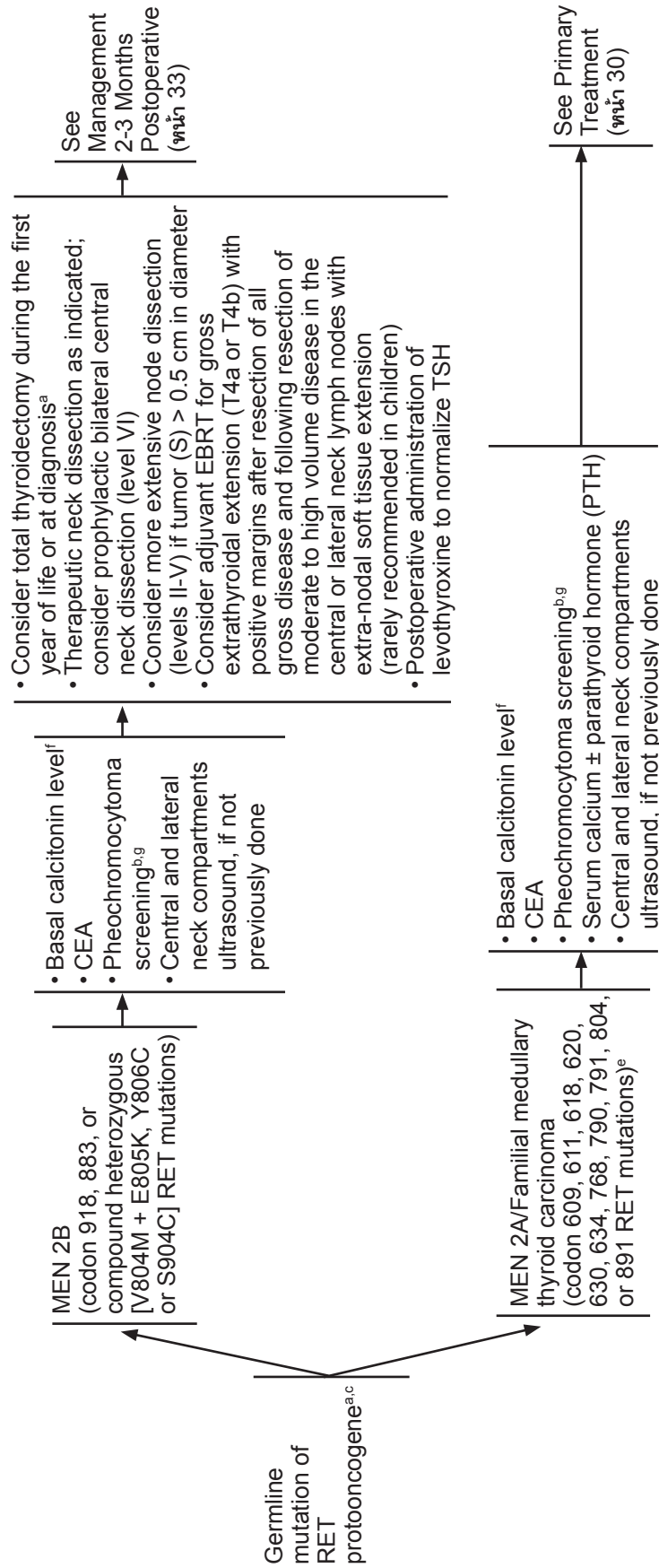
CLINICAL PRESENTATION



^a In view of the risks of thyroidectomy in very young children, referral to a surgeon and team experienced in pediatric thyroid surgery is advised.
^b Evidence of pheochromocytoma should be evaluated and treated appropriately before proceeding to the next step on the pathway.
^c Germline mutation should prompt family testing of first-degree relatives and genetic counseling. (See NCCN Neuroendocrine Tumors Guidelines)



CLINICAL PRESENTATION ADDITIONAL WORKUP PRIMARY TREATMENT



^a In view of the risks of thyroidectomy in very young children, referral to a surgeon and team experienced in pediatric thyroid surgery is advised.

^b Evidence of pheochromocytoma should be evaluated and treated appropriately before proceeding to the next step on the pathway.

^c Germline mutation should prompt family testing of first-degree relatives and genetic counseling. (See NCCN Neuroendocrine Tumors Guidelines)

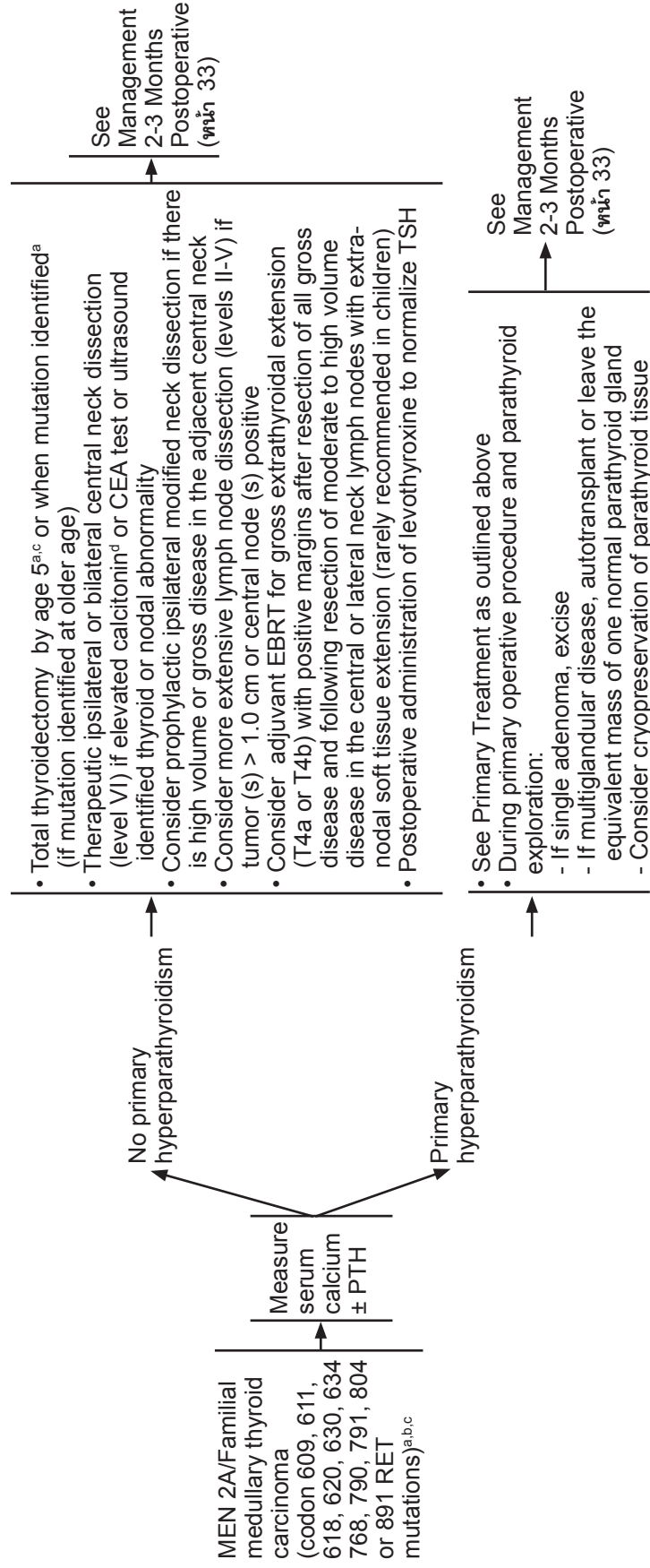
^e The timing of prophylactic thyroidectomy generally depends on the aggressiveness of the inherited RET mutation. Codon 634 mutations are considered highest risk with MTC usually presenting at a younger age, whereas other RET mutations associated with MEN2A or FMTC are generally lower risk. Prophylactic thyroidectomy may be delayed in patients with less high risk RET mutations that have later onset of MTC, provided the annual basal calcitonin measurement is normal, the annual ultrasound is unremarkable, there is no history of aggressive MTC in the family, and the family is in agreement. (Brandi ML, Gagel RF, Angel A, et al. Consensus: Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. J Clin Endocrinol Metab 2001;86(12):5658-5671 and American Thyroid Association Guidelines Task Force. Kloos RT, Eng C, et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. Thyroid 2009; 19:565-612.)

^f Normal calcitonin ranges have not been established for very young children.

^g Screening for pheochromocytoma (MEN 2A and 2B) and hyperparathyroidism (MEN 2A) should be performed annually. For some RET mutations (codons 768, 790, 804, or 891), less frequent screening may be appropriate.

CLINICAL PRESENTATION

PRIMARY TREATMENT



^a In view of the risks of thyroidectomy in very young children, referral to a surgeon and team experienced in pediatric thyroid surgery is advised.

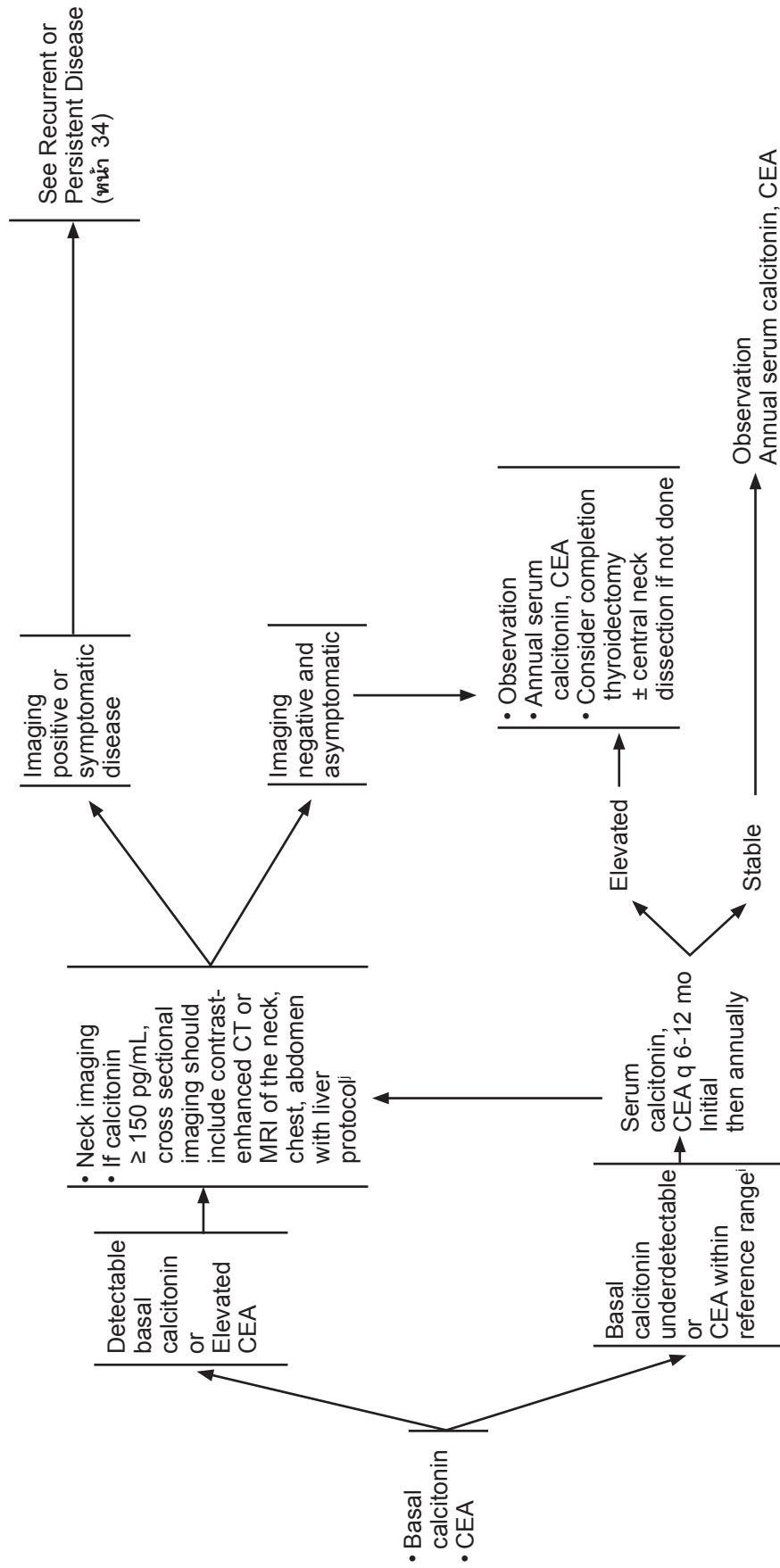
^b Germline mutation should prompt family testing of first-degree relatives and genetic counseling. (See NCCN Neuroendocrine Tumors Guidelines)

^c The timing of prophylactic thyroidectomy generally depends on the aggressiveness of the inherited RET mutation. Codon 634 mutations are considered highest risk with MTC usually presenting at a younger age, whereas other RET mutations associated with MEN2A or FMTC are generally lower risk. Prophylactic thyroidectomy may be delayed in patients with less high risk RET mutations that have later onset of MTC, provided the annual basal calcitonin measurement is normal, the annual ultrasound is unremarkable, there is no history of aggressive MTC in the family, and the family is in agreement. (Brandt ML, Gagel RF, Angel A, et al. Consensus: Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. J Clin Endocrinol Metab 2001;86(12):5658-5671 and American Thyroid Association Guidelines Task Force. Kloos RT, Eng C, et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. Thyroid 2009; 19:565-612).

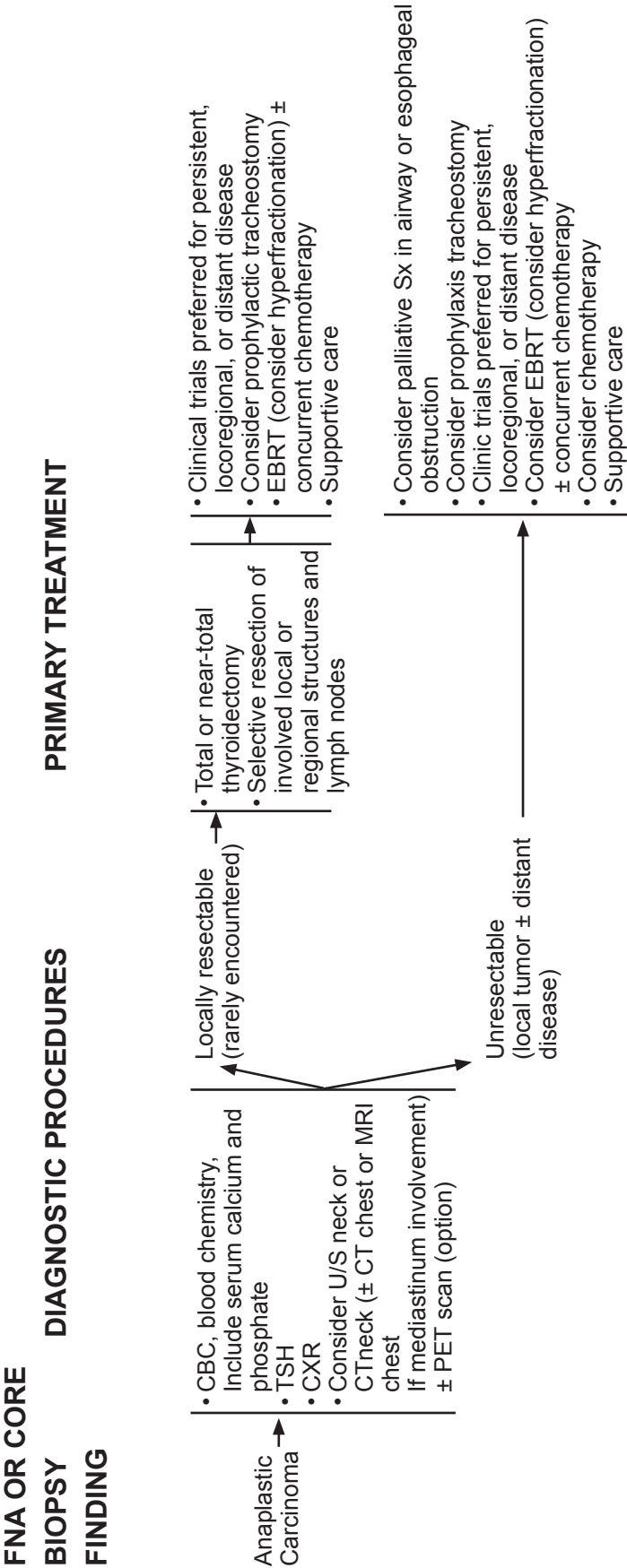
^d Prophylactic neck dissection may not be required if serum calcitonin is less than 40 ng/mL, because lymph node metastases are unlikely with minor calcitonin elevations in this setting.

**MANAGEMENT
2-3 MONTHS
POSTOPERATIVE**

SURVEILLANCE



Guideline Thyroid anaplastic carcinoma



การประเมินความเสี่ยงหลังการผ่าตัด (Postoperative Staging)

วัตถุประสงค์เพื่อการบอกการพยากรณ์โรค การพิจารณาการรักษาเพิ่มเติมให้เหมาะสม เช่น การให้ I-131 ร่วมกับฮอร์โมนไทรอยด์ การพิจารณาความถี่และความถี่ของการติดตามการรักษา รวมทั้งช่วยให้สามารถให้ข้อมูลเกี่ยวกับผู้ป่วยในการสื่อสารกับบุคลากรทางการแพทย์ได้ชัดเจนขึ้น

AJCC/International Union against Cancer (AJCC/UICC) staging อาศัยข้อมูลทาง pTNM และอายุ ให้ข้อมูลที่มีประโยชน์ในการอธิบายขนาดของรอยโรค เป็นระบบที่สร้างขึ้นเพื่อพยากรณ์การเสียชีวิต ไม่ใช่พยากรณ์การกลับเป็นซ้ำ⁽¹⁾ มีประโยชน์ในการทำ tumour registry ของโรงพยาบาลและการศึกษาทางระบาดวิทยา อย่างไรก็ตามในโรคมะเร็งไทรอยด์การใช้ AJCC/UICC ไม่ได้พิจารณาถึงปัจจัยอื่นที่มีผลต่อการพยากรณ์โรค ซึ่งอาจทำให้การประเมินการพยากรณ์โรคไม่ถูกต้อง ดังนั้นในความพยายามที่จะประเมินการพยากรณ์โรคให้ถูกต้องมากขึ้น องค์กรต่างๆ และนักวิจัยมากมายได้เสนอระบบการประเมินหลายแบบ เช่น CAEORTC, AGES, AMES, U of C, MACIS, OSU, MSKCC และ NTCTCS⁽²⁻⁹⁾

ระบบการประเมินเหล่านี้ได้นำเอาปัจจัยที่พบว่ามีผลต่อการพยากรณ์โรคที่ได้จากการทำ Analysis จากการศึกษาย้อนหลัง ปัจจัยที่พบว่ามีผลมากต่อการพยากรณ์โรค ได้แก่ การมี distant metastasis อายุ และขนาดของก้อน ระบบต่างๆ เหล่านี้จะให้น้ำหนักของแต่ละปัจจัยแตกต่างกันไป แต่ไม่มีระบบใดเหนือกว่าระบบอื่นอย่างชัดเจน

American Thyroid Association (ATA)⁽¹⁾ และ NCCN ได้แนะนำการประเมินความเสี่ยงต่อ recurrence สามารถแบ่งผู้ป่วยไว้ดังนี้

ผู้ป่วยความเสี่ยงต่ำ มีลักษณะดังต่อไปนี้ทุกข้อ

- ไม่มี local และ distant metastasis
- ได้รับการผ่าตัดเอาก้อนออกได้หมด
- ไม่มีการรุกรานของก้อนเข้าสู่บริเวณใกล้เคียง (locoregional invasion)
- ก้อนไม่รุกรานหลอดเลือด และไม่แสดง aggressive histology เช่น tall cell, insular, columnar cell carcinoma
- กรณีที่ให้ I-131 การทำ posttreatment whole body scan (RxWBS) ครั้งแรกไม่พบว่ามีรอยโรคที่จับ I-131 นอกจากบริเวณที่อยู่ของไทรอยด์ (thyroid bed)

ผู้ป่วยความเสี่ยงปานกลาง มีลักษณะดังข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้

- การผ่าตัดครั้งแรกพบการรุกรานของก้อนแบบที่ไม่เห็นได้ด้วยตาเปล่า (microscopic) เข้าสู่เนื้อเยื่อรอบๆ ไทรอยด์

- มีการแพร่กระจายเข้าสู่ต่อมน้ำเหลือง หรือ ในการทำ RxWBS ครั้งแรกพบว่ามีรอยโรคที่จับ I-131 นอกบริเวณที่อยู่ของไทรอยด์
- ก้อนรุกรานหลอดเลือด หรือแสดง aggressive histology เช่น tall cell, insular, columnar cell carcinoma

ผู้ป่วยความเสี่ยงสูง มีลักษณะดังข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้

- ก้อนรุกรานเข้าสู่เนื้อเยื่อรอบๆ ไทรอยด์อย่างชนิดที่เห็นได้ด้วยตาเปล่า (macroscopic)
- ไม่สามารถผ่าตัดก้อนออกได้หมด (incomplete tumour resection)
- มี distant metastasis
- มีระดับ thyroglobulin (Tg) ในซีรัมสูงไม่สอดคล้องกับ RxWBS

การประเมินความเสี่ยงแบบนี้ควรกระทำอย่างต่อเนื่องเพราะอาจมีข้อมูลเพิ่มเติมขณะติดตามการรักษา

I-131 therapy

แนวทางการรักษาของ ATA⁽¹⁾ มีข้อบ่งชี้ที่คล้ายคลึงกับ NCCN แนะนำให้พิจารณาการรักษาด้วย I-131 ตามความเหมาะสมของผู้ป่วย วัตถุประสงค์หลักของการให้ I-131 มีสามประการคือ

- 1) ทำลายเซลล์ไทรอยด์ปกติที่เหลือจากการผ่าตัด เพื่อช่วยให้สามารถติดตามการรักษา ดังนี้
 - ช่วยให้ติดตามการรักษาผู้ป่วยได้ง่ายขึ้นเพราะการจับ I-131 ที่บริเวณนี้ ไม่สามารถบ่งบอกได้ว่าเป็นไทรอยด์ปกติที่เหลือหรือเป็นรอยโรค
 - การกำจัดเนื้อไทรอยด์ปกติเป็นการกำจัดแหล่งผลิต Tg ทำให้ตัดสินใจว่าปลอดโรคได้ง่ายขึ้นและยังอาจช่วยให้ตรวจหาโรคที่ยังหลงเหลือได้
 - การกำจัดเนื้อไทรอยด์ปกติช่วยให้ไม่มีสารกระตุ้นการสร้าง antibody ต่อ Tg
- 2) ช่วยกำจัดการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง microscopic ที่ตรวจไม่พบรอยโรค
- 3) รักษาโรคต่อมไทรอยด์ที่ยังเหลืออยู่หลังการผ่าตัด

ผู้ป่วยที่ควรได้รับการรักษาเพิ่มเติมด้วย I-131 ภายหลังการผ่าตัด ได้แก่

- 1) ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงดังที่กล่าวแล้วข้างต้น⁽¹⁰⁻¹²⁾
- 2) ก้อนมะเร็งขนาดใหญ่กว่า 4 เซนติเมตร
- 3) ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงปานกลาง ที่มีก้อนมะเร็งขนาด 1-4 เซนติเมตร

อย่างไรก็ตาม ATA และ NCCN ไม่แนะนำให้รักษาด้วย I-131 ในผู้ป่วย papillary microcarcinoma (มะเร็งขนาด <1 เซนติเมตร) ทั้งในรายที่เป็น unifocal และ multifocal ที่อยู่เฉพาะในต่อมไทรอยด์ และมีอาการทางคลินิกเป็น NO และ MO⁽¹³⁾ นอกจากนั้นยังแนะนำให้รักษาด้วย I-131 (ความแรงรังสี 30-200 mCi) ในรายที่คาดว่าหรือพบว่ามีมะเร็งที่สามารถจับ I-131 เหลืออยู่ อาจพิจารณาใช้ dosimetry ในการคำนวณความแรงรังสีสำหรับรักษาในรายที่มี distant metastases⁽¹⁾

การให้ I-131 เพื่อ ablate ไทรอยด์ที่เหลือจากการผ่าตัดจะได้ผลดี ควรมีเนื้อไทรอยด์เหลือไม่มาก ดังนั้นบางสถาบันจะทำการประเมินก่อนการให้ I-131 หากยังมีเนื้อไทรอยด์เหลือมาก จะทำให้การ ablate ไม่สำเร็จ และต้อง ablate ซ้ำ การประเมินสามารถใช้เกณฑ์ข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้

- ค่า 24 ชั่วโมง I-131 uptake⁽¹⁴⁾
- Tc-99m pertechnetate thyroid scan
- Thyroid ultrasonography
- I-131 WBS
- ประวัติการผ่าตัดที่ตัดไทรอยด์ออกทั้งหมด (total thyroidectomy) หรือ เกือบหมด (near-total thyroidectomy)

การตรวจสแกนทั้งตัวก่อนให้การรักษาด้วย I-131 (Pretherapy I-131 WBS)

ในปัจจุบันยังมีความเห็นที่แตกต่างกันในการพิจารณาว่าควรส่งตรวจสแกนทั้งตัวก่อนให้การรักษาด้วย I-131 หรือไม่ ผู้เชี่ยวชาญบางส่วนแนะนำให้ทำการตรวจ WBS ก่อนให้การรักษา โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินว่ายังมีเนื้อไทรอยด์เหลืออยู่หลังผ่าตัดและมีการมะเร็งแพร่กระจายของมะเร็งหรือไม่

แต่สิ่งที่ควรระวังในการตรวจ WBS ด้วย I-131 คือการเกิด “thyroid stunning” ซึ่งเกิดจากการได้รับรังสีที่ปล่อยออกมาจาก I-131 ที่ใช้ในการตรวจทำให้เนื้อไทรอยด์ปกติที่เหลือจากการผ่าตัดและเซลล์มะเร็งไทรอยด์มีความสามารถในการจับ I-131 ลดลง⁽¹⁵⁾ ส่งผลให้ประสิทธิภาพของการรักษาด้วย I-131 นั้นลดลงด้วย⁽¹⁶⁾ ดังนั้นเพื่อหลีกเลี่ยงการเกิด thyroid stunning มีคำแนะนำดังนี้

1. ควรใช้ I-131 ความแรงรังสี 1 หรือ 2 mCi
2. ควรให้การรักษาด้วย I-131 ให้เร็วที่สุด (ไม่ควรเกิน 72 ชั่วโมงหลังจากตรวจเสร็จ)

อย่างไรก็ตามเนื่องจากการใช้ I-131 ความแรงรังสีต่ำในการตรวจ WBS จะทำให้ความไวในการวินิจฉัยโรคลดลง ดังนั้นผู้เชี่ยวชาญบางส่วนจึงไม่แนะนำให้ตรวจ WBS ก่อนการรักษา⁽¹⁵⁻¹⁷⁾ แต่จะพิจารณาให้การรักษาด้วย I-131 โดยดูจากระยะของโรค (tumor stage) และระดับ Tg ในเลือด⁽¹⁵⁾

ในปัจจุบันจึงยังไม่มีข้อสรุปว่าควรส่งตรวจ WBS ก่อนให้การรักษาด้วย I-131 หรือไม่ แต่พบว่า การตรวจ WBS นั้นไม่ค่อยมีประโยชน์ในผู้ป่วยที่จัดอยู่ในกลุ่มความเสี่ยงต่ำ (low-risk patient)

นอกจากการตรวจ WBS ด้วย I-131 แล้ว ยังมีการใช้สารเภสัชรังสีชนิดอื่นๆ เช่น Tc-99m pertechnetate ซึ่งพบว่า Tc-99m pertechnetate มีข้อดีคือไม่ทำให้เกิดภาวะ thyroid stunning และมีความไวสูงในการประเมินว่ายังมีเนื้อไทรอยด์เหลืออยู่หลังผ่าตัดหรือไม่ แต่ข้อเสียคือมีความไวต่ำในการตรวจค้นการมะเร็งแพร่กระจายของมะเร็ง^(18,19)

ความแรงรังสี I-131 ที่ใช้สำหรับทำลายเนื้อไทรอยด์ที่เหลือหลังผ่าตัด (Administered ablation dose)

ความแรงรังสี I-131 ในการทำลายเนื้อไทรอยด์ที่เหลืออยู่หลังผ่าตัดในผู้ป่วยมะเร็งไทรอยด์ที่นิยมใช้ คือ 30 -100 mCi

แนวทางการรักษาของ NCCN ในปัจจุบันมีความระมัดระวังมากขึ้นในการใช้ I-131 เพื่อทำลายเนื้อไทรอยด์ที่เหลืออยู่หลังผ่าตัด โดยแนะนำให้ใช้ I-131 ความแรงรังสี 30 mCi สำหรับผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่ำ (เช่น T1b/T2) ที่ตรวจไม่พบการกระจายโรคมะเร็งที่ต่อมน้ำเหลือง โดยพบว่าการให้ I-131 ความแรงรังสีต่ำมีประสิทธิภาพไม่แตกต่างจากความแรงรังสีสูง (เช่น 30 mCi เทียบกับ 100 mCi)^(20,21)

สำหรับผู้ป่วยเด็กต้องคำนวณความแรงรังสี I-131 ตามน้ำหนักตัว^(22,23) หรือคำนวณตามพื้นที่ผิวร่างกาย⁽²²⁾

สำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายต้องลดความแรงรังสี I-131 ที่ใช้สำหรับรักษาลงร้อยละ 18 ถึง 50 ของความแรงรังสีที่ใช้รักษาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติ^(24,25) หรืออาจใช้วิธีการคำนวณปริมาณรังสีที่ก้อนมะเร็งจะได้รับ (Quantitative dosimetry) แทนการใช้วิธี fixed dose⁽²⁶⁾

ความแรงรังสี I-131 ที่ใช้สำหรับรักษา (Administered adjuvant therapy or therapy dose)

การกำหนดหรือคำนวณความแรงรังสี I-131 ที่ใช้สำหรับรักษามะเร็งไทรอยด์ มี 3 วิธีได้แก่^(15, 24-26)

1. ความแรงรังสีคงที่ (Fixed dose)

วิธีนี้เป็นวิธีที่นิยมใช้ในการรักษาโดยใช้ความแรงรังสี 150–200 mCi ในกรณีดังต่อไปนี้^(27,28)

- มะเร็งลุกลามไปที่ต่อมน้ำเหลือง
- มะเร็งลุกลามออกนอก thyroid capsule และผ่าตัดออกได้ไม่หมด
- มะเร็งมีการแพร่กระจาย (distant metastasis)

แต่สำหรับมะเร็งที่แพร่กระจายไปปอดแบบชนิด diffuse pulmonary metastasis ให้ความแรงรังสี 150 mCi เพื่อหลีกเลี่ยงการเกิด radiation pneumonitis หรือ fibrosis

2. คำนวณปริมาณรังสีที่ก้อนมะเร็งจะได้รับ (Quantitative dosimetry)

3. คำนวณปริมาณรังสีสูงสุดที่จะกำจัดมะเร็งได้ โดยคำนวณความแรงรังสีต่อมิลลิคูรีของ I-131 ในกระแสโลหิต (upper bound limits set by blood dosimetry)

การเตรียมตัวก่อนการรักษาด้วย I-131 โดยการรับประทานอาหารที่มีไอโอดีนต่ำ (Low iodine diet before I-131 therapy)

ผู้ป่วยที่จะเข้ารับการรักษาดด้วย I-131 ควรรับประทานอาหารที่มีไอโอดีนต่ำ คือน้อยกว่า 50 ไมโครกรัมต่อวัน นาน 2 สัปดาห์ก่อนการรักษา^(32,34) ทั้งนี้เพื่อให้ iodine pool ในร่างกายต่ำ ซึ่งจะช่วยให้เซลล์ไทรอยด์และมะเร็งไทรอยด์สามารถจับ I-131 ได้ดียิ่งขึ้น⁽³⁶⁾

การเลือกวิธีที่จะทำให้มีระดับ TSH ในเลือดมีระดับสูงก่อนการรักษาด้วย I-131 (THW vs rhTSH for I-131 therapy)

ผู้ป่วยที่จะเข้ารับการรักษาดด้วย I-131 ควรมีระดับ TSH ในเลือดมากกว่า 25-30 microIU/ml เพื่อให้เซลล์มะเร็งไทรอยด์สามารถจับ I-131 ได้ดี⁽³⁷⁾ ซึ่งสามารถทำได้โดย

1. หลังการผ่าตัดต่อมไทรอยด์ 4-6 สัปดาห์ ไม่ให้รับประทานฮอร์โมนไทรอยด์ (L-thyroxine, LT4) หรือถ้ารับประทานฮอร์โมนไทรอยด์ (LT4) อยู่ ต้องหยุดนานประมาณ 3-4 สัปดาห์ วิธีนี้เรียกว่า thyroid hormone withdrawal (THW) หรือ

2. ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถทนต่อภาวะต่อมไทรอยด์ทำงานน้อย หรือ ร่างกายไม่สามารถสร้าง TSH ให้สูงได้ สามารถใช้การฉีด recombinant human TSH (rhTSH, thyrotropin alfa) เพื่อให้มีการเพิ่มขึ้นของระดับ TSH ในเลือด แทนการหยุดฮอร์โมนไทรอยด์^(37, 38) พบว่าประสิทธิภาพในการทำลายเนื้อไทรอยด์ที่เหลืออยู่หลังผ่าตัดเทียบเท่ากับวิธีการหยุดฮอร์โมนไทรอยด์⁽³⁹⁻⁴¹⁾

ในปัจจุบันคณะกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ ได้กำหนดเกณฑ์อนุมัติการใช้ยา thyrotropin alfa เพื่อเพิ่มระดับ TSH ในเลือดก่อนการรักษาดด้วย I-131 เพื่อทำลายเนื้อไทรอยด์ที่เหลืออยู่หลังผ่าตัด (thyroid remnant ablation) โดยมีเกณฑ์ดังนี้

1. ผู้ป่วยไม่อยู่ในภาวะ terminally ill และ
2. ผู้ป่วยมีลักษณะตามเกณฑ์กำหนดต่อไปนี้ ครบทุกข้อ
 - 2.1 ได้รับการวินิจฉัยเป็น well differentiated thyroid cancer โดยการตรวจทางพยาธิวิทยา
 - 2.2. ได้รับการผ่าตัดต่อมไทรอยด์ออกแล้วอย่างน้อยแบบ near total thyroidectomy
 - 2.3. มีลักษณะอย่างน้อย 1 ข้อในข้อต่อไปนี้
 - 2.3.1. มีภาวะที่ต่อมพิทูอิทารีไม่สามารถหลั่ง TSH ให้มีระดับในเลือดสูงกว่า 25 μ IU/ml ได้ โดยทำการวัดระดับ TSH ในเลือดเมื่อหยุดฮอร์โมนไทรอยด์เป็นเวลาอย่างน้อย 3 สัปดาห์
 - 2.3.2. ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นผู้ป่วยจิตเวชโดยจิตแพทย์ ตามมาตรฐานทางการแพทย์ และได้รับการรักษาด้วยยาทางจิตเวช เช่น โรคซึมเศร้า โรคจิตเภท ซึ่งอาการอาจจะกำเริบหากอยู่ในภาวะ hypothyroidism โดยมีลายลักษณ์อักษรยืนยัน
 - 2.3.3 ผู้ป่วยที่มีปัญหาด้านสุขภาพ ที่มีประวัติว่าเมื่ออยู่ในสภาวะ hypothyroidism แล้วเกิดความผิดปกติจึงต้องเข้ารับการรักษานในโรงพยาบาล ได้แก่ 1) มีอาการและอาการแสดงของภาวะหัวใจล้มเหลว และ ejection fraction < ร้อยละ 50 หรือ ejection fraction ลดลงร้อยละ 10 หรือ 2) ความดันโลหิตต่ำผิดปกติ (เช่น systolic blood pressure < 90 mmHg) ร่วมกับมีอาการ และอาการแสดงของเลือดไปเลี้ยงอวัยวะต่างๆ ไม่เพียงพอ เช่น หน้ามืด เวียนศีรษะ เป็นต้น หรือ 3) ระดับอิเล็กโทรไลต์ผิดปกติ (เช่น hyponatremia คือ serum Na < 125 mmol/L และ hyperkalaemia คือ serum K > 5 mmol/L)

