แผนการสอนรายวิชาบูรณาการศัลยศาสตร์ 1-2

เรื่อง Surgical Thyroid mass เวลา 2 ชั่วโมง

ผู้บรรยาย อาจารย์ แพทย์หญิงวิไลรัตน์ ประเสริฐ

ผู้เรียน นักศึกษาแพทย์ชั้นปี 4

วัตถุประสงค์ นักศึกษาสามารถ

1. อธิบาย อุบัติการณ์ และระบาดวิทยา ของโรคก้อนทูมที่ต่อมไทรอยด์ได้ถูกต้อง
2. รู้กลไกการเกิดโรคเกี่ยวกับก้อนทูมที่ต่อมไทรอยด์
3. ให้การวินิจฉัยแยกโรคก้อนทูมที่ต่อมไทรอยด์ได้
4. รู้หลักในการดูแลรักษา แก้ไขปัญหาเฉพาะหน้า โรคก้อนทูมที่ต่อมไทรอยด์ รวมทั้งตัดสินใจส่งผู้ป่วยต่อไปยังผู้เชี่ยวชาญได้อย่างถูกต้อง และสมควรแก่เวลา
5. รู้หลักในการพื้นฟูสภาพ การตรวจติดตามหลังผ่าตัดโรคก้อนทูมที่ต่อมไทรอยด์

เนื้อเรื่อง

1. Epidemiology of thyroid enlargement including benign and malignant conditions
2. Pathogenesis and pathophysiology of thyroid enlargement
3. Differential diagnosis of thyroid mass
4. Clinical manifestations and approaches of thyroid enlargement
   - 4.1 thyroid goiter
   - 4.2 thyroid nodules
   - 4.3 thyroid malignancy
     - --- papillary
     - --- follicular
     - --- medullary
     - --- anaplastic
     - --- lymphoma
   - 4.3 Graves' disease
5. Indication for surgery of thyroid mass
6. Post operative management
   - --- post operative care
   - --- follow up and recurrent detection
   - --- family screening

วิธีการเรียนรู้

Lecture 1 ชั่วโมง

Topic discussion 1 ชั่วโมง

สื่อการเรียนรู้

1. slide presentation
2. case scenario
3. เอกสารประกอบการสอน

การประเมินผล

1. Pre-test and post-test
2. Group discussion observation
3. MCQ examination

หนังสืออ้างอิง

1. Randolph GW. Surgery of the thyroid and parathyroid glands 2nd ed. Saunders;2013.
2. Brunicardi FC, Lal G, Clark OH,et al. Schwartz's principles of surgery 9th ed. New York: McGraw-Hill 2010: 1343-1374.
2. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. Am J Clin Pathol 2009; 132: 658-65.
3. 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: 10.

THAMMASAT UNIVERSITY
คณะแพทยศาสตร์

Surgical thyroid mass

บทนำ

ต่อมไทรอยด์เป็นอวัยวะสำคัญทำหน้าที่ควบคุมmetabolismของร่างกายให้อยู่ในภาวะสมดุล โรคของต่อมไทรอยด์สามารถเกิดจากความผิดปกติได้ทั้งด้านกายวิภาคและการทำงานของระบบฮอร์โมน การที่จะดูแลรักษาผู้ป่วยโรคต่อมไทรอยด์ได้ดีนั้นต้องมีความรู้พื้นฐานด้านกายวิภาคศาสตร์และสรีรวิทยาของต่อมไทรอยด์ เพื่อนำมาประยุกต์ใช้ ร่วมกับการซักประวัติตรวจร่างกายและส่งตรวจเพิ่มเติมที่เหมาะสมจึงจะวินิจฉัยโรคได้ถูกต้องนำมาสู่การรักษาที่เหมาะสมต่อไป เอกสารประกอบการสอนนี้มีเนื้อหาเน้นเกี่ยวกับก้อนของต่อมไทรอยด์ที่เกี่ยวข้องกับศัลยกรรม

กายวิภาคศาสตร์ของต่อมไทรอยด์ (Thyroid anatomy)[1]

ต่อมไทรอยด์อยู่ตรงกลางลำคอใต้ต่อstrap muscles(sternohyoid, sternothyroid และsuperior belly of omohyoid muscles) มีน้ำหนักประมาณ20 กรัม มีสองกลีบเชื่อมกันตรงกลางด้วย isthmusและบางคนมีส่วนที่ยื่นขึ้นไปเรียกว่า pyramidal lobe ต่อมไทรอยด์ถูกห่อหุ้มด้วยfasciaที่เป็นส่วนหนึ่งของ deep cervical fascia และชั้นถัดเข้าไปจะมี true thyroid capsuleบางๆหุ้ม โดยด้านหลังของ thyroid capsuleมีการหนาตัวเป็น posterior suspensory ligament หรือ Berry's legament ยึดต่อมไทรอยด์กับupper tacheal rings

Arterial supply

มีเส้นเลือดแดง 3 เส้นที่มาเลี้ยงต่อมไทรอยด์คือ

1) Superior thyroid artery เป็นแขนงของexternal carotid artery

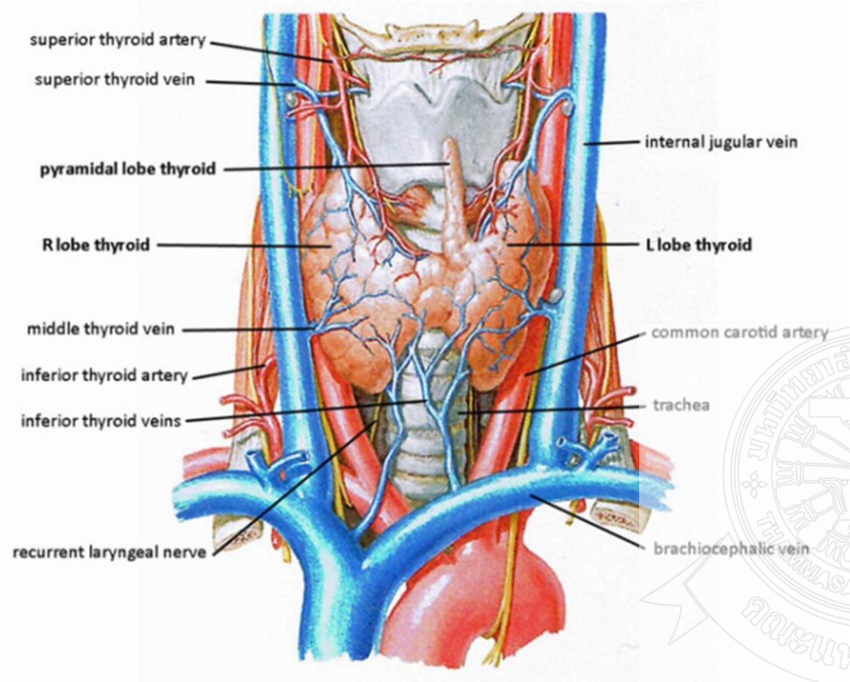
2) Inferior thyroid artery เป็นแขนงของthyrocervical trunkซึ่งแยกมาจาก subclavian artery

3) Thyroidea ima arter พบเส้นเลือดนี้ได้ 1-4%ของประชากรเป็นแขนงแยกโดยตรงมาจากaorta หรือinnominate artery

Venous drainage

เลือดดำจากต่อมไทรอยด์ไหลกลับผ่านเส้นเลือดดำ 3เส้นคือ

1) Superior thyroid vein } ไหลกลับสู่ internal jugular vein
2) Middle thyroid vein }
3) Inferior thyroid vein : ไหลกลับสู่brachiocephalic vein



รูปที่1. แสดงเส้นเลือดที่สำคัญของต่อมไทรอยด์[2]

Nerves

Recurrent laryngeal nerve : แยกมาจาก vagus nerve nerveนี้ส่วนใหญ่วางตัวอยู่ใน tracheoesophageal groove ช่วงปลายจะวิ่งชิดกับBerry's ligamentก่อนเข้าไปยังlarynx มีหน้าที่ควบคุมintrinsic musclesของlarynxทั้งหมด ยกเว้นcricothyroid muscleซึ่งถูกเลี้ยงโดยexternal branch of superior laryngeal nerve
ถ้าrecurrent laryngeal nerveได้รับบาดเจ็บจะเกิดภาวะแทรกซ้อนต่างๆดังนี้

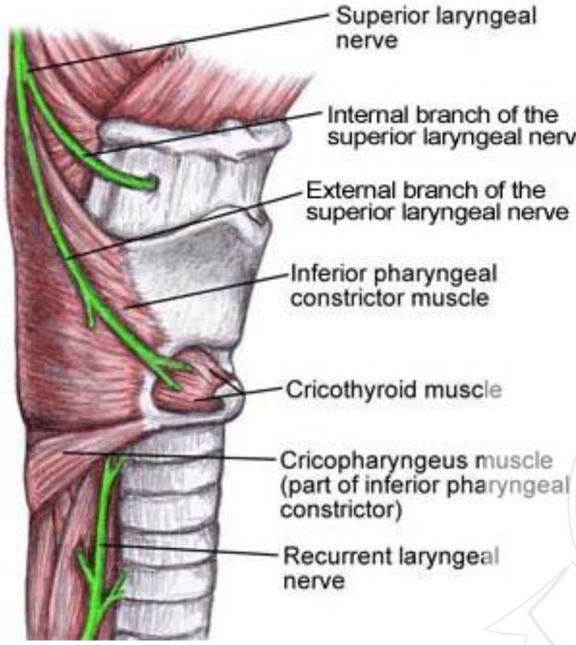
- กรณีได้รับบาดเจ็บข้างเดียวจะเกิดipsilateral vocal cord paralysis โดยtrue vocal cordข้างนั้นอาจจะค้างอยู่ในตำแหน่งparamedianหรือabductionก็ได้ ถ้าอยู่ในparamedian positionเสียงอาจจะไม่เปลี่ยนแต่มี weak voiceได้ แต่ถ้าอยู่ใน abducted positionจะมีอาการเสียงแหบและไม่สามารถไอได้ปกติ (ineffective cough)
- กรณีได้รับบาดเจ็บ2 ข้างและvoal cordsอยู่ในparamedian positionจะทำให้เกิดairway obstructionซึ่งเป็นภาวะฉุกเฉิน อาจจะต้องทำemergency tracheostomyนอกจากนั้นผู้ป่วยจะพูดไม่มีเสียง แต่ถ้าtrue vocal cordsทั้งสองค้างอยู่ในท่าabductionผู้ป่วยจะสามารถหายใจได้แต่มีปัญหาไม่สามารถไอได้ปกติ เสี่ยงต่อการสำลักและมีปัญหาติดเชื้อในทางเดินหายใจตามมาได้

Superior laryngeal nerves : แยกจากvagus nerveบริเวณ base of skullวิ่งคู่มากับinternal carotid arteryแล้วแยกออกเป็น 2แขนงที่บริเวณ hyoid bone คือ

- **internal branch of the superior laryngeal nerve**

  เป็นsensory nerveเลี้ยงบริเวณsupraglottic larynx การบาดเจ็บต่อเส้นประสาทนี้จากการผ่าตัดเกิดได้ยาก แต่ถ้าเกิดแล้วจะทำให้ผู้ป่วยเกิดอาการสำลักได้ง่าย
- **external branch of the superior laryngeal nerve**

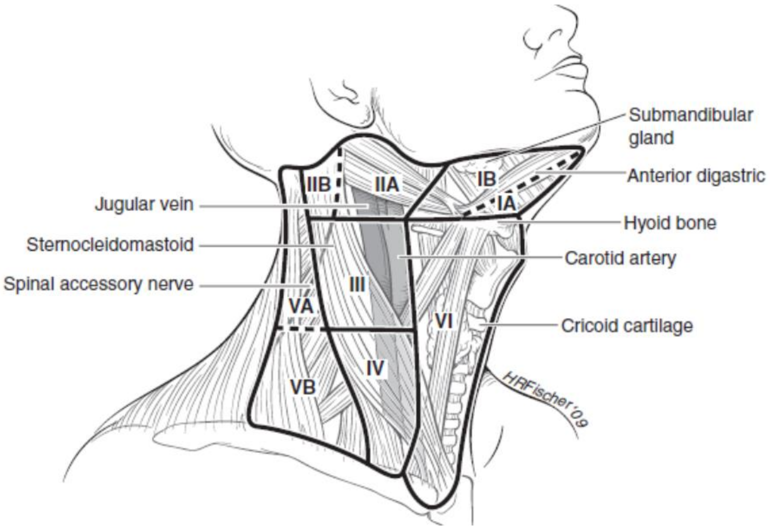
  เป็นmotor nerveวิ่งมาคู่กับ superior thyroid vesselsก่อนที่จะเลี้ยงcricothyroid muscle มีหน้าที่ทำให้ true vocal cordตึงเวลาขึ้นเสียงสูง ถ้าได้รับบาดเจ็บจะทำให้ผู้ป่วยมีปัญหาขึ้นเสียงสูงไม่ได้ และมีปัญหาเสียงหายเมื่อพูดติดต่อกันเป็นประโยคยาวๆ(voice fatigue)



รูปที่2. แสดงกายวิภาคของเส้นประสาทที่สำคัญใกล้ต่อมไทรอยด์[3]

Lymphatic system

ต่อมไทรอยด์มีlymphatic networkอยู่หนาแน่นเชื่อมต่อถึงกันทั้งสองข้าง โดยน้ำเหลืองจะไหลเข้าสู่ต่อมน้ำเหลืองบริเวณข้างเคียง ซึ่งประกอบด้วยpretracheal, paratracheal, perithyroidal, superior mediastinal, retropharyngeal, esophageal และ jugular chain nodes ซึ่งthyroid cancersมักแพร่กระจายมายังlymph nodes เหล่านี้(cervical lymph node level II-VI) แต่ไม่ค่อยกระจายไปยัง submaxillary nodes (cervical lymph node level I)

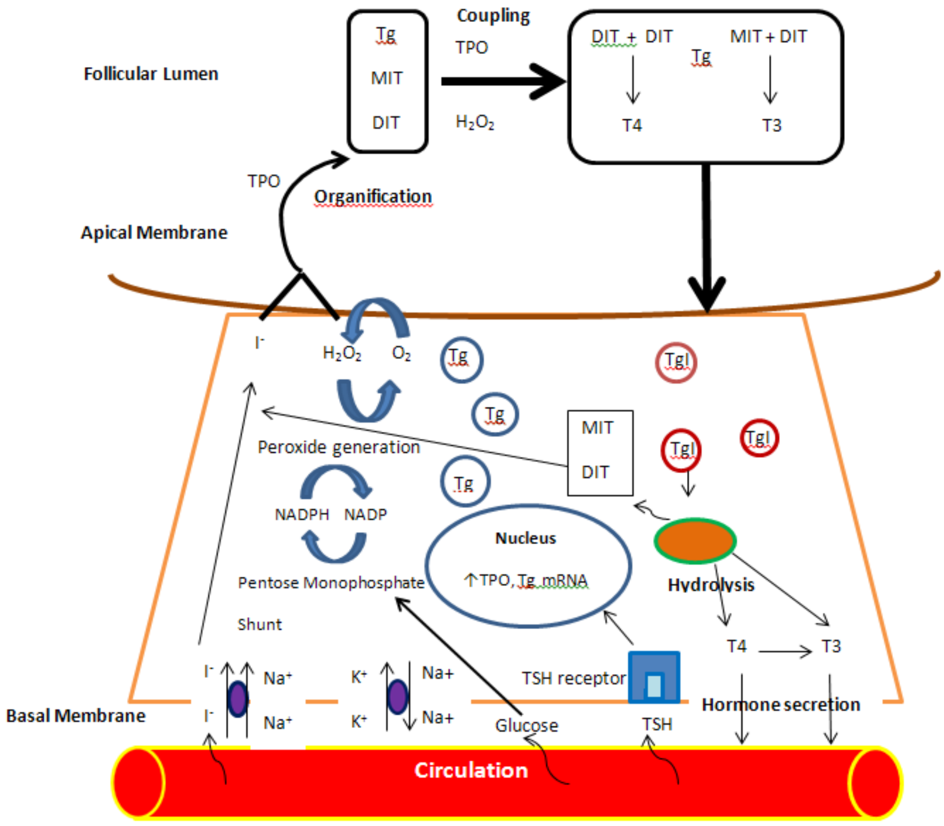


รูปที่3. แสดงการแบ่งกลุ่มตำแหน่งต่อมน้ำเหลืองที่คอ[4]

สรีรวิทยาของต่อมไทรอยด์ (Thyroid physiology)[1,5]

ร่างกายต้องการสารไอโอดีนเฉลี่ยวันละ 0.1 mgซึ่งได้จากอาหารประเภท ปลา นม ไข่ เกลือแกง และ อาหารทะเล โดยiodineจะถูกเปลี่ยนเป็น iodideที่กระเพาะอาหารและลำไส้ส่วนjejunum แล้วถูกดูด ซึมเข้าสู่กระแสเลือด ต่อมไทรอยด์เป็นแหล่งสะสมiodineในสัดส่วนที่มากที่สุดคือ> 90% ของ iodineทั้งหมดในร่างกาย

มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ THAMMASAT UNIVERSITY คณะแพทยศาสตร์



รูปที่4. แสดงการสร้างและหลั่งthyroid hormonesของต่อมไทรอยด์

ภาพดัดแปลงจาก Schwartz’s principles of surgery 9th ed. New York: McGraw-Hill 2010.

