

การฉายรังสีซ้ำในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอกำเริบเฉพาะที่

รศ. นพ.ชวลิต เลิศบุญยานุกูล

สาขารังสีรักษาและมะเร็งวิทยา

ภาควิชารังสีวิทยา

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

มะเร็งศีรษะและลำคอเป็นมะเร็งที่พบบ่อยในคนไทย โดยเฉพาะอย่างยิ่งมะเร็งหลังโพรงจมูก การรักษา มะเร็งศีรษะและลำคอ ประกอบด้วย การผ่าตัด การฉายรังสี และการให้ยาเคมีบำบัด ผู้ป่วยประมาณร้อยละ 70 เป็นระยะลุกลามเฉพาะที่ (locally advanced disease)⁽¹⁾ และมักจะได้รับการฉายรังสีร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัด ซึ่งร้อยละ 17-33 ของผู้ป่วยจะมีการกำเริบเฉพาะที่ไม่ว่าจะเป็นบริเวณที่เคยเป็นมะเร็งปฐมภูมิและ/หรือ เป็นการกำเริบบริเวณต่อมน้ำเหลือง⁽²⁻⁶⁾ ซึ่งหากไม่ได้รับการรักษาเพิ่มเติมจะมีระยะเวลารอคอยชีวิตประมาณ 5 เดือน⁽⁷⁾ นอกจากนี้ยังพบมะเร็งปฐมภูมิแห่งที่สองได้อีกร้อยละ 6-22 หลังจากที่เคยรักษา มะเร็งศีรษะและลำคอมาแล้ว⁽⁸⁻¹⁰⁾

การดูแลรักษาผู้ป่วยที่มีการกำเริบหรือเป็นมะเร็งปฐมภูมิแห่งที่สองบริเวณใกล้เคียงกับบริเวณที่เคยฉายรังสีมาแล้ว ควรจะได้รับการประเมินจากแพทย์สหสาขา ได้แก่ แพทย์รังสีวินิจฉัย แพทย์รังสีรักษา อายุรแพทย์เคมีบำบัด ศัลยแพทย์ แพทย์ พยาธิแพทย์ และทันตแพทย์ สิ่งที่ต้องประเมินเบื้องต้นคือขนาดและขอบเขตของการกำเริบของโรคทั้งจากการตรวจร่างกาย การถ่ายภาพทางรังสีเช่นเอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์ และ/หรือ MRI หรือ PET/CT บริเวณศีรษะและลำคอ การส่องกล้อง panendoscopy การค้นหาการแพร่กระจาย เช่น การตรวจเอ็กซเรย์หรือเอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์บริเวณปอด การตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงบริเวณตับ การตรวจ bone scan การตรวจเลือดทางห้องปฏิบัติการ การประเมินว่าเซลล์มะเร็งเป็นเซลล์ชนิดเดียวกันหรือเป็นเซลล์มะเร็งชนิดใหม่ และประเมินว่าผู้ป่วยมีความพร้อมที่จะรักษาแบบหายขาดอีกครั้งหรือไม่

ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาครั้งแรกด้วยการผ่าตัด หากการกำเริบครั้งใหม่ยังอยู่ในบริเวณที่ผ่าตัดได้มักจะได้รับการผ่าตัดก่อนแล้วตามด้วยการฉายรังสีหากมีความเสี่ยงสูง เช่นขอบเขตการผ่าตัดไม่เพียงพอหรือผ่าตัดไม่หมด (close or positive surgical margin) เป็นต้น ผู้ป่วยที่มีการกำเริบที่ต่อมน้ำเหลืองอย่างเฉียบพลันได้รับการผ่าตัดและต่อมน้ำเหลือง (salvage neck dissection)⁽¹¹⁾

สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยรังสีรักษามาก่อน หากบริเวณที่เกิดมะเร็งขึ้นมาใหม่มีขนาดไม่ใหญ่ และอยู่ในบริเวณที่สามารถผ่าตัดได้หมด โดยไม่เกิดผลข้างเคียงร้ายแรง (morbidity) ควรได้รับการผ่าตัด อย่างไรก็ตามมีผู้ป่วยเพียงส่วนน้อยที่สามารถผ่าตัดก้อนมะเร็งออกได้หมด และผู้ป่วยกลุ่มนี้อาจมีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี ประมาณร้อยละ 16-36⁽¹²⁾

หากประเมินผู้ป่วยและตัวโรคแล้วไม่สามารถผ่าตัดได้ เช่นก้อนขนาดใหญ่ มีการแพร่กระจายของโรค มะเร็ง หรือไม่แข็งแรงพอที่จะได้รับการผ่าตัด (medical inoperable) การให้ยาเคมีบำบัดมักจะได้ผลไม่ดีและไม่สามารถทำให้

หายขาดได้ ผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีสูตรที่ประกอบด้วย cisplatin มีมัธยฐานระยะเวลาการรอดชีวิตประมาณ 6-8 เดือน⁽¹³⁻¹⁵⁾ และอัตราการรอดชีวิตที่ 2 ปี เพียงร้อยละ 5-10 เท่านั้น⁽¹⁴⁾ การศึกษา RTOG 0421⁽¹⁶⁾ ซึ่งเป็นการศึกษาระยะที่ 3 ในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งกำเริบบริเวณศีรษะและลำคอที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ เปรียบเทียบระหว่างการให้รังสีเคมีบำบัดหรือให้เคมีบำบัดอย่างเดียวได้ปีครึ่งผู้ป่วยไปแล้ว โดยมีผู้ป่วยเข้าร่วมงานวิจัยเพียง 15 รายจากเป้าหมาย 240 ราย แสดงให้เห็นว่าการให้ยาเคมีบำบัดอย่างเดียวในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวไม่เป็นที่ยอมรับโดยทั่วไป ดังนั้นการให้รังสีรักษา ไม่ว่าจะให้ร่วมกับการผ่าตัด และ/หรือพร้อมกับยาเคมีบำบัดจึงเป็นการรักษาที่อาจจะทำให้ผู้ป่วยกลุ่มที่มีการกำเริบเฉพาะที่หายขาดได้

สิ่งที่แพทย์รังสีรักษาจะต้องประเมินคือสภาพร่างกายของผู้ป่วย (performance status) ระยะของโรคที่กำเริบครั้งใหม่ (re-staging) แผนการรักษาด้วยรังสีครั้งแรกเพื่อดูปริมาณรังสีที่เคยได้รับ (ทั้งปริมาณรังสีรวม ปริมาณรังสีต่อครั้ง ขอบเขตของการฉายรังสีและการกระจายปริมาณรังสี) ณ ตำแหน่งที่มีการกำเริบว่าเป็นการกำเริบในบริเวณที่เคยฉายรังสี (in-field recurrence) บริเวณขอบของเนื้อเยื่อที่เคยรับรังสี (marginal recurrence) หรือนอกบริเวณที่เคยได้รับรังสี (out-of-field recurrence) ระยะเวลาตั้งแต่การฉายรังสีครั้งแรกครบจนถึงการกำเริบครั้งปัจจุบัน นอกจากนี้สิ่งที่ต้องประเมินหากจะต้องฉายรังสีซ้ำคือผลข้างเคียงระยะยาวจากการฉายรังสีในครั้งแรกเช่นการเกิด osteoradionecrosis การเกิด cartilaginous necrosis หรือ cervical fibrosis ซึ่งหากเป็นมาก การฉายรังสีซ้ำย่อมทำให้เกิดอันตรายมากกว่าเกิดประโยชน์

การประเมินเหล่านี้ช่วยให้แพทย์รังสีรักษาประมาณได้ว่าก่อนมะเร็งที่กำเริบเกิดจากความผิดพลาดของการกำหนดขอบเขตมะเร็ง (geographical miss) หรือเกิดจากภาวะเซลล์มะเร็งดื้อรังสี (radioresistant)⁽¹⁷⁾ หรือการให้รังสีปริมาณไม่พอเพียงในครั้งแรก (inadequate radiation dose) ข้อมูลเหล่านี้ย่อมทำให้แพทย์รังสีรักษาวางแผนการฉายรังสีครั้งใหม่ได้อย่างมีประสิทธิภาพ

