

รังสีเคมีบำบัดและการฉายรังสี3มิติแบบปรับความเข้มในการรักษามะเร็งกล่องเสียงชนิดสแวงอวัยวะ

ผศ.นพ.ชวลิต เลิศบุญยานุกูล
สาขารังสีรักษาและมะเร็งวิทยา
ภาควิชารังสีวิทยา
คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เป้าหมายหลักของการรักษามะเร็งกล่องเสียงคือเพิ่มอัตราการรอดชีวิตและเพิ่มอัตราการเก็บกล่องเสียง ซึ่งหมายถึงคุณภาพชีวิตผู้ป่วยที่ดีขึ้น การรักษามะเร็งกล่องเสียงด้วยรังสีเคมีบำบัดและการผ่าตัดมักจะใช้ในผู้ป่วยมะเร็งกล่องเสียงระยะลุกลามเฉพาะที่ ซึ่งต่างจากผู้ป่วยมะเร็งกล่องเสียงระยะต้น (ระยะที่ 1 หรือ 2) ซึ่งใช้การผ่าตัด หรือการฉายรังสีอย่างเดียวเป็นการรักษาหลัก และมักจะเป็นการรักษาแบบสแวงอวัยวะอยู่แล้ว โดยปกติ การเลือกแนวทางการรักษาในผู้ป่วยแต่ละรายมักขึ้นอยู่กับ ตำแหน่งที่เป็นมะเร็งว่าเป็นมะเร็งชนิดเหนือกล่องเสียง บริเวณเส้นเสียง หรือใต้เส้นเสียง การเคลื่อนที่ได้ของเส้นเสียง การลุกลามบริเวณกระดูกอ่อนของกล่องเสียง ลักษณะทางพยาธิวิทยา ประวัติเจ็บป่วยด้านอายุรกรรม อาชีพของผู้ป่วย ความสามารถของผู้ป่วยที่จะมาติดตามการรักษา ค่าใช้จ่าย และความสามารถในการเข้าถึงบริการด้านศัลยกรรม รังสีรักษา หรือเคมีบำบัด

การรักษาที่ดีที่สุดสำหรับผู้ป่วยที่มีก้อนลุกลาม ทำให้เส้นเสียงไม่ขยับ และมีการลุกลามกระดูกอ่อนของกล่องเสียง มักจะได้รับการผ่าตัดตามด้วยการฉายรังสี ในขณะที่ผู้ป่วยต่างๆดังต่อไปนี้ การฉายรังสีหรือการให้รังสีเคมีบำบัดอาจให้ผลดีกว่าการผ่าตัด เช่น ผู้ป่วยที่มีก้อนแบบดอกกะหล่ำ (exophytic mass) มักจะตอบสนองต่อการฉายรังสีได้ดีกว่าก้อนแบบ infiltrative พยาธิวิทยาแบบ poorly differentiation มักจะตอบสนองต่อรังสีรักษาหรือรังสีเคมีบำบัดได้ดี ผู้ป่วยที่มีโรคทางอายุรกรรมซึ่งทำให้มีความเสี่ยงต่อการให้ยาสลบหรือปฏิเสธการผ่าตัด ผู้ป่วยที่มีสมรรถนะของปอดไม่ดีซึ่งอาจทำให้ล่าช้าหลังการผ่าตัด supraglottic laryngectomy หรือ partial laryngopharyngectomy หรือผู้ป่วยที่มีอาชีพที่ต้องใช้เสียงเช่นครู นักร้อง นักขาย ควรจะได้รับการเสนอทางเลือกการรักษาด้วยการฉายรังสีเป็นต้น

ในอดีต ผู้ป่วยมะเร็งกล่องเสียงระยะลุกลามเฉพาะที่ (locally advanced laryngeal cancer) มักจะได้รับการผ่าตัดกล่องเสียงแบบ total laryngectomy และต่อมน้ำเหลือง และ/หรือ ตามด้วยการฉายรังสี ซึ่งผลการรักษาในด้านการควบคุมโรคเฉพาะที่และการลดอัตราการแพร่กระจายอยู่ในเกณฑ์ที่น่าพอใจ แต่ผู้ป่วยจะต้องสูญเสียกล่องเสียง หรือมีความผิดปกติในการกลืน ทำให้คุณภาพชีวิตแย่ลง มีการศึกษาซึ่งชี้ให้เห็นถึงประโยชน์ของการให้ยาเคมีบำบัดนำก่อนแล้วจึงพิจารณาให้การผ่าตัด หรือการฉายรังสี ในผู้ป่วยมะเร็งกล่องเสียงชนิดลุกลามเฉพาะที่ (ยกเว้น ก้อนมะเร็งระยะ T4) โดยประเมินจากอัตราการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัด ซึ่งการศึกษาสำคัญดังกล่าวเป็นการเปิดศักราชของการรักษามะเร็งกล่องเสียงแบบสแวงอวัยวะ และชี้ให้เห็นว่าการรักษาแบบสหสาขาสามารถเพิ่มอัตราการเก็บกล่องเสียงได้โดยไม่มีผลเสียต่ออัตราการรอดชีวิต หลังจากนั้นจึงมีการศึกษาเพื่อเปรียบเทียบการให้รังสีเคมีบำบัดพร้อมกันเปรียบเทียบกับการให้ยาเคมีบำบัดนำซึ่งจะได้กล่าวในรายละเอียดในบทความต่อไป

หลักการและเหตุผลในการใช้รังสีรักษาอยู่กับเคมีบำบัด⁽¹⁾

การรักษาด้วยการผ่าตัด เคมีบำบัด หรือรังสีรักษา วิธีใดวิธีหนึ่งเพียงอย่างเดียว มักจะไม่สามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยจากโรคมะเร็งได้ ก้อนมะเร็งขนาดใหญ่มักมีเซลล์ที่ขาดออกซิเจน (hypoxic cell) ซึ่งมักจะดื้อต่อรังสีรักษา ในขณะที่เดียวกันเลือดที่ไปเลี้ยงเซลล์บริเวณนั้นก็มีปริมาณน้อย ทำให้ยาเคมีบำบัดเข้าถึงได้ไม่ดี จึงต้องใช้การฉายรังสีหลาย ๆ

ครึ่ง (fractionated radiation therapy) เพื่อช่วยให้ก้อนมะเร็งยุบตัว และยาเคมีเข้าถึงรอยโรคได้ดีขึ้น การผ่าตัดก่อให้เกิดพังผืด (fibrosis) ซึ่งทำให้เลือดไปเลี้ยงบริเวณดังกล่าวไม่ดี เปรียบได้กับการมีภาวะขาดออกซิเจน (hypoxia) ดังนั้นการใช้รังสีเคมีบำบัดนำก่อนการผ่าตัด (neoadjuvant radiochemotherapy) จะมีภาวะขาดออกซิเจนน้อยกว่าทำให้การใช้รังสีรักษาและเคมีบำบัดเข้าถึงเซลล์มะเร็งได้ดีกว่าและอาจช่วยให้ก้อนมะเร็งยุบลงและผ่าตัดแบบสงวนอวัยวะได้ดีขึ้น นอกจากนี้การใช้รังสีเคมีบำบัดช่วยลดอัตราการรอดต่อการรักษาดีกว่าใช้การรักษาวิธีใดวิธีหนึ่ง และช่วยกำจัดเซลล์มะเร็งได้ดีขึ้น

ความร่วมมือกันแบบผสมผสาน (spatial cooperation) กล่าวคือ รังสีรักษามีบทบาทในการกำจัดเซลล์มะเร็งเฉพาะที่ (local therapy) ในขณะที่ยาเคมีบำบัดมีบทบาทในการกำจัดเซลล์มะเร็งบริเวณอื่น (บริเวณที่ไม่ได้รับการฉายรังสี) ทำให้ช่วยเพิ่มอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ และลดอัตราการแพร่กระจาย นอกจากนี้ยังช่วยเพิ่มอัตราการตอบสนองต่อการรักษาด้วยการตอบสนองนั้นอาจมากกว่า เท่ากับ หรือน้อยกว่าผลรวมของการตอบสนองจากรังสีรักษาและเคมีบำบัดอย่างใดอย่างหนึ่ง

1. ยาเคมีบำบัดทำลาย DNA โดยตรง และเสริมฤทธิ์การทำลาย DNA จากการฉายรังสี
2. ยาเคมีบำบัดออกฤทธิ์ยับยั้งกลไกการซ่อมแซมของเซลล์หลังได้รับรังสี (sublethal และ potential lethal damage repair)
3. การให้ยาเคมีบำบัด ช่วยให้เกิดการเคลื่อนตัวของเซลล์มะเร็งไปสู่ mitotic phase ซึ่งเป็นช่วงที่ไวต่อรังสีรักษา (cell phase distribution changes)
4. การป้องกันการแบ่งตัวใหม่ของเซลล์มะเร็งระหว่างการฉายรังสี (Inhibition of tumor repopulation during fractionated radiation therapy) การฉายรังสี ซึ่งมักใช้เวลา 4-7 สัปดาห์ อาจเกิดการแบ่งตัวของเซลล์มะเร็งในระหว่างการฉายรังสี ยาเคมีบำบัดช่วยลดอัตราการแบ่งตัวของเซลล์มะเร็งและนำไปสู่ผลการควบคุมมะเร็งที่ดีขึ้น
5. ยาเคมีบางชนิดออกฤทธิ์ในเซลล์ที่ขาดออกซิเจนทำให้ผลต่อรังสีรักษาดีขึ้น เรียกว่า hypoxic cell radiosensitizer

