

## Medullary Thyroid Carcinoma (MTC)

พลภฤต คำตรี  
ดุขฎฐิ จัรญวรากรชัย

### บทนำ (Introduction)

Medullary thyroid carcinoma (MTC) เป็นมะเร็งต่อมไทรอยด์ชนิด neuroendocrine tumor ที่มีจุดกำเนิดมาจาก parafollicular C-cells มะเร็งชนิดนี้พบได้ร้อยละ 5 ของมะเร็งต่อมไทรอยด์ทั้งหมด แต่นับเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตถึงร้อยละ 13 ของผู้ป่วยมะเร็งต่อมไทรอยด์ ในขณะที่ได้รับการวินิจฉัย พบว่าร้อยละ 70 ของผู้ป่วยมีการกระจายของมะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลืองบริเวณคอ (cervical LN metastasis) และประมาณร้อยละ 10 มักมีการกระจายไปยังอวัยวะอื่น (distant metastasis) โรคนี้มีความสัมพันธ์กับการถ่ายทอดทางพันธุกรรมถึงร้อยละ 25 ได้แก่ กลุ่มโรค MEN2, MEN3 และ familial MTC (FMTC) โดยตามสรีรวิทยาปกติ C-cells สามารถสร้างสารได้หลายชนิด เช่น calcitonin (Ctn), CEA, chromogranin, ACTH และ somatostatin โดยระดับของ Ctn และ CEA ในเลือดมีความสัมพันธ์โดยตรงกับมวลของ C-cell (c-cell mass) จึงถูกนำมาใช้เป็น tumor marker ที่สำคัญสำหรับโรคนี้ การวินิจฉัย MTC อาศัยการตรวจพบระดับ basal serum calcitonin ที่สูง ร่วมกับหลักฐานสนับสนุนทางเซลล์วิทยา หรือพยาธิวิทยา

### อาการและการแสดงทางคลินิก (Clinical presentation)

MTC มักเป็นอาการแสดงแรกและพบได้บ่อยที่สุดในผู้ป่วยกลุ่มอาการ MEN2 และ MEN3 โดยพบได้ในผู้ป่วยที่ได้รับผลกระทบเกือบทุกราย และเป็นสาเหตุสำคัญของการเจ็บป่วยตลอดจนการเสียชีวิตก่อนวัยอันควร โดยเฉพาะในผู้ป่วยเด็ก การมาพบแพทย์ของผู้ป่วย MTC มักมาด้วยลักษณะดังต่อไปนี้ คลำพบก้อนที่บริเวณคอ (palpable neck mass) ร้อยละ 0.3-1.4 หรืออาจไม่มีอาการแสดงใดๆ (asymptomatic) อาการการกดเบียด (mass effect) หรือกลืนลำบาก (dysphagia) พบได้มากกว่าร้อยละ 15 ของผู้ป่วย อาการท้องเสีย (diarrhea) พบได้ประมาณร้อยละ 30 ซึ่งมักเป็นอาการที่พบในระยะที่โรคเป็นมาก (advanced disease) หรือมีการกระจายไปที่ตับ อาการหน้าแดง (flushing) ซึ่งเป็นผลจากการที่มีระดับ calcitonin หรือฮอร์โมนที่ปล่อยออกมา (เช่น serotonin, prostaglandins) สูง กลุ่มอาการ Ectopic ACTH-dependent Cushing syndrome พบได้ประมาณร้อยละ 1-3

การกระจายของโรคเฉพาะที่ (local metastasis) มักพบที่ cervical และ mediastinal nodes ส่วนการกระจายไปอวัยวะอื่น (distant metastasis) พบที่ด้อยที่สุด รองลงมาคือปอด กระดูก และสมอง

อัตราการรอดชีวิตที่ 10 ปี (ten-year survival rates) สำหรับ MTC ระยะ I, II, III และ IV คือร้อยละ 100, 93, 71 และ 21 ตามลำดับ ข้อควรระวังที่สำคัญคือ MTC และ pheochromocytoma สามารถพบร่วมกัน ในช่วงเวลาเดียวกัน จึงต้องประเมินและคำนึงถึงภาวะนี้ก่อนการผ่าตัดไทรอยด์เสมอ โดยเฉพาะหากยังไม่มีผลการ

