



มะเร็งต่อมธัยรอยด์ชนิดอนาพลาสติก (Anaplastic Thyroid Cancer, ATC)

■ ศ.พ.ญ.วิมล สุขถมยา

ภาควิชารังสีวิทยา

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

มะเร็งต่อมธัยรอยด์ เป็นมะเร็งที่พบไม่บ่อยในประเทศไทย อุบัติการณ์ของมะเร็งต่อมธัยรอยด์พบมากในผู้หญิงมากกว่าผู้ชาย โดยผู้หญิงจะพบ 3.6 ต่อประชากรแสนคน ส่วนผู้ชายไทยจะพบเพียง 1.1 ต่อประชากรแสนคน เมื่อแยกอุบัติการณ์ตามภูมิภาคในประเทศไทย จะพบมากที่สุดทางภาคใต้⁽¹⁾

การพยากรณ์โรคของมะเร็งต่อมธัยรอยด์น่าสนใจมาก มีตั้งแต่ดีที่สุดคือ ชนิด papillary ซึ่งเป็นชนิดที่พบมากที่สุด ส่วนชนิดที่ร้ายแรงที่สุดคือ Anaplastic (Undifferentiated) Thyroid Cancer ต่อไปนี้จะเรียกว่า ATC

อัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีของ ATC แทบจะไม่มีเลย ผู้ป่วยมักจะเสียชีวิตประมาณ 3-7 เดือน โดยมีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี เพียงร้อยละ 1-7 เท่านั้น⁽²⁻⁴⁾ แต่โชคดีที่มะเร็งส่วนใหญ่ของต่อมธัยรอยด์เป็นชนิด papillary ถึงร้อยละ 75 รองลงมาคือ follicular carcinoma ประมาณร้อยละ 20 และพบชนิด ATC เพียงร้อยละ 3 เท่านั้น แต่ถึง ATC จะพบน้อยก็สำคัญ เพราะอัตราการตายสูงมาก จึงควรจะมีการศึกษาเพื่อหาวิธีการให้อัตราการรอดชีวิตดีขึ้น ในเบื้องต้นนี้ได้ศึกษาจากการรวบรวมการศึกษาจากรายงานต่าง ๆ

การวินิจฉัย

ผู้ป่วยมะเร็งต่อมธัยรอยด์โดยทั่ว ๆ ไปมักจะมาด้วยมีก้อนที่คอด้านหน้า และมักจะเป็นก้อนเดี่ยวของต่อมธัยรอยด์ การมีก้อนเดี่ยวของต่อมธัยรอยด์ไม่จำเป็นจะต้องเป็นมะเร็งเสมอไป มีโอกาสจะเกิดมะเร็งเพียงร้อยละ 5-35 เท่านั้น ส่วนสถิติของไทยผู้รายงานเคยทำการวิจัยและพบว่ามีการเกิดมะเร็งในก้อนเดี่ยวของต่อมธัยรอยด์ร้อยละ 37⁽⁵⁾ ในผู้ป่วย ATC นอกจากมีก้อนที่คอแล้ว ก้อนนี้มักจะมีอาการปวด กลืนอาหารลำบาก เสียงแหบและบางครั้งมีหายใจลำบากด้วย ส่วนใหญ่เกิดจากการแพร่กระจายไปรอบ ๆ เนื้อเยื่อใกล้เคียงถึงร้อยละ 90 โดย

มักจะกระจายไปที่เนื้อเยื่อรอบ ๆ ต่อมธัยรอยด์, หลอดลม, หลอดอาหาร ATC ยังทำให้เกิดมีการแพร่กระจายไปอวัยวะไกล ๆ ได้ถึงร้อยละ 20-50 อวัยวะที่ชอบไปมากที่สุดคือ ปอด ถึงร้อยละ 80, กระดูกร้อยละ 6-15, สมองร้อยละ 5-13⁽⁶⁻⁷⁾ การที่จะให้การวินิจฉัยให้ได้ผลแน่นอนที่สุดก็คือ การทำ FNA (fine needle aspiration) ร่วมกับการทำ ultrasound และ CT ของลำคอและทรวงอก ก้อนที่มีขนาดมากกว่า 3 เซนติเมตร จะมีโอกาสที่จะเป็นมะเร็งมากถึงร้อยละ 30⁽⁸⁾