แม้ว่าการให้รังสีเคมีบำบัดจะมีประโยชน์ แต่ก็ทำให้ผลข้างเคียงเพิ่มขึ้น กล่าวคืออาจก่อให้เกิดผลข้างเคียงต่อเซลล์ปกติและร่างกายของผู้ป่วยมากขึ้น ทำให้แพทย์ผู้รักษาต้องลดปริมาณยาเคมีบำบัดหรือปริมาณรังสี ซึ่งอาจทำให้อาการที่จะทำลายก้อนมะเร็งลดลง หรือผลข้างเคียงนี้อาจรุนแรงจนทำให้บังคับประโยชน์จากการเพิ่มอัตราการรอดชีวิตหรือเกิดพังผืดที่เส้นเลือด (vascular fibrosis) จากรังสีรักษา ทำให้ยาเคมีบำบัดเข้าถึงก้อนมะเร็งได้ยากขึ้นเป็นต้น ดังนั้นแพทย์รังสีรักษาจึงอาจต้องปรับเปลี่ยนตารางการฉายรังสีเพื่อให้ผลข้างเคียงลดลง เช่นไม่ใช้การฉายรังสีด้วยปริมาณรังสีต่อครั้งมากๆ ในผู้ป่วยที่จะให้ยาเคมีบำบัดร่วมด้วย อาจหันไปใช้ยากลุ่มจำเพาะเจาะจงเป้าหมาย (molecular targeted therapy) เช่น Cetuximab ซึ่งเป็นยาที่ยับยั้ง Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) จำเพาะกับเซลล์มะเร็งที่มี EGFR มากกว่าเซลล์ปกติ⁽²⁾ เพื่อป้องกันไม่ให้เกิดการแบ่งตัวของเซลล์ในขณะฉายรังสี หรือ อาจต้องปรับเปลี่ยนยาเคมีบางตัวออก เช่นไม่ใช้ยา 5-FU เมื่อต้องฉายรังสีโดนเนื้อเยื่อบุผิว (mucosa) ในการรักษามะเร็งศีรษะและลำคอ เพื่อลดความรุนแรงของเยื่อช่องปากอักเสบ (mucositis) เป็นต้น

การให้ยาเคมีบำบัดนำตามด้วยการฉายรังสีเพื่อการรักษาแบบสงวนอวัยวะเปรียบเทียบกับ การผ่าตัด

การศึกษาทางคลินิกเกี่ยวกับการให้ยาเคมีบำบัดนำตามด้วยการฉายรังสีในการรักษามะเร็งกล่องเสียงที่สำคัญ รายงานแรก เรียกสั้นๆว่า VA laryngeal trial⁽³⁾ ได้รับการตีพิมพ์ในปี 1991 เป็นการศึกษาแรกที่รายงานอัตราการสงวนกล่องเสียงเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดกล่องเสียง ทำการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งกล่องเสียงระยะที่ 3-4 จำนวน

332 ราย โดยสุ่มระหว่างกลุ่มแรกให้ยาเคมีบำบัด cisplatin และ 5-FU นำ 3 รอบตามด้วยการฉายรังสี หรือกลุ่มที่ 2 ผ่าตัดก่อนแล้วตามด้วยการฉายรังสี 66-76 เกรย์ โดยจะมีการประเมินการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดหลังจากผู้ป่วยกลุ่มแรกได้ยาเคมีแล้ว 2 รอบ หากพบว่าก่อนมะเร็งยุบได้ไม่ถึงกึ่งหนึ่ง (partial response) หรือก่อนมะเร็งโตขึ้น (progressive disease) ผู้ป่วยรายนั้นจะได้รับการผ่าตัดทันทีแล้วจึงตามด้วยการฉายรังสี ตามรูปที่ 1 หลังจากติดตามผู้ป่วยประมาณ 33 เดือนพบว่ากลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัดนำมีอัตราการรอดชีวิตเท่ากับกลุ่มที่ได้รับการผ่าตัดนำกล่าวคืออัตราการรอดชีวิตที่ 2 ปี เท่ากับร้อยละ 68 และมีอัตราการสว่นกลองเสียงถึงร้อยละ 64 ผู้ป่วยซึ่งได้รับยาเคมีบำบัดนำ 2 รอบมีการตอบสนองต่อยาเคมีแบบขุบหมด (complete remission) ร้อยละ 31 และขุบลงกึ่งหนึ่ง (partial response) ร้อยละ 54

การศึกษาทางคลินิกฉบับที่ 2 รายงานโดย the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) group ในปี 1996 ⁽⁴⁾ ทำการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งระยะที่ 2-4 ในตำแหน่ง hypopharynx และ supraglottic จำนวน 202 ราย มีระเบียบวิธีวิจัยเหมือนรายงาน VA laryngeal trial ที่กล่าวไปแล้วข้างต้น โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่มและได้รับยาเคมีบำบัดนำด้วยสูตรยาเดียวกัน และจำนวนครั้งเท่ากัน หลังจากติดตามผู้ป่วยไป 10 ปี พบว่าอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี ในกลุ่มที่ได้ยาเคมีบำบัดนำและกลุ่มที่ได้รับการผ่าตัดทันทีเท่ากับร้อยละ 30 และ 35 ตามลำดับ ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดนำมี อัตราการสว่นกลองเสียงที่ 3 และ 5 ปีเท่ากับร้อยละ 42 และ 35 และมีการตอบสนองต่อยาเคมีแบบขุบหมด (complete remission) ร้อยละ 51

การศึกษาทางคลินิกฉบับที่ 3 เป็นการศึกษาเล็กๆจากประเทศฝรั่งเศส โดยกลุ่ม Groupe d'Etude des Tumeurs de la TeÅ te et du Cou (GETTEC) ⁽⁵⁾ ซึ่งทำการศึกษาเฉพาะในผู้ป่วยมะเร็งกล่องเสียงระยะ T3 จำนวน 68 ราย โดยแบ่งเป็นกลุ่มแรกให้ยาเคมีบำบัดนำ 2 รอบ แล้วประเมินผลการตอบสนอง หากผลการตอบสนองขุบลมมากกว่าร้อยละ 80 ผู้ป่วยจะได้รับยาเคมีรอบที่ 3 แล้วตามด้วยการฉายรังสีอย่างเดียว ในขณะที่กลุ่มที่ 2 ได้รับการผ่าตัดเลย ผลการศึกษาหลังจากติดตามผู้ป่วย 5 ปี พบว่ามีอัตราการรอดชีวิตที่ 2 ปีเท่ากับร้อยละ 69 และ 84 ตามลำดับซึ่งไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.06$) ผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดนำมีอัตราการขุบของก้อนมะเร็งที่มากกว่า 80 % ถึงร้อยละ 39

การศึกษาทั้งสามที่ได้กล่าวข้างต้น ⁽³⁻⁵⁾ (ตารางที่ 1) ทำให้การรักษาแบบสว่นกลองเสียงด้วยการให้ยาเคมีบำบัดนำตามด้วยการฉายรังสีเป็นทางเลือกหนึ่งของการรักษา และได้รับการยอมรับในแวดวงแพทยมะเร็งวิทยา ⁽⁶⁾ แต่การศึกษาทั้งสามยังมีข้อเสียคือการผ่าตัดไม่ได้รับการเปรียบเทียบกับฉายรังสีพร้อมกับการให้ยาเคมีบำบัดซึ่งเชื่อว่าน่าจะได้ผลดีกว่าการให้ยาเคมีบำบัดนำตามด้วยฉายรังสี

การให้ยาเคมีบำบัดนำด้วยยากลุ่ม taxane ตามด้วยการฉายรังสีเพื่อการรักษาแบบสว่นอวัยวะหรือเพื่อเพิ่มอัตราการตอบสนอง

เป็นที่ทราบกันดีว่าอัตราการตอบสนอง (response rate) ของยา cisplatin และ 5FU ซึ่งมีใช้กันมานานแล้วนั้นไม่ดีเท่าที่ควร จึงมีความพยายามนำยากลับใหม่ซึ่งได้แก่กลุ่ม taxane (ในที่นี้จะขอกกล่าวถึงยา docetaxel และ paclitaxel) มาใช้ร่วมกับยา cisplatin และ 5 FU โดยหวังว่าจะช่วยเพิ่มอัตราการตอบสนองต่อโรค และนำไปสู่การรักษาแบบสว่นอวัยวะที่ดีขึ้น

การศึกษาทางคลินิกแบบสุ่มโดยใช้ยา docetaxel ร่วมกับยา cisplatin และ 5FU (TPF) เปรียบเทียบกับได้ยา 2 ตัวคือ cisplatin และ 5FU (สูตร PF) นำ 3 รอบในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งกล่องเสียงและหลังกล่องเสียงระยะ 3-4 จำนวน 213 ราย ⁽⁷⁾ ตามด้วยการฉายรังสี และ/หรือ ให้ยาเคมีบำบัดร่วมด้วย ผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อยาไม่ดีหลังให้ยาเคมีบำบัดนำจะต้องได้รับการผ่าตัดกล่องเสียงและตัดต่อมน้ำเหลืองตามด้วยการฉายรังสีและ/หรือให้ยาเคมีบำบัด ผู้ป่วยที่ยังคงมีต่อม

นำเหลือหลังฉายรังสี 3 เดือนจะได้รับการผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองด้วย ผู้ป่วยกลุ่ม TPF มีอัตราการตอบสนองสูงถึงร้อยละ 80 ซึ่งมากกว่าในกลุ่ม PF (อัตราการตอบสนองร้อยละ 59) อัตราการสวงกล่องเสียงที่ 3 ปีในกลุ่ม TPF สูงกว่า PF อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 70 และ 58 ตามลำดับ) แต่อัตราการรอดชีวิตที่ 3 ปีของทั้ง 2 กลุ่มเท่ากันคือร้อยละ 60 ผู้ป่วยกลุ่ม TPF มีภาวะแทรกซ้อนรุนแรงมากกว่ากลุ่ม PF ในด้านเม็ดเลือดขาวต่ำ (neutropenia 32% เปรียบเทียบกับ 18%) และ febrile neutropenia (11% เปรียบเทียบกับ 6%)