ตรวจพันธุกรรม *RET* โดยหากมี pheochromocytoma ร่วมด้วย จะต้องรักษา pheochromocytoma ก่อน เพื่อเลี่ยงภาวะ intraoperative adrenergic crisis ระหว่างผ่าตัดไทรอยด์

### พยาธิวิทยาและเซลล์วิทยา (Pathology and cytology)

ลักษณะทางเซลล์วิทยา (cytology) ของ MTC จะพบเซลล์กระจายตัวรูปแบบ polygonal หรือ triangular มี azurophilic cytoplasmic granules และมีนิวเคลียสที่อยู่ค่อนข้างขอบเซลล์ (eccentric nuclei) ร่วมกับมี coarse granular chromatin และอาจพบสาร amyloid ได้ ลักษณะเซลล์อาจพบความหลากหลาย ได้แก่ spindle-shaped, plasmacytoid, small round cell หรือ multinucleated tumor giant cell อาจพบ intranuclear และ cytoplasmic inclusion ตลอดจน oncocytic change ของไซโตพลาสซึมได้ การย้อมอิมมูโนฮิสโตเคมี (immunohistochemistry) MTC จะให้ผลบวก (positive) ต่อ Chromogranin, Calcitonin และ CEA แต่ให้ผลลบ (negative) ต่อ Thyroglobulin

### สารบ่งชี้เนื้องอกและการประเมินทางชีวเคมี (Tumor Markers & biochemical assessment)

- **Serum Calcitonin** เป็นเปปไทด์สายเดี่ยว 32 กรดอะมิโน ใช้สำหรับการวินิจฉัย กำหนดขอบเขตการผ่าตัด และติดตามการรักษา MTC ค่าปกติอ้างอิงคือ <10 pg/mL โดยระดับจะสูงกว่าในเพศชายและในเด็กเล็ก ระดับ Calcitonin สามารถใช้พยากรณ์ความเสี่ยงของการกระจายไปต่อมน้ำเหลืองได้ เช่น <20 pg/mL ไม่มีความเสี่ยง, 20-50 pg/mL เสี่ยงต่อการกระจายไป ipsilateral central และ lateral LN, 51-200 pg/mL เสี่ยงต่อ contralateral central LN, 201-500 pg/mL เสี่ยงต่อ contralateral lateral LN และหากระดับ >500 pg/mL จะมีความเสี่ยงต่อ upper mediastinal LN และ distant metastasis
- **Carcinoembryonic antigen (CEA)** เป็น marker ที่ไม่มีความจำเพาะเจาะจง อาจพบค่าสูงได้ในภาวะอักเสบของทางเดินอาหาร หรือมะเร็งชนิดอื่นๆ แต่มีประโยชน์ในการใช้ติดตามโรค (follow up) ร่วมกับ Calcitonin ระดับ CEA ที่สูงกว่า 100 ng/mL สัมพันธ์กับโอกาสเกิด distant metastasis สูงถึงร้อยละ 75

### การประเมินก่อนการผ่าตัด (Preoperative evaluation)

ผู้ป่วยที่มีก้อนที่ต่อมไทรอยด์และได้รับการวินิจฉัยเบื้องต้นจาก FNA ว่าเป็น MTC ควรได้รับการตรวจระดับ Calcitonin และ CEA ในเลือด, ทำอัลตราซาวด์คอ, และส่งตรวจวิเคราะห์ DNA เพื่อหา *RET* germline mutation นอกจากนี้ต้องประเมินหาภาวะ pheochromocytoma และ primary hyperparathyroidism (HPTH) เสมอ การถ่ายภาพรังสีตัดขวาง (CT หรือ MRI) ที่คอ หน้าอก และตับ ตลอดจน bone scintigraphy

แนะนำให้ทำในกรณีที่สงสัยว่ามีการกระจายของโรค (เช่น มีรอยโรคที่คอเป็นบริเวณกว้าง, มีอาการหรืออาการแสดงของการกระจาย หรือระดับ Calcitonin > 500 pg/mL)