การพยากรณ์โรคในผู้ป่วยที่มีการกำเริบเฉพาะที่ขึ้นอยู่กับสภาพร่างกายของผู้ป่วย ถ้าสภาพไม่ดีหรือมีการเกิด organ dysfunction (เช่น gastrostomy tube dependence, tracheostomy, fistula, open wound, หรือ osteonecrosis) ยิ่งทำให้การพยากรณ์โรคแย่ลง⁽¹⁸⁾ ระยะของโรคในขณะที่เป็นซ้ำ ปริมาตรของก้อนมะเร็งที่กำเริบ⁽¹⁸⁻²⁰⁾ ระยะห่างระหว่างการกำเริบและการฉายรังสีครั้งแรก ระยะห่างนี้ยิ่งนานยิ่งมีโอกาสเกิดผลข้างเคียงระยะยาวลดลงและมีโอกาสควบคุมโรคเฉพาะที่ได้ดีขึ้น^(18,21) การศึกษาส่วนใหญ่มักศึกษาในผู้ป่วยที่มีระยะปลอดโรค (disease-free interval) มากกว่า 6 เดือน^(21,22) นอกจากนี้ยังขึ้นกับปริมาณรังสีที่จะให้ซ้ำด้วย Salama⁽²³⁾ พบว่าหากให้รังสีมากกว่า 58 เกรย์จะมีอัตราการรอดชีวิตและอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ที่ 3 ปีเท่ากับ 30% และ 56% ปีตามลำดับ ซึ่งดีกว่าปริมาณรังสีน้อยกว่า 58 เกรย์ซึ่งมีอัตราการรอดชีวิตและอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ที่ 3 ปีเท่ากับ 6% และ 33% ตามลำดับ Chen⁽²⁴⁾ เสนอตารางจัดกลุ่มการพยากรณ์ภาวะแทรกซ้อนหากต้องฉายรังสีซ้ำเพื่อช่วยแพทย์รังสีรักษาในการวางแผนและตั้งเป้าหมายการรักษาตามตารางที่ 1

การให้รังสีรักษาซ้ำมีหลายรูปแบบ เช่นการฉายรังสีจากภายนอก⁽²⁵⁾ การฝังแร่ระยะใกล้^(26,27) การให้รังสีศัลยกรรม⁽²⁸⁾ แต่จะกล่าวถึงการฉายรังสีจากภายนอกและหลักฐานทางการแพทย์เกี่ยวกับการให้ยาเคมีบำบัดพร้อมกับการให้รังสีรักษาซ้ำ เป็นหลัก

ในอดีตการฉายรังสีจากภายนอกมักใช้เทคนิคการฉายรังสีแบบ 2 หรือ 3 มิติ^(25,29,30) ซึ่งแม้ว่าจะให้อัตรากา
ควบคุมโรคเฉพาะที่เป็นที่น่าพอใจ แต่ผลข้างเคียงระยะยาวต่ออวัยวะปกติข้างเคียงทำให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยหลังการฉาย
รังสีซ้ำไม่ดีเท่าที่ควร เทคนิคการฉายรังสีแบบปรับความเข้มช่วยให้สามารถลดผลข้างเคียงดังกล่าวได้⁽³¹⁾

ผู้ป่วยควรได้รับการทำหน้ากากเพื่อป้องกันการขยับเขยื้อน จำลองการฉายรังสีด้วยเอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์และจล
สารทึบรังสีเพื่อให้เห็นขอบเขตของก้อนมะเร็งที่กำลัง [gross tumor volume (GTV)] ได้ชัดเจนขึ้น ในรพ.จุฬาลงกรณ์ผู้ป่วย
มักจะได้รับจำลองการฉายรังสีด้วย MRI (MRI simulation) ร่วมด้วย โดยจัดทำผู้ป่วยเหมือนกับขั้นตอนการจำลองการ
ฉายรังสีด้วยเอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์ การใช้ PET/CT ช่วยให้แพทย์รังสีรักษามีความมั่นใจขึ้นในการกำหนดขอบเขตของ
ก้อนมะเร็ง หลังจากนั้นจึงเป็นขั้นตอนการกำหนดขอบเขตก้อนมะเร็ง โดยขอบเขตของ GTV กำหนดโดยข้อมูลจากภาพ
CT/MRI หรือ PET/CT สำหรับ clinical target volume (CTV) ให้บวกขอบเขตประมาณ 5-10 มม. และอาจลด margin น้อย
กว่านี้ในบริเวณอวัยวะที่เคยได้รับรังสีปริมาณสูงมาก่อนและอยู่ใกล้กับเส้นประสาทตา ก้านสมองหรือเส้นประสาทไขสัน
หลัง โดยสุดที่ anatomical boundary เช่น กระดูกสันหลังเป็นต้น planning target volume (PTV) ให้บวกขอบเขต (margin)
เพิ่มจาก CTV อย่างละ 5 มม.⁽³²⁾ โดยปกติในผู้ป่วยที่เป็นการกำเริบบริเวณที่เคยได้รับรังสีมาก่อน (in-field recurrence) และ
ภาพ CT/MRI ไม่พบการลุกลามต่อมน้ำเหลือง มักจะไม่ให้รังสีป้องกันบริเวณต่อมน้ำเหลืองข้างเคียง (prophylactic lymph
node irradiation) การฉายรังสีเพียงเฉพาะ GTV มักจะเพียงพอ เนื่องจากการเกิดกำเริบซ้ำอีกครั้ง (second local recurrence)
มักจะเกิดในตำแหน่งของ recurrent GTV⁽³³⁾

ผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอที่มีการกำเริบหลังจากเคยได้รับรังสีรักษาในครั้งแรก แพทย์รังสีรักษามักจะคิดว่าส่วน
หนึ่งเกิดจากเซลล์มะเร็งที่ดื้อรังสี ซึ่งการฉายรังสีซ้ำอาจจำเป็นต้องใช้ปริมาณรังสีที่สูงขึ้นเพื่อกำจัดเซลล์ดื้อรังสีเหล่านี้
หากแต่การให้รังสีซ้ำปริมาณมากๆ โดยเฉพาะอย่างยิ่งบริเวณที่เคยได้รับรังสีมาแล้ว บริเวณก้านสมองหรือเส้นประสาทไข
สันหลัง จำเป็นต้องใช้เทคนิคการฉายรังสีแบบพิเศษเพื่อลดผลข้างเคียงดังกล่าวเช่นการฉายรังสีปริมาณต่อครั้งน้อยลงและ
ฉายวันละ 2 ครั้ง (hyperfractionation) การฉายรังสีสัปดาห์เว้นสัปดาห์ การให้ยาเคมีบำบัดพร้อมฉายรังสีเพื่อทดแทน
ปริมาณรังสีซ้ำซึ่งให้ได้ปริมาณที่ไม่มากและเพื่อช่วยลดภาวะดื้อรังสี^(34,35) การฉายรังสีแบบปรับความเข้ม (Intensity
Modulated Radiation Therapy, IMRT)^(32,36,37) เป็นต้น

รังสีเคมีบำบัดซ้ำเมื่อมีการกำเริบเฉพาะที่

ก่อนปี 2000 การฉายรังสีแบบปรับความเข้มยังไม่ได้แพร่หลายเท่าปัจจุบัน การให้รังสีปริมาณสูงจึงมีข้อจำกัด
เนื่องจากมีผลกระทบต่ออวัยวะข้างเคียงสูง ผู้วิจัยส่วนใหญ่จึงใช้การฉายรังสีวันละ 2 ครั้งหรือฉายรังสีสัปดาห์เว้นสัปดาห์
เป็นหลัก และเนื่องจากส่วนใหญ่ให้ปริมาณรังสีประมาณ 60 เกรย์ซึ่งไม่เพียงพอต่อการทำลายเซลล์มะเร็งจึงมีการให้ยาเคมี
บำบัดร่วมด้วย ยาส่วนใหญ่ในยุคนั้นคือ 5FU และ hydroxyurea ซึ่งจะกล่าวถึงในรายงานต่อไป

De Crevoisier⁽¹⁹⁾ รายงานประสิทธิผลการฉายรังสีซ้ำในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอที่กำเริบเฉพาะที่หรือเป็น
มะเร็งปฐมภูมิแห่งที่สองที่ผ่าตัดไม่ได้จำนวน 169 ราย โดยใช้สูตร 1) ฉายรังสีซ้ำ 65 เกรย์ ใน 6.5 สัปดาห์ (ฉายครั้งละ 2
เกรย์) จำนวน 27 ราย สูตร 2) ฉายรังสี 60 เกรย์พร้อมกับให้ยาเคมี 5FU และ hydroxyurea 106 ราย หรือสูตร 3) ฉายรังสีวัน
ละ 2 ครั้ง ครั้งละ 1.5 เกรย์จนถึง 60 เกรย์ร่วมกับยา mitomycin, 5-FU และ cisplatin 36 ราย ผลการศึกษาหลังจากติดตาม
ผู้ป่วย 70 เดือนพบว่ามียุทธยานระยะเวลาการรอดชีวิต 10 เดือน อัตราการรอดชีวิตที่ 2 ปีร้อยละ 21 ผู้ป่วยมีอัตราการเกิด
ภาวะเยื่อช่องปากอักเสบเกรด 3 และ 4 เท่ากับร้อยละ 32 และ 14 ตามลำดับ อัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนระยะยาวสูงมาก
เช่น cervical fibrosis เกรด 2-3 พบได้ร้อยละ 41 mucosal necrosis พบได้ร้อยละ 21 trismus พบได้ร้อยละ 30 ในขณะที่
osteoradionecrosis พบร้อยละ 8