นอกเหนือจากการใช้ยาสูตร TPF เป็นยาในการรักษามะเร็งกล่องเสียงแบบสวงกล่องเสียงแล้ว ยังมีการศึกษาการใช้สูตรยาดังกล่าวเพื่อประเมินอัตราการตอบสนอง อัตราการรอดชีวิต และอัตราการปลอดภัยของโรคในการรักษามะเร็งศีรษะและลำคอบริเวณอื่นด้วย โดยมีทั้งการใช้ยาสูตร TPF นำตามด้วยการฉายรังสีอย่างเดียว (ในรายงาน TAX323)⁽⁸⁾ หรือตามด้วยฉายรังสีร่วมกับยา carboplatin (TAX 324)⁽⁹⁾ โดยเปรียบเทียบกับการใช้ยา cisplatin และ 5FU นำ (สูตร PF) โดยทั้งสองงานวิจัยมีผู้ป่วยมะเร็งกล่องเสียงและหลังกล่องเสียงรวมกันประมาณร้อยละ 35 ที่เหลือเป็นมะเร็งช่องปากและหลังช่องปาก พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาสูตร TPF มีอัตราการรอดชีวิต และอัตราการปลอดภัยของโรคดีกว่ากลุ่มที่ได้รับยาสูตร PF อย่างมีนัยสำคัญ (ดูตารางที่ 2)

นอกจากนี้ยังมีอีกการศึกษาทางคลินิกแบบสุ่มโดยใช้ยา paclitaxel ร่วมกับยา cisplatin และ 5FU (สูตร PPF) เปรียบเทียบกับได้ยา 2 ตัวคือ cisplatin และ 5FU (PF) นำ 3 รอบในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอระยะ 3-4 จำนวน 382 ราย⁽¹⁰⁾ หากก่อนมะเร็งมีการตอบสนองมากกว่าร้อยละ 80 จะได้รับการรักษาต่อด้วยรังสีเคมีบำบัด โดยใช้ยา cisplatin 3 รอบพร้อมกับฉายรังสี 70 เกรย์ การศึกษานี้มีผู้ป่วยมะเร็งกล่องเสียงประมาณร้อยละ 30 ที่เหลือเป็นมะเร็งช่องปาก มะเร็งหลังช่องปาก และมะเร็งคอหอย พบว่าหลังจากได้ยาเคมีบำบัดนำ 3 รอบ ผู้ป่วยที่ได้ PPF มีอัตราการตอบสนองแบบยุบหมด (complete response) ร้อยละ 33 ซึ่งสูงกว่ากลุ่มที่ได้ PF ที่มีการตอบสนองแบบยุบหมดเพียงร้อยละ 14 และเมื่อครบฉายรังสีจะมีอัตราการตอบสนอง (overall response) เท่ากับร้อยละ 98 และ 88 ในกลุ่มที่ได้ PPF และ PF ตามลำดับ เมื่อติดตามผู้ป่วยโดยเฉลี่ย 23 เดือนพบว่าอัตราการรอดชีวิตที่ 2 ปี เท่ากับร้อยละ 66 และ 54 (p=0.06) ตามลำดับ เมื่อพิจารณาผู้ป่วยรวมทั้งสองกลุ่มพบว่าอัตราการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่เท่ากับร้อยละ 73 ในขณะที่อัตราการแพร่กระจายเท่ากับร้อยละ 14 ผลข้างเคียงของการรักษาในกลุ่ม PPF มีอัตราการเกิดเยื่อช่องปากอักเสบและท้องเสีย น้อยกว่ากลุ่ม PF แต่กลุ่ม PPF มีอัตราการเกิด neutropenia มากกว่ากลุ่ม PF

การศึกษาทั้งสี่ข้างต้น แม้จะดูเหมือนว่ามีผลการรักษาที่ดีมากเมื่อให้ยาในกลุ่ม taxane ร่วมกับ cisplatin และ 5FU นำก่อนการฉายรังสี แต่ยังมีจุดอ่อนคือยังไม่ได้รับการเปรียบเทียบกับรักษามาตรฐานคือการให้รังสีเคมีบำบัดพร้อมกัน

การให้รังสีเคมีบำบัดแบบ sequential หรือ แบบพร้อมกัน (concurrent) เพื่อการรักษาแบบสวงกล่องเสียงเปรียบเทียบกับ การฉายรังสีเพียงอย่างเดียว

จากข้อจำกัดข้างต้นว่าการให้ยาเคมีบำบัดนำตามด้วยการฉายรังสีสามารถเป็นตัวเลือกแทนการผ่าตัดกล่องเสียงในผู้ป่วยมะเร็งกล่องเสียงระยะต้น แต่ยังไม่ได้รับการเปรียบเทียบกับการให้รังสีเคมีบำบัดพร้อมกัน จึงเกิดการศึกษาที่สำคัญตามมาคือการศึกษาของ Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) หมายเลขการศึกษา 91-11^(11,12) ซึ่งทำการศึกษาแบบสุ่มในผู้ป่วยมะเร็งกล่องเสียงระยะที่ 3-4 จำนวน 515 ราย ที่มีก้อนในระยะเวลาผ่าตัดได้ (respectable cancer) โดยไม่รวมผู้ป่วยระยะ T1 และ T4 ซึ่งมีก้อนขนาดใหญ่ กลุ่มแรกได้ยาเคมีบำบัดนำเช่นเดียวกับการศึกษาทั้ง 3 ข้างต้น (cisplatin และ 5FU) กลุ่มที่สองได้รับรังสีรักษาพร้อมกับยาเคมีบำบัด cisplatin 3 รอบ และกลุ่มสุดท้ายได้รับการฉายรังสีอย่างเดียว เมื่อติดตามผู้ป่วยไป 6.9 ปี พบว่าอัตราการปลอดภัยการตัดกล่องเสียงที่ 5 ปี เท่ากับร้อยละ 45, 47 และ 34

ตามลำดับ ($p = 0.98$) แต่เมื่อดูอัตราการสว่นกลองเสียงจะพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับรังสีเคมีบำบัดพร้อมกันมีอัตราการสว่นกลองเสียงเท่ากับร้อยละ 84 ซึ่งดีกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดนำ (71%) และผู้ป่วยที่ได้รับรังสีรักษาอย่างเดียว (66%) ($p = 0.00017$) เช่นเดียวกับผลการควบคุมโรคเฉพาะที่ (local-regional control) ดีมากในผู้ป่วยที่ได้รับรังสีเคมีบำบัดคือร้อยละ 69 เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดนำ (55%) และผู้ป่วยที่ได้รับรังสีรักษาอย่างเดียว (51%) ในขณะที่อัตราการปลอดโรคที่ 5 ปีเท่ากับร้อยละ 39, 39 และ 27 ตามลำดับ แต่อัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี เท่ากับร้อยละ 59, 55 และ 54 ตามลำดับซึ่งไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดกลองเสียง (laryngectomy) ได้แก่ผู้ป่วยที่มีการยุบของก้อนน้อยกว่ากึ่งหนึ่งหลังได้รับยาเคมีบำบัดนำ 2 รอบ ผู้ป่วยที่มีก้อนไม่ยุบลงเลย เกิดการกำเริบของก้อนหรือผู้ป่วยที่ไม่สามารถใช้กลองเสียงได้ (laryngeal dysfunction) สำหรับตัวเลขอัตราการปลอดการตัดกลองเสียงที่ 5 ปี ซึ่งดูแยกว่าอัตราการสว่นกลองเสียงเนื่องจากการคิดค่าทางสถิติของอัตราการตัดกลองเสียงจะนับว่าเกิดความล้มเหลว (failure หรือเกิด event) เมื่อผู้ป่วยถูกตัดกลองเสียงหรือเสียชีวิตจากสาเหตุใดๆ อุบัติการณ์ของภาวะแทรกซ้อนเฉียบพลันในระหว่างรักษาชนิดรุนแรงเท่ากับร้อยละ 66, 77 และ 47 ในผู้ป่วยกลุ่มที่ 1, 2 และ 3 ตามลำดับ ซึ่งดูเหมือนว่าผู้ป่วยที่ได้รับรังสีเคมีบำบัดพร้อมกันจะมีภาวะแทรกซ้อนระหว่างรักษาสูงสุด แต่เมื่อติดตามอุบัติการณ์ของภาวะแทรกซ้อนเรื้อรังชนิดรุนแรงพบว่าไม่ค่อยแตกต่างกัน คือเท่ากับร้อยละ 24, 30 และ 36 ในผู้ป่วยกลุ่มที่ 1, 2 และ 3 ตามลำดับ

การศึกษาเปรียบเทียบอีกการศึกษาหนึ่งจาก Cleveland Clinic⁽¹³⁾ ศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอ 100 ราย ในจำนวนนี้มีผู้ป่วยมะเร็งกลองเสียง 36 ราย และมะเร็งหลังกลองเสียง 16 ราย เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มแรกได้รับการฉายรังสีอย่างเดียว 66-72 เกรย์ และกลุ่มที่ 2 ได้รับการฉายรังสีพร้อมกับยาเคมี cisplatin และ 5FU 2 รอบ โดยผู้ป่วยจะได้รับการผ่าตัด salvage resection ในรายที่ก้อนมะเร็งยุบไม่หมด หรือกำเริบเฉพาะที่ และผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองในรายที่มีต่อมน้ำเหลืองระยะ N2-N3 ตั้งแต่แรก ในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มจะได้รับการประเมินการตอบสนองต่อการฉายรังสีหลังจากได้รับรังสี 55 เกรย์ หากพบว่าไม่มีการตอบสนองจะหยุดฉายรังสีแล้วรอ 3-6 สัปดาห์เพื่อทำการผ่าตัด ผลการศึกษาหลังจากติดตามผู้ป่วย 5 ปีพบว่า อัตราการปลอดโรคเท่ากับร้อยละ 82 และ 98 ในกลุ่มแรกและกลุ่มที่สองตามลำดับ ($p=0.02$) โดยมีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีไม่แตกต่างกัน (ร้อยละ 48 และ 50 ตามลำดับ) ผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดมีอัตราการปลอดการแพร่กระจายสูงกว่าแต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อพิจารณาถึงอัตราการสว่นอวัยวะพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับรังสีเคมีบำบัดมีอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่โดยไม่มีผ่าตัดเท่ากับร้อยละ 77 ซึ่งสูงกว่าในกลุ่มที่ได้รับรังสีรักษาอย่างเดียว (ร้อยละ 45) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อพิจารณาเฉพาะผู้ป่วยมะเร็งกลองเสียง พบว่าอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีโดยยังมีกลองเสียงเท่ากับร้อยละ 16 และ 29 ในผู้ป่วยกลุ่มแรก และกลุ่มที่ 2 ตามลำดับ ($p=0.03$) สิ่งที่น่าสนใจในการศึกษานี้คือมีผู้ป่วยเสียชีวิตทั้งหมด 58 ราย ในจำนวนนี้มีถึง 27 ราย (ร้อยละ 47) ซึ่งเสียชีวิตจากสาเหตุอื่นที่ไม่ใช่มะเร็ง นอกจากนี้ในระหว่างรักษาผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดร่วมด้วยมีผลข้างเคียงมากกว่า และต้องใส่สายให้อาหารถึงร้อยละ 58 เมื่อเปรียบเทียบกับร้อยละ 32 ในผู้ป่วยที่ได้รับรังสีรักษาอย่างเดียว