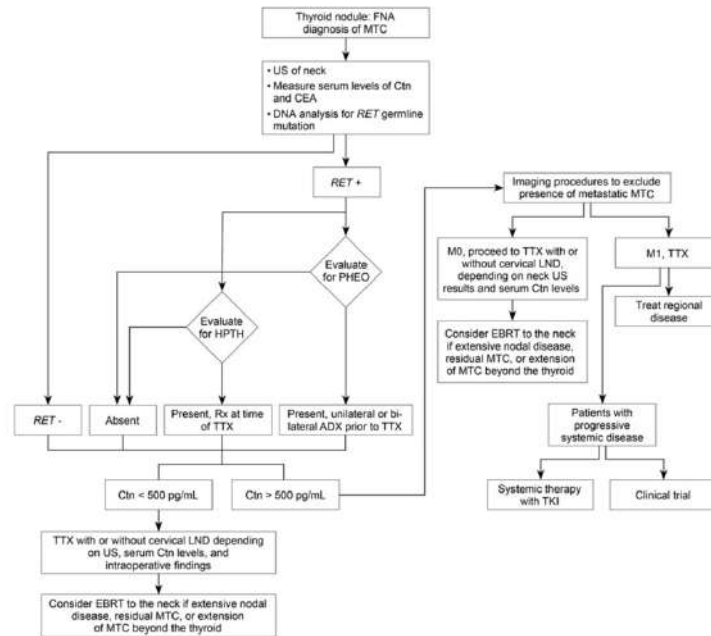


**FIG. 1.** Management of patients with a thyroid nodule and histological diagnosis of medullary thyroid carcinoma. ADX, adrenalectomy; Ctn, calcitonin; CEA, carcinoembryonic antigen; EBRT, external beam radiotherapy; FNA, fine-needle aspiration; HPTH, hyperparathyroidism; LND, lymph node dissection; MTC, medullary thyroid carcinoma; M, metastatic MTC; PHEO, pheochromocytoma; RET, REarranged during Transfection; TKI, tyrosine kinase inhibitor; TTX, total thyroidectomy; US, ultrasound.

## แนวทางการรักษา (Management)

- **การผ่าตัด (Surgical management)** หากไม่มีหลักฐานการกระจายไปต่อมน้ำเหลืองที่คอจากอัลตราซาวด์และไม่มี distant metastasis แนะนำให้ทำ total thyroidectomy ร่วมกับ central node dissection (level VI) หากมีการกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองที่คอ แนะนำให้ทำ total thyroidectomy ร่วมกับ central และ lateral neck dissections (พิจารณา contralateral neck dissection หาก Calcitonin > 200 pg/mL) ในกรณีที่โรคกระจายมาก อาจพิจารณาผ่าตัด debulking surgery เพื่อสงวนการผ่าตัด การกลืน การทำงานของพาราไทรอยด์ และการเคลื่อนไหวของไหหลำ ไม่แนะนำให้ให้การรักษาด้วยแร่รังสีไอโอดีน (RAI) หลังผ่าตัดสำหรับ MTC
- **การรักษาแบบ systemic (Systemic therapy)** ในผู้ป่วยที่มี progressive systemic disease ที่มีมวลมะเร็งขนาดใหญ่ (significant tumor burden) และมีอาการ ควรพิจารณาการรักษาด้วย Tyrosine kinase Inhibitors (TKI) ยาที่ออกฤทธิ์ต่อ RET และ VEGFR (เช่น Cabozantinib และ Vandetanib) หรือยาที่ยับยั้ง RET โดยเฉพาะ (เช่น Selpercatinib และ Pralsetinib) ถูกนำมาใช้ตามบริบทของการกลายพันธุ์

