

รายงานวิจัย

Research Article

ภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอหลังได้รับรังสีรักษา

Hypothyroidism after conventional radiotherapy in Head and Neck cancer

ปนัดดา ช่วยแก้ว*

Panatda Chouykwat*

*กลุ่มงาน โสต ศอ นาสิก โรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลก 65000

*Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Buddhachinaraj Phitsanulok Hospital 65000

Corresponding author Email address: noipanat@gmail.com

Received: 25 December 2018

Revised: 13 March 2019

Accepted: 30 April 2019

บทคัดย่อ

ภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมน เป็นภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นภายหลังและพบบ่อยในผู้ป่วยที่ได้รับรังสีรักษาบริเวณศีรษะและลำคอ แต่ยังไม่เคยมีการศึกษาถึงอุบัติการณ์เกิดโรคในประเทศไทย การศึกษาแบบพรรณนานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาอุบัติการณ์เกิดภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอที่ได้รับรังสีรักษา และศึกษาปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะนี้ โดยเก็บข้อมูลย้อนหลังในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอที่ได้รับรังสีรักษาในโรงพยาบาลพุทธชินราชในช่วงตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2551-31 ธันวาคม 2559 การศึกษานี้มีผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอที่ได้รับรังสีรักษาและมีผลตรวจการทำงานของต่อมไทรอยด์หลังสิ้นสุดการรักษา ทั้งหมด 151 ราย เป็นเพศชาย 123 ราย (81.46%) เพศหญิง 28 ราย (18.54%) อายุเฉลี่ย 60 ปี พบเป็นมะเร็งกล่องเสียงมากที่สุด มะเร็งหลังโพรงจมูก และมะเร็งคอหอยส่วนล่าง พบรองลงมา ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีร่วมกับเคมีบำบัดจำนวน 102 ราย (67.55%) รักษาพร้อมกันทั้งสามวิธี 24 ราย (15.89%) ได้รับรังสีรักษาอย่างเดียว 23 ราย (15.23%) มีผู้ป่วยที่วินิจฉัยเป็นภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนและได้รับการรักษา 49 ราย (32.5%) มีอายุเฉลี่ย 59 ปี พบที่เวลาเฉลี่ย 23 เดือน (range 3-60 เดือน) และเกิดได้มากที่สุดที่ระยะเวลา 1 ปีหลังสิ้นสุดการรักษา ปัจจัยที่สัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะนี้ คือ เพศชาย พบเกิดมากกว่าเพศหญิง 4 เท่า (p value = 0.009) แต่ไม่สัมพันธ์กับ อายุ (p = 0.060) ตำแหน่งของมะเร็ง (p = 0.216) วิธีการรักษาหลัก (p value = 0.520) การผ่าตัด (p = 0.238) หรือ เคมีบำบัด (p = 0.678) สรุปได้ว่าอุบัติการณ์เกิดภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนภายหลังได้รับรังสีรักษาในการศึกษานี้ เท่ากับร้อยละ 32.5% เทียบเท่ากับหนึ่งในสามของผู้ป่วยทั้งหมด จึงควรให้ความสำคัญในการค้นหาโรคในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอทุกรายที่ได้รับรังสีรักษาและควรจัดทำแนวทางเพื่อสืบค้นโรคและการตรวจติดตามผู้ป่วยตั้งแต่มีก่อนและหลังได้รับรังสีรักษา

คำสำคัญ : ภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมน, รังสีรักษา, ฉายรังสี, มะเร็งศีรษะและลำคอ

พุทธชินราชเวชสาร 2562;36(1):11-20.

Abstract

Hypothyroidism is common late complication in head and neck patients treated with radiotherapy but no report about incidence rate in Thailand before. Aims of this retrospective descriptive study were to investigate the incidence rate of hypothyroidism and associated risk factors after radiotherapy for head and neck cancer. The retrospective study was conducted in head and neck cancers treated with radiotherapy and was tested serum level of thyroid function after treatment at Buddhachinaraj Phitsanulok Hospital from January 1, 2008 through December 31, 2016. Out of 151 head and neck cancers who had serum level of thyroid function after treatment, there were 123 men (81.46%) and 28 women (18.54%). Mean age of patient was 60 years. The most common was laryngeal cancer. The second and third most common was nasopharyngeal and hypopharyngeal cancer. 102 patients (67.55%) were treated with chemoradiation, 24 patients (15.89%) were treated with surgery plus chemoradiation, 23 patients (15.23%) were treated with radiation alone. 49 of 151 patients had developed hypothyroidism (32.5%), median age was 59 years. Median time to develop hypothyroidism is 23 months (range 3-60 mo.) Most occurred in 1 year post radiotherapy. Risk factor associate with hypothyroidism was sex. Incidence occurred in male more than female (p value = 0.009). Age (p = 0.060), site of tumor (p = 0.216), treatment modality (p value = 0.520), surgery (p = 0.238), chemotherapy (p = 0.678) were not associate with hypothyroidism. In conclusion, incidence of hypothyroidism in this study is 32.5% or about 1/3 of all patients. Therefore, the physicians should be aware, regular follow-up and monitoring thyroid function pre and post irradiation to early diagnosis and treatment.

