

รังสีรักษาในโรคมะเร็งหลังโพรงจมูก

(Radiotherapy in nasopharyngeal cancer)

อ.ดร.พญ.อนุสสร่า ประยงค์รัตน์

สาขารังสีรักษาและมะเร็งวิทยา ฝ่ายรังสีวิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

อุบัติการณ์ และปัจจัยเสี่ยง

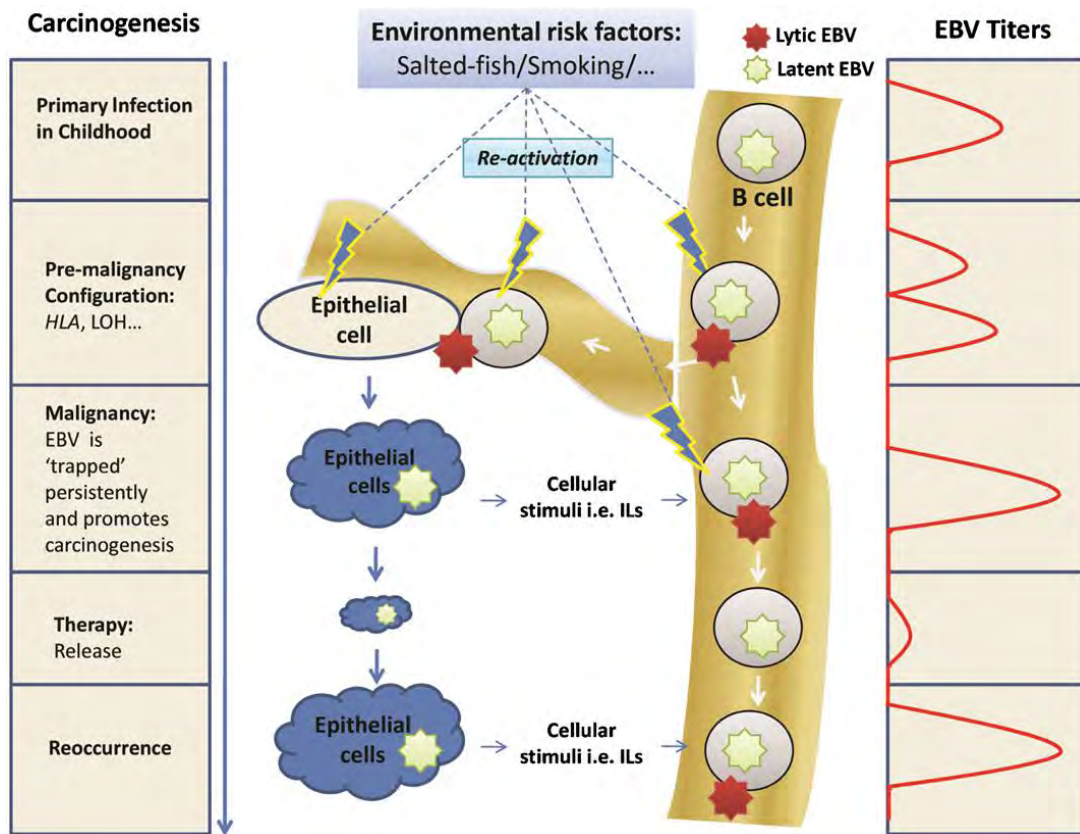
โรคมะเร็งหลังโพรงจมูก (Nasopharyngeal carcinoma, NPC) เป็นโรคที่พบได้บ่อยในคนเอเชีย โดยเฉพาะประเทศจีน ฮองกง และไต้หวัน รวมถึงภูมิภาคเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ ในประเทศไทยมีอุบัติการณ์ของโรคมะเร็งหลังโพรงจมูก 3.4 คน ต่อประชากรแสนคนต่อปี ในเพศชาย และ 1.2 คน ต่อประชากรแสนคนต่อปี ในเพศหญิง¹ จากสถิติของ GLOBOCAN 2018 พบว่าประเทศไทยมีผู้ป่วยโรคมะเร็งหลังโพรงจมูกรายใหม่ 2,200 ราย คิดเป็น 1.3% ของโรคมะเร็งทั้งหมด และมีผู้เสียชีวิตจากโรคนี้นี้ 1,421 ราย คิดเป็น 1.2%² สำหรับโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ในปี พ.ศ. 2562 พบว่ามีผู้ป่วยโรคมะเร็งหลังโพรงจมูกมาเข้ารับการรักษาที่แผนกรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาทั้งสิ้น 84 ราย นับเป็นโรคมะเร็งที่พบบ่อยลำดับที่ 10 ของมะเร็งทั้งหมด³

โรคมะเร็งหลังโพรงจมูก เป็นโรคที่พบได้บ่อยในเพศชายมากกว่าเพศหญิง โดยมีอัตราส่วน 2-3 : 1 และมักพบได้ใน 2 ช่วงอายุ ได้แก่ 15-25 ปี และ 50-60 ปี

สาเหตุสำคัญของมะเร็งหลังโพรงจมูก ได้แก่

1. การติดเชื้อไวรัส EBV (Epstein-Barr Virus)
2. ปัจจัยทางสภาพแวดล้อม (Environmental factor)
3. ปัจจัยทางพันธุกรรม (Genetic factor)

กลไกการเกิดโรคมะเร็งหลังโพรงจมูก



ภาพที่ 1 Environment-mediated NPC carcinogenic mechanisms

อ้างอิงภาพจาก Jia WH. Non-viral environmental risk factors for nasopharyngeal carcinoma: A systematic review.

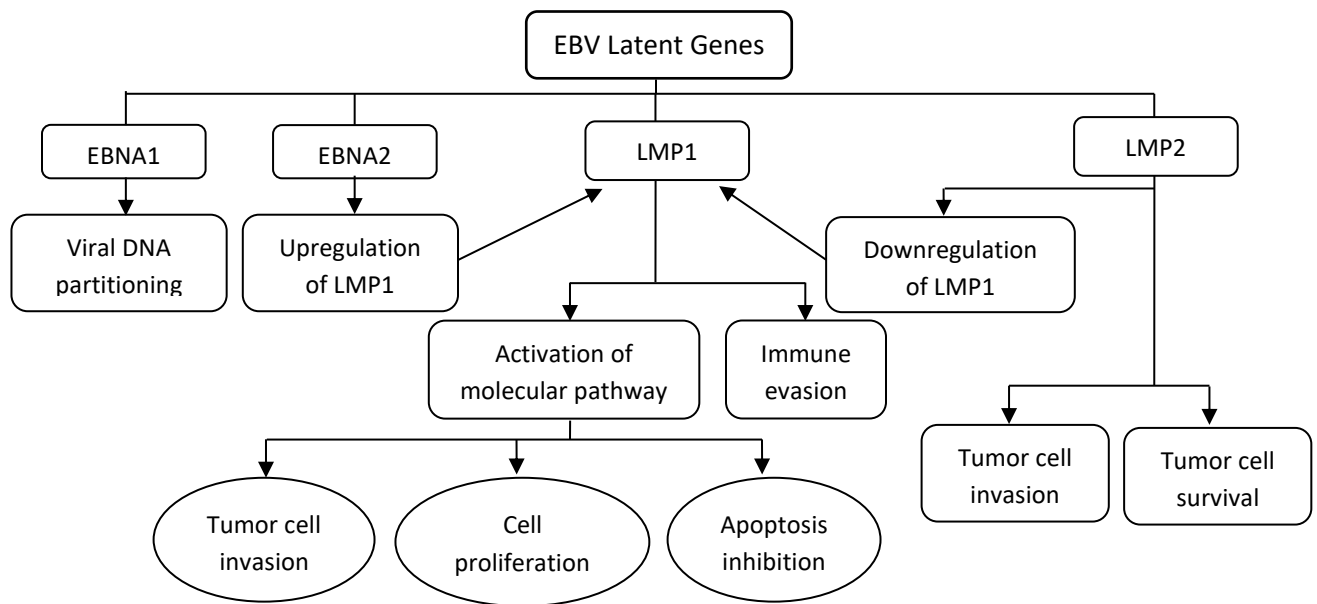
Seminar in Cancer Biology 2012;22:117-26.

จากภาพที่ 1 กระบวนการก่อมะเร็ง (carcinogenesis) ประกอบไปด้วยหลายองค์ประกอบ อันได้แก่ ปัจจัยทางพันธุกรรมที่ทำให้เกิดความเสียหาย (genetic predisposing genomes) เช่น loss of heterozygosity (LOH), specific HLA genotypes เป็นต้น เมื่อเกิดภาวะ premalignant status แล้ว viral genome ของ EBV จะสามารถ configure กับ host genome และเกิดกระบวนการก่อมะเร็งได้ในที่สุด นอกจากนี้ สิ่งแวดล้อมก็มีส่วนส่งเสริมให้เกิดมะเร็งด้วยเช่นกัน โดยทำให้ DNA กลายพันธุ์ (direct DNA mutagens) หรือสร้างความเสียหายต่อ DNA จากสารจำพวก reactive oxygen species (ROS) inducers รวมทั้งยังสามารถ mediate EBV reactivation และ establishment of EBV infection ได้ด้วย⁴

Epstein-Barr Virus (EBV)

การติดเชื้อ EBV เป็นสาเหตุหลักของการเกิดโรคมะเร็งหลายชนิด เช่น โรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง Hodgkin's โรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง Burkitt's และโรคมะเร็งหลังโพรงจมูก เป็นที่ทราบกันดีว่าการติดเชื้อ EBV มีความเกี่ยวข้องอย่างมากกับการเกิดโรคมะเร็งหลังโพรงจมูก ดังจะเห็นได้จากการที่ตรวจพบ EBV DNA หรือ RNA อยู่ในเซลล์มะเร็งและ precursor lesion และพบปริมาณ antibodies against EBV ในผู้ป่วย NPC สูงขึ้นด้วย⁵ แต่ในทางตรงกันข้าม ผู้ที่มีการติดเชื้อ EBV ไม่จำเป็นต้องเป็นโรคมะเร็งหลังโพรงจมูกทุกราย ขึ้นอยู่กับปัจจัยของ host และ virus ดังได้กล่าวมาแล้ว

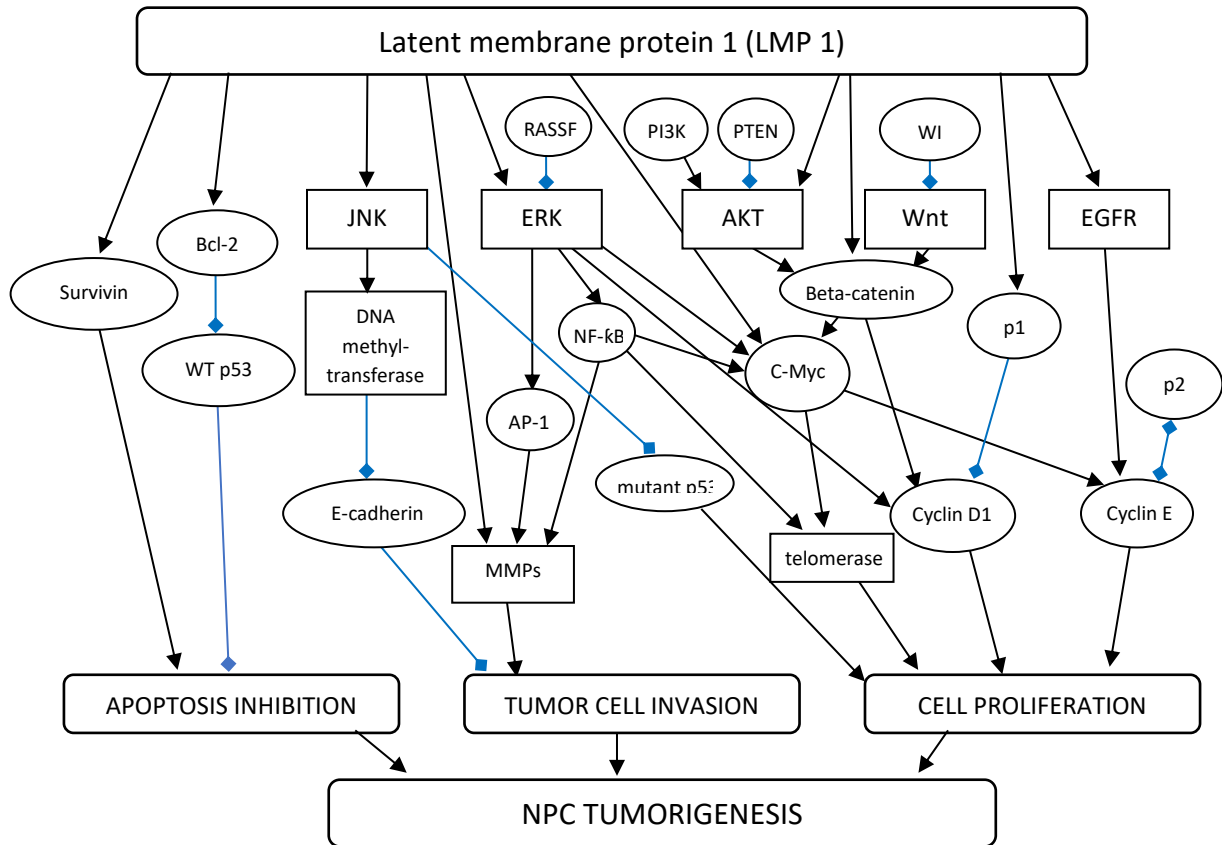
กลไกการก่อมะเร็งของ EBV ผ่านทาง viral protein ที่สำคัญ ได้แก่ latent membrane protein (LMP1, LMP2A, LMP2B) และ EBV-determined nuclear antigen (EBNA1, EBNA2) โดยเฉพาะ LMP1 จัดเป็น principle oncogene สำหรับการเกิดโรคมะเร็งหลังโพรงจมูก⁶ โดยจะทำให้เกิด cell immortalization, metastasis และ progression นอกจากนี้ยังป้องกันการ apoptosis ของ tumor cell และลด immunogenic response ของ host ด้วย ส่วน LMP2 นั้นมีหลายหน้าที่ เช่น downregulation of NF- κ B transcription factor และลด LMP1 expression แต่กลไกยังไม่ชัดเจน เช่นเดียวกับ EBNA1 และ EBNA2 ซึ่งพบว่ามีส่วนเกี่ยวข้องกับการเกิดโรคมะเร็งหลังโพรงจมูกเช่นกัน โดยเฉพาะ EBNA1 มีบทบาทที่สำคัญคือ bind EBV genome กับ host chromosome ซึ่งเป็นกลไกที่ทำให้เกิด immune evasion ดังแสดงในภาพที่ 2



ภาพที่ 2 กลไกการก่อโรคมะเร็งหลังโพรงจมูกของ Epstein-Barr virus (EBV) proteins

กลไกการเกิดโรคมะเร็งหลังโพรงจมูกในระดับโมเลกุล

ได้มีการอธิบายถึงกลไกการเกิดโรคมะเร็งหลังโพรงจมูกระดับโมเลกุลไว้โดยละเอียด⁷ ดังแสดงในภาพที่ 3



ภาพที่ 3 กลไกการเกิดโรคมะเร็งหลังโพรงจมูกระดับโมเลกุล

→ = stimulatory effect; ↔ = inhibitory effect

อ้างอิงภาพจาก Chou J. Nasopharyngeal carcinoma-Review of the molecular mechanisms of tumorigenesis. Head&Neck 2008;30:946-63.

จากภาพ จะเห็นได้ว่าการเกิด NPC tumorigenesis นั้นประกอบไปด้วยความผิดปกติ (Aberration) ของกระบวนการต่างๆ จำแนกได้ดังนี้

- (1) Upregulation of Cell Proliferation
- (2) Apoptosis dysregulation
- (3) Tumor suppressor Dysregulation
- (4) Cell cycle dysregulation

(5) Compromised Cell adhesion

(1) Upregulation of Cell Proliferation

(1.1) Upregulation of Wnt Pathway

Wnt pathway มีความสำคัญอย่างมากสำหรับการเกิดโรคมะเร็งหลังโพรงจมูก และพบว่า 93% ของผู้ป่วยมีการเพิ่มขึ้นของ Wnt protein expression และ 75% มีการลดลงของ Wnt inhibitory factor (WIF) ซึ่งเป็น endogenous Wnt antagonist^{8,9} โดยการกระตุ้นของ Wnt pathway จะทำให้มีการสะสมของ β -catenin ในนิวเคลียส (Intranuclear accumulation of β -catenin) ซึ่งจะไปกระตุ้น transcription factors ที่อยู่ในนิวเคลียส ทำให้เกิดกระบวนการ cell proliferation และ cell differentiation ตามมา นอกจากนี้ β -catenin ใน cytoplasm ซึ่งมีหน้าที่จับกับ E-cadherin เพื่อ maintain cellular adhesion จะน้อยลง ทำให้ cell adhesion เสียไป จึงมี metastatic potential เพิ่มขึ้น

(1.2) Increased β -catenin

ในภาวะปกติ β -catenin จะถูก phosphorylate ด้วย protein complex ชนิดหนึ่ง (Axin-APC-GSK-3 β complex) เพื่อเป็น marker สำหรับ ubiquitin-mediation degradation แต่หากมีการกระตุ้น Wnt pathway จะทำให้มี deactivation ของ protein complex เหล่านั้นไป จึงทำให้ β -catenin ไม่ถูกทำลายและมีปริมาณเพิ่มขึ้น ซึ่ง Intranuclear β -catenin นี้มีบทบาทสำคัญในการเกิด cell proliferation and differentiation ผ่านทาง downstream proliferation signals คือ C-myc และ cyclin D1 โดยมีการศึกษาพบว่า 92% ของ NPC tumor จะมีปริมาณของ Intranuclear β -catenin สูง^{9,10} นอกจากนี้ β -catenin ยังจับกับ Interleukin (IL)-8 promoter ทำให้มีปริมาณ IL-8 level เพิ่มขึ้น ซึ่งเป็น angiogenic factor ที่สำคัญ¹¹

ในแง่ของ cell development ในภาวะปกติจะมีกลไกการตรวจสอบและควบคุมการแบ่งตัวหลายขั้นตอน รวมถึง Ras-association domain family (RASSF) protein ซึ่งจะมีหน้าที่สำหรับ microtubule stabilization และ regulation of mitotic events แต่ Intranuclear β -catenin ที่เพิ่มขึ้น จะทำให้เกิด downregulation ของ RASSF นี้ นำไปสู่ความผิดปกติของ mitotic spindles และ microtubule organization ตามมาด้วยการก่อให้เกิดเซลล์มะเร็งหลังโพรงจมูกในที่สุด¹²

(1.3) NF- κ B Overexpression

NF- κ B Overexpression พบในผู้ป่วยโรคมะเร็งหลังโพรงจมูกเกือบทุกราย โดย NF- κ B มีหน้าที่สำคัญคือ การควบคุมการเจริญเติบโตของเซลล์ และการ modulation of inflammation ในแง่ของ cell growth การมี upregulation ของ NF- κ B จะทำให้เกิด activation ของ proliferation signals หลายตัว เช่น Bcl-2, COX-2 และ VEGF^{13,14} รวมทั้ง Telomerase ตามมาด้วย cell immortalization¹⁵ ซึ่งในโรคมะเร็งหลังโพรงจมูกนั้น NF- κ B จะถูกกระตุ้นโดย LMP1 ของ EBV

ในแง่ของการ modulation of inflammation โดย NF- κ B นั้น จะผ่านทาง chemokines และ cytokines ต่างๆ โดย LMP2A ของ EBV ทำให้มี Downregulation of NF- κ B ทำให้มีปริมาณ NF- κ B ลดลง ดังนั้น Inflammatory process ซึ่งเป็น immune response against NPC ก็ลดลงด้วย ทำให้เกิดการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็ง¹⁶ อย่างไรก็ตาม contradictory role ระหว่าง LMP1 และ LMP2A นี้ ยังไม่เป็นที่ชัดเจนนัก

(1.4) Overactivation of PI3 Kinases (PI3K)

PI3K มีความสำคัญในการพัฒนาของเซลล์ human keratinocytes ในภาวะปกติ แต่หาก PI3K overactivation จะกระตุ้น Akt pathway ซึ่งเป็น downstream target ทำให้เกิดการแบ่งตัวของเซลล์เพิ่มมากขึ้นและป้องกันการตายของเซลล์จากกระบวนการ apoptosis กลไกการเกิด overactivation of PI3K จะผ่านทาง LMP1 และ LMP2A ของ EBV รวมทั้ง epigenetic alteration ของ PTEN genome ซึ่งเป็น PI3K inhibitor ด้วย โดยพบว่า downregulation of PTEN พบได้ 50% ของโรคมะเร็งหลังโพรงจมูก¹⁷ นอกจากนี้ loss of PTEN มีความสัมพันธ์กับ metastatic disease ด้วย¹⁸