การรักษา

การรักษาเริ่มต้นของมะเร็งต่อมธัยรอยด์ไม่ว่าจะเป็นชนิดไหน การผ่าตัดจะเป็นการรักษาที่ดีที่สุด การรักษารองลงมาคือ การรักษาด้วยการผ่าตัดร่วมกับ การฉายแสงและเคมีบำบัด และมีการรักษาใหม่ ๆ คือ molecular, genetic และการรักษาทาง biochemical มีการพัฒนายาใหม่ ๆ โดยเป็นพวก specific molecular targets ซึ่งอยู่ในระหว่างการวิจัย ยังไม่เป็นการรักษาที่เป็นมาตรฐาน แต่ปัจจุบันเป็นที่ ยอมรับกันว่าการรักษาร่วมกันหลายวิธีเป็นวิธีที่ดีที่สุด ถ้าสภาพร่างกายผู้ป่วยยังดีอยู่⁽⁹⁻¹⁴⁾ ต่อไปจะกล่าว ถึงการรักษาในแต่ละวิธี

การรักษาด้วยการผ่าตัด

วิธีการผ่าตัดที่ดีที่สุดจะต้องผ่าตัดออกให้หมด เป็นที่แน่ชัดว่า การที่ไม่สามารถผ่าตัดออกได้หมด จะทำให้เกิดการแพร่กระจายไปบริเวณใกล้เคียงมากที่สุด⁽⁵⁾ และเป็นสาเหตุของการตายที่สำคัญ คือ ก่อให้เกิดการอุดกั้นการหายใจได้มากที่สุด และร้อยละ 50 ก็จะสามารถทำให้เกิดการแพร่กระจายไปอวัยวะ ที่ไกล ๆ ได้ เทคนิคการผ่าตัดของ ATC ยังมีความ เห็นที่หลากหลาย แต่อย่างไรก็ตามควรจะทำ total thyroidectomy หรือ ร่วมกับ total laryngectomy ยังเป็นที่ถกเถียงกันมาก แต่ถ้ามีการแพร่กระจาย ไปอวัยวะไกล ๆ แล้วยังไม่มีรายงานว่าการผ่าตัดที่ เหมาะสมสำหรับตัวต่อมธัยรอยด์^(12,16)

รายงานที่มีชื่อมากคือของ Mayo clinic⁽¹⁷⁾ ซึ่งมีประสบการณ์ในการทำผ่าตัด ATC มาถึง 50 ปี พบว่าการผ่าตัดไม่ว่าจะทำ radical หรือ marginal resection ก็ไม่สามารถช่วยให้อัตราการรอดชีวิต ดีขึ้น แต่ก็เชื่อว่าอาจจะม้อัตรารอดชีวิตดีขึ้นประมาณ 2-6 เดือน ถ้าผ่าตัดออกได้หมด

การผ่าตัดร่วมกับรังสีรักษา

จากการศึกษาย้อนหลังจากที่ต่าง ๆ ในการ รักษา ATC ด้วยรังสีเพียงอย่างเดียว หรือการรักษา ด้วยการผ่าตัดตามด้วยรังสี ยังมีข้อถกเถียงกันอยู่มาก ถึงแม้ว่าจะมีความเห็นที่ชัดเจนว่าการให้รังสีประมาณ สูงจะทำให้้อัตรารอดชีวิตมากขึ้น