ขั้นตอนการสร้างและหลั่งthyroid hormones

- Iodide uptake

เป็นกระบวนการ active transport(ATP-dependent) นำ iodide (I^-)เข้าสู่ thyrocytes ผ่านbasement membrane

- Organification

thyroglobulin(Tg)เป็นglycoproteinที่อยู่ในthyroid follicles ในโมเลกุลของTgประกอบด้วย4 tyrosyl residues ในขั้นตอนorganificationจะมีoxidation เปลี่ยนiodideให้เป็นiodine แล้วเกิดiodination of tyrosine residuesบนTgเกิดเป็น monoiodotyrosines(MIT)และdiiodotyrosines(DIT) ซึ่งทั้งกระบวนการoxidation และiodinationถูกcatalyzedโดย thyroid peroxidase enzyme(TPO)

- Coupling

เป็นการจับคู่DIT 2โมเลกุลให้กลายเป็นthyroxine(T4) และจับคู่ MITกับDITกลายเป็น triiodothyronine(T3) ซึ่งT3และT4 ที่ได้จะถูกเก็บไว้ใน follicular lumen

- Hydrolysis

ต่อมไทรอยด์จะหลั่งthyroid hormonesสู่กระแสเลือดตามความต้องการของร่างกายภายใต้การควบคุมของTSHที่หลั่งจากต่อมใต้สมองส่วนหน้า เมื่อต้องการหลั่งthyroid hormones Tgจะถูกhydrolyzedและปลดปล่อย free iodothyronines(T3 กับT4)หลั่งเข้าสู่กระแสเลือดให้ร่างกายนำไปใช้ ส่วน MITและDITที่ได้จะถูกนำกลับไปใช้สร้างthyroid hormonesต่อไป

- Deiodination

MITและDITจะถูกdeiodinatedได้ iodide (I^-) และนำกลับไปเข้ากระบวนการสร้างthyroid hormonesต่อไป

ในภาวะeuthyroidismพบว่าT4 เกือบทั้งหมดถูกสร้างและหลั่งจากต่อมไทรอยด์ แต่มีแค่20%ของT3ที่ถูกสร้างและหลั่งจากต่อมไทรอยด์ T3ส่วนใหญ่ถูกสร้างจากperipheral deiodinationของT4ที่ ตับ กล้ามเนื้อ ไต และต่อมใต้สมองส่วนหน้า T3มีpotencyมากกว่าT4ถึง3-4 เท่าแต่มี half-lifeแค่1วัน ส่วนT4มี half-lifeยาวกว่าคือประมาณ1สัปดาห์

ผู้ป่วยโรคGraves' disease ,toxic multinodular goiter หรือภาวะใดๆที่ต่อมไทรอยด์ถูกกระตุ้นให้ทำงานมากกว่าปกติ จะมีสัดส่วนของT3หลั่งจากต่อมไทรอยด์สูงกว่าปกติ

thyroid hormonesที่อยู่ในกระแสเลือดนั้นส่วนใหญ่จับอยู่กับcarrier proteins เช่น T4-binding globulin,T4-binding prealbuminและalbumin มีแค่0.02%เท่านั้นที่เป็นfree formซึ่งเป็น physiologically active component

การสร้างและหลั่งthyroid hormonesนั้นถูกควบคุมโดยhypothalamic-pituitary-thyroid axis โดยTSH(thyroid stimulating hormone) ที่หลั่งจากต่อมใต้สมองส่วนหน้ามีบทบาทกระตุ้นต่อมไทรอยด์ทำให้เกิดiodide trappingและ thyroid hormones secretion นอกจากนั้นยังทำให้cellularityและvascularityของต่อมไทรอยด์เพิ่มขึ้น ในขณะเดียวกันการหลั่งTSHจากต่อมใต้สมองนั้นถูกควบคุมโดยnegative feedbackจากT4และT3

ในบางภาวะต่อมไทรอยด์มีความสามารถปรับตัวทำงานเป็นอิสระจากการควบคุมของ TSH เรียกว่า autoregulation ซึ่งมักเกิดในผู้ป่วยที่ขาดสารไอโอดีน จะมีการปรับตัวโดยเพิ่มสัดส่วนการสร้างและหลั่ง T3 มากกว่า T4เพื่อช่วยเพิ่มประสิทธิภาพของ thyroid hormonesที่ถูกหลั่งออกมา

นอกจาก TSHแล้วยังมี hormonesอื่นๆที่มีผลกระตุ้นการสร้าง thyroid hormones เช่น epinephrineและhCG จึงสามารถตรวจพบระดับthyroid hormonesสูงผิดปกติได้ในผู้หญิงที่ตั้งครรภ์ และผู้ป่วยgynecologic malignanciesเช่น hydatidiform mole ในทางตรงกันข้ามglucocorticoid hormonesมีผลยับยั้งการสร้างthyroid hormonesทำให้ผู้ป่วยที่ป่วยหนัก(severely ill patients)มีระดับperipheral thyroid hormonesต่ำกว่าปกติโดยที่ไม่มีการเพิ่มขึ้นของระดับ TSH เรียกว่าภาวะeuthyroid sick syndrome

Thyroid hormone function

Thyroid hormones มีบทบาทสำคัญในระบบการทำงานของร่างกายดังนี้

- fetal brain development
- skeletal maturation
- increase oxygen consumption, basal metabolic rate and heat production
- positive inotropic and chronotropic eff\ects on the heart
- maintaining normal hypoxic and hypercapnic drive in the respiratory center
- increase GI motility
- increase bone and protein turnover
- increase speed of muscle contraction and relaxation
- increase glycogenolysis, hepatic gluconeogenesis
- increase intestinal glucose absorption
- increase cholesterol synthesis and degradation

คอพอก (Goiter)[5]

Goiter หรือ คอพอก คือความผิดปกติที่ต่อมไทรอยด์มีขนาดใหญ่กว่าปกติ(thyroid gland enlargement)โดยเป็นได้ทั้งdiffuseหรือnodular enlargement มีหลากหลายวิธีในการวัดขนาดหรือประเมินน้ำหนักของต่อมไทรอยด์ที่ใช้เป็นเกณฑ์ตัดสินภาวะคอพอก เช่นการวัดขนาดต่อมไทรอยด์โดยการตรวจร่างกาย การประเมินน้ำหนักต่อมไทรอยด์จากประสบการณ์ผู้ตรวจ การวัดขนาดโดยultrasound และการวัดขนาดหรือชั่งน้ำหนักชิ้นเนื้อต่อมไทรอยด์ที่ได้จากการผ่าตัด

โดยค่าที่ใช้เป็นเกณฑ์มีรายงานแตกต่างกันในแต่ละสถาบัน เช่นค่าน้ำหนักเกิน80กรัม,100กรัมหรือ200กรัมถือว่าเป็นต่อมไทรอยด์ที่โตผิดปกติ หรือ คอพอก ซึ่งอาจจะมีการทำงานสร้างthyroid hormoneได้ปกติ, ลดลง หรือมากกว่าปกติก็ได้

ความชุกของโรคคอพอก (Prevalence of goiters)

โรคคอพอกพบได้บ่อยในพื้นที่ที่ประชากรขาดสารไอโอดีน เช่นในประเทศบังคลาเทศ(ค.ศ.1994)มีความชุกของโรคคอพอกสูงถึง47% ถือว่าเป็นendemic goiter region คือเป็นพื้นที่ขาดสารไอโอดีนที่มีประชากรอย่างน้อย5%-10% ป่วยเป็นโรคคอพอก ส่วนในประเทศที่ประชากรไม่ขาดสารไอโอดีนพบว่ามีความชุกของโรคคอพอก(sporadic form of multinodular goiter)ต่ำกว่า เช่นในสหรัฐอเมริกามีประชากรเป็นโรคคอพอก4%จากการประเมินด้วยการตรวจร่างกาย(แต่ถ้าประเมินด้วยultrasoundมีรายงานพบโรคคอพอกสูงถึง16%-67%)

กลไกการเกิดโรคและธรรมชาติของโรค (Pathogenesis and natural history)

สมัยก่อนมีแนวคิดว่าgoiterเกิดจากภาวะขาดสารไอโอดีนทำให้TSHมีระดับสูงเป็นเวลานานจึงกระตุ้นthyrocyte proliferationและเกิดdiffuse thyroid gland enlargementตามมา ซึ่งเมื่อผู้ป่วยอายุมากขึ้นมักจะมีnodulesเกิดขึ้นในgoiterนั้นเรียกว่าmultinodular goiter ต่อมาในช่วงปีค.ศ.2000มีทฤษฎีที่อธิบายกลไกการเกิดgoiterว่าเกิดจากความผิดปกติของยีน(somatic mutation)ที่ควบคุมการเจริญของthyrocytesที่เป็นมาแต่กำเนิดจึงทำให้thyrocytesมีการเจริญที่ผิดปกติและมีความไวของการตอบสนองต่อTSHที่แตกต่างกัน การขาดสารไอโอดีนและTSHที่มีระดับสูงนั้นเป็นเพียงแค่ปัจจัยเสริม

ธรรมชาติของgoiterนั้นมักจะโตขึ้นช้าๆโดยมีปัจจัยที่กระตุ้นให้goiterโตเร็วเช่น การตั้งครรภ์,การขาดสารไอโอดีน,การบริโภคgoitrogensเป็นเวลานานเช่น กะหล่ำปลี,บล็อคโคลี่,ผักโขม เป็นต้น บางกรณีถ้ามีเลือดออกในgoiterจะทำให้ก้อนโตขึ้นอย่างรวดเร็ว,ปวดและทางเดินหายใจถูกอุดกั้นจากการกดเบียดของก้อนได้ ผู้ป่วยที่มีdiffuse goiterเป็นเวลานานมีแนวโน้มที่จะเกิดthyroid nodulesขึ้นมาในต่อมไทรอยด์และทำงานสร้างthyroid hormonesมากผิดปกติไม่อยู่ภายใต้การควบคุมของTSH(autonomous function) เกิดภาวะhyperthyroidism พบได้10%ของผู้ป่วยgoiter โดยถ้ามี single autonomus noduleจะเรียกว่าtoxic nodular goiter แต่ถ้ามีหลายnodulesจะเรียกว่าtoxic multinodular goiter

อาการและอาการแสดง

ประวัติ – การซักประวัติเกี่ยวกับระยะเวลาที่เริ่มเกิดคอพอก,การโตเร็วของก้อนและอาการร่วมอื่นๆมีประโยชน์ทั้งในแง่วินิจฉัยแยกโรคและการพิจารณาข้อบ่งชี้ของการผ่าตัด อาการร่วมที่สำคัญควรแยกถามเป็นประเด็นดังนี้

- regional symptoms : ถามเกี่ยวกับcompressiveและinvasive symptoms ได้แก่ การหายใจเช่นshortness of breath, การออกเสียงเช่นเสียงแหบ,อาการกลืนลำบาก และความรู้สึกเหมือนมีก้อนติดอยู่ที่คอ(globus or lump sensation) บางครั้งอาการไม่ชัดเจนจึงควรถามถึงท่าทางที่มักจะทำให้อาการแย่ลงเช่น นอนหงาย,ท่ายกมือขึ้นสองข้างเหนือศีรษะ,ท่าแหงนคอหรือก้มคอหรือหันคอมากกว่าปกติ มักจะทำห้ผู้ป่วยมีอาการจากการกดเบียดของก้อนคอพอกชัดเจนขึ้น บางครั้งผู้ป่วยไม่มีอาการใดๆในขณะพักแต่ถ้ามีการออกแรงหรือออกกำลังกายจะเหนื่อยง่ายเนื่องจากร่างกายต้องการใช้oxygenมากขึ้นแต่เนื่องจากทางเดินหายใจตีบแคบจึงมีoxygen supplyไม่เพียงพอกับความต้องการที่มากขึ้น อย่างไรก็ตาม เนื่องจากก้อนgoiterมักจะโตขึ้นช้าๆมาเป็นเวลานานหลายปีแม้ก้อนมีขนาดใหญ่ผู้ป่วยก็อาจจะไม่มีอาการใดๆจากการกดเบียดของก้อนได้ โดยมีรายงานพบasymptomatic large cervical goiterถึง25%
- symptoms of thyroid dysfunction : ภาวะhyperthyroidismอาจจะเกิดขึ้นช้าๆในผู้ป่วยmultinodular goiterที่เป็นมานานๆ หรือเกิดได้เฉียบพลันกรณีที่ผู้ป่วยได้รับสารไอโอดีนปริมาณมากเช่นจากintravenous contrast mediaที่ใช้ในการตรวจCT scan เรียกกรณีacute hyperthyroidismที่เกิดขึ้นนี้ว่าJod-Basedow phenomenon
- ประวัติอื่นๆ :ภูมิลำเนาอยู่ในพื้นที่ขาดสารไอโอดีนหรือไม่ ประวัติได้รับgoitrogensมานานๆ,การกินยาlithiumรักษาโรคทางจิตเวช,ประวัติเคยผ่าตัดหรือฉายแสงบริเวณคอ,ประวัติครอบครัวเกี่ยวกับโรคของต่อมไทรอยด์

ตรวจร่างกาย- วัดขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของต่อมไทรอยด์,คลำประเมินconsistency,การยึดติดกับอวัยวะข้างเคียง, ประเมินlayngeal and tracheal deviationซึ่งเกิดจากก้อนกดเบียด,ฟังเสียงstridor, คลำหาต่อมน้ำเหลืองที่คอ ,สังเกตอาการแสดงของภาวะsuperior vena cava obstructionเช่นjugular vein distention, subcutaneous venous dilatation,ตรวจPemberton's signโดยให้ผู้ป่วยยกแขนสองข้างขึ้นเหนือศีรษะถ้ามีอาการของhead and neck venous engorgementเช่น facial congestion, plethoraและ venous distentionบ่งชี้ว่ามีgoiterยื่นลงไปต่ำกว่าthoracic inlet หรือเรียกว่าsubsternal goiter แนะนำให้ตรวจประเมินvocal cord(laryngeal examination)ผู้ป่วยgoiterทุกราย เพราะการประเมินแค่อาการเสียงแหบไม่มีความแม่นยำเกี่ยวกับvocal cord paralysis มีรายงานพบ2%ของผู้ป่วยbenign goiterมีvocal paralysisอธิบายว่าน่าจะเกิดจากก้อนgoiterที่มีขนาดใหญ่ยืด(strech)recurrent laryngeal nerveซึ่งมีผลชั่วคราวมักจะดีขึ้นหลังจากผ่าตัดเอาgoiterออก อย่างไรก็ตามถ้าผู้ป่วยมีvocal cord paralysisโดยที่ไม่มีประวัติเคยผ่าตัดบริเวณคอมาก่อน ให้คิดถึงสาเหตุจากก้อนมะเร็งไทรอยด์ที่ลุกลามไปrecurrent laryngeal nerveจนกว่าจะได้รับการพิสูจน์ว่าเกิดจากสาเหตุอื่น

การวินิจฉัยแยกโรคผู้ป่วยที่มีคอพอก

การวินิจฉัยแยกโรคในผู้ป่วยgoiterนั้นให้พิจารณาทั้งจากอาการ อาการแสดง ลักษณะการโตของgoiterว่าเป็นแบบdiffuseหรือnodular enlargement รวมทั้งประเมินการทำงานของต่อมไทรอยด์ว่าผิดปกติหรือไม่

สาเหตุของgoiterที่พบบ่อยมีดังนี้

Nontoxic goiter - Iodine deficiency goiter - Goitrogens consumption (ยาlithium carbonate, foodเช่น กะหล่ำปลี,มันสำปะหลัง,ผักโขม,บล็อกโคลี่) - Inherited defects in thyroid hormone biosynthesis - Generalized resistance to thyroid hormones - Thyroid cysts, Thyroglossal duct cysts
Thyroiditis - Subacute thyroiditis - Chronic autoimmune thyroiditis (Hashimoto's thyroiditis) - Infectious thyroiditis
Neoplasias - Benign adenomas (Follicular adenoma) - Thyroid carcinoma - Lymphoma
Hyperthyroidism - Graves' disease(diffuse toxic goiter) - Toxic adenoma (Plummer disease, toxic nodular goiter) - Toxic multinodular goiter

THAMMASAT UNIVERSITY มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์

การส่งตรวจเพิ่มเติมในผู้ป่วยคอพอก

การตรวจเพิ่มเติมในผู้ป่วยคอพอกนั้นมีวัตถุประสงค์หลักในการประเมิน3อย่าง คือ(1)airway compression (2)risk of malignancy (3)presence of hyperthyroidism การส่งตรวจเพิ่มเติมที่ควรทำมีดังนี้