(1.5) Upregulation of MAP Kinases (MAPK)

MAPK มีหน้าที่สำคัญในการ phosphorylate transcriptional factors ซึ่ง MAPK ที่มีการศึกษาอย่างมากในโรคมะเร็งหลังโพรงจมูก ได้แก่ c-Jun N-terminal kinase (JNK) และ extracellular signal-related kinase (ERK) ในภาวะปกติ JNK มีหน้าที่กำหนดการรอดชีวิตหรือการตายของเซลล์ โดยหากมี prolonged JNK activation จะทำให้เกิด apoptosis ผ่านทาง tumor necrosis factor (TNF)- α แต่หากมี transient JNK activation จะเป็นการกระตุ้นให้เกิดการแบ่งตัวของเซลล์แทน สำหรับในโรคมะเร็งหลังโพรงจมูกพบว่าการ JNK upregulation และ activation ผ่านทาง LMP1 แต่เชื่อว่า proapoptotic effect ของ prolonged JNK activation นั้นไม่สามารถต้านทานกับ proliferation signals ที่มากมายได้ จึงนำไปสู่การเกิดมะเร็งในที่สุด อย่างไรก็ตาม เหล่านี้เป็นข้อสันนิษฐานจากการศึกษาในมะเร็งชนิดอื่นๆ ยังจำเป็นต้องรอดูผลจากการศึกษาในโรคมะเร็งหลังโพรงจมูกต่อไป

MAPK ที่สำคัญอีกชนิดหนึ่งคือ ERK ซึ่งมีบทบาทสำหรับ cell growth และ differentiation และถูก upregulation ผ่านทาง LMP1 ของ EBV แต่ไม่มีความสำคัญในการโรคมะเร็งหลังโพรงจมูกมากนัก เนื่องจากพบ upregulated ERK เพียง 50% เท่านั้น อย่างไรก็ตาม มีการศึกษาพบว่า ERK level สามารถบอกถึงการพยากรณ์โรคได้ โดยหากมี high ERK level จะมีการพยากรณ์โรคที่แยกว่า ทั้งในแง่ของระยะเวลารอดชีวิตที่สั้น และการกำเริบของโรคเร็ว¹⁹

(1.6) Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) overexpression

EGFR overexpression พบได้ในโรคมะเร็งหลายชนิด เช่น มะเร็งปอด มะเร็งเต้านม มะเร็งต่อมลูกหมาก และมะเร็งศีรษะและลำคออื่นๆ แต่พบในโรคมะเร็งหลังโพรงจมูกเพียง 50% จึงมีความสำคัญไม่มากนัก ซึ่ง EGFR นี้จะถูกกระตุ้นผ่านทาง LMP1 ของ EBV ทำให้เกิด endocytosis และ nuclear accumulation of EGFR ซึ่ง intranuclear EGFR จะทำหน้าที่เป็น transcription factor ทำให้เกิด cell proliferation ตามมา

(2) Apoptosis Dysregulation

(2.1) Bcl-2 overexpression

Bcl-2 เป็น oncoprotein ที่รู้จักกันดีใน follicular lymphoma ซึ่งมี t(14;18) translocation ทำให้เกิด Bcl-2 overexpression สำหรับในโรคมะเร็งหลังโพรงจมูกพบว่า overexpression ของ Bcl-2 นี้มีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อ EBV แต่ไม่ได้ผ่านทาง LMP1 ดังนั้น ทั้ง Bcl-2 และ LMP1 จึงส่งผลให้เกิด cell proliferation ร่วมกันแบบ synergistic effect

(2.2) Survivin overexpression

Survivin เป็น inhibitor ในกระบวนการเกิด apoptosis และเป็น promoter ของ cell proliferation ในโรคมะเร็งหลังโพรงจมูก LMP1 จะ induce survivin expression จากนั้น intranuclear survivin จะจับกับ cyclin-dependent kinase 4 (cdk4) และไปแทนที่ inhibitory proteins ทำให้เกิด initiation of transcription of S phase protein เกิด cell proliferation ตามมา โดยมีการศึกษาพบว่าการยับยั้ง survivin expression จะลด viability และเพิ่มความไวต่อรังสีของเซลล์มะเร็ง นอกจากนี้ survivin level ยังช่วยบอกการพยากรณ์โรคได้ด้วย โดยผู้ที่มี low survivin level จะมีโอกาสการแพร่กระจายของโรคน้อยกว่า และมีระยะเวลารอดชีวิตนานกว่า²⁰

(2.3) High telomerase activity

LMP1 จะกระตุ้น telomerase activity ผ่านทาง NF- κ B pathway และ C-myc โดย telomerase มีความสำคัญในแง่ของการ transformation จาก normal nasopharyngeal epithelia ไปเป็น malignancy และ continuous cell proliferation และพบว่า 85% ของ NPC มี telomerase overactivity

(3) Tumor suppressors Dysregulation

(3.1) High p53 level

p53 เป็น tumor suppressor ที่สำคัญซึ่งมีหน้าที่ induce cell cycle arrest ในกรณีที่มี DNA damage โดยใน tumor ส่วนมากจะมี p53 level ลดลง และมักเกิดจากการ mutation แต่ในทางตรงกันข้าม สำหรับ NPC นั้น tumor cell จะมี p53 level เพิ่มขึ้น และเป็น wild-type แต่ wild-type p53 นี้ไม่สามารถ induce apoptosis ได้ตามปกติ เนื่องจากใน NPC cell จะมี loss of p14 ซึ่งมีหน้าที่ stabilize p53 ทำให้ p53 degradation ไป และมี mutated p63 ซึ่งจะเข้าไปแย่ง p53 จับกับส่วนที่กระตุ้นให้เกิด apoptosis จึงทำให้ p53 ทำงานไม่ได้ อย่างไรก็ตาม บทบาทของ p53 ยังไม่แน่ชัดนักในโรคมะเร็งหลังโพรงจมูก

(3.2) Decreased p16 Activity

p16 เป็น cyclin-dependent kinase inhibitory protein (CKI) ในภาวะปกติมีหน้าที่ยับยั้ง cyclin D1 ซึ่งจะ suppress cdk4 ที่ควบคุม G1/S checkpoint ดังนั้นหากมี p16 น้อยลง จะทำให้ cyclin D1 overactivation ตามด้วย increased G1/S phase transition และเข้าสู่กระบวนการแบ่งเซลล์ต่อไป แต่พบ p16 ประมาณ 60% ของผู้ป่วยโรคมะเร็งหลังโพรงจมูก จึงยังไม่สามารถสรุปได้ชัดเจน แต่ก็มีประโยชน์ในแง่ของการพยากรณ์โรค โดยถ้ามี low p16 level มักมีการพยากรณ์โรคที่แย่กว่า เนื่องจากมีการตอบสนองต่อรังสีที่ลดลงและมีอัตราการกำเริบซ้ำของโรคเพิ่มขึ้น

(3.3) Decreased p27 Activity

p27 ก็เป็น CKI อีกชนิดหนึ่งซึ่งจับกับ S-phase kinase (cdk2) เพื่อ inhibit cell cycle progression ใน NPC LMP1 จะ upregulation Akt และ ERK pathway ซึ่งจะไป phosphorylate p27 ทำให้ p27 ทำงานไม่ได้ เกิด chromosome instability และ S-phase transcription ตามมา

(4) Cell cycle dysregulation

(4.1) High Cyclin D1

Cyclin D1 ทำหน้าที่ให้ cell cycle progression ผ่าน G1 phase ภาวะปกติจะถูกยับยั้งด้วย p16 และถูกกระตุ้นเมื่อจับกับ cdk4/cdk6 complex หรือในกรณีที่มี LMP1-induced intranuclear accumulation ของ EGFR ก็กระตุ้น Cyclin D1 transcription ได้โดยตรง ซึ่งการที่มี overexpression of Cyclin D1 นี้จะทำให้เซลล์ที่ มาความผิดปกติ (unrepaired structural or genomic damage) สามารถผ่าน G1/S checkpoint ไปได้ และเข้าสู่กระบวนการแบ่งเซลล์ต่อไป เป็นการเพิ่มโอกาสในการเกิดมะเร็ง

ในโรคมะเร็งศีรษะและลำคออื่นๆ พบว่า Cyclin D1 level ที่สูงขึ้นมีความสัมพันธ์กับการเกิดการทำเรื้อบเฉพาะที่ แต่ในโรคมะเร็งหลังโพรงจมูกพบว่าการที่มี Cyclin D1 level สูง จะเพิ่มการตอบสนองต่อการฉายรังสี และมีการกำเริบเฉพาะที่ น้อยกว่า ซึ่งเชื่อว่าเป็นเพราะเซลล์ในระยะ G1/S phase transition นี้มีความไวต่อรังสีมาก

(4.2) High Cyclin E

Cyclin E/cdk2 complex มีหน้าที่ regulate cell entry into S phase และ initiate DNA synthesis ซึ่งกระบวนการนี้จะถูกยับยั้งโดย p27 ใน NPC LMP1-induced intranuclear accumulation ของ EGFR จะกระตุ้น Cyclin E transcription โดยตรง จึงมี Cyclin E expression เพิ่มขึ้น ทำให้เกิด rapid progression ผ่าน S phase และเพิ่มโอกาสการเกิด chromosome instability ด้วย

(4.3) Increased C-myc expression

C-myc มีหน้าที่ควบคุม G1/S phase proteins หลายๆตัว โดยการแยก inhibitory p27 ออกจาก cdk2/Cyclin E complex ทำให้เกิด cell proliferation and progression แต่ในโรคมะเร็งหลังโพรงจมูกพบได้ ทั้งมีการเพิ่มและลดของ C-myc จึงยังไม่เป็นที่สรุปแน่ชัด

(4.4) Downregulation of Checkpoint with forkhead-associated and ring finger domain (CHFR)

CHFR มีหน้าที่ ควบคุม mitotic checkpoint โดยจะ delay chromosome condensation ในกรณีที่มีความผิดปกติของ spindle formation แต่การที่มี CHFR promoter hypermethylation จะทำให้มี CHFR ลดลง เกิด chromosome aberrations ได้ง่าย และพบได้ 61% ในโรคมะเร็งหลังโพรงจมูก

(5) Compromised Cell Adhesion

(5.1) Decreased E-cadherin

ดังที่ได้กล่าวมาแล้วข้างต้นว่า E-cadherin มีบทบาทสำคัญร่วมกับ cytoplasmic β -catenin ในการเกิด cell adhesion ดังนั้น downregulation ของ E-cadherin ใน NPC ซึ่งเกิดจาก promoter methylation อาจเป็นสาเหตุให้เกิด metastatic disease จึงมีการสันนิษฐานว่า low E-cadherin level มีความสัมพันธ์กับการเกิด metastasis ของโรคมะเร็งหลังโพรงจมูกหรือไม่ แต่จากข้อมูลในปัจจุบันยังไม่พบความสัมพันธ์ดังกล่าวที่แน่ชัด

(5.2) Upregulation of Matrix metalloproteinase (MMP)

MMP จัดเป็น type IV collagenase ชนิดหนึ่ง ทำหน้าที่เป็นเอนไซม์ในการ degrade basement membrane และ extracellular matrix ทำให้เกิด tumor invasion และยังกระตุ้น growth factors ทำให้เกิด cell growth, angiogenesis และป้องกันการเกิด apoptosis ของเซลล์มะเร็งได้ด้วย ในโรคมะเร็งหลังโพรงจมูก MMP ถูก upregulate ด้วย LMP1 ซึ่งมีการศึกษาพบว่าผู้ป่วยจะมี MMP1 expression สูงกว่าปกติถึง 124 เท่า

จากกระบวนการต่างๆเหล่านี้ จึงได้มีความพยายามที่จะพัฒนาแนวทางการรักษาให้เฉพาะเจาะจงมากยิ่งขึ้น ในระดับโมเลกุล เช่น gene therapy โดยอาจนำมาใช้เพื่อเสริมฤทธิ์ของรังสีรักษา

ปัจจัยด้านสิ่งแวดล้อม (Environmental factor)

แม้จะเป็นที่ทราบกันดีอยู่แล้วว่าเชื้อสายจีนเป็นปัจจัยเสี่ยงอย่างหนึ่งในการเกิดโรคมะเร็งหลังโพรงจมูก แต่มีการศึกษาพบว่าชาวจีนที่อาศัยอยู่ในประเทศที่มีอัตราการเกิดโรคมะเร็งหลังโพรงจมูกน้อย จะมีอัตราการเกิดโรคน้อยกว่าชาวจีนที่อาศัยอยู่ในประเทศจีน²¹ แสดงว่ามีปัจจัยทางด้านสิ่งแวดล้อมเข้ามาเกี่ยวข้อง โดยมีข้อมูลจากประเทศไทย²² และการศึกษา systematic review⁴ พบว่าปัจจัยที่เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคมะเร็งหลังโพรงจมูก ได้แก่ การรับประทานอาหารจำพวกปลาเค็ม ปลาจืด อาหารที่ผ่านกระบวนการถนอมอาหาร และอาหารหมักดอง รวมทั้งการสูบบุหรี่ และการดื่มแอลกอฮอล์ ในทางตรงกันข้าม พบว่าการรับประทานผักสด ผลไม้สด สามารถลดความเสี่ยงในการเกิดโรคมะเร็งหลังโพรงจมูกได้ ดังแสดงในตาราง

ตารางที่ 1 ปัจจัยเสี่ยงในการเกิดโรคมะเร็งหลังโพรงจมูก

Thai data ²²			Systematic Review ⁴	
Factors	Odd ratio	p-value	Factors	Risk estimate
Dietary factors				
Salted fish (ปลาเค็ม)	1.17	0.28	Salted fish	1.38-296
Unsalty fermented fish (ปลาจืด)	1.5	0.01		
Salty fermented fish (ปลาหมัก)	1.24	0.06		
Salted meat (เนื้อเค็ม)	1.54	0.004	Preserved protein-	1.78-10.8
Sausage (ไส้กรอก)	1.05	0.93	containing food	
Fermented pork (แหนม)	1.57	0.06		
Salted vegetables (หัวไชโป้ว)	1.42	0.72	Preserved vegetables	1.43-4.90
Fermented vegetables (ผักดอง)	1.99	<0.001	and fruits	
			Fresh vegetables and	0.31-0.87
			fruits	
Non-dietary factors				
Alcohol consumption	1.3	0.045	Alcohol consumption	0.8-2.59
Betel quid chewing (เคี้ยวหมาก)	1.99	0.059	Herb products use	0.52-58.4
Tobacco smoking	2.66	<0.001	Tobacco smoking	0.84-4.83

ปัจจัยด้านพันธุกรรม (Genetic factor)

ในปัจจุบันมีการศึกษาทางพันธุศาสตร์มากมายเกี่ยวกับโรคมะเร็งหลังโพรงจมูก จาก Review of epidemiological association studies รวบรวมจาก 83 การศึกษา และ 3 genome-wide association studies (GWAS) พบว่า gene ที่พ้องกันในทั้ง 3 GWAS ได้แก่ gene ในตำแหน่งของ major histocompatibility complex (MHC) บน chromosome 6p21 ซึ่งเป็นตำแหน่งของ human leukocyte antigen (HLA) gene นั้นเอง นอกจากนี้ยังมี gene ในตำแหน่งอื่นๆที่ตรวจพบแต่ไม่สอดคล้องกันทั้ง 3 studies ได้แก่ gene located on chromosome 3q26, 3p21, 9p21 และ 13q12 ส่วน gene อื่นๆนอกเหนือจาก HLA gene ที่มีความสำคัญคือ DNA repair gene *RAD51L1*, Cell cycle control genes *MDM2* and *TP53* และ Cell adhesion/migration gene *MMP2*²³

อาการ อาการแสดง และธรรมชาติของโรค

ผู้ป่วยส่วนใหญ่ประมาณ 60-70% มักมาด้วยก้อนที่คอโตโดยที่ไม่มีอาการเจ็บปวด รongลงมาได้แก่อาการทางจมูก เช่น คัดจมูก น้ำมูกไหล เลือดกำเดาออก ประมาณ 40-70% และอาการทางหู เช่น ปวดหู หูอื้อ มีน้ำไหลออกจากหู ประมาณ 40-60%^{24,25} อีกประมาณ 20% อาจมาด้วยอาการทางระบบประสาท เช่น การกดทับของเส้นประสาทสมอง โดยพบได้บ่อยที่สุดคือ เส้นประสาทสมองคู่ที่ 5 และ 6 ซึ่งจะทำให้ผู้ป่วยมีอาการหน้าชา ตามองเห็นภาพซ้อน กลอกตาได้ไม่สุด

ทางด้านกายวิภาค (Anatomy) การกระจายของโรคมะเร็งหลังโพรงจมูกเป็นได้ดังนี้

การลุกลามของมะเร็งปฐมภูมิ (Local spread)

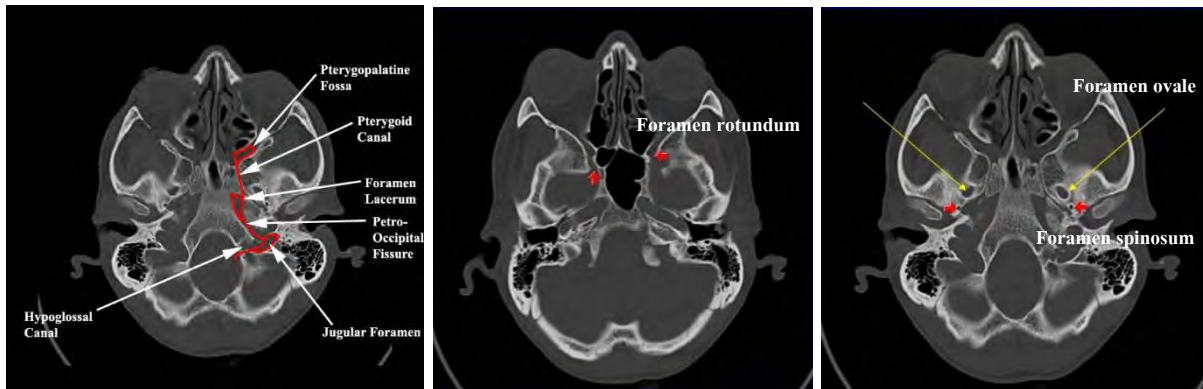
- ด้านหน้า (Anteriorly): tumor สามารถ extend เข้าไปใน nasal cavity ได้ ผ่านทาง posterior choana หรืออาจไปถึง posterior wall of maxillary sinus และ soft palate ได้
- ด้านหลัง (Posteriorly): ได้แก่ clivus และบางส่วนของ sphenoid bone และ occipital bone โดย tumor cell อาจมีการทำลายกระดูกเหล่านี้ได้
- ด้านข้าง (Laterally): ประกอบไปด้วย torus tubarius ซึ่งเป็นรูเปิดของ Eustachian tube และ pharyngeal recess หรือ fossa of Rosenmuller ที่อยู่ทางด้านหลังต่อ torus tubarius และเชื่อว่าเป็น origin

ในการเกิด NPC โดยโรคมักมีการกระจายออกทางด้านข้างไปสู่ parapharyngeal space และอาจถึง medial pterygoid plate

- ด้านบน (Superiorly): ด้านบนของ nasopharynx ได้แก่ cribriform plate และ sphenoid sinus หาก tumor extend ขึ้นมาทางด้านบน จะสามารถกระจายเข้าในสมองได้ โดยผ่านทาง cavernous sinus และ base of skull foramens ได้แก่ foramen rotundum, foramen ovale, foramen lacerum, jugular foramen และ hypoglossal canal เป็นต้น (ภาพที่ 4)

Foramen ต่างๆเหล่านี้ นอกจากจะเป็นเส้นทางที่ทำให้ tumor กระจายเข้าสู่สมองได้แล้ว ยังเป็นที่อยู่ของเส้นประสาทสมองมากมาย โดยเฉพาะเส้นประสาทสมองคู่ที่ 5 (trigeminal nerve) และ 6 (abducens nerve) มักพบถูกทำลายบ่อยที่สุด เนื่องจากพาดผ่านอยู่บน sphenoid bone พอดี

- ด้านล่าง (Inferiorly): ขอบล่างของ nasopharynx จะสิ้นสุดที่ superior surface ของ soft palate