การศึกษา RTOT 9610⁽²¹⁾ เป็นงานวิจัยที่สำคัญยิ่งในทศวรรษ 90 โดยศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอกำเริบเฉพาะที่และผ่าตัดไม่ได้ 79 ราย (กำเริบเฉพาะที่ 60 ราย มะเร็งแห่งที่สองในบริเวณที่เคยฉายรังสี 11 ราย และเป็นทั้งการกำเริบและมะเร็งแห่งที่สอง 1 ราย) โดยฉายรังสี 1.5 เกรย์วันละ 2 ครั้ง สัปดาห์ละ 5 วัน สัปดาห์เว้นสัปดาห์ รวมปริมาณรังสี 60 เกรย์ร่วมกับให้ยา 5-FU 300 mg/m² IV bolus และ hydroxyurea รับประทาน 1.5 g ทุกวันที่ฉายรังสี โดยใช้เทคนิคการฉายรังสีแบบ lateral opposing, single wedge paired หรือ oblique fields โดยครอบคลุมก้อนมะเร็งและขอบเขตอย่างน้อย 2 ซม. ในช่วงเวลานั้นแนะนำให้ใช้การฉายรังสี 3 มิติ (แต่ไม่บังคับ) สูตรการให้รังสีเคมีบำบัดในการศึกษานี้มีผลข้างเคียงพอสมควรโดยพบว่าผู้ป่วยร้อยละ 29 ได้รับรังสีน้อยกว่า 54 เกรย์ และมีผู้ป่วยที่ฉายรังสีล่าช้าเกิน 1 สัปดาห์ถึงร้อยละ 32⁽³⁸⁾ ผลการศึกษาพบว่า ค่ามัธยฐานปริมาณรังสีในการฉายรังสีครั้งแรกเท่ากับ 65 เกรย์ และระยะห่างนับแต่ฉายรังสีครั้งแรกเท่ากับ 2.5 ปี มัธยฐานระยะเวลาการรอดชีวิตเท่ากับ 8.5 เดือน และอัตราการรอดชีวิตที่ 1 และ 2 ปี เท่ากับ 41 และ 15 % ตามลำดับ พบผลข้างเคียงระยะเฉียบพลันเกรด 3 ในผู้ป่วย 38% ในขณะที่เกรด 4 เท่ากับ 17.7% และ เกรด 5 เท่ากับ 7.6% ตามลำดับ มีผู้ป่วย 77 % ต้องได้รับ feeding tube ในช่วงใดช่วงหนึ่งของชีวิต พบผลข้างเคียงเรื้อรังเกรด 3 ในผู้ป่วย 19.4% และเกรด 4 ในผู้ป่วย 3% ผู้ป่วยที่มีผลข้างเคียงระยะยาวเกรด 3 ขึ้นไปเกิน 1 ปีทั้งหมดคือผู้ป่วยที่ได้รับรังสีรวมเกิน 120 เกรย์

การศึกษา RTOG 9911⁽²²⁾ เป็นการศึกษาระยะที่สองในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอกำเริบเฉพาะที่หรือเป็นมะเร็งปฐมภูมิแห่งที่สองในบริเวณที่เคยได้รับรังสีแล้ว 105 ราย โดยฉายรังสี 1.5 เกรย์วันละ 2 ครั้ง สัปดาห์ละ 5 วัน สัปดาห์เว้นสัปดาห์ รวมปริมาณรังสี 60 เกรย์ร่วมกับให้ยา cisplatin 15 mg/m² และ paclitaxel 20 mg/m² IV ในวันที่ฉายรังสีสัปดาห์ละ 5 วัน โดยสัปดาห์ที่ไม่ฉายรังสีให้ Granulocyte colony-stimulated พบว่ามีมัธยฐานระยะเวลาการรอดชีวิต 12 เดือน อัตราการรอดชีวิตที่ 1 และ 2 ปี เท่ากับร้อยละ 50 และ 26 ตามลำดับ โดยมีภาวะแทรกซ้อนรุนแรงเฉียบพลันเกรด 4 ขึ้นไปร้อยละ 28 และภาวะแทรกซ้อนรุนแรงเรื้อรังเกรด 4 ขึ้นไปร้อยละ 21 ซึ่งดูแล้วดีกว่าการศึกษา RTOG 9610 เล็กน้อย

ผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับการผ่าตัดเมื่อมีการกำเริบหรือไม่ แล้วจึงตามด้วยรังสีเคมีบำบัด

Salama⁽²³⁾ รวบรวมผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสีซ้ำจากงานวิจัยระยะที่ 1-2 จำนวน 115 ราย ซึ่งเคยได้รับการฉายรังสีมาแล้วและเกิดการกำเริบเฉพาะที่ตั้งแต่ปี 1986 ถึงปี 2001 ในจำนวนนี้ผู้ป่วย 49 รายได้รับการผ่าตัดก่อนที่กำเริบออกแล้วตามด้วยรังสีเคมีบำบัด อีก 66 รายได้รับรังสีเคมีบำบัดอย่างเดียว โดยฉายรังสี 2 เกรย์ต่อครั้ง หรือ 1.5 เกรย์วันละ 2 ครั้ง ฉายสัปดาห์เว้นสัปดาห์ ด้วยเทคนิคการฉายรังสีแบบ 2 และ 3 มิติ และฉายเฉพาะ gross tumor volume หรือ draining lymph node บางจุดเท่านั้น โดยมีการจำกัดปริมาณรังสีบริเวณเส้นประสาทไขสันหลังตลอดชีวิต ไม่เกิน 50 เกรย์ และมัธยฐานของปริมาณรังสีที่ก้อนมะเร็งตลอดชีวิตเท่ากับ 131 เกรย์ (ฉายรังสีซ้ำ 64.8 เกรย์) โดยให้พร้อมกับยาเคมีสูตรต่างๆ เช่น 5-fluorouracil, hydroxyurea ร่วมกับ paclitaxel หรือ cisplatin หรือ irinotecan ในสัดส่วนผู้ป่วยต่างกัน พบว่ามีมัธยฐานระยะเวลาการรอดชีวิตและเวลาการปลอดความก้าวหน้าของโรคเท่ากับ 11 และ 7 เดือนตามลำดับ มีผู้ป่วย 80 รายที่สามารถประเมินการตอบสนองต่อการให้รังสีเคมีบำบัดได้ ในจำนวนนี้ก่อนขูบหมด 59 ราย (74%) และขูบทิ้งหนึ่ง 11 ราย (13%) ปัจจัยที่ได้รับการประเมินแบบ multivariate analysis ที่ช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีวิตได้แก่ ปริมาณรังสีที่สูงกว่า 58 เกรย์ การให้ยาเคมีบำบัด 3 ชนิด (triple chemotherapy) และผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดร่วมด้วย ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดก่อนการให้รังสีเคมีบำบัดมีอัตราการปลอดความก้าวหน้าของโรคที่ 3 ปี สูงกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับการผ่าตัด (51% เทียบกับ 19% ตามลำดับ) แม้ว่า การให้รังสีเคมีบำบัดในผู้ป่วยที่เกิดการกำเริบจะให้ผลการรักษาเป็นที่น่าพอใจ แพทย์รังสีรักษาจะต้องระมัดระวัง

ผลข้างเคียงที่จะเกิดขึ้น ซึ่งพบว่าผู้ป่วย 9 รายเสียชีวิตระหว่างการให้รังสีเคมีบำบัดและอีก 10 รายเสียชีวิตหลังการรักษาจากผลข้างเคียง เช่น เส้นเลือดคาโรติดแตก การติดเชื้อจาก fistula เป็นต้น

Biagioli⁽³⁹⁾ ศึกษาผู้ป่วยที่มีการกำเริบเฉพาะที่ที่ผ่าตัดไม่ได้หรือผ่าตัดไม่หมดจำนวน 41 ราย โดยให้การรักษาฉายรังสีแบบปรับความเข้ม 60 เกรย์ ให้สัปดาห์เว้นสัปดาห์ ร่วมกับให้ยาเคมี cisplatin หรือ carboplatin พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับการผ่าตัดระยะเวลาการรอดชีวิตเฉลี่ย 31 เดือน เทียบกับ 23 เดือนในกลุ่มที่ไม่ได้รับการผ่าตัด อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยทั้งหมดที่ 2 ปี เท่ากับ 48.7 % โดยมีอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนเฉียบพลันเกรด 3-4 เท่ากับร้อยละ 31.7

De Crevoisier⁽⁴⁰⁾ รายงานผลการรักษาผู้ป่วย 25 รายที่มีการกำเริบเฉพาะที่หรือเป็นมะเร็งปฐมภูมิแห่งที่สองซึ่งเคยฉายรังสีมาแล้วอย่างน้อย 45 เกรย์ โดยผู้ป่วยทั้งหมดได้รับการผ่าตัด salvage surgery แล้วขอบเขตการผ่าตัดไม่พอ (positive margins) และ/หรือมีการลุกลามต่อมน้ำเหลืองที่มี extracapsular extension แล้วตามด้วยการฉายรังสี 2 เกรย์ต่อวัน สัปดาห์เว้นสัปดาห์ ปริมาณรังสีรวม 60 เกรย์พร้อมกับให้ยาเคมี 5-FU และ hydroxyurea พบว่ามีอัตราการรอดชีวิตที่ 4 ปี หลังฉายรังสีซ้ำสูงถึงร้อยละ 43 แต่มีผลข้างเคียงบริเวณเยื่อช่องปากเกรด 3 และ 4 ในผู้ป่วยร้อยละ 40 และ 12 ตามลำดับ เมื่อติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลาเฉลี่ย 66 เดือนพบว่ามีการเกิดภาวะ osteoradionecrosis ร้อยละ 16