- **Thyroid function test (TFT)** ดูว่ามีhypo-/hyperthyroidismหรือไม่ แม้ว่าส่วนใหญ่ผู้ป่วยgoiterจะอยู่ในภาวะ euthyroidism แต่ถ้ามีsubclinical hyperthyroidismแล้วไม่ได้รับการรักษาจะมีผลเสียต่อระบบหัวใจในระยะยาวเช่นเกิด atrial fibrillationและมีผลทำให้กระดูกบางเร็วขึ้น(osteoporosis)โดยเฉพาะในผู้ป่วยสูงอายุ
- **Chest x-ray(CXR)** เพื่อดูtracheal deviationและlung metastasis(กรณีที่เป็นmacronodulesอาจจะเห็นได้ในCXR)
- **Ultrasonography** เพื่อประเมินsuspicious nodulesที่มีลักษณะที่น่าสงสัยของมะเร็ง แต่อาจจะให้ข้อมูลไม่เพียงพอใน กรณีlarge cervicalหรือsubsternal goiterซึ่งต้องประเมินขอบเขตของก้อนโดยCT scanจะดีกว่า
- **Thyroid scintigraphy(thyroid scan)** ไม่ได้ส่งตรวจในgoiterทุกราย มีประโยชน์กรณีที่สงสัยtoxic multinodular goiter และมีแผนจะผ่าตัดน้อยกว่าtotal thyroidectomyเพื่อดูตำแหน่งของhot regionsจะได้ผ่าตัดออกได้หมด รวมทั้งช่วย วินิจฉัยแยกโรคกรณีไม่แน่ใจเกี่ยวกับGraves' diseaseในรายที่อาการอาการแสดงไม่ชัดเจน
- **Fine-needle aspiration(FNA)** ถ้าประเมินเบื้องต้นด้วยซักประวัติ ตรวจร่างกาย ulttrasoundหรือCT scanในรายที่มีข้อบ่งชี้แล้วไม่พบลักษณะที่สงสัยมะเร็งไม่จำเป็นต้องทำFNA โดยเฉพาะgoiterขนาดใหญ่นั้นพบว่าการFNAมีความแม่นยำต่ำที่จะวินิจฉัยแยกโรคมะเร็ง แต่ถ้ามีลักษณะที่สงสัยมะเร็งจากการประเมินต่างๆข้างต้นแนะนำให้ทำFNAจากก้อนที่น่าสงสัย(suspicious nodules ที่ประเมินจากultrasound) ซึ่งถ้ามีultrasoundช่วยชี้เป้าจะเพิ่มความแม่นยำมากขึ้น ความเสี่ยงของการทำFNAในgoiterขนาดใหญ่คือถ้ามีเลือดออกในก้อนอาจทำให้เกิด acute airway obstructionได้
- **CT scan or MRI scan** มีประโยชน์มากในการดู tracheal compression, substernal extension, local invasion, cervical lymphadenopathy, resectability(กรณีที่ต้องผ่าตัดในก้อนขนาดใหญ่) และlung metastasisในกรณีที่เป็นมะเร็งไทรอยด์ อย่างไรก็ตามไม่แนะนำให้ส่งตรวจทุกราย ให้พิจารณาตามข้อบ่งชี้

ข้อบ่งชี้ของการส่งตรวจCT scan หรือ MRI scan ในผู้ป่วยgoiter
1) จากประวัติและตรวจร่างกายพบlocal compressive symptoms
2) massive goiter : ก้อนคอพอกมีขนาดใหญ่มาก
3) Bilateral circumferential goiter
4) suspect substernal goiter
5) suspect cancer (vocal cord paralysis, lymphadenopathy)
6) CXR showing airway deviation

การทำCT scanนั้นควรหลีกเลี่ยงการฉีดcontrastในกรณีที่ยังไม่ทราบthyroid functional statusหรือผู้ป่วยที่มีภาวะsubclinical hyperthyroidismเพื่อหลีกเลี่ยง Jod-Basedow phenomenon

การรักษาโรคคอพอก

มีการรักษาหลายทางเลือกสำหรับgoiter แต่ละวิธีมีข้อดีและข้อจำกัดหลายประการ แพทย์ทั่วไปควรทราบเพื่อให้ข้อมูลแก่ผู้ป่วยดังนี้

1)<u>Thyroid hormone suppressive therapy</u>

การให้กินยาthyroxine(T4)เพื่อลดระดับTSHในผู้ป่วยnontoxic multinodular goiterเพื่อหวังผลลดขนาดของ goiterนั้นปัจจุบันไม่แนะนำวิธีนี้เพราะมีหลายการศึกษาพบว่าได้ผลไม่แน่นอน มีผู้ป่วยที่ตอบสนองคือgoiterมีปริมาตร

ลดลงเกิน50%แค่27%-29%โดยเฉพาะmultinodular goiters และnodulesที่มีขนาดใหญ่กว่า2-3cmมักจะไม่ตอบสนองต่อวิธีนี้ และเมื่อหยุดยาthyroxine ก้อนมักจะกลับมามีขนาดใหญ่เท่าเดิมจึงทำให้ต้องกินยาไปตลอด ไม่แนะนำให้ยาthyroxineในผู้ป่วยที่มีภาวะsubclinical hyperthyroidismหรือผู้ที่อายุมากกว่า60ปีเพราะเสี่ยงต่อการเกิดatrial fibrillation และosteoporosisโดยเฉพาะผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน

2)Radioiodine(^{131}I)

ปัจจุบันไม่นิยมใช้radioiodineในการรักษาnontoxic multinodular goiterเพราะต้องใช้radioactive iodine ปริมาณมากเนื่องจากgoiterมักมีขนาดใหญ่และมีการuptake radioactive iodineได้ไม่ค่อยดีเมื่อเทียบกับGraves' disease นอกจากนี้radioiodineยังมีภาวะแทรกซ้อนได้แก่ radiation thyroiditisซึ่งต่อมไทรอยด์อาจบวมจนเกิดacute airway obstructionได้,เกิดhypothyroidismได้60%หลังการรักษา, radiation-induced Graves' diseaseพบได้10%, การให้radioiodineในปริมาณสูงอาจทำให้เสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งอื่นๆเช่น leukemia, stomach cancer, breast cancer และbladder cancer จึงแนะนำให้ใช้radioiodineรักษาgoiterเฉพาะกรณีgoiterขนาดเล็กที่ไม่มีปัญหาการกดเบียดทางเดินหายใจ และผู้ป่วยมีสุขภาพไม่แข็งแรงพอที่จะรับการผ่าตัด

3)Surgery

การผ่าตัดเป็นวิธีรักษาที่ดีที่สุดสำหรับgoiterเพราะสามารถแก้ปัญหาcompressive symptomsรวมทั้งปัญหา airway obstructionได้อย่างรวดเร็ว,รักษาภาวะsubclinical hyperthyroidismให้หายขาดได้และที่สำคัญคือได้ชิ้นเนื้อมาตรวจทางพยาธิวิทยาเพื่อวินิจฉัยแยกโรคมะเร็ง ไม่มีความเสี่ยงต่อภาวะแทรกซ้อนต่างๆของวิธีsuppressive therapyและradioiodineที่ได้กล่าวไปข้างต้น ปัจจุบันภาวะแทรกซ้อนจากการผ่าตัดต่ำมากโดยเฉพาะการผ่าตัดโดยศัลยแพทย์ที่มีประสบการณ์ การปล่อยให้goiterมีขนาดใหญ่มากๆจะทำให้การผ่าตัดยากขึ้นและเสี่ยงต่อภาวะแทรกซ้อนของ thyroidectomyมากขึ้น ข้อบ่งชี้ที่แนะนำให้ผ่าตัดในผู้ป่วยgoiterมีดังนี้

Surgical Indications for Multinodular Goiter
1.Clear-cut significant regional aerodigestive tract symptom without other cause
2.CT scan showing tracheal compression
3. Masses greater than 5 cm or cosmetic problem
4. Goiter with subclinical or frank hyperthyroidism
5. All patients with malignancy suspected or proved
6. All patients with substernal goiter

วิธีการผ่าตัดรักษาgoiterมีหลายวิธีเช่น total unilateral lobectomy, bilateral subtotal thyroidectomy, unilateral lobectomy with contralateral subtotal resection และtotal thyroidectomyซึ่งการตัดสินใจของศัลยแพทย์มักจะพิจารณาถึงขอบเขตของรอยโรค,ลักษณะที่น่าสงสัยของมะเร็ง,โอกาสเสี่ยงของการกลับเป็นซ้ำหลังผ่าตัด,ความเสี่ยงต่อภาวะแทรกซ้อนจากการผ่าตัดและความชำนาญของศัลยแพทย์มีความสำคัญอย่างมากต่อผลการผ่าตัด

4)Monitoring

ผู้ป่วยdiffuse goiterขนาดเล็กหรือ benign multinodular goitersที่ได้รับการตรวจFNAแล้วไม่มีลักษณะที่น่าสงสัยของมะเร็ง ไม่มีอาการ ไม่กังวลเรื่องความสวยงามและอยู่ในภาวะeuthyroidism สามารถใช้วิธีเฝ้าติดตามอาการได้โดยนัดติดตามอาการ ตรวจร่างกายต่อมไทรอยด์และTSHเป็นระยะเช่นทุก6-12เดือนและพิจารณาตรวจติดตามด้วย thyroid ultrasoundทุกปีในช่วง3ปีแรก ถ้าไม่พบการเปลี่ยนแปลงที่สำคัญให้นัดตรวจห่างออกเป็นทุก3-5 ปี

Thyroid Nodule[4]

Thyroid nodule เป็นก้อนในต่อมไทรอยด์ที่มีขอบเขตแยกจากเนื้อต่อมโดยรอบ การศึกษาในประเทศที่ประชากรได้รับสารไอโอดีนอย่างเพียงพอพบความชุกของthyroid noduleที่คลำได้ประมาณ5%ในเพศหญิงและ1%ในเพศชาย ปัจจุบันมีการทำ ultrasound บริเวณคอกันแพร่หลายมากขึ้นด้วยข้อบ่งชี้ต่างๆ ทำให้ตรวจพบthyroid noduleขนาดเล็กโดยบังเอิญมากขึ้น โดยเฉพาะhigh resolution ultrasoundสามารถตรวจพบ thyroid nodule ได้ถึง19-67% ซึ่งทั้งpalpableกับnonpalpable thyroid nodules มีความเสี่ยงของมะเร็งพอๆกันเมื่อเทียบที่ขนาดเท่ากัน ความสำคัญในการดูแลรักษาผู้ป่วยที่มีthyroid noduleคือต้องวินิจฉัยแยกกลุ่มที่เป็นมะเร็งไทรอยด์ออกมาให้ได้ ซึ่งมีแค่5-15% โดยปัจจัยที่ทำให้คิดถึงมะเร็งเพิ่มขึ้นมีดังนี้[6]

- Extreme age group : < 20 years or > 70 years
- Male gender
- Enlarging nodule
- History of childhood head and neck irradiation
- Family history of thyroid carcinoma or thyroid cancer syndrome (MEN2)
- Vocal cord paralysis
- Fixed nodule
- Abnormal cervical adenopathy

แนะนำให้ตรวจเพิ่มเติมในทุกnoduleที่มีขนาด > 1cmแม้จะไม่มีอาการหรือคลำไม่ได้ เพราะnoduleเหล่านี้มีความสำคัญทางคลินิกถ้าเป็นมะเร็ง ส่วนnoduleที่มีขนาดเล็กกว่า1cmที่ตรวจพบโดยบังเอิญจากรังสีวินิจฉัย (incidentalomas)ให้พิจารณาตรวจเพิ่มเติมในบางรายที่สงสัยมะเร็งเช่น มีต่อมน้ำเหลืองที่คอโตร่วมด้วย , มีลักษณะที่น่าสงสัยมะเร็งจากultrasound หรือเป็นผู้ป่วยมีประวัติความเสี่ยงของมะเร็งไทรอยด์

แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยthyroid nodule[4]

เมื่อพบผู้ป่วยที่มีthyroid noduleควรปฏิบัติตามแนวทางดังนี้

ซักประวัติและตรวจร่างกาย

ผู้ป่วยthyroid noduleส่วนใหญ่ไม่มีอาการ มักมาพบแพทย์เพราะคลำได้ก้อนที่คอ สังเกตเห็นว่าคอโต แพทย์ตรวจพบจากการตรวจร่างกายหรือพบโดยบังเอิญจากรังสีวินิจฉัย ควรถามประวัติระยะเวลาที่เริ่มเป็น,การเปลี่ยนแปลงของก้อน,อาการกดเบียดจากก้อน(compressive symptoms)เช่นหายใจติดขัด กลืนลำบาก,อาการที่น่าสงสัยว่ามีการลุกลามของมะเร็ง(invasive symptoms)เช่นเสียงแหบ สำลักบ่อย,การรักษาที่เคยได้รับ และที่สำคัญต้องถามถึงปัจจัยที่น่าสงสัยมะเร็งดังที่ได้กล่าวไปแล้ว การตรวจร่างกายควรมองหาอาการแสดงของhyperthyroidismด้วยเช่น tachycardia การตรวจคลำต่อมไทรอยด์ควรตรวจในท่านั่ง ให้ผู้ป่วยแหงนคอแล้วแพทย์คลำตรวจจากด้านหลัง คลำให้ทั่วต่อมไทรอยด์ทั้งสองข้างรวมถึงคลำหาต่อมน้ำเหลืองที่คอให้

ครบทุกตำแหน่ง เมื่อคลำพบnodule ให้พิจารณาว่ามีลักษณะที่สงสัยมะเร็งหรือไม่ เช่นก้อนแข็ง, ผิวไม่เรียบ, ขอบเขตไม่ชัด, โยกก้อนแล้วรู้สึกว่ายึดติดกับเนื้อเยื่อข้างเคียง ถ้าผู้ป่วยมีเสียงแหบหรือเคยได้รับการผ่าตัดบริเวณต่อมไทรอยด์แม้ไม่มีอาการเสียงเปลี่ยนก็ควรทำlaryngeal examinationเพื่อดูว่ามี vocal cord paralysisหรือไม่ ซึ่งมักเกิดจากrecurrent laryngeal nerve invasionโดยก้อนมะเร็ง และตรวจดูว่ามีvocal cord paralysisหรือไม่จากการผ่าตัดครั้งก่อน

การวินิจฉัยแยกโรค สาเหตุที่พบได้ของthyroid nodules มีดังนี้[7]

Cyst : Simple cyst, Mixed solid-cystic

Thyroid adenoma : autonomously functioning (hot) nodule, non functioning or hypofunctioning nodule

Colloid nodule

Thyroiditis

Infection : Granulomatous disease, Abscess

Developmental anomalies : Unilateral lobe agenesis, Cystic hygroma, Dermoid, Teratoma

Malignancy : Primary thyroid cancer, Metastatic cancer to thyroid, Thyroid lymphoma

การตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติม

Serum TSH

แนะนำให้ตรวจเบื้องต้นในผู้ป่วยthyroid noduleทุกรายเพื่อคัดกรองหาภาวะsubclinical hyperthyroidismและ subclinical hypothyroidism ถ้าTSH ผิดปกติให้ส่งตรวจ T3,T4 เพิ่มเติม

ถ้าค่า TSH ต่ำกว่าปกติควรส่งตรวจradionuclide thyroid scan เพื่อดูว่าเป็นhyperfunctioning nodule (hot nodule) หรือไม่ ซึ่งมีโอกาสเป็นมะเร็งน้อยมากจึงไม่จำเป็นต้องทำFNAในhot nodules

ถ้าค่า TSH สูงหรือปกติควรทำFNA เพราะมีโอกาสที่จะเป็นมะเร็งได้

Ultrasound thyroid

ควรส่งตรวจultrasoundในผู้ป่วยทุกรายที่มีsuspected thyroid noduleรวมถึงnodular goiterและincidentalomas ที่พบจากimaging studies อื่นเช่น CT scan โดยultrasound มีประโยชน์ดังนี้

- ช่วยในการวัดขนาดของ nodule ให้แม่นยำกว่าการคลำ เหมาะกับใช้ติดตามขนาดของ nodule

THAMMASAT UNIVERSITY คณะแพทยศาสตร์

- ให้รายละเอียดของ nodule เกี่ยวกับลักษณะที่น่าสงสัยของมะเร็ง โดยsuspicious noduleจากultrasound มีลักษณะดังนี้ hypoechogenicity, increased intranodular vascularity, irregular infiltrative margins, microcalcifications, absent halo และมีรูปร่าง taller than wide
- ช่วยค้นหาnonpalpable thyroid nodule ทั้งในข้างเดียวกันและข้างตรงข้าม ซึ่งสำคัญในการวางแผนผ่าตัด
- สามารถตรวจหาcervical lymph nodeที่อาจคลำไม่พบจากการตรวจร่างกายและดูลักษณะที่น่าสงสัยว่ามีมะเร็งกระจายมาเช่น loss of fatty hilum
- ช่วยประเมินnodule ที่คลำได้ว่าเป็น solid, cystic หรือ solid-cystic รวมทั้งบอกตำแหน่งของnodule ถ้าnoduleมี cystic part >25- 50%หรืออยู่ลึกค่อนไปทางด้านหลังทำให้คลำได้ไม่ชัดเจน แพทย์ควรทำFNAโดยใช้ultrasoundช่วยชี้เป้าจะแม่นยำกว่าการทำFNA ด้วยการคลำและช่วยลดปัญหา sampling error

Fine Needle Aspiration (FNA)