- 2.3.4. ผู้ป่วยที่มีอาการหรืออาการแสดงจากภาวะขาดฮอร์โมนไทรอยด์ ในระดับรุนแรง (Zulewski score มากกว่าหรือเท่ากับ 10 คะแนน) ระหว่างที่รักษาด้วย I-131 และผลการตรวจวัดระดับ TSH ในเลือดน้อยกว่า 25 $\mu\text{IU/ml}$
- 2.3.5. ผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 18 ปีที่มีโรคมะเร็งลูกกลมหรือ กระจายออกนอกต่อมไทรอยด์

การตรวจสแกนทั้งตัวภายหลังการรักษาด้วย I-131 (Posttherapy WBS)

หลังจากให้การรักษาด้วย I-131 แล้ว ควรตรวจสแกนทั้งตัว ภายใน 2-10 วัน เพราะสามารถตรวจพบความผิดปกติหรือการแพร่กระจายของมะเร็งได้เพิ่มขึ้น เมื่อเทียบกับการตรวจสแกนทั้งตัวก่อนการรักษา (pretherapy I-131 WBS) ถึงร้อยละ 10- 26^(42,43) ซึ่งข้อมูลที่ได้นั้น สามารถนำไปสู่การตัดสินใจในการรักษาต่อไป

การรักษาด้วยฮอร์โมนไทรอยด์เพื่อกด TSH (Thyroid hormone suppressive therapy)

การใช้ฮอร์โมนไทรอยด์เพื่อลดระดับ TSH เป็นการรักษาที่เหมาะสมในผู้ป่วยมะเร็งชนิด papillary, follicular หรือ Hurthle cell เพราะ TSH สามารถกระตุ้นการเติบโตของเซลล์ที่มาจาก thyroid follicular epithelium⁽⁴⁴⁾ แนะนำให้ใช้ฮอร์โมนไทรอยด์และปรับขนาดยาตามความเสี่ยงของการกลับเป็นซ้ำ (risk of recurrence) และสถานะของโรค (disease status) นอกจากนั้นควรพิจารณาทั้งประโยชน์ (benefits) และความเสี่ยง (risks) ที่จะเกิดภาวะหัวใจเต้นเร็วผิดปกติ (cardiac tachyarrhythmia) กระดูกบาง (osteopenia) หรืออาการของภาวะพิษจากไทรอยด์ (thyrotoxicosis)⁽¹⁾ โดยวัดจากระดับซีรัม TSH ดังนี้⁽¹⁾

ระดับ TSH ที่เหมาะสม ($\mu\text{IU/mL}$)	โรคมะเร็งยังไม่สงบ	โรคสงบแล้ว
ความเสี่ยงปานกลางถึงสูง	< 0.1	0.1 — 0.5
ความเสี่ยงต่ำ	0.1 — 0.5	0.3 - 2

และเมื่อผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงปานกลางหรือสูงเข้าสู่ระยะโรคสงบ 5 - 10 ปี แล้ว ให้ถือว่าผู้ป่วยรายนั้นมีความเสี่ยงของการกลับเป็นซ้ำต่ำ (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐาน 2)

การรักษาโดยฉายรังสี (External beam radiation therapy)

การฉายแสงมีที่ใช้ใน 2 ลักษณะ ดังนี้

- แนะนำให้ฉายแสงที่คอตามหลังการรักษาด้วย I-131 ในกรณีผู้ป่วยสูงอายุ (มากกว่า 45 ปี) ที่ขณะผ่าตัดต่อมไทรอยด์พบว่ามะเร็งลูกกลมอย่างมากออกนอกต่อมไทรอยด์ (T4) และมีโอกาสที่จะมีมะเร็งหลงเหลืออยู่หลังการผ่าตัด หรือกรณีผู้ป่วยที่เหลือเนื้อมะเร็งหลังผ่าตัดอย่างมาก (gross residual tumor)^(45, 46)

- แนะนำให้ฉายแสงก่อนจะให้การรักษาด้วย I-131 ในกรณีที่การแพร่กระจายของมะเร็งมีการกดเบียดไขสันหลังหรือเส้นประสาทไขสันหลังหรือไปที่กระดูกเพื่อลดอาการปวดหรือลดความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหัก⁽⁴⁷⁾ (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐาน 2)

เกณฑ์ของการบอกว่าโรคสงบแล้ว (Remission criteria)

- การนิยามว่าไม่มีรอยโรคเหลืออยู่ (disease free) สำหรับผู้ป่วยมะเร็งไทรอยด์ที่ได้รับการผ่าตัดไทรอยด์แบบ total (หรือ near total) ร่วมกับ I-131 ablation ต้องมีลักษณะทุกข้อดังนี้⁽¹⁾

- 1) ไม่มีลักษณะทางคลินิกกว่ายังมีรอยโรค
- 2) ตรวจไม่พบซีรัม Tg (undetectable) ทั้งในขณะที่ได้รับฮอร์โมนไทรอยด์ (suppressed Tg) และหยุดฮอร์โมนไทรอยด์หรือได้ยา rh-TSH (stimulated Tg) โดยที่ตรวจไม่พบ Tg antibodies
- 3) ถ่ายภาพสแกนทั้งตัวแล้วไม่พบว่ามีรอยโรคหลงเหลืออยู่ (แนะนำให้ตรวจเฉพาะกรณีผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงของการกลับเป็นซ้ำปานกลางหรือสูง)

และนอกจากนั้น หากเป็นไปได้ แนะนำให้ตรวจอัลตราซาวด์คอ (neck ultrasound) ร่วมด้วย เนื่องจากอาจมีกรณีที่มีการกระจายของมะเร็งไปที่ต่อมน้ำเหลืองบริเวณคอที่สามารถตรวจพบได้จากอัลตราซาวด์ แต่ไม่พบจากการตรวจสแกนทั้งตัวและผลซีรัม Tg ไม่สูงได้⁽⁴⁸⁾ (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐาน 2)

การติดตามในช่วง 6-12 เดือนแรกหลังรักษาด้วย I-131

- Clinical: การซักประวัติและตรวจร่างกาย

ควรประเมินผลการรักษาโดยการตรวจร่างกายที่ 6-12 เดือน (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐาน 2)
- Tg (suppressed Tg or stimulated Tg) และ TgAb
 - ควรตรวจติดตามซีรัม Tg และ TgAb ทุก 6-12 เดือน (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐาน 1)
 - ในผู้ป่วย low risk ถ้าผลการตรวจ neck US เป็นปกติ และตรวจไม่พบ TSH-suppressed Tg และ TgAb ภายในปีแรกของการรักษา ควรได้รับการตรวจหาซีรัม Tg ซ้ำหลังจากหยุดรับประทานยาฮอร์โมนไทรอยด์ หรือใช้ rhTSH (stimulated Tg) ที่ประมาณ 12 เดือน เพื่อให้แน่ใจว่าไม่มีรอยโรคเหลืออยู่จริงๆ (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐาน 1)
 - อาจตรวจติดตามผลโดยตรวจ suppressed Tg ทุกปี ร่วมกับตรวจ neck US เป็นระยะๆ ถ้าผลการตรวจ neck US ปกติ และมีระดับ stimulated Tg <2 ng/mL (ตรวจไม่พบ TgAb) และไม่พบความผิดปกติจาก I-131 DxWBS (ถ้าทำ)

- I-131 DxWBS
 - ในผู้ป่วย low risk ถ้าตรวจไม่พบ TSH-suppressed Tg และ TgAb และผลการตรวจ neck US เป็นปกติ ไม่จำเป็นต้องได้รับการตรวจติดตามด้วย I-131 DxWBS (น้ำหนักคำแนะนำ --, คุณภาพหลักฐาน 1)
 - การตรวจ I-131 DxWBS ที่ 6-12 เดือนหลังจากได้รับการรักษาด้วย I-131 อาจมีประโยชน์ในการใช้ตรวจติดตามผู้ป่วย high หรือ intermediate risk ที่ยังมีรอยโรคเหลืออยู่ แต่ควรตรวจด้วย I-123 หรือใช้ I-131 ในปริมาณน้อยๆ เพื่อป้องกันไม่ให้เกิด thyroid stunning (น้ำหนักคำแนะนำ +/-, คุณภาพหลักฐาน 4)
 - ควรตรวจติดตามด้วย I-131 DxWBS ในผู้ป่วย high-risk หรือ ผู้ป่วยที่เคยมี RAI avid metastases หรือ ผู้ป่วยที่มีระดับ serum Tg หรือ TgAb สูงผิดปกติหรือพบว่ามีความผิดปกติจากการตรวจ neck US (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐาน 2)
- Neck US
 - ควรตรวจ neck US เป็นระยะๆ ร่วมกับการตรวจหาระดับซีรัม Tg ในการตรวจติดตามผู้ป่วยมะเร็งต่อมไทรอยด์ที่ได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดน้อยกว่า total thyroidectomy และในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัด total thyroidectomy แต่ไม่ได้รับการรักษาต่อด้วย I-131 ablation (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐาน 2)
 - ควรตรวจติดตาม neck US ที่ 6-12 เดือนหลังการผ่าตัดและได้รับ I-131 ablation และควรตรวจติดตาม neck US เป็นระยะๆ ขึ้นอยู่กับความเสี่ยงในการกลับเป็นซ้ำของโรคและระดับซีรัม Tg ของผู้ป่วย⁽¹⁾ (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐาน 2)
 - ถ้าผลการตรวจ neck US สงสัยว่ามีมะเร็งแพร่กระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองในบริเวณคอที่มีขนาดโตมากกว่า 5-8 มิลลิเมตร ควรทำการตัดชิ้นเนื้อส่งตรวจและควรตรวจหา Tg จากน้ำล้างเข็มตัดชิ้นเนื้อด้วย (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐาน 1)
 - ในผู้ป่วยที่เป็น low risk เช่น micropapillary carcinoma ที่อยู่เฉพาะในต่อมไทรอยด์ อาจตรวจติดตามด้วย neck US เป็นระยะๆ โดยไม่ต้องตรวจ stimulated Tg หรือ I-131 DxWBS หาก basal Tg ยังคงอยู่ในระดับต่ำ

การติดตามหลังจากเข้าสู่ระยะโรคสงบแล้ว

- Clinical: การซักประวัติและตรวจร่างกาย
 - ถ้ามีอาการทางคลินิกที่บ่งว่าอาจมีการกลับเป็นซ้ำ ควรตรวจ neck US และ/หรือ การตรวจ I-131 DxWBS

- Suppressed Tg:
 - แนะนำให้ตรวจทุก 6 เดือน ในผู้ป่วย high และ intermediate risk เป็นระยะเวลา 5 ปี
 - แนะนำให้ตรวจทุก 1 ปี ในผู้ป่วย low risk (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐาน 2)
- I-131 DxWBS
 - ควรตรวจติดตาม I-131 DxWBS ทุก 1-2 ปี ในผู้ป่วยที่ตรวจพบซีรั่ม Tg หรือ มีมะเร็งแพร่กระจาย หรือ มะเร็งลุกลามสู่เนื้อเยื่อนอกต่อมไทรอยด์ตั้งแต่แรกวินิจฉัยโรค (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐาน 2)
 - ถ้าตรวจ I-131 DxWBS negative แต่มี stimulated Tg > 2-5 ng/mL หรือ มี suppressed Tg > 1 ng/mL ควรพิจารณาตรวจเพิ่มเติมด้วย imaging ชนิดอื่น เช่น neck US, neck CT, chest CT หรือ F-18 FDG PET/CT scan (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐาน 2)
- Neck US:
 - แนะนำให้ตรวจทุก 1 ปี ในผู้ป่วย high และ intermediate risk เป็นระยะเวลา 5 ปี หลังครบ 5 ปี ให้ follow-up แบบ low risk
 - แนะนำให้ตรวจทุก 2 ปี ในผู้ป่วย low risk
 - ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย I-131 ablation ถ้าตรวจไม่พบความผิดปกติจาก neck US และ stimulated Tg < 2 ng/mL (ตรวจไม่พบ TgAb) และไม่พบความผิดปกติจาก I-131 DxWBS (ถ้าทำ) อาจตรวจติดตามโดยตรวจ suppressed Tg ทุกปีร่วมกับ neck US เป็นระยะๆ

การกลับเป็นซ้ำและการกระจายของโรคบริเวณคอ (Locoregional recurrence or metastasis)

- การผ่าตัดเป็นการรักษาที่เหมาะสมสำหรับรายที่มี locoregional recurrence หรือ metastases ถ้าสามารถผ่าตัดก้อนมะเร็งออกได้^(1,49) ร่วมกับการให้การรักษาด้วย I-131 therapy (น้ำหนัก คำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐาน 2)
- ถ้าไม่สามารถผ่าตัดได้ และรอยโรคนั้นสามารถจับ I-131 ได้ ควรให้การรักษาด้วย I-131 therapy และอาจให้การรักษาด้วยการฉายรังสีร่วมด้วยเพื่อให้ผลการรักษาดีขึ้น (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐาน 2)
- ถ้าไม่สามารถผ่าตัดได้ แต่รอยโรคนั้นไม่สามารถจับ I-131 ได้ ควรให้การรักษาด้วยการฉายรังสี (น้ำหนัก คำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐาน 2)
- ในผู้ป่วยกลุ่มที่มีการกลับเป็นซ้ำของรอยโรคในบริเวณ locoregional ที่เป็น extensive disease ไม่สามารถผ่าตัดได้ หรือผ่าตัดออกได้ไม่หมด อาจพิจารณาให้การรักษาด้วย I-131 therapy ร่วมกับ EBRT^(50,51)

การกระจายของโรคไปที่ปอด (Lung metastases)

- ใน Pulmonary micrometastases ควรให้การรักษาด้วย I-131 therapy และสามารถให้การรักษาซ้ำได้ทุก 6-12 เดือน ตราบใดที่มะเร็งที่แพร่กระจายไปที่ปอดนั้นยังมีการจับ I-131 และมีการตอบสนองต่อการรักษาทางคลินิก (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐาน 1)
- ใน macronodular pulmonary metastases ถ้ารอยโรคนั้นจับสารไอโอดีนรังสีได้ควรให้การรักษาด้วย I-131 therapy และควรให้การรักษาซ้ำถ้าการรักษานั้นได้ผล เช่น รอยโรคมียขนาดเล็กลง หรือ ซีรัม Tg มีค่าลดลง (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐาน 2)
- ถ้ามะเร็งที่แพร่กระจายไปที่ปอดนั้นไม่จับ I-131 และ/หรือ มีการเปลี่ยนแปลงขนาดของรอยโรคในปอดจากภาพถ่ายทางรังสีซ้ำ หรือ มีการดำเนินโรคทางคลินิกซ้ำ อาจให้การรักษาผู้ป่วยด้วย TSH suppressive therapy เพียงอย่างเดียว (น้ำหนักคำแนะนำ +/-, คุณภาพหลักฐาน 4)
- แต่ถ้ามะเร็งที่แพร่กระจายไปที่ปอดนั้นไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย I-131 therapy หรือไม่จับ I-131 หรือ โรคนั้นลุกลาม ควรให้การรักษาด้วย clinical trials หรือ อาจพิจารณาให้การรักษาด้วย tyrosine kinase inhibitors หรือให้ systemic chemotherapy (ถ้าไม่มี clinical trials) หรือ ให้การรักษาแบบประคับประคองตามอาการ (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐาน 2)

Bone metastases (การกระจายของโรคไปที่กระดูก)

ประสิทธิภาพการรักษาด้วย I-131 จะค่อนข้างดี ถ้าตำแหน่งที่มีการแพร่กระจายนั้นสามารถจับ I-131 ได้ มีจำนวนรอยโรคน้อย ขนาดของรอยโรคมียขนาดเล็ก และตรวจไม่พบรอยโรคด้วยภาพเอกซเรย์⁽⁵²⁾ สำหรับในผู้ป่วยที่มีการแพร่กระจายไปที่กระดูกเพียงตำแหน่งเดียว ควรพิจารณาให้การรักษาด้วยวิธีอื่น เช่น การผ่าตัด, การฉายรังสี, การทำ radiofrequency ablation, cryotherapy, และ/หรือ arterial embolization⁽⁵³⁾ สำหรับการผ่าตัดนั้น ควรใช้รักษาในผู้ป่วยที่มีการแพร่กระจายมาที่กระดูกขาไม่ว่าจะมีอาการหรือไม่มีอาการทางคลินิก⁽⁵⁴⁾ ส่วนการฉายรังสีจะมีบทบาทสำคัญร่วมกับการผ่าตัดในการรักษา spinal cord compression จากการแพร่กระจายของมะเร็งมาที่กระดูกสันหลัง⁽⁵⁵⁾ มีรายงานว่าหลังการรักษาด้วย I-131 ความแรงรังสีสูงหนึ่งครั้ง จะพบการหายของมะเร็งที่แพร่กระจายมาที่กระดูกประมาณร้อยละ 7⁽⁵⁶⁾ มีหลายรายงานที่แสดงความเห็นคล้ายกันว่ามะเร็งที่แพร่กระจายมาที่กระดูกนี้ค่อนข้างดีต่อการรักษาด้วย I-131 ซึ่งอาจสัมพันธ์กับการที่รอยโรคมียขนาดใหญ่ในตอนแรกที่ตรวจพบ⁽⁵⁶⁾ อาจพิจารณาใช้การฉีด bisphosphonate เข้าหลอดเลือดดำ (เช่น pamidronate หรือ zoledronic acid) หรือ denosumab สำหรับผู้ป่วยที่มีการแพร่กระจายของมะเร็งมาที่กระดูก มีข้อมูลว่าการรักษาเหล่านี้ป้องกัน skeletal-

related events⁽⁵⁷⁻⁵⁹⁾ ในผู้ป่วยที่มีการแพร่กระจายมาที่กระดูกหลายตำแหน่งและหากรอยโรคเหล่านั้นไม่จับ I-131 พบว่าการรักษาด้วย I-131 จะไม่มีประโยชน์ในแง่ของการรอดชีวิตหรือการบรรเทาอาการ⁽⁵⁴⁾

Brain metastasis (การกระจายของโรคไปที่สมอง)

ถ้ามีการแพร่กระจายมาที่สมอง การรักษาด้วย I-131 อาจทำให้เกิด cerebral edema ควรรักษาโดยการผ่าตัด หรือ stereotactic radiosurgery^(62,63) อาจใช้ I-131 เป็นการรักษาแบบ adjuvant หรือ palliative ได้^(62,63)

Rare distant metastases (การกระจายของโรคในตำแหน่งที่พบได้ไม่บ่อย)

ไม่มีข้อมูลมากเพียงพอสำหรับประโยชน์ของ I-131 ในผู้ป่วยที่มีการแพร่กระจายไปในตำแหน่งที่พบได้ไม่บ่อย เช่น ที่ไต ผิวหนัง กล้ามเนื้อ ตับ ตับอ่อน และ/หรือ รังไข่⁽⁵²⁾ ซึ่งถ้ามีจำนวนรอยโรคที่แพร่กระจายน้อย อาจพิจารณาการรักษาด้วยการผ่าตัดรอยโรคออก หรือ radiofrequency ablation⁽⁶⁴⁾

Unknown metastatic sites (การกระจายของโรคที่ไม่ทราบตำแหน่ง)

ในผู้ป่วยที่คาดว่าจะมีการกลับเป็นซ้ำ จากการพบระดับซีรั่ม stimulated Tg >10 ng/mL และไม่พบความผิดปกติใน Dx WBS ควรต้องตรวจสอบปัจจัยต่อไปนี้⁽⁶⁵⁾

1. Dx WBS นั้นไม่แสดงความผิดปกติจริง ไม่ใช่เกิดจาก suboptimal elevation ของ TSH
 2. ค่าซีรั่ม Tg นั้นเชื่อถือได้ ไม่ถูกรบกวนจาก heterophile antibodies⁽⁶⁶⁾
 3. ตรวจสอบว่าไม่มีการปนเปื้อนของไอโอดีนธรรมชาติ เช่น การได้รับสารทึบรังสีจากการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ หรือ ได้รับยาบางชนิด เช่น amiodarone เป็นต้น
- การรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้มีแนวทางดังนี้
1. ติดตามผล จนกว่าจะมีอาการทางคลินิก
 2. ทำการตรวจอื่นๆ เพื่อตรวจหาตำแหน่งของรอยโรคอันนำไปสู่การรักษาที่เหมาะสม โดยทำการตรวจดังนี้
 - a. การตรวจ neck ultrasound และ CT chest หรือ neck & chest CT เพราะตำแหน่งที่พบการกลับเป็นซ้ำได้บ่อยคือที่ thyroid bed และ cervical และ mediastinal lymph nodes รวมทั้ง micronodular lung metastases^(67, 68)
 - b. ถ้าไม่พบความผิดปกติจากการตรวจข้อ a อาจตรวจ F-18 FDG PET เพื่อตรวจหารอยโรคที่มีแนวโน้มจะผ่าตัดออกได้ การตรวจด้วย FDG PET มีความไวในการวินิจฉัย dedifferentiating recurrent disease แต่การตรวจนี้สามารถทำได้ในบางสถาบันเท่านั้น ความไวของการตรวจด้วย FDG PET จะเพิ่มขึ้นถ้าให้ผู้ป่วยหยุดกินฮอร์โมนไทรอยด์

หรือกระตุ้นด้วยการฉีด rhTSH^(69, 71) ผู้ป่วยที่ตรวจพบความผิดปกติจาก FDG PET จะมีอัตราการรอดชีวิต 3 ปีต่ำกว่ากลุ่มที่ตรวจไม่พบความผิดปกติ⁽⁷¹⁾ ในกรณีที่ตรวจพบรอยโรคที่ไม่สามารถรักษาด้วยการผ่าตัด อาจพิจารณาการรักษาด้วยการฉายรังสี

- c. ถ้าผลการตรวจดังกล่าวข้างต้นไม่พบความผิดปกติ อาจพิจารณาให้รักษาด้วย I-131 โดยใช้ความแรงรังสีแบบ empiric high dose (100-150 mCi) หากยังคงมีระดับ Tg เพิ่มขึ้น ปัจจัยที่ควรนำมาพิจารณาคือ ระดับความเสี่ยง (risk) ของผู้ป่วย และอัตราการเพิ่มของระดับ Tg⁽⁷²⁾ จาก post therapeutic WBS ด้วย empiric I-131 อาจแสดงตำแหน่งที่มีการแพร่กระจายที่เดิมตรวจไม่พบจาก Dx WBS มีรายงานว่าร้อยละ 50 ของภาพ WBS หลังรักษาจะแสดงตำแหน่งที่ผิดปกติและมีการลดลงของระดับ Tg ในร้อยละ 60 ของผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวนี้⁽⁷³⁾ อย่างไรก็ตามก็ดียังไม่มีการศึกษาที่แสดงว่าการรักษาแบบ empiric high dose ในผู้ป่วยที่มีระดับซีรัม Tg สูงผิดปกติเพียงอย่างเดียวจะทำให้ผู้ป่วยมี morbidity หรือ mortality ลดลง ในการศึกษาติดตามผลระยะยาว หลังการรักษาด้วย empiric high dose ไม่พบว่ามี survival เพิ่มขึ้นในกลุ่มที่ไม่พบความผิดปกติจากภาพ scan นอกจากนี้ แนวโน้มของการเกิดผลแทรกซ้อนในระยะยาว (เช่น xerostomia, nasolacrimal duct stenosis, bone marrow และ gonadal compromise, ความเสี่ยงของผลแทรกซ้อนต่อไขกระดูกหรือการเกิดมะเร็งอื่น) อาจลดล้างประโยชน์ของการรักษาด้วย I-131^(74, 75)

ส่วนการพบผลบวกจาก Dx WBS แต่ตรวจไม่พบความผิดปกติของซีรัม Tg มักพบได้ยาก ซึ่งจะต้องประเมินก่อนว่าไม่ใช่ผลบวกลวงก่อนที่จะให้การรักษาด้วย I-131⁽⁷⁶⁾

เกณฑ์การพิจารณาว่าผู้ป่วยเป็นมะเร็งที่ดื้อต่อ I-131 (Radioactive iodine-refractory patient)

ผู้ป่วยบางรายหลังจากที่ได้รับการรักษาด้วย I-131 แล้ว อาจไม่ตอบสนองต่อ I-131 หรือ รอยโรคไม่จับ I-131 ทำให้ต้องพิจารณาการรักษาด้วยวิธีอื่น เช่น การรักษาเฉพาะที่ได้แก่การฉายรังสี การผ่าตัด หรือการรักษาแบบ systemic ได้แก่ ยาในกลุ่ม tyrosine kinase inhibitors เช่น sorafenib เป็นต้น

เกณฑ์การพิจารณาว่าผู้ป่วยเป็นมะเร็งที่ดื้อต่อ I-131 (Radioactive iodine-refractory patient) ผู้ป่วยต้องเข้าเกณฑ์ข้อใดข้อหนึ่งใน 5 ข้อ ต่อไปนี้⁽⁷⁷⁾

1. ผู้ป่วยที่มีรอยโรคที่ไม่ uptake I-131 จากการตรวจ post-therapy WBS ตั้งแต่ครั้งแรก
2. ผู้ป่วยที่มีรอยโรคที่เคยมี uptake I-131 แต่ต่อมาไม่ uptake I-131 จากการตรวจ post-therapy WBS
3. ผู้ป่วยที่มีรอยโรคมามากกว่า 1 ตำแหน่ง แต่มีอย่างน้อย 1 ตำแหน่งที่ไม่ uptake I-131
4. ผู้ป่วยที่มีรอยโรคที่แม้จะ uptake I-131 ได้ แต่ยังมี Progression ของโรคหลังการรักษา
5. ผู้ป่วยได้รับ I-131 ขนาดสะสม ≥ 600 mCi มาก่อน และหลังจากติดตามผลการรักษาแล้วยังมีรอยโรคเหลืออยู่

Reference

1. American Thyroid Association Guidelines Taskforce on Thyroid, Nodules, Cancer Differentiated Thyroid, D. S. Cooper, G. M. Doherty, B. R. Haugen, R. T. Kloos, S. L. Lee, S. J. Mandel, E. L. Mazzaferri, B. McIver, F. Pacini, M. Schlumberger, S. I. Sherman, D. L. Steward, and R. M. Tuttle. (2009). Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 19(11):1167-214.
2. Byar, D. P., S. B. Green, P. Dor, E. D. Williams, J. Colon, H. A. van Gilse, M. Mayer, R. J. Sylvester, and M. van Glabbeke. (1979). A prognostic index for thyroid carcinoma. A study of the E.O.R.T.C. Thyroid Cancer Cooperative Group. *Eur J Cancer* 15(8):1033-41.
3. Cady, B., and R. Rossi. (1988). An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 104(6):947-53.
4. DeGroot, L. J., E. L. Kaplan, M. McCormick, and F. H. Straus. (1990). Natural history, treatment, and course of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 71(2):414-24.
5. Hay, I. D., E. J. Bergstralh, J. R. Goellner, J. R. Ebersold, and C. S. Grant. (1993). Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. *Surgery* 114(6):1050-7; discussion 57-8.
6. Hay, I. D., G. B. Thompson, C. S. Grant, E. J. Bergstralh, C. E. Dvorak, C. A. Gorman, M. S. Maurer, B. McIver, B. P. Mullan, A. L. Oberg, C. C. Powell, J. A. van Heerden, and J. R. Goellner. (2002). Papillary thyroid carcinoma managed at the Mayo Clinic during six decades (1940-1999): temporal trends in initial therapy and long-term outcome in 2444 consecutively treated patients. *World J Surg* 26(8):879-85.
7. Mazzaferri, E. L., and S. M. Jhiang. (1994). Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 97(5):418-28.
8. Shaha, A. R., T. R. Loree, and J. P. Shah. (1995). Prognostic factors and risk group analysis in follicular carcinoma of the thyroid. *Surgery* 118(6):1131-6; discussion 36-8.
9. Sherman, S. I., J. D. Brierley, M. Sperling, K. B. Ain, S. T. Bigos, D. S. Cooper, B. R. Haugen, M. Ho, I. Klein, P. W. Ladenson, J. Robbins, D. S. Ross, B. Specker, T. Taylor, and H. R. Maxon, 3rd. (1998). Prospective multicenter study of thyroiscarcinoma treatment: initial analysis of staging and outcome. National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Study Registry Group. *Cancer* 83(5):1012-21.
10. Cooper, D. K., D. Novitzky, W. N. Wicomb, M. Basker, J. D. Rosendale, and H. Myron Kauffman. (2009). A review of studies relating to thyroid hormone therapy in brain-dead organ donors. *Front Biosci (Landmark Ed)* 14:3750-70.
11. Hay, I. D. (2006). Selective use of radioactive iodine in the postoperative management of patients with papillary and follicular thyroid carcinoma. *J Surg Oncol* 94(8):692-700.
12. Sawka, A. M., J. D. Brierley, R. W. Tsang, L. Thabane, L. Rotstein, A. Gafni, S. Straus, and D. P. Goldstein. (2008). An updated systematic review and commentary examining the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation in well-differentiated thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 37(2):457-80, x.
13. Haugen, B. R. (2012). Radioiodine remnant ablation: current indications and dosing regimens. *Endocr Pract* 18(4):604-10.
14. ภูสุวรรณ, กาวนา. 2009. "Surveillance post-thyroid surgery " Pp. 204-28 in Head neck and breast surgery, edited by ปรมารณณ์ ปราสาททองโอสถ, สืบวงศ์ จุฑาภิสิทธิ์, and อุดุลย์ รัตนวิจิตรศิลป์: บริษัท พี ซี.เค.ดีไชน์.

15. Robbins RJ, Schlumberger MJ. The evolving role of (131)I for the treatment of differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med*. 2005 Jan;46 Suppl 1:28S-37S.
16. Leger FA, Izembart M, Dagousset F, Barritault L, Baillet G, Chevalier A, et al. Decreased uptake of therapeutic doses of iodine-131 after 185-MBq iodine-131 diagnostic imaging for thyroid remnants in differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med*. 1998 Mar;25(3):242-6.
17. Muratet JP, Giraud P, Daver A, Minier JF, Gamelin E, Larra F. Predicting the efficacy of first iodine-131 treatment in differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med*. 1997 Sep;38(9):1362-8.
18. Kueh SS, Roach PJ, Schembri GP. Role of Tc-99m pertechnetate for remnant scintigraphy post-thyroidectomy. *Clin Nucl Med*. 2010 Sep;35(9):671-4.
19. Campbell CM, Khafagi FA. Insensitivity of Tc-99m pertechnetate for detecting metastases of differentiated thyroid carcinoma. *Clin Nucl Med*. 1990 Jan;15(1):1-4.
20. Mallick U, Harmer C, Yap B, Wadsley J, Clarke S, Moss L, et al. Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer. *N Engl J Med*. 2012 May 3;366(18):1674-85.
21. Schlumberger M, Catargi B, Borget I, Deandreis D, Zerdoud S, Bridji B, et al. Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer. *N Engl J Med*. 2012 May 3;366(18):1663-73.
22. Jarzab B, Handkiewicz-Junak D, Wloch J. Juvenile differentiated thyroid carcinoma and the role of radioiodine in its treatment: a qualitative review. *Endocr Relat Cancer*. 2005 Dec;12(4):773-803.
23. Franzius C, Dietlein M, Biermann M, Fruhwald M, Linden T, Bucskey P, et al. [Procedure guideline for radioiodine therapy and 131iodine whole-body scintigraphy in paediatric patients with differentiated thyroid cancer]. *Nuklearmedizin*. 2007;46(5):224-31.
24. Pahlka RB, Sonnad JR. The effects of dialysis on 131I kinetics and dosimetry in thyroid cancer patients—a pharmacokinetic model. *Health Phys* 2006;91: 227–237.
25. Holst JP, Burman KD, Atkins F et al. Radioiodine therapy for thyroid cancer and hyperthyroidism in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *Thyroid* 2005; 15: 1321–1331.
26. Toubert ME, Michel C, Metivier F, Peker MC, Rain JD. Iodine-131 ablation therapy for a patient receiving peritoneal dialysis. *Clin Nuclear Med*. 2001;26:302-5.
27. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2006 Feb;16(2):109-42.
28. Brierley J, Maxon H. Radioiodine and external radiation therapy in the treatment of thyroid cancer. In: Fagin J, editor. *Thyroid cancer*. Boston/Dordrecht/London: Kluwer Academic; 1998. p. 285-317.
29. Hanscheid H, Lassmann M, Luster M, Kloos RT, Reiners C. Blood dosimetry from a single measurement of the whole body radioiodine retention in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Endocr Relat Cancer*. 2009 Dec;16(4):1283-9.
30. Tuttle RM, Leboeuf R, Robbins RJ, Qualey R, Pentlow K, Larson SM, et al. Empiric radioactive iodine dosing regimens frequently exceed maximum tolerated activity levels in elderly patients with thyroid cancer. *J Nucl Med*. 2006 Oct;47(10):1587-91.
31. Van Nostrand D, Wartofsky L. Radioiodine in the treatment of thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2007 Sep;36(3):807-22, vii-viii.
32. Maxon HR, Thomas SR, Boehringer A, Drilling J, Sperling MI, Sparks JC, et al. Low iodine diet in I-131 ablation of thyroid remnants. *Clin Nucl Med*. 1983 Mar;8(3):123-6.
33. Goslings BM. Proceedings: Effect of a low iodine diet on 131-I therapy in follicular thyroid carcinomata. *J Endocrinol*. 1975 Mar;64(3):30P.