สาเหตุที่การให้รังสีเคมีบำบัดพร้อมกันไม่เพิ่มอัตราการรอดชีวิตเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่ได้รับยาเคมีบำบัดนำและผู้ป่วยที่ได้รับรังสีรักษาอย่างเดียวในรายงาน 2 การศึกษาข้างต้นเนื่องจากพบว่าการผ่าตัดกลองเสียง (salvage laryngectomy) มีประสิทธิภาพมาก หรือเกิดจากผู้ป่วยที่เข้าร่วมงานวิจัยมีอัตราการเสียชีวิตจากสาเหตุอื่นๆ ทำให้บังบังความแตกต่างในด้านอัตราการรอดชีวิต (ตารางที่ 3)

นอกจากการศึกษา 2 การศึกษาดังกล่าวซึ่งแล้ว ยังมีการศึกษารวบรวมงานวิจัย (meta-analysis)⁽¹⁴⁾ ซึ่งพยายามค้นหาลำดับการให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสีว่าจะให้ยาเคมีก่อนฉายรังสี (neoadjuvant chemotherapy) ให้ยาเคมี

บำบัดพร้อมฉายรังสี (concurrent chemoradiotherapy) หรือฉายรังสีให้เสร็จก่อนแล้วตามด้วยการให้ยาเคมีบำบัดเสริม (adjuvant chemotherapy) ว่าการให้การรักษาดังกล่าวได้ประโยชน์ในด้านอัตราการรอดชีวิตสูงสุดเมื่อเปรียบเทียบกับ การรักษาเฉพาะที่เพียงอย่างเดียว (การฉายรังสีและ/หรือการผ่าตัด) โดยรวบรวมผู้ป่วยทั้งหมด 16,485 ราย จากงานวิจัย ทั้งหมด 87 งานวิจัยซึ่งศึกษาในระหว่างปี 1965-2000 ในจำนวนนี้มีผู้ป่วยเป็นมะเร็งกล่องเสียงร้อยละ 19 และมะเร็งหลัง กล่องเสียงร้อยละ 17 (ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นมะเร็งช่องปากและมะเร็งหลังช่องปาก รวมกันประมาณร้อยละ 53) โดยมีมาตรฐาน ระยะเวลาการติดตามผู้ป่วย 5.6 ปี ผลการศึกษาพบว่า การให้ยาเคมีบำบัดพร้อมกับการฉายรังสีไม่ว่าจะให้เป็นการรักษา หลัก (definitive concurrent chemoradiotherapy) หรือให้หลังผ่าตัด (post-operative concurrent chemoradiotherapy) มี อัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี สูงขึ้นจากร้อยละ 27.2 (ในรายที่ไม่ได้รับยาเคมี) เป็นร้อยละ 33.7 (เพิ่มขึ้น 6.5 percentage points) ซึ่งอัตราการรอดชีวิตเพิ่มขึ้นสูงกว่ากลุ่มที่ได้ยาเคมีบำบัดนำ (เพิ่มขึ้น 2.4 percentage points เมื่อเปรียบเทียบกับ กลุ่มที่ไม่ได้ยาเคมี) หรือยาเคมีบำบัดเสริม (ลดลง 1 percentage points เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้ยาเคมี) นอกจากนี้ ยังมีการเปรียบเทียบอัตราการรอดชีวิตระหว่างผู้ป่วยที่ได้ยาเคมีบำบัดนำเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับเคมีบำบัดพร้อมกัน พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับรังสีเคมีบำบัดพร้อมกันมีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีสูงขึ้นจากร้อยละ 24.3 เป็นร้อยละ 27.8 (สูงขึ้น 3.5 percentage points) สิ่งที่น่าสนใจอีกอย่างคือ หากนำอายุของผู้ป่วยมาพิจารณาด้วยพบว่า ผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 70 ปี จะ ไม่ได้รับประโยชน์จากการให้ยาเคมีร่วมกับการรักษาเฉพาะที่ (ฉายรังสีและ/หรือผ่าตัด) เนื่องจากพบว่าผู้สูงอายุนี้จะมี การเสียชีวิตจากโรคอื่นที่ไม่ใช่มะเร็งสูงขึ้น และยาเคมีบำบัดที่เหมาะสมที่สุดคือยา cisplatin, carboplatin และ/หรือ 5FU โดยสามารถลดอัตราการกำเริบเฉพาะที่ที่ 5 ปี จากร้อยละ 63.2 (ในรายที่ไม่ได้รับยาเคมี) เหลือร้อยละ 50.2 (ลดการกำเริบ ได้ 13 percentage points) ซึ่งเป็นที่ทราบกันดีในการรักษามะเร็งศีรษะและลำคอว่าหากสามารถควบคุมโรคเฉพาะที่ได้จะ ทำให้อัตราการรอดชีวิตสูงขึ้น อนึ่งการศึกษารวบรวมงานวิจัยชิ้นนี้ไม่ได้แยกวิเคราะห์ประโยชน์ในด้านอัตราการรอดชีวิต อัตราการสว่นอวัยวะเฉพาะในมะเร็งกล่องเสียงหรือหลังกล่องเสียง ข้อมูลที่กล่าวข้างต้นเป็นการวิเคราะห์จากมะเร็ง ทุกตำแหน่ง

กล่าวโดยสรุป การรักษาแบบสว่นอวัยวะไม่ว่าจะเป็นการให้รังสีอย่างเดียว การให้รังสีเคมีบำบัด หรือการให้ ยาเคมีบำบัดนำตามด้วยฉายรังสี (หากจำเป็นอาจต้องตามด้วยการผ่าตัด salvage laryngectomy) สามารถให้อัตราการรอด ชีวิตได้เทียบเท่ากับการผ่าตัดแบบ total laryngectomy ตามด้วยการรักษาเสริม โดยถ้าให้การรักษารังสีเคมีบำบัดจะมี อัตราการสว่นกล่องเสียงสูงกว่าการฉายรังสีอย่างเดียวหรือการให้ยาเคมีบำบัดนำตามด้วยการฉายรังสีโดยมีผลข้างเคียง บริเวณที่ฉายรังสีสูงขึ้น

สำหรับผู้ป่วยที่เป็นระยะ T3-T4 อาจพิจารณาให้การผ่าตัดแบบสว่นกล่องเสียงเช่น supracricoid partial laryngectomy โดยทีมแพทย์สหสาขาควรร่วมกันประเมินผู้ป่วยก่อนการรักษา ยาเคมีบำบัดที่เป็นมาตรฐานในการให้ นำหรือพร้อมกับการฉายรังสีคือ cisplatin และขณะนี้ยังไม่มีข้อมูลเพียงพอที่จะแนะนำการให้ยาเคมีบำบัดนำตามด้วยรังสี เคมีบำบัด หรือให้ยาเคมีบำบัดพร้อมกับการฉายรังสีแบบเปลี่ยนแปลงตารางการฉายรังสี (altered fractionated radiation therapy)

ผู้ป่วยซึ่งอยากจะทำกล่องเสียงแต่ไม่สามารถให้ยาเคมีบำบัดหรือผ่าตัดแบบสว่นกล่องเสียงได้ ควรได้รับการ ฉายรังสีอย่างเดียวไปก่อนเพราะอัตราการรอดชีวิตเท่ากับการให้รังสีเคมีบำบัดแต่อัตราการสว่นกล่องเสียงต่ำกว่า หรือ อาจพิจารณาให้ยากุ่ม molecularly targeted therapy ซึ่งจะได้กล่าวถึงต่อไป

การให้ยา **molecularly targeted therapy** ร่วมกับการฉายรังสี

Epidermal growth factor receptor (EGFR) เป็น transmembrane glycoprotein ซึ่งพบได้ใน เนื้อเยื่อปกติ (normal epithelial tissues) เช่น ผิวหนัง ผม เยื่อบุผิว ในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอจะมี EGFR มากขึ้น^(15,16) เรียกว่า EGFR overexpression ซึ่งมีรายงานว่ามีส่วนทำให้การพยากรณ์โรคแย่ลงโดยเกิดจากการกระตุ้นให้เซลล์มะเร็งโตขึ้นผ่านกระบวนการ angiogenesis และเพิ่มการแบ่งตัว อีกทั้งทำให้เกิดการแพร่กระจายได้สูงขึ้น นอกจากพบ overexpression ในเซลล์มะเร็งศีรษะและลำคอ ยังมีมะเร็งชนิดอื่นๆ ที่พบ EGFR overexpression ได้เช่นมะเร็งปอดและมะเร็งลำไส้ใหญ่ เป็นต้น มีการใช้ยาค้าน EGFR ในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งชนิดต่างๆ โดยใช้ยา targeted therapy 2 รูปแบบ (รูปที่ 2) คือ 1. ในรูปของ Monoclonal antibody ที่จะกล่าวถึงในที่นี้คือยา Cetuximab ซึ่งเป็น recombinant, human/mouse chimeric monoclonal antibody ใน subclass IgG1 ที่มีความจำเพาะเจาะจงต่อ EGFR ทั้งในเซลล์ปกติและเซลล์มะเร็ง ทำให้ขัดขวางไม่ให้ epidermal growth factor (EGF) และ transforming growth factor-alpha จับกับ EGFR จึงส่งผลให้เกิด การยับยั้งการสร้างเซลล์ ยับยั้งกระบวนการสร้างหลอดเลือด (angiogenesis) และยับยั้งการเกิด metastasis ทำให้เซลล์มะเร็ง เกิด apoptosis 2. ยากลุ่ม tyrosine kinase inhibitor (TKI) ซึ่งเป็นสารโมเลกุลขนาดเล็กที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง signal transduction ภายในเซลล์มะเร็ง โดยรวมตัวกับ tyrosine kinase domain ของ tyrosine kinase receptor ทำให้กระบวนการ phosphorylation ไม่เกิดขึ้น จึงไม่เกิดการกระตุ้นโมเลกุลหรือกระบวนการภายในเซลล์ที่มีส่วนสำคัญต่อการเกิดและเติบโตของเซลล์มะเร็ง ยากลุ่มนี้ได้แก่ erlotinib และ gefitinib ซึ่งยังไม่มีข้อมูลมากนักในมะเร็งศีรษะและลำคอ