จากรายงานของ Pierie⁽¹⁸⁾ ในผู้ป่วย ATC 67 ราย พบว่าม้อัตรารอดชีวิตที่ดีขึ้น ถ้าทำ surgery ได้หมดและได้รับรังสีในปริมาณที่เพียงพอ โดยพบว่า ในกลุ่มที่สามารถผ่าตัดออกได้หมดจะมีอัตราการรอดชีวิต ดีกว่ากลุ่มที่ผ่าตัดเพียงบางส่วนหรือในพวกที่ผ่าตัดไม่ได้ ในพวกที่ผ่าตัดไม่ได้ไม่มีรายใดอยู่ถึง 3 ปีเลย ในพวก ที่ได้รับการฉายแสง ถ้าฉายปริมาณมากกว่า 45 เกรย์ จะพบว่าอัตราการรอดชีวิตดีกว่าพวกที่ได้รับปริมาณต่ำ กว่านี้ โดยมีค่า $p=0.02$ ในการทำ multivariate analyzed พบว่าถ้าอายุมากกว่า 70 ปีจะไม่ดี และ การมีอาการของการกดอวัยวะข้างเคียงเป็นสิ่งที่ไม่ดี ขนาดของก้อนมีขนาดมากกว่า 5 ซม. ก็ไม่ดี ส่วน การได้รับการผ่าตัดออกให้หมดจะทำให้การพยากรณ์ โรคดีขึ้น

รายงานของ Levendag และคณะ⁽¹⁹⁾ ใน ผู้ป่วย 51 รายที่ได้รับการฉายแสง โดยมีบางราย ได้เคมีบำบัดด้วย พบผลคล้ายคลึงกัน คือ ถ้าได้รับ รังสีมากกว่า 30 เกรย์จะมีอัตราการรอดชีวิตดีกว่าพวกได้ รังสีน้อยกว่าหรือไม่ได้รับรังสีเลย อัตรารอดชีวิตดีขึ้น คือ 7.5 เดือน อย่างไรก็ตามผู้ป่วยก็มักจะเสียชีวิต ด้วย distant metastasis ถึงแม้ว่าเราอาจจะสามารถ ควบคุมโรคที่คอได้ แต่ก็มีรายงานที่ขัดแย้งจาก Beaton Oncology Centre⁽²⁰⁾ ใน Glasgow ที่ไม่ พบว่าการได้รับรังสีในขนาดสูงจะช่วยทำให้อัตรา รอดชีวิตดีขึ้น



เคมีบำบัด

ส่วนใหญ่ของผู้ป่วย ATC จะมี distant metastasis อย่างรวดเร็ว การให้เคมีบำบัดจึงมักจะ มีบทบาท เป็นที่ยอมรับกันมานานแล้วว่า Doxorubicin เป็นยาที่ดีที่สุด แต่การใช้ยาเพียงขนานเดียว จะได้ผลเพียงร้อยละ 20 โดยที่ไม่พบว่ามี complete response เลย ถ้าเพิ่ม cisplatin ไปอีกตัวน่าจะดีขึ้น^(20,22) ในการวิจัย phase II ของ Ain และคณะ⁽²³⁾ โดยให้ paclitaxel พบว่ามีการตอบสนองต่อยาถึง ร้อยละ 53 มีผู้ป่วย 20 รายที่ยังมีรอยโรคที่คอหรือ มีการแพร่กระจายไปแล้ว ได้รับการฉีด paclitaxel แบบ 96 ชั่วโมง ทุก 3 สัปดาห์ 1-6 cycle พบว่า ผู้ป่วยสามารถรับยาได้โดยมีผลข้างเคียงเป็นที่ยอมรับได้ มี median survival ถึง 32 สัปดาห์ แต่พวก ที่ไม่ตอบสนองอาจจะเหลือ median survival เพียง 7 สัปดาห์เท่านั้น มีเพียง 9 รายที่มี complete response

กลุ่มทางเยอรมัน⁽²⁴⁾ ใช้ cisplatin และ gemcitabine เพียงตัวเดียวหรือให้พร้อมกัน พบว่า การให้ 2 ตัวร่วมกันจะดีกว่า โดยให้ gemcitabine ก่อนตามด้วย cisplatin

การผ่าตัดร่วมกับ Chemoradiation

จากรายงานของ Heron และคณะ⁽²⁴⁾ พบว่าอัตราการรอดชีวิตจะดีขึ้นถ้าใช้ฉายแสงแบบ hypofraction ร่วมกับเคมีบำบัด เมื่อเทียบกับการฉายแสงแบบ conventional เคมีบำบัดที่ใช้ก็ยังเป็น doxorubicin, paclitaxel, vincristine หรือ cisplatin ในกลุ่มที่ได้ผ่าตัดตามด้วยการฉายแสงแบบ hypofraction ร่วมกับเคมีบำบัด พบว่าอัตราการรอดชีวิตดีขึ้น แต่ก็ยังไม่ดีมาก และเคมีบำบัดก็ยังเป็น doxorubicin ยังดีที่สุด โดยให้ร่วมกับการฉายแสงพบว่ามีผลส่งเสริมกันดี