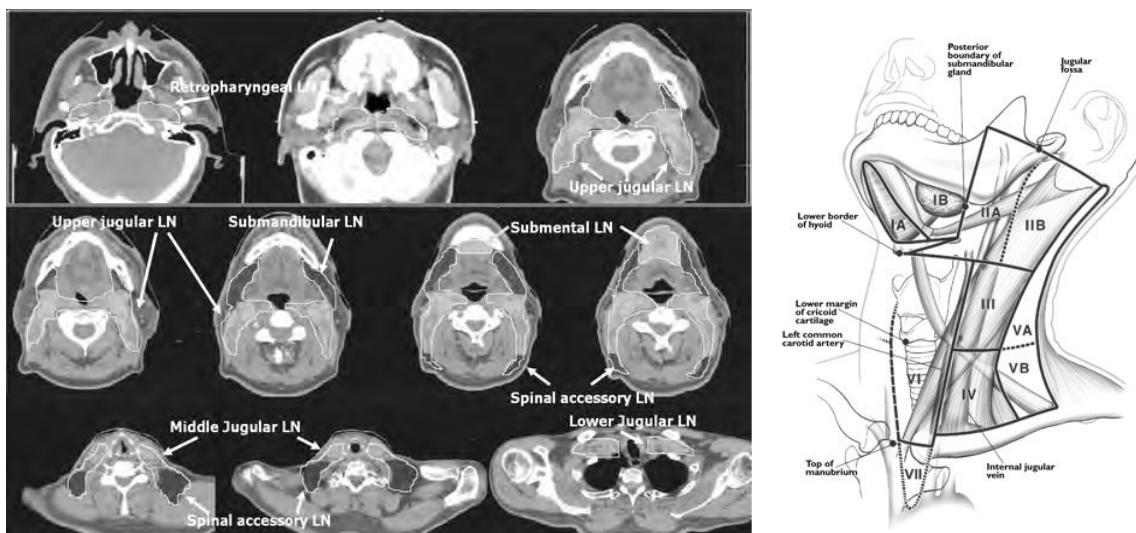


ภาพที่ 4 แสดงรูเปิดของฐานกะโหลกศีรษะ (Base of skull foramens)

ภาพจาก https://www2.med.wayne.edu/diagRadiology/Anatomy_Modules/axialpages/Overview.html

การลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลือง (Lymphatic spread)

การลุกลามของโรคมะเร็งหลังโพรงจมูกไปที่ต่อมน้ำเหลืองพบได้บ่อย โดยผู้ป่วย 65-80% มักมีก้อนที่คอโตตั้งแต่มาพบแพทย์ และครึ่งหนึ่งจะพบทั้งสองข้าง ซึ่งต่อมน้ำเหลืองที่คอที่มักมีการกระจายของโรคไปมากที่สุดได้แก่ Cervical lymph nodes Level II (Upper jugular nodes) และ Retropharyngeal lymph nodes ตามลำดับ



ภาพที่ 5 แสดงตำแหน่งของ Retropharyngeal lymph nodes และ Cervical lymph node groups

การกระจายไปยังอวัยวะอื่นๆ (Distant metastasis)

การกระจายของโรคมะเร็งหลังโพรงจมูกไปยังอวัยวะอื่นๆพบได้บ่อยกว่าในโรคมะเร็งอื่นๆในบริเวณศีรษะและลำคอ แต่ส่วนใหญ่มักพบภายหลังจากการรักษาเสร็จสิ้นแล้ว หรือหลังจากที่มีการกลับมาเป็นซ้ำของโรค โดยพบว่ามีความสัมพันธ์กับการกระจายของโรคไปยังต่อมน้ำเหลือง กล่าวคือ หากมีการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองที่คอ 1 ข้าง และมีขนาดไม่เกิน 3 ซม. จะมีโอกาสเกิดการ distant metastasis 10-20% แต่หากมีการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองทั้งสองข้างของลำคอ หรือต่อมน้ำเหลืองมีขนาดใหญ่กว่า 6 ซม. จะมีโอกาสเกิด distant metastasis เท่ากับ 30-40% หากมีการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองบริเวณเหนือไหปลาร้า จะมีโอกาสเกิด distant metastasis สูงถึง 70% โดยอวัยวะที่มักพบว่ามีกระจายไปมากที่สุด ได้แก่ กระดูก ตับ และปอด ตามลำดับ

พยาธิสภาพ

90% ของโรคมะเร็งหลังโพรงจมูกอยู่ในกลุ่ม carcinoma โดยแบ่งตาม WHO Classification ออกเป็น 3 categories²⁶ ได้แก่

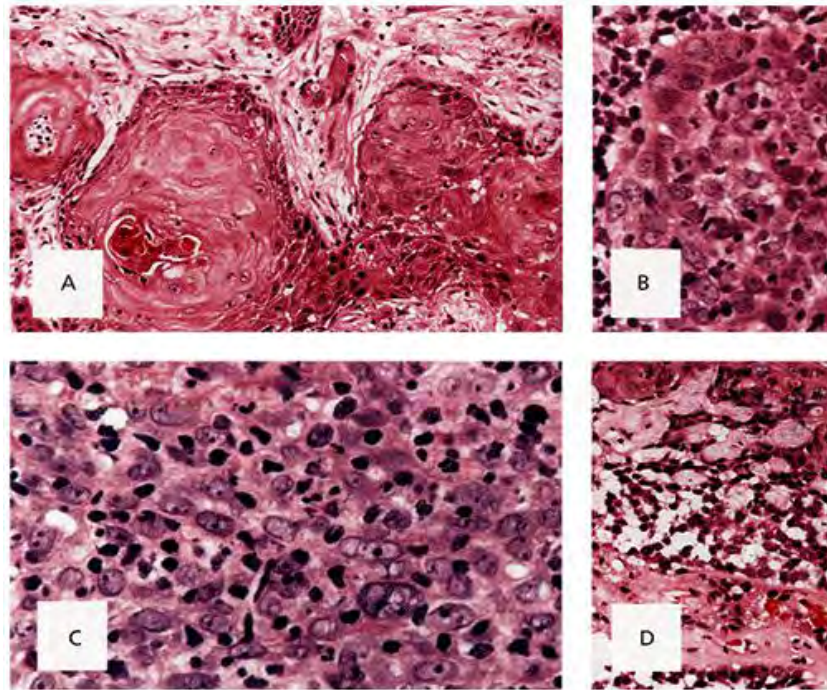
WHO type I: Keratinizing Squamous Cell Carcinoma

WHO type II: Non-Keratinizing Squamous Cell Carcinoma (NK-SCCA)

- WHO type IIA: NK-SCCA, differentiated
- WHO type IIB: NK-SCCA, undifferentiated

WHO type III: Basaloid Squamous Cell Carcinoma

WHO type II เป็นชนิดที่พบได้บ่อยที่สุด มักพบในชาวเอเชีย และสัมพันธ์กับการติดเชื้อ EBV โดย differentiated และ undifferentiated NK-SCCA พบได้ 30-40% และ 40-50% ตามลำดับ ในทางกลับกัน WHO type I พบเพียง 20% และพบได้บ่อยในชาวตะวันตก



ภาพที่ 6 Pathology of nasopharyngeal carcinoma

- A: Keratinizing Squamous Cell Carcinoma (WHO type I)
- B: Non-Keratinizing Squamous Cell Carcinoma, differentiated subtype (WHO type IIA)
- C: Non-Keratinizing Squamous Cell Carcinoma, undifferentiated subtype (WHO type IIB)
- D: Basaloid squamous cell carcinoma

อ้างอิงภาพจาก Chan J. Nasopharyngeal carcinoma. In: Pathology and genetics of head and neck tumor. World Health Organization Classification of Tumours. Lyon, France: IARC Press; 2005.

นอกจากนี้อาจพบพยาธิสภาพอื่น ๆ ซึ่งพบไม่บ่อยนัก เช่น papillary adenocarcinoma, plasmacytoma, minor salivary gland, melanoma, rhabdomyosarcoma และ chordoma เป็นต้น

การซักประวัติผู้ป่วยและการตรวจร่างกาย

ผู้ป่วยโรคมะเร็งหลังโพรงจมูกมักมาด้วยอาการแสดงสำคัญคือ ก้อนที่คอโตขึ้นเรื่อยๆ ไม่เจ็บ ไม่ปวด ซึ่งเป็นอาการแสดงที่พบได้บ่อยเช่นกันในโรคมะเร็งศีรษะและลำคออื่นๆ ดังนั้นการซักประวัติเพิ่มเติมจึงมีความสำคัญในการแยกโรค เช่น อาการคัดแน่นจมูก เลือดกำเดาไหล หูอื้อ อาจทำให้คิดถึงโรคมะเร็งหลังโพรงจมูกมากขึ้น และหากผู้ป่วยมีอาการหน้าชา เห็นภาพซ้อน ตามัว กลอกตาได้ไม่สุด แสดงว่าอาจมีการทำลายของเส้นประสาทสมองจากตัวโรคแล้ว

นอกจากนี้ยังต้องซักประวัติส่วนตัว และประวัติครอบครัวผู้ป่วยด้วย เช่น การสูบบุหรี่ ดื่มเหล้า อาชีพ โรคประจำตัวผู้ป่วย รวมถึงโรคต่าง ๆ ที่เคยรักษามาในอดีต เช่น โรคปอด โรคมะเร็งบริเวณศีรษะและลำคออื่นๆ โรคมะเร็งปอด โรคมะเร็งหลอดอาหาร เป็นต้น เนื่องจากโรคมะเร็งบริเวณเยื่อเมือกของทางเดินอาหารและทางเดินหายใจส่วนบน (upper aerodigestive tract) จะต่อเนื่องกันและจะ expose ต่อสารก่อมะเร็งเดียวกัน ดังนั้นอาจเกิดมะเร็งได้ในตำแหน่งเหล่านี้พร้อมๆ กัน หรือเกิดตามหลังกัน ซึ่งปรากฏการณ์นี้เรียกว่า Field cancerization²⁷ ดังนั้น จะพบการเกิดมะเร็งครั้งที่ 2 (second primary) ได้บ่อยในผู้ป่วยมะเร็งบริเวณศีรษะและลำคอ ปอด หรือหลอดอาหาร

การตรวจร่างกายบริเวณหลังโพรงจมูกนั้น ควรตรวจผู้ป่วยในท่านั่ง ใช้ head light และใช้ไฟส่องให้มีความสว่างพอ ใช้ indirect mirror และ flexible fiberoptic nasopharyngoscope ส่องดูความผิดปกติบริเวณหลังโพรงจมูก เมื่อตรวจพบพยาธิสภาพแล้ว จะต้องบันทึกขนาด ลักษณะ ตำแหน่ง consistency และทำการตัดชิ้นเนื้อของพยาธิสภาพนั้นด้วย นอกจากนี้ควรตรวจการทำงานของระบบประสาทและเส้นประสาทสมองแต่ละคู่ รวมทั้งคลำต่อมน้ำเหลืองที่บริเวณคอและบริเวณเหนือไหปลาร้าด้วย จากนั้นควรตรวจร่างกายทั่วไป เพื่อดู performance status และดูว่ามีการกระจายของมะเร็งไปยังส่วนอื่นของร่างกายหรือไม่

การตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการ

1. Routine laboratory: Complete blood count, Renal function, Liver function
2. Special laboratory: Thyroid function test
3. Tumor biomarker: EBV DNA level โดยจาก systematic review พบว่ามี sensitivity และ specificity for diagnosis สูงถึง 73% และ 89% ตามลำดับ²⁸

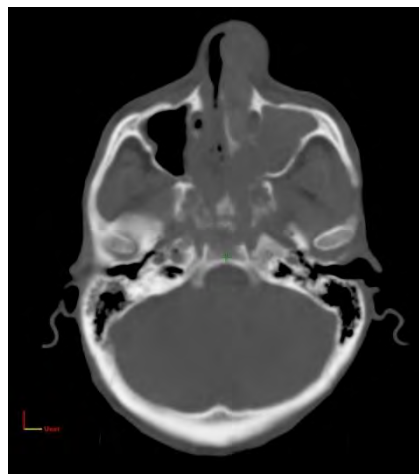
การตรวจทางเอ็กซเรย์

1. CT scan หรือ MRI of nasopharynx and neck
2. Chest x-ray (CXR) เพื่อประเมินว่ามี lung metastasis หรือไม่ และหากพบความผิดปกติจาก CXR ควรพิจารณาส่งการตรวจที่ละเอียดเพิ่มเติม ได้แก่ CT chest
3. Ultrasonography (US) of upper abdomen เพื่อประเมินว่ามี liver metastasis หรือไม่ โดยอาจพิจารณาทำเฉพาะในผู้ป่วยที่อยู่ในระยะ Locally advanced disease เท่านั้น เช่น stage III-IV หรือผู้ป่วยที่มีผลเลือด LFT ผิดปกติ
4. Bone scan เพื่อประเมินว่ามี bone metastasis หรือไม่ โดยพิจารณาทำในผู้ป่วยลักษณะเดียวกับ US upper abdomen
5. PET/CT scan (optional) เพื่อประเมิน metastasis โดยสามารถใช้ทดแทน CXR, US upper abdomen และ Bone scan ได้

ภาพถ่ายทางรังสีวินิจฉัยของโรคมะเร็งหลังพรงจมูก

Computed Tomography (CT)

CT scan of nasopharynx เป็นที่นิยมแพร่หลาย เพราะทำให้ได้ข้อมูลที่ละเอียดพอสมควร และสามารถทำได้ทั่วไป แต่ความละเอียดนั้นดีไม่เท่ากับ MRI อย่างไรก็ตาม CT มีประโยชน์มากในแง่ของการดู base of skull erosion ดังภาพที่ 7 นอกจากนั้นยังใช้สำหรับ radiotherapy treatment planning ด้วย

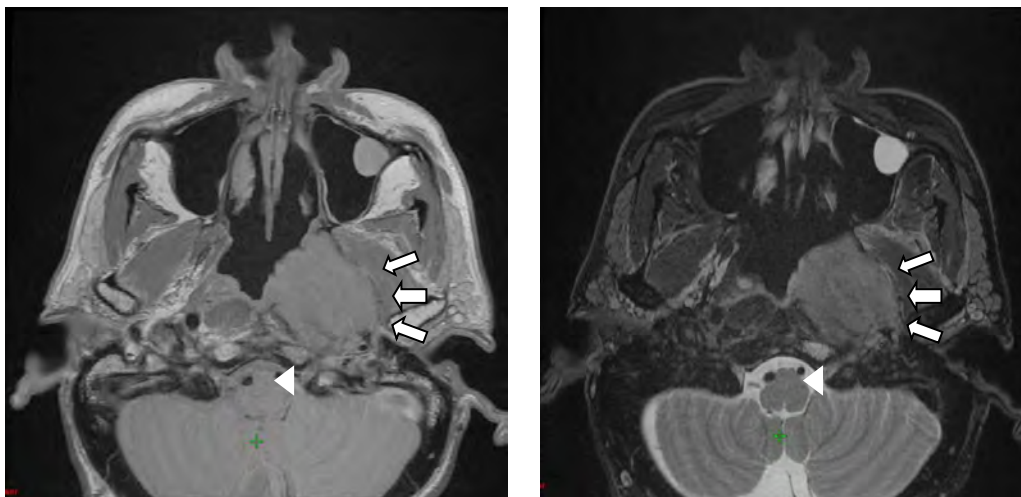


ภาพที่ 7 โรคมะเร็งหลังโพรงจมูกที่มีการลุกลามไปยังฐานกะโหลกศีรษะ (T3) จากภาพ CT scan แสดงการทำลายของกระดูก (bony destruction) บริเวณ sphenoid bone และ bilateral pterygoid plates

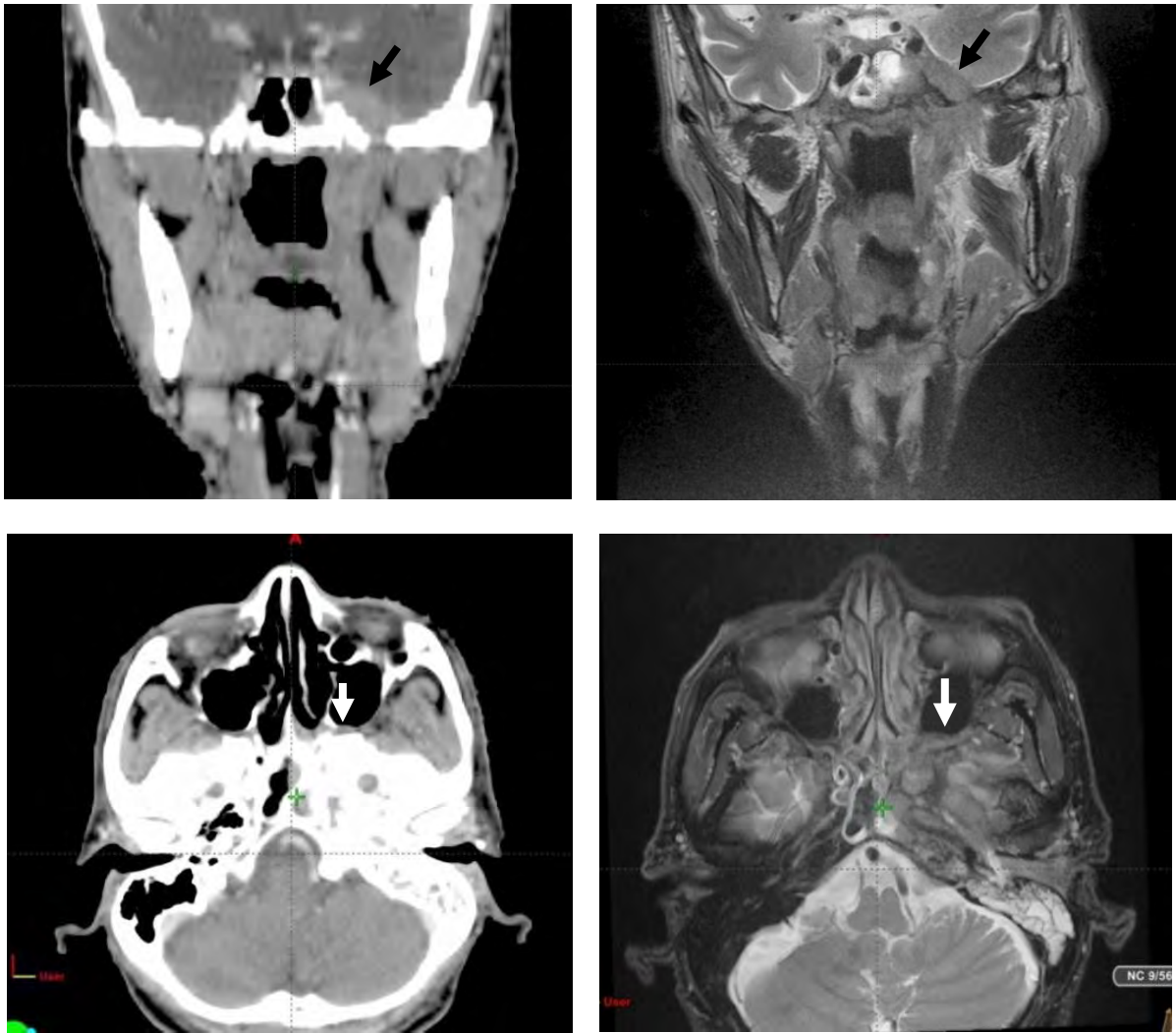
Magnetic Resonance Imaging (MRI)

MRI นั้นมีความละเอียดสูงมาก สามารถแยกความผิดปกติของรอยโรคกับเนื้อเยื่อปกติโดยรอบได้อย่างชัดเจน (soft tissue contrast) (ภาพที่ 8 และ 9) มีการศึกษาพบว่าในการวินิจฉัยโรคมะเร็งหลังโพรงจมูกด้วย MRI มีค่า sensitivity, specificity และ accuracy สูงมาก เท่ากับ 100%, 93% และ 95% ตามลำดับ²⁹ โดย protocol สำหรับ NPC จะใช้ slice thickness 3-5 mm โดยประกอบด้วยหลาย sequence และหลายแนวแกน³⁰ ได้แก่

- Unenhanced T1-weighted image (T1-WI) ใน axial และ sagittal plane เพื่อดูความผิดปกติของ fat plane รอบๆ และ base of skull involvement
- T2-WI fast spin-echo sequence ใน axial plane เพื่อดูลักษณะของ early parapharyngeal tumor spread, paranasal sinus invasion, middle ear effusion และ cervical lymph nodes
- Contrast-enhanced T1-WI ใน axial และ coronal plane (with and without fat suppression) เพื่อดู tumor extent, perineural spread และ intracranial extension



ภาพที่ 8 โรคมะเร็งหลังโพรงจมูกที่มีการลุกลามไปยังฐานกะโหลกศีรษะ (T3) จากภาพ MRI แสดงการลุกลามไปยัง left parapharyngeal space (ลูกศรสีขาว) และกระดูกฐานกะโหลก left side of the clivus (หัวลูกศร)



(A)

(B)

ภาพที่ 9 ภาพ CT (A) และ MRI (B) แสดงการลุกลามไปยัง left cavernous sinus (ลูกศรสีดำ) และ left pterygopalatine fossa (ลูกศรสีขาว)