FNA เป็นการตรวจวินิจฉัยthyroid noduleที่มีความแม่นยำสูง ปลอดภัย ราคาไม่แพง ทำได้ไม่ยุ่งยากที่ห้องตรวจผู้ป่วยนอก มีรายงานfalse positive rateประมาณ 1%และfalse negative rate ประมาณ 3% [(2)] อย่างไรก็ตามFNAก็มีข้อจำกัดหลายประการที่ควรทราบดังนี้

- ความแม่นยำขึ้นกับทักษะของผู้ทำFNAและต้องอาศัยcytopathologistที่มีประสบการณ์ในการอ่านและแปลผล
- FNAไม่สามารถวินิจฉัยแยกระหว่างbenign follicular adenomaกับfollicular carcinoma ได้ เพราะไม่สามารถให้ข้อมูลเกี่ยวกับ vascular invasionและcapsular invasion ได้

ปัจจุบันแนะนำให้รายงานผลFNA ตามBethesda systemเพื่อสื่อสารให้เข้าใจตรงกันระหว่างแพทย์ผู้รักษากับพยาธิแพทย์และใช้เป็นแนวทางกำหนดการดูแลรักษาต่อไป

The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology[8]

Diagnostic Category	Risk of Cancer	Usual Management
-Nondiagnostic/ Unsatisfactory	1-4%	Repeat FNA with U/S guidance
-Benign	0-3%	Clinical follow-up
-Atypia of Undetermuned Significance or		

THAMMASAT UNIVERSITY คณะแพทยศาสตร์

Follicular Lesion of Undetermined significance	5-15%	Repeat FNA
-Follicular Neoplasm or Suspicious for Follicular Neoplasm	15-30%	Surgical lobectomy
-Suspicious for Malignancy	60-75%	Total thyroidectomy or lobectomy
-Malignant	97-99%	Total thyroidectomy

Computed Tomography/ Magnetic Resonance Imaging Scan

ไม่แนะนำให้ตรวจCT scanหรือMRIในผู้ป่วย thyroid noduleทุกราย ควรเลือกส่งตรวจกรณีต้องการประเมิน thyroid nodule ที่มีขนาดใหญ่โดยเฉพาะกรณีที่สงสัยว่ามีการลุกลามเนื้อเยื่ออวัยวะข้างเคียง หรือเป็น substernal goiterซึ่งไม่สามารถประเมินได้จากultrasound โดยCT scanหรือ MRIสามารถให้รายละเอียดเกี่ยวกับlymph nodes, ความสัมพันธ์ของก้อนกับ airway, esophagus และvascular structuresซึ่งเป็นข้อมูลสำคัญในการวางแผนผ่าตัด

Radionuclide thyroid scan

เป็นการตรวจโดยใช้สารเภสัชรังสี ที่ใช้ในปัจจุบันได้แก่ iodine123 (^{123}I), iodine131 (^{131}I) และ technetium-99m pertechnetate (Tc-99m) thyroid scanมีประโยชน์ในการดูตำแหน่ง ขนาด และการทำงานของ thyroid tissue ให้ส่งตรวจกรณีthyroid noduleที่ผู้ป่วยมีภาวะhyperthyroidism ทั้งที่มีอาการ และกลุ่ม subclinical hyperthyroidism สามารถช่วยวินิจฉัยได้หลายโรคเช่น toxic adenoma, Graves' disease with cold nodule หรือ toxic multinodular goiterได้

nodule ที่มีการจับสารเภสัชรังสีมากกว่าบริเวณข้างเคียง (hot nodule) มีโอกาสเป็นมะเร็งน้อยคือ < 5% เมื่อเทียบกับ noduleที่มีการจับสารเภสัชรังสีน้อย (cold nodule) ซึ่งมีโอกาสเป็นมะเร็งสูงถึง 20% จึงแนะนำให้ทำFNAในcold nodule[1]

Thyroid hormone suppressive therapy[4]

กรณี benign thyroid nodule มีแพทย์หลายท่านนิยมให้ยา eltroxin เพื่อหวังผลลดขนาดของ nodule และเชื่อว่าอาจช่วยลดโอกาสเกิด nodule ที่ต่อมไทรอยด์บริเวณอื่นด้วย โดยจะให้ยาในขนาดที่กดให้ serum TSHอยู่ในระดับsubnormal

มีการศึกษาทั้ง meta-analysis และrandomized control trials (RCT)พบว่าthyroid hormone suppressive therapy มักจะได้ผลในกลุ่มประชากรที่ได้รับสารไอโอดีนไม่เพียงพอ แต่สำหรับในประเทศที่ประชากรได้รับสารไอโอดีนอย่างเพียงพอนั้น พบว่าการให้ thyroid hormone suppressive therapyได้ผลแค่ 17-25%เท่านั้นที่nodule จะลดขนาดลงมากกว่า 50%

ปัจจุบันจึงไม่แนะนำให้ใช้ thyroid hormone suppressive therapy ในbenign nodule ทุกรายโดยเฉพาะกลุ่ม

ประชากรที่ไม่ได้ขาดสารไอโอดีน ซึ่งรวมถึงประชากรส่วนใหญ่ในประเทศไทยด้วย เพราะการรักษาได้ผลไม่แน่นอน มีการตอบสนองไม่มาก และผู้ป่วยต้องเสี่ยงต่อผลข้างเคียงของยา เช่น หัวใจเต้นผิดจังหวะและกระดูกบางเป็นต้น

หลังจากที่ได้ทราบแนวทางปฏิบัติในการวินิจฉัยgoiter และthyroid nodule แล้ว ต่อไปนี้จะกล่าวถึงโรคต่างๆของต่อมไทรอยด์ที่ศัลยกรรมมีบทบาทในการรักษา ทั้งmalignant และbenign diseases ที่พบได้ในเวชปฏิบัติทั่วไป

Malignant Thyroid Diseases[1,5]

โรคมะเร็งของต่อมไทรอยด์พบได้ < 1% ของโรคมะเร็งทั้งหมด (2% ของโรคมะเร็งในเพศหญิงและ 0.5%ของโรคมะเร็งในเพศชาย) ผู้ป่วยส่วนใหญ่มาพบแพทย์ด้วยอาการก้อนที่คอโตโดยมักไม่มีอาการใดๆ จำเป็นอย่างยิ่งที่แพทย์ต้องวินิจฉัยให้ได้ว่าผู้ป่วยรายใดที่เป็นมะเร็ง ซึ่งมีประมาณ 5-15% ของthyroid noduleทั้งหมด โดยอาศัยข้อมูลจากการซักประวัติ ตรวจร่างกาย แล การตรวจเพิ่มเติมดังรายละเอียดที่ได้กล่าวไปแล้ว ต่อไปนี้จะกล่าวถึงรายละเอียดเกี่ยวกับโรคมะเร็งไทรอยด์ ซึ่งมีรายละเอียดแตกต่างกันบ้างในแต่ละชนิด

Papillary thyroid carcinoma (PTC)

PTCจัดอยู่ในกลุ่ม well differentiated thyroid cancerเป็นมะเร็งไทรอยด์ชนิดที่พบมากที่สุดคือ80%ของมะเร็งไทรอยด์ทั้งหมด เป็นชนิดที่พบบ่อยในกลุ่มผู้ป่วยเด็กและผู้ที่เคยได้รับรังสีบริเวณลำคอ(external radiation exposure) มะเร็งชนิดนี้พบในเพศหญิงมากกว่าเพศชายมีอัตราส่วนประมาณ2:1 มักพบในกลุ่มอายุ30-40 ปี มีผู้ป่วยประมาณ5-10% ที่มีประวัติครอบครัวเป็นมะเร็งไทรอยด์ ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นeuthyroidism ก้อนมักโตช้าๆไม่เจ็บ(slow-growing pai nless mass) ถ้ามีอาการdysphagia,dyspnea หรือdysphonia มักบ่งบอกว่ามีlocal invasionออกนอกthyroid capsule ไปยังอวัยวะข้างเคียง

ลักษณะพิเศษของมะเร็งชนิดนี้คือมีการกระจายไปต่อมน้ำเหลืองที่คอได้บ่อย โดย 20-50%มีการกระจายของมะเร็งไปต่อมน้ำเหลืองที่คอแล้ว(macrometastases) และมีรายงานพบmicrometastasesมาที่ต่อมน้ำเหลืองสูงถึง 90% ผู้ป่วยบางรายมาพบแพทย์ด้วยอาการต่อมน้ำเหลืองที่คอโตโดยคลำไม่พบก้อนที่ต่อมไทรอยด์ ซึ่งต่อมน้ำเหลืองนี้เกิดจากPTC กระจายมาโดยที่ก้อนมะเร็งบริเวณต่อมไทรอยด์มีขนาดเล็กมากจนคลำไม่พบ เคยมีการเรียกต่อมน้ำเหลืองกรณีนี้ว่า lateral aberrant thyroid แต่ความจริงแล้วคือต่อมน้ำเหลืองที่มีมะเร็งไทรอยด์กระจายมา

ลักษณะพิเศษอีกประการคือPTCมักเกิดได้หลายตำแหน่งทั้งในข้างเดียวกันและข้างตรงข้าม(multicentric involvement) พบว่าเกือบ45%ของผู้ป่วยPTCมีมะเร็งในต่อมไทรอยด์อีกข้าง

Diagnosis

ซักประวัติและตรวจร่างกาย : หาลักษณะที่น่าสงสัยของมะเร็งเช่น ประวัติก้อนโตเร็วในเวลาเป็นสัปดาห์หรือเป็นเดือน ซักประวัติของ invasive symptoms, ประวัติเกี่ยวกับปัจจัยเสี่ยงของมะเร็งไทรอยด์ต่างๆที่ได้กล่าวแล้ว การตรวจร่างกายนอกจากคลำต่อมไทรอยด์ทั้งสองข้างแล้วต้องพยายามคลำหาต่อมน้ำเหลืองที่คอด้วย

Serum TSH : ผู้ป่วย PTCเกือบทั้งหมดเป็นeuthyroidism มีบางรายตรวจพบTSH สูงได้ซึ่งมักเกิดจากมีโรค Hashimoto’s thyroiditisร่วมด้วย

Ultrasound : ลักษณะที่มักพบในPTC คือpunctate internal calcifications ซึ่งคือ psammoma bodiesในhistology

CTหรือMRI scan : มีบทบาทเฉพาะกรณีที่สงสัยว่ามีการลุกลามของก้อนมะเร็งไปยังเนื้อเยื่อสำคัญข้างเคียงเช่น trachea, esophagus, internal jugular vein หรือcomman carotid artery ซึ่งมีประโยชน์ในการวางแผนผ่าตัด

FNA : มีความแม่นยำสูงในการวินิจฉัยโรคมะเร็งไทรอยด์โดยเฉพาะ PTC ซึ่งมีลักษณะเฉพาะทาง cytology คือ nuclear groove,intranuclear pseudoinclusion และ ground glass nuclei (Orphan Annie eyes) มีรายงานความ

แม่นยำในการวินิจฉัยPTCด้วย FNAว่ามี sensitivityและ specificityสูงถึง100% ทั้งนี้ต้องอาศัยปริมาณcellที่เพียงพอและอ่านโดยcytopathhologist ที่มีประสบการณ์

Prognosis[5]

PTCมีพยากรณ์โรคที่ดีมากถ้าได้รับการรักษาที่เหมาะสม จัดว่าเป็นมะเร็งไทรอยด์ที่มีพยากรณ์โรคดีที่สุด อย่างไรก็ตามยังมีผู้ป่วยPTCส่วนหนึ่งที่มีพยากรณ์โรคไม่ดีนักมีโอกาสกลับเป็นซ้ำและแพร่กระจายได้สูง locoregional recurrence ส่วนใหญ่80%มักเกิดในช่วง5ปีแรก และเกิดบริเวณต่อมน้ำเหลืองที่คอบ่อยที่สุด ได้มีการจำแนกผู้ป่วยเป็นกลุ่มlow risk และhigh riskเพื่อช่วยบอกพยาการณ์โรค

<u>ปัจจัยที่มีผลต่อcause-specific survivalของผู้ป่วยPTC</u>

- Increasing age
- Large size of tumor
- Distant metastasis at presentation
- Histopathhologic grade, degree of differentiation
- Extrathyroidal invasion
- Unresectable disease or incomplete resection

Risk stratification of patients[5]

มีความพยายามพัฒนาระบบต่างๆเพื่อช่วยจำแนกผู้ป่วยตามความเสี่ยงมากน้อยที่จะเกิดมะเร็งกลับเป็นซ้ำ หรือโอกาสแพร่กระจายซึ่งจะมีผลต่ออัตราการอยู่รอดของผู้ป่วย ระบบที่นิยมใช้เช่น TNM, AGES, AMES และMACIS เป็นต้น

การแบ่งระยะของโรคตามระบบ TNM for Papillary or Follicular (differentiated) cancers[9]

Stage	TNM
Age < 45y	
I	Any T, Any N, M0
II	Any T, Any N, M1
Age $\geq$ 45y	
I	T1, N0, M0
II	T2, N0, M0
III	T3, N0, M0 ; T1-3, N1a, M0
IVA	T4a, N0-1a, M0 ; T1-4a, N1b, M0
IVB	T4b, Any N, M0
IVC	Any T, Any N, M1

นิยาม

Primary tumor (T)

Tx = Primary tumor cannot be assessed

T0 = No evidence of primary tumor

T1 = Tumor $\leq$ 2 cm in greatest dimension, limited to thyroid

T1a : Tumor $\leq$ 1 cm, limited to the thyroid

T1b : Tumor > 1 cm but $\leq$ 2 cm, limited to the thyroid

T2 = Tumor > 2 cm but < 4 cm in greatest dimension, limited to thyroid

T3 = Tumor > 4 cm in greatest dimension, limited to thyroid or any tumor with minimal extrathyroidal invasion (eg. to sternothyroid muscle, perithyroidal soft tissue)

T4a = Any size tumor extending beyond capsule to invade subcutaneous soft tissue, larynx, trachea, esophagus, or recurrent laryngeal nerve

T4b = Tumor invading prevertebral fascia, or encasing carotid artery or mediastinal Vessels

Regional lymph nodes (N)

Nx = Regional LN cannot be assessed

N0 = No regional LN metastasis

N1 = Regional LN metastasis

N1a : Metastasis to level VI (pretracheal, paratracheal, prelaryngeal/Delphian LN)

N1b : Metastasis to unilateral, bilateral or contralateral cervical or superior mediastinal LN

Distant metastasis (M)

Mx = Distant metastases cannot be assessed

M0 = No distant metastasis

M1 = Distant metastasis

การประเมินความเสี่ยงด้วยระบบอื่นๆมีดังนี้

AGES พิจารณาจาก **A**ge, tumor **G**rading, **E**xtrathyroidal invasion, tumor **S**ize

AMES พิจารณาจาก **A**ge, distant **M**etastasis, **E**xtrathyroidal invasion, tumor **S**ize

MACIS พิจารณาจาก distant **M**etastasis, **A**ge, **C**ompleteness of resection,local **I**nvasion, tumor **S**ize

จะสังเกตได้ว่าเกือบทุกระบบ(ยกเว้นAMES)ที่ใช้ประเมินความเสี่ยงของการกลับเป็นซ้ำและอัตราตายของโรคมะเร็งไทรอยด์นั้นต้องอาศัยข้อมูลที่จะทราบหลังจากผ่าตัดและได้ผลชิ้นเนื้อแล้วเท่านั้น จึงยากที่จะประเมินความเสี่ยงได้แม่นยำก่อนผ่าตัด ส่วนระบบAMES มีข้อดีคือสามารถใช้ประเมินความเสี่ยงของผู้ป่วยได้ตั้งแต่ก่อนผ่าตัด ศัลยแพทย์บางกลุ่มจึงใช้ระบบAMESช่วยในการตัดสินใจเลือกผ่าตัดแบบlobectomy หรือtotal thyroidectomyในผู้ป่วยPTC

ประโยชน์ของการแบ่งกลุ่มผู้ป่วยออกเป็น low-risk กับ high-risk เพื่อใช้พิจารณาเลือกวิธีการผ่าตัด,การรักษาเสริมหลังผ่าตัด(adjuvant treatment) และให้ข้อมูลเกี่ยวกับพยากรณ์โรคแก่ผู้ป่วย

Adjuvant treatment for Papillary thyroid carcinoma[1,5]

หลังผ่าตัดรักษา PTC แล้วควรพิจารณาว่าผู้ป่วยมีความเสี่ยงสูงที่โรคจะกลับมาเป็นซ้ำหรือมีโอกาสแพร่กระจายมากน้อยเพียงใด โดยใช้ระบบการประเมินที่ได้กล่าวไปข้างต้น ถ้าผู้ป่วยอยู่ในกลุ่ม high-riskก็จะได้ประโยชน์อย่างมากจากการให้adjuvant treatment ซึ่งการรักษาเสริมในwell differentiated thyroid cancer มีดังต่อไปนี้