ในที่นี้จะกล่าวถึงยาในกลุ่มแรกคือ Cetuximab ซึ่งมีรายงานในการรักษามะเร็งศีรษะและลำคอร่วมกับการฉายรังสี โดยการศึกษาของ Bonner⁽²⁾ ศึกษาในผู้ป่วย 424 คนเปรียบเทียบการฉายรังสีอย่างเดียวและการฉายรังสีร่วมกับการให้ยา Cetuximab โดยเริ่มให้ยา Cetuximab ก่อนการฉายรังสี 1 สัปดาห์ แล้วตามด้วยให้ยาพร้อมฉายรังสีทุกสัปดาห์ จนกว่าจะสิ้นสุดการฉายรังสี การศึกษานี้มีเป้าหมายหลัก (primary endpoint) เพื่อศึกษาการควบคุมโรคเฉพาะที่ (locoregional control) ผู้ป่วยประมาณร้อยละ 60 เป็นมะเร็งที่ oropharynx ที่เหลือเป็นมะเร็งกล่องเสียงและหลังกล่องเสียง (hypopharynx) ผู้ป่วยประมาณร้อยละ 25 เป็นมะเร็งระยะที่ 3 ที่เหลือเป็นมะเร็งระยะที่ 4 สิ่งที่น่าสนใจในรายงานนี้คือ ผู้ป่วยส่วนใหญ่ (ประมาณร้อยละ 75) ได้รับการฉายรังสีแบบวันละ 2 ครั้ง หรือฉายรังสีแบบ concomitant boost ซึ่งมักจะเป็นวิธีการฉายรังสีที่ไม่นิยมในประเทศไทย ผลการศึกษาหลังจากติดตามผู้ป่วยเฉลี่ย 54 เดือนพบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา Cetuximab จะมีมีรชฐานเวลาการรอดชีวิตนานกว่ากลุ่มที่ได้รับรังสีรักษาอย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (49 และ 29 เดือน ตามลำดับ) เช่นเดียวกับมีรชฐานเวลาการควบคุมโรคเฉพาะที่ในกลุ่มที่ได้รับรังสีรักษาพร้อมกับยา Cetuximab ดีกว่ากลุ่มที่ได้รับรังสีรักษาอย่างเดียว (24.4 และ 14.9 เดือน ตามลำดับ) สำหรับผลการศึกษาเมื่อดูเฉพาะกลุ่มมะเร็งกล่องเสียงและหลังกล่องเสียง พบว่าประโยชน์ของการให้ยา Cetuximab ในด้านการควบคุมโรคเฉพาะที่และเวลาการรอดชีวิตดูเหมือนว่าจะไม่แตกต่างกันมากนักเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่เป็นมะเร็ง oropharynx (ดูตารางที่ 4) อย่างไรก็ตามผู้วิจัยพบว่าจำนวนประชากรในโรคแต่ลำค่าน้อยเกินไปทำให้ไม่เห็นความแตกต่างทางสถิติ มีการศึกษาเจาะจง(subset analysis) เฉพาะผู้ป่วยมะเร็งกล่องเสียงและหลังกล่องเสียง 171 ราย⁽¹⁷⁾ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสีพร้อมกับยา Cetuximab มีอัตราการสงวนกล่องเสียงที่ 3 ปีถึงร้อยละ 88 เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับรังสีรักษาอย่างเดียวเพียงร้อยละ 80 แต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สำหรับอาการข้างเคียงจากการฉายรังสีพบว่าทั้ง 2 กลุ่มไม่มีความแตกต่างกัน แต่อาจมีอาการข้างเคียงที่พบได้จากยา Cetuximab คือ ผื่นคล้ายสิ่ว และปฏิกิริยาระหว่างที่ฉีดยาในกลุ่มที่ได้รับยา Cetuximab เมื่อติดตามผู้ป่วยถึง 5 ปี⁽¹⁸⁾ พบว่าอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีในกลุ่มที่ได้รับรังสีรักษาพร้อมกับ

Cetuximab สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับรังสีรักษาเช่นเดียวกัน (ร้อยละ 45 และ 36 ตามลำดับ) และเมื่อพิจารณาเฉพาะกลุ่มที่ได้รับยา Cetuximab พบว่าผู้ป่วยที่มีผลข้างเคียงแบบผื่นคล้ายผิวหนังตั้งแต่เกรดสองขึ้นไปจะมีอัตราการรอดชีวิตสูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีผื่นคล้ายผิวหนังหรือมีผื่นคล้ายผิวหนังเกรด 1 ซึ่งอาจใช้เป็นตัวพยากรณ์การตอบสนองได้ในอนาคต ผลการศึกษานี้ทำให้ยา Cetuximab ได้รับการรับรองให้ใช้ร่วมกับการฉายรังสีในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอระยะลุกลามเฉพาะที่ (locally advanced head neck cancer) อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ไม่ได้เปรียบเทียบกับการรักษามาตรฐานในมะเร็งศีรษะและลำคอระยะลุกลามเฉพาะที่คือ การฉายรังสีคู่กับยาเคมีบำบัด ซึ่งการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างรังสีเคมีบำบัดและรังสีเคมีบำบัดร่วมกับยา Cetuximab (งานวิจัย RTOG 0522⁽¹⁹⁾) นั้นรับผู้ป่วยครบแล้วและอยู่ระหว่างติดตามผลการรักษาอยู่ จึงไม่สามารถบอกผลได้ในขณะนี้ จากข้อมูลที่มีอยู่ปัจจุบันควรเลือกใช้ยา Cetuximab ร่วมกับการฉายรังสีเฉพาะในผู้ป่วยที่ไม่แข็งแรงพอที่จะให้รังสีเคมีบำบัดเท่านั้น และควรเลือกใช้เฉพาะผู้ป่วยมะเร็ง oropharynx แต่สำหรับมะเร็งกล่องเสียงและหลังกล่องเสียงควรรอข้อมูลทางการแพทย์ที่สมบูรณ์กว่านี้ก่อน

การฉายรังสี 3 มิติแบบปรับความเข้มในการรักษามะเร็งกล่องเสียงและหลังกล่องเสียง

ในอดีต แพทย์รังสีรักษาอาศัยภาพถ่ายเอ็กซเรย์ และการตรวจร่างกาย การส่องกล้องบริเวณลำคอ ในการกำหนดขอบเขตและทิศทางลำรังสี โดยอาศัยความสัมพันธ์ระหว่างตำแหน่งของก้อนมะเร็งและกายวิภาคของกระดูก ในทศวรรษที่ 1980 มีการพัฒนาเอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์ (CT scan) แพทย์รังสีรักษาจึงเริ่มใช้ข้อมูลภาพถ่าย 3 มิติในการวางแผนการฉายรังสี โดยอาศัยเทคโนโลยีในการสร้างภาพและเลียนแบบการฉายรังสีจริงในคอมพิวเตอร์ที่เรียกว่า virtual simulator เพื่อให้ได้ทิศทางและขอบเขตของลำรังสีที่จะฉายในผู้ป่วย โดยมีเป้าหมายเพื่อให้รังสีฉายบริเวณก้อนมะเร็งได้แม่นยำขึ้น ในขณะที่เดียวกันสามารถลดปริมาณรังสีต่ออวัยวะปกติ เรียกการฉายรังสีโดยอาศัยข้อมูลจากภาพถ่ายเอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์ในการวางแผนการรักษาว่า การฉายรังสี 3 มิติ (Conformal Radiation Therapy, 3D CRT)

การฉายรังสี 3 มิติ อาศัยภาพถ่ายเอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์ (CTscan) และภาพถ่ายสะท้อนคลื่นแม่เหล็ก (MRI) ในการช่วยวางแผนการฉายรังสี กำหนดปริมาณรังสีและเพิ่มความแม่นยำในการฉายรังสีไปยังบริเวณที่มีก้อนมะเร็ง (gross tumor) และบริเวณที่มีความเสี่ยงต่อการลุกลามของมะเร็ง (subclinical disease) แม้ว่าจะมีภาพถ่ายทางรังสีหลากหลายตามที่ได้กล่าวข้างต้น การฉายรังสี 3 มิติยังมีข้อจำกัดบางประการ เช่น ต้องอาศัยประสบการณ์ของผู้วางแผนในการวางทิศทางลำรังสีซึ่งต้องอาศัยเวลาและความชำนาญในการเปลี่ยนทิศทางลำรังสี (beam configuration) การเปลี่ยนปริมาณรังสี (beam dose) การใช้ลิ้มปรับความเข้มรังสี (wedge) เพื่อให้การกระจายปริมาณรังสี (dose distribution) เป็นแบบที่ต้องการ ซึ่งหากประเมินแล้วไม่เหมาะสมจะต้องมีกลับไปวางแผนซ้ำและประเมินซ้ำ (trial and error) จนกว่าจะได้การกระจายรังสี ซึ่งเป็นที่น่าพอใจ เรียกการวางแผนดังกล่าวว่าการวางแผนการฉายรังสีแบบไปข้างหน้า (forward planning) ซึ่งเป็นวิธีที่เสียเวลาในการวางแผนค่อนข้างมาก นอกจากนี้ยังไม่สามารถกำหนดปริมาณรังสีบริเวณก้อนมะเร็งบางตำแหน่งเพื่อเลี่ยงภาวะแทรกซ้อนต่ออวัยวะปกติ ได้แก่ ก้อนมะเร็งที่มีลักษณะเป็นรูปเกือบมัลล้อมรอบอวัยวะสำคัญ เช่น มะเร็งกล่องเสียง ซึ่งอยู่ใกล้กับเส้นประสาทไขสันหลัง เป็นต้น