โรคมะเร็งหลังโพรงจมูกสามารถกระจายไปตามเยื่อบุได้ชั้น mucosa ซึ่งเรียกว่า submucosal spreading โดยเห็นเป็น intermediate signal intensity (SI) ใน T2-WI, low SI ใน T1-WI และ enhance ในภาพ contrast-enhanced MRI แต่น้อยกว่า normal mucosa โดยบริเวณที่พบรอยโรคบ่อยที่สุดได้แก่ในตำแหน่ง posterolateral pharyngeal wall ซึ่งเป็นตำแหน่งของ Rosenmuller fossa โดยพบได้ 82% ที่เหลืออาจพบได้ในตำแหน่ง midline หรืออาจไม่พบเลยจากการตรวจร่างกายด้วย endoscopy

นอกจากช่วยในการวินิจฉัยโรคที่แม่นยำแล้ว MRI ยังมีประโยชน์ในแง่ของการรักษาด้วย โดยในปัจจุบัน เทคโนโลยีด้านการฉายรังสีได้มีการพัฒนาโดยนำ MRI มาช่วยวางแผนการฉายรังสี หรือที่เรียกว่า MRI simulator โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อให้สามารถกำหนดขอบเขตของพยาธิสภาพได้ดีขึ้น มีความแม่นยำในการฉายรังสีมากขึ้นด้วย

Positron Emission Tomography/ Computed Tomography (PET/CT)

แม้ว่าความละเอียดของภาพจาก PET/CT จะน้อยกว่า MRI แต่เนื่องจาก PET/CT เป็น functional imaging จึงมีบทบาทอย่างมาก ทั้งในด้านการประเมินว่ามีการแพร่กระจายของโรคไปยังอวัยวะอื่นๆหรือไม่ การตรวจติดตาม และการแยกภาวะการกลับมาเป็นซ้ำของโรคกับภาวะหลังการฉายรังสี³¹

ระยะของโรค

ระยะของโรคมะเร็งหลังโพรงจมูก อ้างอิงจาก 8th edition of the American Joint Committee on Cancer's TNM staging system³² โดยแยกตาม primary tumor (T stage), draining lymph nodes (N stage) และ metastasis (M stage) (ภาพประกอบที่ 9-15) ดังนี้

ตารางที่ 2 TNM classification ของโรคมะเร็งหลังโพรงจมูก (8th AJCC, ed. 2017)

Category	Description
T	Primary tumor
T0	No tumor identified, but EBV-positive cervical node(s) involvement
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tumor confined to nasopharynx, or extension to oropharynx and/or nasal cavity without parapharyngeal involvement
T2	Tumor with extension to parapharyngeal space, and/or adjacent soft tissue involvement (medial pterygoid, lateral pterygoid, prevertebral muscles)
T3	Tumor with infiltration of bony structures at skull base, cervical vertebra, pterygoid structures, and/or paranasal sinuses
T4	Tumor with intracranial extension, involvement of cranial nerves, hypopharynx, orbit, parotid gland, and/or extensive soft tissue infiltration beyond the lateral surface of lateral pterygoid muscles
N	Regional lymph nodes
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Unilateral cervical lymph node(s) metastasis, and/or unilateral or bilateral retropharyngeal lymph nodes, 6 cm or smaller in greatest dimension, above the caudal border of cricoid cartilage
N2	Bilateral cervical lymph node(s) metastasis, 6 cm or smaller in greatest dimension, above the caudal border of cricoid cartilage
N3	Unilateral or bilateral cervical lymph node(s) metastasis, larger than 6 cm in greatest dimension, and/or extension below the caudal border of cricoid cartilage
M	Distant metastasis
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis

ตารางที่ 2 TNM classification ของโรคมะเร็งหลังโพรงจมูก (8th AJCC, ed. 2017) (ต่อ)

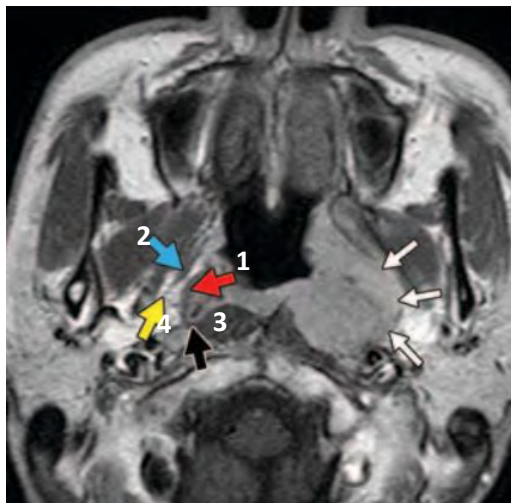
Stage grouping	N0	N1	N2	N3
T1	I	II	III	IV B
T2	II	II	III	IV B
T3	III	III	III	IV B
T4	IV A	IV A	IV A	IV B
M1	IV C			

T stage (ภาพที่ 10-13)



ภาพที่ 10 โรคมะเร็งหลังโพรงจมูก ระยะ T1

ภาพ MRI axial contrast-enhanced T1-WI แสดงรอยโรคบริเวณหลังโพรงจมูกโดยไม่มีการลุกลามไปยัง parapharyngeal space (ลูกศร)



ภาพที่ 11 โรคมะเร็งหลังโพรงจมูก ระยะ T2

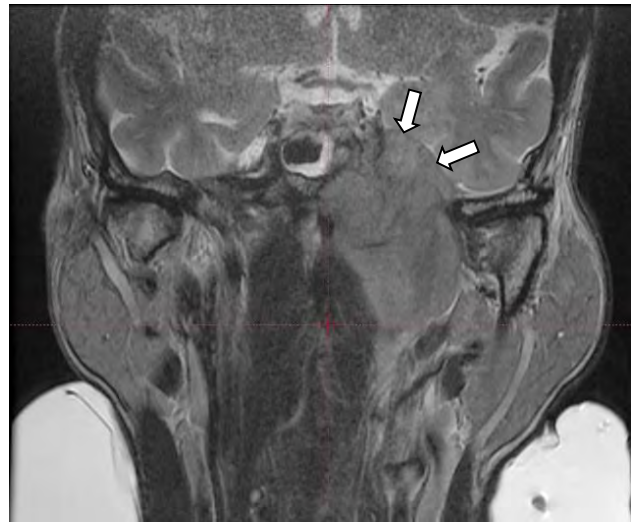
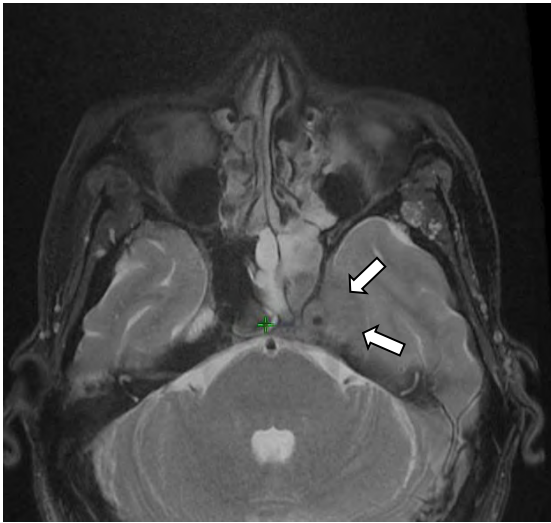
ภาพ MRI axial contrast-enhanced T1-WI แสดงรอยโรคบริเวณหลังโพรงจมูกที่มีการลุกลามไปยัง left parapharyngeal fat space (ลูกศรสีขาว)

ภาพทางด้านขวาแสดง normal levator palatini muscle (ลูกศร 1), tensor palatini muscle (ลูกศร 2), pharyngobasilar fascia (ลูกศร 3) และ fat space (ลูกศร 4)



ภาพที่ 12 โรคมะเร็งหลังโพรงจมูก ระยะ T3

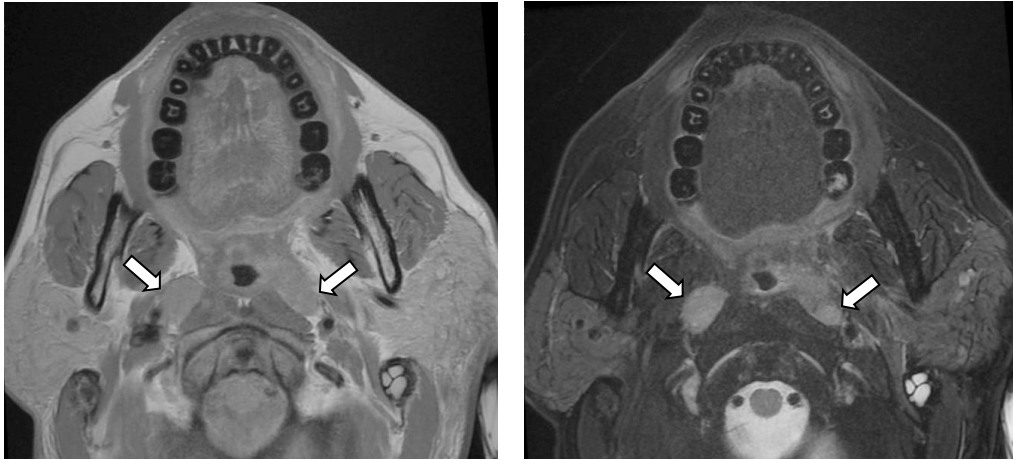
ภาพ CT axial bone window แสดงรอยโรคบริเวณหลังโพรงจมูก และในโพรงจมูกที่มีการลุกลามทำลายกระดูกบริเวณฐานกะโหลกศีรษะ และ right pterygoid base (ลูกศรสีขาว)



ภาพที่ 13 โรคมะเร็งหลังโพรงจมูก ระยะ T4

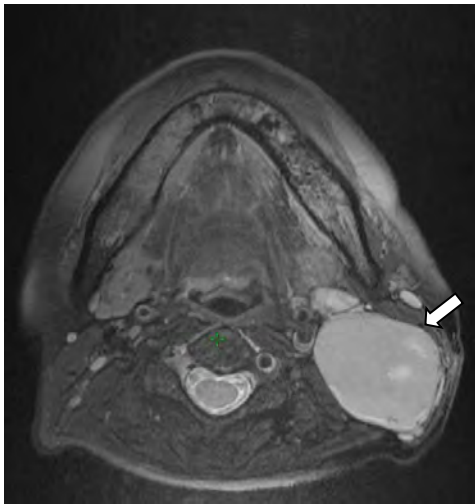
ภาพ MRI axial and coronal T2-WI แสดงรอยโรคบริเวณหลังโพรงจมูกที่มีการลุกลามผ่านฐานกะโหลกศีรษะไปยัง left cavernous sinus (ลูกศรสีขาว)

T stage (ภาพที่ 14-16)



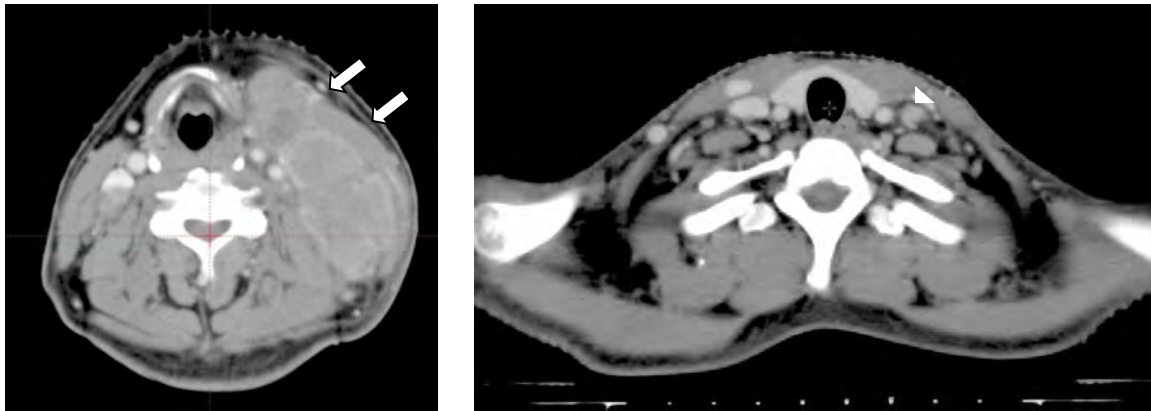
ภาพที่ 14 โรคมะเร็งหลังโพรงจมูก ระยะ N1

ภาพ MRI axial T1-WI and T2-WI แสดงการลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลือง retropharyngeal lymph nodes ทั้งสองข้าง (ลูกศร)



ภาพที่ 15 โรคมะเร็งหลังโพรงจมูก ระยะ N2

ภาพ MRI axial T2-WI แสดงการลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลือง level IIB ด้านขวา (ลูกศร)



(A)

(B)

ภาพที่ 16 โรคมะเร็งหลังโพรงจมูก ระยะ N3

ภาพ contrast-enhanced CT scan แสดงถึงรอยโรคที่ต่อมน้ำเหลือง level IIB ด้านซ้าย ขนาด 8x4 cm (A) และ level IV (supraclavicular lymph node) ขนาด 1.2 cm (B).

การพยากรณ์โรค

ปัจจัยที่มีผลต่อการพยากรณ์โรค ได้แก่

(1) ระยะของโรค (TNM staging system) เป็น prognostic factor ที่สำคัญที่สุด โดย primary tumor (T) มีความสัมพันธ์กับการควบคุมโรคเฉพาะที่ (local control) และการมี parapharyngeal extension เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการควบคุมโรคเฉพาะที่และการกระจายไปยังอวัยวะอื่น นอกจากนี้ยังมีการศึกษาพบว่าความเสี่ยงในการกำเริบซ้ำเฉพาะที่ เพิ่มขึ้น 1% ต่อ ทุกๆ 1 cc ของ primary tumor volume ที่เพิ่มขึ้น³³ ส่วน regional lymph node status (N) นั้น สัมพันธ์กับทั้งการควบคุมโรค การแพร่กระจายของโรค และอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย

ตารางที่ 3 Local control และ 5 year-overall survival แยกตาม T และ N stage

	Local control	5-year Overall survival
T1	67-97%	60-76%
T2	54-94%	48-68%
T3	34-78%	27-55%
T4	40-71%	0-29 %
N0	82-100 %	42-78 %
N1	86-92 %	27-70%
N2-3	78-89 %	32-52%

(2) พยาธิสภาพ (Histological type) โดย WHO type I (Keratinizing squamous cell carcinoma) มักมีการพยากรณ์โรคที่แย่กว่า³⁴

(3) Circulating EBV DNA ซึ่งมีหลายการศึกษาจากประเทศจีนพบว่าเมื่อผลต่อ treatment outcome จากการศึกษาของ Chan et al. พบว่าผู้ป่วยที่ยังคงมีระดับ plasma EBV DNA level ที่สูงอยู่ หลังจากได้รับการรักษาไป 6-8 สัปดาห์ จะมีอัตราการกลับเป็นซ้ำของโรคสูงกว่าถึง 11.9 เท่า^{35, 36} นอกจากนี้ การศึกษาของประเทศไทย โดย Lertbutsayanukul และคณะ แสดงให้เห็นถึงความสำคัญของการตรวจติดตาม plasma EBV DNA level ในผู้ป่วยโรคมะเร็งหลังโพรงจมูก ตั้งแต่เริ่มการรักษา ระหว่าง และภายหลังเสร็จสิ้นการรักษา โดยพบว่าผู้ป่วยที่มีระดับ plasma EBV DNA level ก่อนเริ่มการรักษา (pre-EBV) สูง และยังคงมีการตรวจพบในช่วงระหว่าง (mid-EBV) และหลังการฉายรังสี (post-EBV) จะมีการพยากรณ์โรคไม่ดี ทั้งในแง่อัตราการรอดชีวิต การปลอดโรค และการแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่นๆ³⁷⁻³⁹ โดยได้เสนอแนะระดับของ plasma EBV DNA ที่เป็นประโยชน์ต่อการทำนายโรคไว้คือ pre-EBV values ≥ 2300 copies/ml จะบ่งบอกถึงการพยากรณ์โรคที่แย่กว่าเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่มีระยะของโรคเท่ากัน³⁸ นอกจากนี้ ยังเสนอแนวคิดในการนำ mid-EBV มาใช้ประโยชน์ในการปรับเปลี่ยนการรักษา (adaptive treatment) ด้วย³⁹ แต่ยังคงอยู่ในต้องรอผลการศึกษาที่แน่ชัดต่อไป

การตรวจคัดกรอง

ในประเทศจีน ซึ่งเป็น endemic area ของโรคมะเร็งหลังโพรงจมูก ได้มีความพยายามที่จะตรวจคัดกรองผู้ที่อยู่ในกลุ่มเสี่ยง โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อตรวจพบโรคตั้งแต่ระยะแรก ซึ่งผลการรักษาดีมาก จากการศึกษาจากประเทศจีนในประชากรจำนวน 1,136 รายที่ตรวจพบ immunoglobulin (Ig) A ต่อ viral capsid antigen โดยตรวจติดตามคนกลุ่มนี้อย่างสม่ำเสมอเป็นเวลา 4 ปี พบโรคมะเร็งหลังโพรงจมูก 35 ราย ซึ่งส่วนใหญ่เป็นระยะที่ 1 หรือ 2 เมื่อคิดเป็นอัตราที่พบโรคนี้นับต่อปีพบว่าสูงกว่าประชากรทั่วไปถึง 31.7 เท่า⁴⁰ อย่างไรก็ตาม ยังจำเป็นต้องมีการศึกษาเกี่ยวกับการตรวจคัดกรองโรคมะเร็งหลังโพรงจมูกในประชากรกลุ่มใหญ่ (population-based screening) เพื่อเปรียบเทียบประโยชน์ที่จะได้รับจากการตรวจและความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้น เช่น ความเสี่ยงจากการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการส่องกล้องและการตัดชิ้นเนื้อ รวมทั้งในแง่ของความสัมพันธ์ด้วย (cost-effectiveness)

การรักษาโรคมะเร็งหลังโพรงจมูก

เนื่องจากบริเวณหลังโพรงจมูกเป็นตำแหน่งที่ยากต่อการผ่าตัด ดังนั้นการรักษาหลักของโรคมะเร็งหลังโพรงจมูก จึงได้แก่การฉายรังสี โดยจะพิจารณาให้ยาเคมีบำบัดร่วมด้วยในกรณีที่โรคมะเร็งลุกลามไปยัง parapharyngeal space หรือ regional lymph nodes ซึ่งหมายถึงตั้งแต่ระยะที่ 2 ขึ้นไป

สำหรับการฉายรังสีเพียงอย่างเดียวในโรคมะเร็งหลังโพรงจมูกระยะที่ 1 (T1N0M0) นั้น พบว่าผลการรักษาเป็นที่น่าพอใจ กล่าวคือ มีอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ (5-year local control rate, 5Y-LC) มากกว่า 90% มีอัตราการปลอดโรคที่ 5 ปี (5-year progression free survival, 5Y-PFS) อยู่ที่ 75-95% และมีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี (5-year overall survival, 5Y-OS) สูงถึง 90%⁴¹ อย่างไรก็ตาม มีผู้ป่วยส่วนน้อยเท่านั้นที่ตรวจพบโรคได้ตั้งแต่ในระยะแรก เนื่องจากอาการแสดงยังไม่มาก ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักมาพบแพทย์เมื่อมีอาการมากแล้ว ดังนั้น การรักษาที่ได้รับคือ การฉายรังสีร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัด โดยมีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี (5Y-OS) ประมาณ 53-80% และ 28-61% ใน stage III และ IV ตามลำดับ⁴¹⁻⁴⁴

รังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัด

Hancharek ศึกษาถึงประโยชน์ของการให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสี ในปี ค.ศ. 2002 โดยรวบรวมข้อมูลจาก 6 randomized controlled trials (RCTs) จำนวนผู้ป่วย 1,528 ราย พบว่า การให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสี โดยมีทั้ง neoadjuvant, concurrent หรือ adjuvant chemotherapy สามารถเพิ่มอัตราการปลอดโรคและอัตราการรอดชีวิตที่ 4 ปี ได้เป็นสัดส่วน 34% และ 21% ตามลำดับ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับการฉายรังสีเพียงอย่างเดียว⁴⁵

Meta-analysis ของ Langendijk et al. ในปี ค.ศ. 2004 รวบรวมข้อมูลจาก 10 RCTs ผู้ป่วยจำนวน 2,450 ราย พบว่าการให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสี เพิ่มอัตราการรอดชีวิตเป็นสัดส่วน 20% หรือ เพิ่มขึ้น (Absolute survival benefit) เท่ากับ 4% เมื่อเทียบกับการฉายรังสีอย่างเดียว⁴⁶