หลังจากการศึกษานี้มีงานวิจัยแบบสุ่มจาก GETTEC/GORTEC (The Groupe d'Etude des Tumeurs de la Tête et du Cou and Groupe d'Oncologie Radiothérapie Tête et Cou groups)⁽⁴¹⁾ ได้เริ่มการศึกษาผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอที่มีการกำเริบเฉพาะที่บริเวณที่เคยได้รับรังสีมาก่อน ผู้ป่วยทั้งหมดจำนวน 130 ราย ได้รับการผ่าตัด salvage surgery แล้วสุ่มเปรียบเทียบระหว่างไม่ให้การรักษาต่อ (wait and see) หรือได้รับการฉายรังสีซ้ำ 60 เกรย์ ครั้งละ 2 เกรย์ จันทร์ถึงศุกร์ (ฉายรังสี 2 หรือ 3 มิติ โดยมีขอบเขต 1 ซม. จาก tumor bed) สัปดาห์เว้นสัปดาห์ร่วมกับให้ยาเคมีบำบัด fluorouracil และ hydroxyurea ผลการศึกษาพบว่าทั้งสองกลุ่มมีอัตราการรอดชีวิตไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่กลุ่มที่ได้รับการรังสีเคมีบำบัดเสริมมีอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่และอัตราการปลอดโรคสูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สิ่งที่ต้องพิจารณาเมื่อการรักษาเสริมไม่ได้เพิ่มอัตราการรอดชีวิตก็คือผลข้างเคียงเฉียบพลัน โดยพบว่ากลุ่มที่ได้รังสีเคมีบำบัดเสริมมีภาวะเยื่อช่องปากอักเสบเฉียบพลันเกรด 3 ขึ้นไปร้อยละ 28 และเมื่อติดตามผู้ป่วย 2 ปี พบว่ามี ผู้ป่วยที่เกิดภาวะแทรกซ้อนเรื้อรังเกรด 3 ขึ้นไป ร้อยละ 39 ในกลุ่มที่ได้รับรังสีเคมีบำบัด ในขณะที่พบเพียงร้อยละ 10 ในกลุ่มที่ไม่ได้รับรังสีเคมีบำบัดเพิ่มเติม

แม้ว่าจะรายงานเหล่านี้จะไม่ใช้การศึกษาแบบสุ่มที่ศึกษาว่าควรผ่าตัดหรือไม่ควรผ่าตัดก่อนการฉายรังสีซ้ำและการเปรียบเทียบข้างงานวิจัยเป็นเรื่องที่ไม่ควรทำ แต่สามารถสรุปโดยอนุโลมว่าหากผู้ป่วยมีความแข็งแรงพอที่จะผ่าตัดได้ (แม้ว่าการศึกษานี้จะมี selection bias) การผ่าตัดก่อนที่กำเริบแบบ macroscopic resection กล่าวคือเป็น R0 หรือ R1 resection (ไม่ใช่เพียงแค่ทำ debulking tumor หรือ R2 resection) แล้วตามด้วยการฉายรังสีซ้ำสามารถให้อัตราการรอดชีวิตที่ดีขึ้นได้เมื่อเปรียบเทียบกับงานวิจัยในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการผ่าตัดแต่ได้รับรังสีเคมีบำบัดอย่างเดียวซึ่งมีอัตราการรอดชีวิตที่ 2 ปี เท่ากับ 15-21%^(19,21)

ปริมาณรังสีต่อเส้นประสาทไขสันหลังเมื่อต้องฉายรังสีซ้ำ

แพทย์รังสีรักษามักจะมีความกังวลเกี่ยวกับปริมาณรังสีที่สามารถฉายเพิ่มเติมบริเวณเส้นประสาทไขสันหลัง เนื่องจากการฉายรังสีบริเวณศีรษะและลำคอในครั้งแรกเส้นประสาทไขสันหลังมักจะได้รับปริมาณรังสีรวมระหว่าง 40-50 เกรย์แล้ว ไม่ว่าจะฉายด้วยเทคนิคการฉายรังสีแบบ 2 มิติ แบบ 3 มิติ หรือแบบปรับความเข้ม ความแตกต่างอยู่แต่เพียงว่าหากฉายรังสีด้วยเทคนิคการฉายรังสีแบบปรับความเข้ม เส้นประสาทไขสันหลังมักจะได้รับปริมาณรังสีต่อครั้งต่ำกว่าแม้ว่าปริมาณรังสีรวมจะได้ประมาณ 40-50 เกรย์เท่าเทียมกัน ซึ่งหากคำนวณ biological effective dose (BED) โดยใช้ alpha/beta

value เท่ากับ 2 เกรย์สำหรับเส้นประสาทไขสันหลังส่วนคอก็จะคำนวณ BED สำหรับปริมาณรังสี 50 เกรย์ได้เท่ากับ BED 100 Gy(2) แพทย์รังสีรักษาสามารถติดตั้ง application เพื่อช่วยคำนวณ BED ได้จากซอฟต์แวร์ชื่อ BED calculator : radiation dose ใน App Store ⁽⁴²⁾

Ang ⁽⁴³⁾ ทำการทดลองฉายรังสีบริเวณเส้นประสาทไขสันหลังที่คอ ระดับ C1 ถึง T2-3 ในลิง 56 ตัว โดยฉายรังสีรอบแรกด้วยเครื่อง Cobalt-60 ปริมาณรังสี 2.2 เกรย์ต่อครั้ง ให้ได้ปริมาณรังสีรวม 44 เกรย์ หลังจากนั้นอีก 1-3 ปี จึงฉายรังสีบริเวณเดียวกัน เพิ่มอีก 57.2 เกรย์ใน 26 ครั้ง หรือ 66 เกรย์ใน 30 ครั้ง จนได้ปริมาณรังสีรวม 101.2 และ 110 เกรย์ตามลำดับ ผู้วิจัยมีวัตถุประสงค์หลักในการหาภาวะแทรกซ้อนต่อเส้นประสาทไขสันหลังซึ่งแสดงอาการจากการตรวจร่างกายเช่น lower extremity weakness, proprioceptive impairment เป็นต้น และหากอาการมากขึ้นจนเกิด exaggerated flexion และ ataxia ผู้วิจัยจะทำการขนาดลิงนั้นและตรวจชิ้นเนื้อบริเวณเส้นประสาทไขสันหลัง ในบรรดาลิงทั้ง 56 ตัว มีลิงเพียง 45 ตัวเท่านั้นที่ได้รับตรวจติดตามเกิน 2-2.5 ปี (ลิง 11 ตัวมีโรคแทรกซ้อนอื่นที่ไม่เกี่ยวกับอาการจากการฉายรังสีเช่น เป็นเนื้องอกหรือมะเร็งบริเวณอื่น) ในจำนวนนี้มีลิงเพียง 4 ตัวที่มีอาการอ่อนแรงซึ่งเกิดขึ้น 19-24 เดือนหลังฉายรังสีรอบที่สอง และเมื่อตรวจเส้นประสาทไขสันหลังพบว่ามี white matter necrosis และ vascular injury ในขณะที่ลิงที่ไม่มีอาการแสดงไม่พบความผิดปกติทางพยาธิวิทยาในเส้นประสาทไขสันหลังเลย ผู้วิจัยยังสร้างแบบจำลองการกลับคืนสภาพของไขสันหลังพบว่าที่ 1-3 ปีหลังฉายรังสีรอบแรก พบว่าเส้นประสาทไขสันหลังสามารถซ่อมแซมตัวเองได้เทียบเท่ากับปริมาณรังสีลดลงไป 33.6 เกรย์ (76%), 37.6 เกรย์ (85%), and 44.6 เกรย์ (101%) ของปริมาณรังสีรอบแรกที่ 1, 2, และ 3 ปี ตามลำดับ ตัวเลขดังกล่าวอ้างอิงการเกิด radiation myelopathy ที่ 5% (D5) แบบจำลองอีกแบบหนึ่งซึ่ง conservative ที่สุดพบว่าปริมาณรังสีที่ไขสันหลังจะลดลงไป 26.8 เกรย์ (61%) เนื่องจากมีการซ่อมแซมตัวเอง ผู้วิจัยเตือนว่าผลการทดลองนี้มีระยะเวลาการติดตามผลไม่นานและไม่ได้ทำในมนุษย์จึงแนะนำให้ประมาณการฟื้นฟูสภาพของไขสันหลังหลังจากฉายรังสีครั้งแรก 44 เกรย์โดยคิดการคืนสภาพประมาณ 50 % ที่ 1 ปี ;60% ที่ 2 ปี และ 65-70% ที่ 3 ปี หากแพทย์รังสีรักษาต้องการฉายรังสีซ้ำในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอที่มีการกำเริบ