Keywords: hypothyroidism, radiotherapy, radiation, head and neck cancer

Buddhachinaraj Med J 2019;36(1):-.

บทนำ

มะเร็งศีรษะและลำคอเป็นมะเร็งที่พบได้บ่อย ข้อมูลจากสถาบันมะเร็งแห่งชาติในปี 2551 พบว่า มะเร็งศีรษะและลำคอ อยู่ในสิบอันดับแรกของมะเร็งที่พบบ่อยในประเทศไทย และในปี 2557 มะเร็งในช่องปากเป็นมะเร็งที่พบบ่อยเป็นอันดับ 6 การให้รังสีรักษาเป็นการรักษาหลักอย่างหนึ่งในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอ โดยมีขอบเขตการฉายรังสีครอบคลุมทั้งส่วนของมะเร็งต้นกำเนิดและครอบคลุมเนื้อเยื่อต่อมน้ำเหลืองบริเวณคอ ทำให้การฉายรังสีครอบคลุมพื้นที่บริเวณด้านหน้าลำคอ ซึ่งการฉายรังสีเพื่อรักษามะเร็งศีรษะและลำคอมีผลให้เนื้อเยื่อข้างเคียงส่วนอื่นที่ไม่ใช่มะเร็งได้รับปริมาณรังสีร่วมด้วย อวัยวะหนึ่งที่มักได้รับรังสีจากการรักษาอย่างหลีกเลี่ยงไม่ได้คือ ต่อมน้ำไทรอยด์ทำให้เกิดภาวะไม่พึงประสงค์จากการฉายรังสีที่พบได้บ่อยที่สุดคือ ภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมน (radiation induce hypothyroidism) ส่งผลให้ต่อมน้ำไทรอยด์

ไม่สามารถผลิตฮอร์โมนได้เพียงพอต่อความต้องการของร่างกาย ทำให้เกิดความผิดปกติได้ในหลายระบบทั่วร่างกาย ในกรณีรุนแรงจะทำให้มีอาการบวม และมีน้ำคั่งในเยื่อหุ้มหัวใจ (pericardial effusion)¹ น้ำคั่งในเยื่อหุ้มปอดและในช่องท้องได้ ภาวะนี้เป็นภาวะแทรกซ้อนที่มักพบภายหลังจากสิ้นสุดการรักษาแล้วเป็นระยะเวลานานและเป็นความผิดปกติที่มักเกิดขึ้นอย่างถาวรซึ่งส่งผลต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยให้แย่ลงได้ มีการศึกษาถึงอุบัติการณ์เกิดภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนภายหลังได้รับรังสีในต่างประเทศพบอุบัติการณ์ได้หลากหลายตั้งแต่ 15-48%²⁻⁶ แต่ยังไม่มีการศึกษาถึงอุบัติการณ์นี้ในผู้ป่วยมะเร็งบริเวณศีรษะและลำคอในประเทศไทย มีเพียงการศึกษาเดียวที่ศึกษาอุบัติการณ์เกิดภาวะนี้ในผู้ป่วยมะเร็งหลังโพรงจมูก (nasopharyngeal carcinoma) ซึ่งพบอุบัติการณ์ 30.56%⁷

โรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลก ได้เริ่มให้การ รักษาด้วยการฉายรังสีมาตั้งแต่ปี 2551 แต่ยังไม่มียข้อมูล การเกิดภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนจากการได้รับ รังสีรักษา ทั้งในด้านอุบัติการณ์การเกิดโรค ระยะเวลา การเกิดโรค ซึ่งการตรวจวินิจฉัยและรักษาภาวะพร่อง ไทรอยด์ฮอร์โมน ทำได้ง่าย ไม่ซับซ้อน สามารถให้การ รักษาโดยการเสริมฮอร์โมน Levothyroxine แต่มัก พบว่าแพทย์ผู้ทำการรักษามะเร็งศีรษะและลำคอ ยังไม่ตระหนักถึงหรือไม่ให้ความสำคัญในการประเมิน ผู้ป่วย หรืออาจให้ความสนใจในเรื่องของการรักษา โรคมะเร็งมากเกินไปจนลืมนึกถึงภาวะนี้ จึงไม่ได้ ทำการสืบค้นหรือตรวจวินิจฉัยอย่างจริงจัง ทำให้วินิจฉัย โรคและให้การรักษาล่าช้า ผู้วิจัยจึงได้ทำการศึกษา เรื่องนี้ขึ้นเพื่อนำข้อมูลที่ได้มาจัดทำแนวทางในการ ดูแลรักษาและการติดตามผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอ ให้ครอบคลุมและสมบูรณ์มากขึ้น และเพื่อให้เห็นข้อมูล อุบัติการณ์การเกิดโรคที่ชัดเจนมากขึ้น อาจช่วยกระตุ้น ให้แพทย์ตระหนักถึงความสำคัญและส่งผลให้มีการ ตรวจค้นหาโรคมะเร็งมากขึ้นและให้การรักษาได้ถูกต้อง ทันที