ต่อมา ในปี ค.ศ. 2006 meta-analysis ของ Baujet et al. ได้รวบรวม RCTs เกี่ยวกับการฉายรังสีและการให้ยาเคมีบำบัดรวม 8 การศึกษา จำนวนผู้ป่วย 1,753 ราย พบว่าการให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสีเพิ่มอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี เท่ากับ 6% (จาก 56% เป็น 62%) และเพิ่มอัตราการปลอดโรคที่ 5 เท่ากับ 10% (จาก 42% เป็น 52%) โดยได้ประโยชน์สูงสุดจากการให้แบบ concurrent chemoradiotherapy (CCRT)⁴⁷

จาก meta-analysis ล่าสุด ของ MAC-NPC collaborative group ได้รวบรวมข้อมูลจาก 19 การศึกษา จำนวนผู้ป่วย 4,806 ราย ระยะเวลาการติดตาม 7.7 ปี พบว่าการให้ยาเคมีบำบัดรวมกับการฉายรังสีเพิ่มอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี เท่ากับ 6.3% (hazard ratio (HR)=0.79, 95% confidence interval (CI) 0.73-0.86) ส่วนลำดับของการให้ยาเคมีบำบัดพบว่า การให้ concurrent+adjuvant chemotherapy ได้ประโยชน์มากที่สุด (HR=0.65, 0.56-0.76) ตามด้วยการให้ CCRT เพียงอย่างเดียว (HR=0.80, 0.70-0.93) แต่การให้ adjuvant chemotherapy (HR=0.87, 0.68-1.12) หรือ induction chemotherapy (HR=0.96, 0.80-1.16) เพียงอย่างเดียวไม่พบว่าเพิ่มอัตราการรอดชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁴⁸

ตารางที่ 4 สรุปผลการศึกษายาเคมีบำบัดและการฉายรังสีคู่กับยาเคมีบำบัดในรูปแบบต่างๆ

ตารางที่ 4 ประโยชน์ของการให้ Combined chemoradiation ในรูปแบบต่างๆ

Trials	N	Arm RT alone	Arm CT/RT	DFS (y)		OS (y)	
		PTV LR/ PTV HR		RT	CT/RT	RT	CT/RT
Concurrent Chemoradiation <i>with</i> Adjuvant Chemotherapy							
INT 0099 ^{49,50}	147	50/ 70 Gy	<u>Con</u> Cis 100 mg/m ² q 3wk x3 cycles <u>Adj</u> Cis 80 mg/m ² +5FU 4000 mg/m ² q 4 wk x3 cycles	29%(5y)*	58%(5y)*	37%(5y)*	67%(5y)*
SQNP01 ⁵¹	221	60-70 Gy Boost LN 10 Gy	<u>Con</u> Cis 100 mg/m ² q 3wk x3 cycles <u>Adj</u> Cis 80 mg/m ² +5FU 4000 mg/m ² q 4 wk x3 cycles	45%(5y)*	55%(5y)*	46%(5y)*	65%(5y)*
NPC-9901 ⁵²	348	50/ ≥66 Gy ± Boost PPS	<u>Con</u> Cis 100 mg/m ² q 3wk x3 cycles <u>Adj</u> Cis 80 mg/m ² +5FU 4000 mg/m ² q 4 wk x3 cycles	62%(3y)*	72%(3y)*	78%(3y)	78%(3y)
NPC-9902 ⁵³	189	<u>CE</u> 50/ ≥66 Gy ± Boost PPS <u>AE</u> same but 6 d/wk	<u>Con</u> Cis 100 mg/m ² q 3wk x3 cycles <u>Adj</u> Cis 80 mg/m ² +5FU 4000 mg/m ² q 4 wk x3 cycles	<u>CE</u> 68%(3y) <u>AE</u> 63%(3y)	<u>CE</u> 73%(3y) <u>AE</u> 88%(3y)	<u>CE</u> 83%(3y) <u>AE</u> 73%(3y)	<u>CE</u> 87%(3y) <u>AE</u> 88%(3y)
QMH-95 ⁵⁴	219	40/ 62.5-68 Gy ± Boost PPS	<u>Con</u> UFT 600 mg/d <u>Adj</u> Cis 100 mg/m ² +5FU 3000 mg/m ² <i>alternating with</i> VBM q 3 wk x6 cycles overall	58%(3y)	69%(3y)	77%(3y)	87%(3y)
Concurrent Chemoradiation <i>alone</i>							
PWH/QEH-94 ⁵⁵	350	58/ 66 Gy ± Boost PPS	<u>Con</u> Cis 40 mg/m ² weekly	52%(5y)	60%(5y)	59%(5y)*	70%(5y)*
Taiwan-93 ⁵⁶	284	50-60/ 70-74 Gy	<u>Con</u> Cis 20 mg/m ² /d +5FU 400 mg/m ² /d x4d x2 cycles	53%(5y)*	72%(5y)*	54%(5y)*	72%(5y)*
Guangzhou-01 ⁵⁷	115	50-60/ 70-74 Gy	<u>Con</u> Oxaliplatin 70 mg/m ² weekly x 6 cycles	83%(2y)*	96%(2y)*	77%(2y)*	100%(2y)*

Trials	N	Arm RT alone	Arm CT/RT	DFS (y)		OS (y)		
		PTV LR/ PTV HR		RT	CT/RT	RT	CT/RT	
Induction chemotherapy <i>with</i> Adjuvant chemotherapy								
PWH-88 ⁵⁸	77	58/ 66 Gy ± Boost PPS	<u>Ind</u> Cis 100 mg/m ² +5FU 3000 mg/m ² x 2 cycles <u>Adj</u> Cis 100 mg/m ² +5FU 3000 mg/m ² x 4 cycles	68%(2y)	72%(2y)	80%(2y)	80%(2y)	
Induction chemotherapy <i>with</i> Concurrent Chemoradiation								
Phase II RCT ⁵⁹	65	66 Gy	<u>Ind</u> Cis 75 mg/m ² +Doce 75 mg/m ² q 3 wk x 2 cycles <u>Con</u> Cis 40 mg/m ² weekly	<u>No ind</u> 59%(3y)	<u>Ind</u> 88%(3y)	<u>No ind</u> 68%(3y)*	<u>Ind</u> 94%(3y)*	
GORTEC NPC-2006 ⁶⁰	83	70 Gy	<u>Ind</u> TPF: Doce 75 mg/m ² d1 +Cis 75 mg/m ² d1 + 5FU 750 mg/m ² /day d1-5 VS no induction <u>Con</u> Cis 40 mg/m ² weekly	<u>No ind</u> 57%(3y)	<u>Ind</u> 74%(3y)	<u>No ind</u> 69%(3y)*	<u>Ind</u> 86%(3y)*	
Zhang et al. ⁶¹	480	54/60/66-70 Gy	<u>Ind</u> Gem 1,000 mg/m ² on day 1,8 +Cis 80 mg/m ² on day 1 q 3 wk x 3 cycles VS no induction <u>Con</u> Cis 100 mg/m ² q 3 wk x 2-3 cycles	<u>No ind</u> 77%(3y)*	<u>Ind</u> 85%(3y)*	<u>No ind</u> 90%(3y)*	<u>Ind</u> 95%(3y)*	
Induction chemotherapy <i>alone</i>								
AOCOA ⁶²	334	60/ 66-74 Gy	<u>Ind</u> Cis 60 mg/m ² +Epi 110 mg/m ² x 2-3 cycles	42%(3y)	48%(3y)	71%(3y)	78%(3y)	
Sun Yat-sen ⁶³	456	60/ 68-72 Gy	<u>Ind</u> Bleo +Cis 100 mg/m ² +5FU 800 mg/m ² x 2-3 cycles	49%(5y)*	59%(5y)*	56%(5y)	63%(5y)	
Pooled data ⁶⁴	784	As above	As above	43%(5y)*	51%(5y)*	58%(5y)	62%(5y)	
VUMCA-89 ⁶⁵	339	50/ 65-70 Gy	<u>Ind</u> Bleo +Cis 100 mg/m ² +Epi 70 mg/m ² x 3 cycles	30%(5y)*	39%(5y)*	46%(5y)	40%(5y)	
Japan-91 ⁶⁶	80	50/ 68-72 Gy	<u>Ind</u> Cis 80 mg/m ² +5FU 3200 mg/m ² q 3wk x 2 cycles	43%(5y)	55%(5y)	48%(5y)	60%(5y)	

Trials	N	Arm RT alone		Arm CT/RT	DFS (y)		OS (y)	
		PTV LR/	PTV HR		RT	CT/RT	RT	CT/RT
Adjuvant Chemotherapy alone								
TCOG-94⁶⁷	157	50/	70-72 Gy	<u>Adj</u> Cis 20 mg/m ² +5FU 2200 mg/m ² +LV 120 mg/m ² weekly x 9 cycles	50%(5y)	54%(5y)	61%(5y)	55%(5y)
Italian NRC⁶⁸	229	50/	60-70 Gy	<u>Adj</u> Vincristine +Cyclophosphamide +Adriamycin Monthly x 6 cycles	56%(4y)	58%(4y)	59%(4y)	67%(4y)

Abbreviations: PTV LR=PTV low risk; PTV HR=PTV high risk; RT=Radiotherapy; CT/RT = Combined chemoradiation; Ind = Induction chemotherapy; Con = Concurrent chemoradiation; Adj = Adjuvant chemotherapy; PPS = Parapharyngeal space; Cis = Cisplatin; 5FU = Fluorouracil; V = Vinblastine; B = Bleomycin; M = Metrotrexate; UFT = Uracil/Tegafur; Epi = Epirubicin; Doce = Docetaxel; TPF = Docetaxel/Cisplatin/5FU; PF = Cisplatin/5FU; CF = conventional fractionation; AF = altered fractionation; DFS = Disease-free survival; OS = Overall survival; * = Statistically significant: p-value ≤0.05

INT 0099 (Al Sarraf et al.)^{49,50} เป็น landmark study ซึ่งแสดงให้เห็นถึงประโยชน์ของการให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสี ทั้งในแง่ของ DFS และ OS และเป็นต้นแบบของการรักษาโรคมะเร็งหลังโพรงจมูกมาจนถึงปัจจุบัน อย่างไรก็ตาม มีข้อควรระวังในการนำผลการศึกษานี้มาใช้ ได้แก่ ปัญหา poor compliance ในการให้ยาเคมีบำบัด โดยผู้ป่วยเพียง 60% เท่านั้นที่ได้รับยาเคมีบำบัดครบตามที่กำหนด (63% ได้รับ CCRT ครบ 3 cycles และ 55% ได้รับ adjuvant chemotherapy ครบ 3 cycles) และในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับการฉายรังสีอย่างเดียว (RT alone) มีผลการรักษาแยกว่าผู้ป่วยกลุ่มเดียวกันในการศึกษาอื่นๆ กล่าวคือ มี 5Y-OS เท่ากับ 37% เทียบกับ 50-70% ในการศึกษาที่ทำในแถบเอเชีย สาเหตุอาจเนื่องมาจากผู้ป่วยส่วนมากในการศึกษา INT 0099 เป็นโรคมะเร็งหลังโพรงจมูกชนิด keratinizing squamous cell carcinoma ซึ่งเป็นชนิดที่พบบ่อยในชาว caucasian แต่พบน้อยในชาวเอเชีย และมีการพยากรณ์โรคแตกต่างกัน อย่างไรก็ตาม ต่อมา Wee et al.⁵¹ และ Lee et al.⁵² ได้ทำการศึกษาโดยใช้ยาเคมีบำบัดรูปแบบเดียวกันในผู้ป่วยเอเชีย ประเทศสิงคโปร์ และฮ่องกงตามลำดับ พบว่าการให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสีได้ประโยชน์ในแง่ของ DFS และ OS ดีกว่าการฉายรังสีเพียงอย่างเดียวเช่นกันกับการศึกษา INT 0099

Chan et al.⁵⁵ ได้ทำการศึกษาผลของการให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสีในโรคมะเร็งหลังโพรงจมูกเช่นเดียวกัน แต่ใช้ concurrent cisplatin 40 mg/m² โดยให้ทุกสัปดาห์ระหว่างการฉายรังสี แต่ไม่ให้ adjuvant chemotherapy ผลการศึกษาพบว่ายาเคมีบำบัดช่วยเพิ่ม 5Y-DFS และ 5Y-OS จาก 52% เป็น 60% และ 59% เป็น 70% ตามลำดับ (p-value=0.065) โดยประโยชน์ชัดเจนในกลุ่ม T3-4 disease นอกจากนี้ผู้ป่วยส่วนใหญ่มี compliance ค่อนข้างดี คือ 95% ได้รับยาเคมีบำบัด และ 78% ได้รับยาเคมีบำบัดอย่างน้อย 4 cycles ดังนั้นในการรักษาโรคมะเร็งหลังโพรงจมูกในปัจจุบัน รวมถึงโรคมะเร็งศีรษะและลำคออื่นๆ ในแถบเอเชีย จึงมีการใช้ weekly cisplatin ร่วมกับการฉายรังสีเป็นอีกทางเลือกหนึ่ง⁶⁷

Lin et al.⁵⁶ ก็ได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบ CCRT กับ radiation alone เช่นกัน โดยใช้ concurrent cisplatin 20 mg/m²/d ร่วมกับ 5FU 400 mg/m²/d เป็นเวลา 4 วัน ทุก 4 สัปดาห์ระหว่างการฉายรังสี โดยไม่มี adjuvant หรือ neoadjuvant chemotherapy พบว่าได้ผลการศึกษาในทำนองเดียวกัน คือเพิ่ม 5Y-PFS (progression-free survival) และ 5Y-OS จาก 53% และ 54% เป็น 72% และ 72% ตามลำดับ

จากข้อมูลในปัจจุบัน⁴⁸ พบว่าการให้ induction/neoadjuvant และ adjuvant chemotherapy ยังไม่มีหลักฐานชัดเจนว่าได้ประโยชน์ด้าน survival benefit จำเป็นต้องมีการศึกษาต่อไปในอนาคต อย่างไรก็ตาม induction chemotherapy มีแนวโน้มที่ดีจาก Phase II study ของ Hui et al⁸⁵⁹ ในประเทศฮ่องกง โดยทำในผู้ป่วย NPC 65 ราย เปรียบเทียบระหว่างการให้ Induction chemotherapy (cisplatin+docetaxel) ตามด้วย CCRT 66 Gy ร่วมกับ weekly cisplatin กับ การให้ CCRT alone ผลการศึกษาพบว่า การให้ Induction chemotherapy มี 3Y-OS ที่ดีกว่า (94% เทียบกับ 64% ใน CCRT arm)

การศึกษา GORTEC 2006-02⁶⁰ ในกลุ่มประเทศยุโรป ในผู้ป่วยโรคมะเร็งหลังโพรงจมูกระยะลุกลามที่มี histologic subtype WHO II-III จำนวน 83 ราย เปรียบเทียบระหว่างการให้ induction chemotherapy (docetaxel+ cisplatin+ 5-FU or TPF) ตามด้วย CCRT 70 Gy ร่วมกับ weekly cisplatin พบว่า 3Y-PFS และ 3Y-OS ในกลุ่ม induction TPF สูงกว่าในกลุ่มที่ได้ CCRT เพียงอย่างเดียว

การศึกษาล่าสุดจากประเทศจีน ในผู้ป่วยโรคมะเร็งหลังโพรงจมูกระยะ III-IVB จำนวน 480 ราย เปรียบเทียบระหว่างการให้ induction chemotherapy ด้วย gemcitabine และ cisplatin (gemcitabine 1,000 mg/m² ในวันที่ 1 และ 8 ร่วมกับ cisplatin 80 mg/m² ในวันที่ 1 ทุก 3 สัปดาห์) ตามด้วย CCRT (cisplatin 100 mg/m² ทุก 3 สัปดาห์ จำนวน 3 cycles) กับการรักษาด้วย CCRT เพียงอย่างเดียว พบว่าการให้ induction chemotherapy ตามด้วย CCRT เพิ่ม 3Y-OS และ 3Y-RFS โดยมีอัตราการเกิดผลข้างเคียงระยะสั้นเพิ่มขึ้นจาก 55.7% ในกลุ่ม CCRT เป็น 75.7% ในกลุ่ม induction chemotherapy แต่ผลข้างเคียงระยะยาวไม่แตกต่างกัน (ประมาณ 10%)⁶¹

จากการศึกษาเกี่ยวกับ induction chemotherapy ที่ได้กล่าวมา การรักษาด้วย induction TPF หรือ gemcitabine+cisplatin ตามด้วย CCRT จึงเป็นการรักษาหลักอย่างหนึ่งในโรคมะเร็งหลังโพรงจมูกระยะลุกลามเฉพาะที่

นอกจากนี้ เนื่องจากยาเคมีบำบัด cisplatin มีผลข้างเคียงในเรื่องของ nausea/vomiting, nephropathy, neuropathy และ ototoxicity ทำให้ compliance ของผู้ป่วยไม่ดีนัก ประกอบกับบางรายมีค่าการทำงานของไตไม่ดี ทำให้ไม่สามารถให้ cisplatin ได้ ดังนั้นจึงมีการนำยาเคมีบำบัดในกลุ่ม platinum เดียวกันนี้มาใช้ เช่น carboplatin, oxaliplatin เป็นต้น

Chitapanarux et al⁶⁹ ได้ทำการศึกษาการให้ยาเคมีบำบัดควบคู่กับการฉายรังสีในผู้ป่วย NPC จำนวน 206 ราย ในประเทศไทย โดยเปรียบเทียบระหว่างการให้ concurrent cisplatin 100 mg/m² every 3 weeks

ตามด้วย adjuvant cisplatin+5FU กับการให้ concurrent carboplatin 100 mg/m² weekly ตามด้วย adjuvant carboplatin+5FU พบว่า compliance ของผู้ป่วยที่ได้รับ carboplatin เท่ากับ 73% และสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับ cisplatin คือ 59% โดยกลุ่มที่ได้รับ cisplatin มีผลข้างเคียงในเรื่องของ renal toxicity, leucopenia และ anemia มากกว่า ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับ carboplatin มี thrombocytopenia มากกว่า อย่างไรก็ตาม ทั้งสองกลุ่มมี 3-year DFS และ OS ไม่แตกต่างกัน คือ 63.4% ในกลุ่ม cisplatin กับ 60.9% ในกลุ่ม carboplatin (p-value = 0.9613) และ 77.7% ในกลุ่ม cisplatin กับ 79.2% ในกลุ่ม carboplatin (p-value = 0.9884) ตามลำดับ

Zhang et al⁵⁷ ศึกษาพบว่าการให้ concurrent oxaliplatin 70 mg/m² weekly ในผู้ป่วย NPC 115 รายในประเทศจีน สามารถเพิ่ม 2-year Relapse free survival, Metastasis-free survival และ Overall survival ได้ เมื่อเทียบกับการให้ RT alone โดยมีผลข้างเคียงมากกว่าในเรื่อง nausea/vomiting, leucopenia และ neuropathy แต่อย่างไรก็ดี การศึกษานี้ average follow-up time สั้นเพียง 2 ปีเท่านั้น และไม่ได้เปรียบเทียบกับรักษามาตรฐานในปัจจุบัน คือ concurrent cisplatin-RT ดังนั้นจึงจำเป็นต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

การรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งหลังโพรงจมูกด้วยรังสี

การจัดท่าผู้ป่วย (Position and Immobilization)

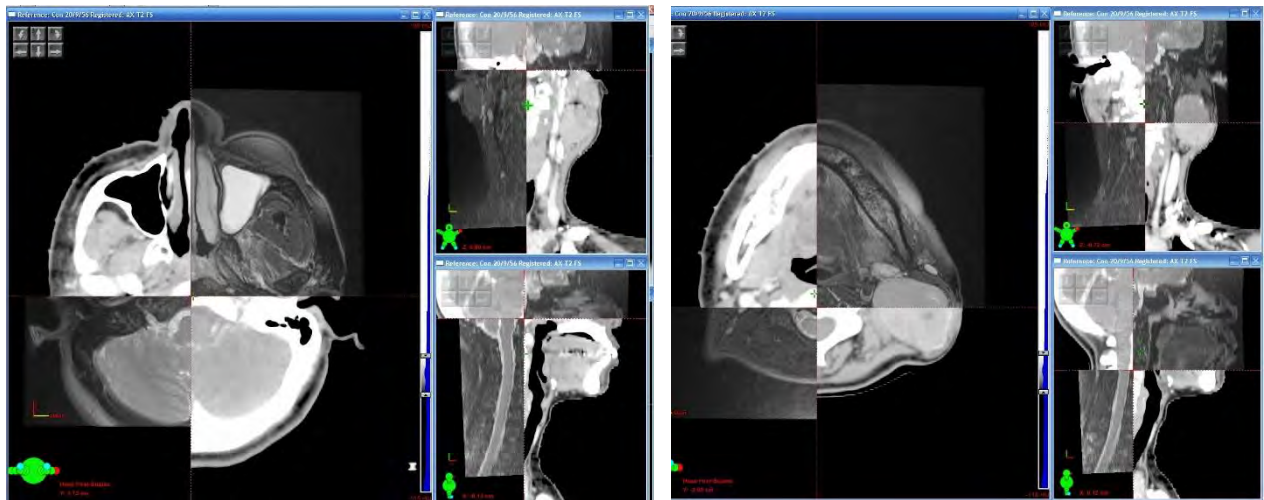
ผู้ป่วยอยู่ในท่านอนราบ (supine) แหงคอเล็กน้อย (slightly neck extension) มือวางข้างลำตัว และใช้หน้ากากยาว (long/ head-shoulder thermoplastic mask) เพื่อให้หัวไหล่ผู้ป่วยอยู่กับที่ ดังภาพที่ 17