34. Pluijmen MJ, Eustatia-Rutten C, Goslings BM, Stokkel MP, Arias AM, Diamant M, et al. Effects of low-iodide diet on postsurgical radioiodide ablation therapy in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003 Apr;58(4):428-35.
35. Lakshmanan M, Schaffer A, Robbins J, Reynolds J, Norton J. A simplified low iodine diet in I-131 scanning and therapy of thyroid cancer. *Clin Nucl Med*. 1988 Dec;13(12):866-8.
36. Edmonds CJ, Hayes S, Kermode JC, Thompson BD. Measurement of serum TSH and thyroid hormones in the management of treatment of thyroid carcinoma with radioiodine. *Br J Radiol*. 1977 Nov;50(599):799-807.
37. Robbins RJ, Larson SM, Sinha N, Shaha A, Divgi C, Pentlow KS, et al. A retrospective review of the effectiveness of recombinant human TSH as a preparation for radioiodine thyroid remnant ablation. *J Nucl Med*. 2002 Nov; 43(11):1482-8.
38. Pacini F, Molinaro E, Castagna MG, Lippi F, Ceccarelli C, Agate L, et al. Ablation of thyroid residues with 30 mCi (131)I: a comparison in thyroid cancer patients prepared with recombinant human TSH or thyroid hormone withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Sep;87(9):4063-8.
39. Pacini F, Ladenson PW, Schlumberger M, Driedger A, Luster M, Kloos RT, et al. Radioiodine ablation of thyroid remnants after preparation with recombinant human thyrotropin in differentiated thyroid carcinoma: results of an international, randomized, controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Mar;91(3):926-32.
40. Pilli T, Brianzoni E, Capocchetti F, Castagna MG, Fattori S, Poggiu A, et al. A comparison of 1850 (50 mCi) and 3700 MBq (100 mCi) 131-iodine administered doses for recombinant thyrotropin-stimulated postoperative thyroid remnant ablation in differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Sep;92(9):3542-6.
41. Chianelli M, Todino V, Graziano FM, Panunzi C, Pace D, Guglielmi R, et al. Low-activity (2.0 GBq; 54 mCi) radioiodine post-surgical remnant ablation in thyroid cancer: comparison between hormone withdrawal and use of rhTSH in low-risk patients. *Eur J Endocrinol*. 2009 Mar;160(3):431-6.
42. Fatourehchi V, Hay ID, Mullan BP, Wiseman GA, Eghbali-Fatourehchi GZ, Thorson LM, et al. Are posttherapy radioiodine scans informative and do they influence subsequent therapy of patients with differentiated thyroid cancer? *Thyroid*. 2000 Jul;10(7):573-7.
43. Sherman SI, Tielens ET, Sostre S, Wharam MD, Jr., Ladenson PW. Clinical utility of posttreatment radioiodine scans in the management of patients with thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994 Mar;78(3):629-34.
44. McGriff NJ, Csako G, Gourgiotis L, Lori CG, Pucino F, Sarlis NJ. Effects of thyroid hormone suppression therapy on adverse clinical outcomes in thyroid cancer. *Ann Med* 2002; 34: 554-564.
45. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009; 19: 1167-1214.
46. Wilson PC, Millar BM, Brierley JD. The management of advanced thyroid cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2004; 16: 561-568.
47. Lee N, Tuttle M. The role of external beam radiotherapy in the treatment of papillary thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 2006; 13: 971-977.
48. Brierley J, Tsang R, Panzarella T, Bana N. Prognostic factors and the effect of treatment with radioactive iodine and external beam radiation on patients with differentiated thyroid cancer seen at a single institution over 40 years. *Clin Endocrinol (Oxf)* 63: 418-427.
49. Bachelot A, Cailleux AF, Klain M, Baudin E, Richard M, Bellon N, et al. Relationship between tumor burden and serum thyroglobulin level in patients with papillary and follicular thyroid carcinoma. *Thyroid* 2002; 12: 707-711.

50. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009; 19: 1167-1214.
51. Haugen BR, Kane MA. Approach to the thyroid cancer patient with extracervical metastases. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 987-993. Available at:
52. Terezakis SA, Lee KS, Ghossein RA, et al. Role of external beam radiotherapy in patients with advanced or recurrent nonanaplastic thyroid cancer: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73: 795-801.
53. Brierley JD, Tsang RW. External beam radiation therapy for thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008; 37: 497-509, xi.
54. Van Nostrand D. The benefits and risks of I-131 therapy in patients with well-differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009;19:1381-91.
55. Tuttle R, Ball D, Byrd D. NCCN clinical practice guidelines in Oncology: Thyroid cancer. 2013.
56. Van Nostrand D. Radioiodine treatment for distant metastases. In: Wartofsky L, Van Nostrand D, eds. *Thyroid cancer: A comprehensive guide to clinical management*. Totowa, NJ: Humana Press; 2006. p. 411-27.
57. Haq M, Harmer C. Non-surgical management of thyroid cancer. In: Mazzaferri E, Hamer C, Mallick U, Kendall-Taylor P, eds. *Practical management of thyroid cancer: a multidisciplinary approach*. London: Springer; 2006. p. 171-91.
58. Robbins R, Larson S, Pendow K, Tuttle R. Treatment of thyroid cancer metastases with 131-I following thyroid hormone withdrawal or recombinant human TSH. *Thyroid*. 2003;13:702.
59. Henry DH, Costa L, Goldwasser F, Hirsh V, Hungria V, Prausova J, et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2011;29:1125-32.
60. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian NS, Yanagihara R, Hirsh V, Krzakowski M, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, Phase III, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer*. 2004;100:2613-21.
61. Vitale G, Fonderico F, Martignetti A, Caraglia M, Ciccarelli A, Nuzzo V, et al. Pamidronate improves the quality of life and induces clinical remission of bone metastases in patients with thyroid cancer. *Br J Cancer*. 2001;84: 1586-90.
62. Linskey ME, Andrews DW, Asher AL, Burri SH, Kondziolka D, Robinson PD, et al. The role of stereotactic radiosurgery in the management of patients with newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol*. 2010;96:45-68.
63. Kalkanis SN, Kondziolka D, Gaspar LE, Burri SH, Asher AL, Cobbs CS, et al. The role of surgical resection in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol*. 2010;96:33-43.
64. Chiu AC, Delpassand ES, Sherman SI. Prognosis and treatment of brain metastases in thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:3637-42.
65. McWilliams RR, Giannini C, Hay ID, Atkinson JL, Stafford SL, Buckner JC. Management of brain metastases from thyroid carcinoma: a study of 16 pathologically confirmed cases over 25 years. *Cancer*. 2003;98:356-62.
66. Perros P, Clarke S, Franklyn J, Gerrard G, Harrison B, Hickey J, et al. *Guidelines for the management of thyroid cancer*. London: Royal College of Physicians of London; 2007.
67. McDougall IR. Management of thyroglobulin positive/whole-body scan negative: is Tg positive/131I therapy useful? *J Endocrinol Invest*. 2001;24:194-8.

68. Ward G, Hickman P. Phantoms in the assay tube. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:433.
69. Mazzaferri EL, Robbins RJ, Spencer CA, Braverman LE, Pacini F, Wartofsky L, et al. A consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:1433-41.
70. Pacini F, Molinaro E, Castagna MG, Agate L, Elisei R, Ceccarelli C, et al. Recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin combined with neck ultrasonography has the highest sensitivity in monitoring differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:3668-73.
71. van Tol KM, Jager PL, Piers DA, Pruim J, de Vries EG, Dullaart RP, et al. Better yield of (18)fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in patients with metastatic differentiated thyroid carcinoma during thyrotropin stimulation. *Thyroid.* 2002;12:381-7.
72. Petrich T, Borner AR, Otto D, Hofmann M, Knapp WH. Influence of rhTSH on [(18)F]fluorodeoxyglucose uptake by differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2002;29:641-7.
73. Wang W, Larson SM, Fazzari M, Tickoo SK, Kolbert K, Sgouros G, et al. Prognostic value of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomographic scanning in patients with thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:1107-13.
74. Mazzaferri E. Management of differentiated thyroid carcinoma in patients with negative whole-body radioiodine scans and elevated serum thyroglobulin levels. In: Mazzaferri E, Harmer C, Mallick U, Kendall-Taylor P, eds. *Practical management of thyroid cancer: a multidisciplinary approach.* London: Springer; 2006. p. 237-54.
75. Ma C, Xie J, Kuang A. Is empiric 131I therapy justified for patients with positive thyroglobulin and negative 131I whole-body scanning results? *J Nucl Med.* 2005;46:1164-70.
76. Mazzaferri EL, Kloos RT. Clinical review 128: Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:1447-63.
77. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, Elisei R, Siena S, Bastholt L, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomized, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2014; 384: 319-28.

บทบาทของการรักษาผู้ป่วยมะเร็งของไทรอยด์ระยะแพร่กระจายที่ไม่ตอบสนองต่อไอโอดีนกัมมันตภาพรังสีด้วยเคมีบำบัดและยาที่ออกฤทธิ์ต่อเป้าหมาย

มะเร็งไทรอยด์ที่ไม่ตอบสนองต่อไอโอดีนกัมมันตภาพรังสี (radioiodine-refractory thyroid cancer) พบได้น้อยมาก อุบัติการณ์ที่คาดการณ์น่าจะประมาณร้อยละ 5 ของผู้ป่วยทั้งหมด นิยามของผู้ป่วยกลุ่มนี้คือ ผู้ป่วยมะเร็งไทรอยด์ระยะลุกลามจาก การตรวจพบเนื้องอก อย่างน้อยหนึ่งตำแหน่งที่ไม่ดูดเก็บไอโอดีนกัมมันตภาพรังสี หรือมีการลุกลามของโรคภายในหนึ่งปีหลังจากการรักษาด้วยไอโอดีนกัมมันตภาพรังสี ผู้ป่วยที่ยังปรากฏโรคหลังได้รับการรักษาด้วยไอโอดีนกัมมันตภาพรังสี 22 GBq (600 mCi) อาจพิจารณาให้การรักษาด้วยไอโอดีนกัมมันตภาพรังสีซ้ำหากมีหลักฐานว่าเคยตอบสนองด้วยไอโอดีนกัมมันตภาพรังสีได้ดีก่อนหน้านี้หรือมีแนวโน้มที่ยังอาจตอบสนองต่อไอโอดีนกัมมันตภาพรังสีต่อการประเมินอัตราการลุกลามในผู้ป่วยมะเร็งไทรอยด์ภายหลังการผ่าตัด แนะนำให้ประเมินจากการตรวจระยะเวลาที่ระดับ serum thyroglobulin (TG) เพิ่มขึ้นเป็นสองเท่า⁽¹⁾ ร่วมกับยืนยันด้วยการตรวจทางรังสีวินิจฉัยมาตรฐานทุก 6 เดือนโดยใช้ Response Evaluation Criteria in Solid Tumour (RECIST) ผู้ป่วยที่ติดต่อกับไอโอดีนกัมมันตภาพรังสีมักเป็นผู้ป่วยสูงอายุ มักมีรอยโรคในตำแหน่งแพร่กระจายขนาดใหญ่ หรือมีลักษณะทางพยาธิวิทยาแบบ poorly differentiated และมีการดูดเก็บ FDG ที่สูงจากการทำ PET scan^(2, 3) ผู้ป่วยที่ติดต่อกับไอโอดีนกัมมันตภาพรังสีมีการพยากรณ์โรคที่เลว มีระยะของระยะเวลาการรอดชีวิตหลังตรวจพบว่าการแพร่กระจายอยู่ระหว่าง 3-6 เดือน มีข้อน่าสังเกตว่าผู้ป่วย differentiated thyroid cancer (DTC) ระยะแพร่กระจายส่วนหนึ่งอาจยังไม่ปรากฏอาการและโรคลุกลามซ้ำ แม้ไม่ได้รับการรักษาใดๆ ดังนั้นการพิจารณาให้การรักษาที่ก่ออาการข้างเคียงสูงต่อผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงไม่เหมาะสมนัก

การรักษาด้วยเคมีบำบัดยังไม่มีรายงานการศึกษาวินิจฉัยในมนุษย์ระดับที่สามยืนยันประโยชน์ในการเพิ่มระยะเวลาการรอดชีวิต การศึกษาในระยะที่หนึ่งและสองบ่งชี้ว่า อัตราการตอบสนองไม่ดีขึ้น แม้จะเป็น doxorubicin ที่ดูเหมือนน่าจะมีรายงานการตอบสนองมากกว่าเคมีบำบัดชนิดอื่น อัตราการตอบสนองอยู่ระหว่างร้อยละ 0-22 (complete response และ partial response) ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้ผลตอบสนองคงที่ (stable disease) ขนาดยาที่แนะนำคือ 60-75mg/m² บริหารทางหลอดเลือดดำอย่างรวดเร็ว ทุกสามสัปดาห์ ไม่แนะนำให้จนผลรวมของขนาดยาเกินกว่า 450mg/m² เพื่อหลีกเลี่ยงความเสี่ยงต่อกล้ามเนื้อหัวใจล้มเหลว การให้ doxorubicin ร่วมกับเคมีบำบัดชนิดอื่นเช่น cisplatin ไม่ได้เพิ่มอัตราการตอบสนอง แต่เพิ่มอาการข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์ จึงไม่แนะนำ⁽⁴⁾

การรักษาด้วยยาที่ออกฤทธิ์โดยตรงต่อเป้าหมาย (molecular targeted therapy) กลุ่มยาที่มีการศึกษามากที่สุดคือยา ในกลุ่มที่ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ tyrosine kinase ที่เกาะกับ vascular endothelial growth factor receptors (VEGF TKIs) ยาที่ให้ผลการรักษาพิสูจน์ว่ามีประโยชน์ในการศึกษาวินิจฉัยในมนุษย์ระดับที่สามคือ sorafenib ซึ่งออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ tyrosine kinase ที่เกาะที่ VEGF receptors, PDGF receptors, BRAF, RET, และ c-KIT การศึกษาที่ชื่อว่า DECISION พบว่า sorafenib ขนาด 400mg

รับประทานสองเวลา เมื่อเทียบกับยาหลอกในผู้ป่วยมะเร็งไทรอยด์ที่ไม่ตอบสนองต่อ ไอโอดีนกัมมันตภาพรังสีที่มีความแข็งแรงสมบูรณ์ของร่างกาย (ECOG PS 0-1) เป้าหมายหลักของการศึกษาคือการเปรียบเทียบระยะเวลาการควบคุมโรค (progression-free survival) พบว่า sorafenib ควบคุมโรคได้นานกว่า คือ 10.8 เดือนเทียบกับ 5.8 เดือน (HR 0.587, 95% CI [0.454, 0.758]; $p < 0.0001$) sorafenib ให้อัตราการตอบสนองแบบบางส่วน (partial response) ร้อยละ 12.2 เทียบกับยาหลอกร้อยละ 0.5 เนื่องจากการศึกษาอนุญาตให้ผู้ป่วยที่รับยาหลอกรับยาที่การศึกษาได้เมื่อควบคุมโรคไม่ได้ด้วยยาหลอก ระยะเวลาการรอดชีวิตจึงยังไม่ได้รายงานเพราะผู้ป่วยส่วนใหญ่ยังรอดชีวิต อาการข้างเคียงที่พบได้บ่อยคือ hand foot syndrome, ท้องเสีย อ่อนเพลีย ผื่น ผอมร่วง และความดันโลหิตสูง มีข้อสังเกตว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ (ร้อยละ 77.8) ที่รับยา sorafenib จำเป็นต้องปรับลดขนาดยาเพราะทนอาการข้างเคียงไม่ได้⁽⁵⁾ ส่วนมะเร็งไทรอยด์ชนิด medullary thyroid cancer (MTC) ยาที่ได้รับการพิสูจน์ว่ามีประโยชน์จากการศึกษาวิจัยในมนุษย์ระยะที่สามคือ vandetanib⁽⁶⁾ และ cabozantinib⁽⁷⁾

การรักษาเฉพาะที่เพื่อสลายเนื้ออกส่วนที่ถูกลาม (local ablative therapy) เช่น radio-frequency ablation (RFA), cryoablation หรือการรักษาด้วยรังสีรักษาจากภายนอก (external radiation) หรือแม้แต่การผ่าตัด อาจเหมาะสมกับผู้ป่วยบางรายที่มีรอยโรคแพร่กระจายเพียงสองถึงสามตำแหน่ง หรือผู้ป่วยที่มีอาการตรงตำแหน่งที่แพร่กระจาย ต้องย้ำว่าผู้ป่วยเหล่านี้ยังต้องรับฮอร์โมนไทรอยด์ในขนาดที่มากพอที่กด thyroid stimulating hormone (TSH) ในระดับที่ต่ำจนวัดระดับไม่ได้

ปัจจุบันยังไม่มีการรักษาที่มีประสิทธิภาพสำหรับมะเร็งไทรอยด์ชนิด anaplastic thyroid carcinoma มะเร็งไทรอยด์ชนิดนี้เป็นมะเร็งไทรอยด์ที่พบไม่บ่อย (ประมาณร้อยละ 2 ของผู้ป่วยมะเร็งไทรอยด์ทั้งหมด) และมีรายงานว่าอุบัติการณ์ลดลง⁽⁸⁾ ผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งชนิดนี้มักเป็นผู้ป่วยสูงอายุการดำเนินโรครวดเร็วผู้ป่วยทุกรายจะเสียชีวิตในเวลาอันสั้นอัตราการรอดชีวิตที่ปีแรกเพียงร้อยละ 20 ผู้ป่วยเกือบครึ่งหนึ่งเสียชีวิตเพราะทางเดินหายใจส่วนบนอุดตันแม้จะได้รับการเจาะคอ (tracheostomy) แล้วที่เหลือเสียชีวิตเพราะการลุกลามของโรคตามระบบ แพทย์ควรประเมินว่าผู้ป่วยมีปัญหาทางเดินหายใจส่วนบนอุดตันหรือไม่ หากมีต้องหาทางแก้ไขทันที การผ่าตัด total thyroidectomy with nodal resection เหมาะสมกับผู้ป่วยน้อยรายที่รอยโรคมีขนาดเล็กอยู่เฉพาะในไทรอยด์ ส่วนการรักษาด้วยรังสีรักษาจากภายนอกมีบทบาทเฉพาะในการควบคุมโรคเฉพาะที่คือ เพื่อบรรเทาอาการที่เกิดจากทางเดินหายใจส่วนบนอุดตัน การรักษาด้วยไอโอดีนกัมมันตภาพรังสีไม่มีบทบาทในมะเร็งชนิดนี้เพราะเป็น undifferentiated tumour ที่ไม่ดูดเก็บไอโอดีน การรักษาด้วยเคมีบำบัดจึงเป็นการรักษาหลักของผู้ป่วยส่วนใหญ่ ยาที่มีการศึกษามากที่สุดและมีการรายงานว่า มีประสิทธิภาพคือ doxorubicin (60mg/m² บริหารทางหลอดเลือดดำทุก 3 สัปดาห์) และ paclitaxel (60-90 mg/m² บริหารทางหลอดเลือดดำสัปดาห์ละครั้ง)⁽⁹⁾ มีรายงานการให้การรักษาผู้ป่วยมะเร็งชนิดนี้ที่รอยโรคมีการลุกลามเฉพาะที่คือด้วย hyperfractionated radiotherapy ร่วมกับการให้ยา doxorubicin สัปดาห์ละครั้ง สามารถควบคุมโรคได้ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถผ่าตัดรักษาได้ ผู้ป่วยส่วนหนึ่งที่ก่อนยุบลงอาจรับการรักษาด้วยการผ่าตัดได้แต่สุดท้ายผู้ป่วยกลุ่มนี้ก็จะมีการกระจายไปตามระบบ⁽¹⁰⁾

Reference

1. Miyauchi A, Kudo T, 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* 2011; 21: 707–16.
2. Sherman SI. Cytotoxic chemotherapy for differentiated thyroid carcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2010; 22: 464–68.
3. Durante C, Haddy N, Baudin E, et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2892–99.
4. Robbins RJ, Wan Q, Grewal RK, et al. Real-time prognosis for metastatic thyroid carcinoma based on 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography scanning. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 498–505.
5. Brose MS, Nutting C, Jarzab B, Elisei R, et al. Sorafenib in locally advanced or metastatic patients with radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer: The phase III DECISION trial [abstract] *J Clin Oncol* 2013 Abstract 4
6. Wells SA, JR, Robinson BG, Gragel RF, et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol* 2012; 30: 134–141
7. Schoffski P, Elisei R, Muller S, et al. An international, double-blind randomized, placebo-controlled phase III trial (EXAM) of cabozantinib (XL 184) in medullary thyroid carcinoma (MTC) patients (pts) with documented RECIST progression at baseline [abstract] *J Clin Oncol* 2012; 30(Suppl 15) Abstract 5508
8. Hundahl SA, Fleming ID, Fremingen AM, Menck HR. A National Cancer Database Report on 58, 856 cases of thyroid carcinoma treated in the US, 1985–1995. *Cancer* 1998; 83: 2638–2648
9. Smallridge RC, Ain KB, Asa SL, et al. American Thyroid Association guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer. *Thyroid* 2012; 22: 1104–1139
10. Dubel O, Limem S, Segura-Ferlay C et al. Results of combined treatment of anaplastic thyroid cancer. *BMC Cancer* 2011; 11: 469

แนวทางการรักษามะเร็งต่อมไทรอยด์ด้วยรังสีรักษา

แนวทางการรักษาหลักของมะเร็งต่อมไทรอยด์คือการผ่าตัด และตามด้วยการให้ radioactive iodine (RAI) เป็นการรักษาเสริม (adjuvant treatment) สำหรับมะเร็งที่มี RAI uptake ส่วนบทบาทของรังสีรักษามีค่อนข้างจำกัดและไม่ชัดเจนนัก เนื่องจากในปัจจุบันยังไม่มี randomized control trials ดังนั้นแนวทางการปฏิบัติจึงอาจมีความแตกต่างกันระหว่างรังสีรักษาแพทย์ อย่างไรก็ตามจากการศึกษาย้อนหลัง (retrospective reviews) และการศึกษาแบบไปข้างหน้า (prospective trials) พบว่ารังสีรักษามีบทบาทในมะเร็งต่อมไทรอยด์ทั้ง 3 ชนิดหลัก ได้แก่

- Differentiated thyroid carcinoma: Papillary, Follicular และ Hurthle cell carcinoma
- Medullary thyroid carcinoma
- Anaplastic thyroid carcinoma

1. Differentiated thyroid carcinoma

จากหลักฐานการศึกษาในปัจจุบันสามารถสรุปบทบาทของรังสีรักษาในมะเร็งต่อมไทรอยด์ชนิด differentiated ได้ดังนี้

1.1 Therapeutic treatment

ในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับการผ่าตัดเป็น thyroidectomy ($\pm$ lymph node dissection) แต่พบว่ายังมี gross residual neck disease ซึ่งไม่สามารถผ่าตัดเพิ่มเติมอาจจะพิจารณาทำ total body radioiodine imaging (NCCN category 2B) เพื่อประเมินการ uptake radioactive iodine ก่อนตัดสินใจให้การรักษาด้วย EBRT⁽¹⁾ (NCCN category 2A)

Suspected or proven inadequate RAI uptake $\longrightarrow$ EBRT Adequate RAI uptake with gross residual tumor * $\longrightarrow$ consider EBRT

* ในกรณีที่ residual neck disease มีขนาดใหญ่ซึ่งอาจจะมีโอกาสเกิด tracheal หรือ esophageal obstruction, neurovascular compromise, pain หรือ hemorrhage ร่วมด้วยการให้ RAI อาจจะทำให้ผลการควบคุมโรคที่ไม่ดีรวมทั้งอาจจะทำให้มี morbidity ที่เพิ่มขึ้น ผู้ป่วยในกลุ่มนี้ถึงแม้ว่าจะมี adequate RAI uptake ก็ควรจะพิจารณาให้ EBRT

1.2 Adjuvant treatment

ภายหลังการผ่าตัด thyroidectomy และไม่มี gross residual neck disease อาจจะพิจารณาให้ EBRT ในกรณีที่พบลักษณะทางพยาธิวิทยาเป็น T4a และ T4b (gross extrathyroidal extension)

เช่นมีการลุกลามไปที่ larynx, trachea, tracheoesophageal groove, recurrent laryngeal nerve, carotid sheath, mediastinal vessels, vertebral muscle and fascia โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 45 ปี⁽²⁾ รวมถึงผู้ป่วยที่มี cervical lymph node metastases โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกรณีที่มี extracapsular extension⁽³⁾ (evidence level 2) เนื่องจากหลายการศึกษาพบว่าผู้ป่วยจะมีการควบคุมโรคเฉพาะที่ที่ระยะเวลา 10 ปีได้สูงถึงร้อยละ 72-97 เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับเฉพาะการผ่าตัดและการให้ RAI ซึ่งมีอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่เท่ากับร้อยละ 11-82⁽⁴⁾

1.3 Locoregional recurrence / persistence

กรณีที่มียโรคซึ่งยังสามารถผ่าตัดได้ ผู้ป่วยควรได้รับการผ่าตัดก่อน แล้วจึงพิจารณาให้ EBRT ซึ่งโดยทั่วไปรังสีรักษาจะมีบทบาทในกรณีดังนี้

- ไม่พบ RAI uptake ใน radioiodine imaging (NCCN category 2A)
- เพื่อหลีกเลี่ยง cumulative systemic toxicity จาก excessive RAI dose ในผู้ป่วยที่อาจมีความจำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วย RAI เพิ่มเติมอีก (evidence level 4)
- ผู้ป่วยมีการกลับเป็นซ้ำของโรคหลายครั้งโดยที่ยังมี uptake ของ RAI (evidence level 4)
- ผู้ป่วยมีการกลับเป็นซ้ำของโรคหลายครั้งโดยที่ไม่มี uptake ของ RAI (NCCN category 2A)

1.4 Metastatic disease

1.4.1 Central nervous system metastases

ผู้ป่วยที่มีภาวะจำเป็นเร่งด่วนต้องได้รับการผ่าตัดหรือมีโรค ซึ่งสามารถทำ neurosurgical resection ได้ควรได้รับการผ่าตัดก่อนและพิจารณาให้ EBRT ภายหลังการผ่าตัดประมาณ 1-2 สัปดาห์ ส่วนในผู้ป่วยที่ประเมินว่าไม่มีบทบาทของการผ่าตัดควรพิจารณาให้การรักษาด้วย EBRT (NCCN category 2A)

1.4.2 Bone metastases

ผู้ป่วยที่มีรอยโรคอยู่บริเวณ weight-bearing extremities ทั้งในกรณีที่มีและไม่มีอาการ ผู้ป่วยควรได้รับการประเมินบทบาทของการผ่าตัดก่อนที่จะพิจารณาให้การรักษาด้วย EBRT (NCCN category 2A)

1.4.3 Other metastatic sites

ผู้ป่วยควรได้รับการประเมินบทบาทของการผ่าตัด และ/หรือบทบาทของ EBRT สำหรับรอยโรคที่มีขนาดใหญ่หรือก่อให้เกิดอาการกดเบียดอวัยวะสำคัญที่อยู่ใกล้เคียงหรือมีอาการปวดจากตัวโรคหรือมีโอกาสเสี่ยงที่จะมีเลือดออกมากเป็นอันตรายต่อชีวิต (NCCN category 2A)

2. Medullary thyroid carcinoma

เนื่องจาก medullary thyroid carcinoma มีอุบัติการณ์ค่อนข้างน้อยคือพบเพียงประมาณร้อยละ 5 ของผู้ป่วยมะเร็งต่อมไทรอยด์ทั้งหมด การศึกษาเกี่ยวกับการนำ EBRT มาใช้ในการรักษามะเร็งต่อมไทรอยด์

ชนิดนี้จึงมีจำกัด ข้อบ่งชี้ส่วนใหญ่จะคล้ายคลึงกับข้อบ่งชี้ของการให้ EBRT ใน differentiated thyroid carcinoma โดยสามารถแบ่งบทบาททางรังสีรักษาได้ดังนี้

2.1 Therapeutic treatment

ภายหลังการผ่าตัด total thyroidectomy with neck dissection และยังมี gross residual tumor เหลืออยู่ และการผ่าตัดเพิ่มเติมอาจจะทำได้ลำบากหรือมี morbidity สูง ควรจะพิจารณาให้การรักษาด้วย EBRT (NCCN category 2A)

2.2 Adjuvant treatment

ภายหลังการผ่าตัด total thyroidectomy และไม่พบ gross residual disease ควรจะพิจารณาให้การรักษาเป็น EBRT ร่วมด้วย ทั้งในผู้ป่วยที่มีและไม่มี germ-line mutation ของ RET proto-oncogene ซึ่งมีลักษณะทางพยาธิวิทยาดังนี้คือ

- มี gross extrathyroidal extension (T4a or T4b disease) และมี positive microscopic margin (NCCN category 2A)
- มี moderate to high volume neck disease with extranodal extension (NCCN category 2A)
- มี mediastinal disease⁽⁵⁾ (evidence level 3)
- ยังมีระดับ calcitonin สูงในเลือดโดยไม่พบการกระจายของโรคไปที่ตำแหน่งอื่นๆของร่างกาย⁽⁶⁾ (evidence level 2)

อย่างไรก็ตามไม่แนะนำให้ adjuvant EBRT ในผู้ป่วยเด็กโดยเฉพาะในกลุ่มที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามี RET proto-oncogene mutation เป็นชนิด MEN 2A/Familial medullary thyroid carcinoma และ MEN 2B ซึ่งอาจจะได้รับการผ่าตัด total thyroidectomy ตั้งแต่อายุ 5 ปีและน้อยกว่า 1 ปี ตามลำดับ (NCCN category 2A)

ทั้งนี้ข้อมูลจาก SEER Database ของประเทศสหรัฐอเมริกา พบว่าไม่เพิ่มอัตราการการมีชีวิตรอดด้วยการให้ postoperative radiation therapy⁽⁷⁾ แต่อย่างไรก็ตามการให้ EBRT อาจจะมีประโยชน์ในการควบคุมโรคเฉพาะที่ในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงสูงต่อการกลับเป็นใหม่เฉพาะที่และลดโอกาสการกระจายของโรคไปที่ตำแหน่งอื่นๆของร่างกายโดยการให้ locoregional EBRT สามารถควบคุมโรคเฉพาะที่ได้ประมาณร้อยละ 67-87 เปรียบเทียบกับร้อยละ 52 ในรายที่ไม่ได้รับ EBRT^(5, 6, 8)

2.3 Recurrent or persistent loco-regional disease

ในผู้ป่วยที่ประเมินว่ายังสามารถผ่าตัดได้ควรพิจารณาผ่าตัดก่อน และอาจจะพิจารณาให้ EBRT ภายหลังการผ่าตัด ส่วนในผู้ป่วยที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ควรพิจารณาให้การรักษาด้วย EBRT (NCCN category 2A)

2.4 Metastatic disease

พิจารณาให้ EBRT ในตำแหน่งรอยโรคที่ก่อให้เกิดอาการเช่นเดียวกับในกรณีของ differentiated thyroid carcinoma (NCCN category 2A)

3. Anaplastic thyroid cancer

Anaplastic thyroid cancer เป็น aggressive undifferentiated tumors ซึ่งมี disease-specific mortality สูงมาก และในปัจจุบันยังไม่มีการรักษาใดที่ให้ผลดี แม้ว่าจะให้การรักษาแบบ multimodality treatments ก็ตาม โดยพบว่ามีอัตราการรอดชีวิตที่ 1 ปีประมาณร้อยละ 10⁽⁴⁾ บทบาทของรังสีรักษาในมะเร็งไทรอยด์ชนิดนี้ได้แก่

3.1 Therapeutic treatment

ผู้ป่วยที่เป็น unresectable disease และ/หรือมี distant metastases พิจารณาให้ EBRT เป็นแบบ hyper-fractionation และอาจจะพิจารณาให้ยาเคมีบำบัดร่วมด้วย โดยจากการศึกษาพบว่าในผู้ป่วยที่มี locoregional unresectable disease หลังจากได้รับ EBRT ร่วมกับ chemotherapy ผู้ป่วยอาจจะมี resectability rate ที่เพิ่มขึ้น⁽⁷⁾ และการผ่าตัดเพื่อลดขนาดก้อนลงก็ส่งผลให้ผู้ป่วยมี local control rate ที่เพิ่มขึ้น⁽⁷⁾

3.2 Adjuvant treatment

ผู้ป่วยซึ่งมีรอยโรคซึ่งยังสามารถผ่าตัดได้และได้รับการผ่าตัด total หรือ near-total thyroidectomy อาจจะพิจารณาให้ EBRT ภายหลังผ่าตัด โดยมีรายงานจากต่างประเทศพบว่าการให้รังสีรักษาในปริมาณที่สูงเพื่อหวังหายขาดจากโรค (definitive radiation therapy) ได้ผลการควบคุมโรคที่ดีกว่าการให้รังสีรักษาเพื่อแค่ลดอาการจากรอยโรค (palliative radiation therapy) (overall survival 11.1 เดือน เปรียบเทียบกับ 3.2 เดือน, $p < 0.0001$)⁽⁸⁾ และมีการศึกษาในอดีตที่ให้รังสี 2 ครั้งต่อวัน (hyperfractionation radiation therapy) เพื่อหวังจะควบคุมรอยโรคที่มีการเจริญเติบโตอย่างรวดเร็วและอาจจะพิจารณาให้ยาเคมีบำบัดร่วมไปกับการฉายรังสีด้วย เนื่องจากมีการศึกษาพบว่า hyper-fractionation radiotherapy ร่วมกับยา doxorubicin ผู้ป่วยจะมีโอกาสรอดชีวิตเพิ่มขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับ historical control^(9, 10)

3.3 Metastatic disease

พิจารณาให้ EBRT ในตำแหน่งรอยโรคที่ก่อให้เกิดอาการเช่นเดียวกับในกรณีของ differentiated thyroid carcinoma (NCCN category 2A)

เทคนิคทางรังสีรักษาสําหรับการรักษาโรคมะเร็งต่อมไทรอยด์

การรักษามะเร็งต่อมไทรอยด์ด้วยรังสีรักษาจะเป็นการรักษาด้วยการฉายรังสีจากภายนอกซึ่งเทคนิคที่เลือกใช้ สามารถใช้ได้ทั้ง conventional 2D technique, 3D conformal radiotherapy (3D-CRT) และ intensity-modulated radiotherapy (IMRT) ขึ้นอยู่กับลักษณะของรอยโรคและอวัยวะปกติที่อยู่ข้างเคียง

Treatment volume

การรักษามะเร็งต่อมไทรอยด์ที่มีจุดประสงค์เพื่อการหายขาดจากโรค (curative intention) การให้ EBRT ควรจะครอบคลุมทั้งบริเวณที่เป็น thyroid bed รวมถึง gross residual disease ในกรณีที่เป็น unresectable disease และ regional lymph nodes ซึ่งได้แก่ต่อมน้ำเหลืองบริเวณคอระดับ VI (prelaryngeal, paralaryngeal และ paratracheal lymph nodes), และต่อมน้ำเหลืองบริเวณคอระดับ III และ IV, ต่อมน้ำเหลืองที่บริเวณ supraclavicular และ upper mediastinal regions โดยจะครอบคลุมต่อมน้ำเหลืองตั้งแต่ระดับ hyoid bone ลงมาที่ระดับ aortic arch ทั้งนี้อาจจะไม่จำเป็นต้องครอบคลุมต่อมน้ำเหลืองระดับ II (upper cervical lymph node) เพราะมีความเสี่ยงต่ำที่จะมีโรคกระจายไป แต่อย่างไรก็ตามอาจจะพิจารณาฉายรังสีครอบคลุมต่อมน้ำเหลืองระดับ II ในกรณีที่มี extensive nodal involvement และในกรณีที่โรคมีการกระจายไปที่บริเวณ mediastinum ก็ควรจะฉายรังสีครอบคลุม mediastinal lymph node ลงไปจนถึงระดับ carina^(4,8) ทั้งนี้ก็จะไม่จำเป็นต้องครอบคลุมต่อมน้ำเหลืองที่บริเวณ retropharyngeal และต่อมน้ำเหลืองบริเวณคอระดับ I (submandibular/submental lymph nodes) เนื่องจากมีโอกาสที่โรคจะกระจายได้น้อย

Radiation doses

จะพิจารณาให้ปริมาณรังสีตามลักษณะทางพยาธิวิทยาดังนี้คือ

1. Differentiated thyroid carcinoma และ medullary thyroid carcinoma^(11, 12)

- จะแบ่งตำแหน่งและปริมาณรังสีของการให้ EBRT ตามกลุ่มความเสี่ยงดังนี้ (evidence level 3)
- Low-risk clinical target volume ได้แก่บริเวณต่อมน้ำเหลืองที่คอและ superior mediastinum ที่คาดว่าจะมีโอกาสที่โรคจะกระจายไปเป็นแบบ microscopic disease (elective nodal irradiation) จึงควรได้รับปริมาณรังสีประมาณ 50 – 54 Gy
 - High-risk clinical target volume ได้แก่บริเวณ thyroid bed และต่อมน้ำเหลืองที่พบว่ามีการกระจายไป (positive lymph node region) ควรได้รับรังสีประมาณ 60 – 63 Gy
 - ส่วนบริเวณที่พบว่า positive surgical margin ควรได้รับปริมาณรังสี 63 – 66 Gy ส่วนบริเวณที่มี gross residual disease ควรได้รับปริมาณรังสี 63 – 70 Gy

2. *Anaplastic thyroid carcinoma*

พิจารณาให้ EBRT ในปริมาณรวมที่มากกว่า 40-50 Gy และควรเป็นการให้รังสีแบบ 2 ครั้งต่อวัน (hyper-fractionation radiotherapy) โดยให้ปริมาณรังสีครั้งละประมาณ 1.0 – 1.6 Gy ทั้งในกรณีที่ได้รับและไม่ได้รับการผ่าตัดมาก่อน (evidence level 2) โดยจากหลายการศึกษาแบบย้อนหลังพบว่าการให้รังสีในลักษณะดังกล่าว ผู้ป่วยจะมีอัตราการรอดชีวิตเพิ่มขึ้น เมื่อเปรียบเทียบกับ historical control (6, 9, 10, 13)

ส่วนในกรณีที่การรักษามะเร็งต่อมไทรอยด์มีเป้าหมายเป็นการรักษาแบบประคับประคอง (palliative care) หรือการรักษาในตำแหน่งที่มีรอยโรคแพร่กระจายไป การพิจารณาการรักษาด้วย EBRT จะขึ้นอยู่กับตำแหน่งและขนาดของรอยโรคและโอกาสที่รอยโรคนั้นจะมีผลกระทบต่ออวัยวะสำคัญที่อยู่ใกล้เคียง โดยมักจะพิจารณาฉายรังสีในระยะสั้นๆ เช่น 1-10 ครั้ง (8 Gy x 1 ครั้ง, 3 Gy x 10 ครั้ง) ตามความเหมาะสม (evidence level 4)

Reference

1. Tuttle RM. NCCN guidelines version 2.2014;thyroid carcinoma. 2014. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf2013).
2. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* 2009; 19(11): 1167-214.
3. Dagan R, Amdur R. Thyroid cancer. In: Halperin E, Wazer D, Perez C, Brady L, eds. *Principles and practice of radiation oncology*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kulwer business; 2013: 918-37.
4. Brierley J, Sherman E. The role of external beam radiation and targeted therapy in thyroid cancer. *Seminars in radiation oncology* 2012; 22(3): 254-62.
5. Schwartz DL, Rana V, Shaw S, et al. Postoperative radiotherapy for advanced medullary thyroid cancer--local disease control in the modern era. *Head & neck* 2008; 30(7): 883-8.
6. Kloos RT, Eng C, Evans DB, et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* 2009; 19(6): 565-612.
7. Martinez SR, Beal SH, Chen A, Chen SL, Schneider PD. Adjuvant external beam radiation for medullary thyroid carcinoma. *Journal of surgical oncology* 2010; 102(2): 175-8.
8. Terezakis SA, Lee KS, Ghossein RA, et al. Role of external beam radiotherapy in patients with advanced or recurrent nonanaplastic thyroid cancer: Memorial Sloan-kettering Cancer Center experience. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2009; 73(3): 795-801.
9. Sherman EJ, Lim SH, Ho AL, et al. Concurrent doxorubicin and radiotherapy for anaplastic thyroid cancer: a critical re-evaluation including uniform pathologic review. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2011; 101(3): 425-30.
10. Tennvall J, Lundell G, Hallquist A, Wahlberg P, Wallin G, Tibblin S. Combined doxorubicin, hyperfractionated radiotherapy, and surgery in anaplastic thyroid carcinoma. Report on two protocols. The Swedish Anaplastic Thyroid Cancer Group. *Cancer* 1994; 74(4): 1348-54.
11. Schwartz DL, Lobo MJ, Ang KK, et al. Postoperative external beam radiotherapy for differentiated thyroid cancer: outcomes and morbidity with conformal treatment. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2009; 74(4): 1083-91.
12. Rosenbluth BD, Serrano V, Happersett L, et al. Intensity-modulated radiation therapy for the treatment of nonanaplastic thyroid cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2005; 63(5): 1419-26.
13. Smallridge RC, Ain KB, Asa SL, et al. American Thyroid Association guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* 2012; 22(11): 1104-39.

แนวทางปฏิบัติการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยาของมะเร็งต่อมไทรอยด์

การรักษามะเร็งต่อมไทรอยด์จำเป็นต้องใช้ผลการตรวจทางพยาธิวิทยาประกอบการรักษา เนื่องจากทำให้ทราบชนิดของมะเร็ง รวมทั้งพยาธิสภาพอื่นๆที่เป็นตัวบ่งบอกถึงความร้ายแรงของโรค เช่น ขอบเขตการลุกลามของเซลล์มะเร็งและลักษณะอื่นๆ ที่เกี่ยวข้องกับการพยากรณ์โรค ดังนั้นการทำงานร่วมกันของแพทย์ผู้รักษาและพยาธิแพทย์รวมทั้งการทำความเข้าใจและหาความรู้ข้ามศาสตร์จึงเป็นเรื่องที่จำเป็นต่อการดูแลผู้ป่วยของทีมแพทย์ที่มีหน้าที่รักษาคนไข้กลุ่มนี้

การตรวจทางพยาธิวิทยาหลักๆของก้อนในต่อมไทรอยด์ ได้แก่ การตรวจทางเซลล์วินิจฉัยจากการใช้เข็มเจาะดูดรอยโรค (fine needle aspiration) การตรวจพยาธิสภาพของชิ้นเนื้อทางศัลยกรรม (surgical pathology) และการตรวจเนื้อเยื่อแช่แข็ง (frozen section) เพื่อใช้ประกอบการเลือกแนวทางการรักษาในระหว่างการผ่าตัด นอกจากนี้ ยังมีการตรวจเพิ่มเติมอื่นๆที่อาจมีประโยชน์ในบางกรณี ได้แก่ การตรวจทาง immunohistochemistry เพื่อช่วยในการวินิจฉัย มะเร็งบางชนิด เช่น การย้อม calcitonin เพื่อยืนยันการวินิจฉัย medullary thyroid carcinoma เป็นต้น หรือการตรวจหาความผิดปกติของยีน เพื่อช่วยในการยืนยันการวินิจฉัยมะเร็งบางกรณีที่ไม่สามารถให้การวินิจฉัยด้วยการตรวจทางพยาธิวิทยาทั่วไป เช่น BRAF-mutation ใน papillary carcinoma เป็นต้น แต่การตรวจในระดับยีนยังไม่สามารถให้บริการได้ในทุกโรงพยาบาล

แนวทางปฏิบัติในการตรวจทางพยาธิวิทยาที่นำเสนอในส่วนนี้ ส่วนใหญ่ได้มาจากแหล่งอ้างอิงของต่างประเทศ โดยคณะกรรมการผู้จัดทำได้คัดเลือกแหล่งอ้างอิงที่เป็นองค์กรมากกว่าจะอิงจากผู้เชี่ยวชาญที่เป็นปัจเจกบุคคล เนื่องจากข้อมูลที่ได้จากองค์กรย่อมมีระบบตรวจสอบความถูกต้องของเนื้อหาดีกว่าข้อมูลที่ได้จากปัจเจกบุคคล โดยแหล่งอ้างอิงหลักๆที่ใช้ ได้แก่ ATA (American Thyroid Association), CAP (College of American Pathologists), WHO (World Health Organization) classification of the Endocrine tumours และ Bethesda system for reporting cytopathology เป็นต้น

ลักษณะของสิ่งส่งตรวจทางพยาธิวิทยาในแบบต่างๆ มีดังนี้

1. สิ่งส่งตรวจที่ได้จากการเจาะดูด (Fine needle aspiration, FNA)
2. สิ่งส่งตรวจต่อมไทรอยด์เพื่อปรึกษาพยาธิแพทย์ระหว่างการผ่าตัด (Intraoperative consultation หรือ frozen section)
3. สิ่งส่งตรวจที่เป็นชิ้นเนื้อทางศัลยกรรม (Surgical specimens)

I. สิ่งส่งตรวจที่ได้จากการเจาะดูด (Fine needle aspiration, FNA)

รอยโรคที่ทำ FNA ได้ควรมีขนาดมากกว่า 1 ลูกบาศก์เซนติเมตร หรือโตมากกว่าเม็ดถั่วลิสง ขึ้นไปและคลำได้ชัดเจน หากก้อนมีขนาดเล็กมาก เช่น 6-8 มิลลิเมตร และอยู่ตื้นชิดผนัง ควรใช้ **Non-aspiration or Zajdela** หรือ **French technique** กรณีที่เจาะได้ของเหลวหรือเลือดปริมาณมาก ควรนำไปใส่ในหลอดแก้ว เพื่อปั่นเอาตะกอนมาทำสเมียร์ หรือ cell block preparation แต่หากได้ตัวอย่างน้อยให้ป้ายลงสไลด์โดยตรงแล้วนำไปย้อมสีต่อไป

แนวทางในการอ่านเซลล์วิทยาและการรายงานผล

การเจาะดูดต่อมไทรอยด์จะทำในผู้ป่วยที่คลำเจอก้อน ปกติแพทย์ผู้เจาะจะรู้ได้ว่าก้อนนั้นเป็นถุงน้ำ (cyst), มี colloid (colloid nodule), ก้อนทึบ (solid), หรือ ก้อนที่มีทั้งน้ำและก้อนทึบปนกัน (mixed solid and cystic) กรณีที่เป็นถุงน้ำอย่างเดียว หลังเจาะดูดจะคลำก้อนเดิมไม่ได้ ถ้ายังมีก้อนคลำได้ ภายหลังการดูดสารน้ำออกหมด แสดงว่าเป็นก้อนที่มีน้ำและก้อนทึบปนกัน (mixed solid/cystic nodule) ซึ่งในกรณีหลังนี้ แพทย์ควรทำการเจาะซ้ำ

ในปัจจุบันการรายงานผลเซลล์วิทยาของต่อมไทรอยด์ของหลายสถาบันทั้งในและต่างประเทศ นิยมใช้ระบบ Bethesda system (2010) ระบบดังกล่าวจะแบ่งผลรายงานออกเป็นกลุ่มๆ ทั้งหมด 6 กลุ่ม เพื่อสะดวกในการรักษาดูแลและติดตามผู้ป่วยซึ่งมีรายละเอียด ดังนี้

ตารางแสดง The Bethesda System for reporting thyroid cytopathology; recommended diagnostic categories	
I. Nondiagnostic or Unsatisfactory	
■ Cyst fluid only ■ Virtually acellular specimen ■ Other (obscuring blood, clotting artifact, etc)	
II. Benign	
■ Consistent with a benign follicular nodule (includes adenomatoid nodule, colloid nodule, etc.) ■ Consistent with lymphocytic (Hashimoto) thyroiditis in the proper clinical context ■ Consistent with granulomatous (subacute) thyroiditis ■ Other	
III. Atypia of undetermined significance or follicular lesion of undetermined significance	
IV. Follicular neoplasm or suspicious for a follicular neoplasm	
■ Specify if Hürthle cell (oncocytic) type	
V. Suspicious for malignancy	
■ Suspicious for papillary carcinoma ■ Suspicious for medullary carcinoma ■ Suspicious for metastatic carcinoma ■ Suspicious for lymphoma ■ Other	
VI. Malignant	
■ Papillary thyroid carcinoma ■ Poorly differentiated carcinoma ■ Medullary thyroid carcinoma ■ Undifferentiated (anaplastic) carcinoma ■ Squamous cell carcinoma ■ Carcinoma with mixed features (specify) ■ Metastatic carcinoma ■ Non-Hodgkin lymphoma ■ Other	

ตารางแสดงการรายงานผลตามระบบ Bethesda สำหรับเซลล์พยาธิวิทยาของต่อมไทรอยด์โดยสัมพันธ์กับความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งและแนวทางปฏิบัติทางคลินิกที่แนะนำ		
กลุ่มการวินิจฉัยโรค	ความเสี่ยงของการเกิดมะเร็ง	แนวทางการปฏิบัติทางคลินิก
I. Nondiagnosticหรือ Unsatisfactory	-	■ ทำ FNAซ้ำอีกครั้งโดยใช้อัลตราซาวด์ช่วยระบุตำแหน่งก้อน
II. Benign	0 - 3%	■ ติดตามการรักษาตามสมควร
III. Atypia of Undetermined Significance (AUS) หรือ Follicular lesion of Undetermined Significance (FLUS)	5 - 15%	■ ทำ FNA ซ้ำ
IV. Follicular Neoplasm หรือ suspicious for a Follicular Neoplasm	15 - 30%	■ ผ่าตัดแบบ lobectomy
V. Suspicious for Malignancy	60 - 75%	■ ผ่าตัดแบบNear-total thyroidectomy หรือ lobectomy
VI. Malignant	97 - 99%	■ ผ่าตัดแบบNear-total thyroidectomy

ตามรายงานจากวารสารต่างๆ false positive พบน้อยมาก ซึ่งข้อผิดพลาดนี้เกิดจากการขาดประสบการณ์ในการตัดสินใจ และขาดความร่วมมือระหว่างศัลยแพทย์และพยาธิแพทย์ในการให้ข้อมูลของผู้ป่วยและการแลกเปลี่ยนความคิดเห็นซึ่งกันและกัน

False negative อาจเกิดจาก sampling error ก้อนเนื้อออกหรือรอยโรคนั้นมีขนาดเล็ก หรืออยู่ลึกเกินไปที่จะใช้เข็มแทงถึง รอยโรคที่มี desmoplastic reaction (fibrosis), necrosis หรือ cystic change รวมทั้งการขาดประสบการณ์ และความชำนาญในการเจาะของแพทย์ผู้ทำหัตถการหรือการขาด

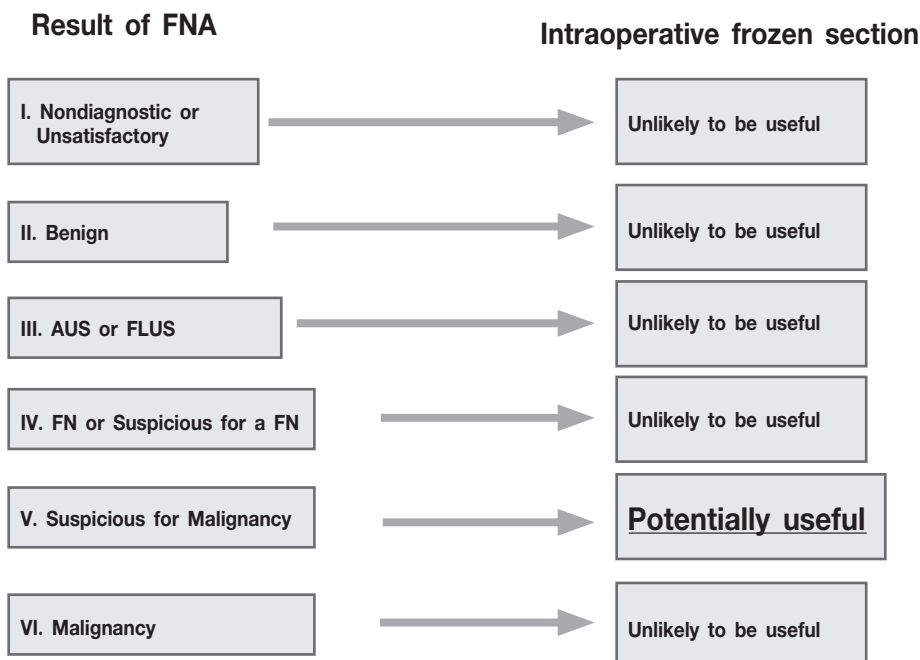
ความเชี่ยวชาญในการอ่านและแปลผลทางเซลล์วิทยาของ cytopathologist ซึ่งปัญหาเหล่านี้จะลดลงได้ถ้าแพทย์ผู้รักษา และพยาธิแพทย์มีประสบการณ์และความเชี่ยวชาญมากขึ้น เพื่อป้องกันปัญหานี้ต้องเน้นให้แพทย์ผู้รักษาทราบถึงข้อจำกัดของการตรวจวินิจฉัยโดยวิธีนี้ ไม่ควรไว้ใจผลการตรวจอย่างเต็มที่ กรณีที่ผลวินิจฉัย FNA ไม่เข้ากับอาการทางคลินิก ควรทำการเจาะชุดใหม่หรือทำ excisional biopsy แล้วแต่กรณี

กล่าวโดยสรุป Fine needle aspiration biopsy เป็นวิธีที่ง่าย สะดวก ปลอดภัย รวดเร็ว และมีประสิทธิภาพ และจะเป็นวิธีหนึ่งที่จะช่วยให้การวินิจฉัยโรคเบื้องต้นเพื่อเป็นแนวทางการรักษาโรคมะเร็งในขั้นต่อไป

II. การส่งตรวจชิ้นเนื้อต่อมไทรอยด์เพื่อปรึกษาพยาธิแพทย์ระหว่างการผ่าตัด (Intraoperative consultation หรือ frozen section)

ปัจจุบันยังมีข้อถกเถียงกันถึงประโยชน์ของการส่งตรวจชิ้นเนื้อของก้อนในต่อมไทรอยด์เพื่อปรึกษาทางพยาธิศัลยกรรมระหว่างการผ่าตัด แพทย์บางกลุ่มเห็นว่าไม่มีประโยชน์ แต่บางกลุ่มเห็นว่าอาจมีประโยชน์ในบางโรค

ทางคณะผู้จัดทำได้รวบรวมข้อแนะนำโดยอ้างอิงตาม College of American Pathologists (CAP) 2011 และ American Thyroid Association (ATA) guideline 2009 และเสนอแนวทางปฏิบัติสำหรับการตรวจชิ้นเนื้อก้อนในต่อมไทรอยด์เพื่อปรึกษาพยาธิแพทย์ระหว่างการผ่าตัดดังแผนภาพข้างล่างนี้



ตัวย่อ: FNA, Fine Needle Aspiration, AUS, Atypia of Undetermined Significance, FLUS, Follicular Lesion of Undetermined Significance, FN, Follicular Neoplasm, FS, frozen section

อนึ่ง ก้อนที่มีขนาดเล็กกว่า 1 เซนติเมตร ไม่ควรทำ frozen section เนื่องจากอาจทำให้เนื้อเยื่อและรายละเอียดของเซลล์ที่มีเพียงจำนวนน้อย เสียรูปร่าง ยากต่อการวินิจฉัยใน permanent section

ขั้นตอนการปฏิบัติสำหรับส่ง frozen section มีดังนี้

1. ศึกษาประวัติผู้ป่วยจากใบขอตรวจ, ผลการตรวจ thyroid function test, autoantibody assay, ผลการตรวจ preoperative FNA, ตำแหน่งก้อนที่เจาะ, จำนวนก้อน, และตำแหน่งก้อนที่ส่งสัຍจากการตรวจไทรอยด์ด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง หรือการตรวจต่อมไทรอยด์ในทางเวชศาสตร์นิวเคลียร์ (Thyroid scintigraphy)
2. ตรวจชิ้นเนื้อและกำหนดด้านต่างๆ ด้วยตาเปล่า ชั่งน้ำหนัก, วัดขนาดในเชิง 3 มิติ, คลำก้อน, และป้ายขอบตัดด้วยหมึก
3. มองหาก้อนที่ส่งสัຍ ตรวจก้อนด้วยตาเปล่า บันทึก จำนวน ขนาด ลักษณะ และตำแหน่ง
4. ประเมิน intraoperative cytology ร่วมด้วยโดยวิธี scrape
5. สุ่มตรวจก้อนโดยเลือกบริเวณ infiltrative fibrotic area และรอยต่อระหว่างก้อน capsule ของก้อนและเนื้อไทรอยด์โดยรอบ (tumor capsule thyroid interface) ประมาณ 1-2 ชิ้น
6. ชิ้นเนื้อที่เหลือหลังตัดทำ frozen section ต้องห่อให้ดี เพื่อไม่ให้เสียรูปทรง
7. การรายงานผล

- หากพบลักษณะนิวเคลียสของ papillary thyroid carcinoma ในชิ้นเนื้อหรือ intraoperative cytology ให้การวินิจฉัย intraoperative frozen section ว่า “papillary thyroid carcinoma”
- หากพบ invasion ใน frozen section โดยที่ไม่พบลักษณะนิวเคลียสของ papillary carcinoma ชัดเจน ให้การวินิจฉัย intraoperative frozen section ว่า “follicular derived carcinoma”

ข้อควรระวังในการแปลผล frozen section คือ ชิ้นเนื้อที่ผ่านการทำให้แข็งด้วยความเย็น มักจะมี freezing artifact ทำให้นิวเคลียสใส (chromatin clearing) และอาจพบ artifactual inclusion ทำให้การประเมิน nuclear feature ผิดพลาดไป ข้อสังเกตคือ ถ้าพบ inclusion ที่มีลักษณะ punch out บ่อยเกินไป และพบในนิวเคลียสของเซลล์นอกขอบเขตก้อน ควรสันนิษฐานว่าเป็น artifact มากกว่าจะเป็น inclusion ที่แท้จริง

III. การส่งชิ้นเนื้อตรวจทางศัลยพยาธิวิทยา (surgical pathology)

ในการส่งชิ้นเนื้อเพื่อตรวจทางศัลยพยาธิวิทยานั้น ควรดำเนินการดังต่อไปนี้ เพื่อให้ได้ตัวอย่างที่อยู่ในสภาพดี เหมาะแก่การแปลผล

- ควรส่งชิ้นเนื้อให้เร็วที่สุดหลังจากการผ่าตัด โดยส่งเป็นชิ้นเนื้อสด แช่เย็นในภาชนะบรรจุที่มีอุณหภูมิไม่เกิน 4 องศาเซลเซียส แต่หากไม่สามารถนำส่งได้ทันทีภายใน 1 ชั่วโมง ให้แช่ชิ้นเนื้อในสารละลายฟอรัมาลินความเข้มข้น ร้อยละ 10 (10% neutral buffered formalin) โดยปริมาตรของสารละลายฟอรัมาลินควรอยู่ที่ประมาณ 10 เท่า ของขนาดชิ้นเนื้อ
- ภาชนะที่บรรจุชิ้นเนื้อควรปิดสนิทไม่รั่วซึม โดยระบุ ชื่อ ชื่อสกุล เลขที่โรงพยาบาล (Hospital Number) ของผู้ป่วยเจ้าของชิ้นเนื้อ และอวัยวะที่ส่งตรวจ
- ในกรณีเป็นโรคติดเชื้อจำเพาะ (เช่น HIV, Hepatitis B, Hepatitis C, เชื้อโรคที่ติดต่อทางเลือด) ควรเขียนปิดไว้ด้านนอกของภาชนะด้วยเพื่อให้บุคลากรทางการแพทย์ระมัดระวังในการตัดชิ้นเนื้อ เช่นทำเป็นสัญลักษณ์ที่ใช้ในสถาบันนั้นๆ เป็นต้น
- นำชิ้นเนื้อส่งพร้อมใบขอตรวจทางพยาธิวิทยา (Surgical Pathology Request Form) ที่กรอรายละเอียดอย่างสมบูรณ์ครบถ้วน

ข้อมูลที่ต้องระบุในใบขอส่งตรวจมีดังนี้

- ชื่อ
- เพศ
- อายุ
- เลขที่โรงพยาบาล หรือเลขที่บัตรประชาชน
- อาการและอาการแสดงของผู้ป่วย รวมทั้งประวัติครอบครัว
- ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ เช่น ผลตรวจ thyroid function test, antibody, imaging study, precaution study (HIV, Hepatitis B, Hepatitis C, เชื้อโรคที่ติดต่อทางเลือด) เป็นต้น
- ลักษณะและตำแหน่งของรอยโรค
- การถูกลามของรอยโรคว่าอยู่ที่ใดบ้าง
- วิธีการรักษาก่อนการผ่าตัด เช่น การฉายแสงมาก่อน การกลืนแร่ การรักษาด้วยยา เป็นต้น
- ชื่อวิธีการผ่าตัด ตำแหน่งของรอยโรคและลักษณะผิดปกติอื่นๆที่พบร่วม
- จำนวนชิ้นเนื้อและจำนวนภาชนะที่ใส่ส่งตรวจทั้งหมด (จำนวนชิ้นต่อภาชนะ)
- ผลการตรวจชิ้นเนื้อและเซลล์วิทยาของครั้งก่อน
- ผลการวินิจฉัยโรคเบื้องต้นทางคลินิก
- วันที่ทำหัตถการ / วันที่ส่งตรวจ / วันที่นัดผู้ป่วยมารับผลชิ้นเนื้อ
- ชื่อของแพทย์ผู้ส่ง / แพทย์เจ้าของไข้ และเบอร์โทรศัพท์ติดต่อที่อ่านได้ชัดเจน

ประเภทของการ/สิ่งส่งตรวจทางศัลยพยาธิวิทยา

- Biopsy
- Enucleation
- Nodulectomy
- Isthmectomy
- Lobectomy
- Partial thyroidectomy
- Subtotal thyroidectomy
- Total thyroidectomy
- Neck dissection

การออกรายงานผล

รายงานผลทางพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อทางศัลยกรรมของต่อมไทรอยด์ ประกอบด้วยส่วนหลัก ๆ

4 ส่วน ดังนี้

1. Gross description
2. Microscopic description
3. Diagnosis
4. Comment

ในบางสถาบันอาจตัดส่วน microscopic description ออก เหลือแต่ gross description และ diagnosis หากมีรายละเอียดทาง microscopic ใดที่ต้องการสื่อสารก็จะรายงานในส่วน of comment แทน ข้อมูลที่สำคัญที่ควรปรากฏอยู่ในใบรายงานผลทางพยาธิวิทยา ได้แก่

- Specimen type
- ขนาดและตำแหน่งของรอยโรค
- จำนวนรอยโรค (พบก้อนเดียว หรือมีหลายก้อน)
- Histologic type รวมทั้ง variants/subtypes กรณีของ follicular carcinoma ควรระบุด้วยว่าเป็นชนิด minimally invasive หรือ widely invasive follicular carcinoma
- Lymphovascular invasion
- Extrathyroid extension ควรระบุระดับของการลุกลามที่จำเพาะ ได้แก่ minimal (pT3) หรือ extensive เข้า structure ที่สำคัญข้างเคียง เช่น subcutaneous tissue กล่องเสียง หลอดลม หลอดอาหาร recurrent laryngeal nerve (pT4a), prevertebral fascia, carotid artery หรือ mediastinal vessel (pT4b) หากมีติดมาด้วย

- Surgical margin
- ความผิดปกติที่พบในเนื้อไทรอยด์ข้างเคียง (เช่น goiter, thyroiditis เป็นต้น)
- Lymph node metastasis (จำนวนของต่อมที่มีมะเร็งลุกลาม/จำนวนต่อมน้ำเหลืองทั้งหมด) รวมทั้งภาวะ extranodal extension ด้วย
- พบพาราไทรอยด์หรือไม่ตำแหน่งใด จำนวนเท่าไร ปกติหรือไม่

โดยสรุป สิ่งส่งตรวจที่อยู่ในสภาพเหมาะสมและข้อมูลทางคลินิกที่สมบูรณ์ จะช่วยให้มีโอกาสมากขึ้นที่จะได้รับการวินิจฉัยโรคได้ถูกต้อง ซึ่งก่อให้เกิดประโยชน์ต่อผู้ป่วยโดยตรง ดังนั้น การสื่อสารระหว่างพยาธิแพทย์และแพทย์ผู้รักษาจึงเป็นเรื่องจำเป็นกรณีที่แพทย์ผู้รักษามีข้อสงสัยใดๆ ควรติดต่อพยาธิแพทย์ผู้วินิจฉัยโดยตรงอย่างรวดเร็วที่สุด ก่อนที่ชิ้นเนื้อจะถูกกำจัดภายใน 1 เดือน หลังการออกผลรายงานทางพยาธิวิทยา

Reference

1. ธารา พุนประชา, Handling of Pathological Specimen ใน: วิบูล สัจกุล, ศุภวิทย์ มุตตามระ, อุษณา ลูวีระ, บรรณาธิการ เวชปฏิบัติทั่วไป. กรุงเทพมหานคร.โรงพิมพ์มิตรสยาม, 2534: 260-266.
2. DeMay RM. The art and science of cytopathology. American Society of Clinical Pathologists. 1st ed. Hong Kong: ASCP Press, 1996: 14-15.
3. Langlois SLP. The Techniques of FNA Cytology. In: Orell SR, Sterrett GF, Walters MN, et al. Manual and Atlas of Fine Needle Aspiration Cytology. 2nd ed. Hong Kong: Churchill Livingstone, 1993: 16.
4. พิเชฐ สัมปทานกุลเซลล์วินิจฉัยสิ่งเจือปนจากไทรอยด์. เอกสารประกอบการฝึกอบรมเซลล์วิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น.
5. Cibas ES. Thyroid. In: Cibas ES, Ducatman BS eds. Cytology: Diagnostic Principles and Clinical Correlates. 2nd ed. Edinburgh: Saunders, 2003: 247-272.
6. Syed Z. Ali, Edmund S. Cibas. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: Definitions, Criteria and Explanatory Notes. 3rd ed. Springer, 2010: 2-3.
7. Hruban RH, Westra WH, Phelps, T, Isacson C. Surgical Pathology Dissection: An Illustrated Guide. New York: Springer, 1996: 172-175.
8. Ghossein R, Asa SL, Barnes L, Chan J, Harrison LB, Heffess CS, Hunt JL, Richardson MS, Shah J, Thompson LDR, Wenig BM. Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the thyroid gland. College of American Pathologists (CAP) 2012.
9. Rosai J. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 10th ed. Philadelphia, Mosby Elsevier. 2011; 2578-2579 and 2630.
10. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Pacini F, Schlumberger M, Sherman SI, Steward DL, Tuttle RM. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid 2009; 19:1167-1214.
11. Cibas ES, Ali SZ; NCI Thyroid FNA State of the Science Conference. The Bethesda System For Reporting Thyroid Cytopathology. Am J ClinPathol. 2009; 132: 658-665.
12. Check W. Tough calls aplenty in thyroid specimens [online]. 2011 [cited 2013 Oct 3]. Available from: <http://www.cap.org/apps/cap.portal>.
13. Basolo F, Ugolini C, Proietti A, Iaconi P, Berti P, Miccoli P. Role of frozen section associated with intraoperative cytology in comparison to FNA and FS alone in the management of thyroid nodules. Eur J Surg Oncol. 2007; 33: 769-775.
14. Leteurtre E, Leroy X, Pattou F, Wacrenier A, Carnaille B, Proye C, Houcke ML. Why do frozen sections have limited value in encapsulated or minimally invasive follicular carcinoma of the thyroid? Am J ClinPathol. 2001; 115: 370-374.