วัสดุและวิธีการ

เป็นการวิจัยเชิงพรรณนาเก็บข้อมูลย้อนหลัง โดย เก็บข้อมูลในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอที่ได้รับรังสี รักษาในโรงพยาบาลพุทธชินราชในช่วงตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2551-31 ธันวาคม 2559 มะเร็งศีรษะและ ลำคอครอบคลุมถึงมะเร็งในตำแหน่งต่างๆ ได้แก่ มะเร็งnasopharynx,nasal cavity and paranasal sinus,oral cavity,oropharynx,larynx, hypopharynx, salivary gland ผู้ป่วยได้รับรังสีรักษาโดยใช้เทคนิคการ ฉายรังสีแบบ conventional radiotherapy โดยการ ให้รังสี โดบอล-60 ในการฉายที่ตำแหน่งมะเร็ง ต้นกำเนิดและครอบคลุมต่อมน้ำเหลืองบริเวณคอ โดย ขึ้นกับตำแหน่งและระยะของมะเร็ง โดยการฉาย ปริมาณรังสี 2Gy/fraction/day จำนวน 5 วันต่อสัปดาห์ การฉายรังสีจะครอบคลุมด้านข้างของลำคอส่วนบนทั้ง สองข้าง (lateral upper neck) และบริเวณลำคอด้านหน้า ส่วนล่าง (anterior lower neck) โดยทั่วไปจะฉายรังสี ปริมาณ 50Gy สำหรับมะเร็งที่ไม่ปรากฏอาการ (subclinical disease) และ 66-70 Gy สำหรับมะเร็ง

ต้นกำเนิดและต่อมน้ำเหลือง (primary and gross node) การศึกษานี้เก็บข้อมูลแยกประเภทเป็นผู้ป่วยที่ได้รับ รังสีรักษาเป็นการรักษาหลักเพียงอย่างเดียว ผู้ป่วยที่ได้รับ รังสีรักษาร่วมกับการผ่าตัดหรือเคมีบำบัด และผู้ป่วย ที่เข้าเกณฑ์การศึกษาทุกรายต้องมีผลตรวจเลือด ติดตามการทำงานของต่อมไทรอยด์อย่างน้อย 1 ครั้ง หลังสิ้นสุดการรักษาไปแล้วอย่างน้อย 2 เดือน การตรวจเลือด ติดตามมีทั้งการตรวจระดับ TSH เพียงอย่างเดียวหรือ ตรวจทั้งระดับ TSH ร่วมกับ FT4 หรือ T4 เพื่อแยกชนิด เป็นการทำงานปกติ (euthyroidism) หรือมีภาวะ พร่องไทรอยด์ฮอร์โมน (hypothyroidism) โดยระดับ TSH ที่สูงกว่าค่าปกติ หรือร่วมกับ FT4 หรือ T4 ต่ำกว่าปกติ จะวินิจฉัยเป็น hypothyroidism ผู้ป่วย ที่ไม่เข้าเกณฑ์การศึกษาคือผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัด ต่อมน้ำเหลืองหรือมีความผิดปกติของต่อมไทรอยด์ ก่อนการเริ่มรังสีรักษาหรือผู้ป่วยที่วินิจฉัยเป็นมะเร็ง ไทรอยด์ เก็บข้อมูลลงในแบบบันทึก ข้อมูลที่ศึกษา ได้แก่ ข้อมูลพื้นฐานด้านอายุ เพศ ตำแหน่งของมะเร็ง วิธีการรักษา ปริมาณการฉายรังสี การได้รับยาเคมี บำบัด ชนิดการผ่าตัด อัตราการเกิดภาวะพร่องไทรอยด์ ฮอร์โมน เวลาที่เริ่มเกิดภาวะนี้ ปัจจัยที่สัมพันธ์ต่อการ เกิดภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมน นำเสนอเป็นค่าความ ถี่ ค่าร้อยละ และค่าเฉลี่ย เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ ผลการทำงานของไทรอยด์ปกติ และกลุ่มที่เกิดภาวะ พร่องไทรอยด์ฮอร์โมนด้วยการทดสอบ chi-square และ Fisher exact กำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ 0.05

ผลการศึกษา

ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2551 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2559 มีจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัย เป็นมะเร็งศีรษะและลำคอที่ได้รับรังสีรักษาจำนวนมาก ซึ่งส่วนใหญ่ไม่มีการติดตามการทำงานของต่อมน้ำเหลือง มีจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจติดตามการทำงานของ ต่อมน้ำเหลืองหลังสิ้นสุดการรักษาและเข้าเกณฑ์ การศึกษารวมทั้งสิ้น 151 ราย เป็นเพศชาย 123 คน (81.5%) เพศหญิง 28 คน (18.5%) พบมากในกลุ่มอายุ ตั้งแต่ 40 ปีขึ้นไป และมีอายุเฉลี่ย 60 ปี ตำแหน่งของ มะเร็งพบมากที่สุดบริเวณกล่องเสียง 44 ราย (29%) ด้านหลังโพรงจมูก 32 ราย (21%) และมะเร็งในช่องคอ และคอหอยส่วนล่าง 28 ราย (19%) ตามลำดับ

การรักษาที่ได้รับอยู่ในกลุ่มที่ได้รับรังสีรักษาร่วมกับการให้เคมีบำบัดมากที่สุดจำนวน 102 ราย (67.5%) ลำดับสองเป็นการรักษาร่วมทั้งสามวิธีคือ รังสีรักษา เคมีบำบัด และการผ่าตัด 24 ราย (15.9%) ไกล่เคียงกับผู้ป่วยที่ได้รับรังสีรักษาเพียงอย่างเดียวจำนวน 23 ราย (15.2%) มีเพียง 2 รายที่ได้รับรังสีรักษาร่วมกับการผ่าตัด