1. **Radioactive iodine (RAI) ablation therapy**

มีการใช้RAIรักษามะเร็งชนิดfollicular cell-derived thyroid carcinoma หรือwell differentiated thyroid carcinoma (PTC, FTC, Hurthle cell)เพราะมะเร็งกลุ่มนี้มีความสามารถในการจับไอโอดีนรังสี(131-I) โดยRAI ablationช่วยลด

disease progressionและmortality rateของผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้ พบว่ากลุ่มhigh riskจะได้ประโยชน์มากที่สุดส่วนกลุ่มlow riskโดยเฉพาะมะเร็งขนาดเล็กกว่า1cmนั้นเนื่องจากกลุ่มนี้มีพยากรณ์โรคที่ดีมาก หลังจากได้รับการผ่าตัดแล้วการให้RAI ablationไม่พบว่าให้ประโยชน์เพิ่มเติม ทั้งยังเพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะแทรกซ้อนจากRAIและเพิ่มค่าใช้จ่ายโดยไม่จำเป็น

การให้RAI ablation มีวัตถุประสงค์หลายประการดังนี้

- ทำลายoccult microscopic carcinomaหลังผ่าตัดtotal thyroidectomy (adjuvant treatment)
- กำจัดเนื้อต่อมไทรอยด์ปกติที่อาจหลงเหลืออยู่หลังผ่าตัด(remnant ablation) เพื่อช่วยให้การตรวจติดตามการกลับเป็นซ้ำหรือดูการแพร่กระจายของมะเร็งด้วยradioiodine scan(whole body scan)และserum Tgมีความไวและแม่นยำมากที่สุด
- เพื่อเป็นการรักษาหลัก(radioiodine therapy) กรณีรอยโรคมะเร็งที่หลงเหลืออยู่นั้นไม่สามารถผ่าตัดออกได้หมด หรือมีการแพร่กระจายไปยังบริเวณที่ไม่สามารถผ่าตัดได้หมด เช่นmultiple lung metastases

ข้อบ่งชี้ของการให้ RAI ablation**หลังผ่าตัดจาก** ATA guideline 2009[4]

- มีมะเร็งแพร่กระจายไปอวัยวะอื่นหรือมะเร็งลุกลามออกนอกต่อมไทรอยด์ที่สามารถมองเห็นได้ด้วยตาเปล่า หรือก้อนมะเร็งขนาดใหญ่มากกว่า 4cm แนะนำให้รักษาด้วยRAI ablationหลังผ่าตัดทุกราย
- ก้อนมะเร็งขนาด 1-4cm ที่ไม่มีการลุกลามออกนอกต่อมไทรอยด์ แต่พบมีการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองหรือ มีลักษณะทางพยาธิที่มีความเสี่ยงสูงต่อการกลับเป็นซ้ำของโรค ให้พิจารณาให้RAI ablationหลังผ่าตัด
- ก้อนมะเร็งขนาดเล็กกว่า 1cm ไม่ว่าจะมีเพียงก้อนเดียวหรือหลายก้อน ไม่แนะนำให้การรักษาเสริมด้วย RAI ablation ยกเว้นมีปัจจัยอื่นที่เพิ่มความเสี่ยงต่อการกลับเป็นซ้ำของโรค

ข้อห้ามในการรักษาด้วยradioactive iodine ablation

Absolute contraindications

- สตรีตั้งครรภ์
- สตรีที่อยู่ระหว่างการให้นมบุตร

Relative contraindications

1. เกิดภาวะกดการทำงานของไขกระดูก โดยเฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับไอโอดีนรังสีสะสมในร่างกายปริมาณสูง
2. มีภาวะกดการทำงานของปอด โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มะเร็งไทรอยด์แพร่กระจายมายังปอดและมีการจับไอโอดีนรังสีที่ปอดปริมาณมาก
3. มีการทำงานของต่อมน้ำลายลดลง
4. มีอาการที่สงสัยว่ามีมะเร็งแพร่กระจายมายังสมอง หรือไขสันหลังซึ่งหากได้รับไอโอดีนรังสีอาจทำให้เกิดการอักเสบและบวมของก้อนมะเร็งซึ่งจะทำให้เกิดอัตรายจากการกดระบบประสาทส่วนกลางที่รุนแรงได้

ผลข้างเคียงของ RAI ablation

ผลข้างเคียงระยะสั้น

- Radiation thyroiditis (พบได้70%)
- Sialoadenitis (พบได้10%)ซึ่งอาจทำให้มีอาการกลืนเจ็บเรื้อรังตามมา(chonic odynophagia)
- Leukopenia
- Endocrine and reproductive testicular and ovarian failure
- Radiation cystitis

มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ THAMMASAT UNIVERSITY คณะแพทยศาสตร์

ผลข้างเคียงระยะยาว

- Carcinogenic risk : ในทางทฤษฎีการได้รับสารไอโอดีนรังสีจะเพิ่มความเสี่ยงต่อ leukemia, stomach cancer, breast cancer และ bladder cancer

ผลข้างเคียงเหล่านี้เป็นdose-related side effectsคือยิ่งได้รับสารไอโอดีนรังสีมากยิ่งเกิดผลข้างเคียงได้มาก

2. **Thyrotropin suppression therapy**

การให้thyroxine(T4)เพื่อเป็นการรักษาเสริมหลังผ่าตัดสำหรับPTCนั้นมีวัตถุประสงค์พื่อกดให้serum TSHอยู่ในระดับต่ำ โดยthyroxineจะมีผลลดการสร้างและหลั่ง TSHจากpituitary gland เพราะTSH เป็นgrowth-promoting factorที่สำคัญของTSH-dependent papillary thyroid carcinoma cells ดังนั้นเพื่อลดโอกาสการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งชนิดนี้จะต้องทำให้TSH มีระดับต่ำ โดยที่ผู้ป่วยยังอยู่ในclinical euthyroidism และไม่มีผลข้างเคียงจากยา

เป้าหมายของระดับTSHที่ต้องการในผู้ป่วยแต่ละรายมีความแตกต่างกัน ขึ้นอยู่กับความเสี่ยงของการกลับเป็นซ้ำ โดยผู้ป่วยกลุ่ม high riskให้รักษาระดับ TSH < 0.1 mIU/L ส่วนผู้ป่วยกลุ่ม low riskให้รักษาระดับTSHอยู่ที่ low normal range(0.1-0.5 mIU/L)[4]

3. **External beam radiation therapy**[4,5]

จากATA guideline 2009ได้กล่าวถึงข้อบ่งชี้ของการให้รังสีรักษาในผู้ป่วยlocally advanced well differentiated thyroid cancers ดังนี้

"patients over age 45 with grossly visible extrathyroidal extension at the time of surgery and a high likelihood of microscopic residual disease, and for those patients with gross residual tumor in whom further surgery or RAI wound likely be ineffective"

จากretrospective studies พบว่าการให้รังสีรักษาเพิ่มเติมจากการผ่าตัดและRAIในผู้ป่วยกลุ่มนี้มีประโยชน์ช่วยลด local recurrence rate เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับการรักษาแค่ผ่าตัดแ ละRAI

Follicular thyroid carcinoma (FTC)[5]

FTCจัดอยู่ในกลุ่มwell differentiated thyroid cancer พบบ่อยเป็นอันดับสองรองจากPTC คิดเป็น10-15%ของ thyroid cancersทั้งหมด มะเร็งชนิดนี้มักพบในพื้นที่ที่ขาดสารไอโอดีน คนที่ได้รับสารโอดีนน้อยมักมีระดับserum TSHสูง ซึ่งเป็นปัจจัยกระตุ้นให้เกิดคอพอกและกระตุ้นให้ต่อมไทรอยด์มีการเจริญเปลี่ยนแปลงเสี่ยงต่อการกลายเป็นมะเร็งได้

Pathology

การที่จะวินิจฉัยแยกโรคระหว่างfollicular thyroid carcinomaกับbenign follicular lesions หรือfollicular adenoma ต้องอาศัยการตรวจชิ้นเนื้อ(histology) เพราะเกณฑ์การวินิจฉัยFTCต้องพบมี capsular invasion หรือvascular invasion ซึ่งการทำFNAหรือfrozen sectionไม่สามารถบอกได้ histologyสามารถแบ่งFTCออกเป็นสองกลุ่มที่มีพยากรณ์โรคต่างกันคือ

- Minimally invasive follicular cancer มีพยากรณ์โรคดีมาก
- Widely invaive follicular cancer มีพยากรณ์โรคที่แย่กว่า

FTCส่วนใหญ่มักเป็นก้อนเดี่ยว หากพบมีหลายก้อนในต่อมไทรอยด์ให้สงสัยว่าอาจจะเป็น follicular variant of PTC

Prognosis

FTCมีพฤติกรรมการแพร่กระจายที่ต่างจากPTC คือFTCมักแพร่กระจายไปทางกระแสเลือด(hematogenous spreading)ส่วนPTCมักกระจายไปตามระบบน้ำเหลือง(lymphatic spreading) FTCจึงพบdistant metastasisได้บ่อยกว่า แต่ไม่ค่อยมีlymph node metastasisโดยตำแหน่งที่FTCมักจะแพร่กระจายไปคือปอดและกระดูก

ปัจจัยหลักที่มีผลอย่างมากต่ออัตราตายของผู้ป่วยFTC คือdistant metastasis และlarge tumor size

FTCมักมีขนาดtumorที่ใหญ่กว่าPTC ร่วมกับมีการกระจายไปกระดูกได้บ่อยกว่าPTC ซึ่งdifferentiated thyroid cancer นั้นเมื่อมีการกระจายไปกระดูกแล้วจะมีพยากรณ์โรคที่แย่คือ10-year survival rateแค่ 25% โดยทั่วไปFTCจึงมีพยากรณ์โรคแย่กว่าPTC (ยกเว้นกลุ่มminimally invasive follicular cancerที่มีพยากรณ์โรคดีมาก)

Treatment

การรักษาFTCขึ้นกับextent of diseaseและprognostic factorsที่บ่งบอกว่าเป็นกลุ่มlow riskหรือhigh risk ซึ่งปัจจัยต่างๆนั้นพิจารณาคล้ายกับPTC

กรณีผลFNA เป็นfollicular neoplasm หรือindeterminate cytologyกลุ่มนี้ไม่สามารถแยก benign follicular lesions ออกจากfollicular carcinomaได้ ควรทำthyroid lobectomy และไม่แนะนำให้ทำintraoperative frozen sectionเพราะผลอ่านมีความผิดพลาดได้สูง ควรรอผลชิ้นเนื้อหลังผ่าตัดเพื่อการวินิจฉัยที่ถูกต้อง แล้ววางแผนว่าจะต้องทำผ่าตัด completion thyroidectomyอีกครั้งหรือไม่ โดยพิจารณาจากผลชิ้นเนื้อและปัจจัยเสี่ยงต่างๆที่ได้กล่าวแล้วข้างต้น โดยถ้าเป็นแค่ minimally invasive follicular cancer การทำlobectomyแล้วถือว่าเพียงพอ การรักษาเสริมหลังผ่าตัดทั้งRAI ablation therapyและthyrotropin suppression therapyให้พิจารณาแบบเดียวกับ PTC

Hurthle cell carcinoma (HCC)[5]

Hurthle cell carcinomaจัดเป็นvariantหนึ่งของFTC เป็นมะเร็งชนิดที่พบน้อยคือ3-10% ของthyroid cancersทั้งหมด การวินิจฉัยHCCใช้หลักการคล้ายFTC คือต้องพบvascular invasionหรือcapsular invasionซึ่งได้จากการตรวจhistology ไม่สามารถแยกadenomaกับcarcinomaได้จากFNAหรือ frozen section

ผู้ป่วยHCCส่วนใหญ่มักมาด้วยก้อนที่ต่อมไทรอยด์ พบบ่อยในช่วงอายุ 50-60ปี ซึ่งมากกว่าผู้ป่วยDTC ชนิดอื่นๆ พบในเพศหญิงมากกว่าเพศชายในสัดส่วน3:1 HCCมีlymph node metastasisได้บ่อยคือ21% และมีdistant metastasisได้บ่อยถึง34% ซึ่งส่วนใหญ่แพร่กระจายไปกระดูกและปอด ในขณะที่ PTCและFTC มีdistant metastasisแค่ 7-19% HCCจึงเป็นvariantของFTCที่พยากรณ์โรคแย่กว่าFTCโดยทั่วไป

การผ่าตัดรักษาHCCมีหลักการคล้ายFTCคือทำthyroid lobectomyในกรณีผลFNA เป็นHurthle cell neoplasmแล้วรอผลpathologyเพื่อพิจารณาว่าควรทำcompletion thyroidectomyหรือไม่ โดยถ้าเป็นแค่Hurthle cell carcinoma with minimal capsular invasionการทำlobectomyแล้วถือว่าเพียงพอ

การรักษาเสริมใช้หลักการพิจารณาเหมือนFTC แต่HCCมักจะตอบสนองต่อRAI ablationไม่ค่อยดีเพราะHCCมีความสามารถในการจับradioactive iodineได้น้อยเมื่อเทียบกับwell differentiated thyroid carcinomasชนิดอื่น

Medullary thyroid carcinoma (MTC)[5]

MTCพบได้5-10%ของthyroid cancersทั้งหมด เป็นความผิดปกติของparafollicular cellsหรือ C-cellsซึ่งเป็น neuroendocrine cells ทำหน้าที่หลั่งcalcitonin มีผลลดระดับแคลเซียมในเลือด ผู้ป่วยMTCส่วนใหญ่75%เป็นชนิดที่เกิดขึ้นเอง(sporadic form)และมี 25% ที่เกิดจากการถ่ายทอดลักษณะผิดปกติทางพันธุกรรม(hereditary form)ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มนี้มักมีความผิดปกติหลายโรคร่วมด้วย เช่นfamilial MTC,MEN2A และMEN2Bซึ่งเกิดจากgermline mutationsของ RET proto-oncogene

Clinical

ผู้ป่วยมักมาด้วยก้อนที่คอซึ่งอาจจะเป็นก้อนที่ต่อมไทรอยด์หรือต่อมน้ำเหลืองที่คอโต ช่วงอายุที่พบMTCได้บ่อยคือ50-60ปี แต่กลุ่มhereditary MTCมักพบในช่วงอายุน้อย ผู้ป่วยsporadic MTCส่วนใหญ่68% มักมีรอยโรคเดี่ยว อีก32%พบเป็นมะเร็งหลายตำแหน่งหรือเป็นสองข้างของต่อมไทรอยด์ แตกต่างจากhereditary MTCที่พบเป็นมะเร็งสองข้างหรือหลายตำแหน่งได้บ่อยถึง94%

MTCมีการกระจายไปต่อมน้ำเหลืองได้บ่อยโดยมีรายงานพบcervical lymph node metastasesมากกว่า50%-70% ในผู้ป่วยที่มาด้วยpalpable thyroid nodule และMTCมักมีการแพร่กระจายทางระบบไหลเวียนโลหิต(hematogenous spreading)ไปยังอวัยวะที่พบบ่อยคือ ปอด,ตับ,กระดูก(osteoblastic bone lesion) บางรายมีอาการที่เกิดจากมะเร็งลุกลามสู่อวัยวะข้างเคียงเช่นdysphagia และdysphonia

MTCจัดเป็นneuroendocrine tumorซึ่งC-cellsนั้นนอกจากจะหลั่งcalcitoninแล้วยังหลั่ง peptidesอื่นๆเช่น CEA,somatostatin, thyroglobulin,TSH, chromograninและserotonin ผู้ป่วยที่มีextensive metastasisจึงอาจมีอาการจาก neuroendocrine dysfunctionได้เช่น flushingและdiarrhea

Diagnosis

การวินิจฉัยMTCอาศัยการซักประวัติเกี่ยวกับก้อนที่ต่อมไทรอยด์รวมทั้งอาการของneuroendocrine dysfunction และที่สำคัญคือประวัติมะเร็งไทรอยด์ในครอบครัว การตรวจร่างกายควรมองหาลักษณะที่มักพบในMEN2B เช่น thickened lips, mucosal neuromas พิจารณาส่งตรวจเพิ่มเติมเหมือนในกลุ่มthyroid nodulesทั่วไปและเมื่ออาการแสดงทางคลินิกสงสัยMTCให้ส่งตรวจ serum calcitoninและCEAซึ่งจะมีค่าสูงในMTC

เมื่อผลการตรวจต่างๆยืนยันว่าเป็นMTCแล้วเนื่องจากไม่สามารถแยกระหว่างsporadicกับhereditary MTCได้ จึงควรส่งตรวจหาRET point mutationซึ่งมีประโยชน์ช่วยบอกพยากรณ์โรค, ช่วยในการวางแผนรักษาผู้ ป่วยและการให้คำแนะนำแก่ญาติต่อไป นอกจากนี้ควรตรวจคัดกรองหาpheochromocytoma(พบได้ทั้งในMEN2A, MEN2B)และ hyperparathyroidism(พบเฉพาะใน MEN2A)เพื่อจะได้วางแผนการรักษาในคราวเดียวกัน

Treatment

การผ่าตัดเป็นการรักษาหลักของMTC โดยแนะนำให้ทำtotal thyroidectomy เพราะมีโอกาสเป็นหลายตำแหน่งและเป็นสองข้างได้บ่อยโดยเฉพาะhereditary MTC ร่วมกับพิจารณาผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลืองที่คอด้วยเพราะมีโอกาสกระจายไปต่อมน้ำเหลืองได้สูง กรณีที่มีpheochromocytomaร่วมด้วยต้องผ่าตัดรักษาpheochromocytomaก่อนรักษาMTC