Nieder ^(44,45) พบว่า 1) หากการฉายรังสี 2 รอบห่างกันมากกว่า 6 เดือน 2) BED ในแต่ละรอบน้อยกว่าหรือเท่ากับ 98 Gy(2) และ 3) cumulative BED น้อยกว่า 150 Gy(2) พบว่ามีผู้ป่วยเพียงรายเดียว (ร้อยละ 3 ของผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่ำ) ที่เกิด hemihypoesthesia ที่ 8 เดือนหลังฉายรังสีซ้ำด้วย hypofractionated stereotactic reirradiation ปริมาณรังสี 11 เกรย์ 3 ครั้ง ผู้ป่วยรายนี้มี BED รวมทั้งชีวิตเท่ากับ 135 Gy(2) นอกจากนี้ไม่พบว่ามีผู้ป่วยเกิด radiation myelopathy เลยเมื่อ cumulative BED น้อยกว่า 120 Gy(2) ร่วมกับเงื่อนไขข้อ 1) และ 2) ด้านบน เมื่อคำนวณเป็นปริมาณรังสีต่อครั้งเท่ากับ 2 เกรย์ (equivalent dose in 2 Gy fractions, EQD2) คือมีปริมาณรังสีรวมตลอดชีวิตไม่เกิน 60 เกรย์นั่นเอง (BED 120 Gy(2) = EQD2 60 Gy) แพทย์รังสีรักษาอาจเพิ่มปริมาณรังสีรวมเป็น 68 เกรย์ (BED 136 Gy(2) = EQD2 68 Gy) หากพิจารณาแล้วว่าผู้ป่วยมีโอกาสหายขาดมากขึ้นแลกกับความเสี่ยงต่อเส้นประสาทไขสันหลังที่เพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 3 ดังข้อมูลข้างต้น

ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาระยะที่สองของ Langendijk ⁽²⁰⁾ และ Biagioli ⁽³⁹⁾ ซึ่งกำหนดให้ปริมาณรังสีรวมบริเวณเส้นประสาทไขสันหลังตลอดชีวิตไม่เกิน 60 เกรย์ เมื่อฉายรังสีต่อครั้งด้วย conventional fractionation ในขณะที่ QUANTEC แนะนำให้จำกัดปริมาณรังสีรวมต่อเส้นประสาทไขสันหลังในผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสีแบบ stereotactic radiosurgery ไม่เกิน 13 เกรย์ หากให้รังสีเพียงครั้งเดียว และไม่เกิน 20 เกรย์ใน 3 ครั้ง ⁽⁴⁶⁾

การฉายรังสีแบบปรับความเข้มในการรักษามะเร็งศีรษะและลำคอกำเริบเฉพาะที่

การฉายรังสีแบบปรับความเข้มไม่ว่าจะเป็น fix gantry IMRT หรือ volumetric-modulated arc therapy มีบทบาทในการฉายรังสีบริเวณศีรษะและลำคอเนื่องจากช่วยลดภาวะน้ำลายแห้งได้ดีมาก ในขณะที่อัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่

และอัตราการรอดชีวิตสูง⁽⁴⁷⁾ จึงมีการนำเทคโนโลยีนี้มาใช้รักษาผู้ป่วยที่มีการกำเริบเฉพาะที่ด้วย Lee⁽³⁶⁾ รายงานผลการรักษาผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอที่กำเริบเฉพาะที่ 105 คน ในจำนวนนี้มีผู้ป่วย 74 คนที่ได้รับการรักษาด้วย IMRT ที่ Memorial Sloan-Kettering Cancer Center พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย IMRT มีอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ (locoregional control) ที่ 2 ปีสูงกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับ IMRT อย่างมีนัยสำคัญ (52% เทียบกับ 20%, $p < .001$) โดยมีภาวะแทรกซ้อนเฉียบพลันและเรื้อรังมากกว่าเกรด 3 เท่ากับ 23% และ 15% ตามลำดับ ซึ่งผลการศึกษากลับไปในทิศทางเดียวกับ Sulman⁽³⁷⁾ ซึ่งฉายรังสีปรับความเข้มให้กับผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอที่กำเริบจำนวน 78 คนที่ M. D. Anderson Cancer Center with IMRT พบว่ามีอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ที่ 2 ปีเท่ากับ 64% และรายงานของ Biagioli⁽³⁹⁾ ที่ศึกษาในผู้ป่วย 42 คน โดยได้รับรังสีแบบปรับความเข้ม สัปดาห์เว้นสัปดาห์ มีอัตราการตอบสนองแบบขุบหมด 58.5 % และอัตราการรอดชีวิตที่ 2 ปีร้อยละ 48.7 และรายงานของ Sher⁽⁴⁸⁾ จาก Dana-Farber Cancer Institute รายงานผลการรักษาผู้ป่วย 35 รายด้วยรังสีเคมีบำบัด โดยฉายรังสีปรับความเข้ม 60 เกรย์พบว่า มีอัตราการรอดชีวิตที่ 2 ปีเท่ากับร้อยละ 48 และ อัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ที่ 2 ปีเท่ากับร้อยละ 67 หากแต่มีอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนมากกว่าเกรด 3 เฉียบพลันและเรื้อรังเท่ากับ 91% และ 46% ตามลำดับ

ตารางที่ 2 สรุปรายงานการรักษามะเร็งศีรษะและลำคอที่กำเริบด้วยการฉายรังสีแบบปรับความเข้ม ปริมาณรังสีในกรณีที่ใช้รังสีแบบปรับความเข้มมักจะสูงกว่าการฉายรังสีแบบ 2 หรือ 3 มิติ กล่าวคือสูงได้ถึง 60-70 เกรย์ และส่วนใหญ่ฉายรังสีวันละครั้ง ครั้งละ 2-2.2 เกรย์ โดยไม่มี treatment break

ข้อควรระวังในการฉายรังสีแบบปรับความเข้มในมะเร็งที่เป็นซ้ำคือ ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดมาก่อนไม่ว่าจะเป็นการผ่าตัดที่ทำตั้งแต่ครั้งแรกที่เป็นโรคมะเร็ง หรือผ่าตัดหลังจากมะเร็งกำเริบแล้วตามด้วยการฉายรังสีก็คือการผ่าตัดที่มีการใช้ flap มาปิด ซึ่งทำให้แพทย์รังสีรักษาไม่สามารถกำหนดขอบเขตของ tumor bed ได้ชัดเจน แพทย์รังสีรักษาควรสื่อสารกับแพทย์ผ่าตัดเพื่อให้รู้ว่าตำแหน่งใดเป็นตำแหน่งที่มีความเสี่ยงสูงในการเกิดการกำเริบหรือขอบเขตการผ่าตัดไม่เพียงพอในกรณีเช่นนี้แนะนำให้ใช้การฉายรังสีแบบ 3 มิติ

การฉายรังสีซ้ำในมะเร็งหลังโพรงจมูก

มะเร็งหลังโพรงจมูกเป็นมะเร็งที่พบบ่อยในประเทศไทย ปัจจุบันผู้ป่วยมักจะได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีปรับความเข้มร่วมกับเคมีบำบัด ผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งระยะ T4 มีโอกาสเกิดการกำเริบเฉพาะที่สูง เมื่อเกิดการกำเริบเฉพาะที่มีทางเลือกการรักษาคือ

- 1) การผ่าตัด nasopharyngectomy มักจะทำเมื่อก่อนที่กำเริบมีขนาดไม่ใหญ่ ได้แก่เป็น recurrent T1, T2 และต้องอาศัยความชำนาญของศัลยแพทย์⁽⁴⁹⁻⁵¹⁾
- 2) การใส่แร่ระยะใกล้ไม่ว่าจะเป็นชนิด intracavitary brachytherapy^(26,52) โดยการสอดสายผ่านจมูกหรือปาก ปัญหาคือสายใส่แร่มักจะอยู่ห่างจาก nasopharynx มาชิดบริเวณ soft palate มากกว่าถึงแม้ว่าจะมีการ blow balloon เพื่อให้ผลัด soft palate ออกห่างจากสายแร่แล้วก็ตาม วิธีที่จะทำให้สายใส่แร่ชิดกับ nasopharynx คือการฝังสายแร่ใน nasopharynx ศัลยแพทย์ที่รพ.จุฬาลงกรณ์ใช้วิธีนี้โดยการวางยาสลบ และแทงสายแร่ผ่านทางผิวหนังเพื่อให้สายแร่ฝังอยู่ใน nasopharynx ภายใต้อุปกรณ์ fluoroscope จากนั้นแพทย์รังสีรักษาทำการวางแผนการใส่แร่แบบ 3 มิติ วิธีนี้ใช้ทรัพยากรมาก บางรายงานใช้การฝังสารกัมมันตรังสีเช่น radioactive gold seed⁽²⁷⁾ ข้อจำกัดของการใส่แร่ระยะใกล้คือก้อนมะเร็งที่กำเริบต้องมีขนาดเล็กและไม่ลุกลามเข้าในกระโหลกศีรษะ (intracranial extension)
- 3) การให้รังสีศัลยกรรมไม่ว่าจะเป็นการฉายรังสีครั้งเดียวหรือหลายครั้ง จำเป็นต้องมีการยึดตรึงผู้ป่วยที่มีประสิทธิภาพหรือใช้เครื่องมือฉายรังสีพิเศษเช่น CyberKnife เป็นต้น⁽⁵³⁻⁵⁶⁾