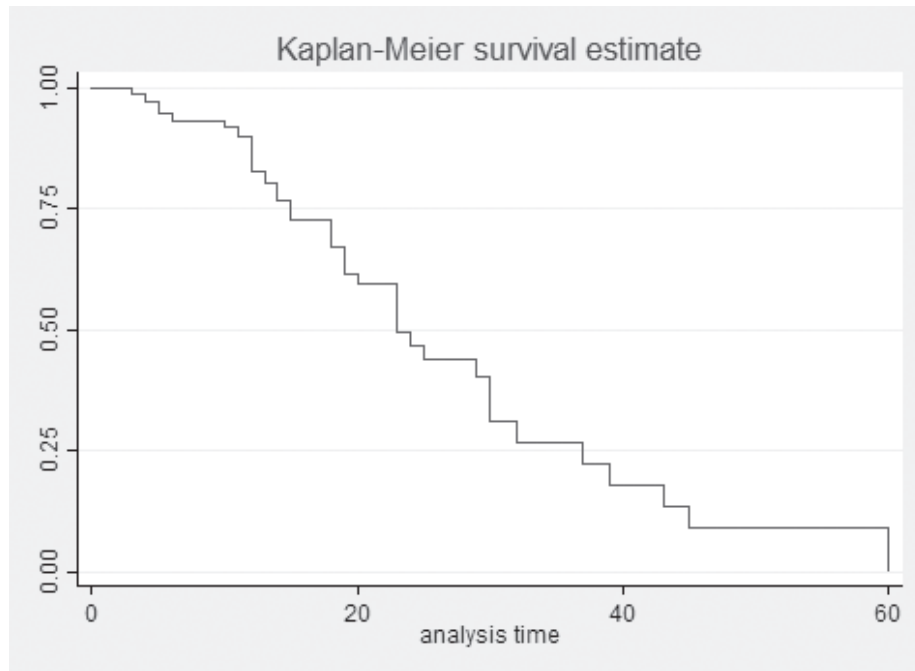
จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดซึ่งรวบรวมเฉพาะตำแหน่งของการผ่าตัดที่อยู่บริเวณใกล้เคียงกับต่อมไทรอยด์มีทั้งหมด 26 ราย (17.2%) แบ่งเป็นการผ่าตัดเอากล่องเสียงออกทั้งหมด 8 ราย (TLG) การผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองออกทั้งหมด 11 ราย (neck dissection) การผ่าตัดเอากล่องเสียงและต่อมน้ำเหลืองออกทั้งหมด 7 ราย (TLG with ND) ซึ่งทั้งหมดนี้พบได้น้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ผ่าตัดที่มีจำนวน 125 ราย (82.8%) เมื่อแยกผู้ป่วยที่ได้รับเคมีบำบัดมีจำนวน 126 ราย (83.4%) กลุ่มที่ไม่ได้เคมีบำบัดจำนวน 25 ราย (16.6%) ด้านปริมาณรังสี ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับการฉายรังสีในปริมาณ 60-70 Gy มีเพียงจำนวน 1 รายได้รับรังสีปริมาณ 33 Gy ข้อมูลแสดงดังตาราง

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอ

Variables	Number of patients (N = 151)	%
Sex		
Male	123	81.46
Female	28	18.54
Age(year)		
20-39	5	3.31
40-59	70	46.36
60-79	66	43.71
80 ⁺	10	6.62
Site		
Nasopahrynx	32	21.19
Oral cavity	28	18.54
Oropharynx	15	9.93
Hypopharynx	28	18.54
larynx	44	29.14
other	4	2.65
Treatment		
RT	23	15.23
RT+Surgery	2	1.32
RT+CHEMO	102	67.55
RT+SX+chemo	24	15.89
Surgery		
none	125	82.8
neck dissection	11	7.3
TLG	8	5.2
TLG + ND	7	4.6
Chemotherapy		
Yes	126	83.44
No	25	16.56
TFT		
Normal	102	67.55%
Hypothyroidism	49	32.45%

หลังสิ้นสุดการรักษามีผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอที่วินิจฉัยเป็นภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนจำนวน 49 ราย (32.5%) เป็นเพศชาย 44 ราย (89.8%) เพศหญิง 5 ราย (10.20%) คิดเป็นอุบัติการณ์การเกิดภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมน 2 คน ต่อผู้ป่วย 100 คน ต่อเดือน (0.024) ผู้ป่วยทั้ง 49 ราย คิดเป็นอัตราการรวมของภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนทั้งปრაภฏและไม่ปრაภฏอาการ ผู้ป่วยทุกรายได้รับการรักษาด้วยฮอร์โมน Levothyroxine ระยะเวลาเกิดภาวะนี้พบที่