Kim และ Leeper⁽¹³⁾ ให้ low dose ของ doxorubicin (10 mg/m²) สัปดาห์ละครั้งก่อน

และฉายแสงแบบ hyperfraction 1.6 Gy/ วัน วันละ 2 ครั้ง, 3 วันต่อสัปดาห์ โดยให้ได้ปริมาณรังสีรวม 57.6 Gy ใน 40 วัน พบว่าถึงจะมีการยุบของก้อนดี แต่ก็มี median survival เพียง 1 ปีเท่านั้น

Simpson และคณะ⁽²⁵⁾ ในการศึกษาถึงการฉายแสงแบบ hyperfraction ร่วมกับ doxorubicin พบว่ามีการควบคุมรอยโรคเฉพาะที่ดีขึ้น แต่ผลข้างเคียงสูงมาก มีผู้ป่วยเสียชีวิตระหว่างการรักษา 2 ราย โดยมี spinal cord necrosis และรายที่สามมี pneumonitis

การให้ neoadjuvant เทียบกับ adjuvant chemo-radiotherapy

มีรายงานจาก Lund University⁽²⁶⁾ ทำในผู้ป่วย ATC 55 ราย รักษาด้วยการฉายแสงแบบ hyperfraction ร่วมกับการให้ doxorubicin และการผ่าตัด รังสีได้ 1-1.6 เกรย์ วันละ 2 ครั้ง ให้ได้ปริมาณรังสีรวม 46 เกรย์ บางรายได้รับรังสีก่อนผ่าตัด บางรายเป็น split course pre-op จะให้ 30 เกรย์ และ post-op จะให้ 15 เกรย์ ได้ทำการผ่าตัด 40 ราย ผู้ป่วยทุกรายได้รับการรักษาจนครบโดยมีผลข้างเคียงเป็นที่ยอมรับได้ พบว่ามีเสียชีวิตจาก local failure เพียง 13 ราย (24%) 5 ราย (9%) สามารถอยู่ได้นานกว่า 2 ปี ผลดีที่สุดในกลุ่ม pre-op 1.6 Gy วันละ 2 ครั้ง พบว่า 17/22 ไม่พบ local recurrence และถ้าได้ผ่าตัดตามมาผลจะยิ่งดีขึ้น

แต่ก็มีการศึกษาจากสถาบัน Linbligama⁽²⁷⁾ ไม่พบว่ามีความแตกต่างของการอยู่รอด 1 ปี ในผู้ป่วยที่ได้ผ่าตัดตามด้วย chemo-RT พร้อมกับ neoadjuvant chemo, RT หรือ Chemo-RT จึงสรุปว่า การให้เคมีบำบัดหรือรังสีในพวกก้อนที่โตเร็วมาก ๆ ผลไม่แตกต่างกัน โดยมีอัตราการรอดที่ 1 ปี เพียงร้อยละ 50 เท่านั้น



Anaplastic carcinogenesis

ในเรื่องนี้ความก้าวหน้าในมะเร็งชนิดอื่น ๆ เช่น lung หรือ colorectum จะมีรายงานความก้าวหน้าในการวิจัยจนสามารถนำมาใช้ในทางคลินิกได้แล้ว แต่ทางร่ายรอยดัยังมีความก้าวหน้าน้อยมาก การมีการเปลี่ยนแปลงจากเซลล์ปกติไปเป็น adeno และจาก differentiated ไปเป็น undifferentiated carcinoma กลไกนี้ยังไม่กระจ่าง (28-31)