ภาพที่ 17 การจัดท่าผู้ป่วยด้วย head-shoulder thermoplastic mask

การจำลองการฉายรังสี (Simulation): MRI simulation with treatment planning CT

- MRI protocol: Axial T1-WI and T2-WI with Fat-suppression, Coronal T1-WI, Sagittal T2-WI FS ในบางกรณีอาจฉีดสารเภสัชรังสี (contrast agent) ด้วย
- CT scan of the nasopharynx with and without contrast study; 2.5-5 mm slice thickness จากนั้นนำภาพมา registration และ fusion กัน ด้วยเทคนิค rigid image registration ดังภาพที่ 18



ภาพที่ 18 CT-MRI image fusion for treatment planning

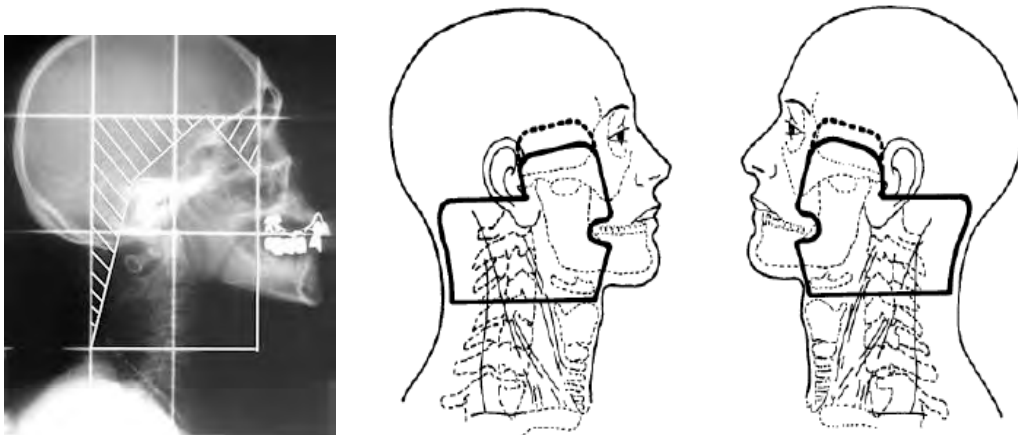
เทคนิคการฉายรังสี

Conventional radiotherapy (2D) และ Three-Dimension Conformal radiotherapy (3D-CRT)

ทั้ง 2 เทคนิคนี้มีขอบเขตของลำรังสี (Field) เหมือนกัน แตกต่างกันที่การใช้ภาพในการจำลองการฉาย กล่าวคือ conventional technique จะใช้ภาพ orthogonal (2D) และกำหนดขอบ field โดยใช้ bony landmark โดยใช้ข้อมูลที่ได้จาก CT หรือ MRI เทียบเคียงกัน แต่ 3D-CRT จะใช้ภาพจาก CT simulation (และ/หรือ MRI simulation) ในการกำหนดขอบเขตการฉายรังสี ทำให้แพทย์รังสีรักษากำหนดขอบเขตก้อนมะเร็งได้ดีขึ้น และสามารถคำนวณปริมาณรังสีด้วยเครื่องคอมพิวเตอร์ได้

ขั้นตอนการฉายรังสีประกอบด้วย 5 plans (ภาพที่ 19-23) ได้แก่

1. Lateral opposing fields (Photon 0-40 Gy)



ภาพที่ 19 Lateral opposing fields – initial fields

Superior border: Half pituitary fossa (extend 1 cm above pituitary fossa if T3-4)

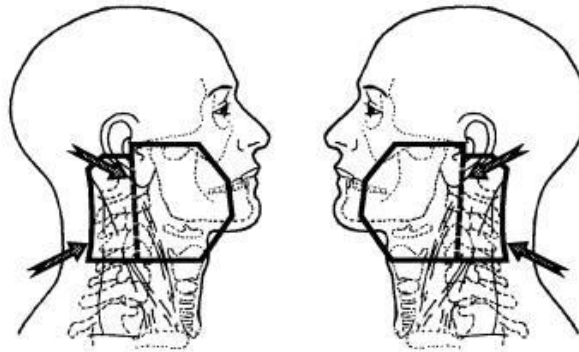
Inferior border: Thyroid notch (avoid field abutment in the middle of tumor or LN)

Anterior border: Posterior 1/3 of nasal cavity and maxillary antrum or 2 cm anterior to the most anterior of tumor

Posterior border: Behind spinous process of C2, mastoids (avoid beam fall-off except if level V positive, leave the portals open)

Shielding: brain stem, oral cavity, eye

2. Lateral opposing fields (Photon 40-50 Gy)



ภาพที่ 20 Lateral opposing fields – off cord

Superior/ Inferior/ Anterior border: same as initial field (0-40 Gy)

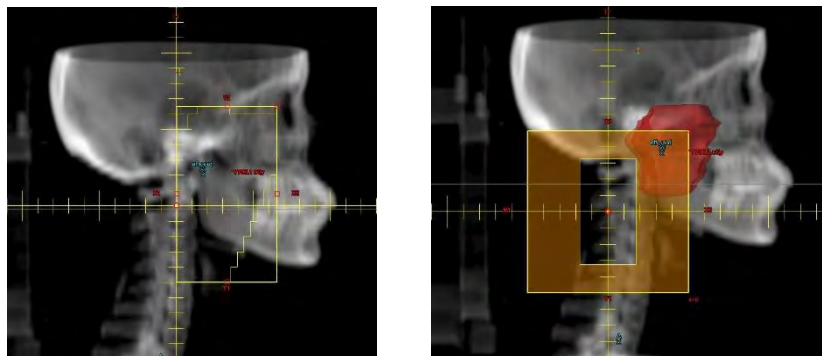
Posterior border: posterior border of vertebral bodies (ไม่ให้ photon beam ผ่าน spinal cord เพิ่ม โดยอาจใช้เป็น half beam เพื่อป้องกัน divergent beam)

3. Posterior neck electron (40-50 Gy)

Superior border: ขอบล่างของ lateral process ของ C1 (ขอบบนของ cervical LN level II)

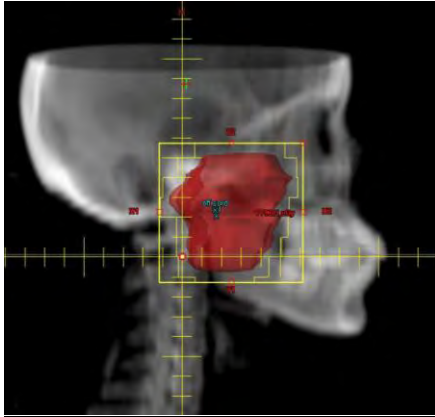
Inferior/ Posterior border: same as initial photon field

Anterior border: posterior border of vertebral bodies (ต่อ field กับ 2. และฉายพร้อมกัน 2.)



ภาพที่ 21 Lateral opposing field – off cord และ posterior neck electron field

4. Boost tumor (50-70 Gy)



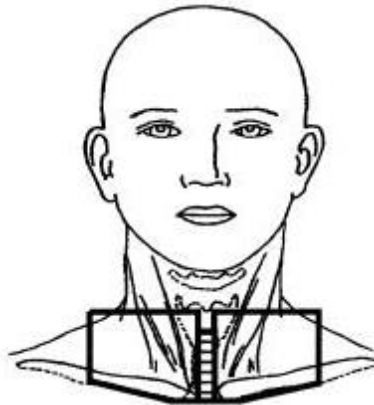
ภาพที่ 22 Boost field

Boost volume: gross tumor volume (GTV) + 2 cm

Photon boost ที่ GTV-P

Electron boost ที่ GTV-N

5. Anterior low neck (0-50 Gy)



ภาพที่ 23 Anterior low neck field

Superior border: Thyroid notch (ต่อกับ Lateral opposing field)

Inferior border: Clavicular head

Lateral border: 2/3 of lateral clavicle

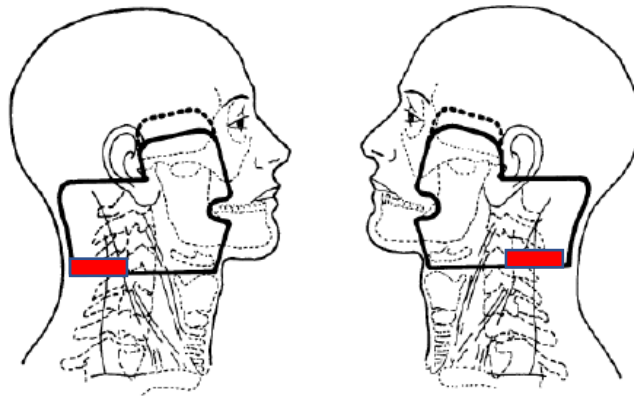
Shielding: lung, larynx

วิธีการ shield spinal cord

ปัญหาที่เกิดขึ้นจากการต่อ field ระหว่าง lateral opposing field และ anterior low neck field ได้แก่ divergent beam ที่เกิดขึ้นทำให้เกิดจุด overlap ที่รอยต่อ ซึ่งอยู่บน spinal cord ดังนั้นจึงมีวิธีการ shield spinal cord จาก overlapping field โดยวิธีใดวิธีหนึ่งดังต่อไปนี้

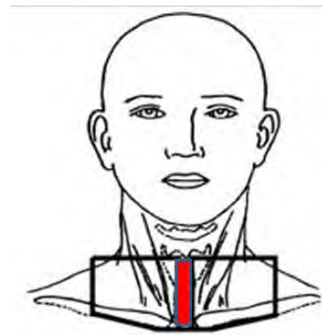
1. Half beam technique โดยใช้ isocenter ของทั้ง 2 field อยู่ที่จุดต่อของ field พอดี (มักต่อที่ thyroid notch) เพื่อไม่ให้มี divergent beam วิธีนี้ทำได้ง่าย แต่มักมีปัญหาคือ low dose บริเวณรอยต่อ

2. Posterior spinal cord shield โดยใช้ shield หนา 1 cm ที่หลังต่อ vertebral body ตรงรอยต่อ field เพื่อไม่ให้มี dose ผ่านจาก lateral beam ลงไปที่ spinal cord เนื่องจาก cord ส่วนนี้ได้รับ divergent beam จาก anterior field แล้ว ดังภาพที่ 24



ภาพที่ 24 Posterior spinal cord shield

3. Anterior shield โดยใช้ shield หนา 2 cm ที่ midline วิธีนี้มีข้อดีคือสามารถ shield larynx, hypopharynx และ esophagus ด้วย ทำให้ผู้ป่วยไม่เจ็บคอเวลากลืนระหว่างฉายรังสี ดังภาพที่ 25



ภาพที่ 25 anterior midline shield

Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT)

ในปัจจุบัน การรักษาโรคมะเร็งหลังโพรงจมูกด้วยการฉายรังสีแบบปรับความเข้ม หรือ IMRT ได้รับความนิยมอย่างแพร่หลาย เนื่องจากมีการศึกษายืนยันถึงผลการรักษาที่ดี ผลข้างเคียงจากการฉายรังสีลดลง และเพิ่มคุณภาพชีวิตให้กับผู้ป่วย โดยสามารถลดอัตราการเกิดภาวะน้ำลายแห้ง (xerostomia) จาก 82.1% ในเทคนิค conventional เหลือเพียง 39.3% ด้วยเทคนิค IMRT⁷⁰⁻⁷¹ และมีอัตราการรอดชีวิตที่ 4 ปีสูงถึง 88% ในขณะที่ local, locoregional และ distant metastasis free rate เท่ากับ 97%, 98% และ 66% ตามลำดับ⁷²

ในปี ค.ศ. 2018 มีการจัดทำ International guideline สำหรับการ delineation of clinical target volume (CTV) ในโรคมะเร็งหลังโพรงจมูกขึ้น จากการประชุมรวมกันของ oncologist จากหลายประเทศทั่วโลก⁷³ สรุปได้ดังนี้ (ตารางที่ 5)

Target volume delineation

- Gross Tumor Volume (GTV) หมายถึง tumor ที่เห็นจากการตรวจร่างกาย การส่องกล้อง และภาพเอกซเรย์ CT, MRI รวมทั้ง PET/CT (GTV-Primary, GTV-P) และต่อมน้ำเหลืองที่มีขนาดมากกว่า 1 ซม. หรือมี internal necrosis (GTV-Lymph node, GTV-N)

- Clinical Target Volume (CTV) หมายถึง GTV และ potential microscopic disease รอบๆ ซึ่งมีหลักการเหมือนกันแต่มีรายละเอียดต่างกันเล็กน้อยในแต่ละสถาบัน โดยแบ่งเป็น high-risk CTV (CTV-HR), intermediate-risk CTV (CTV-IR) และ low-risk CTV (CTV-LR) สำหรับการ contouring cervical lymph node level ต่างๆ อาจอ้างอิงจาก DAHANCA, EORTC, GORTEC, NCIC, RTOG consensus guidelines โดย Gregoire และคณะ⁷⁴⁻⁷⁵

- Planning Target Volume (PTV) ได้แก่ CTV รวมกับ internal organ motion และ set up error ซึ่งอาจแตกต่างกันในแต่ละสถาบัน โดยทั่วไปจะใช้ margin 5 mm รอบ CTV ยกเว้นถ้า GTV และ CTV ใกล้กับ brain stem สามารถลด margin เหลือ 1mm ได้

ตารางที่ 5 International guideline for delineation of CTV in nasopharyngeal carcinoma⁷³

Volumes	Definition
CTV-HR	GTV-P + 5 mm (\pm whole nasopharynx)* GTV-N + 5 mm (\pm 10 mm if ECE)
CTV-IR	<p>Primary tumor</p> <p>GTV-P + 10 mm + whole nasopharynx^{π}</p> <p>Nasal cavity: 5 mm from choana</p> <p>Maxillary sinus: 5 mm from posterior wall</p> <p>Ethmoid sinus: include vomer</p> <p>Skull base: cover foramen ovale, rotundum, lacerum, petrous tip</p> <p>Cavernous sinus: if T3-4 (involved side)</p> <p>Pterygoid fossa: included</p> <p>Parapharyngeal space: full coverage</p> <p>Sphenoid sinus: (T1-2) inferior half; (T3-4) whole sphenoid sinus</p> <p>Clivus: (no invasion) 1/3 of clivus; (invasion) whole clivus</p> <hr/> <p>Lymph nodes</p> <p>GTV-N + 10 mm</p> <p>Bilateral retropharyngeal lymph node, level II, III, Va, VIb</p> <p>Level 1b if Ib LN+ve, submandibular gland+ve, level II LN with ECE+</p>
CTV-LR	Level IV and Vb down to clavicle if LN+ or suspicious Omit if N0 or N1 based solely from retropharyngeal LN
PTV	CTV + 3-5-mm margin*

Abbreviation: HR=high risk; IR=intermediate risk; LR=low risk; LN=lymph node

* Margin can be reduced to as low as 1 mm for tumors in close proximity to critical structures e.g. brain stem.

^{π} Margin can be reduced to as low as 2 mm for tumors in close proximity to critical structures

- อวัยวะปกติ (Normal critical structures หรือ Organ at risk, OARs)

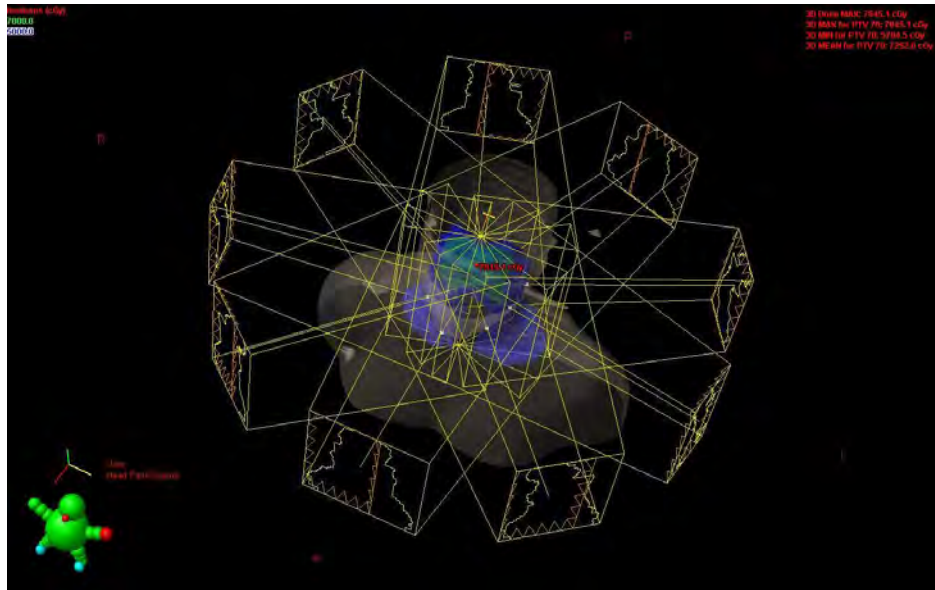
การฉายรังสีปรับความเข้ม มีทิศทางลำรังสีเข้าจากหลายทิศทางรอบตัวผู้ป่วย แพทย์รังสีรักษาจำเป็นต้องกำหนดขอบเขตของอวัยวะปกติ ในภาพตัดขวางของ CT ทุก slice เพื่อให้ นักฟิสิกส์คำนวณปริมาณรังสีต่ออวัยวะต่างๆ เช่น ก้านสมอง เส้นประสาทตา เลนส์ เส้นประสาทไขสันหลัง ต่อมน้ำลายพาโรติต เป็นต้น ตารางที่ 6 แสดงตารางการให้ปริมาณรังสีสูงสุดต่ออวัยวะปกติ (dose-volume constraint) ซึ่งใช้ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ตารางที่ 6 Dose-volume constraint of normal critical structures

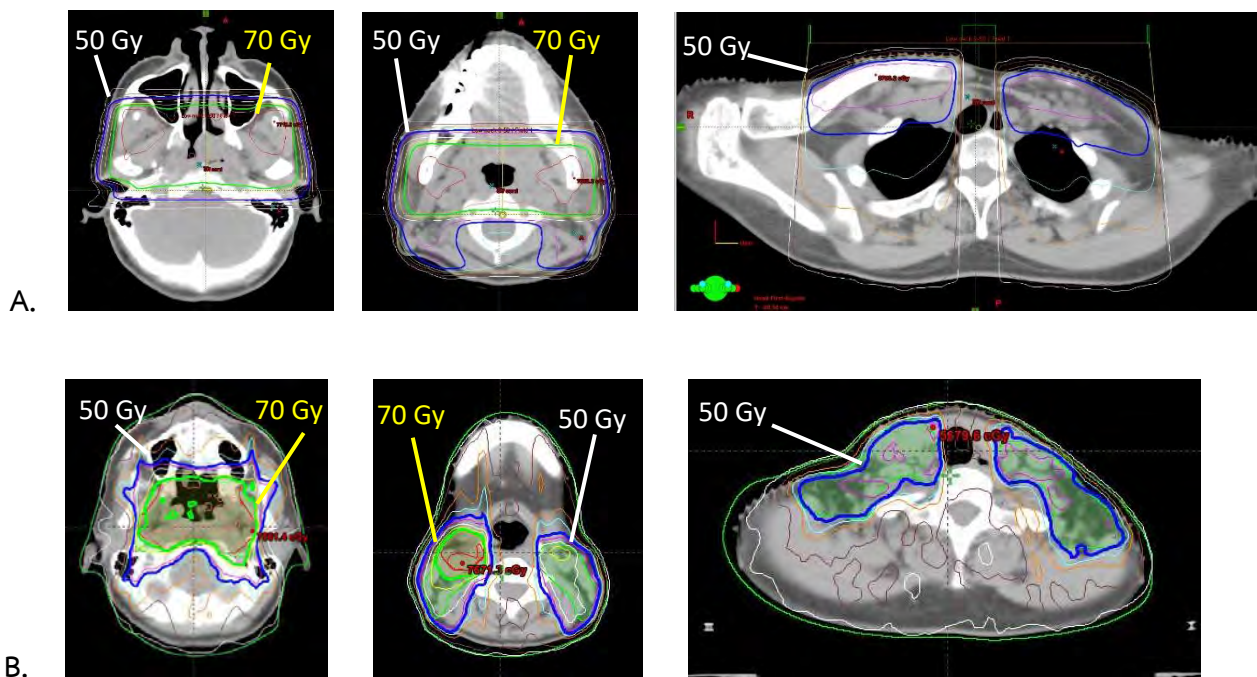
Organ at risk	Maximum dose (Gy)	Dose Volume Constraints	
		Dose (Gy)	Maximum volume
Spinal cord	50	45	1 cc
Brain stem	60	54	1 cc
One parotid gland		26	50%
Optic nerve	54		
Cochlear		46	50%
Eyes	24		50%
Lens	6		
Mandible	70	53	50%
Oral cavity	60	40	50%
Vocal cord	58	45	50%