## การทดสอบทางพันธุกรรม (Genetic Testing)

ผู้ป่วยที่วินิจฉัยเป็น sporadic MTC ทุกรายควรได้รับการตรวจ genetic testing เพื่อหา germline RET mutation หากพบการกลายพันธุ์ แนะนำให้ตรวจสมาชิกในครอบครัวด้วย ชนิดของการกลายพันธุ์ในระดับ Codon จะช่วยจัดระดับความเสี่ยง (ATA Risk Level: moderate, high, highest) ซึ่งส่งผลต่อการตัดสินใจช่วงเวลาในการผ่าตัดป้องกัน (prophylactic thyroidectomy) ตัวอย่างเช่น Codon 918 (ATA-highest risk) แนะนำให้ทำผ่าตัดภายในปีแรกของชีวิต ในขณะที่ Codon 883, 634 (ATA-high risk) แนะนำให้ทำที่อายุไม่เกิน 5 ปี

TABLE 4. RELATIONSHIP OF COMMON *RET* MUTATIONS TO RISK OF AGGRESSIVE MTC IN MEN2A AND MEN2B, AND TO THE INCIDENCE OF PHEO, HPTH, CLA, AND HD IN MEN2A

| RET mutation <sup>a</sup> | Exon | MTC risk level <sup>b</sup> | Incidence of PHEO <sup>c</sup> | Incidence of HPTH <sup>c</sup> | CLA <sup>d</sup> | HD <sup>d</sup> |
|---------------------------|------|-----------------------------|--------------------------------|--------------------------------|------------------|-----------------|
| G533C                     | 8    | MOD                         | +                              | —                              | N                | N               |
| C609F/G/R/S/Y             | 10   | MOD                         | + / +++                        | +                              | N                | Y               |
| C611F/G/S/Y/W             | 10   | MOD                         | + / +++                        | +                              | N                | Y               |
| C618F/R/S                 | 10   | MOD                         | + / +++                        | +                              | N                | Y               |
| C620F/R/S                 | 10   | MOD                         | + / +++                        | +                              | N                | Y               |
| C630R/Y                   | 11   | MOD                         | + / +++                        | +                              | N                | N               |
| D631Y                     | 11   | MOD                         | +++                            | —                              | N                | N               |
| C634F/G/R/S/W/Y           | 11   | H                           | +++                            | ++                             | Y                | N               |
| K666E                     | 11   | MOD                         | +                              | —                              | N                | N               |
| E768D                     | 13   | MOD                         | —                              | —                              | N                | N               |
| L790F                     | 13   | MOD                         | +                              | —                              | N                | N               |
| V804L                     | 14   | MOD                         | +                              | +                              | N                | N               |
| V804M                     | 14   | MOD                         | +                              | +                              | Y                | N               |
| A883F                     | 15   | H                           | +++                            | —                              | N                | N               |
| S891A                     | 15   | MOD                         | +                              | +                              | N                | N               |
| R912P                     | 16   | MOD                         | —                              | —                              | N                | N               |
| M918T                     | 16   | HST                         | +++                            | —                              | N                | N               |

<sup>a</sup>The references for each of the *RET* mutations can be found in the Supplementary Information, where all reported *RET* mutations in MTC are listed.

<sup>b</sup>Risk of aggressive MTC: MOD, moderate; H, high; HST, highest.

<sup>c</sup>Incidence of PHEO and HPTH: + = ~10%; ++ = ~20%–30%; +++ = ~50%.

<sup>d</sup>Y, positive occurrence; N, negative occurrence.