เวลา 23 เดือน หลังสิ้นสุดจากการรักษา (median time) และเกิดมากที่สุดที่เวลา 1 ปี ผู้ป่วยทั้งกลุ่มที่เกิดและไม่เกิดภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนมีอายุเฉลี่ย 59 ปี มีผู้ป่วยจำนวน 2 รายเริ่มเกิดภาวะนี้ตั้งแต่ 3 เดือน หลังสิ้นสุดการรักษา และพบการเกิดภาวะนี้ได้จนถึง 5 ปีหลังสิ้นสุดการรักษา จากข้อมูลแสดงให้เห็นภาวะนี้เกิดขึ้นอย่างต่อเนื่องตั้งแต่ระยะเวลา 3-45 เดือน หลังจากนั้นอัตราการเกิดจะคงที่ไปจนถึง 60 เดือน หลังสิ้นสุดการรักษา



รูปภาพที่ 1 แนวโน้มการเกิด hypothyroidism ตามระยะเวลา(months)

การศึกษาถึงปัจจัยที่สัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมน

เพศ เพศชายพบอุบัติการณ์เกิดโรค (0.027) สูงกว่าเพศหญิง (0.011) และเกิดได้เร็วกว่าเพศหญิงมาก (23 & 32 mo.) และพบว่าผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอในเพศชายมีอัตราการเกิดภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมน แตกต่างจากผู้ป่วยมะเร็งในเพศหญิงอย่างมีนัยสำคัญ (p value = 0.009)

อายุ ผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอส่วนใหญ่มีอายุตั้งแต่ 40 ปีขึ้นไปและมีอายุเฉลี่ย 59 ปี ทั้งในกลุ่มที่เกิดและไม่เกิดภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมน เมื่อศึกษาผู้ป่วยในกลุ่มอายุน้อยกว่าและกลุ่มที่อายุ 60 ปีขึ้นไปพบว่าอัตราการเกิดภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนไม่มีความแตกต่างกัน (p value = 0.355)

ตำแหน่งของมะเร็ง มีจำนวนผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มในลักษณะที่คล้ายกัน คือตำแหน่งที่เกิดมากที่สุดอยู่บริเวณ larynx รองลงมาคือ nasopharynx, ตำแหน่ง hypopharynx และ oral cavity พบใกล้เคียงกัน และตำแหน่งของมะเร็งไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญต่อการเกิดภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมน (p value = 0.216)

ชนิดของการรักษา ทั้งในกลุ่มที่เกิดและไม่เกิดภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนได้รับการรักษาในลักษณะที่คล้ายกันคือ ได้รับรังสีรักษาร่วมกับเคมีบำบัด

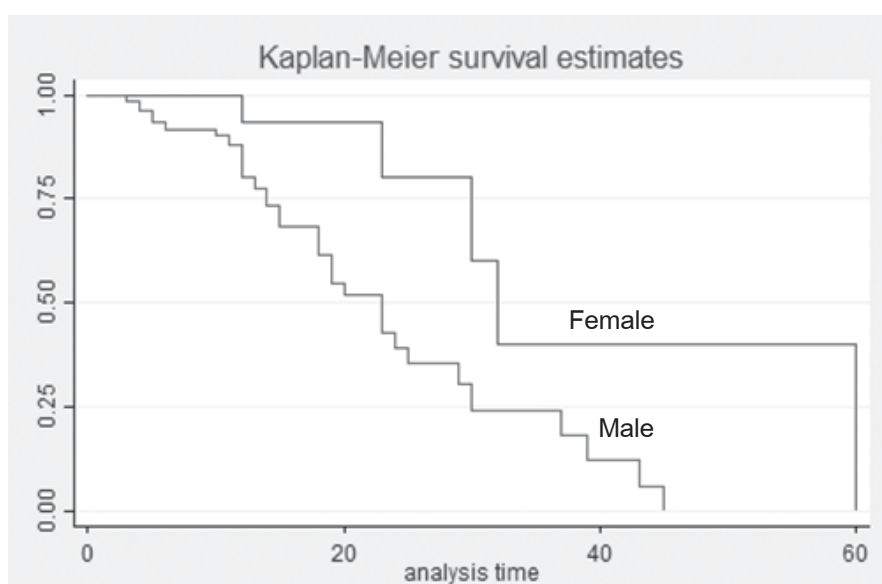
มากที่สุด รองลงมาจะได้รับการรักษาร่วมกันทั้งสามวิธี และได้รับรังสีรักษาเพียงอย่างเดียวตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบชนิดของการรักษาแต่ละประเภทพบว่าอุบัติการณ์และระยะเวลาการเกิดภาวะนี้ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ (p value = 0.520)

การผ่าตัด พบอุบัติการณ์ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดเกิดภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนได้มากกว่า และพบได้เร็วกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการผ่าตัด (15&25 mo.) แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ (p value = 0.238)

เคมีบำบัด ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัด แต่มีอุบัติการณ์เกิดภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมน ใกล้เคียงกันทั้งในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับและไม่ได้รับยาเคมีบำบัด (0.023&0.028) และเกิดที่เวลาเฉลี่ยเท่ากัน (23 เดือน) ซึ่งไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ (p value = 0.678)

ตารางที่ 2 ข้อมูลแสดงความสัมพันธ์ของปัจจัยต่างๆต่อการเกิดภาวะ hypothyroidism (univariate analysis; n 151)