ภาคผนวก

แนวทางการรักษามะเร็งต่อมไทรอยด์ชนิด Differentiated ด้วยไอโอดีนรังสี (I-131)

คำแนะนำที่ 1 การให้การรักษาเพิ่มเติมด้วย I-131 ภายหลังการผ่าตัด

- ควรให้การรักษาเพิ่มเติมด้วย I-131 ภายหลังการผ่าตัดในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีก้อนมะเร็งรุกรานเข้าสู่เนื้อเยื่อรอบๆ ไทรอยด์อย่างชนิดที่เห็นได้ด้วยตาเปล่า (macroscopic) (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐาน 2) หรือไม่สามารถผ่าตัดก้อนออกได้หมด (incomplete tumour resection) (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐาน 2) หรือมี distant metastasis (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐาน 2) หรือ มีระดับ thyroglobulin (Tg) ในซีรัมสูง ไม่สอดคล้องกับ Treatment Whole-Body Scan (RxWBS) (น้ำหนัก คำแนะนำ +, คุณภาพหลักฐาน 4)
- ควรให้การรักษาเพิ่มเติมด้วย I-131 ภายหลังการผ่าตัดในผู้ป่วยที่มีก้อนมะเร็งขนาดใหญ่กว่า 4 เซนติเมตร (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐาน 2)
- ควรพิจารณาให้การรักษาเพิ่มเติมด้วย I-131 ภายหลังการผ่าตัดในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงปานกลาง ที่มีก้อนมะเร็งขนาด 1-4 เซนติเมตร (น้ำหนักคำแนะนำ +, คุณภาพหลักฐาน 4)
- ไม่ควรให้ I-131 ในรายที่มีมะเร็งก้อนเดียวและมีขนาดเล็กกว่า 1 เซนติเมตรโดยปราศจากปัจจัยเสี่ยงอื่น (น้ำหนักคำแนะนำ --, คุณภาพหลักฐาน 2)
- ไม่ควรให้ I-131 ในรายที่มีมะเร็งหลายก้อนและทุกก้อนมีขนาดเล็กกว่า 1 เซนติเมตรโดยปราศจากปัจจัยเสี่ยงอื่น (น้ำหนักคำแนะนำ --, คุณภาพหลักฐาน 2)

คำแนะนำที่ 2 การตรวจสอบแกนทั้งตัวก่อนให้การรักษาดด้วย I-131 (Pretherapy I-131 WBS)

- การตรวจ Whole-Body Scan (WBS) ก่อนให้การรักษา มีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินว่ายังมีเนื้อไทรอยด์ เหลืออยู่หลังผ่าตัดและมีการแพร่กระจายของมะเร็งหรือไม่ แต่สิ่งที่ควรระวังในการตรวจ WBS ด้วย I-131 คือการเกิด “thyroid stunning”
- ไม่แนะนำให้ตรวจ ในผู้ป่วยที่จัดอยู่ในกลุ่มความเสี่ยงต่ำ (low — risk patient) (น้ำหนักคำแนะนำ - , คุณภาพ หลักฐาน 2)

คำแนะนำที่ 3 ความแรงรังสี I-131 ที่ใช้สำหรับทำลายเนื้อไทรอยด์ที่เหลือหลังผ่าตัด

- นิยมใช้ความแรงรังสี 30 -100 mCi.
- แนะนำให้ใช้ I-131 ความแรงรังสี 30 mCi. สำหรับผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่ำ (เช่น T1b/T2) ที่ตรวจไม่พบการกระจายโรคมะเร็งที่ต่อมน้ำเหลือง (น้ำหนักคำแนะนำ + , คุณภาพหลักฐาน 2)

คำแนะนำที่ 4 ความแรงรังสี I-131 ที่ใช้สำหรับรักษา

- นิยมใช้ความแรงรังสี 150 — 200 mCi
- ในกรณีมะเร็งที่แพร่กระจายไปปอดแบบชนิด diffuse pulmonary metastasis ให้ความแรงรังสี 150 mCi. (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐาน 2)

คำแนะนำที่ 5 การเตรียมตัวก่อนการรักษาด้วย I-131 โดยการรับประทานอาหารที่มีไอโอดีนต่ำ

- แนะนำให้รับประทานอาหารที่มีไอโอดีนต่ำ นาน 2 สัปดาห์ก่อนการรักษา (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐาน 2)

คำแนะนำที่ 6 การเลือกวิธีที่จะทำให้มีระดับ TSH ในเลือดมีระดับสูงก่อนการรักษาด้วย I-131

- หลังการผ่าตัดต่อมไทรอยด์ 4-6 สัปดาห์ ไม่ให้รับประทานฮอร์โมนไทรอยด์ (L-thyroxine, LT4) หรือถ้ารับประทานฮอร์โมนไทรอยด์ (LT4) อยู่ ต้องหยุดนานประมาณ 3-4 สัปดาห์ วิธีนี้เรียกว่า thyroid hormone withdrawal (THW) (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐาน 1)
- ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถทนต่อภาวะต่อมไทรอยด์ทำงานน้อย หรือ ร่างกายไม่สามารถสร้าง TSH ให้สูงได้ สามารถใช้การฉีด recombinant human TSH (rhTSH, thyrotropin alfa) (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐาน 1)

คำแนะนำที่ 7 การรักษาด้วยฮอร์โมนไทรอยด์เพื่อกด TSH (Thyroid hormone suppressive therapy)

- การใช้ฮอร์โมนไทรอยด์เพื่อกดระดับ TSH เป็นการรักษาที่เหมาะสมในผู้ป่วยมะเร็งชนิด papillary, follicular หรือ Hurthle cell เพราะ TSH สามารถกระตุ้นการเติบโตของเซลล์ที่มาจาก thyroid follicular epithelium⁽⁴¹⁾ แนะนำให้ฮอร์โมนไทรอยด์และปรับขนาดยาตามความเสี่ยงของการกลับเป็นซ้ำ (risk of recurrence) และสถานะของโรค (disease status) นอกจากนั้นควรพิจารณาทั้งประโยชน์ (benefits) และความเสี่ยง (risks) ที่จะเกิดภาวะหัวใจเต้นเร็วผิดปกติ (cardiac tachyarrhythmia) กระดูกบาง (osteopenia) หรืออาการของภาวะต่อมไทรอยด์เป็นพิษ (thyrotoxicosis)⁽¹⁾ โดยวัดจากระดับซีรั่ม TSH ดังนี้⁽¹⁾

ระดับ TSH ที่เหมาะสม ($\mu\text{IU/mL}$)	โรคยังไม่สงบ	โรคสงบแล้ว
ความเสี่ยงปานกลางถึงสูง	< 0.1	0.1 — 0.5
ความเสี่ยงต่ำ	0.1 — 0.5	0.3 - 2

และเมื่อผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงปานกลางหรือสูงเข้าสู่ระยะโรคสงบ 5 - 10 ปี แล้ว ให้ถือว่าผู้ป่วยรายนั้นมีความเสี่ยงของการกลับเป็นซ้ำต่ำ (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐาน 2)

คำแนะนำที่ 8 การรักษาโดยฉายรังสี (External beam radiation therapy)

การฉายแสงมีที่ใช้ใน 2 ลักษณะ ดังนี้

- แนะนำให้ฉายแสงที่คอตามหลังการรักษาด้วย I-131 ในกรณีผู้ป่วยสูงอายุ (มากกว่า 45 ปี) ที่ขณะผ่าตัดต่อมไทรอยด์พบว่ามะเร็งลุกลามอย่างมากออกนอกต่อมไทรอยด์ (T4) และมีโอกาสที่จะมีมะเร็งหลงเหลืออยู่หลังการผ่าตัด หรือกรณีผู้ป่วยที่เหลือเนื้อมะเร็งหลังผ่าตัดอย่างมาก (gross residual tumor)^(42, 43)
- แนะนำให้ฉายแสงก่อนจะทำการรักษาด้วย I-131 ในกรณีที่การแพร่กระจายของมะเร็งมีการกดเบียดไขสันหลังหรือเส้นประสาทไขสันหลังหรือไปที่กระดูกเพื่อลดอาการปวดหรือลดความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหัก⁽⁴⁴⁾ (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐาน 2)

คำแนะนำที่ 9 เกณฑ์ของการบอกว่าโรคสงบแล้ว (Remission criteria)

- การนิยามว่าไม่มีรอยโรคเหลืออยู่ (disease free) สำหรับผู้ป่วยมะเร็งไทรอยด์ที่ได้รับการผ่าตัดไทรอยด์แบบ total (หรือ near total) ร่วมกับ I-131 ablation ต้องมีลักษณะทุกข้อดังนี้⁽¹⁾
 - 1) ไม่มีลักษณะทางคลินิกว่ายังมีรอยโรค
 - 2) ตรวจไม่พบซีรั่ม Tg (undetectable) ทั้งในขณะได้รับฮอร์โมนไทรอยด์ (suppressed Tg) และหยุดฮอร์โมนไทรอยด์หรือได้ยา rh-TSH (stimulated Tg) โดยที่ตรวจไม่พบ Tg antibodies
 - 3) ถ่ายภาพสแกนทั้งตัวแล้วไม่พบว่ามีรอยโรคหลงเหลืออยู่ (แนะนำให้ตรวจเฉพาะกรณีผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงของการกลับเป็นซ้ำปานกลางหรือสูง)

และนอกจากนั้น หากเป็นไปได้ แนะนำให้ตรวจอัลตราซาวด์คอ (neck ultrasound) ร่วมด้วยเนื่องจากอาจมีกรณีที่มีการกระจายของมะเร็งไปที่ต่อมน้ำเหลืองบริเวณคอที่สามารถตรวจพบได้จากอัลตราซาวด์ แต่ไม่พบจากการตรวจสแกนทั้งตัวและผลซีรั่ม Tg ไม่สูงได้⁽⁴⁵⁾ (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐาน 2)

คำแนะนำที่ 10 การติดตามในช่วง 6-12 เดือนแรกหลังรักษาด้วย I-131

- Clinical: การซักประวัติและตรวจร่างกาย
 - ควรประเมินผลการรักษาโดยการตรวจร่างกายที่ 6-12 เดือน (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐาน 2)
- Tg (suppressed Tg or stimulated Tg) และ TgAb
 - ควรตรวจติดตามซีรั่ม Tg และ TgAb ทุก 6-12 เดือน (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐาน 1)

- ในผู้ป่วย low risk ถ้าผลการตรวจ neck US เป็นปกติ และตรวจไม่พบ TSH-suppressed Tg และ TgAb ภายในปีแรกของการรักษา ควรได้รับการตรวจหาซีรัม Tg ซ้ำหลังจากหยุดรับประทานยาฮอร์โมนไทรอยด์ หรือใช้ rhTSH (stimulated Tg) ที่ประมาณ 12 เดือน เพื่อให้แน่ใจว่าไม่มีรอยโรคเหลืออยู่จริงๆ (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐาน 1)
- อาจตรวจติดตามผลโดยตรวจ suppressed Tg ทุกปี ร่วมกับตรวจ neck US เป็นระยะๆ ถ้าผลการตรวจ neck US ปกติ และมีระดับ stimulated Tg <2 ng/mL (ตรวจไม่พบ TgAb) และไม่พบความผิดปกติจาก I-131 Diagnostic Whole-Body Scan (DxWBS) (ถ้าทำ)
- I-131 Diagnostic whole body scan
 - ในผู้ป่วย low risk ถ้าตรวจไม่พบ TSH-suppressed Tg และ TgAb และผลการตรวจ neck US เป็นปกติ ไม่จำเป็นต้องได้รับการตรวจติดตามด้วย I-131 DxWBS (น้ำหนักคำแนะนำ --, คุณภาพหลักฐาน 1)
 - การตรวจ I-131 DxWBS ที่ 6-12 เดือนหลังจากได้รับการรักษาด้วย I-131 อาจมีประโยชน์ในการใช้ตรวจติดตามผู้ป่วย high หรือ intermediate risk ที่ยังมีรอยโรคเหลืออยู่ แต่ควรตรวจด้วย I-123 หรือใช้ I-131 ในปริมาณน้อยๆ เพื่อป้องกันไม่ให้เกิด thyroid stunning (น้ำหนักคำแนะนำ +/-, คุณภาพหลักฐาน 4)
 - ควรตรวจติดตามด้วย I-131 DxWBS ในผู้ป่วย high-risk หรือ ผู้ป่วยที่เคยมี RAI avid metastases หรือผู้ป่วยที่มีระดับ serum Tg หรือ TgAb สูงผิดปกติ หรือ พบว่ามีความผิดปกติจากการตรวจ neck US (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐาน 2)
- Neck US
 - ควรตรวจ neck US เป็นระยะๆ ร่วมกับการตรวจหาระดับซีรัม Tg ในการตรวจติดตามผู้ป่วยมะเร็งต่อมไทรอยด์ที่ได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดน้อยกว่า total thyroidectomy และในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัด total thyroidectomy แต่ไม่ได้รับการรักษาต่อด้วย I-131 ablation (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐาน 2)
 - ควรตรวจติดตาม neck US ที่ 6-12 เดือนหลังการผ่าตัดและได้รับ I-131 ablation และควรตรวจติดตาม neck US เป็นระยะๆ ขึ้นอยู่กับความเสี่ยงในการกลับเป็นซ้ำของโรคและระดับซีรัม Tg ของผู้ป่วย(1) (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐาน 2)
 - ถ้าผลการตรวจ neck US สงสัยว่ามีมะเร็งแพร่กระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองในบริเวณคอที่มีขนาดโตมากกว่า 5-8 มิลลิเมตร ควรทำการตัดชิ้นเนื้อส่งตรวจและควรตรวจหา Tg จากน้ำล้างเข็มตัดชิ้นเนื้อด้วย (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐาน 1)

- ในผู้ป่วยที่เป็น low risk เช่น micropapillary carcinoma ที่อยู่เฉพาะในต่อมไทรอยด์ อาจตรวจติดตามด้วย neck US เป็นระยะๆ โดยไม่ต้องตรวจ stimulated Tg หรือ I-131 DxWBS หาก basal Tg ยังคงอยู่ในระดับต่ำ

คำแนะนำที่ 11 การติดตามหลังจากเข้าสู่ระยะโรคสงบแล้ว

1. Clinical: การซักประวัติ และตรวจร่างกาย
 - ถ้ามีอาการทางคลินิกที่บ่งว่าอาจมีการกลับเป็นซ้ำ ควรตรวจ neck US และ/หรือ การตรวจ I-131 DxWBS
2. Suppressed Tg:
 - แนะนำให้ตรวจทุก 6 เดือน ในผู้ป่วย high และ intermediate risk เป็นระยะเวลา 5 ปี
 - แนะนำให้ตรวจทุก 1 ปี ในผู้ป่วย low risk (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐาน 2)
- I-131 DxWBS
 - ควรตรวจติดตาม I-131 DxWBS ทุก 1-2 ปี ในผู้ป่วยที่ตรวจพบซีรั่ม Tg หรือมีมะเร็งแพร่กระจายหรือมะเร็งลุกลามสู่เนื้อเยื่อนอกต่อมไทรอยด์ตั้งแต่แรกวินิจฉัยโรค (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐาน 2)
 - ถ้าตรวจ I-131 DxWBS negative แต่มี stimulated Tg > 2-5 ng/mL หรือ มี suppressed Tg > 1 ng/mL ควรพิจารณาตรวจเพิ่มเติมด้วย imaging ชนิดอื่น เช่น neck US, neck CT, chest CT หรือ F-18 FDG PET/CT scan (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐาน 2)
- Neck US:
 - แนะนำให้ตรวจทุก 1 ปี ในผู้ป่วย high และ intermediate risk เป็นระยะเวลา 5 ปี หลังครบ 5 ปี ให้ follow-up แบบ low risk
 - แนะนำให้ตรวจทุก 2 ปี ในผู้ป่วย low risk
 - ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย I-131 ablation ถ้าตรวจไม่พบความผิดปกติจาก neck US และ stimulated Tg < 2 ng/mL (ตรวจไม่พบ TgAb) และไม่พบความผิดปกติจาก I-131 DxWBS (ถ้าทำ) อาจตรวจติดตามโดยตรวจ suppressed Tg ทุกปี ร่วมกับ neck US เป็นระยะๆ

คำแนะนำที่ 12 การกลับเป็นซ้ำและการกระจายของโรคบริเวณคอ (Locoregional recurrence or metastasis)

- การผ่าตัดเป็นการรักษาที่เหมาะสมสำหรับรายที่มี locoregional recurrence หรือ metastases ถ้าสามารถผ่าตัดก้อนมะเร็งออกได้^(1,46) ร่วมกับการให้การรักษาด้วย I-131 therapy (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐาน 2)

- ถ้าไม่สามารถผ่าตัดได้ และรอยโรคนั้นสามารถจับ I-131 ได้ ควรให้การรักษาด้วย I-131 therapy และอาจให้การรักษาด้วยการฉายรังสีร่วมด้วยเพื่อให้ผลการรักษาดีขึ้น (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐาน 2)
- ถ้าไม่สามารถผ่าตัดได้ แต่รอยโรคนั้นไม่สามารถจับ I-131 ได้ ควรให้การรักษาด้วยการฉายรังสี (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐาน 2)
- ในผู้ป่วยกลุ่มที่มีการกลับเป็นซ้ำของรอยโรคในบริเวณ locoregional ที่เป็น extensive disease ไม่สามารถผ่าตัดได้ หรือผ่าตัดออกได้ไม่หมด อาจพิจารณาให้การรักษาด้วย I-131 therapy ร่วมกับ EBRT^(47,48)

คำแนะนำที่ 13 การกระจายของโรคไปที่ปอด (Lung metastases)

- ใน Pulmonary micrometastases ควรให้การรักษาด้วย I-131 therapy และสามารถให้การรักษาซ้ำได้ทุก 6-12 เดือน ตราบใดที่มะเร็งที่แพร่กระจายไปที่ปอดนั้นยังมีการจับ I-131 และมีการตอบสนองต่อการรักษาทางคลินิก (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐาน 1)
- ใน macronodular pulmonary metastases ถ้ารอยโรคนั้นจับสารไอโอดีนรังสีได้ควรให้การรักษาด้วย I-131 therapy และควรให้การรักษาซ้ำถ้าการรักษานั้นได้ผล เช่น รอยโรคมีขนาดเล็กลง หรือ ซีรั่ม Tg มีค่าลดลง (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐาน 2)
- แต่ถ้ามะเร็งที่แพร่กระจายไปที่ปอดนั้นไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย I-131 therapy หรือไม่จับ I-131 หรือ โรคนั้นลุกลาม ควรให้การรักษาด้วย clinical trials หรือ อาจพิจารณาให้การรักษาด้วย tyrosine kinase inhibitors หรือให้ systemic chemotherapy (ถ้าไม่มี clinical trials) หรือ ให้การรักษาแบบประคับประคองตามอาการ (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐาน 2)

คำแนะนำที่ 14 การรักษาการแพร่กระจายของมะเร็งไทรอยด์ด้วย I-131

- Bone metastases ถ้าการแพร่กระจายมาที่กระดูกนั้นสามารถจับ I-131 ได้ ควรให้การรักษาด้วย I-131 แต่ถ้ามีการแพร่กระจายเพียงตำแหน่งเดียวหรือจำนวนไม่มาก และไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย I-131 ควรพิจารณารักษาด้วยวิธีอื่นๆ เช่น การฉายรังสี การผ่าตัด embolization หรือการฉีดซีเมนต์ (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐาน 4)
- Brain metastases
 - ถ้ารอยโรคมีน้อย และผู้ป่วยมีสภาพร่างกายดี ควรรักษาด้วยการผ่าตัด หรือ radiosurgery (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐาน 2)
 - ถ้าไม่สามารถผ่าตัดรอยโรคที่สมองได้ ควรใช้การรักษาด้วยการฉายรังสี (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐาน 4)

- การแพร่กระจายในตำแหน่งอื่นๆที่พบได้ไม่บ่อย ควรรักษาด้วย I-131 เฉพาะในรายที่รอยโรค นั้นจับ I-131 ได้ (น้ำหนักคำแนะนำ +/-, คุณภาพหลักฐาน 4)

คำแนะนำที่ 15 การตรวจและรักษาในรายที่มีระดับซีรัม Tg สูง

- ถ้าพบระดับซีรัม Tg สูงหนึ่งครั้ง ควรตรวจซ้ำเพื่อยืนยันว่าสูงจริง (น้ำหนักคำแนะนำ +, คุณภาพหลักฐาน 2)
- การตรวจเพื่อหาตำแหน่งของรอยโรค อาจใช้ neck ultrasonography, CT chest, bone scan, F-18 FDG PET/CT ขึ้นกับอาการแสดง และการตรวจร่างกาย โดยตำแหน่งที่พบ การกลับเป็นซ้ำบ่อยที่สุด คือ ต่อมน้ำเหลืองที่คอ/เมดิแอสติנם ปอด และกระดูก (น้ำหนักคำแนะนำ +, คุณภาพหลักฐาน 2)
- การตัดสินใจรักษาด้วย I-131 แบบ empiric high dose (100-200 มิลลิวรี) ขึ้นกับการตัดสินใจของแพทย์ (น้ำหนักคำแนะนำ +, คุณภาพหลักฐาน 2)
- ถ้าพบ whole body scan หลังรักษาเป็นลบ ให้หยุดการรักษาด้วย I-131 ยกเว้นมีการลดลงของระดับซีรัม Tg หลังรักษาอย่างมีนัยสำคัญ (น้ำหนักคำแนะนำ +, คุณภาพหลักฐาน 4)

แนวทางการรักษาโรคมะเร็งไทรอยด์ชนิด Medullary thyroid carcinoma

แนวทางการวินิจฉัยและรักษาโรคมะเร็งไทรอยด์ชนิด Medullary (Medullary thyroid carcinoma; MTC) นี้ได้จัดทำขึ้นเพื่อช่วยให้แพทย์ได้ใช้เป็นแนวทางในการวินิจฉัยการรักษา และติดตามผู้ป่วยโรคมะเร็งชนิด Medullary thyroid จะขอแบ่งแนวทางการดูแลรักษาโรค MTC เป็น 2 ส่วน

ส่วนที่ 1 คำแนะนำสำหรับการดูแลรักษาผู้ที่เป็นมะเร็ง Medullary thyroid cancer (MTC)

ส่วนที่ 2 คำแนะนำสำหรับการดูแลรักษาผู้ที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อมะเร็ง MTC ในกลุ่มที่เกิดจากความผิดปกติทางพันธุกรรม

แนวทางการรักษานี้ได้อ้างอิงจากการค้นหาข้อมูลการศึกษาที่มีใน MEDLINE ใน Pubmed (NLM) โดยใช้คำค้นดังนี้ medullary carcinoma หรือ medullary thyroid cancer หรือ medullary thyroid carcinoma หรือ *RET* หรือ calcitonin และจำกัดการค้นหาใน humans ตลอดจนบทความที่น่าเชื่อถือเกี่ยวกับ medullary thyroid carcinoma ในตำราทางการแพทย์ จากการรวบรวมจากแนวทางการรักษาและดูแลผู้ป่วยโรคมะเร็งไทรอยด์ชนิด MTC จากองค์กรที่น่าเชื่อถือต่างประเทศ เช่น American thyroid Association, National Cancer Center Networks, และ International Workshop for Multiple Endocrine Neoplasia ทั้งนี้ได้ตั้งเกณฑ์การให้น้ำหนักคำแนะนำและคุณภาพหลักฐานดังนี้

น้ำหนักคำแนะนำ (Strength of Recommendation)

น้ำหนักคำแนะนำ ++	“ควรทำ”
น้ำหนักคำแนะนำ +	“น่าทำ”
น้ำหนักคำแนะนำ +/-	“อาจทำหรือไม่ทำ”
น้ำหนักคำแนะนำ -	“ไม่ควรทำ”
น้ำหนักคำแนะนำ --	“ไม่ควรทำ”

คุณภาพหลักฐาน

คุณภาพหลักฐานระดับ 1	Systematic review from randomized controlled trial (RCT) Well designed RCT
คุณภาพหลักฐานระดับ 2	Systematic review from non-randomized controlled trial Well designed non RCT Cohort study, case-controlled retrospective study Multiple time series, no control group

- คุณภาพหลักฐานระดับ 3 Descriptive study
Fair design controlled clinical trial
- คุณภาพหลักฐานระดับ 4 Consensus, case series, anecdotal reports

ส่วนที่ 1 คำแนะนำสำหรับการดูแลรักษาผู้ที่เป็นมะเร็ง Medullary thyroid cancer (MTC)

- คำแนะนำที่ 1** การดูแลรักษาผู้ที่เป็นมะเร็ง Medullary thyroid cancer (MTC)
แนะนำให้มียาบรรเทาอาการต่อมไทรอยด์ที่ร่วมดูแลผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็ง Medullary thyroid cancer (MTC)
- คำแนะนำที่ 2** การตรวจคัดกรองหา Pheochromocytoma (PHEO) และ Primary hyperparathyroidism (PHPT) ในผู้ป่วยมะเร็ง MTC
- 2.1 นอกเหนือจากการวัดระดับ Calcitonin (Ct), Carcinogenic Embryonic Antigen (CEA) และตรวจ Ultrasound (US) ต่อมน้ำเหลืองที่คออย่างละเอียดสำหรับผู้ป่วยมะเร็ง MTC แล้ว แนะนำให้คัดกรองหาโรค Pheochromocytoma และ Primary hyperparathyroidism (PHPT) ในผู้ป่วยมะเร็ง MTC ทุกราย (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพคำแนะนำระดับ 2)
- 2.2 การคัดกรองหาโรค Pheochromocytoma ทำได้ด้วยการตรวจค่า metabolite ของ catecholamine ในเลือดหรือในปัสสาวะ (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพคำแนะนำระดับ 2)
- 2.3 การคัดกรองหาโรค Primary Hyperparathyroidism แนะนำให้ตรวจโดยการวัดระดับ Calcium ในเลือดและคำนวณหา albumin corrected calcium หรือวัดระดับ ionized serum calcium +/- ร่วมกับวัดระดับ parathyroid hormone ทุกราย (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพคำแนะนำระดับ 2)
- คำแนะนำที่ 3** การตรวจหาความผิดปกติของยีน *RET* ในผู้ป่วยมะเร็ง MTC
ควรตรวจหาความผิดปกติของ *RET* ในผู้ป่วยมะเร็ง MTC ทุกราย (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพคำแนะนำระดับ 2)
- คำแนะนำที่ 4** การให้คำแนะนำเกี่ยวกับการตรวจคัดกรองความผิดปกติของยีน *RET*
- 4.1 ต้องมีการให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วยก่อนการตรวจหาความผิดปกติของยีน *RET* โดยบุคลากรที่ได้รับการฝึกและมีประสบการณ์ในการให้คำแนะนำ (genetics counselor) (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพคำแนะนำระดับ 3)
- 4.2 หลังจากตรวจพบความผิดปกติของยีน *RET* แล้วต้องให้ความรู้ คำแนะนำและวิธีการเฝ้าติดตามภาวะร่วม ตลอดจนการป้องกันความเสี่ยงของ MTC และเนื้องอกชนิดอื่นๆ ในญาติสายตรง (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพคำแนะนำระดับ 3)

- 3.3 การแจ้งผลการตรวจพบความผิดปกติของยีน *RET* ต้องแจ้งกับผู้ป่วยเอง หรือ ผู้ปกครอง กรณีผู้ป่วยเป็นเด็ก และให้ผู้ป่วยมีหน้าที่เป็นผู้แจ้งความผิดปกติที่พบกับญาติพี่น้อง แจ้งถึงผลต่อที่จะมีต่อสุขภาพในญาติที่ตามมาตลอดจนความจำเป็นในการตรวจหาความผิดปกติในญาติที่มีความเสี่ยง วิธีการติดตามรักษา การเฝ้าระวัง และการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแพทย์ไม่สามารถแจ้งต่อญาติเองโดยตรงโดยไม่ได้รับความยินยอมจากผู้ป่วย เว้นเสียแต่ผู้ป่วยจะอนุญาตให้แพทย์เป็นผู้แจ้งและให้คำแนะนำกรณีที่ผู้ป่วยเองหรือครอบครัวไม่ยินยอมในการแจ้งข่าวและให้คำแนะนำญาติที่มีความเสี่ยง แพทย์ควรให้ผู้ป่วยหรือครอบครัวที่ไม่ยินยอมบันทึกเป็นลายลักษณ์อักษรในเวชระเบียนผู้ป่วย (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพคำแนะนำระดับ 4)
- 3.4 กรณีที่ตรวจพบความผิดปกติของยีน *RET* ในผู้ป่วยก่อนการมีบุตร ควรให้คำแนะนำเกี่ยวกับโอกาสการพบความผิดปกติของยีน *RET* ในบุตร ในกรณีที่วางแผนจะมีบุตร แนะนำให้ตรวจหาความผิดปกติของยีน *RET* ตั้งแต่เบื้องต้น (prenatal or preimplantation diagnostic testing) (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพคำแนะนำระดับ 4)

ส่วนที่ 2 คำแนะนำสำหรับการดูแลรักษาผู้มีปัจจัยเสี่ยงต่อมะเร็ง MTC ในกลุ่มที่เกิดจากความผิดปกติทางพันธุกรรม

คำแนะนำที่ 1 คำจำกัดความของผู้ที่มีความเสี่ยงทางพันธุกรรมต่อการเกิดมะเร็ง MTC ได้แก่บุคคลต่อไปนี้

- 1.1 ญาติสายตรง (หมายถึงพ่อ แม่ พี่น้องและลูก) ของผู้ป่วย MTC ที่ตรวจพบความผิดปกติของยีน *RET*
- 1.2 ญาติสายตรงของผู้ป่วย MTC ที่ประวัติครอบครัวเป็นโรค multiple endocrine neoplasia ชนิดที่ 2 (MEN2) หรือ familial MTC (FMTC) แม้จะยังตรวจไม่พบความผิดปกติของยีน *RET*

คำแนะนำที่ 2 การดูแลรักษาผู้มีปัจจัยเสี่ยงต่อมะเร็ง MTC แนะนำให้มีอายุรแพทย์ต่อมไร้ท่อร่วมดูแล

คำแนะนำที่ 3 คำแนะนำการตรวจยีน *RET* ในหมู่ญาติของผู้ป่วย MTC

แนะนำให้ตรวจความผิดปกติของยีน *RET* ตำแหน่งเดียวกันในญาติสายตรงของผู้ป่วย MTC ที่พบความผิดปกติของยีน *RET* ทุกวัย ได้แก่ พ่อแม่ พี่น้อง ลูก เนื่องจากความผิดปกติของ *RET* จะถ่ายทอดแบบ autosomal dominant โดยควรตรวจเร็วที่สุด เท่าที่จะทำได้ (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพคำแนะนำระดับ 2)

คำแนะนำที่ 4 การวางแผนดูแลรักษาผู้ที่ตรวจพบความผิดปกติของยีน *RET* และยังไม่พบ MTC
 แนะนำให้ผู้ตรวจพบความผิดปกติของยีน *RET* ต้องได้รับการประเมินหามะเร็ง MTC
 โดยการตรวจต่อมไทรอยด์, ตรวจ Ultrasound (US) ต่อมไทรอยด์และวัดระดับ calcitonin
 กรณีที่ตรวจพบว่ามีมะเร็ง MTC แล้วให้ปฏิบัติตามคำแนะนำเช่นเดียวกับผู้ป่วยที่เป็น
 MTC

กรณีที่ตรวจไม่พบมะเร็ง MTC แนะนำให้ทำการผ่าตัดต่อมไทรอยด์ออกจนหมดทุกรายเพื่อ
 ป้องกันการเกิดมะเร็ง (prophylactic thyroidectomy) ทั้งนี้อายุที่ควรทำการผ่าตัดให้พิจารณาตามความ
 รุนแรงของความผิดปกติของยีน *RET* (คำแนะนำ ++, คุณภาพคำแนะนำระดับ 2) ยกเว้นผู้ที่มีตำแหน่ง
 ความผิดปกติของยีน *RET* ที่มีระดับความรุนแรงน้อยที่สุด อาจจะพิจารณาผ่าตัด total thyroidectomy
 เมื่อติดตามแล้วพบมะเร็ง MTC ก็ได้ (คำแนะนำ +, คุณภาพคำแนะนำระดับ 3)

คำแนะนำที่ 5 คำแนะนำสำหรับญาติสายตรงที่ตรวจพบความผิดปกติของยีน *RET* ในการตรวจคัดกรอง
 หา Pheochromocytoma (PHEO), และ Primary hyperparathyroidism (PHPT)

5.1 แนะนำให้ทำการคัดกรองทุกรายก่อนผ่าตัดต่อมไทรอยด์ (วิธีการคัดกรองให้ทำเช่นเดียว
 กับผู้ป่วยมะเร็ง MTC) (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพคำแนะนำระดับ 2)

5.2 กรณีที่ผลการตรวจคัดกรองครั้งแรกพบว่าปกติ แนะนำให้ทำการตรวจคัดกรองติดตาม
 เป็นระยะๆ (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพคำแนะนำระดับ 2)

คำแนะนำที่ 6 คำแนะนำสำหรับญาติของผู้ป่วยมะเร็ง MTC ร่วมกับ MEN2 ที่ตรวจไม่พบความ
 ผิดปกติของยีน *RET* ในครอบครัว

แนะนำให้ทำการคัดกรองหามะเร็ง MTC โดยการตรวจร่างกายบริเวณต่อมไทรอยด์ตรวจ
 Ultrasound (US) ต่อมไทรอยด์วัดระดับ calcitonin (Ct) และcalcium stimulated Ct ตลอดจนถ้าสงสัย
 MEN2A อาจจะพิจารณาตรวจคัดกรอง Primary hyperparathyroidismและภาวะ Pheochromocytoma
 เช่นเดียวกับผู้ป่วย MTC โดยทำการตรวจทุก 1-3 ปี จนกระทั่งอายุ 50 ปี (น้ำหนักคำแนะนำ +, คุณภาพ
 คำแนะนำระดับ 4)

คำแนะนำที่ 7 คำแนะนำสำหรับญาติของผู้ป่วยมะเร็ง MTC ร่วมกับ FMTC ที่ตรวจไม่พบความ
 ผิดปกติของยีน *RET* ในครอบครัว

แนะนำให้ทำการคัดกรองหามะเร็ง MTC โดยการตรวจร่างกายบริเวณต่อมไทรอยด์
 ตรวจ Ultrasound (US) ต่อมไทรอยด์ วัดระดับ calcitonin (Ct) และcalcium stimulated Ct เป็น
 ระยะๆ (น้ำหนักคำแนะนำ +, คุณภาพคำแนะนำระดับ 3)

คำแนะนำการวินิจฉัยและการวางแผนการป้องกันและรักษาสำหรับผู้ที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อ MTC ในกลุ่มที่เกิดจากความผิดปกติทางพันธุกรรมฉบับเต็ม

ข้อมูลพื้นฐานเกี่ยวกับมะเร็งไทรอยด์ชนิด Medullary thyroid carcinoma (MTC)

มะเร็งไทรอยด์ชนิด Medullary carcinoma หรือที่มีชื่อย่อว่า MTC เป็นมะเร็งของต่อมไทรอยด์ที่พบไม่บ่อย พบความชุกประมาณร้อยละ 5 ของมะเร็งไทรอยด์ทั้งหมด⁽¹⁾ โดยต้นกำเนิดของมะเร็งมาจากเซลล์ชนิด parafollicular c cells ของต่อมไทรอยด์ โดยปกติ c cells มักอยู่บริเวณรอยต่อของ 1/3 ส่วนบนและ 2/3 ส่วนล่างของต่อมไทรอยด์ มะเร็ง MTC ที่พบในกลุ่มอาการที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมจะเริ่มจากการเพิ่มจำนวนของ c cell ที่เรียกว่า c cell hyperplasia (CCH) ก่อนจะเพิ่มจำนวนจนเกิดเป็นมะเร็งไทรอยด์ชนิด medullary (MTC) และมักพบมะเร็งที่บริเวณรอยต่อ 1/3 ส่วนบนและ 2/3 ส่วนล่าง c cells สามารถสร้างและหลั่งโปรตีนและฮอร์โมนหลายชนิดที่พบมากที่สุดคือ calcitonin (Ct) และ glycoprotein carcinoembryonic antigen (CEA) ดังนั้นจึงสามารถใช้ Ct เป็น tumor markers เพื่อการวินิจฉัยโรค ใช้ติดตามการรักษาและการกลับเป็นซ้ำได้

MTC จะมาพบแพทย์ด้วยอาการก้อนที่ต่อมไทรอยด์ ลักษณะทางพยาธิวิทยา จะพบได้ 3 แบบ ร้อยละ 20 เป็นมะเร็งที่มีเซลล์ปริมาณมาก ร้อยละ 40 ของมะเร็งประกอบด้วยเนื้อเยื่อ fibrous tissue พบบริเวณที่มีหินปูน calcification และแบบที่ 3 เป็นมะเร็งที่มีทั้ง fibrous tissue และ ส่วนที่มีเซลล์มาก โดยเซลล์มีลักษณะเรียงตัวคล้ายรังนก (nest) มีส่วนของ fibrous tissue แทรกอยู่รอบๆ เซลล์เหล่านี้จะสร้าง Ct ที่เมื่อข้มยจะติดสีกลาย amyloid substance⁽²⁾ มะเร็ง MTC มักแพร่กระจายไปยังเนื้อเยื่อนอกต่อมไทรอยด์ บริเวณต่อมน้ำเหลืองใกล้เคียง พบการลุกลามมาที่ต่อมน้ำเหลืองเมื่อแรกวินิจฉัยถึงร้อยละ 50 ต่อมาอาจจะลุกลามไปต่อมน้ำเหลืองที่ไกลออกไป และอวัยวะอื่นๆ เช่น ปอด ตับ กระดูกเป็นต้น พบการแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่นๆ ร้อยละ 15 กรณีที่มะเร็งมีขนาดใหญ่ แพร่กระจายหลายอวัยวะ ผู้ป่วยอาจจะมีอาการที่เกิดจากการหลั่งฮอร์โมนอื่นๆ ร่วมด้วย เช่น Calcitonin gene related peptide, Corticotropin (ACTH) ทำให้อาจจะมีอาการท้องเสีย สิวขึ้น หรือมีอาการของ Cushing syndrome

โดยทั่วไปจัดว่า MTC เป็นมะเร็งที่มีความรุนแรงมากกว่ามะเร็งไทรอยด์ชนิด papillary และ follicular โดยมีอัตราการรอดชีวิตที่ 10 ปี ประมาณร้อยละ 75 อย่างไรก็ตามโรค MTC มีการดำเนินโรคหลายรูปแบบได้แก่แบบค่อยเป็นค่อยไปโดยที่ขนาดมะเร็งไม่เปลี่ยนแปลงไม่แพร่กระจายเป็นปี หรือชนิดที่มีรูปแบบความรุนแรงมากแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่นๆ และเสียชีวิตในเวลาไม่นาน^(3, 4) ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการพยากรณ์โรค⁽⁵⁾ ได้แก่ ค่า Ct เมื่อแรกวินิจฉัย ตำแหน่งความผิดปกติของ RET อายุผู้ป่วยเมื่อได้รับการวินิจฉัยโรค ขนาดของก้อนและการแพร่กระจายเมื่อเริ่มวินิจฉัย และการตรวจพบการแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่น⁽⁶⁻⁸⁾ มะเร็งที่ย้อมติด Ct ไม่มาก⁽⁹⁾, ระยะเวลา Ct doubling time (DT)⁽¹⁰⁾ สั้นกว่า 6 เดือนและระดับ CEA ที่เพิ่มอย่างรวดเร็วขณะที่ค่า Ct ไม่สูง⁽¹¹⁾

กลุ่มอาการของมะเร็งต่อมไทรอยด์ MTC แบ่งได้เป็น 2 กลุ่ม ได้แก่

ก. MTC ที่เกิดจากความผิดปกติทางพันธุกรรม (germline mutation) เกิดจากการกลายพันธุ์ของ proto-oncogene ชื่อ REarranged during Transfection เรียกย่อว่า ยีน *RET* พบร้อยละ 20⁽³⁾ เรายังแบ่ง MTC กลุ่มนี้ออกได้เป็น 2 กลุ่มย่อยได้แก่ MTC ที่อยู่ในกลุ่มอาการ multiple endocrine neoplasia type 2 (MEN2) และ MTC ที่เกิดเดี่ยวๆไม่เป็นกลุ่มอาการที่เรียกว่า familial medullary thyroid carcinoma (FMTC) MTC ที่เกิดจากความผิดปกติทางพันธุกรรมของยีน *RET* มักจะเริ่มจาก c-cell hyperplasia จากนั้นจึงเปลี่ยนแปลงเป็นมะเร็ง invasive medullary microcarcinoma ที่มีขนาดเล็กมักจะน้อยกว่า 1 เซนติเมตร และขยายขนาดขึ้นและแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่นๆ^(12, 13) และมักเป็นทั้ง 2 ข้างของต่อมไทรอยด์