ขบวนการของ Thyroid Tumorigenesis เป็นขบวนการซับซ้อน และยังไม่มีความก้าวหน้าในขณะนี้ คงต้องรอการวิจัยที่แน่ชัดต่อไป ทำให้ในขณะนี้ยังไม่มีการรักษาในทางคลินิกโดยการใช้ target therapy แต่การรักษาด้วยวิธีนี้ เป็นความหวังอันสูงสุดของการรักษา ACT

สรุป

ACT ยังคงเป็นมะเร็งชนิดที่ร้ายแรงที่สุด การรักษาก็ยังไม่มีอะไรจะทำให้อัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี ดีขึ้น การผ่าตัดที่เพียงพอ ถึงแม้ว่าจะมีการควบคุมรอยโรคที่คอดีขึ้น แต่อัตราการรอดชีวิตก็ยังไม่ดี ถึงแม้ว่าจะได้รับการรักษาอย่างเต็มที่ ทั้งผ่าตัด, ฉายแสง ร่วมกับเคมีบำบัด การให้ neo-adjuvant chemotherapy และการฉายแสง อาจจะดีกว่าการให้ adjuvant chemotherapy การให้เคมีบำบัดยังไม่มีชนิดใดของเคมีบำบัดที่จะดีไปกว่า doxorubicin ที่ให้ก็มีมานานแล้ว แม้ว่าจะมี clinical trial ของยาใหม่ ๆ ผลก็ยังไม่ดีกว่าเดิม การฉายรังสีแบบ hyper-fraction ร่วมกับ chemotherapy อาจจะช่วยให้ควบคุมรอยโรคเฉพาะที่ได้ดีขึ้น แต่ก็ไม่ได้ช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีวิต การรักษาด้วย target therapy ก็ยังไม่มีความก้าวหน้า

เอกสารอ้างอิง

1. Sriplung H, T hyroid, In : Sriplung, Sontipong S, Martin N, et al. Cancer in Thailand Vol III, 1995-1957 Bangkok Medical Publisher 2003, P.59.
2. Pasieka J. Anaplastic thyroid cancer. Curr Opin Oncol 2003; 15: 78-83.
3. Carcangiu ML, Steeper T, Zampi G, Rosai J. Anaplastic thyroid carcinoma. A Study of 70 cases. Am J Clin Pathol 1985;83:135-58.
4. Passler C, Scheuba C, Prager G, Kaserer K, Flores JA, Vierhapper H, et al. Anaplastic (undifferentiated) thyroid carcinoma (ATC). Langenbecks Arch Surg 1999; 384: 284-293.
5. Sukthomya V. Technetium pertechnetate imaging in apparent solitary thyroid nodule. Australas Radiol 1985; 29: 223-225.
6. Kobayashi TK, Asakawa H, Umeshita K, Takeda T, Maruyama H, Matsuzuka F, et al. Treatment of 37 patients with anaplastic carcinoma of the thyroid. Head Neck 1996; 18: 36-41.
7. Buzzoni R, Catena L, Cortinovi D, Dognini G, Bajetta E. Integrated therapeutic strategies for anaplastic thyroid carcinoma. Tumori 2003; 89: 544-6.
8. Shaha AR. Management of the neck in thyroid cancer. Otolaryngol Clin North Am 1998; 31: 823-31.
9. Rosen I, Asa S, Brierley J. Anaplastic carcinoma of the thyroid gland. In : Clark O, Duh Q, eds. Textbook of Endocrine Surgery. Philadelphia: Saunders, 1997; 127-32.
10. Nillisson O, Lindeberg J, Zedenius J, Ekman E, Tennvall J, Blomberg H, et al. Anaplastic giant cell carcinoma of the thyroid gland: treatment and survival over a 25-year period. World J Surg 1998;22:725.
11. Obara T, Tanaka R, Okamoto T, Kanbe M, Iihara M. Management of anaplastic thyroid carcinoma: current strategic trends in Japan. Thyroidol Clin Exp 1998;10:51.
12. Kenneth B. Anaplastic thyroid carcinoma: a therapeutic challenges. Semin Surg Oncol 1999;16:64.
13. Kim J, Leeper RD. Treatment of locally advanced thyroid carcinoma with combination doxorubicin and radiation therapy. Cancer 1987; 60: 2372-5.