Factor	Hypothyroidism N = 49	Euthyroidism N=102	p value
Sex			
Male	44 (89.8%)	79 (77.5%)	0.06
Female	5 (10.20%)	23 (22.55%)	
Age			
< 60	27 (55.10 %)	48 (47.06%)	0.355
≥ 60	22 (44.90 %)	54 (52.94%)	
Site			0.216
Nasopharynx	8 (16.33%)	24 (23.53%)	
Oral cavity	10 (20.41%)	18 (17.65%)	
Oropharynx	2 (4.08%)	13 (12.75%)	
Hypopharynx	11 (22.45%)	17 (16.67%)	
Larynx	18 (36.73%)	26 (25.49%)	
Other	0 (0.00%)	4 (3.92%)	
Treatment			0.520
RT	8 (16.33%)	15 (14.71%)	
RT + Surgery	1 (2.04%)	1 (0.98%)	
RT + CHEMO	30 (61.22%)	72 (70.59%)	
RT+ SX + chemo	10 (20.41%)	14 (13.73%)	
Surgery			0.238
None	38 (77.55%)	87 (85.29%)	
Surgery	11 (22.45%)	15 (14.71%)	
Chemotherapy			0.678
Yes	40 (81.63%)	86 (84.31%)	
No	9 (18.37%)	16 (15.69%)	



รูปภาพที่ 2 แนวโน้มการเกิด hypothyroidism แยกตามเพศ

ตารางที่ 3 ข้อมูลแสดงความสัมพันธ์ของปัจจัยต่อการเกิดภาวะ hypothyroidism

Factor	median time	person time	incidence rate /100	HR (95%CI)	p-value
All	23 (15,37)	2033	2.4		
เพศ					
ชาย	23 (14,30)	1601	2.74	3.979 (1.402 -11.295)	0.009
หญิง	32 (30,60)	432	1.15	1	

วิจารณ์

อัตราการเกิดภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนของการศึกษานี้เท่ากับร้อยละ 32.5% หรือพบประมาณหนึ่งในสามของผู้ป่วยทั้งหมด ซึ่งเป็นอัตราที่ค่อนข้างสูงและพบว่าภาวะนี้เร็วสุดที่ 3 เดือน ช้าสุดที่ 60 เดือน หลังสิ้นสุดการได้รับรังสีรักษา และครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยทั้งหมดเกิดภาวะนี้ที่เวลาเฉลี่ย 23 เดือนซึ่งใกล้เคียงกับผลการศึกษาที่ทำแบบ Prospective cohort study⁸ ที่พบการเกิดภาวะนี้ 33% ภายในเวลา 2 ปี (0.3-7.2 ปี) เมื่อเปรียบเทียบกับผลการศึกษาที่ผ่านมา ส่วนใหญ่พบภาวะนี้อยู่ในช่วง 20-30%^{2,6,9-10}

เนื่องจากการศึกษานี้เป็นการศึกษาโดยการเก็บข้อมูลย้อนหลัง จากข้อมูลพบว่าไม่ได้ทำการตรวจการทำงานของต่อมไทรอยด์ในผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับรังสีรักษาทำให้มีผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์การศึกษาเพียง 151 ราย ซึ่งในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการตรวจการทำงานของต่อมไทรอยด์อาจมีบางรายที่เกิดภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนที่ไม่ได้รับการวินิจฉัย เนื่องจากอาการอาจแยกได้ยากจากอาการของมะเร็งหรืออาการที่พบได้จากการฉายรังสี หรือบางรายอาจมีความผิดปกติแบบไม่แสดงอาการ (subclinical hypothyroidism) จึงเป็นไปได้ว่า อัตราการเกิดภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนที่พบจากการศึกษานี้อาจน้อยกว่าความเป็นจริงได้ (under estimate) เช่นเดียวกับข้อมูลการศึกษาที่ผ่านมา มักกล่าวว่าพบภาวะนี้ได้น้อยกว่าความเป็นจริง^{11,12}

ภาวะนี้มักพบภายหลังสิ้นสุดการรักษาไปแล้วเป็นเวลานาน จากการศึกษาพบได้นานถึง 5 ปี จึงมีความจำเป็นที่ผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอทุกรายที่ได้รับรังสีรักษา ควรได้รับการตรวจติดตามการทำงานของต่อมไทรอยด์เป็นระยะตั้งแต่ก่อนให้การรักษา และหลังสิ้นสุดการรักษา และแม้ผลการตรวจครั้งแรก

จะปกติก็ควรมีการตรวจติดตามอย่างต่อเนื่อง จากการศึกษานี้เกิดที่เวลาเฉลี่ย 23 เดือน (3-60 เดือน) และเกิดมากที่สุดเวลา 1 ปี หลังสิ้นสุดการรักษา จึงแนะนำให้ทำการตรวจติดตามการทำงานของต่อมไทรอยด์ที่ 3, 6, 12 เดือน และทุก 12 เดือน หลังจากนั้นในการศึกษาความสัมพันธ์ของปัจจัยต่างๆ ต่อการเกิดภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมน

ในด้านอายุ เป็นผู้ป่วยในกลุ่มอายุมากเป็นส่วนใหญ่ ผู้ป่วยทั้งหมดมีอายุเฉลี่ย 60 ปี และมีอายุเฉลี่ย 59 ปี ในผู้ป่วยที่เกิดภาวะนี้ใกล้เคียงกับการศึกษาในอินเดีย¹² เมื่อศึกษาความสัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะนี้พบว่าผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 60 และอายุ 60 ขึ้นไปอุบัติการณ์ไม่แตกต่างกัน