ข. MTC ที่ไม่ได้เกิดจากความผิดปกติทางพันธุกรรม (Sporadic form) พบถึงร้อยละ 80 ของ MTC ไม่มีบุคคลใดในครอบครัวเป็น มักจะพบ MTC เมื่ออายุ 50-60 ปีไปแล้ว อย่างไรก็ตามพบร้อยละ 4-10 ของ sporadic MTC อาจมีความผิดปกติของ *RET* ได้⁽¹⁴⁾

กลุ่มอาการของ MTC ที่เกิดจากความผิดปกติของยีน *RET*⁽¹⁵⁻¹⁸⁾

สามารถแบ่งกลุ่มอาการของ MTC ที่เกิดจากความผิดปกติของ *RET* ออกได้เป็น 3 ชนิด ได้แก่ MEN2A, MEN2B และ familial MTC

1. Multiple endocrine neoplasia type 2A (MEN2A) หรือ Sipple syndrome เป็นกลุ่มอาการที่ประกอบด้วยมะเร็งต่อมไทรอยด์ชนิด medullary, เนื้องอกต่อมหมวกไต pheochromocytoma (PHEO), และ primary hyperparathyroidism (PHPT) อาการแสดงที่พบว่าสัมพันธ์กับ MEN2A ปรากฏได้แก่ cutaneous lichen amyloidosis (CLA) ซึ่งมักพบระหว่างสะบักกลางหลังบริเวณ dermatome ที่ T2-T6 มักสัมพันธ์กับอาการชา, paresthetica อาการคัน ลักษณะผื่น CLA มักปรากฏก่อนอาการแสดงของ MTC ดังนั้นเมื่อพบอาการเหล่านี้ควรมองหา MEN2A ด้วย⁽¹⁹⁻²³⁾ Hirschsprung disease (HD) เป็นกลุ่มอาการที่พบได้ในร้อยละ 7 ในผู้ป่วย MEN2A และ FMTC เกิดจากการไม่มี neural crest cell ที่ชั้น submucosa ของลำไส้ ทำให้ลำไส้บางส่วนไม่สามารถบีบตัวได้เกิดการโป่งพองของลำไส้ โรคนี้เกิดจากความผิดปกติของยีน *RET* และ endothelin receptor B (EDNRB)⁽²⁴⁾ พบว่าเพียงร้อยละ 2-5 ของผู้ป่วย HD เท่านั้นที่มี MTC^(25, 26) ความผิดปกติของยีน *RET* ที่พบในโรค HD ทำให้ระดับการแสดงออกของยีน *RET* ลดลงตรงข้ามกับความผิดปกติของ ยีน *RET* ที่มีใน MEN2A, MEN2B, และ FMTC ที่มีการแสดงออกของยีนมากขึ้น⁽²⁷⁾

MEN2A จัดเป็นกลุ่มอาการที่พบบ่อยที่สุดของ MTC อาการของโรคมักเริ่มแสดงออกเมื่ออายุ 30-40 ปี เกือบร้อยละ 90 ของผู้ที่มีโรคนี้จะมี MTC⁽⁸⁾ ร้อยละ 50 มีเนื้องอกต่อมหมวกไตชนิด PHEO⁽¹⁵⁾ ซึ่งไม่ใช่มะเร็งและมีโอกาสเกิดทั้ง 2 ข้างของต่อมหมวกไตถึงร้อยละ 50 และร้อยละ 15-30 มี PHPT พบความชุกของ MEN2A เท่าๆ กันทั้ง 2 เพศ

การวินิจฉัยกลุ่มอาการ MEN2A ได้แก่ข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้⁽²⁸⁾

1. มีอาการและอาการแสดงของความผิดปกติครบทั้ง 3 ข้อ ไม่ว่าจะพบมีความผิดปกติของ *RET* หรือไม่
2. มีความผิดปกติอย่างน้อย 1 ใน 3 ข้อ ร่วมกับพบมีความผิดปกติของยีน *RET*
3. มีความผิดปกติอย่างน้อย 1 ใน 3 ข้อ ร่วมกับญาติสายตรงมีความผิดปกติของเนื้องอกหนึ่งในสามที่กล่าวมาแล้วและรูปแบบการถ่ายทอดในครอบครัวเป็น Autosomal dominant
4. มีความผิดปกติอย่างน้อย 2 ใน 3 ชนิดที่มาร่วมกับมีญาติสายตรงมีความผิดปกติของเนื้องอก เช่นเดียวกัน แม้ไม่พบรูปแบบการถ่ายทอดแบบ Autosomal dominant ก็จัดเป็น MEN2A

2. Multiple endocrine neoplasia type 2B (MEN2B) จัดเป็นโรคที่มีความรุนแรงที่สุดของผู้ที่มีความผิดปกติของยีน *RET* เนื่องจากการดำเนินโรคเริ่มตั้งแต่อายุน้อย มะเร็ง MTC จะเริ่มมีอาการตั้งแต่ขวบปีแรก อายุต่ำกว่า MEN2 10 ปี^(29, 30) และพบการแพร่กระจายของมะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลืองที่คอ ใน 2-3 ปีแรก^(29, 31-35) ผู้ป่วยจะเสียชีวิตเร็ว โดยเฉพาะถ้าพบมีการแพร่กระจายของมะเร็งเมื่อแรกวินิจฉัยโรค^(32, 36, 37) ความชุกของ MEN2B พบน้อยกว่า MEN2A มาก อาการแสดงของ MEN2B ประกอบด้วย MTC และเนื้องอก PHEO ที่พบเมื่ออายุมากขึ้นโดยเฉลี่ยประมาณ 20-30 ปี⁽³⁸⁾ ลักษณะเด่นที่ต่างจาก MEN2A คือ พบภาวะ PHPT ใน MEN2B น้อยมากและมีลักษณะทางกายที่จำเพาะได้แก่ ความผิดปกติทางกล้ามเนื้อและกระดูกเช่น marfanoid habitus, pes cavus, pectus excavatum, อาการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อต้นแขนต้นขา และ hyponia นอกจากนี้ยังตรวจพบมี neuromas ที่ริมฝีปาก ด้านหน้าและด้านข้างของลิ้นและเยื่อบุตา หากตรวจตาจะพบ medullated corneal-nerve fibers เนื้องอก ganglioneuromatosis ของระบบทางเดินปัสสาวะ และถ้าใส่ทำให้มีอาการท้องอืด ถ้าใส่อุดตัน^(33, 34, 39-41)

การวินิจฉัยกลุ่มอาการ MEN2B ได้แก่ ข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้⁽²⁸⁾

1. ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติทุกข้อของ MTC, marfanoid habitus, medullated corneal nerve fibers, ganglioneuromatosis ของลำไส้หรือ ช่องปาก และ/หรือร่วมกับมี germline *RET* mutation
2. ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติข้อใดข้อหนึ่งของ MTC, marfanoid habitus, medullated corneal nerve fibers, และ ganglioneuromatosis ของลำไส้หรือช่องปาก และต้องร่วมกับมี germline *RET* mutation
3. ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติข้อใดข้อหนึ่งของ MTC, marfanoid habitus, medullated corneal nerve fibers, และ ganglioneuromatosis ของลำไส้หรือช่องปาก และต้องร่วมกับมีญาติสายตรง 1st degree relative ที่มีลักษณะของ MEN2B

3. Familial medullary thyroid carcinoma (FMTC) คือผู้ที่มีความผิดปกติของยีน *RET* แต่มีอาการแสดงเพียง MTC และมีการถ่ายทอดในครอบครัวแบบยีนเด่น (autosomal dominant)⁽⁴²⁾ ลักษณะของ MTC ที่พบใน FMTC จะเริ่มเมื่ออายุมากกว่า MEN2 และการพยากรณ์โรคดีกว่ามาก ต้องระมัดระวังในการวินิจฉัย FMTC เนื่องจากมีรายงานครอบครัวกรีก และบราซิลที่พบเพียง MTC ในครอบครัวมาหลายชั่วอายุคน แต่ต่อมาพบว่าสมาชิกหนึ่งในนั้นพบมี PHEO ร่วมด้วยทำให้การวินิจฉัยเปลี่ยนไปเป็น MEN2A⁽⁴³⁻⁴⁶⁾ แสดงว่าผู้ป่วยที่มีเพียง MTC อาจจะเป็นระยะแรกของกลุ่มอาการ MEN2 โดย เฉพาะครอบครัวที่มีสมาชิกน้อยๆ⁽⁴⁴⁾

การวินิจฉัย FMTC ได้แก่ ข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้⁽²⁸⁾

1. ผู้ที่มีครอบครัวที่มีการวินิจฉัย MTC โดยที่ไม่มีลักษณะของ PHEO และ PHPT เลย ในครอบครัว ตั้งแต่ 2 generation ขึ้นไปกรณีที่ครอบครัวขนาดเล็ก
2. ผู้ที่มีครอบครัวที่มีการวินิจฉัย MTC ร่วมกับมี germ line *RET* mutation ที่พบ มีในรายงานจำเพาะต่อ FMTC

กรณีที่บุคคลในครอบครัวของ MEN2 หรือ FMTC ตรวจพบมีความผิดปกติของยีน *RET* แต่ยังไม่มีอาการและอาการแสดงของความผิดปกติของเนื้องอกชนิดต่างๆ จัดเป็นบุคคลที่เสี่ยงต่อการเกิดโรค ควรต้องได้รับการติดตามและรักษาที่เหมาะสม

ความผิดปกติของยีน *RET* ในผู้ป่วย medullary thyroid carcinoma (MTC)^(28, 47-49)

ความผิดปกติของยีน *RET* ที่ทำให้เกิด MEN2A และ FMTC พบครั้งแรกในปี ค.ศ.1993^(50, 51) และสำหรับ MEN2B พบในปี ค.ศ.1994^(52, 53) ความผิดปกตินี้ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของกรดอะมิโนทำให้ ยีน *RET* แสดงออกมากขึ้น (gain of function mutation) ยีน *RET* เป็นยีนเด่นความผิดปกติของ *RET* จึงมีการถ่ายทอดแบบ autosomal dominant ดังนั้นบุตรของพ่อหรือแม่ที่มี ความผิดปกติของยีน *RET* มีโอกาสเกิด MTC ร้อยละ 50⁽⁵⁴⁾ ยีน *RET* ประกอบด้วย 21 exons ความผิดปกติพบได้ในหลายตำแหน่ง และทำให้เกิดกลุ่มอาการต่างกันไป⁽⁴⁸⁾

- ตำแหน่งความผิดปกติของยีน *RET* ในผู้ป่วย MEN2A มักมีรายงานที่ cysteine residue ที่ exon 10 (codons 609, 611, 618, and 620) และ exon 11 (codon 634) สำหรับ ผู้ที่มีความผิดปกติที่ codon 634 อาจจะมีผื่นผิวหนังที่ผิดปกติที่เรียกว่า cutaneous lichen amyloidosis (CLA) บริเวณกลางหลังช่วงบน ความผิดปกติของ codon นี้พบถึงร้อยละ 80 ของ MEN2A พบความผิดปกติประจำยีนที่ exon 5 (codon 321), exon 8 (codons 515 and 533), exon 11 (codons 630, 634, 649, and 666), exon 13 (codons 768, 776, 777, 790, and 791), exon 14 (codon 804), exon 15 (codons 866 and 891), และ exon 16 (codon 912).

- ตำแหน่งความผิดปกติของยีน *RET* ในผู้ป่วย MEN2B มากกว่าร้อยละ 95 พบมีการเปลี่ยนแปลงของกรดอะมิโนที่ codon 918 (M918T) ของ exon 16 ขณะที่ร้อยละ 2-3 พบความผิดปกติ A883F ที่ exon15
- ตำแหน่งความผิดปกติของยีน *RET* ในผู้ป่วย FMTC จะกระจายอยู่ในหลายตำแหน่ง ได้แก่ exon 10 (codons 609, 611, 618, และ 620), exon 11 (codons 630, 631, 634, 649, และ 666), exon 13 (codon 768), exon 14 (codons 804, 819, 833, and 844), และ exon 15 (codons 866 และ 891) พบมีบางครอบครัวของ FMTC ที่พบความผิดปกติของ codon 634 exon 11 แต่จะเป็น C634Y ซึ่งต่างจาก C634R ของ MEN2A

ความสัมพันธ์ของความผิดปกติของยีน *RET* และการดำเนินโรคและการแสดงของ MTC⁵⁵⁻⁵⁸

จากการศึกษาที่มีในช่วง ค.ศ. 1996 มีรายงานกลุ่มผู้ป่วยและครอบครัวพบความสัมพันธ์ของตำแหน่งความผิดปกติและความรุนแรงของโรคและการดำเนินโรค⁽⁵⁹⁻⁶¹⁾ ต่อมาการศึกษาพบว่า ผู้ป่วย MEN2A ที่มีความผิดปกติของ *RET* และยังไม่มี MTC เมื่อทำการเฝ้าระวังโดยการติดตามวัดระดับ Ct เพื่อวินิจฉัยระยะ C Cell hyperplasia (CCH) และผ่าตัดเอาต่อมไทรอยด์ออกก่อนที่จะเกิด MTC สามารถทำให้ผู้ป่วยหายขาดจาก MTC ได้⁽⁶²⁾ และผู้ป่วยที่ทำการรักษาหลังจากคลำก้อนที่คอได้แล้วนั้นมักจะไม่มีหายขาด^(35, 62) การผ่าตัดต่อมไทรอยด์ออกจนหมดเพื่อป้องกัน MTC ในเด็กที่มีญาติสายตรงเป็น MEN2A และ FMTC ที่อายุตั้ง 4 ปีเป็นต้นไป พบว่าร้อยละ 11 ของเด็กอาจจะกลับเป็นซ้ำไม่หายขาด ซึ่งกลุ่มที่ไม่หายขาดทั้งหมดได้รับการผ่าตัดหลังจากอายุ 8 ปีไปแล้ว⁽⁶³⁾ อีกการศึกษาทำการผ่าตัดต่อมไทรอยด์และต่อมน้ำเหลืองบริเวณ central neck ให้กับเด็ก 50 คนที่มีความผิดปกติของยีน *RET* ตั้งแต่อายุ 8 ปีพบว่าไม่มีใครเกิด MTC จากการติดตามเมื่อโตขึ้น⁽⁵⁷⁾ มีรายงานการกลับเป็นซ้ำของ MTC ในเด็ก 6 คนที่มีความผิดปกติที่ตำแหน่ง codons 634, 620, 618, 620, 634, และ 618 และได้รับการผ่าตัดเมื่ออายุ 8, 10, 11, 14, 16, และ 19 ปีตามลำดับ การศึกษาเหล่านี้แสดงให้เห็นว่าการทราบตำแหน่งความผิดปกติของ *RET* ทำให้สามารถบอกเวลาที่เหมาะสมในการผ่าตัดต่อมไทรอยด์เพื่อป้องกันโรค MTC ในอนาคตได้^(8, 64, 65) แต่สำหรับผู้ป่วยที่เป็น MEN2B การทำการผ่าตัดต่อมไทรอยด์ตั้งแต่หลังคลอดไม่นานพบว่าไม่สามารถป้องกันการแพร่กระจายของมะเร็ง MTC ได้⁽³⁴⁾ ไม่นานมานี้พบว่าครอบครัว MEN2 ที่มีความผิดปกติของยีน *RET* ตำแหน่งเดียวกันอาจจะมีการแสดงออก ความรุนแรงต่างกันได้เชื่อว่าการเกิดจากการที่มี disease modifying alleles ต่างกันในแต่ละคน^(49, 66)

ด้วยเหตุนี้ กลุ่ม The International Workshop on MEN ในการจัดการประชุมครั้งที่ 78 ในปี ค.ศ. 2001 ได้หารือจัดตั้งระบบในการจำแนกกลุ่มของความผิดปกติของ *RET* ตามความรุนแรงของการดำเนินโรคของ MTC เป็นครั้งแรกโดยแบ่งเป็น 3 ระดับ วัตถุประสงค์เพื่อใช้ในการให้คำแนะนำอายุที่เหมาะสมในการผ่าตัดต่อมไทรอยด์เพื่อป้องกันโรค MTC ทำนายการดำเนินโรค อวัยวะที่อาจจะผิดปกติใน

อนาคต และใครควรจะทำ การตรวจคัดกรองสำหรับเนื้องอกต่อมหมวกไต PHEO เช่นแนะนำให้ทำการตรวจในผู้ที่มีความผิดปกติของ codon 634 เนื่องจากมักจะมี PHPT และ PHEO ร่วมด้วย^(67, 68) และต่อมาในปี ค.ศ. 2009 The American Thyroid Association (ATA) ได้จำแนกกลุ่มให้ละเอียดมากขึ้นเนื่องจากพบความผิดปกติเพิ่มขึ้น ได้แบ่งเป็น 4 ระดับได้แก่ กลุ่ม A-D(28) และล่าสุดในปี ค.ศ. 2013 The National Cancer Center Networks (NCCNs) ก็ได้แบ่งเป็น 3 ระดับ ได้แสดงตารางสรุปในตารางที่ 1 และ 2

- ระดับ D ของ ATA (ATA-D) หรือระดับ 3 ของ NCCN (NCCN-3) เป็นกลุ่มที่มีความรุนแรงมากที่สุดสำหรับ MTC ได้แก่ ความผิดปกติของ codons 883 และ 918 และสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็ง MTC ตั้งแต่อายุน้อย แพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่นเมื่อแรกวินิจฉัย และมีโอกาสเสียชีวิตจากมะเร็ง MTC สูง
- ระดับ C ของ ATA (ATA-C) เป็นกลุ่มที่มีความรุนแรงมากรองลงมาสำหรับ MTC ได้แก่ ความผิดปกติของ codon 634.
- ระดับ B ของ ATA (ATA-B) หรือระดับ 2 ของ NCCN (NCCN-2) เป็นกลุ่มที่มีความรุนแรงน้อยกว่ากลุ่ม C ของ ATA ได้แก่ ความผิดปกติของ codons 609, 611, 618, 620, และ 630.
- ระดับ A ของ ATA (ATA-A) หรือระดับ 1 ของ NCCN (NCCN-1) เป็นกลุ่มที่มีความรุนแรงน้อยที่สุด อายุผู้ป่วยที่ตรวจพบ MTC ใกล้เคียงกับ ATA-B แต่พบว่าระดับ Ct น้อยกว่า tumor staging น้อยกว่า และมีโอกาสหายขาดจากการผ่าตัดมากกว่า⁽⁶³⁾ ได้แก่ ความผิดปกติของ codons 768, 790, 791, 804, และ 891.

ตารางที่ 1 แสดงการจำแนกความรุนแรงของการดำเนินโรคตามองค์กรต่างๆที่มีรายงานในต่างประเทศ⁽⁴⁹⁾

Consensus document: 7 th International Workshop on Multiple Endocrine Neoplasias ⁽⁸⁾ (7 th WMEN)	American Thyroid Association (ATA) ⁽²⁸⁾	National Cancer Centers Network (NCCN) ⁽⁶⁹⁾
3 (ระดับความรุนแรงมากที่สุด)	D (ระดับความรุนแรงมากที่สุด)	3 (ระดับความรุนแรงมากที่สุด)
	C (ระดับความรุนแรงรองลงมา)	
2 (ระดับความรุนแรงรองลงมา)	B (ระดับความรุนแรงน้อย)	2 (ระดับความรุนแรงรองลงมา)
1 (ระดับความรุนแรงน้อยที่สุด)	A (ระดับความรุนแรงน้อยที่สุด)	1 (ระดับความรุนแรงน้อยที่สุด)

ตารางที่ 2 แสดงลักษณะความผิดปกติของ *RET* ลักษณะทางคลินิก ความรุนแรงของโรค^(28, 49)

Exon	FMTC	MEN2A	MEN2B	ระดับความรุนแรงตาม 7 th WMEN	ระดับความรุนแรงตาม ATA	ระดับความรุนแรงตาม NCCN
5	G321R	G321R V292M	-	1	A A	
8	G533C C515S C531R E511K A510X	G533C C515S	-		A A A A A	
10	R600Q K603E Y606C C611F/G C620G/W	R600Q K603E C509F/G/R/S/Y C611R/S/W/Y C618F/G/R/S/Y C620F/S/R/Y	-	1 2 2 2 2	A A A B B B B B	
11	C630F/S D631Y E632K S649L K666M	C630R/Y C634F/G/R/S/W/Y S649L K666E	-	2	B B B C A A	
13	E768D R770Q N777S V778I Q781R L790F Y791N	E768D N777S L790F Y791F	-	1	A	
14	V804M E819K R833C R844Q M848T S904F	V804L/M	V804M+E805K V804M+Y806C V804M+S904C	1 1	A D D D A A A A A	
15	R866W L881V A883T	R866W S891A	A883F	1 1 3 1	A A A D A	
16	R888W R912P		M918T	1 1 3	A A A D	

วิธีและตำแหน่งของการตรวจยีน *RET*

จากการตรวจสอบห้องปฏิบัติการทางโมเลกุลส่วนมากใช้วิธีที่เรียกว่า Direct sequencing เพื่อตรวจสอบยีน *RET* สำหรับโรค MEN2A, MEN2B, และ FMTC⁽⁷⁰⁾. โดยจะตรวจสอบความผิดปกติใน 5 ตำแหน่งที่พบมากที่สุดของ exons 10 และ 11 ได้แก่ codon 634, 609, 611, 618, และ 620⁽⁵⁹⁾ ห้องปฏิบัติการจะเพิ่มการตรวจสอบ exons 13, 14, 15, และ 16 มีส่วนน้อยที่ทดสอบ exon 8 ด้วย กรณีไม่พบความผิดปกติข้างต้น และจะตรวจสอบทุก exons ของยีน *RET* เมื่อตรวจ exons เพิ่มเติมแล้วไม่พบความผิดปกติ⁽⁷⁰⁻⁷²⁾ บางกรณีแม้จะพบความผิดปกติ จากการ sequence แต่ความรุนแรงความผิดปกติที่พบ ไม่ไปด้วยกันกับความรุนแรงของโรค MTC ของผู้ป่วย อาจจะต้องตรวจความผิดปกติที่อื่นเพิ่มเติม ดังมี รายงานความผิดปกติ 2 ตำแหน่งพร้อมกันในบุคคลเดียวเรียกว่า double mutation สัมพันธ์กับ MEN2B⁽⁷³⁻⁷⁵⁾

การตรวจหาความผิดปกติของยีน *RET* ในผู้ป่วย MTC พบว่ามีประโยชน์ 2 ข้อ ได้แก่ 1) ใช้ในการจำแนกโรค MTC ว่าเป็น sporadic หรือ familial 2) เพื่อจำแนกความรุนแรงของการดำเนินโรค ผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงตั้งแต่เริ่มได้รับการวินิจฉัยจะมีพยากรณ์โรคที่แย่กว่า ดังนั้นการตรวจพบความผิดปกติที่มักจะมีการดำเนินโรครุนแรงเสียแต่เนิ่นๆ จะนำไปสู่การรักษาที่ทันท่วงทีและเปลี่ยนการดำเนินโรคได้^(30, 76) ที่ดีที่สุดควรตรวจยีน *RET* ในผู้ป่วย MTC ทุกคน และคนในครอบครัวที่มีอาการอย่างใดอย่างหนึ่งของกลุ่มอาการที่สงสัย MEN2 ก่อนตรวจต้องให้คำแนะนำ ทำความเข้าใจข้อดีข้อเสียของการทราบถึงตำแหน่งยีนที่ผิดปกติ เพื่อไม่ให้เกิดความผิดพลาดควรทำการตรวจความผิดปกติของยีน *RET* จำนวน 2 ครั้ง เพื่อยืนยันผลและเมื่อตรวจพบความผิดปกติของ *RET* แล้วจากนั้นควรตรวจหาความผิดปกติของยีน *RET* ที่ตำแหน่งเดียวกันแก่บุคคลในครอบครัวที่เป็นญาติสายตรง^(30, 76) เนื่องจากการถ่ายทอดแบบยีนเด่นทำให้ญาติสายตรงของผู้ป่วย มีโอกาสได้รับยีนที่มีความผิดปกติและเกิด MTC ถึงร้อยละ 50 ขณะที่ญาติคนอื่น ๆ มีโอกาสมียีน *RET* ที่ผิดปกติตามระดับความสัมพันธ์กับผู้ป่วย ทั้งนี้การแจ้งแก่ญาติและขอตรวจสอบเพิ่มเติมในญาติต้องได้รับความยินยอมจากผู้ป่วยหลัก (index case) ที่เป็น MTC ก่อน

จากสถิติความผิดปกติของยีน *RET* พบร้อยละ 95 ในผู้ป่วย MEN2 ร้อยละ 88 ในผู้ป่วย FMTC และพบความผิดปกติของ *RET* ร้อยละ 1-7 ในผู้ป่วยที่ไม่มีประวัติครอบครัวของโรคมาก่อน (sporadic case)^(59, 77-80) เราจะทราบได้อย่างไรว่าผู้ที่ตรวจไม่พบ ความผิดปกติของยีน *RET* เป็นผู้ป่วย sporadic case ลักษณะอย่างหนึ่งที่พอจะช่วยจำแนกได้คือผู้ป่วย MTC sporadic case จะเป็นมะเร็งที่มีตำแหน่งเดียวในต่อมไทรอยด์ ไม่พบลักษณะ CCH และเกิด MTC เมื่ออายุมากแล้ว⁽⁸¹⁻⁸⁵⁾ เนื่องจากโอกาสพบความผิดปกติของ *RET* สูงถึง ร้อยละ 95 ดังนั้นผู้ป่วยที่มีอาการแสดงเพียง MTC และตรวจไม่พบความผิดปกติของยีน *RET* มีโอกาสไม่ถึงร้อยละ 1 ที่จะ เป็น MEN2 หรือ FMTC8 ดังนั้นไม่จำเป็นต้องตรวจเพิ่มเติม ในทางตรงกันข้ามกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการทางคลินิกเข้าได้กับภาวะ MEN 2A , 2B, หรือ FMTC และตรวจไม่พบความผิดปกติของยีน *RET* ญาติสายตรงยังมีโอกาสสูงถึงร้อยละ 50 ที่จะเกิดอาการเช่นผู้ป่วย

การคัดกรองความผิดปกติของอวัยวะต่างากรณีที่พบความผิดปกติของยีน *RET*

เมื่อตรวจพบความผิดปกติของยีน *RET* แพทย์มีหน้าที่ต้องหาว่าญาติผู้ป่วยรายนี้จะมี MTC, PHEO หรือ PHPT หรือไม่

การตรวจคัดกรอง MTC ด้วยการวัดระดับ calcitonin (Ct)⁽⁸⁶⁻⁸⁸⁾

ในอดีตแนะนำให้ใช้การตรวจด้วย Ct ใช้ในการวินิจฉัย MTC⁽⁸⁹⁾ แต่ปัจจุบันใช้การวัด Ct ในการวินิจฉัยลดลงเนื่องจากการตรวจหาตำแหน่งความผิดปกติของยีน *RET* จะบอกถึงการพยากรณ์โรคดีกว่า และนำไปสู่การผ่าตัดเพื่อป้องกันโรคได้ ดังจากรายงานที่มีในผู้ป่วย MEN2A ที่ได้รับการผ่าตัดไทรอยด์เพื่อป้องกันก่อน 5 ขวบแรก พบว่าเมื่อติดตามจนโตโอกาสเกิดการแพร่กระจายของ MTC ต่ำมาก⁽⁶⁷⁾ สำหรับร้อยละ 50 ของผู้ป่วย MEN2B ที่ได้รับการผ่าตัดก่อน 1 ขวบมักจะพบว่ายังมี MTC หลงเหลืออยู่^(30, 36, 37, 41, 90, 91) ขณะที่ Unruh และคณะ⁽³⁴⁾ ได้รายงานการผ่าตัดต่อมไทรอยด์ทารก MEN2B ตั้งแต่อายุ 9 สัปดาห์ โดยที่ก่อนผ่าตัดค่า Ct สูงถึง 1150.9 pg/mL ผู้ป่วยได้รับการทำ total thyroidectomy และผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองที่บริเวณ central nodes ผลพยาธิวิทยาพบ CCH และมะเร็ง MTC microcarcinoma ค่า Ct ลดลงมาเป็น 14.1 และ 18.7 pg/mL ที่ 2 และ 9 เดือนหลังผ่าตัด ต่อมาผู้ป่วยรายนี้ได้รับการทำ central neck dissection เอาต่อมน้ำเหลืองออก 39 ต่อมาไม่พบมีการแพร่กระจายอีกเลย แสดงให้เห็นว่า ดังนั้นผู้ที่มีความผิดปกติของยีน *RET* เมื่อได้รับการผ่าตัดตั้งแต่ 5 ปีแรกกรณีที่ เป็น MEN2A หรือ FMTC หรือผ่าตัดก่อน 6 เดือนแรกกรณีที่ เป็น MEN2B ไม่จำเป็นต้องวัดระดับ Ct หรืออัลตราซาวด์ไทรอยด์

อย่างไรก็ดีเรายังแนะนำให้วัด Ct ก่อนการผ่าตัดเพื่อติดตามต่อหลังผ่าตัด กรณีที่ทำการผ่าตัดหลังจากเกณฑ์ที่กำหนดแนะนำให้ควรตรวจ ระดับ Ct และอัลตราซาวด์ไทรอยด์เพื่อมองหาการแพร่กระจายของมะเร็งไปยังอวัยวะอื่นใน ผู้ที่เป็น MEN2A ที่อยู่ใน NCCN-1 หรือ ATA-A ตลอดจนเรายังใช้ระดับ Ct ในการติดตามหลังการรักษาและพยากรณ์การกลับเป็นซ้ำ ความแม่นยำและความถูกต้องของการวัดระดับ calcitonin (Ct) จึงมีความสำคัญ ปัจจุบันแนะนำให้ใช้วิธีการวัด Ct ด้วยวิธี two-site, two-step chemiluminescent immunometric assays (ICMAs) ซึ่งมีความจำเพาะสูงสามารถตรวจหา monomeric Ct ได้ดี

ระดับของ Ct ในกรณีที่ยังมีต่อมไทรอยด์อยู่จะเปลี่ยนแปลงตามเพศ พบว่าเพศชายมีระดับ Ct สูงกว่าเพศหญิง^(86, 88, 92) ระดับ Ct ในเพศชายมักไม่เกิน 10 pg/ml หรือ 5 pg/ml ในเพศหญิง เนื่องจากเพศชายจะมี c cell hyperplasia มากกว่า⁽⁹³⁾ สำหรับอายุมีผลต่อการวัดระดับ Ct เช่นกันพบว่าทารกแรกเกิด 1 สัปดาห์แรก ทารกคลอดก่อนกำหนด และ ทารกที่มีน้ำหนักตัวน้อยจะมีค่า Ct สูงจากนั้นระดับ Ct จะค่อยลดลง⁽⁸⁸⁾ จากการศึกษาโดยใช้ the Advantage system (Nichols Institute Diagnostics) Basuyau และคณะ⁽⁸⁸⁾ ได้แนะนำการใช้ค่าอ้างอิงของระดับ Ct ที่ปกติในเด็กดังนี้ เด็กอายุน้อยกว่า 6 เดือนควรมีค่า Ct <40 pg/ml เด็กที่อายุ 6 เดือน – 3 ปีค่า Ct ลดลงเป็น <15 pg/ml และ เด็กที่อายุมากกว่า 3 ปีแนะนำให้ใช้ค่าอ้างอิงตามผู้ใหญ่

อย่างไรก็ดีความผิดพลาดของการตรวจค่า Ct เกิดขึ้นได้ เช่นความผิดพลาดที่เกิดจากการปนเปื้อนการวัดโปรตีนอื่นๆ แทน เช่น วัดสับสนกับโปรตีน procalcitonin ในภาวะต่างๆ ได้แก่ hyperparathyroidism⁽⁹⁴⁾ ในคนตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร^(95, 96) การอักเสบ การติดเชื้อ⁽⁹⁷⁻⁹⁹⁾ ภาวะดีซ่าน ภาวะเม็ดเลือดแดงแตก หรือภาวะไขมันในเลือดสูง วิธีนี้เกิดน้อยเมื่อวัดด้วยวิธี ICMA's แต่พบบ่อยๆ ในวิธีการวัดแบบเดิมๆ การตรวจพบระดับ Ct บางครั้งต่ำกว่าความเป็นจริงได้บางกรณี ได้แก่ กรณี “hook effect” เกิดได้เมื่อระดับ Ct ในเลือดผู้ป่วยสูงมาก⁽¹⁰⁰⁾ ทำให้ Ct ไปขัดขวางกันเองในการวัด ซึ่งความผิดพลาดนี้พบในวิธีการวัดด้วย two-site monoclonal, two-step assays ให้ระมัดระวังในกรณีที่พบว่าเนื้องอกมีขนาดใหญ่ แพร่กระจายหลายที่แต่ระดับ Ct มีปริมาณน้อย ให้พิสูจน์ด้วยการเจาะจาะระดับ Ct ในน้ำเลือดที่จะวัดและทำการวัดใหม่ถ้ามี Hook effect ระดับ Ct จะมากขึ้น นอกจากนี้ระดับของ Ct ยังเปลี่ยนแปลงตามชุดทดสอบที่ใช้ การเปลี่ยนผลิตภัณฑ์ชุดทดสอบ ค่าจะเปลี่ยนไปด้วย ดังนั้น แนะนำให้ใช้ชุดทดสอบจากบริษัทเดียวกัน ไม่แนะนำให้เปลี่ยนบริษัทไปมา และถ้าจะเปลี่ยนควรแจ้งให้แพทย์ทราบมีภาวะที่พบ Ct สูงขึ้นเล็กน้อยที่ไม่ใช่เกิดจากโรคของต่อมพาราไทรอยด์ได้บ้าง โดยมากค่ามักไม่เกิน 2-3 เท่าของปกติ ทั้งค่าจากการวัด Ct พื้นฐานที่ไม่ได้กระตุ้นหรือหลังการกระตุ้นด้วย pentagastrin, calcium เช่น

1. ระยะแรกของ MTC ที่เรียกว่า c cell hyperplasia (CCH) (101)
2. โรคอื่นๆที่ไม่เกี่ยวข้องเช่น Autoimmune thyroiditis^(102, 103), ไตวาย^(101, 104, 105) โรคมastocytosis⁽¹⁰⁶⁾ และภาวะ hypergastrinemia⁽¹⁰⁷⁾
3. ภาวะ Heterophilic antibodies (human antibodies that bind animal antibodies) have been described to cause falsely elevated (and rarely falsely lower) Ct levels⁽¹⁰⁸⁻¹¹⁰⁾
4. ภาวะ Nonthyroidal neuroendocrine tumors เช่น pancreatic tumors^(111, 112) Insulinoma⁽¹¹³⁾, glucagonoma⁽¹¹⁴⁾, VIPoma⁽¹¹⁵⁻¹¹⁷⁾, carcinoid⁽¹¹⁸⁾, prostate⁽¹¹⁹⁾, small cell lung cancer⁽¹²⁰⁾, and large cell lung cancer with neuroendocrine differentiation⁽¹²¹⁾ เนื้องอกเหล่านี้สามารถหลั่ง Ct ได้ในปริมาณไม่มาก มีหลักที่จะช่วยในการแยกจาก MTC คือ ระดับ Ct ที่มาจากเนื้องอกเหล่านี้ไม่สามารถถูกกระตุ้นด้วย pentagastrin หรือ Ct