Note: Maximum dose (Dmax) หมายถึง radiation dose ที่ 1% ของ volume ทั้งหมดของอวัยวะนั้นๆได้รับ มีหน่วยเป็น Gy ยกเว้น spinal cord และ brain stem จะนับที่ 1 cc แทน

นักฟิสิกส์จะเป็นผู้กำหนดทิศทางและจำนวนลำรังสี (ภาพที่ 26) หลังจากนั้นจึงเข้าสู่กระบวนการคำนวณความเข้มของรังสี และการกระจายปริมาณรังสี แพทย์รังสีรักษาอาจมีการเปรียบเทียบการกระจายปริมาณรังสีแบบ 3 มิติ และแบบปรับความเข้ม (ภาพที่ 27) ว่าแบบใดจะได้ประโยชน์ต่อผู้ป่วยมากกว่ากัน



ภาพที่ 26 แสดง radiation field ของการฉายรังสีโรคมะเร็งหลังโพรงจมูก ด้วยเทคนิค 9-field IMRT



ภาพที่ 27 แสดง isodose line ของการฉายรังสีโรคมะเร็งหลังโพรงจมูก 50 Gy และ 70 Gy ด้วยเทคนิค 3D-CRT (A) และเทคนิค IMRT (B)

Selective neck irradiation in N0 disease

โดยทั่วไป ในกรณีของมะเร็งบริเวณศีรษะและลำคอ แพทย์รังสีรักษาจะแนะนำให้ฉายรังสีป้องกันการกำเริบที่บริเวณต่อมน้ำเหลือง (elective nodal irradiation) เมื่อมีความเสี่ยงต่อการลุกลามมากกว่า 10-15%⁷⁶ สำหรับโรคมะเร็งหลังโพรงจมูกมักมีการกระจายของโรคไปยังต่อมน้ำเหลืองด้านเดียวกันและด้านตรงข้าม ดังแสดงในตารางที่ 7

ตารางที่ 7 การกระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง level ต่างๆ ของโรคมะเร็งหลังโพรงจมูก

Cervical LN level	Overall		Clinical N0		Clinical N+ ⁸⁰	
	N=2920 ⁷⁷	N=786 ⁷⁸	Ipsilateral	Contralateral	Ipsilateral	Contralateral
RPLN	69.4%	86.4%		16% ⁸¹		37% ⁸¹
IA/ IB	0%/ 2.7%	0%/ 3.1%	-	-	9%	5%
II	70.4%	75.1%	-	-	71%	56%
III	44.9%	28.8%	-	-	36%	32%
IV	11.2%	7.1%	-	-	22%	15%
V	26.7%	11.1%	-	-	32%	26%
SPC	3%	3.9%	-	-	NA	NA
Any	84.9%	85.1%	30% LN recurrence if no neck irradiation ⁷⁹		NA	NA

Abbreviation: RPLN = Retropharyngeal lymph node; SPC = Supraclavicular lymph node

เนื่องจากการฉายรังสีเป็นการรักษาหลักของรักษาโรคมะเร็งหลังโพรงจมูก ดังนั้นจึงไม่มีข้อมูลจากการผ่าตัดเกี่ยวกับการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง จึงอาศัยข้อมูลจากการตรวจร่างกายและภาพเอกซเรย์เป็นสำคัญ ในปัจจุบัน มีเทคนิคการถ่ายภาพเอ็กซเรย์หลายประเภท เช่น CT, MRI, PET/CT scan ที่ช่วยให้การวินิจฉัยแม่นยำมากขึ้น จาก Meta-analysis ในผู้ป่วย NPC 2,920 ราย⁷⁷ ที่ได้รับการทำ MRI พบว่ามีการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง Retropharyngeal lymph node และ cervical lymph node level II มากที่สุด 69% และ 70% ตามลำดับ รองลงมาเป็น cervical lymph node level III, IV และ Va เท่ากับ 45%, 11% และ 26% ตามลำดับ

โดย Supraclavicular fossa พบเพียง 3% (ตารางที่ 9) และจาก Retrospective study ของ Tang et al⁷⁸ ได้ศึกษา pattern การกระจายของโรคไปยังต่อมน้ำเหลืองในผู้ป่วยมะเร็งหลังโพรงจมูก 942 ราย โดยทำ MRI neck ทุกราย พบว่ามีการกระจายจากบนลงล่างตามลำดับ มีบางส่วนเท่านั้นที่มี skip metastasis (0.5%) และในผู้ป่วยที่มี N0 disease จำนวน 138 ราย ที่ได้รับการฉายรังสี elective neck irradiation (ENI) โดยเว้น level IV และ supraclavicular region พบว่าไม่มีรายใดเกิดการกำเริบซ้ำที่ต่อมน้ำเหลือง (regional recurrence) ดังนั้นจึงเกิดข้อสันนิษฐานว่าการฉายรังสีเพื่อป้องกันการกำเริบที่ต่อมน้ำเหลือง (ENI) ที่คอทั้งสองข้างใน node-negative NPC จะเป็นการรักษาที่มากเกินไปหรือไม่ (overtreatment)

จากการศึกษาของ Lee et al⁷⁹ พบว่าในผู้ป่วย NPC N0 disease ที่ไม่ได้รับการฉายรังสีที่ลำคอ (omit elective neck irradiation) มีการกำเริบซ้ำของโรคที่ต่อมน้ำเหลืองถึง 30% ดังนั้น ในผู้ป่วยโรคมะเร็งหลังโพรงจมูกทุกรายจึงต้องได้รับการฉายรังสีเพื่อป้องกันกำเริบซ้ำที่ต่อมน้ำเหลืองที่คอด้วยเสมอ อย่างไรก็ตาม เนื่องจาก การศึกษานี้ผู้ป่วยส่วนใหญ่ถูกจัดว่าเป็น clinical N0 จากการตรวจร่างกายเท่านั้น ซึ่งเคยมีการศึกษาพบว่า 25.3% ของผู้ป่วยที่มี clinical N0 จากการตรวจร่างกายเพียงอย่างเดียว จะพบมี lymph node metastasis เมื่อตรวจด้วย CT scan ดังนั้นอาจมีผู้ป่วยบางรายที่ clinical N0 แต่ radiological N+ แต่ไม่ได้รับการฉายรังสีที่ลำคอ ทำให้มีโอกาสเกิดการกำเริบซ้ำของโรคได้มากกว่ารายที่ clinical และ radiological node negative NPC

Qin et al⁸² ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วย NPC พบว่าการฉายรังสี ENI เป็นปัจจัยหนึ่งที่มีผลต่อ 5Y-OS โดยผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสีที่ต่อมน้ำเหลืองมี 5Y-OS เท่ากับ 53% เปรียบเทียบกับ 23% ในกลุ่มที่ไม่ได้รับการฉายรังสี ENI นอกจากนี้ยังการศึกษาของ Gao et al⁸³ พบว่าการฉายรังสี ENI ที่ cervical lymph node level II, III และ Va ในกรณี N0 disease สามารถควบคุมโรคที่ทางเดินน้ำเหลืองได้ดี (regional control) มีการกำเริบเพียง 0.2-0.5% เท่านั้น และมี 5-year regional control rates, distant failure-free survival (FFS) และ OS เท่ากับ 95.6%, 91.4%, และ 89.8% ตามลำดับ และ Ou et al⁸⁴ ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วย NPC จำนวน 119 ราย ที่มีการกระจายของโรคไปยัง retropharyngeal lymph node เท่านั้น โดยผู้ป่วยจำนวน 89 รายได้รับการฉายรังสี ENI ที่ level II, III, VA ที่เหลือได้รับการฉาย whole neck ผลการศึกษาพบว่า 5-year local recurrence-free survival (LFS), nodal recurrence-free survival (NFS), distant metastasis-free survival (DMFS) และ overall survival (OS) เท่ากับ 81.4%, 92.7%, 91.8% และ 93.6% ตามลำดับ ล่าสุดได้มีการศึกษา Phase II prospective study⁸⁵ ใน N0-1 NPC จำนวน 212 ราย ที่ได้รับการฉายรังสีด้วยเทคนิค IMRT โดย ENI omit level IV และ Vb พบว่ามีผู้ป่วยเพียง 7 รายที่มีการกำเริบซ้ำที่ต่อมน้ำเหลือง และมีเพียง 1 รายเท่านั้น (0.5%) ที่มีการกำเริบซ้ำใน

level Vb ในขณะที่ไม่มีผู้ป่วยรายใดมีการกำเริบใน level IV เลย และมี 5Y-regional control และ 5Y-OS เท่ากับ 95.6% และ 89.8% ตามลำดับ

จากการศึกษาเหล่านี้ จะเห็นว่าในผู้ป่วย node-negative NPC ที่ได้รับการฉายรังสี ENI เฉพาะ upper neck (at or below cricoids cartilage) มีการควบคุมโรคค่อนข้างดี และยังสามารถลด radiation volume และลดผลข้างเคียงของรังสีที่ผิวหนังและเยื่อบุลำคอ รวมทั้งต่อมไทรอยด์ได้ด้วย แต่อย่างไรก็ดี การศึกษาเหล่านี้เป็นเพียง retrospective study และ prospective study เท่านั้น ยังต้องมีการศึกษา randomized phase III เพิ่มเติมเพื่อยืนยันก่อนนำมาใช้เป็นมาตรฐาน

การเตรียมตัวก่อนการฉายรังสี

1. Audiogram ตรวจการได้ยินเป็น baseline ก่อนเริ่มการรักษา เนื่องจากการฉายรังสีและยาเคมีบำบัด cisplatin มีผลต่อการได้ยิน
2. Dental evaluation ก่อนการฉายรังสี โดยหากมีความจำเป็นต้องถอนฟัน หรือทำหัตถการต่างๆกับฟัน ควรทำให้เสร็จก่อนเริ่มการฉายรังสีประมาณ 2 สัปดาห์ และควรหลีกเลี่ยงการถอนฟันภายในช่วงระยะเวลา 1-2 ปี หลังจากฉายรังสี เนื่องจากอาจเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะ osteoradionecrosis
3. Nutritional evaluation เนื่องจากในระหว่างการรักษาด้วยการฉายรังสีและยาเคมีบำบัด อาจมีผลข้างเคียง เช่น เบื่ออาหาร เจ็บปาก เจ็บคอ มีแผลในช่องปากและลำคอ น้ำลายแห้ง ทำให้ไม่สามารถรับประทานอาหารได้ตามปกติ ผู้ป่วยจะมีสภาวะอ่อนเพลีย ร่างกายทรุดโทรม ซึ่งอาจเป็นเหตุให้ต้องหยุดการรักษา ทำให้ได้รับการรักษาไม่เต็มที่ ดังนั้น ผู้ป่วยควรได้รับข้อมูลเกี่ยวกับการรับประทานอาหารเป็นอย่างดี เช่น อาหารที่มีประโยชน์ ครบห้าหมู่ ปริมาณแคลอรีที่ควรได้รับในแต่ละวัน อาหารเสริมในกรณีรับประทานอาหารได้น้อย และหากผู้ป่วยมีแนวโน้มที่จะรับประทานอาหารได้ไม่เพียงพอ อาจพิจารณาใส่สายยางให้อาหารทางจมูก (Nasogastric tube) หรือการใส่สายยางให้อาหารผ่านทางหน้าท้อง (Percutaneous endoscopic gastrostomy) เป็นต้น ซึ่งการใช้สายยางชั่วคราวนั้น ใช้เฉพาะในช่วงการฉายรังสีเท่านั้น หากผู้ป่วยสามารถกลับมารับประทานอาหารเองได้แล้ว ก็สามารถถอดสายยางเหล่านั้นได้ทันที

ผลข้างเคียงจากการฉายรังสี

Acute complication

ในช่วงระหว่างการฉายรังสี ผู้ป่วยมักมีอาการเบื่ออาหาร รสชาติอาหารเปลี่ยนแปลงไป รับประทานอาหารไม่ได้ อีกทั้งยังมีภาวะเยื่ออักเสบในช่องปาก (oral mucositis) ทำให้รับประทานอาหารได้น้อยลง กลืนเจ็บ (dysphagia) และภาวะน้ำลายแห้ง (xerostomia) นอกจากนี้ การให้ยาเคมีบำบัด cisplatin ก็มีผลข้างเคียงคือคลื่นไส้ อาเจียน สิ่งต่างๆเหล่านี้จะทำให้ผู้ป่วยมีอาการอ่อนเพลีย น้ำหนักลดลง จนอาจถึงขั้นต้องใส่สายยางให้อาหาร ให้อาหารทางเส้นเลือด หรือหยุดการรักษาชั่วคราว ซึ่งส่งผลเสียต่อผลการรักษาตามมา ดังนั้น แพทย์ต้องให้ความสำคัญกับภาวะโภชนาการของผู้ป่วย ให้ยาเพื่อบรรเทาอาการและความทุกข์ทรมานต่างๆ รวมทั้งประเมินความต้องการอาหารทางอื่น (Oral supplement, Enteral/ Parenteral nutrition) ของผู้ป่วยด้วย

ผลข้างเคียงอื่นๆจากการรักษาในช่วงนี้ ได้แก่ ผิวหนังอักเสบ ซึ่งมีหลายระดับ ได้แก่ แดง แห้ง และลอกตามลำดับ ขึ้นกับปริมาณรังสีที่ผิวหนังได้รับ สามารถให้การดูแลแบบ symptomatic treatment ได้ อาการต่างๆเหล่านี้จะหายเองประมาณ 2 สัปดาห์ - 1 เดือน หลังจากการฉายรังสีครบ เนื่องจากเซลล์ผิวหนังและเยื่อสามารถซ่อมแซมได้เต็มที่แล้ว ยกเว้นภาวะน้ำลายแห้ง ใช้เวลานานประมาณ 6 เดือน - 2 ปี

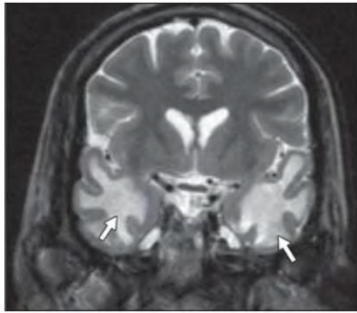
Late complication

- ภาวะน้ำลายแห้งเรื้อรัง (chronic xerostomia) พบได้บ่อย และมีผลต่อ quality of life ของผู้ป่วย และยังทำให้เกิดปัญหาสุขภาพฟันตามมาด้วย
- ภาวะพังผืดที่คอ (neck fibrosis) และอ้าปากไม่ได้ (trismus) พบได้บ่อยหากไม่มีการฝึกบริหารคอ และฝึกอ้าปากหลังการฉายรังสี
- ปัญหาเกี่ยวกับสายตา และเส้นประสาทสมอง
- ภาวะพร่องฮอร์โมน (Endocrine disorders) ที่พบบ่อยได้แก่ Hypothyroidism เนื่องจากต่อมไทรอยด์ได้รับรังสีค่อนข้างมาก⁸⁶
- ภาวะอื่นๆที่เจอได้ไม่บ่อยแต่มีความสำคัญได้แก่

Temporal lobe injury

การบาดเจ็บต่อสมองส่วน temporal พบได้ประมาณ 3% ในผู้ป่วย NPC โดยพบได้ตั้งแต่วัย 1.5-13 ปี หลังจากการฉายรังสี ซึ่งบริเวณที่พบนี้จะสัมพันธ์กับตำแหน่งที่เคยถูกรังสี และพบความผิดปกติของทั้ง gray และ white matter หรือเฉพาะของ gray matter อย่างเดียวก็ได้ โดยมักพบการเปลี่ยนแปลงของ white matter (ภาพ

ที่ 28) ก่อน แล้วตามด้วย contrast-enhanced lesion ซึ่งอาจกลายเป็น necrotic area หากทำการตรวจพิเศษด้วย MR spectroscopy ในช่วงแรก Early delayed phase จะพบว่ามี การลดลงของ N-acetyl aspartate และ creatine และมีการเพิ่มขึ้นของ choline เนื่องมาจากภาวะ demyelination แต่ในที่สุดหรือในระยะ Late delayed phase จะพบมีการลดลงของทั้ง N-acetyl aspartate, creatine และ choline⁸⁷ อย่างไรก็ตาม การบาดเจ็บของสมองส่วน temporal นี้ สามารถฟื้นคืน (regress or resolve) ได้เมื่อติดตามต่อไป

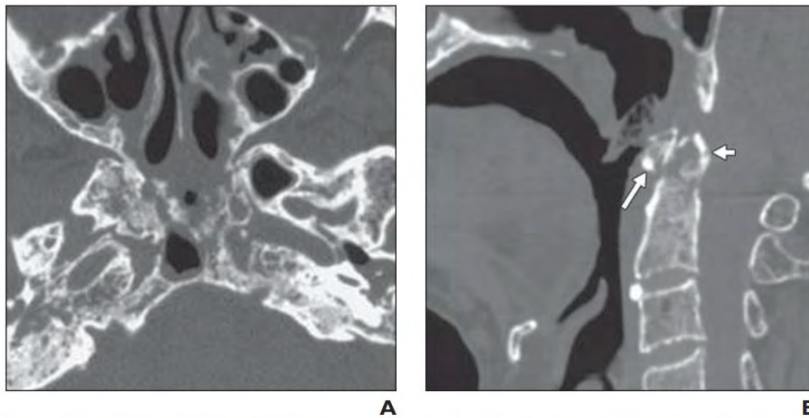


ภาพที่ 28 Radiation-induced temporal lobe injury

ภาพ coronal T2-WI แสดง bilateral radiation-induced injury ในตำแหน่ง white matter ในสมองส่วน temporal lobes (ลูกศร)

Osteoradionecrosis

ภาวะกระดูกตายจากรังสีพบได้หลังจากการฉายรังสีประมาณ 1 ปี เชื่อว่าเป็นเหตุมาจาก radiation-induced vascular damage ทำให้เกิด osteoblastic destruction ตามมา โดยมักพบบ่อยที่ base of skull, cervical spine และ mandible ภาพถ่ายทางเอกซเรย์จะพบลักษณะ osteolysis และ mixed sclerosis ในบริเวณของลำรังสี และอาจพบ bone fragment หรือ slough ได้⁸⁸ ดังภาพ 28



ภาพที่ 28 การเกิดภาวะ osteoradionecrosis (ORN)

- A. ภาพ axial CT scan bone window แสดงภาวะ ORN บริเวณ skull base (sclerosis and osteolysis)
- B. ภาพ sagittal CT scan bone window แสดงภาวะ ORN บริเวณ anterior arch of C1 และ tip of dens

Radiation-induced Tumor

การฉายรังสีสามารถกระตุ้นให้เกิดมะเร็งในบริเวณที่โดนรังสีได้ แต่พบได้น้อยเพียง 0.4-0.7% และมักพบที่ 5-10 ปีหลังจากการฉายรังสี โดยมะเร็งชนิดที่พบได้บ่อยได้แก่ Sarcoma และ Squamous cell carcinoma ซึ่งมักพบในบริเวณที่ได้รับปริมาณรังสีสูงๆ⁸⁹

การตรวจติดตาม

ภายหลังจากการรักษาเสร็จสิ้น จะประเมินผลการรักษาโดยใช้ CT หรือ MRI of nasopharynx หลังจากการฉายรังสีประมาณ 3 เดือน ร่วมกับการตรวจร่างกาย และการตรวจเลือดหาค่า EBV viral load ด้วย หลังจากนั้นจะมีการตรวจร่างกายและพบแพทย์อย่างสม่ำเสมอ เพื่อประเมินหาภาวะกลับเป็นซ้ำของโรค ทั้งที่ primary และ lymph node และผลข้างเคียงจากการฉายรังสี เช่น ภาวะน้ำลายแห้ง ภาวะไทรอยด์ต่ำ เป็นต้น โดยหากสงสัยว่ามีการกลับมาเป็นซ้ำของโรคหรือมีการแพร่กระจายของโรคแล้ว แพทย์ผู้รักษาจะพิจารณาส่งการตรวจพิเศษเพิ่มเติมเพื่อยืนยันและใช้ในการวางแผนทางการรักษาต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Bray F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Zanetti R and Ferlay J, editors (2017) Cancer Incidence in Five Continents, Vol. XI (electronic version). Lyon: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://ci5.iarc.fr> [accessed date 19th July 2020].
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *Cancer J Clin.* 2018;68:394-424.
3. สถิติผู้ป่วยใหม่ที่มารับบริการที่สาขารังสีรักษาและมะเร็งวิทยาโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ปีพ.ศ. 2562. Available from: <http://chulacancer.net/service-statistics-inner.php?id=698> [Accessed date 19th July 2020].
4. Jia WH, Qin HD. Non-viral environmental risk factors for nasopharyngeal carcinoma: A systematic review. *Seminars in Cancer Biology* 2012;22:117-26.
5. Vasef MA, Ferlito A, Weiss LM. Nasopharyngeal carcinoma, with emphasis on its relationship to Epstein-Barr virus. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1997;106:348-56.
6. Wang D, Liebowitz D, Kieff E. An EBV membrane protein expressed in immortalized lymphocytes transforms established rodent cells. *Cell* 1985;43:831-40.
7. Chou J, Lin YC, Kim J, You L, Xu Z, He B, et al. Nasopharyngeal carcinoma-Review of the molecular mechanisms of tumorigenesis. *Head&Neck* 2008;30:946-63.
8. Shi W, Bastianutto C, Li A, Perez-Ordonez B, Ng R, Chow KY, et al. Multiple dysregulated pathways in nasopharyngeal carcinoma revealed by gene expression profiling. *Int J Cancer* 2006;119:2467-75.
9. Zeng ZY, Zhou YH, Zhang WL, Xiong W, Fan SQ, Li XL, et al. Gene expression profiling of nasopharyngeal carcinoma reveals the abnormally regulated Wnt signaling pathway. *Hum Pathol* 2007;38:120-33.
10. Morrison J, Gulley M, Pathmanathan R, Raab-Traub N. Differential signaling pathways are activated in the Epstein-Barr virus-associated malignancies nasopharyngeal carcinoma and Hodgkin lymphoma. *Cancer Res* 2004;64:5251-60.
11. Ren Q, Sato H, Murono S, Furukawa M, Yoshizaki T. Epstein-Barr virus (EBV) latent membrane protein 1 induces interleukin-8 through the nuclear factor- κ B signaling pathway in EBV-infected nasopharyngeal carcinoma cell line. *Laryngoscope* 2004;114:855-9.
12. Man C, Rosa J, Lee LT, Lee VH, Chow BK, Lo KW, et al. Latent membrane protein 1 suppresses RASSF1A expression, disrupts microtubule structures and induces chromosomal aberrations in human epithelial cells. *Oncogene* 2007;26:3069-80.