14. Sugino K, Ito K, Mimura T, Nagahama M, Fukunari N, Kubo A, et al. The important role of operations in the management of anaplastic thyroid carcinoma. A clinicopathologic study of 121 cases. *Surgery* 2002; 131: 245-8.
15. Sugitani I, Kasai N, Fujimoto Y, Yanagisawa A. Prognostic factors and therapeutic strategy for anaplastic carcinoma of the thyroid. *World J Surg* 2001; 25: 617-22.
16. Nel C, Van Heerden J, Goeliner J, Gharib H, McConahey W, Taylor W, et al. Anaplastic carcinoma of the thyroid: a clinicopathologic study of 82 cases. *Mayo Clin Proc* 1985; 60:51.
17. McIver B, Hay ID, Giuffrida D, Dvorak, Grant C, Thompson G, et al. Anaplastic thyroid carcinoma: a 50 year experience at a single institution. *Surgery* 2001; 130: 1028-34.
18. Pierie JP, Muzikansky A, Gaz R, Faquin W, Ott M. The effect of surgery and radiotherapy on outcome of anaplastic thyroid carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2002;9: 57-64.
19. Levendag PC, De Porre PM, Van Putten WL. Anaplastic carcinoma of the thyroid gland treated by radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 30: 125-8.
20. Shimaoka K, Parmentier C, De Wys WD, Creech RH, De Conti R. A randomised trial of doxorubicin versus doxorubicin plus cisplatin in patients with advanced thyroid cancer. *Cancer* 1985; 56: 2155-66.
21. Ahuja S, Ernst H. Chemotherapy of thyroid carcinoma. *J Endocrinol Invest* 1987; 10: 303-10.
22. Ain KB, Egorin MJ, DeSimone PA. Treatment of anaplastic thyroid carcinoma with paclitaxel: phase 2 trial using ninety-six hour infusion. Collaborative Anaplastic Thyroid Cancer Health Intervention Trials (CATCHIT) Group. *Thyroid* 2000; 10: 587-94.
23. Voigt W, Bulankin A, Multer T, Schoeber C, Grothy A, Hoang-Vu C, et al. Schedule-dependent antagonism of gemcitabine and cisplatin in human anaplastic thyroid cancer cell lines. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 2087-93.
24. Heron DE, Karimpour S, Grigsby PW. Anaplastic thyroid carcinoma: comparison of conventional radiotherapy and hyperfractionation chemoradiotherapy in two groups. *Am J Clin Oncol* 2003; 25: 42-6.
25. Simson WJ. Anaplastic thyroid carcinoma: a new approach. *Can J Surg* 1980; 23: 25-7.
26. Tennvall J, Lundell G, Wahlberg P, Bergenfeltz A, Grimelius L, Akerman M, et al. Anaplastic thyroid carcinoma: three protocols combining doxorubicin, hyperfractionated radiotherapy and surgery. *Br J Cancer* 2002; 86: 1848-53.
27. Haigh PI, Ituarte PH, Wu HS, Tresler P, Posner M, Quivery J, et al. Completely resected anaplastic thyroid carcinoma combined with adjuvant chemotherapy and irradiation is associated with prolonged survival. *Cancer* 2001; 23: 1252-61.
28. Segev D, Umbricht C, Zeiger M. Molecular pathogenesis of thyroid cancer. *Surg Oncol* 2003; 12: 69-90.
29. Moretti F, Nanni S, Pontecorvi A. Molecular pathogenesis of thyroid nodules and cancer. *Baillieres Best Practical Research. Clin Endocrinol Metab* 2000; 14: 517-39.
30. Fagin JA, Matsuo K, Karmaker A, Chen D, Tang S, Kocffler H. High prevalence of mutations of the p53 gene in poorly differentiated human thyroid carcinomas. *J Clin Invest* 1993; 91: 179-84.
31. Baker S, Preisinger A, Jessup J, Paraskeva C, Markowitz S, Wilson J. p53 gene mutations occur in combination with 17p allelic deletions as late events in colorectal tumorigenesis. *Cancer Res* 1990; 50: 1287-77-102.