เพศ จากการศึกษาพบผู้ป่วยมะเร็งในเพศชายมากกว่าเพศหญิงมาก ซึ่งลักษณะพื้นฐานนี้พบได้ใกล้เคียงกับการศึกษาอื่น¹²⁻¹³

เหตุผลเนื่องจากปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งบริเวณศีรษะและลำคอก็คือการสูบบุหรี่ ดื่มสุรา จึงมีอัตราส่วนการเกิดมะเร็งในเพศชายสูงกว่าเพศหญิง เมื่อศึกษาถึงความสัมพันธ์ในการเกิดภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนพบว่าเพศชายเกิดได้เร็วกว่าเพศหญิง (23 และ 32 เดือน) และเกิดเป็น 4 เท่า ของเพศหญิงและมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value = 0.009) ต่างกับบางการศึกษา¹³ ที่พบว่าเพศหญิงพบภาวะนี้ได้มากกว่าและแตกต่าง กับในหลายการศึกษาที่พบว่าเพศไม่มีผลต่อการเกิดภาวะนี้¹²

ตำแหน่งการเกิดโรค การศึกษานี้พบผู้ป่วยมะเร็งกล่องเสียง (Laryngeal cancer) มากที่สุด ในการศึกษาที่ผ่านมาพบมะเร็งในตำแหน่งที่หลากหลายกันไป มีข้อมูลพบภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนในผู้ป่วย

มะเร็งหลังโพรงจมูก (nasopharyngeal cancer) ได้บ่อยกว่ามะเร็งตำแหน่งอื่น เนื่องจากขอบเขตการฉายรังสีจะส่งผลกระทบต่อการทำงานของ hypothalamo-pituitary axis¹⁴ ซึ่งเป็นศูนย์กลางในการควบคุมการสร้างและหลั่งไทรอยด์ฮอร์โมนแต่ในการศึกษานี้ไม่พบความแตกต่างกันของตำแหน่งมะเร็งต่อการเกิดภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมน อาจเป็นเพราะการศึกษานี้พบมะเร็งส่วนใหญ่ที่ตำแหน่งกล่องเสียงและคอหอยส่วนล่างซึ่งต่อมไทรอยด์อยู่ชิดกับบริเวณนี้ การฉายรังสีในมะเร็งดังกล่าวจึงส่งผลโดยตรงต่อต่อมไทรอยด์ และจากการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับการรักษามากกว่าหนึ่งวิธีซึ่งบ่งชี้ว่าเป็น locally advance stage cancer ดังนั้นผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงมักได้รับการฉายรังสีเพื่อครอบคลุมเนื้อเยื่อต่อมน้ำเหลืองบริเวณคอร่วมด้วยซึ่งจะมีขอบเขตการฉายรังสีครอบคลุมบริเวณ anterior lower neck ทำให้ปริมาณรังสีส่งผลกระทบต่อต่อมไทรอยด์โดยตรง ดังนั้นมะเร็งในตำแหน่งที่ต่างกันจึงไม่ใช่ปัจจัยที่จะทำให้เกิดภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนที่ต่างกัน

วิธีการรักษา ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับรังสีรักษา ร่วมกับการให้เคมีบำบัดซึ่งมีมากถึง 67.5% ซึ่งบ่งบอกถึงลักษณะของผู้ป่วยที่ศึกษานี้ว่าเป็น locally advance disease เป็นส่วนใหญ่ แต่เมื่อศึกษาเปรียบเทียบกับการรักษาแบบอื่นแล้วพบว่า การเกิดภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนไม่แตกต่างกัน และเมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้เคมีบำบัดกับกลุ่มที่ไม่ได้เคมีบำบัดและศึกษาเปรียบเทียบในกลุ่มที่ได้รับการผ่าตัดและกลุ่มที่ไม่ผ่าตัดพบการเกิดภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนไม่แตกต่างกัน^{3,6,15}.

ปริมาณรังสี ผู้ป่วยในการศึกษานี้ส่วนใหญ่ได้รับปริมาณรังสีเท่ากับ 60-70Gy มีเพียง 1 ราย ที่ได้รับรังสีปริมาณ 33 Gy ซึ่งทั้งหมดใช้เทคนิคเป็น conventional radiotherapy โดยใช้รังสี Cobalt-60 ในแง่เทคนิคและปริมาณรังสีจึงไม่แตกต่างกันในผู้ป่วยแต่ละราย จึงไม่นำปัจจัยในเรื่องเทคนิคการฉายรังสีและปริมาณรังสีมาคำนวณหาความสัมพันธ์ร่วมด้วย

อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ยังมีข้อจำกัดเนื่องจากการศึกษาโดยการเก็บข้อมูลย้อนหลัง ทำให้มีปัญหาในการเก็บข้อมูลเนื่องจากยังไม่มีแนวทางการตรวจติดตามผู้ป่วยที่ชัดเจนและเป็นแนวทางเดียวกัน จึงพบการให้การดูแลมีความหลากหลายกันไปตามแต่