การฉายรังสี 3 มิติแบบปรับความเข้มเริ่มเข้ามามีบทบาทอย่างชัดเจนในทศวรรษที่ 1990 เมื่อเทคโนโลยีคอมพิวเตอร์และเครื่องมีความเร็วสูงขึ้นและเชื่อถือได้มากขึ้น จึงมีการพัฒนาการฉายรังสีสามมิติแบบปรับความเข้ม (Intensity modulated radiation therapy, IMRT) กล่าวคือ ใช้ปริมาณรังสีที่มีความเข้มต่าง ๆ กัน (intensity-modulated beam) ในแต่ละลำรังสี (beam angle) โดยใช้ลำรังสีจากหลายทิศทางรวมจุดศูนย์กลาง เพื่อให้ได้การกระจายรังสีที่ต้องการ ทั้งนี้โดยอาศัยการคำนวณความเข้มรังสีโดยคอมพิวเตอร์เรียกว่าการวางแผนย้อนกลับ (inverse planning หรือ computer optimization)

เพื่อให้ได้การกระจายปริมาณรังสีตามที่แพทย์ต้องการ ข้อมูลจากแผนการฉายรังสีสามารถส่งตรงผ่านระบบเครือข่ายไปยังเครื่องฉายรังสี และสามารถควบคุมการเปิดปิดของวัตถุกำบังรังสีซึ่งอยู่บริเวณหัวฉายรังสีได้โดยอัตโนมัติ เพื่อให้ได้ลำรังสีที่มีความเข้มเช่นเดียวกับที่คำนวณได้

แม้ว่ามะเร็งกล่องเสียงและมะเร็งหลังกล่องเสียงจะอยู่ใต้ต่อมน้ำลาย parotid ค่อนข้างมาก แต่หากผู้ป่วยมีการดูกลามต่อมน้ำเหลือง และจำเป็นต้องได้รับการฉายรังสี รังสีแพทย์มักจะต้องฉายรังสีคลุมถึงต่อมน้ำเหลือง level 2 และในบางครั้งต้องคลุมต่อมน้ำเหลืองบริเวณ retropharyngeal space ซึ่งหมายความว่าขอบเขตของการฉายรังสีจะต้องขึ้นไปถึงฐานกะโหลก และทำให้ต่อมน้ำลาย parotid ถูกรังสีปริมาณสูงไปด้วยและอาจทำให้เกิดภาวะน้ำลายแห้งเรื้อรัง(chronic xerostomia)ได้ ในการศึกษาของ Astreinidou ⁽²⁰⁾ พบว่าหากใช้การฉายรังสีแบบปรับความเข้มเพื่อฉายรังสีต่อมน้ำเหลือง level 2 จะช่วยลดอัตราการเกิดภาวะน้ำลายแห้งได้ถึงร้อยละ 68 นอกจากนี้ Hunt ⁽²¹⁾ ยังรายงานด้วยว่าหากปริมาตรของต่อมน้ำลาย parotid ทับซ้อนกับปริมาตรของ planning target volume (PTV) น้อยกว่าร้อยละ 20 จะสามารถลดปริมาณรังสีต่อต่อมน้ำลาย parotid ได้ดีมากซึ่งก็สอดคล้องกับมะเร็งกล่องเสียงและหลังกล่องเสียงซึ่ง PTV มักจะอยู่ต่ำกว่าต่อมน้ำลาย parotid อีกทั้งปริมาตรของต่อมน้ำเหลืองที่จะฉายบริเวณใกล้เคียงกับต่อมน้ำลาย parotid มักมีปริมาตรไม่มาก ทำให้การฉายรังสีแบบปรับความเข้มบริเวณนี้มีความเป็นไปได้สูงมาก โดยปกติรังสีแพทย์จะกำหนดให้ต่อมน้ำลาย parotid ได้รับปริมาณรังสีเฉลี่ยไม่เกิน 26 เกรย์ เพื่อลดการเกิดภาวะน้ำลายแห้งเรื้อรัง ⁽²²⁾

Clark ⁽²³⁾ ทำการศึกษาการกระจายปริมาณรังสีเปรียบเทียบระหว่างการฉายรังสี 3 มิติ และการฉายรังสีแบบปรับความเข้มในผู้ป่วยมะเร็งกล่องเสียง 6 ราย โดยให้ปริมาณรังสีที่กล่องเสียง 65 เกรย์ และที่ต่อมน้ำเหลือง 50 เกรย์ พบว่าการฉายรังสีแบบปรับความเข้มสามารถเพิ่มปริมาณรังสีขึ้นค่าต่อก่อนมะเร็งที่กล่องเสียงและต่อมน้ำเหลืองได้ดีกว่าการฉายรังสี 3 มิติ และยังสามารถลดปริมาณรังสีต่อเส้นประสาทไขสันหลังได้อีกด้วย นอกจากนี้ปริมาณรังสีที่ก่อนมะเร็งและต่อมน้ำเหลืองโดยการใช้การฉายรังสีแบบปรับความเข้มยังสม่ำเสมอมากกว่าการฉายรังสีสามมิติ และคาดหวังว่าจะช่วยลดภาวะแทรกซ้อนต่อ laryngeal cartilage ได้ อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ไม่ได้ทำการฉายรังสีแบบปรับความเข้มในผู้ป่วยจริง เป็นเพียงการศึกษาในเครื่องวางแผนการฉายรังสีเท่านั้น

Lee และคณะ ⁽²⁴⁾ ศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วยมะเร็งกล่องเสียงและหลังกล่องเสียงรวม 31 รายซึ่งได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสี 3 มิติแบบปรับความเข้ม โดยติดตามผู้ป่วยเฉลี่ย 26 เดือน ผู้ป่วยร้อยละ 68 เป็นมะเร็งระยะที่ 4A โดยให้รังสีรักษาเฉลี่ย 70 เกรย์ร่วมกับยาเคมีบำบัดทุกราย มีการแบ่งบริเวณที่ได้รับรังสีตามความเสี่ยงเป็น 3 ส่วน กล่าวคือ บริเวณรอบก้อนมะเร็ง (gross tumor volume, GTV) ได้รับรังสี 70 เกรย์ใน 33 ครั้ง ในขณะที่บริเวณโดยรอบที่มีความเสี่ยงสูงและต่ำ ได้รับรังสี 59.4 และ 54 เกรย์ตามลำดับ ผลการศึกษาพบว่าเมื่ออัตราการปลอดการกำเริบเฉพาะที่ที่ 2 ปี เท่ากับร้อยละ 86 ซึ่งเมื่อแยกตำแหน่งที่เป็นพบว่าผู้ที่ เป็นมะเร็งกล่องเสียงมีอัตราดังกล่าวร้อยละ 90 ซึ่งสูงกว่าผู้ป่วยมะเร็งหลังกล่องเสียงมีอัตราดังกล่าวเพียงร้อยละ 76 ผู้ป่วยมีอัตราการปลอดการทำหัตถ์กล่องเสียงที่ 2 ปี เท่ากับร้อยละ 89 อัตราการรอดชีวิตที่ 2 ปี เท่ากับร้อยละ 69 และ 53 ในผู้ป่วยมะเร็งกล่องเสียงและหลังกล่องเสียงตามลำดับ ผลข้างเคียงจากการฉายรังสีระยะยาวพบไม่มาก เช่นมีผู้ป่วย 8 รายที่ต้องใส่สายให้อาหารเนื่องจากการตีบของทางเดินอาหารบริเวณลำคอโดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยมะเร็งหลังกล่องเสียง

Saba และคณะ ⁽²⁵⁾ ทำการศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วยมะเร็งกล่องเสียงและหลังช่องปาก 80 ราย ในจำนวนนี้มีผู้ป่วยมะเร็งกล่องเสียงเพียง 15 ราย ผู้ป่วยร้อยละ 83 เป็นมะเร็งระยะ 4A ผู้ป่วยทุกรายได้รับเคมีบำบัดควบคู่กับรังสีรักษา โดยใช้ยาในกลุ่ม cisplatin หรือ carboplatin ปริมาณรังสีเฉลี่ยบริเวณก้อนมะเร็งเท่ากับ 72 เกรย์ บริเวณต่อมน้ำเหลืองที่มีความ

เสียงข้างเดียวกันเท่ากับ 66 เกรย์ และบริเวณต่อมน้ำเหลืองที่มีความเสียงข้างตรงข้ามเท่ากับ 62 เกรย์ ผู้ป่วยทุกรายได้ทำการใส่สายให้อาหารทางกระเพาะ (prophylactic percutaneous endoscopic gastrostomy) หลังจากติดตามผู้ป่วยโดยเฉลี่ย 31 เดือน พบว่าอัตราการปลอดโรคที่ 3 ปีเท่ากับร้อยละ 78.3 และอัตราการรอดชีวิตที่ 3 ปีเท่ากับร้อยละ 81.2 โดยเมื่อแยกเป็นมะเร็งหลังช่องปากมีอัตราการปลอดโรคและอัตราการรอดชีวิตดีกว่ามะเร็งกล่องเสียง ผู้ป่วยที่มีการลุกลามต่อมน้ำเหลืองระยะ N3 มีอัตราการปลอดโรคและอัตราการรอดชีวิตต่ำกว่าผู้ป่วยที่มีการลุกลามต่อมน้ำเหลืองระยะ N1-N2 มีผู้ป่วยร้อยละ 17 เกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบรุนแรง และมีผู้ป่วยร้อยละ 10 เกิดภาวะหลอดอาหารส่วนบนตีบ ผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งกล่องเสียงไม่เกิดภาวะหลอดอาหารตีบเลย