4) การรักษาด้วยเคมีบำบัด ซึ่งมักจะเป็นการรักษาแบบประคับประคองเนื่องจากอัตราการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดไม่สูง^(57,58)

5) การฉายรังสีจากภายนอกซึ่งอาจจะทำให้ร่วมกับยาเคมีบำบัดด้วย วิธีการนี้ดูเหมือนจะเป็นวิธีที่แพทย์รังสีรักษาเลือกใช้มากที่สุดเนื่องจากไม่ต้องใช้เครื่องมือหรือการยึดตรึงจำเพาะมากนัก ปริมาณรังสีที่แนะนำให้ใช้ควรจะมากกว่า 60 เกรย์^(29,59,60) และเนื่องจาก nasopharynx อยู่ใกล้กับอวัยวะสำคัญเช่นก้านสมอง เส้นประสาทตา เส้นประสาทไขสันหลังซึ่งมักจะได้รับรังสีจากการฉายรังสีครั้งแรกไปแล้ว การฉายรังสีรับความเข้มช่วยให้ก้อนมะเร็งที่กำลังกำเริบได้รับรังสีอย่างพอเพียงดังรายงานดังต่อไปนี้

Han⁽⁶¹⁾ รายงานผลการรักษาผู้ป่วยมะเร็งหลังโพรงจมูกกำเริบเฉพาะที่จำนวน 239 รายด้วยการฉายรังสีปรับความเข้ม ขอบเขตของ CTV เท่ากับ GTV บวก 1-1.5 ซม. และมีการให้ยาเคมีบำบัดร่วมด้วย 49% ค่าเฉลี่ยปริมาณรังสีต่อ GTV เท่ากับ 70 เกรย์ (เฉลี่ย 2.3 เกรย์ต่อครั้ง) ค่าเฉลี่ยปริมาณรังสีต่อก้านสมองเท่ากับ 22.6 เกรย์ ในขณะที่ต่อเส้นประสาทไขสันหลังและเส้นประสาทตาเท่ากับ 12.8 และ 18 เกรย์ตามลำดับ ผลการศึกษาพบว่า ที่ 5 ปี อัตราการรอดชีวิตเท่ากับร้อยละ 45 ในขณะที่อัตราการปลอดโรคเฉพาะที่เท่ากับร้อยละ 86 อัตราการปลอดการแพร่กระจายเท่ากับร้อยละ 81 และอัตราการปลอดโรคเท่ากับร้อยละ 45 ภาวะแทรกซ้อนรุนแรงระยะยาวพบได้มากในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งระยะ rT3-4 และขนาดก้อนที่กำเริบมากกว่า 38 cc โดยพบได้ถึง 78 % radiation encephalopathy พบ 29% และ nasopharyngeal necrosis พบได้ 41%

Hua⁽⁶²⁾ รายงานผลการรักษาผู้ป่วยมะเร็งหลังโพรงจมูกกำเริบเฉพาะที่จำนวน 151 ราย ในจำนวนนี้มีผู้ป่วยได้รับยาเคมีบำบัด 50.3% ปริมาตรของ GTV เฉลี่ย 42.2 cc โดยได้รับรังสีเฉลี่ย 70. เกรย์ใน 30 ครั้ง พบว่ามีอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ที่ 5 ปีเท่ากับร้อยละ 81 แต่อัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีเท่ากับร้อยละ 38 ผู้ป่วยที่มีการกำเริบระยะ rT3-4 มีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี ต่ำกว่ากลุ่มที่เป็นระยะ rT1-2 (32.6% เทียบกับ 61.6%, $P < 0.01$) และผู้ป่วยที่มีขนาดของ GTV บริเวณหลังโพรงจมูกเล็กกว่า 42 cc จะมีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี สูงกว่ากลุ่มที่ก้อนใหญ่กว่า 42 cc (49.2% เทียบกับ 27.3%, $P < 0.01$) ภาวะแทรกซ้อนเฉียบพลันเกรด 3 ที่พบบ่อยคือ mucositis พบได้ 16.6% ผู้ป่วย 34.4% เกิดภาวะแทรกซ้อนเรื้อรังเกรด 3 ขึ้นไป ในจำนวนนี้ 12.6% เกิด cranial nerve palsy, 8.6% เกิด trismus, 13.2% หูตึง, 3.3% เกิดบริเวณผิวหนัง, 6.6% เกิด subcutaneous fibrosis นอกจากนี้พบ radiation-induced nasopharyngeal necrosis 20% และเกิด radiation-induced brain injury 22%

Lu⁽⁶³⁾ รักษาผู้ป่วยมะเร็งกำเริบบริเวณหลังโพรงจมูก (locoregional recurrence carcinoma in the nasopharynx) หลังจากเคยได้รับรังสีรักษาแล้ว 71 Gy จำนวน 49 ราย ด้วย sequential tomotherapy IMRT (NOMOS Peacock System) ให้ปริมาณรังสีเฉลี่ยต่อ GTV, GTV+margin 0.5-1 cm และ GTV+margin 1.5-2.5 cm เท่ากับ 71.4 เกรย์, 68.2 เกรย์ และ 63.1 เกรย์ ตามลำดับ ระยะเวลาการติดตามผู้ป่วย 9 เดือน พบว่า มีอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ 100% พบภาวะแทรกซ้อน (acute toxicity) grade 2 และ 3 บริเวณผิวหนัง 1 ราย บริเวณ mucosa 23 ราย สิ่งที่น่าสนใจในรายงานนี้คือปริมาณรังสีที่อวัยวะปกติได้รับเพิ่มเติมคือ ก้านสมองได้รับปริมาณรังสีเฉลี่ย 28.5 เกรย์ เส้นประสาทไขสันหลังได้รับ 20.2 เกรย์ optic chiasm ได้รับ 19 เกรย์ ต่อมน์น้ำลาย parotid 18-21 เกรย์ แต่ยังไม่ได้รายงานภาวะแทรกซ้อนระยะยาว ซึ่งจำเป็นที่จะต้องติดตามรายงานระยะยาวต่อไป ตารางที่ 3 แสดงสรุปผลการศึกษากล่าวถึงการฉายรังสีซ้ำในผู้ป่วยมะเร็งหลังโพรงจมูกกำเริบเฉพาะที่

โดยสรุป แพทย์สหสาขาควรร่วมกันดูแลการรักษาผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งศีรษะและลำคอกำเริบเฉพาะที่ ถ้าก้อนไม่ใหญ่ ไม่มีการแพร่กระจาย และสภาพโดยรวมของผู้ป่วยสามารถผ่าตัดได้ ควรจะได้รับการผ่าตัดแล้วพิจารณาหากมีความเสี่ยงสูงต่อการกำเริบควรได้รับรังสีรักษาเสริม หากก้อนใหญ่ ติดกับอวัยวะสำคัญเช่นหลอดเลือด หรือสัลยแพทย์ไม่สามารถผ่าตัดได้ การฉายรังสีซ้ำได้รับการยอมรับว่าสามารถช่วยให้ผู้ป่วยมีชีวิตยืนยาวและอาจทำให้หายขาดได้ในผู้ป่วย

บางราย การให้ยาเคมีบำบัดร่วมด้วยอาจทำให้มีการตอบสนองของก้อนมะเร็งดีขึ้น แพทย์รังสีรักษาควรใช้ข้อมูลจากการผ่าตัด และภาพถ่ายทางรังสีเช่น CT, MRI, PET/CT เพื่อช่วยให้กำหนดขอบเขตของก้อนมะเร็งได้แม่นยำขึ้น แนะนำให้ใช้เทคนิคการฉายรังสีปรับความเข้มที่สามารถให้ปริมาณรังสีซ้ำบริเวณก้อนที่กำลังรักษาได้มากกว่า 60 เกรย์ และปริมาณรังสีต่อไขสันหลังตลอดชีวิตไม่เกิน 60-68 เกรย์ และควรอธิบายผลข้างเคียงหรือภาวะแทรกซ้อนระยะยาวให้ผู้ป่วยได้ทราบ สำหรับผู้ป่วยก้อนใหญ่ เกิดการกำเริบเร็วและสภาพร่างกายผู้ป่วยไม่เอื้ออำนวยสามารถใช้การฉายรังสีเพื่อบรรเทาอาการ เช่นอาการปวด เลือดออกจากก้อน และเพิ่มคุณภาพชีวิตให้กับผู้ป่วยได้

เอกสารอ้างอิง

1. Vokes EE, Weichselbaum RR, Lippman SM, Hong WK. Head and neck cancer. *N Engl J Med.* 1993 ;328:184-94.
2. 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.
3. Bernier J, Dommenege C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefebvre JL, Greiner RH, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2004;350:1945-52.
4. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Campbell BH, Saxman SB, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med.* 2004;350:1937-44.
5. Brockstein B, Haraf DJ, Rademaker AW, Kies MS, Stenson KM, Rosen F, et al. Patterns of failure, prognostic factors and survival in locoregionally advanced head and neck cancer treated with concomitant chemoradiotherapy: a 9-year, 337-patient, multi-institutional experience. *Ann Oncol.* 2004;15:1179-86.
6. Denis F, Garaud P, Bardet E, Alfonsi M, Sire C, Germain T, et al. Final results of the 94-01 French Head and Neck Oncology and Radiotherapy Group randomized trial comparing radiotherapy alone with concomitant radiochemotherapy in advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Clin Oncol.* 2004 ;22:69-76.
7. Stell PM. Survival times in end-stage head and neck cancer. *Eur J Surg Oncol.* 1989;15:407-10.
8. Lin K, Patel SG, Chu PY, Matsuo JM, Singh B, Wong RJ, et al. Second primary malignancy of the aerodigestive tract in patients treated for cancer of the oral cavity and larynx. *Head Neck.* 2005 ;27:1042-8.
9. Schwartz LH, Ozsahin M, Zhang GN, Touboul E, De Vataire F, Andolenko P, et al. Synchronous and metachronous head and neck carcinomas. *Cancer.* 1994;74:1933-8.