การกระตุ้น Ct ด้วย Pentagastrin เป็นวิธีที่เชื่อว่าไวกว่าการวัดระดับ Ct พื้นฐานโดยไม่กระตุ้น ใช้กรณีที่ค่า Ct ไม่สูงมากแต่ยังสงสัยว่ามี MTC⁽⁸⁹⁾ และใช้แยกภาวะที่มีค่า Ct ที่สูงจากเนื้องอกอื่นๆ ในปี 1987 Gharib และคณะ⁽¹²²⁾ ได้รายงานการใช้ Calcium ทางหลอดเลือดเพื่อกระตุ้น Ct พบว่ามีประสิทธิภาพดีเช่นกัน เมื่อเร็วนี้ Colombo และคณะในปี คศ 2012⁽¹²³⁾ ได้พิสูจน์ให้เห็นว่าการกระตุ้นด้วย Calcium ขนาด 25 mg/kg ของ calcium gluconate 10% เข้าทางหลอดเลือดดำด้วยความเร็ว 10 ml ต่อ min ให้ประสิทธิภาพ ความแม่นยำในการวินิจฉัย MTC, CCH ไม่ต่างจาก Pentagastrin ปัจจุบันไม่มี pentagastrin ในหลายประเทศรวมถึงประเทศไทย ดังนั้นเราสามารถให้ Calcium กระตุ้นแทนได้ ในการศึกษาดังกล่าวยังพบว่าค่าอ้างอิงหลังการกระตุ้นด้วย Calcium สูงมากกว่าในเพศชาย ปัญหาในปัจจุบันคือ

ค่าที่ใช้ในการแยกคนปกติออกจากผู้ป่วย MTC, CCH ยังเป็นที่ถกเถียงกัน Lebouilleux และคณะ⁽¹²⁴⁾ รายงานค่า 95 เปอร์เซ็นไทล์ ของ Ct ทั้ง 2 เพศไม่เกิน 7 pg/ml และค่า Ct หลังการกระตุ้นไม่เกิน 100 pg/ml Doyle และคณะ⁽¹²⁵⁾ ได้ทดสอบการกระตุ้น Ct ด้วย Pentagastrin และ Calcium ในอาสาสมัครปกติพบว่าค่า Ct หลังการกระตุ้นจะสูงในเพศชายมากกว่าหญิง อาจจะสูงเกิน 100 pg/ml ในเพศชายปกติ

การตรวจและคัดกรองหา Pheochromocytoma (PHEO) และ Primary hyperparathyroidism (PHPT) ของ MEN2

เด็กที่มีความผิดปกติของยีน *RET* พบ PHEO น้อย⁽¹²⁶⁻¹²⁸⁾ โดยมาก PHEO มักเกิดที่ตำแหน่งต่อมหมวกไต เป็นเนื้องอกที่ไม่ใช่มะเร็ง⁽³⁸⁾ มีรายงาน PHEO ในเด็กที่มีความผิดปกติของ codon 918 และ 634 เมื่ออายุ 12 ปี^(32, 38) อายุ 8 และ 10 ปี ในเด็กที่มีความผิดปกติของ codon 634 และ อายุ 28 ปี สำหรับผู้ที่มีความผิดปกติของ *RET* ในกลุ่ม ATA ระดับ A ขณะที่ร้อยละ 5 ของ MEN2A เกิด PHEO เมื่ออายุ 30-40 ปี⁽³⁸⁾ ดังนั้นจึงแนะนำให้ตรวจคัดกรองหา PHEO ด้วยการตรวจทางชีวเคมีเพื่อหา metanephrine และ normetanephrine⁽¹²⁹⁾ แทนการตรวจด้วยเอกซเรย์ในช่องท้อง⁽⁸⁾ โดยเริ่มเมื่ออายุ 10 ปี สำหรับ codon 630, 634 และ 918 ขณะที่เริ่มตรวจเมื่ออายุ 20 ปีในผู้ป่วยอื่นๆ

เด็กที่มีความผิดปกติของยีน *RET* พบ PHPT น้อย⁽¹³⁰⁻¹³³⁾ จากการศึกษา 2 การศึกษาในอายุเฉลี่ยของผู้ป่วย MEN2A ที่จะเริ่มมี PHPT คืออายุ 38 ปี^(132, 133) ขณะที่ Skinner และคณะรายงานการเกิด PHPT⁽¹⁹⁾ เมื่ออายุ 13 และ 18 ปีในผู้ป่วยเด็กที่มีกลุ่มอาการ MEN2A จำนวน 38 คน

การดูแลรักษาและป้องกันในผู้ที่ตรวจพบความผิดปกติของยีน *RET* แต่ยังไม่มีอาการ

จากคำแนะนำแนวทางการคัดกรองความเสี่ยงของการเกิดมะเร็ง MTC ในปี 2001 ได้แนะนำให้ใช้การวัดระดับ Ct ในการประเมินความเสี่ยงต่อการเกิด MTC ในญาติสายตรง ต่อมาพบว่าการประเมินความเสี่ยงด้วยการตรวจความผิดปกติของยีน *RET* จะให้ผล false positive และ false negative น้อยกว่า⁽¹³⁴⁾ ดังนั้นกลุ่ม 7th MEN workshop จึงแนะนำให้ประเมินความเสี่ยงของการเกิดมะเร็ง MTC ตามผลการตรวจความผิดปกติของยีน *RET*⁽¹³⁵⁾ โดยผู้ที่มีความเสี่ยง ATA ระดับ B ถึง D จากการตรวจยีน *RET* มักจะมีการแสดงออกของ MTC เกือบร้อยละ 100 ตั้งแต่อายุยังน้อย (nearly complete penetrance) และในผู้ป่วยกลุ่มนี้เมื่อตรวจพบการแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่นๆ แล้วมักจะไม่สามารถหายจากโรคและโอกาสการเสียชีวิตจากมะเร็ง MTC ค่อนข้างสูง⁽⁵⁷⁾ และต่อมา มีรายงานการศึกษาชัดเจนว่าการผ่าตัดเอาต่อมไทรอยด์ออกทั้งหมด ตั้งแต่อายุยังน้อยก่อนจะเกิดมะเร็ง MTC (Prophylactic total thyroidectomy) สามารถป้องกันการเกิดมะเร็งได้⁽⁵⁷⁾

การพิจารณาว่าอายุที่เหมาะสมกับการผ่าตัด Prophylactic total thyroidectomy พิจารณาจากอายุน้อยที่สุดที่มีการแสดงออกของมะเร็ง MTC หรือตรวจพบค่า Ct ที่สูง ที่พบการแพร่กระจายของมะเร็ง MTC ไปยังอวัยวะอื่นๆ หรือการพบก้อนที่คอจากการตรวจอัลตราซาวด์ต่อมไทรอยด์^(8, 62, 67, 136) ข้อดีของการผ่าตัดเร็วคือ ทำให้การพยากรณ์โรคดีขึ้น ทำให้แพทย์สามารถรักษาได้ก่อนที่มะเร็งจะแพร่กระจาย ลดการเสียชีวิตจากมะเร็ง ขณะที่ข้อดีของการเลื่อนการผ่าตัดออกไปให้เมื่ออายุมากขึ้นได้แก่ การผ่าตัดทำได้ง่ายกว่า ลดโอกาสเกิด hypothyroidism เมื่ออายุน้อย ทำให้มีข้อเสียต่อสมอมน้อยกว่า อย่างไรก็ตามการพิจารณาผ่าตัดไทรอยด์ไม่ควรเกิน 3-5 ปี และต้องผ่าตัดโดยศัลยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ⁽¹³⁷⁾

สำหรับกลุ่มที่มีความผิดปกติของยีน *RET* ระดับความรุนแรง ATA ระดับ A หรือ NCCN ระดับ 1 เป็นกลุ่มที่มักเกิด MTC เมื่ออายุมาก และลุกลามช้า พบการเสียชีวิตจาก MTC น้อย ตลอดจนการแสดงออกน้อย (low rate of penetrance)^(138, 139) ซึ่งมักแนะนำให้ผ่าตัดหลัง 5 ปีไปแล้ว อย่างไรก็ตามเนื่องจากมีรายงานพบความหลากหลายของการพยากรณ์โรคในผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่ม A นี้ แม้ในผู้ป่วยบางคนที่มีความผิดปกติของ *RET* เดียวกัน แต่ความรุนแรงของ MTC ต่างกัน ดังนั้นจึงแนะนำให้มีการวัดระดับ Ct และทำอัลตราซาวด์ไทรอยด์ติดตามเป็นระยะๆ^(67, 140) กรณีที่ผ่าตัดหลัง 5 ปี ตารางที่ 3 แสดงคำแนะนำเวลาที่ควรตรวจคัดกรองและการผ่าตัดต่อมไทรอยด์เพื่อป้องกันมะเร็ง MTC ในผู้ที่มีความเสี่ยงตามระดับความรุนแรงของยีน *RET*^(57, 62, 63)

ตารางที่ 3 แสดงระดับความรุนแรงของ MTC ตาม the American Thyroid Association Risk Level และ National Cancer Center Networks และคำแนะนำการผ่าตัดต่อมไทรอยด์เพื่อป้องกันโรค MTC (ATA, NCCN)^(28, 57, 62, 63, 69)

ATA risk level	NCCN risk levels	อายุที่ต้องตรวจ ยีน <i>RET</i>	อายุที่ต้องทำ อัลตราซาวด์คอ เป็นครั้งแรก	อายุที่ต้องวัดระดับ Ct เป็นครั้งแรก	อายุที่ต้องทำการผ่าตัดต่อมไทรอยด์เพื่อป้องกัน
D	3	ภายในขวบปีแรก หรือเร็วที่สุดเท่าที่จะทำได้	ภายในขวบปีแรก หรือเร็วที่สุดเท่าที่จะทำได้	ภายใน 6 เดือนแรก หรือเร็วที่สุดเท่าที่จะทำได้กรณีที่ยังไม่ได้รับการผ่าตัด	ภายในขวบปีแรก หรือเร็วที่สุดเท่าที่จะทำได้
C	2	ภายในไม่เกิน 5 ปีแรก	หลัง 3 - 5 ปีไปแล้ว	หลัง 3 - 5 ปีไปแล้ว	ก่อนอายุ 5 ปี
B		ภายในไม่เกิน 5 ปีแรก	หลัง 3 - 5 ปีไปแล้ว	หลัง 3 - 5 ปีไปแล้ว	ก่อนอายุ 5 ปี แต่อาจจะพิจารณาผ่าตัดหลังอายุ 5 ปีไปแล้วในบางราย โดยพิจารณาจากการติดตามตรวจ US ไทรอยด์ และวัดระดับ Ct เป็นระยะๆ เพื่อเฝ้าระวัง* ทั้งนี้ประวัติ MTC ในครอบครัวต้องไม่รุนแรงและคนในครอบครัวยินยอมที่จะผ่าตัดซ้ำ
A	1	ภายในไม่เกิน 5 ปีแรก	หลัง 3 - 5 ปีไปแล้ว	หลัง 3 - 5 ปีไปแล้ว	ให้ผ่าตัดหลังอายุ 5 ปีไปแล้ว โดยพิจารณาจากการติดตามตรวจ US ไทรอยด์ วัดระดับ Ct เป็นระยะๆ เพื่อเฝ้าระวัง* ทั้งนี้ประวัติ MTC ในครอบครัวต้องไม่รุนแรงและคนในครอบครัวยินยอมที่จะผ่าตัดซ้ำ

* แนะนำให้ติดตามต่อไธร์รอนีน ไม่พบก้อนที่ต่อมไทรอยด์ และต่อมน้ำเหลืองโต และระดับ Ct จากการวัดก่อนการกระตุ้น และหลังกระตุ้นอยู่ในระดับปกติ

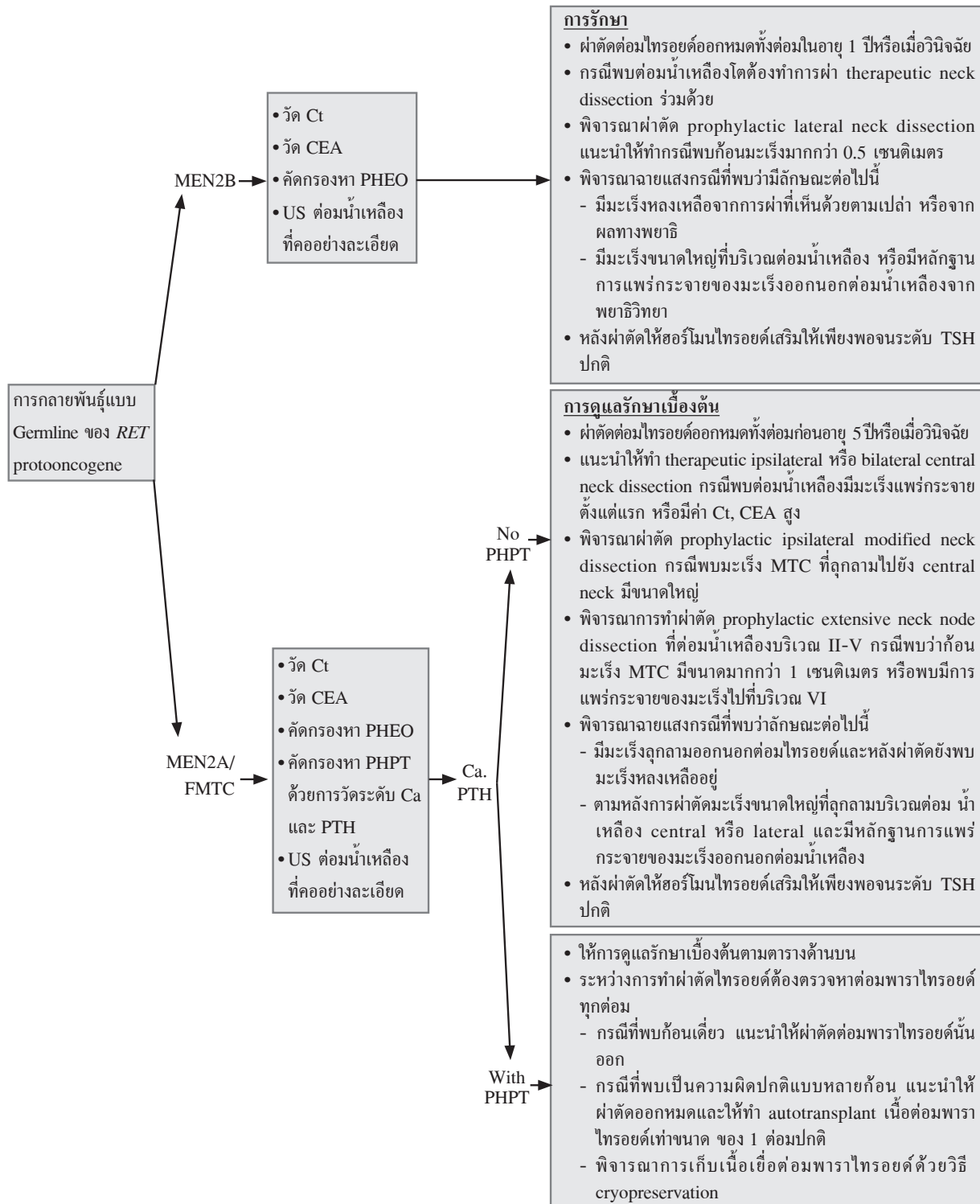
วิธีการป้องกันมะเร็ง MTC และการเตรียมผ่าตัดสำหรับผู้ที่มีความผิดปกติของยีน RET

แผนภูมิที่ 1 แสดงถึงแนวทางการตรวจค้นและวางแผนรักษาผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของยีน RET สำหรับผู้ที่มีความผิดปกติของ RET ที่สัมพันธ์กับ MEN2B นั้นเนื่องจากพบมะเร็ง MTC เกิดเร็ว มีการแพร่กระจายเร็ว การพยากรณ์โรคไม่ดี จึงแนะนำให้รีบตรวจหาความผิดปกติของยีน RET ตั้งแต่อายุ 1 ปีในญาติของผู้ป่วย MEN2B และแนะนำให้ทำการผ่าตัด total thyroidectomy ตั้งแต่ปีแรก ทั้งนี้ก่อนผ่าตัดแพทย์หลายท่านแนะนำให้ตรวจระดับ Ct ก่อนผ่าตัดเพื่อประเมินการแพร่กระจายของมะเร็ง⁽¹⁴¹⁾ ในหลายการศึกษาที่ตรวจค่า Ct ก่อนผ่าตัดในผู้ป่วย MEN2B ที่อายุมากกว่า 1 ปีพบว่าส่วนมากมีระดับ Ct ที่สูงตั้งแต่ก่อนผ่าตัด^(29, 31, 32, 37, 142) ซึ่งบ่งบอกถึงการมีการลุกลามของมะเร็งนอกต่อมไทรอยด์ดังนั้นแพทย์หลายท่านแนะนำให้ทำการผ่าตัด prophylactic central neck dissection ในผู้ป่วยเด็ก MEN 2B ในการผ่าตัดครั้งแรก^(3, 29, 37) อย่างไรก็ตามการผ่าตัดดังกล่าวในเด็กอายุน้อย มีความเสี่ยงสูง มีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนเช่น hypoparathyroidism การบาดเจ็บต่อ recurrent laryngeal nerve ได้ง่าย จึงต้องส่งปรึกษาศัลแพทย์ที่มีความชำนาญในการผ่าตัดต่อมไทรอยด์และต่อมน้ำเหลืองในทารกก่อนอายุ 1 ปี กรณีที่วินิจฉัย MEN2B ในเด็กที่อายุมากกว่า 1 ปีขึ้นไปแล้วนั้น โดยมากมักพบค่า Ct สูง มีขนาดก้อนมะเร็งมากกว่า 5 มิลลิเมตร หรือพบการแพร่กระจายมายังต่อมน้ำเหลือง^(29, 32, 37, 142, 143) จากรายงานผู้ป่วย MEN2B 2 รายงาน รายงานแรกเป็นผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัย MEN2B เมื่ออายุเฉลี่ย 13-14 ปี^(41, 144) 2 ใน 5 ของเด็กที่ได้รับการผ่าตัดก่อนอายุ 5 ปี และ 1 ใน 20 ของเด็กที่ได้รับการผ่าตัดหลังอายุ 5 ปี สามารถหายขาดจากโรค จากการติดตามค่า Ct⁽⁴¹⁾ รายงานที่สองเป็นผู้ป่วย MEN2B 18 รายของ Lebouilleux และคณะพบว่าอายุของเด็กเมื่อวินิจฉัย MEN2B ที่มากที่สุดที่ยังไม่พบการแพร่กระจายของมะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลืองคือ 3.4 ปี⁽²⁹⁾ และพบว่าผู้ที่ได้รับการผ่าตัดเมื่ออายุ 10 ปีจะมีการแพร่กระจายของมะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลืองถึง ร้อยละ 50 พบการกลับเป็นซ้ำหลังผ่าตัดอีก ร้อยละ 25 มีเพียง 1 ใน 4 เท่านั้นที่หายขาดจากโรค^(29, 31, 32)

สำหรับผู้ที่มีความผิดปกติของ RET ที่สัมพันธ์กับ MEN2A ผู้ป่วยกลุ่มนี้หากได้รับการผ่าตัดต่อมไทรอยด์ตั้งแต่ใน 3-5 ปีแรกจะเป็นกลุ่มที่เสี่ยงต่อการกลับเป็นซ้ำ หรือแพร่กระจายของมะเร็ง MTC น้อยมาก ดังนั้นจึงไม่แนะนำให้ตรวจระดับ Ct, Calcium หรืออัลตราซาวด์ต่อมไทรอยด์ก่อนผ่าตัด อย่างไรก็ตามสถาบันยังนิยมประเมินก่อนการผ่าตัด และพบว่าค่า Ct ก่อนผ่าตัดที่มากกว่า 40 pg/ml มักสัมพันธ์กับการมีการแพร่กระจายของมะเร็ง^(63, 141, 145) และหากพบว่าระดับ Ct น้อยกว่า 40 pg/mL การทำผ่าตัดเพียง prophylactic total thyroidectomy ก็เพียงพอ โดยการผ่าตัดต่อมไทรอยด์ออกจนหมดรวมถึง the tubercle of Zuckerkandl ไทรอยด์ส่วน pyramidal lobe และเนื้อไทรอยด์ที่ superior pole แต่ถ้าว ค่า Ct ก่อนผ่าตัดที่มากกว่า 40 pg/ml หรืออัลตราซาวด์ไทรอยด์พบก้อนมากกว่า 5 มิลลิเมตร มีโอกาสที่จะพบการแพร่กระจายของมะเร็งมาที่ต่อมน้ำเหลืองที่คอสูง¹⁴¹ ควรต้องทำการตรวจประเมินเพิ่มเติมก่อนการวางแผนผ่าตัด

กรณีที่วินิจฉัย MEN2A และ FMTC ในเด็กที่อายุมากกว่า 5 ปีขึ้นไป มีโอกาสสูงที่จะพบการแพร่กระจายของมะเร็งนอกต่อมไทรอยด์ ผู้ป่วยเหล่านี้ควรได้รับการตรวจร่างกาย อัลตราซาวด์ที่ต่อมไทรอยด์ วัดระดับ Ct ทำการตรวจและประเมินต่อมน้ำเหลืองที่คอส่วน central neck, lateral neck และ mediastinum Machens และคณะรายงานจากผู้ป่วย MEN2 ที่รวบรวมได้พบว่า⁽¹⁴¹⁾ มะเร็ง MTC จะแพร่กระจายออกจากต่อมไทรอยด์เมื่อระดับ Ct มากกว่า 40 pg/ml หรือขนาดมะเร็งที่ต่อมไทรอยด์มากกว่า 5 มิลลิเมตร หากไม่พบความเสี่ยงของการแพร่กระจายของมะเร็ง MTC แนะนำให้ทำการผ่าตัดเพียง prophylactic total thyroidectomy โดยไม่พบหลักฐานที่ช่วยสนับสนุนประโยชน์ของการผ่าตัดต่อมน้ำเหลือง^(63, 141, 146) ขณะที่ร้อยละ 6 ของผู้ป่วยที่ได้รับการทำการผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองเกิด hypoparathyroidism⁽⁵⁷⁾

แผนภูมิที่ 1 แสดงการดูแลผู้ป่วยที่ตรวจพบมีความผิดปกติของยีน RET



การรักษาภาวะ Hyperparathyroidism (PHPT) สำหรับผู้ป่วย MEN 2A

มี 3 ทางเลือกสำหรับการผ่าตัดต่อม parathyroid กรณีที่พบว่าผู้ป่วยมี PHPT และยังไม่ได้รับการผ่าตัดต่อมไทรอยด์ ได้แก่ การผ่าตัดเฉพาะต่อมที่พบว่าโตผิดปกติ และการผ่าตัด subtotal parathyroidectomy ได้แก่ผ่าตัดออก 3.5 ต่อม ที่เหลือ 0.5 ต่อมให้ปลูกถ่ายที่ต้นแขน⁽¹⁴⁷⁻¹⁴⁹⁾ การปลูกถ่ายต่อมพาราไทรอยด์ที่ต้นแขน จะทำให้การค้นหาต่อมพาราไทรอยด์ง่ายขึ้น กรณีที่ภาวะ PHPT กลับเป็นซ้ำเนื่องจากอาจจะต้องผ่าตัดที่คอซ้ำกรณีที่การกลับเป็นซ้ำของ MTC ทำให้การค้นหาต่อมพาราไทรอยด์ยากขึ้น กรณีที่ผู้ป่วยเคยได้รับการผ่าตัดต่อมไทรอยด์มาแล้ว ควรต้องส่งตรวจเพื่อหาตำแหน่งของ PHPT ได้แก่ การตรวจอัลตราซาวด์ การทำพาราไทรอยด์สแกน และการตรวจ computed tomography [CT] และการส่งวัดระดับ PTH ระหว่างการผ่าตัดเพื่อทำนายการมีอยู่ของต่อมพาราไทรอยด์

การรักษาภาวะ PHPT ด้วยยา ได้แก่ การใช้ยาในกลุ่ม calcimimetics เพื่อลดการหลั่งของฮอร์โมน parathyroid (PTH) เพิ่มความไวของ parathyroid calcium-sensing receptors จากการศึกษา multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study ได้ทำการทดสอบการใช้ cinacalcet ที่เป็น calcimimetic ในผู้ป่วย PHPT พบว่า Cinacalcet สามารถลดระดับ calcium และ PTH ได้อย่างรวดเร็วและเป็นเวลานาน สามารถเพิ่มมวลกระดูก⁽¹⁵⁰⁻¹⁵²⁾ อย่างไรก็ตามก็ยังมีข้อมูลผลของการใช้ยา Cinacalcet ต่อการลดการหักของกระดูก นิ้วในไต และโรคหลอดเลือดหัวใจที่พบในผู้ป่วย PHPT อย่างไรก็ตามนี้ก็จะเหมาะกับผู้ที่กลับเป็นซ้ำของ PHPT ไม่สามารถผ่าตัดได้

Reference

1. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985-1995 [see comments]. *Cancer*. 1998 Dec 15;83(12):2638-48.
2. Khurana R, Agarwal A, Bajpai VK, Verma N, Sharma AK, Gupta RP, et al. Unraveling the amyloid associated with human medullary thyroid carcinoma. *Endocrinology*. 2004 Dec;145(12):5465-70.
3. Pelizzo MR, Boschin IM, Bernante P, Toniato A, Piotto A, Pagetta C, et al. Natural history, diagnosis, treatment and outcome of medullary thyroid cancer: 37 years experience on 157 patients. *Eur J Surg Oncol*. 2007 May;33(4):493-7.
4. Cupisti K, Wolf A, Raffel A, Schott M, Miersch D, Yang Q, et al. Long-term clinical and biochemical follow-up in medullary thyroid carcinoma: a single institution's experience over 20 years. *Ann Surg*. 2007 Nov;246(5):815-21.
5. Saad MF, Ordonez NG, Rashid RK, Guido JJ, Hill CS, Jr., Hickey RC, et al. Medullary carcinoma of the thyroid. A study of the clinical features and prognostic factors in 161 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1984 Nov;63(6):319-42.
6. Lairmore TC, Wells SA, Jr. Medullary carcinoma of the thyroid: current diagnosis and management. *Semin Surg Oncol*. 1991 Mar-Apr;7(2):92-9.
7. Rendl G, Manzl M, Hitzl W, Sungler P, Pirich C. Long-term prognosis of medullary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008 Sep;69(3):497-505.
8. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C, et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Dec;86(12):5658-71.
9. Lippman SM, Mendelsohn G, Trump DL, Wells SA, Jr., Baylin SB. The prognostic and biological significance of cellular heterogeneity in medullary thyroid carcinoma: a study of calcitonin, L-dopa decarboxylase, and histaminase. *J Clin Endocrinol Metab*. 1982 Feb;54(2):233-40.
10. Jackson CE, Talpos GB, Block MA, Norum RA, Lloyd RV, Tashjian AH, Jr. Clinical value of tumor doubling estimations in multiple endocrine neoplasia type II. *Surgery*. 1984 Dec;96(6):981-7.
11. Mendelsohn G, Wells SA, Jr., Baylin SB. Relationship of tissue carcinoembryonic antigen and calcitonin to tumor virulence in medullary thyroid carcinoma. An immunohistochemical study in early, localized, and virulent disseminated stages of disease. *Cancer*. 1984 Aug 15;54(4):657-62.
12. Wolfe HJ, Melvin KE, Cervi-Skinner SJ, Saadi AA, Juliar JF, Jackson CE, et al. C-cell hyperplasia preceding medullary thyroid carcinoma. *N Engl J Med*. 1973 Aug 30;289(9):437-41.
13. Waguespack SG, Rich TA, Perrier ND, Jimenez C, Cote GJ. Management of medullary thyroid carcinoma and MEN2 syndromes in childhood. *Nat Rev Endocrinol*. 2011 Oct;7(10):596-607.
14. A T, F S, G P, M B. Genetic alterations in medullary thyroid cancer: diagnostic and prognostic markers. *Curr Genomics*. 2011 Dec;12(8):618-25.
15. Modigliani E, Cohen R, Campos JM, Conte-Devolx B, Maes B, Boneu A, et al. Prognostic factors for survival and for biochemical cure in medullary thyroid carcinoma: results in 899 patients. The GETC Study Group. Groupe d'étude des tumeurs a calcitonine. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1998 Mar;48(3):265-73.
16. Kameyama K, Takami H. Medullary thyroid carcinoma: nationwide Japanese survey of 634 cases in 1996 and 271 cases in 2002. *Endocr J*. 2004 Oct;51(5):453-6.
17. Iihara M, Yamashita T, Okamoto T, Kanbe M, Yamazaki K, Egawa S, et al. A nationwide clinical survey of patients with multiple endocrine neoplasia type 2 and familial medullary thyroid carcinoma in Japan. *Jpn J Clin Oncol*. 1997 Jun;27(3):128-34.

18. Takami H, Hosoda Y. Current status of inherited medullary thyroid carcinoma in Japan. *Oncol Rep.* 1996 Sep;3(5):943-6.
19. Nunziata V, Giannattasio R, Di Giovanni G, D'Armiento MR, Mancini M. Hereditary localized pruritus in affected members of a kindred with multiple endocrine neoplasia type 2A (Sipple's syndrome). *Clin Endocrinol (Oxf).* 1989 Jan;30(1):57-63.
20. Bonbassei GJ. Visual vignette. Multiple endocrine neoplasia type 2A (MEN2A) associated with cutaneous lichen amyloidosis. *Endocr Pract.* 2003 Nov-Dec;9(6):570.
21. Chabre O, Labat F, Pinel N, Berthod F, Tarel V, Bachelot I. Cutaneous lesion associated with multiple endocrine neoplasia type 2A: lichen amyloidosis or notalgia paresthetica? *Henry Ford Hosp Med J.* 1992;40(3-4):245-8.
22. Gagel RF, Levy ML, Donovan DT, Alford BR, Wheeler T, Tschien JA. Multiple endocrine neoplasia type 2a associated with cutaneous lichen amyloidosis. *Ann Intern Med.* 1989 Nov 15;111(10):802-6.
23. Nunziata V, di Giovanni G, Lettera AM, D'Armiento M, Mancini M. Cutaneous lichen amyloidosis associated with multiple endocrine neoplasia type 2A. *Henry Ford Hosp Med J.* 1989;37(3-4):144-6.
24. Amiel J, Sproat-Emison E, Garcia-Barcelo M, Lantieri F, Burzynski G, Borrego S, et al. Hirschsprung disease, associated syndromes and genetics: a review. *J Med Genet.* 2008 Jan;45(1):1-14.
25. Sijmons RH, Hofstra RM, Wijburg FA, Links TP, Zwierstra RP, Vermey A, et al. Oncological implications of RET gene mutations in Hirschsprung's disease. *Gut.* 1998 Oct;43(4):542-7.
26. Decker RA, Peacock ML. Occurrence of MEN 2a in familial Hirschsprung's disease: a new indication for genetic testing of the RET proto-oncogene. *J Pediatr Surg.* 1998 Feb;33(2):207-14.
27. Asai N, Jijiwa M, Enomoto A, Kawai K, Maeda K, Ichihara M, et al. RET receptor signaling: dysfunction in thyroid cancer and Hirschsprung's disease. *Pathol Int.* 2006 Apr;56(4):164-72.
28. Kloos RT, Eng C, Evans DB, Francis GL, Gagel RF, Gharib H, et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid.* 2009 Jun;19(6):565-612.
29. Leboulleux S, Travagli JP, Caillou B, Laplanche A, Bidart JM, Schlumberger M, et al. Medullary thyroid carcinoma as part of a multiple endocrine neoplasia type 2B syndrome: influence of the stage on the clinical course. *Cancer.* 2002 Jan 1;94(1):44-50.
30. van Heurn LW, Schaap C, Sie G, Haagen AA, Gerver WJ, Freling G, et al. Predictive DNA testing for multiple endocrine neoplasia 2: a therapeutic challenge of prophylactic thyroidectomy in very young children. *J Pediatr Surg.* 1999 Apr;34(4):568-71.
31. Kaufman FR, Roe TF, Isaacs H, Jr., Weitzman JJ. Metastatic medullary thyroid carcinoma in young children with mucosal neuroma syndrome. *Pediatrics.* 1982 Aug;70(2):263-7.
32. Skinner MA, DeBenedetti MK, Moley JF, Norton JA, Wells SA, Jr. Medullary thyroid carcinoma in children with multiple endocrine neoplasia types 2A and 2B. *J Pediatr Surg.* 1996 Jan;31(1):177-81; discussion 81-2.
33. Samaan NA, Draznin MB, Halpin RE, Bloss RS, Hawkins E, Lewis RA. Multiple endocrine syndrome type IIb in early childhood. *Cancer.* 1991 Oct 15;68(8):1832-4.
34. Unruh A, Fitze G, Janig U, Bielack S, Lochbuhler H, Coerdts W. Medullary thyroid carcinoma in a 2-month-old male with multiple endocrine neoplasia 2B and symptoms of pseudo-Hirschsprung disease: a case report. *J Pediatr Surg.* 2007 Sep;42(9):1623-6.
35. Telander RL, Zimmerman D, Sizemore GW, van Heerden JA, Grant CS. Medullary carcinoma in children. Results of early detection and surgery. *Arch Surg.* 1989 Jul;124(7):841-3.
36. O'Riordan DS, O'Brien T, Weaver AL, Gharib H, Hay ID, Grant CS, et al. Medullary thyroid carcinoma in multiple endocrine neoplasia types 2A and 2B. *Surgery.* 1994 Dec;116(6):1017-23.

37. O'Riordain DS, O'Brien T, Crotty TB, Gharib H, Grant CS, van Heerden JA. Multiple endocrine neoplasia type 2B: more than an endocrine disorder. *Surgery*. 1995 Dec;118(6):936-42.
38. Machens A, Brauckhoff M, Holzhausen HJ, Thanh PN, Lehnert H, Dralle H. Codon-specific development of pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Jul;90(7):3999-4003.
39. Smith VV, Eng C, Milla PJ. Intestinal ganglioneuromatosis and multiple endocrine neoplasia type 2B: implications for treatment. *Gut*. 1999 Jul;45(1):143-6.
40. Carney JA, Go VL, Sizemore GW, Hayles AB. Alimentary-tract ganglioneuromatosis. A major component of the syndrome of multiple endocrine neoplasia, type 2b. *N Engl J Med*. 1976 Dec 2;295(23):1287-91.
41. Brauckhoff M, Machens A, Hess S, Lorenz K, Gimm O, Brauckhoff K, et al. Premonitory symptoms preceding metastatic medullary thyroid cancer in MEN 2B: An exploratory analysis. *Surgery*. 2008 Dec;144(6):1044-50; discussion 50-3.
42. Farndon JR, Leight GS, Dilley WG, Baylin SB, Smallridge RC, Harrison TS, et al. Familial medullary thyroid carcinoma without associated endocrinopathies: a distinct clinical entity. *Br J Surg*. 1986 Apr;73(4):278-81.
43. Oliveira MN, Hemerly JP, Bastos AU, Tamanaha R, Latini FR, Camacho CP, et al. The RET p.G533C mutation confers predisposition to multiple endocrine neoplasia type 2A in a Brazilian kindred and is able to induce a malignant phenotype in vitro and in vivo. *Thyroid*. 2011 Sep;21(9):975-85.
44. Moers AM, Landsvater RM, Schaap C, Jansen-Schillhorn van Veen JM, de Valk IA, Blijham GH, et al. Familial medullary thyroid carcinoma: not a distinct entity? Genotype-phenotype correlation in a large family. *Am J Med*. 1996 Dec;101(6):635-41.
45. Bethanis S, Koutsodontis G, Palouka T, Avgoustis C, Yannoukakos D, Bei T, et al. A newly detected mutation of the RET protooncogene in exon 8 as a cause of multiple endocrine neoplasia type 2A. *Hormones (Athens)*. 2007 Apr-Jun;6(2):152-6.
46. Peppia M, Boutati E, Kamakari S, Pikounis V, Peros G, Panayiotides IG, et al. Multiple endocrine neoplasia type 2A in two families with the familial medullary thyroid carcinoma associated G533C mutation of the RET proto-oncogene. *Eur J Endocrinol*. 2008 Dec;159(6):767-71.
47. Mulligan LM, Eng C, Healey CS, Clayton D, Kwok JB, Gardner E, et al. Specific mutations of the RET proto-oncogene are related to disease phenotype in MEN 2A and FMTC. *Nat Genet*. 1994 Jan;6(1):70-4.
48. Griebeler ML, Gharib H, Thompson GB. Medullary thyroid carcinoma. *Endocr Pract*. 2013 Jul-Aug;19(4):703-11.
49. Wells SA, Jr., Pacini F, Robinson BG, Santoro M. Multiple endocrine neoplasia type 2 and familial medullary thyroid carcinoma: an update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Aug;98(8):3149-64.
50. Mulligan LM, Kwok JB, Healey CS, Elsdon MJ, Eng C, Gardner E, et al. Germ-line mutations of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2A. *Nature*. 1993 Jun 3;363(6428):458-60.
51. Donis-Keller H, Dou S, Chi D, Carlson KM, Toshima K, Lairmore TC, et al. Mutations in the RET proto-oncogene are associated with MEN 2A and FMTC. *Hum Mol Genet*. 1993 Jul;2(7):851-6.
52. Carlson KM, Dou S, Chi D, Scavarda N, Toshima K, Jackson CE, et al. Single missense mutation in the tyrosine kinase catalytic domain of the RET protooncogene is associated with multiple endocrine neoplasia type 2B. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994 Feb 15;91(4):1579-83.
53. Hofstra RM, Landsvater RM, Ceccherini I, Stulp RP, Stelwagen T, Luo Y, et al. A mutation in the RET proto-oncogene associated with multiple endocrine neoplasia type 2B and sporadic medullary thyroid carcinoma. *Nature*. 1994 Jan 27;367(6461):375-6.