การรักษาด้วย RAI ablationนั้นมักไม่ได้ผล เพราะMTCไม่สามารถจับสารradioactive iodine

Prognosis

MTCมีการดำเนินโรคค่อนข้างช้า มีรายงาน10-year survival ratesตั้งแต่69-89% ปัจจัยที่มีผลอย่างมากต่ออัตราการอยู่รอดคือระยะของโรคและระดับcalcitoninในเลือดหลังผ่าตัด ผู้ป่วยMTCที่มีพยากรณ์โรคแย่ที่สุดคือกลุ่มที่พบใน MEN2B ซึ่งมักเป็นMTCตั้งแต่วัยทารก

Thyroid lymphoma[5]

primary thyroid lymphomaพบได้น้อยคือ1%-5%ของมะเร็งไทรอยด์และคิดเป็น 2%ของlymphomasทั้งหมด ส่วนใหญ่เป็นชนิดdiffuse large B-cell lymphoma และพบว่าสัมพันธ์กับchronic lymphocytic thyroiditis (Hashimoto's thyroiditis) ช่วงอายุที่พบบ่อยคือ 59-71ปี มักมาด้วยอาการก้อนของต่อมไทรอยด์ขนาดใหญ่ โตเร็ว บางครั้งเจ็บที่ก้อนและบางรายมีอาการของB-symptoms(fever, night sweats,unexplained weight loss) อาการของprimary thyroid lymphomaจึงคล้ายคลึงมากกับanaplastic thyroid carcinoma ซึ่งจำเป็นต้องวินิจฉัยแยกโรคให้ได้เพราะการรักษาและพยากรณ์โรคแตกต่างกันมาก

การวินิจฉัยอาศัยการซักประวัติ ตรวจร่างกาย ตรวจเพิ่มเติมด้วยFNA แต่บางครั้งFNAซึ่งเป็น cytologic studyไม่สามารถบอกการวินิจฉัยได้จำเป็นต้องทำultrasound-guided core needle biopsy หรือ open surgical biopsyซึ่งจะได้ผลเป็นhistologyช่วยให้การวินิจฉัยที่ถูกต้องแม่นยำมากกว่า

Treatment

ผลการรักษาthyroid lymphoma จะได้ผลดีต้องอาศัยการรักษาร่วมกันของเคมีบำบัดและรังสีรักษา

THAMMASAT UNIVERSITY คณะแพทยศาสตร์

โดยมะเร็งชนิดนี้ตอบสนองดีมากต่อยาเคมีบำบัดสูตรCHOP(cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine และ prednisolone) การผ่าตัดมีบทบาทเฉพาะกรณีฉุกเฉินเช่น airway obstruction

Anaplastic thyroid carcinoma[5]

anaplastic thyroid carcinomaพบได้< 2%ของมะเร็งไทรอยด์ทั้งหมด ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอายุมากคือ70-80ปี มักมีก้อนที่คอมาเป็นเวลานานแล้วต่อมาก้อนโตเร็วขึ้นในภายหลัง อาจมีอาการเจ็บที่ก้อนได้ ถ้าก้อนมีขนาดใหญ่หรือลุกลามสู่อวัยวะข้างเคียงจะทำให้มีอาการdysphonia, dysphagiaและdyspneaได้ ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักมีต่อมน้ำเหลืองที่คอโตตั้งแต่แรกที่มาพบแพทย์รวมทั้งอาจจะมีการแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่นๆแล้ว อวัยวะที่แพร่กระจายไปบ่อยที่สุดคือปอด

การวินิจฉัยanaplastic carcinomaอาศัยประวัติ,ตรวจร่างกายและตรวจเพิ่มเติมด้วยFNA ซึ่แต่บางรายFNAอาจได้ผลไม่แน่ชัดควรทำultrasound-guided core needle biopsyหรือ incisional biopsyเพื่อให้ได้การวินิจฉัยที่ถูกต้อง

พยากรณ์โรคของanaplastic thyroid carcinomaนั้นแย่มาก มีผู้ป่วยน้อยรายที่จะมีชีวิตอยู่รอดเกิน 6เดือนหลังจากทราบการวินิจฉัย ส่วนใหญ่ไม่สามารถผ่าตัดได้(unresectable) ผลการรักษาด้วยวิธีต่างๆมักไม่ได้ผล เป้าหมายการรักษาคือเพื่อประคับประคองให้มีคุณภาพชีวิตดีที่สุด การผ่าตัดมีบทบาทในกรณีincisional biopsyเพื่อการวินิจฉัย และทำ tracheostomyเพื่อแก้ปัญหาairway obstruction

Benign thyroid diseases

Graves' disease[1,10]

Graves' disease หรือโรคคอพอกเป็นพิษ อยู่ในกลุ่มautoimmune disorder เป็นสาเหตุบ่อยที่สุดของภาวะ hyperthyroidism มีอุบัติการณ์ผู้ป่วย40รายต่อประชากร100,000คนในประเทศสหรัฐอเมริกา มักพบในกลุ่มอายุ20-50ปี โดยเป็นเพศหญิงมากกว่าเพศชาย4-6เท่า มีความสัมพันธ์อย่างมากกับประวัติครอบครัวที่มีญาติสายตรงป่วยเป็นโรคนี้

กลไกการเกิดโรค (Pathogenesis)

Graves' diseaseเกิดจากมีthyroid receptor autoantibodiesมากระตุ้นthyrotropin receptor(TSHR) ซึ่งเป็น autoantigen ทำให้มีการสร้างและหลั่ง thyroid hormonesเพิ่มขึ้น เกิดภาวะhyperthyroidism นอกจากจะกระตุ้นthyroid glandให้ผลิตฮอร์โมนมากขึ้นแล้วยังทำให้เกิดhypertrophyและhyperplasiaของเนื้อต่อมไทรอยด์จึงเกิดเป็นคอพอก

อาการและอาการแสดง

ผู้ป่วยGraves' diseaseมีลักษณะอาการและอาการแสดงที่เฉพาะคือ

- อาการแสดงจากภาวะthyrotoxicosis
- คอพอกแบบdiffuse thyroid gland enlargement
- มีextrathyroidal manifestations เช่น ophthalmopathy, dermopathy, thyroid acropathy และ gynecomastia เป็นต้น

การวินิจฉัยGraves' disease

โดยทั่วไปถ้าผู้ป่วยมีอาการอาการแสดงที่เข้าได้กับGraves' disease ดังที่ได้กล่าวแล้วข้างต้น ร่วมกับผลการตรวจTFT พบthyrotoxicosis เราสามารถให้การวินิจฉัยว่าเป็น Graves' disease ได้เลยโดยไม่ต้องส่งตรวจเพิ่มเติม จะพิจารณา

ส่งตรวจพิเศษเพิ่มเติมในกรณีที่ไม่แน่ใจสาเหตุของthyrotoxicosis โดยอาจมีสาเหตุอื่นๆที่ต้องวินิจฉัยแยกโรคเช่นthyroiditis, toxic nodular goiter เป็นต้น การตรวจพิเศษที่ช่วยในการวินิจฉัยGraves' disease มีดังนี้[11]

-Thyroid scan : Graves' diseaseจะมีลักษณะdiffuse uptakeของradioisotope

-TSHR antibodies : ตรวจหาautoantibodiesต่อthyrotropin receptors หรือที่เรียกว่าTSH receptor เป็นการตรวจที่ใช้ยืนยันได้ดีมาก แต่มีข้อจำกัดที่คือส่งตรวจได้เฉพาะบางสถาบัน ไม่แพร่หลายและมีค่าใช้จ่ายสูง

-Thyroid peroxidase antibodies : anti-TPO ช่วยบ่งบอกว่าเป็นโรคที่มีสาเหตุจากautoimmune thyroiditisพบได้75%ของผู้ป่วยGraves' disease ช่วยแยกจากโรคtoxic nodular goiter แต่anti-TPO ก็สามารถตรวจพบในโรคอื่นได้ เช่น Hashimoto's thyroiditis

การรักษา Graves' disease

วิธีการรักษา Graves' disease มีให้เลือก 3 วิธีคือ

1) Antithyroid drug therapy
2) Radioactive iodine therapy
3) Surgery : Thyroidectomy

มีความหลากหลายในทางปฏิบัติเกี่ยวกับการเลือกวิธีรักษาแก่ผู้ป่วยGraves' disease ด้วยเหตุผลข้อดีข้อเสียของแต่ละวิธี และการตัดสินใจของผู้ป่วยร่วมกับแพทย์เป็นเหตุผลสำคัญ

โดยทั่วไปแนะนำให้ใช้ยาเป็นการรักษาแรกในผู้ป่วยGraves' disease ซึ่งยาที่นิยมใช้ในปัจจุบันเป็นกลุ่มthionamide คือ propylthiouracil (PTU)และmethimazole ยาทั้งสองออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้างthyroid hormonesในขั้นตอนorganification และ coupling of iodothyronines นอกจากนี้PTUยังยับยั้งการเปลี่ยนT4 ให้เป็นT3 ซึ่งเป็น active form ที่peripheral tissue[12] โดยทั่วไปPTUกับmethimazoleให้ผลการรักษาดีพอๆกันในการควบคุมภาวะhyperthyroidism และมีผลข้างเคียงคล้ายกันดังนี้[13]

Side effects	Methimazole	PTU
Major side effects (rare)	Agranulocytosis (0.2-0.5%) Cholestatic hepatitis Teratogenic effects Aplastic anemia	Agranulocytosis (0.2-0.5%) Toxic hepatitis Fulminant liver failure Vasculitis

THAMMASAT UNIVERSITY คณะแพทยศาสตร์

	Thrombocytopenia Hypoglycemia (anti-insulin Ab)	Aplastic anemia Thrombocytopenia Hypoprothrombinemia
Common minor side effects (1-5%)	Rash, Urticaria Arthralgia Fever Transient granulocytopenia	Rash, Urticaria Arthralgia Fever Transient granulocytope
Uncommon minor side effects (<1%)	Nausea and vomiting Abnormalities of taste Arthritis	Nausea and vomiting Abnormalities of taste Arthritis

ในทางปฏิบัติแนะนำให้ใช้ methimazole เป็นยาตัวแรกในการรักษา Graves' diseaseด้วยหลายเหตุผลคือ

- methimazole สามารถทำให้ผู้ป่วยเข้าสู่ภาวะeuthyroidismได้เร็วกว่า PTU[14]
- methimazole ใช้กินแค่วันละหนึ่งครั้งในขณะที่PTUต้องกินบ่อยกว่าคือวันละ 2-3 ครั้ง

  การใช้ยาmethimazoleจึงช่วยให้ผู้ป่วยมี complianceที่ดีกว่า ซึ่งสาเหตุสำคัญที่การรักษาด้วยยาไม่ได้ผลในผู้ป่วย Graves' disease ส่วนใหญ่เกิดจากผู้ป่วยกินยาไม่สม่ำเสมอ

การเริ่มใช้ยาแนะนำให้methimazole 10-20 mg/dayกินวันละครั้ง ซึ่งเทียบเท่ากับการให้ PTU 50-100 mgกินวันละสองครั้ง

หลังจากเริ่มกินยาผู้ป่วยมักจะมีอาการดีขึ้นภายใน 2 สัปดาห์และเข้าสู่ภาวะeuthyroidismคือมีTFT ปกติใน6-12 สัปดาห์ เมื่อเข้าสู่ภาวะeuthyroidismแล้วให้ลดขนาดยาmethimazole ลงเหลือmaintenance doseคือ 5-10 mg/day และนัดตรวจติดตามอาการพร้อม TFT ทุก 2-3 เดือน ในกรณีที่ให้ยาเพื่อจุดประสงค์induce remission of Graves' hyperthyroiodism ควรให้กินยาต่อเนื่องนาน12-18เดือน (remissionหรือการหายขาด คือการที่TFTยังคงปกติต่อเนื่องอยู่เป็นเวลาอย่างน้อย1ปีหลังหยุดantithyroid drug) เพราะถ้าหยุดยาเร็วกว่านี้ผู้ป่วยจะมีโอกาสเกิดโรคซ้ำ (relapse) ได้บ่อย ส่วนการให้antithyroid drugนานกว่า18เดือนนั้นไม่ได้ช่วยเพิ่มโอกาสการหายขาด ในขณะที่ผู้ป่วยต้องเสี่ยงต่อผลข้างเคียงของยานานมากขึ้น โดยทั่วไปการรักษาด้วยยาสามารถทำให้หายขาดได้แต่มีremission rateน้อยกว่า 50%[15]จึงต้องตรวจติดตามผู้ป่วยในระยะยาวหลังจบการรักษาด้วยยา

กรณีสตรีมีครรภ์แนะนำให้ใช้ยาPTUในช่วง1st trimester เพราะยาผ่านรกได้น้อยกว่าmethimazoleจึงมีผลต่อทารกน้อยกว่าในแง่ teratogenic effects โดยการใช้ยาMMIจะเสี่ยงต่อcongenital malformations เช่น aplasia cutis(congenital absence of skin & congenital scars), syndrome of “MMI embryopathy” ประกอบด้วยchoanal or esophageal atresia และ dysmorphic facies และเมื่อพ้นช่วง1st trimesterแล้วแนะนำให้เปลี่ยนมากินยาMMIเพื่อเลี่ยงhepatotoxicityจากPTU[16]

ปัจจัยที่ช่วยทำนายว่ามีโอกาสล้มเหลวสูงในการรักษาGraves' diseaseด้วยการใช้ยามีดังนี้[17,18,19]

- high baseline T4 and T3 level
- high concentrations of TSHR Antibodies
- male sex
- large goiter
- young age (< 40 years)
- smoking

ถ้าผู้ป่วยมีปัจจัยเหล่านี้อาจต้องพิจารณาให้definitive treatment อื่นเช่น การผ่าตัด หรือ การกลืนแร่ร่วมด้วย

Radioactive Iodine Therapy (RAI)

RAIเป็นทางเลือกหนึ่งในการรักษาGraves' disease ที่ได้ผลดี ปลอดภัยและเป็นการรักษาที่ได้รับความนิยมมาก เนื่องจากRAIมีข้อดีหลายประการคือ

- ที่มีประสิทธิภาพสูงในการรักษาภาวะhyperthyroidismพบการเกิดเป็นซ้ำได้ไม่บ่อย
- ไม่ต้องเสี่ยงต่อภาวะแทรกซ้อนของการผ่าตัดthyroidectomy และการดมยาสลบ

แต่ RAI ก็มีข้อด้อยหลายประการที่พึงระวังคือ

- ใช้เวลานานกว่าวิธีอื่นๆกว่าจะเห็นผลการรักษา โดย70% ของผู้ป่วยต้องใช้เวลา4-8 สัปดาห์ก่อนจะเข้าสู่ภาวะ euthyroidism และอาจต้องใช้เวลานานถึง 6 เดือนจึงจะเห็นผลของRAIอย่างเต็มที่[12]
- มีโอกาสเกิดpersistent hyperthyroidism 5-25%
- เกิดภาวะhypothyroidismได้20%ในช่วงปีแรกของการรักษา หลังจากนั้นมีโอกาสเกิดเพิ่มขึ้น 3-5% ต่อปี ซึ่งโอกาสมากน้อยขึ้นกับdoseของradioisotopeที่ใช้[20,21,22]
- ในช่วงแรกของการรักษามีโอกาสเกิดthyrotoxicosisที่รุนแรงได้ เพราะมีการหลั่งthyroid hormonesมากขึ้นจาก destructive thyroiditis ซึ่งเป็นผลชั่วคราวจากการได้รับ RAI จึงได้แนะนำให้เริ่มantithyroid drugประมาณ2-3 สัปดาห์ก่อนให้การรักษาด้วยRAIเพื่อลดโอกาสเกิดthyrotoxicosisที่รุนแรง เช่น thyroid stormจากการได้รับRAI[23,24]
- ผู้ป่วยที่มีอาการทางตา(Graves' ophthalmopathy)อาจมีอาการแย่ลงได้ โดยเฉพาะคนที่มีประวัติสูบบุหรี่ ซึ่งมีคำแนะนำให้ใช้ยาglucocorticoid ร่วมด้วยเพื่อลดโอกาสเกิดให้น้อยลง[25]

นอกจากข้อด้อยต่างๆที่ได้กล่าวไปแล้วยังมีข้อห้ามในการรักษาด้วย RAI คือ สตรีมีครรภ์ และสตรีที่อยู่ในช่วงให้นมบุตรห้ามรักษาด้วยวิธีนี้ ส่วนสตรีวัยเจริญพันธุ์ที่วางแผนจะตั้งครรภ์นั้นแนะนำให้คุมกำเนิดอย่างน้อยถึง6 เดือนหลังได้รับRAI แม้ว่าจะยังไม่มีรายงานเกี่ยวกับผลกระทบต่อการเจริญพันธุ์ นอกจากนี้ผู้เชี่ยวชาญหลายท่านไม่นิยมให้RAIแก่ผู้ป่วยGraves' diseaseที่อายุต่ำกว่า20ปีเพราะกังวลเกี่ยวกับcarcinogenesis