10. Spector JG, Sessions DG, Haughey BH, Chao KS, Simpson J, El Mofty S, et al. Delayed regional metastases, distant metastases, and second primary malignancies in squamous cell carcinomas of the larynx and hypopharynx. *Laryngoscope*. 2001;111:1079-87.
11. Wei WI, Lam KH, Ho CM, Sham JS, Lau SK. Efficacy of radical neck dissection for the control of cervical metastasis after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Am J Surg*. 1990 ;160:439-42.
12. Ridge JA. Squamous cancer of the head and neck: surgical treatment of local and regional recurrence. *Semin Oncol*. 1993;20:419-29.
13. Jacobs C, Lyman G, Velez-García E, Sridhar KS, Knight W, Hochster H, et al. A phase III randomized study comparing cisplatin and fluorouracil as single agents and in combination for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol*. 1992;10:257-63.
14. Forastiere AA, Metch B, Schuller DE, Ensley JF, Hutchins LF, Triozzi P, et al. Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil versus methotrexate in advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 1992;10:1245-51
15. Gibson MK, Li Y, Murphy B, Hussain MH, DeConti RC, Ensley J, et al. Randomized phase III evaluation of cisplatin plus fluorouracil versus cisplatin plus paclitaxel in advanced head and neck cancer (E1395): an intergroup trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2005 May 20;23(15):3562-7.
16. <http://www.rtog.org/ClinicalTrials/ProtocolTable/StudyDetails.aspx?study=0421> (Accessed on February 23, 2013).
17. Weichselbaum RR, Beckett MA, Schwartz JL, Dritschilo A. Radioresistant tumor cells are present in head and neck carcinomas that recur after radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1988 ;15:575-9.
18. Tanvetyanon T, Padhya T, McCaffrey J, Zhu W, Boulware D, Deconti R, et al. Prognostic factors for survival after salvage reirradiation of head and neck cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27:1983-91.
19. De Crevoisier R, Bourhis J, Domenge C, Wibault P, Koscielny S, Lusinchi A, et al. Full-dose reirradiation for unresectable head and neck carcinoma: experience at the Gustave-Roussy Institute in a series of 169 patients. *J Clin Oncol*. 1998 ;16:3556-62

20. Langendijk JA, Kasperts N, Leemans CR, Doornaert P, Slotman BJ. A phase II study of primary reirradiation in squamous cell carcinoma of head and neck. *Radiother Oncol.* 2006;78:306-12.
21. Spencer SA, Harris J, Wheeler RH, Machtay M, Schultz C, Spanos W, et al. Final report of RTOG 9610, a multi-institutional trial of reirradiation and chemotherapy for unresectable recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck.* 2008;30:281-8.
22. Langer CJ, Harris J, Horwitz EM, Nicolaou N, Kies M, Curran W, et al. Phase II study of low-dose paclitaxel and cisplatin in combination with split-course concomitant twice-daily reirradiation in recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck: results of Radiation Therapy Oncology Group Protocol 9911. *J Clin Oncol.* 2007;25:4800-5.
23. Salama JK, Vokes EE, Chmura SJ, Milano MT, Kao J, Stenson KM, et al. Long-term outcome of concurrent chemotherapy and reirradiation for recurrent and second primary head-and-neck squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006 ;64:382-91.
24. Chen AM, Phillips TL, Lee NY. Practical considerations in the re-irradiation of recurrent and second primary head-and-neck cancer: who, why, how, and how much? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81:1211-9.
25. Teo PM, Kwan WH, Chan AT, Lee WY, King WW, Mok CO. How successful is high-dose (> or = 60 Gy) reirradiation using mainly external beams in salvaging local failures of nasopharyngeal carcinoma? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;40:897-913.
26. Law SC, Lam WK, Ng MF, Au SK, Mak WT, Lau WH. Reirradiation of nasopharyngeal carcinoma with intracavitary mold brachytherapy: an effective means of local salvage. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;54:1095-113.
27. Kwong DL, Wei WI, Cheng AC, Choy DT, Lo AT, Wu PM, et al. Long term results of radioactive gold grain implantation for the treatment of persistent and recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Cancer.* 2001;91:1105-13.
28. Chua DT, Sham JS, Kwong PW, Hung KN, Leung LH. Linear accelerator-based stereotactic radiosurgery for limited, locally persistent, and recurrent nasopharyngeal carcinoma: efficacy and complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;56:177-83.
29. Leung TW, Tung SY, Sze WK, Sze WM, Wong VY, Wong CS, et al. Salvage radiation therapy for locally recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;48:1331-8.

30. Zheng XK, Ma J, Chen LH, Xia YF, Shi YS. Dosimetric and clinical results of three-dimensional conformal radiotherapy for locally recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol.* 2005 ;75:197-203.
31. Hsiung CY, Yorke ED, Chui CS, Hunt MA, Ling CC, Huang EY, et al. Intensity-modulated radiotherapy versus conventional three-dimensional conformal radiotherapy for boost or salvage treatment of nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;53:638-47.
32. Chen AM, Phillips TL, Lee NY. Practical considerations in the re-irradiation of recurrent and second primary head-and-neck cancer: who, why, how, and how much? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81:1211-9.
33. Popovtzer A, Gluck I, Chepeha DB, Teknos TN, Moyer JS, Prince ME, et al. The pattern of failure after reirradiation of recurrent squamous cell head and neck cancer: implications for defining the targets. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;74:1342-7
34. Lertbutsayanukul C, Lertsanguansinchai P. Basic concept of radiation therapy combined with chemotherapy. *Chula Med J* 2003 ;47 :501-511
35. วิชาญ หล่อวิทยา หลักการในการใช้รังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัด มะเร็งวิวัฒน์ 2551; 14:44-52
36. Lee N, Chan K, Bekelman JE, Zhung J, Mechalakos J, Narayana A, et al. Salvage re-irradiation for recurrent head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;68(3):731-40.
37. Sulman EP, Schwartz DL, Le TT, Ang KK, Morrison WH, Rosenthal DI, et al. IMRT reirradiation of head and neck cancer-disease control and morbidity outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009 ;73:399-409.
38. Spencer SA, Harris J, Wheeler RH, Machtay M, Schultz C, Spanos W, et al. RTOG 96-10: reirradiation with concurrent hydroxyurea and 5-fluorouracil in patients with squamous cell cancer of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;51:1299-304.
39. Biagioli MC, Harvey M, Roman E, Raez LE, Wolfson AH, Mutyala S, et al. Intensity-modulated radiotherapy with concurrent chemotherapy for previously irradiated, recurrence head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:1067–1073.
40. De Crevoisier R, Dometge C, Wibault P, Koscielny S, Lusinchi A, Janot F, et al. Full dose reirradiation combined with chemotherapy after salvage surgery in head and neck carcinoma. *Cancer.* 2001;91:2071-6.