13. Deng L, Yang J, Zhao X, Deng XY, Zeng L, Gu HH et al. Cells in G2/M phase increased in human nasopharyngeal carcinoma cell line by EBV-LMP1 through activation of NF- κ B and AP-1. *Cell Res* 2003;13:187–94.
14. Murono S, Inoue H, Tanabe T, Joab I, Yoshizaki T, Furukawa M, et al. Induction of cyclooxygenase-2 by Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 is involved in vascular endothelial growth factor production in nasopharyngeal carcinoma cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:6905–10.
15. Ding L, Li L, Yang J, Tao YG, Ye M, Shi Y, et al. Epstein-Barr virus encoded latent membrane protein 1 modulates nuclear translocation of telomerase reverse transcriptase protein by activating nuclear factor- κ B p65 in human nasopharyngeal carcinoma cells. *Int J Biochem Cell Biol* 2005;37:1881–9.
16. Stewart S, Dawson CW, Takada K, Curnow J, Moody CA, Sixbey JW, et al. Epstein-Barr virus-encoded LMP2A regulates viral and cellular gene expression by modulation of the NF- κ B transcription factor pathway. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:1530–5.
17. Pedrero J, Carracedo D, Pinto C, Zapatero AH, Rodrigo JP, Nieto CS, et al. Frequent genetic and biochemical alterations of the PI 3-K/AKT/ PTEN pathway in head and neck squamous cell carcinoma. *Int J Cancer* 2005;114:242–8.
18. Xu X, Yang H, Huo X. Expression and significance of PTEN in nasopharyngeal carcinoma. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi* 2004;18:658–9.
19. Wang SS, Guan ZZ, Xiang YQ, Wang B, Lin TY, Jiang WQ, et al. [Significance of EGFR and p-ERK expression in nasopharyngeal carcinoma]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2006;28:28–31.
20. Xiang Y, Yao H, Wang S, Hong M, He J, Cao S, et al. Prognostic value of surviving and livin in nasopharyngeal carcinoma. *Laryngoscope* 2006;116:126–30.
21. Yu WM, Hussain SS. Incidence of nasopharyngeal carcinoma in Chinese immigrants, compared with Chinese in China and South East Asia: review. *J Laryngol Otol.* 2009;123:1067-74.
22. Fachiroh J, Sangrajrang S, Johansson M, Renard H, Gaborieau V, Chabrier A, et al. Tobacco consumption and genetic susceptibility to nasopharyngeal carcinoma (NPC) in Thailand. *Cancer Causes Control* 2012;23:1995-2002.
23. Hildesheim A, Wang CP. Genetic predisposition factors of nasopharyngeal carcinoma risk: A review of epidemiological association studies, 2000-2011. *Seminars in Cancer Biology.* 2012;22:107-16.
24. Chao KS, Perez CA. Nasopharynx. In: *Principles and Practice of Radiation Oncology*, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1997:918-61.

25. Lee AWM, Foo W, Law SC, Poon YF, Sze WM, O SK, et al. Nasopharyngeal carcinoma: Presenting symptoms and duration before diagnosis. *Hong Kong Med J* 1997;3:355-61.
26. Chan J, Bray F, McCarron P, Foo W, Lee AWM, Yip T, et al. Nasopharyngeal carcinoma. In: Pathology and genetics of head and neck tumor. World Health Organization Classification of Tumours. Lyon, France: IARC Press; 2005.
27. Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W. "Field cancerization" in oral stratified squamous epithelium: clinical implications of multicentric origing. *Cancer* 1953; 6:963-8.
28. Han BL, Xu XY, Zhang CZ, Wu JJ, Han CF, Wang H, et al. Systematic review on Epstein-Barr virus (EBV) DNA in diagnosis of nasopharyngeal carcinoma in Asian population. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 2012;13:2577-81.
29. King AD, Vlantis AC, Bhatia KS, Zee BC, Woo JK, Tse GM, et al. Primary nasopharyngeal carcinoma: diagnostic accuracy of MR imaging versus that of endoscopy and endoscopic biopsy. *Radiology* 2011;258:531-7.
30. Razek A, King A. MRI and CT of nasopharyngeal carcinoma. *American Roentgen Ray Society* 2012;198:11-8.
31. Lai V, Khong PL. Updates on MR imaging and 18F-FDG PET/CT imaging in nasopharyngeal carcinoma. *Oral oncology* 2013:e1-10.
32. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A.. American Joint Committee on Cancer Staging Manual, 7th ed. New York: Springer-Verlag, 2010:41-9.
33. Sze WM, Lee AW, Yau TK, Yeung RM, Lau KY, Leung SK, et al. Primary tumor volume of nasopharyngeal carcinoma: prognostic significance for local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:21-7.
34. Perez CA, Devineni VR, Marcial-Vega V, Marks JE, Simpson JR, Kucik N. Carcinoma of nasopharynx: factors affecting prognosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23:271-80.
35. Lo YM. Quantitative analysis of Epstein-Barr Virus DNA in plasma and serum: applications to tumor detection and monitoring. *Ann N Y Acad Sci* 2001;945:68-72.
36. Chan AT, Lo YM, Zee B, Chan LY, Ma BB, Leung SF, et al. Plasma Epstein-Barr virus DNA and residual disease after radiotherapy for undifferentiated nasopharyngeal carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1614-9.
37. Prayongrat A, Chakkabat C, Kannarunimit D, Hansasuta P, Lertbutsayanukul C. Prevalence and significance of plasma Epstein-Barr Virus DNA level in nasopharyngeal carcinoma. *J Radiat Res.* 2017;58:509-16.
38. Lertbutsayanukul C, Kannarunimit D, Netsawang B, Kitpanit S, Chakkabat C, Hansasuta P, et al. Optimal plasma pretreatment EBV DNA cut-off point for nasopharyngeal cancer patients treated with intensity modulated radiation therapy. *Jpn J Clin Oncol.* 2018;48:467-75.

39. Lertbutsayanukul C, Kannarunimit D, Prayongrat A, Chakkabat C, Kitpanit S, Hansasuta P. Prognostic Value of Plasma EBV DNA for Nasopharyngeal Cancer Patients during Treatment with Intensity-modulated Radiation Therapy and Concurrent Chemotherapy. *Radiol Oncol.* 2018;52:195-203.
40. Zeng Y, Zhang LG, Wu YC, Huang YS, Huang NQ, Li JY, et al. Prospective studies on nasopharyngeal carcinoma in Epstein-Barr virus IgA/ VCA antibody-positive persons in Wuzhou City, China. *Int J Cancer* 1985;36:545-7.
41. Lee AW, Sze WM, Au JS, Leung SF, Leung TW, Chua DT, et al. Treatment results of nasopharyngeal carcinoma in the modern era: the Hong Kong experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;61:1107-16.
42. Heng DM, Wee J, Fong KW, Lian LG, Sethi VK, Chua ET, et al. Prognostic factors in 677 patients in Singapore with nondisseminated nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 1999;86:1912–20.
43. Yeh SA, Tang Y, Lui CC, Huang YJ, Huang EY. Treatment outcomes and late complications of 849 patients with nasopharyngeal carcinoma treated with radiotherapy alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62:672–9.
44. Leung TW, Tung SY, Sze WK, Wong FC, Yuen KK, Lui CM, et al. Treatment results of 1070 patients with nasopharyngeal carcinoma: an analysis of survival and failure patterns. *Head Neck* 2005;27:555–65.
45. Huncharek M, Kupelnick B. Combined chemoradiation versus radiation therapy alone in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: Results of a Meta-analysis of 1,528 patients from 6 randomized trials. *Am J Clin Oncol* 2002;25:219-23.
46. Langendijk JA, Leemans CR, Buter J, Berkhof J, Slotman BJ. The additional value of chemotherapy to radiotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: A Meta-analysis of the published literature. *J Clin Oncol* 2004;22:4604-12.
47. Baujet B, Audry H, Bourhis J, Chan AT, Onat H, Chua DT, et al. Chemotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: An individual patient data meta-analysis of eight randomized trials and 1753 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Pys* 2006;64:47-56.
48. Blanchard P, Lee A, Marguet S, Leclercq J, Ng TW, Maet J, al. Chemotherapy and radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma: an update of the MAC-NPC meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2015;16:645-55.
49. Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PG, Fu KK, Cooper J, Vuong T, et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: Phase III randomized Intergroup stud 0099. *J Clin Oncol* 1998;16:1310-7.
50. Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PG, Fu KK, Cooper J, Vuong T, et al. Superiority of five year survival with chemo-radiotherapy (CT-RT) vs. radiotherapy in patients with locally advanced nasopharyngeal cancer (NPC).

- Intergroup (0099)(SWOG 8892, RTOG 8817, ECOG 2388) Phase III study: final report. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001;20:227a.[abstract 905].
51. Wee J, Tan EH, Tai BC, Wong HB, Leong SS, Tan T, et al. Final report of SQNP01: A phase III randomized trial comparing RT with chemoRT for locally advanced nasopharyngeal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:S16.
 52. Lee AW, Lao WH, Tung SY, Chua DT, Chappell R, Xu L, et al. Preliminary results of a randomized study on therapeutic gain by concurrent chemotherapy for regionally advanced nasopharyngeal carcinoma: NPC-9901 trial by the Hong Kong Nasopharyngeal Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2005;23:6966-75.
 53. Lee AW, Tung SY, Chan AT, Chappell R, Fu YT, Lu TX, et al. Preliminary results of a randomized study (NPC-9902 Trial) on therapeutic gain by concurrent chemotherapy and/or accelerated fractionation for locally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:142-51.
 54. Kwong DL, Sham JS, Au GK, Chua DT, Kwong PW, Cheng AC, et al. Concurrent and adjuvant chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma: A factorial study. *J Clin Oncol* 2004;22:2643-53.
 55. Chan AT, Leung SF, Ngan RK, Teo PM, Lau WH, Kwan WH, et al. Overall survival after concurrent cisplatin-radiotherapy compared with radiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:536-9.
 56. Lin JC, Jan JS, Hsu CY, Liang WM, Jiang RS, Wang WY. Phase III study of concurrent chemoradiotherapy vs. radiotherapy alone for advanced nasopharyngeal carcinoma: Positive effect on overall and progression-free survival. *J Clin Oncol* 2003;21:631-7.
 57. Zhang L, Zhao C, Peng PJ, Lu LX, Huang PY, Han F, et al. Phase III study comparing standard radiotherapy with or without weekly oxaliplatin in treatment of locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: Preliminary results. *J Clin Oncol* 2005;23:8461-8.
 58. Chan ATC, Teo PML, Leung TW, Leung SF, Lee WY, Yeo W, et al. A prospective randomized study of chemotherapy adjunctive to definitive radiotherapy in advanced nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;33:569-77.
 59. Hui EP, Ma BB, Leung SF, King AD, Mo F, Kam MK, et al. Randomized phase II trial of concurrent cisplatin-radiotherapy with or without neoadjuvant docetaxel and cisplatin in advanced nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27:242-9.

60. Frikha M, Auperin A, Tao Y, et al. A randomized trial of induction docetaxel-cisplatin-5FU followed by concomitant cisplatin-RT versus concomitant cisplatin-RT in nasopharyngeal carcinoma (GORTEC 2006-02). *Ann Oncol*. 2018;29:731-6.
61. Zhang Y, Chen L, Hu GQ, Zhang N, Zhu XD, Yanget KY, al. Gemcitabine and Cisplatin Induction Chemotherapy in Nasopharyngeal Carcinoma. *N Engl J Med*. 2019;381:1124-35.
62. Chua DT, Sham JST, Choy D, Lorvidhaya V, Sumitsawan Y, Thongprasert S, et al. Preliminary report of the Asian-Ocenian Clinical Oncology Association randomized trial comparing cisplatin and epirubicin followed by radiotherapy versus radiotherapy alone in the treatment of patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 1998;83:2270-83.
63. Ma J, Mai HQ, Hong MH, Min HQ, Mao ZD, Cui NJ, et al. Results of prospective randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy plus radiotherapy with radiotherapy alone in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol* 2001;19:1350-7.
64. Chua DT, Ma J, Sham JST, Mai HQ, Choy DT, Hong MH, et al. Long-term survival after cisplatin-based induction chemotherapy and radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: a pooled data analysis of two phase III trials. *J Clin Oncol* 2005;23:1118-24.
65. International Nasopharyngeal Cancer Study Group VUMCA I trial. Preliminary results of a randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy (cisplatin, epirubicin, bleomycin) plus radiotherapy vs. radiotherapy alone in stage IV (> or = N2, M0) undifferentiated nasopharyngeal carcinoma: a positive effect on progression-free survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;35:463-9.
66. Hareyama M, Sakata K, Shirato H, Nishioka T, Nishio M, Suzuki K, et al. A prospective randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy with radiotherapy alone in patients with advanced nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 2002;94:2217-23.
67. Chi KH, Chang YC, Gua WY, Leung MJ, Shiao CYr, Chen SY, et al. A phase III study of adjuvant chemotherapy in advanced nasopharyngeal carcinoma patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:1238-44.
68. Rossi A, Molinari R, Boracchi P, Del Vecchio M, Marubini E, Nava M, et al. Adjuvant chemotherapy with vincristine, cyclophosphamide, and doxorubicin after radiotherapy in local-regional nasopharyngeal cancer: Results of a 4-year multicenter randomized study. *J Clin Oncol* 1988;6:1401-10.
69. Chitapanarux I, Lorvidhaya V, Kamnerdsupaphon P, Sumitsawan Y, Tharavichitkul E, Sukthomya V, et al. Chemoradiation comparing cisplatin versus carboplatin in locally advanced nasopharyngeal cancer: Randomised, non-inferiority, open trial. *Euro J of Cancer* 2007;43:1399-406.

70. Pow EH, Kwong DL, McMillan AS, Wong MC, Sham JS, Leung LH, et al. Xerostomia and quality of life after intensity-modulated radiotherapy vs conventional radiotherapy for early-stage nasopharyngeal carcinoma: initial report on a randomized controlled clinical trial. *Int Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;66:981–91.
71. Kam MK, Leung SF, Zee B, Chau RM, Suen JJ, Mo F, et al. Prospective randomized study of intensity-modulated radiotherapy on salivary gland function in early-stage nasopharyngeal carcinoma patients. *J Clin Oncol* 2007;25:4873–9.
72. Lee N, Xia P, Quivey JM, Sultanem K, Poon I, Akazawa C, et al. Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma: an update of the UCSF experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:12–22.
73. Lee AW, Ng WT, Pan JJ, Poh SS, Ahn YC, AlHussain H, et al. International guideline for the delineation of the clinical target volumes (CTV) for nasopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol*. 2018;126:25-36.
74. Grégoire V, Ang K, Budach W, Grau C, Hamoir M, Langendijk JA, et al. Delineation of the neck node levels for head and neck tumors: a 2013 update. DAHANCA, EORTC, HKNPCSG, NCIC CTG, NCRI, RTOG, TROG consensus guidelines. *Radiother Oncol*. 2014;110(1):172-181.
75. Lin L, Lu Y, Wang XJ, Chen H, Yu S, Tian J, et al. Delineation of Neck Clinical Target Volume Specific to Nasopharyngeal Carcinoma Based on Lymph Node Distribution and the International Consensus Guidelines. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018;100:891-902.
76. Eisbruch A, Foote RL, O’Sullivan B, Beitler JJ, Vikram B. Intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancer: emphasis on the selection and delineation of the targets. *Semin Radiat Oncol* 2002;12:238-49.
77. Ho FCH, Tham IWK, Earnest A, Lee KM, Lu JJ. Patterns of regional lymph node metastasis of nasopharyngeal carcinoma: A meta-analysis of clinical evidence. *BMC Cancer* 2012;12:98.
78. Tang LL, Mao Y, Liu L, Liang S, Chen Y, Sun Y, et al. The volume to be irradiated during selective neck irradiation in nasopharyngeal carcinoma: analysis of the spread patterns in lymph nodes by magnetic resonance imaging. *Cancer* 2009;115:680–8.
79. Lee AW, Sham JS, Poon YF, Ho JH. Treatment of stage I nasopharyngeal carcinoma: analysis of the patterns of relapse and the results of withholding elective neck irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17:1183-90.
80. Grégoire V, Coche E, Cosnard G, et al. Selection and Delineation of lymph node target volumes in head and neck conformal radiotherapy. Proposal for standardizing terminology and procedure based on the surgical experience, *Radiother Oncol* 2000;56:135-50.

81. Chua DT, Sham JS, Kwong DL, Au GK, Choy DT. Retropharyngeal lymphadenopathy in patients with nasopharyngeal carcinoma. A computed tomography-based study. *Cancer* 1997;79:869–77.
82. Qin DX, Hu YH, Yan JH, Xu GZ, Cai WM, Wu XL, et al. Analysis of 1379 patients with nasopharyngeal carcinoma treated by radiation. *Cancer* 1988;61: 1117–24.
83. Gao Y, Zhu G, Lu J, Ying H, Kong L, Wu Y, et al. Is elective irradiation to the lower neck necessary for N0 nasopharyngeal carcinoma? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77:1397–402.
84. Ou X, Shen C, Kong L, Wang X, Ding J, Gao Y, et al. Treatment outcome of nasopharyngeal carcinoma with retropharyngeal lymph nodes metastasis only and the feasibility of elective neck irradiation. *Oral Oncol* 2012;48:1045–50.
85. Chen JZ, Le QT, Han F, Lu LX, Huang SM, Lin CG, et al. Results of a phase 2 study examining the effects of omitting elective neck irradiation to nodal levels IV and V(b) in patients with N(0-1) nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85:929-34.
86. Prayongrat A, Lertbutsayanukul C. Hypothyroidism after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Ann Nasopharynx Cancer*. 2020;4:3.
87. Wang YX, King AD, Zhou H, Leung SF, Abrigo J, Chan YL, et al. Evolution of radiation-induced brain injury: MR imaging based study. *Radiology* 2010; 254:210–8.
88. King AD, Griffith JF, Abrigo JM, Leung SF, Yau FK, Tse GM, et al. Osteoradionecrosis of the upper cervical spine: MR Imaging following radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Eur J Radiol* 2010; 73: 629–35.
89. Makimoto Y, Yamamoto S, Takano H, Motoori K, Ueda T, Kazama T, et al. Imaging findings of radiation-induced sarcoma of the head and neck. *Br J Radiol* 2007; 80:790–7.