Studer และคณะ⁽²⁶⁾ ทำการศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วยมะเร็งหลังกล่องเสียง (hypopharyngeal cancer) จำนวน 29 ราย ในจำนวนนี้มีผู้ป่วย 25 รายได้รับการรักษาด้วยรังสีเพื่อการหายขาด ผู้ป่วยร้อยละ 86 ได้รับยาเคมีบำบัด cisplatin ร่วมด้วย ผู้ป่วยเป็นมะเร็งระยะ 4A ถึงร้อยละ 79 โดยใช้เทคนิคการฉายรังสีแบบปรับความเข้มข้น simultaneous integrated boost โดยให้รังสีต่อก่อนมะเร็งระหว่าง 60-71 เกรย์ ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับรังสี 2.11 เกรย์ต่อครั้ง ในขณะที่บริเวณที่มีความเสียง (elective lymph nodes level 2-5) ได้รับปริมาณรังสี 54-56 เกรย์ หลังจากติดตามผลการรักษาเฉลี่ย 16 เดือนพบว่าอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ที่ 2 ปีถึงร้อยละ 90 อัตราการปลอดโรคที่ 2 ปีเท่ากับร้อยละ 90 เช่นกัน ผลข้างเคียงระยะสั้นได้แก่ การเกิดเยื่อช่องปากอักเสบรุนแรงร้อยละ 21 และมีผู้ป่วยซึ่งต้องใส่สายให้อาหารถึงร้อยละ 30 สำหรับผลข้างเคียงระยะยาวรุนแรงพบได้ 3 ราย ในจำนวนนี้เป็น laryngeal fibrosis 1 ราย กลืนอาหารเจ็บ 2 ราย ซึ่งเกิดในผู้ป่วยที่ได้รับรังสีครั้งละ 2.2 เกรย์ มีผู้ป่วยถึง 23 รายซึ่งสามารถเก็บกล่องเสียงไว้ได้ สำหรับผู้ที่มีการกำเริบพบว่าเป็นจากบริเวณที่เคยเป็นก้อนมะเร็งทั้งหมด ผู้วิจัยแนะนำว่าไม่ควรใช้ปริมาณรังสี 2.2 เกรย์ต่อครั้งเนื่องจากภาวะแทรกซ้อนระยะยาวต่อกล่องเสียงและหลอดอาหาร

โดยสรุปในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการใช้การฉายรังสี 3 มิติและการฉายรังสีแบบปรับความเข้มข้นในการรักษามะเร็งกล่องเสียงและหลังกล่องเสียง แต่มีรายงานการศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วยจำนวนไม่มากซึ่งพบว่าการฉายรังสีแบบปรับความเข้มข้นให้ผลการรักษาในด้านการควบคุมโรคเฉพาะที่ และอัตราการปลอดโรคในระดับน่าพอใจ โดยมีผลข้างเคียงระยะสั้นและระยะยาวไม่มาก และสามารถป้องกันได้โดยไม่ให้ปริมาณรังสีต่อครั้งสูงเกิน 2.2 เกรย์ต่อครั้ง และควรเลือกใช้การฉายรังสีแบบปรับความเข้มข้นในกรณีที่มีก้อนมะเร็งขนาดใหญ่ชิดเส้นประสาทไขสันหลัง หรือมีการลุกลามที่ต่อมน้ำเหลืองทำให้ต้องฉายรังสีต่อมน้ำเหลืองซึ่งอยู่ใกล้ต่อมน้ำลาย parotid เพื่อให้สามารถให้รังสีปริมาณสูงต่อก่อนมะเร็งและลดปริมาณรังสีต่อเส้นประสาทไขสันหลังและต่อมน้ำลายได้

ตารางที่ 1 แสดงการศึกษา 3 รายงานซึ่งศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการใช้ยาเคมีบำบัดนำตามด้วยการฉายรังสีและการผ่าตัดทันที

	VA laryngeal cancer study ⁽³⁾	EORTC hypopharynx trial ⁽⁴⁾	GETTEC study ⁽⁵⁾
n	332	202	68
ระยะ III (%)	54	57	NA
IV (%)	43	37	NA
T stage T3 (%)	65	72	100
T4 (%)	26	5	0
N stage N0-1 (%)	72	65	93
ข้อบ่งชี้ในการทำการผ่าตัด salvage laryngectomy	-Less than partial response after 2 cycles -residual disease at biopsy 12 wks after complete RT	-less than partial response after 2 cycles	-less than 80 % tumor regression after chemotherapy -lack of return of laryngeal mobility
มัธยฐานเวลาการติดตามผู้ป่วย	2.75 ปี	4.25 ปี	5 ปี
อัตราการรอดชีวิต* (%)	68 vs 68 ที่ 2 ปี	30 vs 35 ที่ 5 ปี	69 vs 84 ที่ 2 ปี (p=0.006)
อัตราการสว่นกล่องเสียงในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดนำ (%)	64	35	42

หมายเหตุ: * ตัวเลขตัวแรกเป็นอัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดนำ ตัวเลขตัวที่สองในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดทันที

ตารางที่ 2 แสดงการศึกษาเปรียบเทียบการใช้ยาในกลุ่ม taxane เปรียบเทียบกับการใช้ยาคั้งเดิมเพื่อเป็นการรักษานำตามด้วยการฉายรังสีในมะเร็งศีรษะและลำคอระยะที่ 3-4

สูตรยา	Posner ⁽⁹⁾		Vermorken ⁽⁸⁾		Hitt ⁽¹⁰⁾	
	TPF	PF	TPF	PF	PPF	PF
Induction chemotherapy ทุก 21 วัน(mg/sq.m/day)	Docetaxel 75 d1 Cisplatin 75 d1 5FU 750 d1-5	Cisplatin 100 Cisplatin 100 5 FU 1000 d1-5	Docetaxel 75 d1 Cisplatin 100 d1 5FU 1000 d1-4	Cisplatin 100 d1 Cisplatin 100 d1 5FU 1000 d1-4	Paclitaxel 175 d1 Cisplatin 100 d2 5FU 500 d2-6	Cisplatin 100 Cisplatin 100 5 FU 1000 d1-5
การฉายรังสี	RT		RT + weekly carboplatin AUC 1.5		RT + cisplatin 100 d1, 22, 43	
n	255	246	177	181	189	193
ระยะ III (%)	16	19	NA	NA	15	17
IV (%)	84	81	NA	NA	85	83
ตำแหน่ง						
Oral cavity(%)	13	15	17.5	17.7	13	13
Oropharynx(%)	52	53	45.8	46.4	34	35
Pharynx(%)	17	14	29.9	28.7	23	21
Larynx(%)	18	17	6.8	7.2	30	31
มัธยฐานเวลาการติดตามผู้ป่วย	42 เดือน		32.5 เดือน		23.2 เดือน	
อัตราการตอบสนองหลังให้ยา (complete + partial response) (%)	72	64	68	54	80	68
อัตราการตอบสนองหลังครบการ รักษา(%)	NA	NA	72	59	98	88
อัตราการรอดชีวิต	3ปี 62%	3ปี 48%	3ปี 37%	3ปี 26%	2ปี 66.5 %	2ปี 53.6 %
การกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่(%)	30%	38%	57%	65%	NA	NA
การแพร่กระจาย(%)	5%	9%	13%	10%	NA	NA

Note: RT = Radiation therapy, NA ไม่มีข้อมูล

ตารางที่ 3 แสดงการศึกษา 2 รายงานซึ่งศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการให้ยาเคมีบำบัดนำตามด้วยการฉายรังสี และการให้รังสีเคมีบำบัดพร้อมกัน

	RTOG 91-11 ^(11,12)	Cleveland clinic trial ⁽¹³⁾
n	515	100
ระยะ III (%)	65	28
IV (%)	35	72
กลุ่มที่ 1	ให้ยาเคมีบำบัดนำตามด้วยการฉายรังสี	ให้รังสีรักษาอย่างเดียว
กลุ่มที่ 2	ให้ยาเคมีบำบัดพร้อมกับการฉายรังสี	ให้ยาเคมีบำบัดพร้อมกับการฉายรังสี
กลุ่มที่ 3	ให้รังสีรักษาอย่างเดียว	
ข้อบ่งชี้ในการทำการผ่าตัด salvage surgery	Less than partial response after 2 cycles; residual disease at biopsy after complete RT	No response or progression after 55 Gy of radiation therapy; residual, recurrent or progressive disease
ข้อบ่งชี้ในการทำการผ่าตัด neck dissection	A single lymph node \geq 3 cm; multiple lymph-node metastases on initial clinical staging of the neck	Lymph node dissection if residual disease; N2-N3 at presentation
มัธยฐานเวลาการติดตามผู้ป่วย	6.9 ปี	5 ปี
อัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี (%)		
กลุ่มที่ 1	59	48
กลุ่มที่ 2	55	50
กลุ่มที่ 3	54	
อัตราการสว่นกล่องเสียงในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดนำ (%)		
กลุ่มที่ 1	71	16*
กลุ่มที่ 2	84	29*
กลุ่มที่ 3	66	

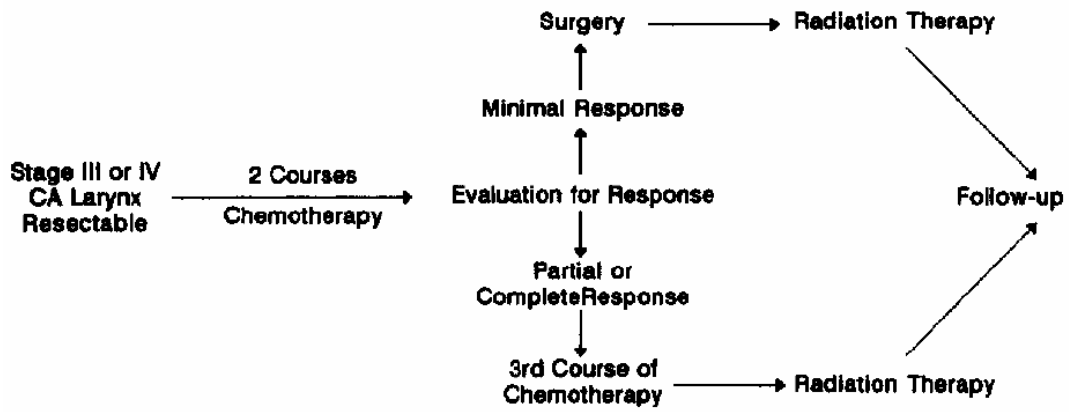
หมายเหตุ: *ตัวเลขเฉพาะผู้ป่วยมะเร็งกล่องเสียง 36 ราย