41. Janot F, de Raucourt D, Benhamou E, Ferron C, Dolivet G, Bensadoun RJ, et al. Randomized trial of postoperative reirradiation combined with chemotherapy after salvage surgery compared with salvage surgery alone in head and neck carcinoma. *J Clin Oncol*. 2008;26:5518-23.
42. <https://itunes.apple.com/us/app/bed-calculator-radiation-dose/id397088240?mt=8> (Accessed on February 23, 2013).
43. Ang KK, Jiang GL, Feng Y, Stephens LC, Tucker SL, Price RE. Extent and kinetics of recovery of occult spinal cord injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;50:1013-20.
44. Nieder C, Grosu AL, Andratschke NH, Molls M. Proposal of human spinal cord reirradiation dose based on collection of data from 40 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;61:851-5.
45. tt. Nieder C, Grosu AL, Andratschke NH, Molls M. Update of human spinal cord reirradiation tolerance based on additional data from 38 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;66:1446-9.
46. Kirkpatrick JP, van der Kogel AJ, Schultheiss TE. Radiation dose-volume effects in the spinal cord. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76(3 Suppl):S42-9.
47. <http://www.chulacancer.net/newpage/education/IMRT-of-head-and-neck-cancer.html> (Accessed on February 23, 2013).
48. Sher DJ, Haddad RI, Norris CM Jr, Posner MR, Wirth LJ, Goguen LA, et al. Efficacy and toxicity of reirradiation using intensity-modulated radiotherapy for recurrent or second primary head and neck cancer. *Cancer*. 2010;116:4761-8.
49. Wei WI. Cancer of the nasopharynx: functional surgical salvage. *World J Surg*. 2003;27:844-8.
50. Wei WI. Salvage surgery for recurrent primary nasopharyngeal carcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2000;33:91-8.
51. Ho AS, Kaplan MJ, Fee WE Jr, Yao M, Sunwoo JB, Hwang PH. Targeted endoscopic salvage nasopharyngectomy for recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2012;2:166-73.
52. Zheng XK, Chen LH, Chen YQ, Deng XG. Three-dimensional conformal radiotherapy versus intracavitary brachytherapy for salvage treatment of locally persistent nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004 Sep 1;60(1):165-70.
53. Chua DT, Wu SX, Lee V, Tsang J. Comparison of single versus fractionated dose of stereotactic radiotherapy for salvaging local failures of nasopharyngeal carcinoma: a matched-cohort analysis. *Head Neck Oncol*. 2009;1:13.

54. Ozyigit G, Cengiz M, Yazici G, Yildiz F, Gurkaynak M, Zorlu F, et al. A retrospective comparison of robotic stereotactic body radiotherapy and three-dimensional conformal radiotherapy for the reirradiation of locally recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81:e263-8.
55. Seo Y, Yoo H, Yoo S, Cho C, Yang K, Kim MS, et al. Robotic system-based fractionated stereotactic radiotherapy in locally recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol.* 2009;93:570-4.
56. Wu SX, Chua DT, Deng ML, Zhao C, Li FY, Sham JS, et al. Outcome of fractionated stereotactic radiotherapy for 90 patients with locally persistent and recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;69:761-9.
57. Samlowski WE, Moon J, Kuebler JP, Nichols CR, Gandara DR, Ozer H, et al. Evaluation of the combination of docetaxel/carboplatin in patients with metastatic or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN): a Southwest Oncology Group Phase II study. *Cancer Invest.* 2007;25:182-8.
58. 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.
59. Oksüz DC, Meral G, Uzel O, Çağatay P, Turkan S. Reirradiation for locally recurrent nasopharyngeal carcinoma: treatment results and prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;60:388-94.
60. Wang CC. Re-irradiation of recurrent nasopharyngeal carcinoma-- treatment techniques and results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1987;13:953-6.
61. Han F, Zhao C, Huang SM, Lu LX, Huang Y, Deng XW, et al. Long-term outcomes and prognostic factors of re-irradiation for locally recurrent nasopharyngeal carcinoma using intensity-modulated radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2012;24:569-76.
62. Hua YJ, Han F, Lu LX, Mai HQ, Guo X, Hong MH, et al. Long-term treatment outcome of recurrent nasopharyngeal carcinoma treated with salvage intensity modulated radiotherapy. *Eur J Cancer.* 2012;48:3422-8.

63. Lu TX, Mai WY, Teh BS, Zhao C, Han F, Huang Y, et al. Initial experience using intensity-modulated radiotherapy for recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;58:682-7.
64. Chua DT, Sham JS, Leung LH, Au GK. Re-irradiation of nasopharyngeal carcinoma with intensity-modulated radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2005;77:290-4.
65. Koutcher L, Lee N, Zelefsky M, Chan K, Cohen G, Pfister D, et al. Reirradiation of locally recurrent nasopharynx cancer with external beam radiotherapy with or without brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76:130-7.

ตารางที่ 1 แสดงการจัดกลุ่มเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากรังสีกรณีฉายรังสีซ้ำ⁽²⁴⁾

| ตัวแปร | กลุ่มเสี่ยงน้อย | กลุ่มเสี่ยงปานกลาง | กลุ่มเสี่ยงมาก |
|---------------------------------|-----------------|--------------------|----------------|
| ระยะเวลาตั้งแต่ฉายรังสีครั้งแรก | > 3 ปี | 1-3 ปี | < 1 ปี |
| KPS* | 90-100 | 70-80 | <70 |
| ปริมาตรเนื้องอก | < 30 cc | 30-60 cc | >60 cc |
| Gastrostomy tube | ไม่มี | บางครั้ง | ต้องใส่ |
| รังสีที่ได้รับครั้งแรก | <50 เกรย์ | 50-60 เกรย์ | >60 เกรย์ |

*Karnofsky performance status

ตารางที่ 2 แสดงการศึกษาการฉายรังสีซ้ำแบบปรับความเข้มในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอจำกัดเฉพาะที่

| ชื่อผู้วิจัย | จำนวนผู้ป่วย | ปริมาณรังสีครั้งแรก (เกรย์) | ระยะห่างระหว่างการฉายรังสีครั้งแรกและการกำเริบ | เคมีบำบัดร่วมกับรังสีเมื่อเป็นซ้ำ | Salvage surgery ตามด้วยฉายรังสี | ปริมาณรังสีที่ฉายรังสีซ้ำ (เกรย์) | Median follow-up time | ผลการศึกษา | ภาวะแทรกซ้อน |
|--------------------------|--------------|-----------------------------|--|-----------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|-----------------------|---|-----------------------------------|
| Lee ⁽³⁶⁾ | 105 | 62 | 38 เดือน | 43% | 34% | 59.4 | 35 เดือน | 2Yr LRPS 42% 2Yr OS 37% | acute gr3-4 23% late gr3-4 15% |
| Sulman ⁽³⁷⁾ | 74 | 60 | 46 เดือน | 49% | 27% | 60 | 25 เดือน | 2Yr LRC 64% 2Yr OS 58% | NA |
| Biagioli ⁽³⁹⁾ | 41 | 60 | 25 เดือน | 100% | 42% | 60 | 14 เดือน | MST 18 เดือน CR 58.5% PR 17.1 % 2Yr PFS 38% 2Yr DFS 48.1% 2Yr OS 48.7% | acute gr 3-4 31.7% |
| Sher ⁽⁴⁸⁾ | 35 | 67.5 | 2.5 ปี | 100% | 49% | 60 | 2.3 ปี | 2Yr LRC 67% 2Yr OS 48% | acute gr3 91% late gr3 46% |

คำย่อ: LRPS-locoregional progression free survival, OS-overall survival, MST-median survival time, CR-complete response,

PR-partial response, PFS-progression free survival, LRC-locoregional control, NA-not available

ตารางที่ 3 แสดงการศึกษาการฉายรังสีซ้ำแบบปรับความเข้มในผู้ป่วยมะเร็งหลังโพรงจมูกกำเริบเฉพาะที่

| ชื่อผู้วิจัย | จำนวนผู้ป่วย | ปริมาณรังสีครั้งแรก (เกรย์) | ระยะห่างระหว่างการฉายรังสีครั้งแรกและการกำเริบ | เคมีบำบัดร่วมกับรังสีเมื่อเป็นซ้ำ | การรักษาอื่น | ปริมาณรังสีที่ฉายรังสีซ้ำ (เกรย์) | Median follow-up time | ผลการศึกษา | ภาวะแทรกซ้อน |
|--------------------------|--------------|-----------------------------|--|-----------------------------------|-------------------------|---|-----------------------|---|---|
| Han ⁽⁶¹⁾ | 239 | 70 | NA | 49 % | NA | 70 | 29 เดือน | 5Yr DFS 45% 5Yr OS 45% | Acute gr3 8% severe hearing loss 38% trismus 22% nasopharyngeal necrosis 41% |
| Hua ⁽⁶²⁾ | 151 | 70 | 44.6 เดือน | 50.3% | NA | 70.4 | 40 เดือน | 3Yr LC 83% 3Yr OS 46% | Acute mucositis gr3 17% Late >gr3 34% |
| Chua ⁽⁶⁴⁾ | 31 | 70 | 51 เดือน | 68% | SRS boost 32% | 54 | 11 เดือน | 1Yr LRPS 56% 1Yr OS 63% | Late gr 3 19% |
| Koutcher ⁽⁶⁵⁾ | 29 | 68 | 3.9 ปี | 93% | Brachytherapy boost 45% | 45 for EBRT followed by brachy, 59.4 for EBRT alone | 45 เดือน | 5Yr LC 52% 5Yr EFS 44% 5Yr OS 60% | Late >gr3 8% and 73%* |

คำย่อ: LRPS-locoregional progression free survival, OS-overall survival, LC-local control, EFS-event-free survival, DFS-disease free survival

NA-not available

* 8% ในผู้ป่วยที่ฉายรังสีตามด้วยใส่แร่, 73% ในผู้ป่วยที่ฉายรังสีอย่างเดียว