Surgery

Kocher คือศัลยแพทย์ท่านแรกที่สามารถผ่าตัดthyroidectomyได้สำเร็จและได้รับNobel priceในปีค.ศ. 1909 เพราะเทคนิคการผ่าตัดของเขาสามารถช่วยลดอัตราตายจากการผ่าตัดthyroidectomy ได้อย่างมาก ในสมัยนั้นKocherแนะนำให้การผ่าตัด subtotal thyroidectomyเป็นการรักษาหลักของ Graves' disease[26] ทำให้การผ่าตัดรักษาเป็นที่นิยมมากในสมัยก่อน

จนกระทั่งช่วงปีค.ศ. 1940s มีการคิดค้นวิธีการรักษาด้วยRAI ทำให้แพทย์หันมาเลือกใช้RAIรักษาGraves' disease มากขึ้นเพราะไม่ต้องเสี่ยงต่อภาวะแทรกซ้อนของการผ่าตัด การผ่าตัดรักษาจึงค่อยๆลดบทบาทลงเหลือข้อบ่งชี้ดังในตาราง[10]

Absolute indications	
- suspicious malignancy	- females desiring pregnancy within 6-12 mo.
- rapid control of symptoms	- local compressive symptoms
- pregnant females not controlled on antithyroid drugs	- recurrence after antithyroid drug
	- fear of RAI

Relative Indications	
- large goiter	- poor compliance with antithyroid drugs
- severe ophthalmopathy	- children

ข้อดีของการรักษา Graves' disease ด้วยการผ่าตัด thyroidectomy คือ

- สามารถควบคุมอาการ hyperthyroidism ได้รวดเร็วกว่าการรักษาวิธีอื่น
- แก้ปัญหาอาการที่เกิดจากการกดเบียดของก้อนต่ออวัยวะข้างเคียงได้ ในกรณีที่ต่อมไทรอยด์มีขนาดใหญ่
- มีโอกาสหายขาดสูงเกือบ100% โดยเฉพาะการผ่าตัดแบบtotal thyroidectomy

ข้อเสียของการรักษาด้วยวิธีผ่าตัดคือ

- มีความเสี่ยงต่อภาวะแทรกซ้อนเช่นrecurrent laryngeal nerve injury, hypoparathyroidism โดยเฉพาะการผ่าตัดแบบtotal thyroidectomy
- มีความเสี่ยงต่อการดมยาสลบ โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวรุนแรง
- เกิดpermanent hypothyroidism ได้สูง
- thyroid stormเป็นภาวะแทรกซ้อนของการผ่าตัดรักษาGraves' diseaseที่รุนแรงถึงชีวิต ดังนั้นก่อนผ่าตัดต้องให้ยาเพื่อควบคุมให้ผป่วยอยู่ในภาวะeuthyroidism
- อาการเจ็บปวดบาดแผลจากการผ่าตัด
- ปัญหาเรื่องความสวยงาม เนื่องจากมีแผลเป็นที่คอซึ่งเป็นตำแหน่งที่เห็นได้ชัดเวลาใส่เสื้อผ้า

วิธีการผ่าตัดในปัจจุบันแนะนำให้ทำtotal thyroidectomyมากกว่าsubtotal thyroidectomy[27] เพราะมีโอกาสกลับเป็นซ้ำน้อยกว่า ส่วนภาวะแทรกซ้อนจากการผ่าตัดนั้นมีการศึกษาmeta-analysisพบว่าทั้งสองวิธีมีไม่แตกต่างกันซึ่งการผ่าตัด total thyroidectomyนั้นควรทำโดยศัลยแพทย์ที่มีความชำนาญในการผ่าตัดไทรอยด์

Thyroiditis[5]

thyroiditisคือภาวะที่มีการอักเสบของต่อมไทรอยด์ ซึ่งเกิดได้จากหลายสาเหตุ เช่นautoimmune disorders, viral infectionหรือbacterial infection ผู้ป่วยthyroiditisมีอาการได้หลายแบบ มีความรุนแรงได้ตั้งแต่ไม่มีอาการใดๆ จนถึงมีอาการชัดเจนของ hypothyroidismหรือ thyrotoxicosis

การวินิจฉัยthyroiditisต้องอาศัยการซักประวัติ ตรวจร่างกาย และการตรวจเพิ่มเติมเพื่อช่วยในการวินิจฉัยแยกโรค ในที่นี้จะกล่าวถึงthyroiditisที่พบบ่อยดังนี้

Hashimoto's thyroiditis

Hashimoto's thyroiditis หรือ Chronic lymphocytic thyroiditis เป็นthyroiditisชนิดที่พบบ่อยที่สุดและเป็นสาเหตุส่วนใหญ่ของผู้ป่วยgoiterที่มีภาวะhypothyroidism

Etiology and pathogenesis

เกิดจากautoimmune disorderโดยร่างกายมีความผิดปกติสร้างautoantibodiesต่อ thyroglobulin ปัจจุบันยังไม่ทราบแน่ชัดว่าสิ่งใดกระตุ้นให้เกิดautoantibodiesนี้ ผลจากthyroid autoimmunityจะกระตุ้นให้เกิดlymphocyte infiltrationในเนื้อต่อมไทรอยด์ เกิดinflammationทำให้thyroid epithelial cellsถูกทำลาย จึงสร้างthyroid hormoneได้ลดลง ร่วมกับมีprogressive fibrosisในต่อม เมื่อมีinflammationเรื้อรังจะทำให้ต่อมมีขนาดโตขึ้นจนกลายเป็น goiter

Clinical

Hashimoto's thyroiditisสามารถพบได้ทุกช่วงอายุ พบบ่อยที่สุดในช่วง30-50 ปี เป็นเพศหญิงบ่อยกว่าเพศชาย ผู้ปส่วนใหญ่จะเป็นpainless diffuse goiterที่ไม่มีอาการร่วมใดๆ ตรวจพบแค่คอโต บางคนอาจมีอาการแน่นอึดอัดที่คอถ้าgoiterมีขนาดใหญ่ โดยgoiterมักโตช้าๆเป็นเวลาหลายปี แต่มีบางรายที่goiterโตเร็วจนทำให้เกิดcompressive symptomsได้ ซึ่งต้องวินิจฉัยแยกกับโรคอื่นๆโดยเฉพาะ Anaplastic thyroid carcinoma

พบว่า20%ของผู้ป่วยHashimoto's thyroiditis มีอาการhypothyroidismตั้งแต่แรกวินิจฉัย และเมื่อติดตามผู้ป่วยกลุ่มที่ตอนแรกเป็นeuthyroidismจะมีโอกาสกลายเป็นhypothyroidismได้2- 4% ต่อปี

mild thyrotoxicosis(Hashitoxicosis)สามารถพบได้ในช่วงแรกเนื่องจากมีthyroid hormones leakageจากต่อมไทรอยด์ที่อักเสบตรวจร่างกายพบมีต่อมไทรอยด์โต คลำได้firm consistency กดไม่เจ็บ ผิวเป็นตะปุ่มตะป่ำ และมักโตทั่วๆทั้งต่อมแบบsymmetry มักจะคลำpyramidal lobeได้และบางรายอาจมีต่อมน้ำเหลืองที่คอโต

Diagnostic studies

Antithyroid antibodies : การตรวจ antibodiesที่ช่วยยืนยันการวินิจฉัยของHashimoto's thyroiditis คือ

- Antithyroid peroxidase antibody (AntiTPO)
- Antithyroglobulin antibody (Anti Tg)

TFT : ระดับserum T4และTSHมีค่าได้หลากหลาย ขึ้นกับว่าขณะนั้นผู้ป่วยอยู่ในภาวะhyperthyroidism, euthyroidism หรือhypothyroidism ส่วนระดับserum T3นั้นมักปกติ ยกเว้นกรณีsevere hypothyroidismพบว่าT3มีค่าต่ำได้

Thyroid scan : มักเป็นpatchy uptake มีประโยชน์น้อยในการวินิจฉัยแยกโรค ยกเว้นพบcold nodule ที่ต้องทำFNA เพิ่มเติมเพื่อช่วยแยกโรคมะเร็งไทรอยด์

Ultrasound : พบต่อมไทรอยด์มีลักษณะmarked hypoechogenicity with pseudonodules

FNA : มีข้อบ่งชี้ในการทำคือกรณีพบsolitary noduleหรือsuspicious nodulesร่วมด้วย เพื่อช่วยในการวินิจฉัยแยกโรค เช่นthyroid carcinoma, thyroid lymphoma (ซึ่งมีโอกาสพบ lymphoma ในกลุ่มผู้ป่วย autoimmune thyroiditisได้บ่อยกว่าประชากรทั่วไปถึง67 เท่า)

Treatment

Thyroid hormone replacement : ให้thyroxineแก่ผู้ป่วยที่มีhypothyroidism เป้าหมายคือให้อยู่ในภาวะ euthyroidism รักษาให้ระดับserum TSHอยู่ในช่วงปกติ โดยที่ไม่เกิดผลแทรกซ้อนจากยา เช่นosteoporosisและcardiac arrhythmias

Surgery : ข้อบ่งชี้ในการผ่าตัดthyroidectomyสำหรับผู้ป่วยHashimoto's thyroiditisคือ large compressive goiter

Subacute thyroiditis (de Quervain's thyroiditis)

Subacute thyroiditis เป็น spontaneous remitting inflammatory disorderของต่อมไทรอยด์เป็นสาเหตุบ่อยที่สุดของpainful thyroid มักพบในเพศหญิงช่วงอายุ40-50ปี สาเหตุที่แท้จริงยังไม่ทราบแน่ชัด มีรายงานว่าอาจจะเกี่ยวข้องกับ viral infectionของต่อมไทรอยด์ เช่น mumps, influenza

Clinical

ผู้ป่วยมักมีupper respiratory tract infectionหรือมีviral prodromal symptomsนำมาก่อน เช่น ไข้ ปวดเมื่อยตามตัว แล้วตามด้วยอาการneck painบริเวณต่อมไทรอยด์(ไม่ใช่pharyngitis) ซึ่งเป็นได้ทั้งsuddenหรือgradual onset อาการปวดมักรุนแรงปานกลางถึงมาก ปวดตลอดเวลา ปวดมากขึ้นถ้าผู้ป่วยกลืนหรือหันศีรษะ บางครั้งจะปวดร้าวไปกราม,หูหรือท้ายทอย

ตรวจร่างกายพบต่อมไทรอยด์โต กดเจ็บมาก มีลักษณะfirm to hard consistency, ill-defined nodular thyroid ผิวหนังบริเวณนั้นอาจมีลักษณะแดง,ร้อนได้ โรคนี้มักไม่ค่อยพบต่อมน้ำเหลืองโตที่คอ โดยทั่วไปโรคนี้มีการดำเนินโรคแบ่งเป็น 4 ระยะดังนี้

- Hyperthyroid phase : เกิดขึ้นระยะแรกอาจนานถึง3-4เดือน เกิดจากมีการหลั่งthyroid hormonesออกมาจาก thyroid folliclesที่ถูกทำลายจากกระบวนการอักเสบ มีผู้ป่วยถึง50%ที่แสดงอาการthyrotoxicosis

- Euthyroid phase : เป็นช่วงเวลาสั้นๆ1-2เดือน เกิดหลังผ่านช่วงthyrotoxic phase พบว่าระดับ thyroid hormonesจะเริ่มลดลงถึงระดับปกติ
- Hypothyroid phase : พบมีผู้ป่วย 20-30%ที่อยู่ในภาวะhypothyroidismเกิดจาก thyrocytesที่ถูกทำลายไม่สามารถสร้างthyroid hormoneได้ ระยะเวลาที่อยู่ในช่วงนี้อาจยาวนานหลายเดือนหรือเป็นปี โดยที่มีผู้ป่วย 5% กลายเป็นpermanent hypothyroidism จึงแนะนำให้ตรวจติดตามผู้ป่วยในระยะยาว
- Euthyroid state (resolution) : เมื่อการอักเสบผ่านพ้นไป ต่อมไทรอยด์มักจะกลับมาทำงานได้ปกติ มีโอกาสกลับเป็นซ้ำเกิดได้น้อยกว่า 2%

ต้องวินิจฉัยแยกโรคกับสาเหตุของ painful neck mass อื่นๆเช่น acute suppurative thyroiditis, acute hemorrhagic into a cyst, acute hemorrhagic into a benign or malignant nodule, rapidly enlarging thyroid carcinoma, painful Hashimoto’s thyroiditis และกลุ่ม nonthyroidal causes เช่น infected thyroglossal duct cyst, infected brachial cleft cyst, infected cystic hygroma, cervical adenitis, cellulitis of the anterior neck

Treatment

การรักษามุ่งเน้นประคับประคองอาการตามระยะของโรค เช่น ถ้ามีอาการของthyrotoxicosisให้ใช้ยากลุ่ม beta-blockersเช่นpropranolol แต่ไม่ต้องให้antithyroid drugsเพราะthyrotoxicosisนี้เกิดจากthyroid hormone leakageอันเนื่องมาจากการอักเสบของต่อมไทรอยด์ ไม่ได้เกิดจากhyperfunctioning gland โดยทั่วไปยาที่ใช้ระงับปวดและลดการอักเสบคือกลุ่ม nonsteroidal anti-inflammatory drugs(NSAIDS) ในรายที่อาการปวดรุนแรงมากจะต้องใช้ยากลุ่ม steroidsเช่น prednisolone จะช่วยลดอาการปวดและบวมได้ดีและมักควบคุมอาการปวดได้ภายใน24-48ชั่วโมง ถ้าให้ยา steroidsแล้วอาการไม่ดีขึ้นใน24ชั่วโมงให้กลับมาทบทวนสาเหตุโรคว่าเกิดจากสาเหตุอื่นหรือไม่ ในรายที่ตอบสนองดีให้ใช้ยาfull-dose steroidsต่อเนื่องประมาณ1สัปดาห์แล้วค่อยๆลดขนาดยาลงจนหยุดยาได้ใน4-6สัปดาห์ การผ่าตัดมีบทบาทน้อยมากในโรคนี้จะมีข้อบ่งชี้เฉพาะรายที่มีการอักเสบรุนแรงมาก อาการปวดไม่ดีขึ้นหลังได้ยาsteroids

Acute suppurative thyroiditis

โดยทั่วไปการติดเชื้อที่ต่อมไทรอยด์พบได้น้อย เพราะต่อมไทรอยด์มีเลือดมาเลี้ยงมากร่วมกับมีระบบระบายน้ำเหลืองที่ดี และภายในเนื้อต่อมมีiodineเป็นองค์ประกอบอยู่มาก ซึ่งเชื่อว่าiodine มีbactericidal effect นอกจากนี้ต่อมไทรอยด์ยังถูกห่อหุ้มแยกจากอวัยวะข้างเคียงด้วย fasciaและมีthyroid casuleหุ้มโดยรอบจึงเกิดการติดเชื้อได้ยาก ปัจจัยเสี่ยงที่พบบ่อยในผู้ป่วยinfectious thyroiditisคือการที่ต่อมไทรอยด์มีพยาธิสภาพอยู่เดิมเช่นnodular goiter,Hashimoto’s thyroiditis หรือthyroid cancer ร่วมกับผู้ป่วยมีภูมิคุ้มกันบกพร่องเช่นเอดส์ จะเป็นกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงในการเกิด bacterial thyroiditis

Pathogenesis

Bacteria เป็นเชื้อก่อโรคที่พบบ่อยที่สุด โดยสามารถผ่านเข้ามาติดเชื้อในต่อมไทรอยด์ได้หลายทางดังนี้

-Blood stream : มีการติดเชื้อที่ตำแหน่งอื่นในร่างกายเช่น ปอด ตับ ทางเดินอาหาร แล้วเชื้อbacteria มาทางกระแสเลือดเข้าสู่ต่อมไทรอยด์

-Lymphatics : เชื้อbacteriaมาทางระบบน้ำเหลืองเข้าสู่ต่อมไทรอยด์

-Direct inoculation : คือมีการติดเชื้อเข้ามาโดยตรงจากการติดเชื้อบริเวณศีรษะและคอ ที่พบบ่อยเช่น patent thyroglossal duct fistula, persistent pyriform sinus fistula

เชื้อก่อโรคในผู้ใหญ่ที่พบบ่อยคือ staphylococcus aureus,streptococcus pyogenes ส่วนเชื้อก่อโรคในเด็กที่พบบ่อยคือ α- , β-hemolytic streptococcus และพบมี anaerobes ได้ถึง 70%

Clinical

ผู้ป่วยมักมีการติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนบนหรือหูชั้นกลางอักเสบนำมาก่อน เมื่อมีการติดเชื้อมาที่ต่อมไทรอยด์จะเกิดอาการปวดคอมาก ปวดร้าวไปหูหรือกรามล่าง มีไข้สูงหนาวสั่น กลืนเจ็บ บางรายมีcompressive symptomsจากการที่ต่อมไทรอยด์บวมกดเบียดอวัยวะข้างเคียง ผิวหนังบริเวณต่อมไทรอยด์มักแดง ร้อน กดเจ็บ ถ้าคลำได้fluctuationให้สงสัยว่ามีabscess เกิดขึ้น ซึ่งโดยปกติมักต้องใช้เวลา1-3วันในการเกิดabscess

ภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญของacute suppurative thyroiditis ได้แก่systemic sepsis, tracheal หรือesophageal rupture, jugular vein thrombosis หรือบางครั้งเกิด sympathetic nerve trunk paralysisได้

Diagnostic studies

CBC : leukocytosis

FNA : Gram's stain, culture

CT scan of neck : ช่วยยืนยันการวินิจฉัย และบอกขอบเขตการติดเชื้อ

Barium swallow : ช่วยในกรณีที่สงสัย persistent pyriform sinus fistula โดยเฉพาะผู้ป่วยเด็กที่เกิดacute thyroiditis บ่อยๆ barium swallowสามารถแสดง anomalous tractได้

Treatment

- ให้ยาปฏิชีวนะทางเส้นเลือด(parenteral antibiotics)ให้ครอบคลุมเชื้อก่อโรคที่พบบ่อย
- กรณีมี abscessต้องผ่าตัดระบายหนองและการติดเชื้อให้หมด (drainage of abscess)
- ผู้ป่วยที่มีpyriform sinus fistula ต้องผ่าตัดเลาะเอา tract ออกให้หมด (complete resection of sinus tract) เพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำ

Riedel's thyroiditis

Thyroiditisชนิดนี้พบน้อยมาก มีหลายชื่อเช่น Riedel's strumaหรือinvasive fibrous thyroiditis มีลักษณะพยาธิสภาพที่เฉพาะคือthyroid parenchymaถูกแทนที่ด้วยfibrous tissueซึ่ง fibrous tissueนี้สามารถลุกลามออกไปยังเนื้อเยื่อข้างเคียงของต่อมไทรอยด์ได้

Etiology and pathogenesis

ยังไม่ทราบสาเหตุของโรคที่แน่ชัด คาดว่าน่าจะเกี่ยวกับautoimmune disorder เพราะมีรายงานพบโรคนี้ร่วมกับ autoimmune diseases และพบlymphoid infiltrationในเนื้อต่อมไทรอยด์ รวมทั้งโรคนี้มักตอบสนองต่อยาsteroids Riedel's thyroiditis มักพบร่วมกับการเกิดfocal sclerosisบริเวณอื่นของร่างกาย เช่น mediastinum ,retroperitoneum ,periorbital ,retro-orbital areas และ sclerosing cholangitis

Clinical

โรคนี้มักพบในช่วงอายุ30-60ปี ผู้ป่วยจะมีก้อนที่คอโต แข็ง ไม่เจ็บ ซึ่งก้อนต่อมไทรอยด์จะโตขึ้นเรื่อยๆในเวลาเป็นสัปดาห์ถึงเป็นปีทำให้เกิดcompressive symptomsได้เช่นdysphagiaหรือdyspnea ผู้ป่วยบางรายเกิดภาวะ hypothyroidismและหรือhypoparathyroidismได้จากการที่ต่อมถูกแทนที่ด้วย fibrous tissue ตรวจร่างกายจะพบไทรอยด์โตและแข็ง (hard woody thyroid gland) ยึดติดแน่นกับเนื้อเยื่อข้างเคียง

Diagnosis

นอกจากอาการอาการแสดงที่กล่าวไปแล้ว การวินิจฉัยโรคนี้ต้องทำopen thyroid biopsyเพื่อยืนยันการวินิจฉัย เพราะเนื้อต่อมแข็งมากจึงไม่สามารถทำFNAได้

Treatment

การผ่าตัดคือการรักษาหลัก มีจุดประสงค์เพื่อแก้ปัญหาการกดเบียดหลอดลม โดยการทำwedge excisionบริเวณ isthmus และเพื่อนำเนื้อเยื่อไปตรวจทางพยาธิวิทยาแยกกับโรคอื่นเช่น anaplastic thyroid carcinoma

ผู้ป่วยที่มี hypothyroidismต้องให้กินthyroid hormoneทดแทนให้อยู่ในภาวะeuthyroidism

ชนิดของการผ่าตัดthyroidectomy[4,5]

1) Lobectomy คือการผ่าตัดเอาเนื้อต่อมไทรอยด์ออกทั้งหมดหนึ่งกลีบ โดยไม่ได้ตัดisthmusออกด้วย มักใช้ในกรณีbenign nodule

2) Hemithyroidectomy คือการผ่าตัดเอาเนื้อต่อมไทรอยด์ออกหนึ่งกลีบร่วมกับตัดisthmusและpyramidal lobeออกด้วย ใช้ในกรณีbenign nodule ,follicular neoplasm และ low risk thyroid cancers ที่ไม่มีรอยโรคในต่อมไทรอยด์อีกข้าง

3) Subtotal thyroidectomy ใช้ในbenign diseasesที่มีรอยโรคทั้งสองข้าง เช่น multinodular goiter, Graves' disease มี2วิธีคือ

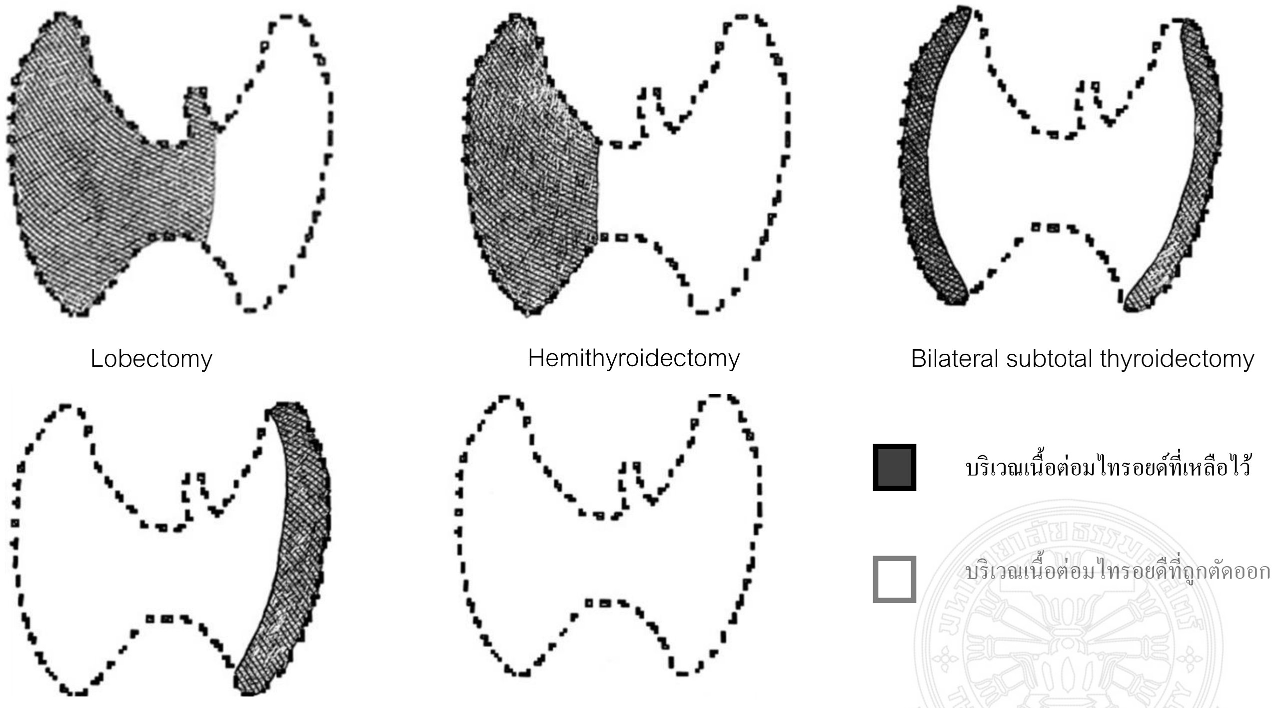
3.1 Harley Dunhill procedure คือการผ่าตัดเอาเนื้อต่อมไทรอยด์ออกหนึ่งกลีบพร้อมisthmus, pyramidal lobe และตัดเนื้อต่อมไทรอยด์อีกข้างบางส่วนเหลือในส่วนด้านหลังไว้(posterior element)มากกว่า1กรัมซึ่งมักเหลือไว้4-5กรัม

3.2 Bilateral subtotal thyroidectomy คือการตัดเอาเนื้อต่อมไทรอยด์ออกบางส่วนทั้งสองกลีบ โดยเหลือเนื้อต่อมไทรอยด์ในส่วนด้านหลังไว้แต่ละข้างเกิน1กรัมแต่รวมกันไม่เกิน4-5กรัม

4) Near-total thyroidectomy คือการผ่าตัดเอาเนื้อเยื่อต่อมไทรอยด์ที่มองเห็นด้วยตาเปล่าออกเกือบหมด เหลือเฉพาะเนื้อเยื่อบริเวณใกล้กับrecurrent laryngeal nerve บริเวณBerry's ligament เพื่อหลีกเลี่ยงการบาดเจ็บต่อเส้นประสาทดังกล่าว ซึ่งเหลือเนื้อเยื่อไว้ไม่เกิน1กรัม

5) Total thyroidectomy คือการผ่าตัดเอาเนื้อเยื่อต่อมไทรอยด์ที่มองเห็นด้วยตาเปล่าออกทั้งหมด

สำหรับโรคมะเร็งไทรอยด์กลุ่ม high risk หรือมีรอยโรคสองข้างให้เลือกการผ่าตัด near-total หรือ total thyroidectomy



รูปที่4.แสดงขอบเขตการผ่าตัดthyroidectomyวิธีต่าง ๆ

ภาวะแทรกซ้อนของการผ่าตัด Thyroidectomy[1]

การผ่าตัดthyroidectomyมีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนที่ควรทราบและเฝ้าระวังดังนี้

- Recurrent laryngeal nerve (RLN) injury : การผ่าตัด thyroidectomyโดยศัลยแพทย์ที่มีความชำนาญควรมีโอกาสเกิด RLN injury น้อยกว่า1% ตำแหน่งที่มักเกิดinjuryได้บ่อยคือบริเวณ2-3 cmก่อนที่ RLNจะวิ่งเข้าlarynx ถ้าเกิดRLN injury ข้างเดียวผู้ป่วยมักมีอาการเสียงแหบหรือสำลักเวลากลืน แต่ถ้าเกิดinjuryสองข้างโดยเฉพาะการผ่าตัด total thyroidectomyจะมีโอกาสเกิดupper airway obstructionจากbilateral vocal cord dysfunction
- External branches of superior laryngeal nerve : มีโอกาสเกิดได้20% เมื่อเกิดแล้วผู้ป่วยจะมีอาการvoice fatigue คือ พูดติดต่อกันยาวๆแล้วเสียงหาย หรือบางคนพูดขึ้นเสียงสูงไม่ได้ มักเกิดinjuryตอนผูกเส้นเลือดบริเวณsuperior pole
- Cervical sympathetic trunk injury : มีโอกาสเสี่ยงเกิดcervical sympathetic trunk injuryในกรณีผ่าตัดinvasive thyroid cancers หรือretropharyngeal goiters เมื่อเกิดinjuryแล้วจะมีอาการของ Horner’s syndrome
- Hypoparathyroidism : มีโอกาสเกิดtransient hypocalcemiaได้50%จากการที่parathyroid glandได้รับบาดเจ็บหรือขาดเลือดมาเลี้ยงชั่วคราวขณะผ่าตัด โดยพบว่ามี <2%ที่กลายเป็นpermanent hypoparathyroidism โดยเฉพาะการผ่าตัดtotal thyroidectomyร่วมกับcentral neck node dissectionจะมีความเสี่ยงสูง
- Postoperative hematoma and bleeding : เป็นภาวะแทรกซ้อนที่อันตราย บางรายถ้าhematomaมีปริมาณมากจะทำให้เกิดupper airway obstructionได้จากความดันที่สูงมากในแผลผ่าตัดกดvenous return ทำให้เยื่อบุทางเดินหายใจส่วนบนบวม อุดกั้นทางเดินหายใจ ต้องรีบเปิดแผลโดยตัดไหมให้แยกถึงชั้นstrap muscleเพื่อเอาhematomaออกจากแผล แล้วเข้าห้องผ่าตัดเพื่อหาสาเหตุและหยุดเลือดออก
- Seroma : เกิดมีseromaใต้แผลผ่าตัดที่คอได้แต่มักมีปริมาณไม่มาก ถ้ามีการผ่าตัดเลาะเนื้อเยื่อมากศัลยแพทย์มักวางสายระบาย(drain)ไว้ชั่วคราว
- Wound cellulitis/ infection : มีโอกาสเกิดได้น้อย เพราะเป็น clean wound
- Injury to surrounding structures : มีอวัยวะสำคัญบริเวณคอใกล้กับ thyroid gland ที่มีโอกาสได้รับบาดเจ็บจากการผ่าตัดthyroidectomy เช่นcarotid artery, jugular veinหรือesophagus

เอกสารอ้างอิง

1.Brunicardi FC, Lal G, Clark OH,et al. Schwartz’s principles of surgery 9th ed. New York: McGraw-Hill 2010: 1343-1374.

2.Fleming B. Thyroid anatomy [Internet]. 2010 [cited 2014 November 10]. Available from: http:// www.endocrinesurgery.net.au/thyroidanatomy/

3.Yau AY, Verma SP. Laryngeal nerve anatomy [Internet]. 2013 [cited 2014 November 10]. Available from: http://www.emedicine.medscape.com

4.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: 10.

5.Randolph GW. Surgery of the thyroid and parathyroid glands 2nd ed. Saunders;2013.

6.Rifat SF, Ruffin MT 4th. Management of thyroid nodules. Am Fam Physician 1994 Sep 15; 50(4): 785-90.

7.Lyerly HK. The thyroid gland. In: Sabiston DC, ed. Text Book of Surgery. 15th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1997: 599-637.

8.Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. Am J Clin Pathol 2009; 132: 658-65.

9.American Joint Committee on Cancer: Chapter 8: Thyroid. AJCC cancer staging handbook 7th ed. Springer New York 2010: 87-96.

10.Stalberg P, Svensson A, Hessman O, Akerstrom G, Hellman P. Surgical treatment of Graves' disease: evidence-based approach. World J Surg 2008; 32: 1269-77.

11.Franklyn JA, Boelaert K. Thyrotoxicosis. Lancet 2012; 379: 1155-66.

12.Weetman AP. Graves' disease. N Engl J Med 2000; 343:1236-48.

13.Bahn RS, Burch HS, Cooper DS, et al. The role of propylthiouracil in the management of Graves' disease in adults: report of a meeting jointly sponsored by the American Thyroid Association and the Food and Drug Administration. Thyroid 2009;19: 673-74.

14.Nakamura H, Noh JY, Itoh K, Fukata S, Miyauchi A, Hamada N. Comparison of methimazole and propylthiouracil in patients with hyperthyroidism caused by Graves' disease. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 2157-62.

15.Abraham P, Avenell A, Park CM, Watson WA, Bevan JS. A systematic review of drug therapy for Graves' hyperthyroidism. Eur J Endocrinol 2005; 153: 489-98.

16.Groot LD, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2012;97(8):2543-65.

17.Allahabadia A, Daykin J, Holder RL, Sheppard MC, Gough SC, Franklyn JA. Age and gender predict the

outcome of treatment for Graves' hyperthyroidism.J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 1038-42.

18.Mazza E, Carlini M, Flecchia D, et al. Long-term follow-up of patients with hyperthyroidism due to Graves' disease treated with methimazole. Comparison of usual treatment schedule with drug discontinuation vs continuous treatment with low methimazole doses: a retrospective study. J Endocrinol Invest 2008; 31: 866-72.

19.Vitti P, Rago T, Chiovato L, et al. Clinical features of patients with Graves' disease undergoing remission after antithyroid drug treatment. Thyroid 1997;7 : 369-75.

20. Alsanea O, Clark OH. Treatment of Graves' disease: the advantages of surgery. Endocrinol Metab Clin North Am 2000;29: 321-337.

21.Weetman AP. Controversy in thyroid disease. J R Coll Physicians Lond 2000; 34: 374-80.

22. Watson AB, Brownlie BE, Frampton CM, et al. Outcome following standardized 185 MBq dose of 131I therapy for Graves' disease. Clin Endocrinol (Oxf) 1988;28: 487-96.

23.Cooper DS. Antithyroid drugs in the management of patients with Graves' disease: an evidence-based approach to therapeutic controversies. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 3474-81.

24.Royal College of Physicians. Radioiodine in the management of benign thyroid disease. London: Royal College of Physicians, 2007.

25.Acharya SH, Avenell A, Philip S, Burrt J, Bevan JS, Abraham P. Radioiodine therapy (RAI) for Graves' disease (GD) and the effect on ophthalmopathy: a systematic review. Clinical Endocrinology 2008;69: 943-50.

26.Schussler-Fiorenza CM, Bruns CM, Chen H. The surgical management of Graves' disease. J Surg Res 2006; 133: 207-14.

27.Ku CF, Lo CY, Chan WF, et al. Total thyroidectomy replaces subtotal thyroidectomy as the preferred surgical treatment for Graves' disease. ANZ J Surg 2005; 75: 528-31.

THAMMASAT UNIVERSITY
คณะแพทยศาสตร์