ตารางที่ 4 แสดงการศึกษาการฉายรังสีอย่างเดี่ยวเปรียบเทียบกับการใช้ยา Cetuximab พร้อมกับการฉายรังสีใน
 รายงานของ Bonner⁽²⁾

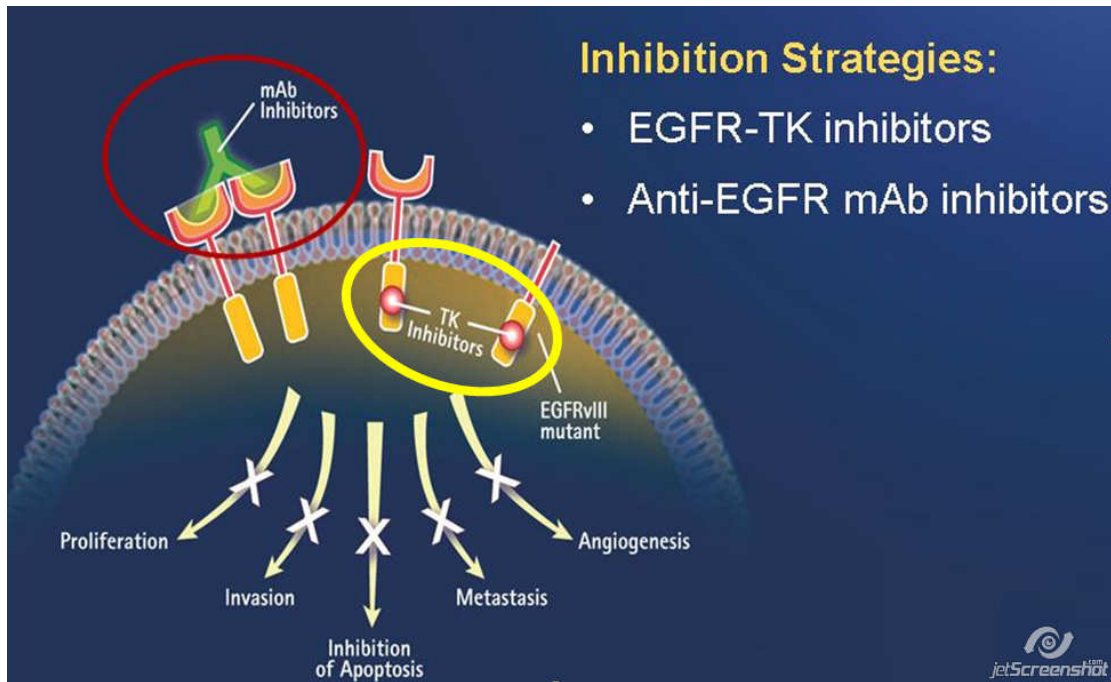
	รังสีรักษาอย่างเดี่ยว	รังสีรักษาพร้อมกับยา Cetuximab	Hazard ratio (95% CI)
มัชยฐานเวลาการควบคุมโรค			
เฉพาะที่ (เดือน)			
Oropharynx (n=135/118)*	23	49	0.61
Larynx (n=51/57)*	11.9	12.9	0.69
Hypopharynx (n=27/36)*	10.3	12.5	0.92
รวมทุกกลุ่ม (n=213/211)*	14.9	24.4	0.68 (0.52-0.89)
มัชยฐานเวลาการรอดชีวิต			
(เดือน)			
Oropharynx (n=135/118)*	30.3	>66	0.61
Larynx (n=51/57)*	31.6	32.8	0.69
Hypopharynx (n=27/36)*	13.5	13.7	0.92
รวมทุกกลุ่ม (n=213/211)*	29.3	49	0.74 (0.57-0.97)

หมายเหตุ: *ตัวเลขตัวแรก/ตัวเลขตัวที่สอง หมายถึงจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสีอย่างเดี่ยวและได้รับรังสีพร้อมกับยา Cetuximab ตามลำดับ

รูปที่ 1 แสดงการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดนำในผู้ป่วยที่ได้รับการสุ่มในการศึกษา VA laryngeal trial⁽³⁾



รูปที่ 2 แสดงกลไกการออกฤทธิ์ยับยั้ง epidermal growth factor receptor นอกเซลล์ของ Anti-EGFR monoclonal antibody และในเซลล์ของยากลุ่ม Tyrosine kinase inhibitor



เอกสารอ้างอิง

1. Lertbutsayanukul C, Lertsanguansinchai P. Basic concept of radiation therapy combined with chemotherapy. *Chula Med J* 2003 Aug ;47(8) :501-511
2. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, Jones CU, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*. 2006; 354:567-78.
3. The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med*. 1991;324:1685-90.
4. Lefebvre JL, Chevalier D, Luboinski B, Kirkpatrick A, Collette L, Sahnoud T. Larynx preservation in pyriform sinus cancer: Preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial—EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. *J Natl Cancer Inst* 88:890-899, 1996
5. Richard JM, Sancho-Garnier H, Pessey JJ, Luboinski B, Lefebvre JL, Dehesdin D, et al. Randomized trial of induction chemotherapy in larynx carcinoma. *Oral Oncol*. 1998;34:224-8.
6. American Society of Clinical Oncology, Pfister DG, Laurie SA, Weinstein GS, Mendenhall WM, Adelstein DJ, et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline for the use of larynx-preservation strategies in the treatment of laryngeal cancer. *J Clin Oncol*. 2006 ;24:3693-704.
7. Pointreau Y, Garaud P, Chapet S, Sire C, Tuchais C, et al. Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101:498-506.
8. Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, Gorlia T, Mesia R, Degardin M, et al. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2007;357:1695-704.
9. Posner MR, Hershock DM, Blajman CR, Mickiewicz E, Winkquist E, Gorbounova V, et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2007;357:1705-15.
10. Hitt R, López-Pousa A, Martínez-Trufero J, Escrig V, Carles J, Rizo A, et al. Phase III study comparing cisplatin plus fluorouracil to paclitaxel, cisplatin, and fluorouracil induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23:8636-45.
11. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, Pajak TF, Weber R, Morrison W, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med*. 2003;349:2091-8.
12. Forastiere, AA, Maor, M, Weber, RS, et al. Long-term results of Intergroup RTOG 91-11: A phase III trial to preserve the larynx-induction cisplatin/5-FU and radiation therapy versus concurrent cisplatin and radiation therapy versus radiation therapy (abstract). *J Clin Oncol* 2006; 24:284s.
13. Adelstein DJ, Lavertu P, Saxton JP, Secic M, Wood BG, Wanamaker JR, et al. Mature results of a phase III randomized trial comparing concurrent chemoradiotherapy with radiation therapy alone in patients with stage III and IV squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer*. 2000;88:876-83.

14. Pignon JP, le Maître A, Maillard E, Bourhis J; MACH-NC Collaborative Group. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17, 346 patients. *Radiother Oncol.* 2009 ;92:4-14
15. Grandis JR, Tweardy DJ. Elevated levels of transforming growth factor alpha and epidermal growth factor receptor messenger RNA are early markers of carcinogenesis in head and neck cancer. *Cancer Res.* 1993;53:3579-84.
16. . Dassonville O, Formento JL, Francoual M, Ramaioli A, Santini J, Schneider M, et al. Expression of epidermal growth factor receptor and survival in upper aerodigestive tract cancer. *J Clin Oncol.* 1993;11:1873-83.
17. Bonner JA , Harari PM, Giralt J, Baselga J, Shin D, Cohen R, et al. Improved Preservation of Larynx with the Addition of Cetuximab to Radiation for Cancers of the Larynx and Hypopharynx. *J Clin Oncol,* 2005, 23:16S Abstr # 5533
18. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Cohen RB, Jones CU, Sur RK, et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Onco,* In Press, Corrected Proof, Available online 10 November 2009
19. RTOG protocol 0522 <http://www.rtog.org/members/protocols/0522/0522.pdf> access Nov 11,2009
20. Astreimidou E, Dehnad H, Terhaard CH, Raaijmakers CP. Level II lymph nodes and radiation-induced xerostomia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;58:124-31.
21. Hunt MA, Jackson A, Narayana A, Lee N. Geometric factors influencing dosimetric sparing of the parotid glands using IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;66:296-304.
22. Eisbruch A, Ten Haken RK, Kim HM, Marsh LH, Ship JA. Dose, volume, and function relationships in parotid salivary glands following conformal and intensity-modulated irradiation of head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;45:577-87.
23. Clark CH, Bidmead AM, Mubata CD, Harrington KJ, Nutting CM. Intensity-modulated radiotherapy improves target coverage, spinal cord sparing and allows dose escalation in patients with locally advanced cancer of the larynx. *Radiother Oncol.* 2004;70:189-98.
24. Lee NY, O'Meara W, Chan K, Della-Bianca C, Mechalakos JG, Zhung J, et al. Concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiotherapy for locoregionally advanced laryngeal and hypopharyngeal cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;69:459-68.
25. Saba NF, Edelman S, Tighiouart M, Gaultney J, Davis LW, Khuri FR' et al. Concurrent chemotherapy with intensity-modulated radiation therapy for locally advanced squamous cell carcinoma of the larynx and oropharynx: A retrospective single-institution analysis. *Head & Neck* 2009; 31: 1447 – 1455
26. Studer G, Lütolf UM, Davis JB, Glanzmann C. IMRT in hypopharyngeal tumors. *Strahlenther Onkol.* 2006;182:331-5.