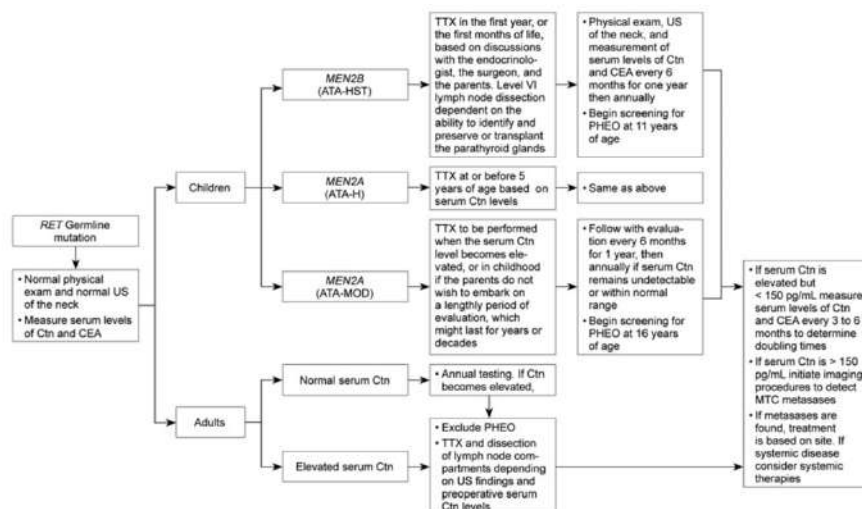


FIG. 2. Management of patients with a *RET* germline mutation detected on genetic screening. ATA, American Thyroid Association risk categories for aggressive medullary thyroid carcinoma (MTC) (HST, highest risk, H, high risk, MOD, moderate risk); Ctn, calcitonin; CEA, carcinoembryonic antigen; HPTH, hyperparathyroidism; PHEO, pheochromocytoma; *RET*, REarranged during Transfection; TTX, total thyroidectomy; US, ultrasound.

## การติดตามหลังการผ่าตัด (Follow-up)

หลังผ่าตัด total thyroidectomy ควรตรวจระดับ Calcitonin, CEA, TFTs และ TSH ทุก 6-12 เดือน หาก Calcitonin หลังผ่าตัดตรวจไม่พบ หรืออยู่ในเกณฑ์ปกติ ให้ตรวจร่างกายและอัลตราซาวนด์คอทุก 6 เดือนในปีแรก จากนั้นตรวจปีละครั้ง

หากระดับ Calcitonin วัดได้แต่  $<150$  pg/mL และตรวจไม่พบรอยโรคจากการประเมินทางคลินิก และอัลตราซาวนด์คอให้ติดตามอัลตราซาวนด์คอทุก 6 เดือน ร่วมกับเจาะ Calcitonin และ CEA ทุก 3-6 เดือน เพื่อคำนวณ doubling time

หากระดับ Calcitonin  $>150$  pg/mL ต้องสงสัยการกระจายไปอวัยวะอื่น (distant metastasis) ควรทำการตรวจภาพรังสีเพิ่มเติม เช่น CT chest, contrast-enhanced MRI ตับ หรือ bone scan

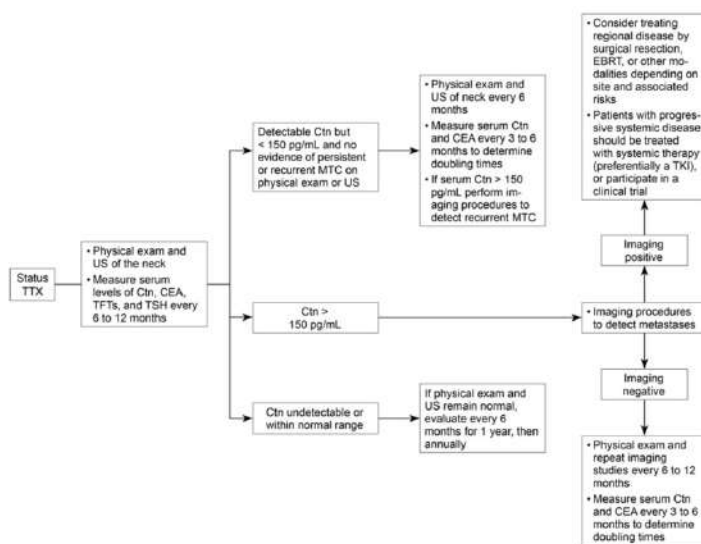


**FIG. 3.** Management of patients following thyroidectomy for persistent or recurrent medullary thyroid carcinoma. Ctn, calcitonin; CEA, carcinoembryonic antigen; EBRT, external beam radiotherapy; MTC, medullary thyroid carcinoma; TFTs, thyroid function tests; TSH, thyrotropin; TKI, tyrosine kinase inhibitor; TTX, total thyroidectomy; US, ultrasound.

## เอกสารอ้างอิง

1. Revised American Thyroid Association Guidelines for the Management of Medullary Thyroid Carcinoma (Thyroid. 2015 Jun; 25(6): 567-610).
2. Williams Textbook of Endocrinology, 15th Edition (2024).