แพทย์พิจารณา จึงมีผู้ป่วยจำนวนมากที่ไม่ได้เจาะเลือดตรวจติดตามการทำงานของต่อมไทรอยด์ ทำให้มีผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์การศึกษาจำนวนน้อย และการเจาะเลือดส่วนใหญ่มีการเจาะเพียงระดับ TSH ทำให้ไม่สามารถแยกชนิดความผิดปกติว่าเป็นภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนชนิดที่มีอาการหรือไม่และไม่มีกำหนดช่วงเวลาการตรวจการทำงานของต่อมไทรอยด์ที่แน่นอน ผู้ป่วยบางรายอาจได้รับการเจาะเลือดเพียงหนึ่งครั้งหรือบางรายได้รับการเจาะเลือดหลายครั้ง

ข้อสรุปจากการนำเสนอนี้ เนื่องจากพบภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์สูงถึงหนึ่งในสามของผู้ป่วยทั้งหมด แพทย์ผู้ให้การรักษาควรจะต้องตระหนักถึงความสำคัญของภาวะนี้และนำข้อมูลจากการนำเสนอมาจัดทำแนวทางให้การดูแลผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอที่ได้รับรังสีรักษา เพื่อให้มีการตรวจเลือดประเมินการทำงานของต่อมไทรอยด์ตั้งแต่ออกให้รังสีรักษาตลอดจนการกำหนดช่วงระยะเวลาตรวจติดตามการทำงานของต่อมไทรอยด์ที่แน่นอนหลังสิ้นสุดการรักษา เพื่อที่จะวินิจฉัยความผิดปกติและให้การรักษาภาวะนี้ได้ตั้งแต่ในระยะเริ่มแรก เพื่อเพิ่มคุณภาพชีวิตผู้ป่วยให้ดีขึ้นและลดความรุนแรงของการเกิดโรค

เอกสารอ้างอิง

1. Alkan S, Baylancicek S, Ciftci M, Sozen E, Dadas, B. Thyroid dysfunction after combined therapy for laryngeal cancer: a prospective study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;139:787-91.
2. Bhandare N, Kennedy L, Malyapa R, et al. Primary and central hypothyroidism after radiotherapy for head and neck tumors. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2007;68: 1131-9.
3. Wu YH, Wang HM, Chen HH, et al. Hypothyroidism after radiotherapy for nasopharyngeal cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:1133-9.

4. Lin Z, Wu VW, Lin J, Feng H, Chen L. A longitudinal study on the radiation-induced thyroid gland changes after external beam radiotherapy of nasopharyngeal carcinoma. *Thyroid* 2011;21(1):19-23.
5. Ory C, Ugolin N, Levalois C, Lacroix L, Caillou B, Bidart JM, et al. Gene expression signature discriminates sporadic from post-radiotherapy-induced thyroid tumors. *Endocr Relat Cancer* 2011;18: 193-206.
6. Vogelius IR, Bentzen SM, Maraldo MV, Petersen PM, Specht L. Risk factors for radiation induced hypothyroidism: a literature-based meta-analysis. *Cancer* 2011;117:5250-60.
7. กนกวุฒิ อนันต์สุขบรรณ. Incidence of hypothyroid in patient with nasopharyngeal cancer after radiotherapy. [cited 2016 September 22]. Available from: URL: <https://www.rcot.org/download/>
8. Marjolein J. Boomsma, MD, Hendrik P. Bijl, MD, et al. A prospective cohort study on radiation induced hypothyroidism development of an NTCP model. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2012;84:351-6.
9. Fujiwara M, Kamikonya N, Tanooka M, Miura H, Koi H, Terada T, et al. Hypothyroidism after radiation therapy for head and neck cancer: the retrospective DVH analysis of 75 patients volume of thyroid gland spared from doses can be a new dose constraint for treatment planning?. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84(3):S52016.
10. Bakhshandeh M, Hashemi B, Mahdavi SR, Nikoofar A, Vasheghani M, Kazemnejad A. Normal tissue complication probability modeling of radiation induced hypothyroidism after head and neck radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85:514-21.
11. Alterio D, Jereczek-Fossa BA, Franchi B, D'Onofrio A, Piazzini V, Rondi E, et al. Thyroid disorders in patients treated with radiotherapy for head and neck cancer: A retrospective analysis of seventy-three patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67:144-50.
12. Srikantia N, Rishi KS, Janaki MG, Bilimappa RS, Ponni A, Rajeev AG, et al. How common is hypothyroidism after external radiotherapy to neck in head and neck cancer patients? *Indian J Med Paediatr Oncol* 2011;32(3):143-8.
13. Ling S, Bhatt AD, Brown NV, Nguyen P, Sipos JA, Chakravarti A, et al. Correlative study of dose to thyroid and incidence of subsequent dysfunction after head and neck radiation. *Head Neck* 2017;39(3): 548-54.
14. Fan CY, Lin CS, Chao HL, Huang WY, Su YF, Lin KT, et al. Risk of hypothyroidism among patients with nasopharyngeal carcinoma treated with radiation therapy: A Population-Based Cohort Study. *Radiother Oncol* 2017;123(3):394-400.
15. Banipal R, Mahajan MK, Uppal B, John M. Thyroid diseases as a sequelae following treatment of head and neck cancer. *Indian J Cancer* 2011;48(2):194-8.