54. Hansford JR, Mulligan LM. Multiple endocrine neoplasia type 2 and RET: from neoplasia to neurogenesis. *J Med Genet.* 2000 Nov;37(11):817-27.
55. Baudin E, Travagli JP, Schlumberger M. How effective is prophylactic thyroidectomy in asymptomatic multiple endocrine neoplasia type 2A? *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2006 May;2(5):256-7.
56. Learoyd DL, Gosnell J, Elston MS, Saurine TJ, Richardson AL, Delbridge LW, et al. Experience of prophylactic thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 2A kindreds with RET codon 804 mutations. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005 Dec;63(6):636-41.
57. Skinner MA, Moley JA, Dilley WG, Owzar K, Debenedetti MK, Wells SA, Jr. Prophylactic thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 2A. *N Engl J Med.* 2005 Sep 15;353(11):1105-13.
58. Wells SA, Jr., Chi DD, Toshima K, Dehner LP, Coffin CM, Downton SB, et al. Predictive DNA testing and prophylactic thyroidectomy in patients at risk for multiple endocrine neoplasia type 2A. *Ann Surg.* 1994 Sep;220(3): 237-47; discussion 47-50.
59. Eng C, Clayton D, Schuffenecker I, Lenoir G, Cote G, Gagel RF, et al. The relationship between specific RET proto-oncogene mutations and disease phenotype in multiple endocrine neoplasia type 2. International RET mutation consortium analysis. *JAMA.* 1996 Nov 20;276(19):1575-9.
60. Frank-Raue K, Hoppner W, Frilling A, Kotzerke J, Dralle H, Haase R, et al. Mutations of the RET protooncogene in German multiple endocrine neoplasia families: relation between genotype and phenotype. German Medullary Thyroid Carcinoma Study Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996 May;81(5):1780-3.
61. Schuffenecker I, Billaud M, Calender A, Chambe B, Ginot N, Calmettes C, et al. RET proto-oncogene mutations in French MEN 2A and FMTC families. *Hum Mol Genet.* 1994 Nov;3(11):1939-43.
62. Wells SA, Jr., Baylin SB, Gann DS, Farrell RE, Dilley WG, Preissig SH, et al. Medullary thyroid carcinoma: relationship of method of diagnosis to pathologic staging. *Ann Surg.* 1978 Sep;188(3):377-83.
63. Frank-Raue K, Buhr H, Dralle H, Klar E, Senninger N, Weber T, et al. Long-term outcome in 46 gene carriers of hereditary medullary thyroid carcinoma after prophylactic thyroidectomy: impact of individual RET genotype. *Eur J Endocrinol.* 2006 Aug;155(2):229-36.
64. Machens A, Ukkat J, Brauckhoff M, Gimm O, Dralle H. Advances in the management of hereditary medullary thyroid cancer. *J Intern Med.* 2005 Jan;257(1):50-9.
65. Yip L, Cote GJ, Shapiro SE, Ayers GD, Herzog CE, Sellin RV, et al. Multiple endocrine neoplasia type 2: evaluation of the genotype-phenotype relationship. *Arch Surg.* 2003 Apr;138(4):409-16; discussion 16.
66. Frank-Raue K, Machens A, Scheuba C, Niederle B, Dralle H, Raue F. Difference in development of medullary thyroid carcinoma among carriers of RET mutations in codons 790 and 791. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008 Aug; 69(2):259-63.
67. Szinnai G, Meier C, Komminoth P, Zumsteg UW. Review of multiple endocrine neoplasia type 2A in children: therapeutic results of early thyroidectomy and prognostic value of codon analysis. *Pediatrics.* 2003 Feb;111(2): E132-9.
68. Quayle FJ, Fialkowski EA, Benveniste R, Moley JF. Pheochromocytoma penetrance varies by RET mutation in MEN 2A. *Surgery.* 2007 Dec;142(6):800-5; discussion 5 e1.
69. Tuttle RM, Ball DW, Byrd D, Daniels GH, Dilawari RA, Doherty GM, et al. Medullary carcinoma. *J Natl Compr Canc Netw.* 2010 May;8(5):512-30.
70. GeneTests: Medical Genetics Information Resource [database on the Internet] [cited December 29, 2013]. Available from: <http://www.genetests.org>.

71. Kaldrymides P, Mytakidis N, Anagnostopoulos T, Vassiliou M, Tertipi A, Zahariou M, et al. A rare RET gene exon 8 mutation is found in two Greek kindreds with familial medullary thyroid carcinoma: implications for screening. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006 May;64(5):561-6.
72. Dvorakova S, Vaclavikova E, Duskova J, Vlcek P, Ryska A, Bendlova B. Exon 5 of the RET proto-oncogene: a newly detected risk exon for familial medullary thyroid carcinoma, a novel germ-line mutation Gly321Arg. *J Endocrinol Invest*. 2005 Nov;28(10):905-9.
73. Menko FH, van der Luijt RB, de Valk IA, Toorians AW, Sepers JM, van Diest PJ, et al. Atypical MEN type 2B associated with two germline RET mutations on the same allele not involving codon 918. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Jan;87(1):393-7.
74. Kameyama K, Okinaga H, Takami H. RET oncogene mutations in 75 cases of familial medullary thyroid carcinoma in Japan. *Biomed Pharmacother*. 2004 Jul-Aug;58(6-7):345-7.
75. Miyauchi A, Futami H, Hai N, Yokozawa T, Kuma K, Aoki N, et al. Two germline missense mutations at codons 804 and 806 of the RET proto-oncogene in the same allele in a patient with multiple endocrine neoplasia type 2B without codon 918 mutation. *Jpn J Cancer Res*. 1999 Jan;90(1):1-5.
76. Mulligan LM. From genes to decisions: evolving views of genotype-based management in MEN 2. *Cancer Treat Res*. 2004;122:417-28.
77. Bugalho MJ, Domingues R, Santos JR, Catarino AL, Sobrinho L. Mutation analysis of the RET proto-oncogene and early thyroidectomy: results of a Portuguese cancer centre. *Surgery*. 2007 Jan;141(1):90-5.
78. Decker RA, Peacock ML, Borst MJ, Sweet JD, Thompson NW. Progress in genetic screening of multiple endocrine neoplasia type 2A: is calcitonin testing obsolete? *Surgery*. 1995 Aug;118(2):257-63; discussion 63-4.
79. Kitamura Y, Goodfellow PJ, Shimizu K, Nagahama M, Ito K, Kitagawa W, et al. Novel germline RET proto-oncogene mutations associated with medullary thyroid carcinoma (MTC): mutation analysis in Japanese patients with MTC. *Oncogene*. 1997 Jun 26;14(25):3103-6.
80. Wiench M, Wygoda Z, Gubala E, Wloch J, Lisowska K, Krassowski J, et al. Estimation of risk of inherited medullary thyroid carcinoma in apparent sporadic patients. *J Clin Oncol*. 2001 Mar 1;19(5):1374-80.
81. Miyauchi A, Matsuzuka F, Hirai K, Yokozawa T, Kobayashi K, Ito Y, et al. Prospective trial of unilateral surgery for nonhereditary medullary thyroid carcinoma in patients without germline RET mutations. *World J Surg*. 2002 Aug;26(8):1023-8.
82. Moley JF, DeBenedetti MK. Patterns of nodal metastases in palpable medullary thyroid carcinoma: recommendations for extent of node dissection. *Ann Surg*. 1999 Jun;229(6):880-7; discussion 7-8.
83. Kebebew E, Ituarte PH, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH. Medullary thyroid carcinoma: clinical characteristics, treatment, prognostic factors, and a comparison of staging systems. *Cancer*. 2000 Mar 1;88(5):1139-48.
84. Scopsi L, Sampietro G, Boracchi P, Del Bo R, Gullo M, Placucci M, et al. Multivariate analysis of prognostic factors in sporadic medullary carcinoma of the thyroid. A RETrospective study of 109 consecutive patients. *Cancer*. 1996 Nov 15;78(10):2173-83.
85. Beressi N, Campos JM, Beressi JP, Franc B, Niccoli-Sire P, Conte-Devolx B, et al. Sporadic medullary microcarcinoma of the thyroid: a RETrospective analysis of eighty cases. *Thyroid*. 1998 Nov;8(11):1039-44.
86. d'Herbomez M, Caron P, Bauters C, Do Cao C, Schlienger JL, Sapin R, et al. Reference range of serum calcitonin levels in humans: influence of calcitonin assays, sex, age, and cigaRETte smoking. *Eur J Endocrinol*. 2007 Dec;157(6):749-55.

87. Verga U, Morpurgo PS, Vaghi I, Radetti G, Beck-Peccoz P. Normal range of calcitonin in children measured by a chemiluminescent two-site immunometric assay. *Horm Res.* 2006;66(1):17-20.
88. Basuyau JP, Mallet E, Leroy M, Brunelle P. Reference intervals for serum calcitonin in men, women, and children. *Clin Chem.* 2004 Oct;50(10):1828-30.
89. Wells SA, Jr., Baylin SB, Linehan WM, Farrell RE, Cox EB, Cooper CW. Provocative agents and the diagnosis of medullary carcinoma of the thyroid gland. *Ann Surg.* 1978 Aug;188(2):139-41.
90. Jones BA, Sisson JC. Early diagnosis and thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia, type 2b. *J Pediatr.* 1983 Feb;102(2):219-23.
91. Erdogan MF, Gursoy A. Multiple endocrine neoplasia type 2 and sporadic medullary thyroid carcinoma: Turkish experience. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2006 Aug;3 Suppl 3:503-7.
92. Suzuki H. Calcitonin levels in normal individuals with new highly sensitive chemiluminescent enzyme immunoassay. *J Clin Lab Anal.* 1998;12(4):218-22.
93. Guyetant S, Rousselet MC, Durigon M, Chappard D, Franc B, Guerin O, et al. Sex-related C cell hyperplasia in the normal human thyroid: a quantitative autopsy study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 Jan;82(1):42-7.
94. Bevilacqua M, Dominguez LJ, Righini V, Valdes V, Vago T, Leopaldi E, et al. Dissimilar PTH, gastrin, and calcitonin responses to oral calcium and peptones in hypocalciuric hypercalcemia, primary hyperparathyroidism, and normal subjects: a useful tool for differential diagnosis. *J Bone Miner Res.* 2006 Mar;21(3):406-12.
95. Krebs NF, Reidinger CJ, Robertson AD, Brenner M. Bone mineral density changes during lactation: maternal, dietary, and biochemical correlates. *Am J Clin Nutr.* 1997 Jun;65(6):1738-46.
96. Prentice A, Jarjou LM, Stirling DM, Buffenstein R, Fairweather-Tait S. Biochemical markers of calcium and bone metabolism during 18 months of lactation in Gambian women accustomed to a low calcium intake and in those consuming a calcium supplement. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 Apr;83(4):1059-66.
97. Becker KL, Nylen ES, White JC, Muller B, Snider RH, Jr. Clinical review 167: Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection, and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Apr;89(4):1512-25.
98. Whang KT, Steinwald PM, White JC, Nylen ES, Snider RH, Simon GL, et al. Serum calcitonin precursors in sepsis and systemic inflammation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 Sep;83(9):3296-301.
99. Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M, et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994 Dec;79(6):1605-8.
100. Leboeuf R, Langlois MF, Martin M, Ahnadi CE, Fink GD. "Hook effect" in calcitonin immunoradiometric assay in patients with metastatic medullary thyroid carcinoma: case report and review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Feb;91(2):361-4.
101. Borchhardt KA, Heinzl H, Gessl A, Horl WH, Kaserer K, Sunder-Plassmann G. Calcitonin concentrations in patients with chronic kidney disease and medullary thyroid carcinoma or c-cell hyperplasia. *Kidney Int.* 2006 Dec;70(11):2014-20.
102. Schuetz M, Duan H, Wahl K, Pirich C, Antoni A, Kommata S, et al. T lymphocyte cytokine production patterns in hashimoto patients with elevated calcitonin levels and their relationship to tumor initiation. *Anticancer Res.* 2006 Nov-Dec;26(6B):4591-6.
103. Karanikas G, Moameni A, Poetzi C, Zettinig G, Kaserer K, Bieglmayer C, et al. Frequency and relevance of elevated calcitonin levels in patients with neoplastic and nonneoplastic thyroid disease and in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Feb;89(2):515-9.

104. Akan B, Bohmig G, Sunder-Plassmann G, Borchhardt KA. Prevalence of hypercalcitoninemia in patients on maintenance dialysis referred to kidney transplantation. *Clin Nephrol.* 2009 May;71(5):538-42.
105. Borchhardt KA, Horl WH, Sunder-Plassmann G. Reversibility of 'secondary hypercalcitoninemia' after kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2005 Jul;5(7):1757-63.
106. Yocum MW, Butterfield JH, Gharib H. Increased plasma calcitonin levels in systemic mast cell disease. *Mayo Clin Proc.* 1994 Oct;69(10):987-90.
107. Vitale G, Ciccarelli A, Caraglia M, Galderisi M, Rossi R, Del PRETe S, et al. Comparison of two provocative tests for calcitonin in medullary thyroid carcinoma: omeprazole vs pentagastrin. *Clin Chem.* 2002 Sep;48(9):1505-10.
108. Preissner CM, Dodge LA, O'Kane DJ, Singh RJ, Grebe SK. Prevalence of heterophilic antibody interference in eight automated tumor marker immunoassays. *Clin Chem.* 2005 Jan;51(1):208-10.
109. Tommasi M, Brocchi A, Cappellini A, Raspanti S, Mannelli M. False serum calcitonin high levels using a non-competitive two-site IRMA. *J Endocrinol Invest.* 2001 May;24(5):356-60.
110. Papapetrou PD, Polymeris A, Karga H, Vaiopoulos G. Heterophilic antibodies causing falsely high serum calcitonin values. *J Endocrinol Invest.* 2006 Nov;29(10):919-23.
111. Kaye TB. PTHrP-mediated hypercalcemia in a calcitonin-producing islet cell tumor. *Endocr Pract.* 1995 May-Jun;1(3):170-1.
112. Machens A, Haedecke J, Hinze R, Thomusch O, Schneyer U, Dralle H. Hypercalcitoninemia in a sporadic asymptomatic neuroendocrine tumor of the pancreatic tail. *Dig Surg.* 2000;17(5):522-4.
113. Pusztai P, Sarman B, Illyes G, Szekely E, Peter I, Boer K, et al. Hypercalcitoninemia in a patient with a recurrent goitre and insulinoma: a case report. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2006 May;114(5):217-21.
114. Wermers RA, Fatourehchi V, Wynne AG, Kvols LK, Lloyd RV. The glucagonoma syndrome. Clinical and pathologic features in 21 patients. *Medicine (Baltimore).* 1996 Mar;75(2):53-63.
115. Schneider R, Waldmann J, Swaid Z, Ramaswamy A, Fendrich V, Bartsch DK, et al. Calcitonin-secRETing pancreatic endocrine tumors: systematic analysis of a rare tumor entity. *Pancreas.* 2011 Mar;40(2):213-21.
116. Jackson C, Buchman AL. Calcitonin-secRETing VIPoma. *Dig Dis Sci.* 2005 Dec;50(12):2203-6.
117. Eskens FA, Roelofs EJ, Hermus AR, Verhagen CA. Pancreatic islet cell tumor producing vasoactive intestinal polypeptide and calcitonin. *Anticancer Res.* 1997 Nov-Dec;17(6D):4667-70.
118. Calhoun K, Toth-Fejel S, Cheek J, Pommier R. Serum peptide profiles in patients with carcinoid tumors. *Am J Surg.* 2003 Jul;186(1):28-31.
119. Sim SJ, Glassman AB, Ro JY, Lee JJ, Logothetis CJ, Liu FJ. Serum calcitonin in small cell carcinoma of the prostate. *Ann Clin Lab Sci.* 1996 Nov-Dec;26(6):487-95.
120. Machens A, Haedecke J, Holzhausen HJ, Thomusch O, Schneyer U, Dralle H. Differential diagnosis of calcitonin-secRETing neuroendocrine carcinoma of the foregut by pentagastrin stimulation. *Langenbecks Arch Surg.* 2000 Oct;385(6):398-401.
121. Pratz KW, Ma C, Aubry MC, Vrtiska TJ, Erlichman C. Large cell carcinoma with calcitonin and vasoactive intestinal polypeptide-associated Verner-Morrison syndrome. *Mayo Clin Proc.* 2005 Jan;80(1):116-20.
122. Gharib H, Kao PC, Heath H, 3rd. Determination of silica-purified plasma calcitonin for the detection and management of medullary thyroid carcinoma: comparison of two provocative tests. *Mayo Clin Proc.* 1987 May;62(5):373-8.
123. Colombo C, Verga U, Mian C, Ferrero S, Perrino M, Vicentini L, et al. Comparison of calcium and pentagastrin tests for the diagnosis and follow-up of medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Mar;97(3):905-13.

124. Leboulleux S, Baudin E, Travagli JP, Schlumberger M. Medullary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004 Sep;61(3):299-310.
125. Doyle P, Duren C, Nerlich K, Verburg FA, Grelle I, Jahn H, et al. Potency and tolerance of calcitonin stimulation with high-dose calcium versus pentagastrin in normal adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Aug;94(8):2970-4.
126. Barontini M, Levin G, Sanso G. Characteristics of pheochromocytoma in a 4- to 20-year-old population. *Ann N Y Acad Sci*. 2006 Aug;1073:30-7.
127. De Krijger RR, Petri BJ, Van Nederveen FH, Korpershoek E, De Herder WW, De Muinck Keizer-Schrama SM, et al. Frequent genetic changes in childhood pheochromocytomas. *Ann N Y Acad Sci*. 2006 Aug;1073:166-76.
128. Mora J, Cascon A, Robledo M, Catala A. Pediatric paraganglioma: an early manifestation of an adult disease secondary to germline mutations. *Pediatr Blood Cancer*. 2006 Nov;47(6):785-9.
129. Pacak K, Eisenhofer G, Ahlman H, Bornstein SR, Gimenez-Roqueplo AP, Grossman AB, et al. Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the First International Symposium. October 2005. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2007 Feb;3(2):92-102.
130. Jackson MB, Guttenberg M, Hedrick H, Moshang T, Jr. Multiple endocrine neoplasia type 2A in a kindred with C634Y mutation. *Pediatrics*. 2005 Sep;116(3):e468-71.
131. Decker RA, Geiger JD, Cox CE, Mackovjak M, Sarkar M, Peacock ML. Prophylactic surgery for multiple endocrine neoplasia type IIa after genetic diagnosis: is parathyroid transplantation indicated? *World J Surg*. 1996 Sep;20(7):814-20; discussion 20-1.
132. Kraimps JL, Denizot A, Carnaille B, Henry JF, Proye C, Bacourt F, et al. Primary hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type IIa: RETrospective French multicentric study. Groupe d'Etude des Tumeurs a Calcitonine (GETC, French Calcitonin Tumors Study Group), French Association of Endocrine Surgeons. *World J Surg*. 1996 Sep;20(7):808-12; discussion 12-3.
133. Raue F, Kraimps JL, Dralle H, Cougard P, Proye C, Frilling A, et al. Primary hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 2A. *J Intern Med*. 1995 Oct;238(4):369-73.
134. Marsh DJ, McDowall D, Hyland VJ, Andrew SD, Schnitzler M, Gaskin EL, et al. The identification of false positive responses to the pentagastrin stimulation test in RET mutation negative members of MEN 2A families. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1996 Feb;44(2):213-20.
135. Lips CJ. Clinical management of the multiple endocrine neoplasia syndromes: results of a computerized opinion poll at the Sixth International Workshop on Multiple Endocrine Neoplasia and von Hippel-Lindau disease. *J Intern Med*. 1998 Jun;243(6):589-94.
136. Gill JR, Reyes-Mugica M, Iyengar S, Kidd KK, Touloukian RJ, Smith C, et al. Early presentation of metastatic medullary carcinoma in multiple endocrine neoplasia, type IIA: implications for therapy. *J Pediatr*. 1996 Sep;129(3):459-64.
137. Sosa JA, Tuggle CT, Wang TS, Thomas DC, Boudourakis L, Rivkees S, et al. Clinical and economic outcomes of thyroid and parathyroid surgery in children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Aug;93(8):3058-65.
138. Shaha AR, Cohen T, Ghossein R, Tuttle RM. Late-onset medullary carcinoma of the thyroid: need for genetic testing and prophylactic thyroidectomy in adult family members. *Laryngoscope*. 2006 Sep;116(9):1704-7.
139. Dabir T, Hunter SJ, Russell CF, McCall D, Morrison PJ. The RET mutation E768D confers a late-onset familial medullary thyroid carcinoma -- only phenotype with incomplete penetrance: implications for screening and management of carrier status. *Fam Cancer*. 2006;5(2):201-4.

140. Frohnauer MK, Decker RA. Update on the MEN 2A c804RET mutation: is prophylactic thyroidectomy indicated? *Surgery*. 2000 Dec;128(6):1052-7;discussion 7-8.
141. Machens A, Schneyer U, Holzhausen HJ, Dralle H. Prospects of remission in medullary thyroid carcinoma according to basal calcitonin level. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Apr;90(4):2029-34.
142. Lee NC, Norton JA. Multiple endocrine neoplasia type 2B--genetic basis and clinical expression. *Surg Oncol*. 2000 Nov;9(3):111-8.
143. Yoshimoto K, Iwahana H, Itakura M. Relatively good prognosis of multiple endocrine neoplasia type 2B in Japanese: review of cases in Japan and analysis of genetic changes in tumors. *Endocr J*. 1993 Dec;40(6):649-57.
144. Wray CJ, Rich TA, Waguespack SG, Lee JE, Perrier ND, Evans DB. Failure to recognize multiple endocrine neoplasia 2B: more common than we think? *Ann Surg Oncol*. 2008 Jan;15(1):293-301.
145. Niccoli-Sire P, Murat A, Rohmer V, Gibelin H, Chabrier G, Conte-Devolx B, et al. When should thyroidectomy be performed in familial medullary thyroid carcinoma gene carriers with non-cysteine RET mutations? *Surgery*. 2003 Dec;134(6):1029-36; discussion 36-7.
146. Scheuba C, Kaserer K, Bieglmayer C, Asari R, Riss P, Drosten R, et al. Medullary thyroid microcarcinoma recommendations for treatment - a single-center experience. *Surgery*. 2007 Dec;142(6):1003-10; discussion 10 e1-3.
147. O'Riordain DS, O'Brien T, Grant CS, Weaver A, Gharib H, van Heerden JA. Surgical management of primary hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia types 1 and 2. *Surgery*. 1993 Dec;114(6):1031-7; discussion 7-9.
148. van Heerden JA, Kent RB, 3rd, Sizemore GW, Grant CS, ReMine WH. Primary hyperparathyroidism in patients with multiple endocrine neoplasia syndromes. Surgical experience. *Arch Surg*. 1983 May;118(5):533-6.
149. Herfarth KK, Bartsch D, Doherty GM, Wells SA, Jr., Lairmore TC. Surgical management of hyperparathyroidism in patients with multiple endocrine neoplasia type 2A. *Surgery*. 1996 Dec;120(6):966-73; discussion 73-4.
150. Del PRETe M, Marotta V, Ramundo V, Marciello F, Di Sarno A, Esposito R, et al. Impact of cinacalcet hydrochloride in clinical management of primary hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 1. *Minerva Endocrinol*. 2013 Dec;38(4):389-94.
151. Faggiano A, Di Somma C, Ramundo V, Severino R, Vuolo L, Coppola A, et al. Cinacalcet hydrochloride in combination with alendronate normalizes hypercalcemia and improves bone mineral density in patients with primary hyperparathyroidism. *Endocrine*. 2011 Jun;39(3):283-7.
152. Peacock M, Bilezikian JP, Klassen PS, Guo MD, Turner SA, Shoback D. Cinacalcet hydrochloride maintains long-term normocalcemia in patients with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Jan;90(1):135-41.

ชื่อยานามคณะผู้จัดทำ

รายนามคณะผู้จัดทำ

หนังสือแนวทางการตรวจวินิจฉัย และรักษาโรคมะเร็งต่อมไทรอยด์

1. คณะทำงาน
2. คณะผู้เชี่ยวชาญ (Peer Reviewer)
3. คณะผู้ทรงคุณวุฒิด้านต่อมไร้ท่อ
4. คณะผู้ทรงคุณวุฒิด้านเวชศาสตร์นิวเคลียร์
5. คณะผู้ทรงคุณวุฒิด้านโสต ศอ นาสิก
6. คณะผู้ทรงคุณวุฒิด้านศัลยศาสตร์
7. คณะผู้ทรงคุณวุฒิด้านเคมีบำบัด
8. คณะผู้ทรงคุณวุฒิด้านรังสีรักษา
9. คณะผู้ทรงคุณวุฒิด้านพยาธิวิทยา

1. คณะทำงาน

1. นายแพทย์วีรวุฒิ อิมสำราญ	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	ประธาน
2. นายแพทย์อาคม ชัยวิระวัฒน์	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	รองประธาน
3. ประธานราชวิทยาลัยศัลยแพทย์	ราชวิทยาลัยศัลยแพทย์แห่งประเทศไทย	คณะทำงาน
4. ประธานราชวิทยาลัยโสต ศอ นาสิกแพทย์	ราชวิทยาลัยโสต ศอ นาสิกแพทย์แห่งประเทศไทย	คณะทำงาน
5. ประธานราชวิทยาลัยพยาธิแพทย์	ราชวิทยาลัยพยาธิแพทย์แห่งประเทศไทย	คณะทำงาน
6. นายกสมาคมต่อมไร้ท่อ	สมาคมต่อมไร้ท่อแห่งประเทศไทย	คณะทำงาน
7. นายกสมาคมเวชศาสตร์นิวเคลียร์	สมาคมเวชศาสตร์นิวเคลียร์แห่งประเทศไทย	คณะทำงาน
8. นายกมะเร็งวิทยาสมาคม	มะเร็งวิทยาสมาคมแห่งประเทศไทย	คณะทำงาน
9. นายกสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยา	สมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยา แห่งประเทศไทย	คณะทำงาน
10. ประธานชมรมศัลยแพทย์มะเร็ง	ชมรมศัลยแพทย์มะเร็ง(ประเทศไทย)	คณะทำงาน
11. ประธานชมรมศัลยแพทย์ศีรษะและลำคอ	ชมรมศัลยแพทย์ศีรษะและลำคอ	คณะทำงาน
12. ผู้อำนวยการโรงพยาบาลมะเร็งชลบุรี	โรงพยาบาลมะเร็งชลบุรี	คณะทำงาน
13. ผู้อำนวยการโรงพยาบาลมะเร็งลพบุรี	โรงพยาบาลมะเร็งลพบุรี	คณะทำงาน
14. ผู้อำนวยการโรงพยาบาลมะเร็งลำปาง	โรงพยาบาลมะเร็งลำปาง	คณะทำงาน
15. ผู้อำนวยการโรงพยาบาลมะเร็งอุบลราชธานี	โรงพยาบาลมะเร็งอุบลราชธานี	คณะทำงาน

16. ผู้อำนวยการโรงพยาบาลมะเร็งอุดรธานี	โรงพยาบาลมะเร็งอุดรธานี	คณะทำงาน
17. ผู้อำนวยการโรงพยาบาลมะเร็งสุราษฎร์ธานี	โรงพยาบาลมะเร็งสุราษฎร์ธานี	คณะทำงาน
18. ผู้อำนวยการโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยราชภัฏธนบุรี	โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยราชภัฏธนบุรี	คณะทำงาน
19. นายแพทย์ธนรัตน์ อิมสุวรรณศรี	สถาบันวิจัยและประเมินเทคโนโลยีทางการแพทย์	คณะทำงาน
20. แพทย์หญิงสมจินต์ จินดาวิจักขณ์	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	คณะทำงานและเลขานุการด้านวิชาการ
21. นายแพทย์สมชาย ธนะสิทธิชัย	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	คณะทำงานและเลขานุการด้านบริหารโครงการ
22. นายแพทย์เอกภพ แสงอริยวนิช	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	คณะทำงานและผู้ช่วยเลขานุการด้านวิชาการ
23. นางสาวคนธ์ สุกรโยธิน	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	คณะทำงานและผู้ช่วยเลขานุการด้านบริหารโครงการ
24. นางสุพัตรา รักเอียด	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	ผู้ประสานงานโครงการ
25. นายเฉลิมพล แก้วน้อย	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	ฝ่ายโสตทัศนศึกษา
26. นายพรศักดิ์ เรืองจันทร์	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	ฝ่ายโสตทัศนศึกษา

2. คณะผู้เชี่ยวชาญ (Peer Reviewer)

1. รองศาสตราจารย์นายแพทย์ศิริพรชัย	ศุภนคร	คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
2. ศาสตราจารย์นายแพทย์ธนพล	ไหมแพง	โรงพยาบาลวัฒนโส
3. รองศาสตราจารย์นายแพทย์จรัสศักดิ์	สมบูรณ์พร	คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยขอนแก่น
4. พันเอกแพทย์หญิงยุพิน	เบ็ญจสุรัตน์วงศ์	วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า
5. รองศาสตราจารย์นายแพทย์วิโรจน์	ศรีอุฬารพงศ์	คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
6. ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงธิดิยา	เดชเทวพร	คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี
7. ศาสตราจารย์แพทย์หญิงวิมล	สุขถมยา	คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
8. ศาสตราจารย์นายแพทย์ชนพ	ช่วงโชติ	คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
9. รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงสุพินดา	คุณมี	คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยขอนแก่น

3. คณะผู้ทรงคุณวุฒิด้านต่อมไร้ท่อ

1. รองศาสตราจารย์นายแพทย์วัชชัย	พีรพัฒน์ดิษฐ์	คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล
2. ศาสตราจารย์นายแพทย์ชัยชาญ	คีโรจนวงศ์	โรงพยาบาลราชวิถี
3. รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงอัมพิกา	มังคละพฤกษ์	คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
4. รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงวัลยา	จงเจริญประเสริฐ	คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

4. คณะผู้ทรงคุณวุฒิด้านเวชศาสตร์นิวเคลียร์

1. นายแพทย์ยุทธนา	แสงสุดา	โรงพยาบาลราชวิถี
2. ศาสตราจารย์แพทย์หญิงภาวณา	ภูสุวรรณ	คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล
3. รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงมลฤดี	เอกมหาชัย	คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
4. รองศาสตราจารย์ชนิกา	ศรีธรา	คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี
5. ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงคณินิจ	กิงเพชร	คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

5. คณะผู้ทรงคุณวุฒิด้านโสต ศอ นาสิก

1. นายแพทย์ภักดี	สรศักดิ์	โรงพยาบาลราชวิถี
2. นายแพทย์พรเอก	อภิพันธุ์	โรงพยาบาลราชวิถี
3. พันเอกแพทย์หญิงปริญญ์	จารุจินดา	วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า
4. รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงจิระสุข	จงกลวัฒนา	คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล
5. ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ธัชชัย	พงษ์มพัฒน์	คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี
6. รองศาสตราจารย์นายแพทย์พิชิต	สิทธิไธรย์	คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
7. นายแพทย์กิตติ	จันทร์พัฒนา	คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์
8. รองศาสตราจารย์นายแพทย์ธีรพร	รัตนเอกชัย	คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยขอนแก่น
9. นาวาอากาศเอกหญิงจารุวรรณ	ตรีวรภาพันธุ์	โรงพยาบาลภูมิพล
10. นายแพทย์คงฤทธิ	สุขานุศาสน์	โรงพยาบาลมหาราช นครราชสีมา
11. ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ภัทรวุฒิ	วัฒนศัพท์	คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยขอนแก่น
12. แพทย์หญิงเปรมสุดา	สมบุญธรรม	คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

6. คณะผู้ทรงคุณวุฒิด้านคัลยศาสตร์

- | | | |
|---------------------------------|--------------|----------------------------|
| 1. ศาสตราจารย์ ดร.นายแพทย์พรชัย | โอเจริญรัตน์ | คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล |
| 2. ศาสตราจารย์นายแพทย์สุภกร | โรจนินทร์ | คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล |

7. คณะผู้ทรงคุณวุฒิด้านเคมีบำบัด

- | | | |
|---------------------------------------|----------------|--|
| 1. ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงบุษยมาส | ชีวสกุลยง | คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ |
| 2. นายแพทย์ชาญยุทธ | บัณฑิตวัฒนวงศ์ | คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาลมหาวิทยาลัย
นวมินทราชินา |
| 3. นายแพทย์รัช | อริวิท | คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี |

8. คณะผู้ทรงคุณวุฒิด้านรังสีรักษา

- | | | |
|---------------------------------------|---------------|----------------------------|
| 1. ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงจันจิรา | เพชรสุศิริ | คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล |
| 2. แพทย์หญิงปฐมพร | ศิริประภาศิริ | สถาบันมะเร็งแห่งชาติ |
| 3. แพทย์หญิงอชิรญา | เตชะธิตี | คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล |

9. คณะผู้ทรงคุณวุฒิด้านพยาธิวิทยา

- | | | |
|--------------------------------------|----------------|------------------------------------|
| 1. รองศาสตราจารย์นายแพทย์สมบุรณ์ | คีลาวัดน์ | คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย |
| 2. รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงตัมทิพย์ | แสงรุจิ | คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล |
| 3. รองศาสตราจารย์นายแพทย์พงษ์ศักดิ์ | มหานภาพ | คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ |
| 4. รองศาสตราจารย์นายแพทย์นพดล | ลาภเจริญทรัพย์ | คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี |
| 5. แพทย์หญิงรังสิมา | อรุณโรจน์ | คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี |
| 6. ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงกาญจนา | อมรพิเชษฐกุล | คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล |