

Review articles

Radiation therapy for cancer of the glottic larynx

บทฟื้นฟูทางวิชาการเรื่องการรักษาด้วยรังสีรักษา สำหรับผู้ป่วยมะเร็งกล่องเสียง

จันจิรา เพชรสุขศิริ, พบ., ว.รังสีรักษา

สาขารังสีรักษา ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล
2 ถนนพหลโยธิน แขวงศิริราช เขตบางกอกน้อย กรุงเทพฯ 10700

Janjira Petsuksiri, M.D.

Division of Radiation therapy, Department of Radiology, Faculty of Medicine Siriraj Hospital,
Mahidol University, 2 Prannok Rd, Bangkoknoi, Bangkok, Thailand. 10700

Abstract

This article will review the role of radiation therapy for cancer of the glottic larynx in both early and locally advanced stages. For early stage disease, radiation therapy plays a major role as a laryngeal preservation treatment with a recommended dose of higher than 2 Gy per fraction or using a hyperfractionation schedule. For locally advanced disease, treatment options are radiation therapy in combination with chemotherapy or targeted therapy, radiotherapy alone with alterfractionation scheme, alterfraction radiation treatment with concurrent chemotherapy or total laryngectomy followed by postoperative radiation therapy with /without chemotherapy.

บทคัดย่อ

บทความนี้เป็นบทวิเคราะห์ถึงการรักษาผู้ป่วยมะเร็งกล่องเสียงทั้งในระยะแรกและระยะลุกลามเฉพาะที่ การรักษามะเร็งกล่องเสียงในระยะแรก นั้นสามารถรักษาได้ด้วยการฉายรังสีเพื่อหวังผลในการเก็บรักษาอวัยวะเอาไว้ ปริมาณรังสีที่แนะนำให้สำหรับผู้ป่วยมะเร็งกล่องเสียงในระยะต้นคือควรจะให้ dose per fraction อย่างน้อย 2 Gy หรืออาจจะเป็นการให้รังสีแบบ Hyperfractionation schedule ส่วนการรักษาด้วยรังสีในมะเร็งกล่องเสียงระยะลุกลามนั้นจะมีแนวทาง ดังนี้คือการฉาย

รังสีร่วมกับยาเคมีบำบัดหรือการฉายรังสีร่วมกับการให้ยาในกลุ่ม Targeted therapy นอกจากนี้ยังอาจพิจารณาให้การรักษาด้วยการฉายรังสีแบบ Alter fractionation หรือการฉายรังสีแบบ Alter fractionation ร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัด ทั้งนี้เป็นการรักษาเพื่อหวังผลในการเก็บรักษาอวัยวะส่วนในกรณีที่ไม่สามารถเก็บรักษาอวัยวะเอาไว้ได้ การรักษาก็จะเป็นการผ่าตัด Total laryngectomy ร่วมกับการฉายรังสีโดยอาจจะพิจารณาให้ยาเคมีบำบัดร่วมด้วยภายหลังการผ่าตัด

มะเร็งกล่องเสียงพบได้เป็นประมาณ 1 ใน 3 ของ มะเร็งศีรษะและลำคอ โดยมี ASR (Age standardized incidence rate) เท่ากับ 3.1 ซึ่งปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญของการเกิดโรคคือการสูบบุหรี่และดื่มสุรากล่องเสียงเป็นอวัยวะที่ประกอบด้วยส่วนประกอบ 3 ส่วน คือ Supraglottic region, Glottic region และ Subglottic region ส่วนที่พบว่าเป็นมะเร็งบ่อยที่สุดคือส่วน Glottic region (65%) รองลงไปคือ Supraglottic region (34%) และพบน้อยที่สุดที่ Subglottic region (<1%) สำหรับการ review ในครั้งนี้จะมุ่งเน้นเฉพาะส่วน Glottic region เท่านั้น

กล่องเสียงเป็นอวัยวะที่มีความสำคัญในการเปล่งเสียง ดังนั้นการรักษามะเร็งกล่องเสียงจึงต้องคำนึงถึงการเก็บรักษาอวัยวะเพื่อคงซึ่งคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย นอกเหนือไปจากการหายขาดจากโรคด้วย

การรักษามะเร็งกล่องเสียง (Glottic larynx) อาจแบ่งได้เป็น 3 กลุ่มตามระยะของโรคดังนี้

1. มะเร็งกล่องเสียงระยะต้น ได้แก่มะเร็งที่ยังอยู่ในระยะ T1-2, N0
2. มะเร็งกล่องเสียงระยะลุกลามเฉพาะที่ ได้แก่ มะเร็งกล่องเสียงที่อยู่ในระยะ T3-4 หรือ มีการกระจายของโรคไปยังต่อมน้ำเหลือง (N1 ขึ้นไป)
3. มะเร็งกล่องเสียงในระยะแพร่กระจาย

ในที่นี้จะขอกล่าวถึงเฉพาะการรักษา มะเร็งกล่องเสียงในระยะต้นและระยะลุกลามเฉพาะที่เท่านั้น เนื่องจากการรักษามะเร็งกล่องเสียงในระยะแพร่กระจาย จะเป็นการรักษาตามอาการของผู้ป่วยเป็นส่วนใหญ่

การรักษามะเร็งกล่องเสียงในระยะต้น (T1-2, N0)

การรักษาอาจจะเป็นการผ่าตัดที่เก็บรักษากล่องเสียง (Voice sparing surgery) เช่นการทำ Vocal cord stripping, Laser excision, Cordectomy หรือ Hemilaryngectomy หรือสามารถรักษาด้วยการฉายรังสีซึ่งเป็นการเก็บรักษาอวัยวะและความสามารถในการพูดออกเสียง โดยได้ผลการรักษาที่ดีใกล้เคียงกับการผ่าตัดถึงแม้ว่าจะไม่มีการศึกษาที่เปรียบเทียบโดยตรงระหว่างการผ่าตัดกับการฉายรังสีโดยตรง

การรักษาด้วยการฉายรังสีจากภายนอก (External beam radiation therapy) สำหรับมะเร็งกล่องเสียงในระยะ T1N0 นั้นได้ผลการรักษาเป็นที่น่าพอใจโดยมี 5 year local control ประมาณ 85-95% และมี Ultimate local control ประมาณ 95% (จากการทำ Salvage surgery ถ้ามี local failure)

การรักษาด้วยการฉายรังสีในมะเร็งกล่องเสียงนั้น มีรายงานว่า การให้ dose per fraction มากกว่า 2 Gy นั้นได้ผลดีกว่าการรักษาด้วยการให้ conventional dose 2 Gy/fraction Yamazaki et al ได้รายงานผลการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการฉายรังสีด้วย dose 2 Gy/fraction กับ 2.25 Gy/fraction โดยเป็นการศึกษาแบบ Prospective randomized control trial ในผู้ป่วยมะเร็งกล่องเสียงระยะที่ 1 (T1N0) จำนวน 180 คน ผลการศึกษาพบว่า การให้ปริมาณ dose 2.25 Gy/fraction ได้ผลดีกว่า 2 Gy/fraction (5 year local control 77% vs 92%, $p=0.01$) โดยไม่มีความแตกต่างในเรื่องของผลข้างเคียงที่เกิดจากการฉายรังสีทั้งในระยะเฉียบพลัน (Acute side effect) หรือ ระยะยาว (Late side effect) ทั้งนี้มีการศึกษาอื่นที่สนับสนุนการให้ dose per fraction มากกว่า 2 Gy โดย Yu et al. และ Kok et al.

สำหรับผู้ป่วยมะเร็งกล่องเสียง stage T2N0 นั้น ผลการรักษาจะไม่ดีเท่ากับการรักษา มะเร็งกล่องเสียงในระยะ T1N0M0 การเก็บรวบรวม ผลการรักษาโดย Garden et al พบว่า 5 year local control จะอยู่ระหว่าง 65-80% และได้มีการศึกษา แบบเก็บข้อมูลย้อนหลัง (Retrospective study) เปรียบเทียบระหว่างการฉายรังสีด้วย Conventional fractionation 2 Gy/fraction, total dose 70 Gy กับ การฉายรังสีด้วย dose per fraction 2.06-2.2 Gy per fraction, total dose 66-70 Gy หรือการฉาย ด้วย Hyperfractionation scheme 1.1-1.2 Gy per fraction, 2 fractions ต่อวัน, total dose 78-80 Gy ผลการศึกษาพบว่า การให้ twice daily radiation treatment หรือการฉายแสงโดยการให้ dose per fraction มากกว่า 2 Gy ต่อวันนั้นได้ผลการรักษาที่ดี กว่าการฉายแสงแบบ conventional fractionation 2 Gy/day (5 year local control rate 80% vs 59%, $p < 0.001$ for dose per fraction > 2.06 Gy/

day vs dose per fraction < 2.06 Gy/day และ 5 yr control 79% vs 67% , $p = 0.06$ for twice daily fraction vs once daily fraction) ส่วนปัจจัยอื่นที่มี ผลต่อการรักษาคือการที่ tumor มี subglottic extension ซึ่งบอกถึงการพยากรณ์โรคที่เลวกว่า อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (5 year local control 81% vs 63% สำหรับ tumor ที่ไม่มี subglottic extension vs tumor ที่มี subglottic extension, $p = 0.004$)

อย่างไรก็ตามแนวทางการให้การรักษา ด้วยรังสีด้วย Hyperfractionation treatment คงยัง ต้องรอผลยืนยันเพิ่มเติมจากการศึกษาของ RTOG ซึ่งเป็น Phase III prospective randomized control trial ที่กำลังรวบรวมผลอยู่ โดยเป็นการ ศึกษาเปรียบเทียบการให้รังสีแบบ conventional fractionation 70 Gy in 35 daily fraction เปรียบ เทียบกับการให้รังสีแบบ Hyperfractionation 79.2 Gy, 1.2 Gy per fraction bid ดังรูปที่ 1

RADIATION THERAPY ONCOLOGY GROUP RTOG 95-12 EORTC 22992			
A RANDOMIZED STUDY OF HYPERFRACTIONATION VERSUS CONVENTIONAL FRACTIONATION IN T ₂ SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF THE VOCAL CORD			
S	SCHEMA	R	
T	A	Arm 1:	70Gy/2 once per day/7 Weeks (35 Fractions)
R	Stage	N	
A	1. T ₂ 2. T ₂ _o	D	
T	O	Arm 2:	79.2Gy/1.2 b.i.d./6.5 Weeks (66 Fractions)
I	M		
F	I		
Y	Z		
	E		

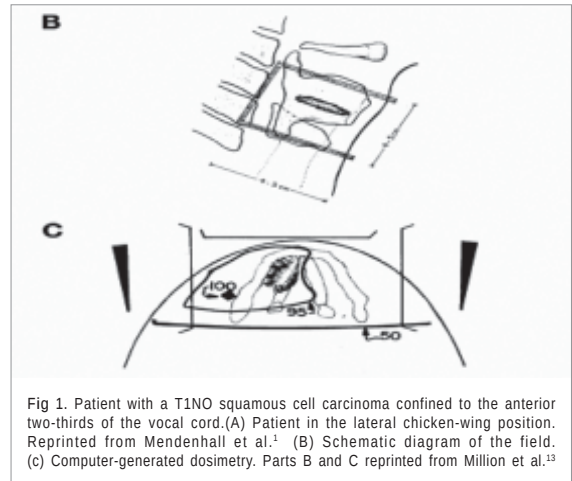
รูป 1 การศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการให้ Hyperfractionation radiation treatment กับ Conventional fractionation ในผู้ป่วย มะเร็ง Glottic larynx T2N0 Squamous cell carcinoma โดย RTOG และ EORTC groups

โดยสรุปการรักษาด้วยการฉายรังสีใน ผู้ป่วยมะเร็ง Glottic larynx ในระยะต้น นั้นน่าจะเป็น การให้รังสีเพียงอย่างเดียวด้วย dose per fraction มากกว่า 2 Gy per fraction, total dose 66-70 Gy หรืออาจจะพิจารณาเป็นการฉายแสงแบบ Hyper fractionation (1.1-1.2 Gy per fraction, 2 fraction per day, total dose 78-80 Gy

สำหรับผู้ป่วยมะเร็งกล่องเสียงระยะ T1N0M0 จะเป็นการฉายรังสีที่ครอบคลุมเฉพาะ บริเวณกล่องเสียงเท่านั้น เนื่องจากมีโอกาสระคาย ไปที่ต่อมน้ำเหลืองน้อยมาก (ประมาณ 5%) เทคนิค ของการฉายรังสีจะเป็นการฉายแสงจากภายนอก (External beam radiation therapy) ด้วยเครื่อง

Cobalt 60 หรือ Linear accelerator 4 MV เนื่องจากถ้าใช้พลังงานสูงกว่านี้จะทำให้ได้รับปริมาณแสงไม่เพียงพอตรงบริเวณส่วนบางของพื้นที่ฉาย แสงโดยเฉพาะอย่างยิ่งที่บริเวณ Anterior commissure โดยฉายเป็น bilateral opposing neck โดยมี isocenter อยู่ที่ตำแหน่งของ vocal cord กำหนดขอบบนอยู่ที่ขอบบนของ Thyroid cartilage ขอบล่างอยู่ที่ขอบล่างของ Cricoid cartilage ขอบหลังอยู่ที่ anterior border of vertebral body ขอบหน้าจะ fall off skin ประมาณ 1 ซม. โดยจะมีพื้นที่ของการฉายแสงประมาณ 5x5 ซม. ดังรูปที่ 2 และจะพิจารณาใส่ wedge เพื่อลด inhomogeneity ของ dose ด้วย

สำหรับมะเร็งกล่องเสียงระยะ T2N0M0 นั้น อาจจะมีการขยายพื้นที่การฉายแสงออกไปเพิ่มขึ้นโดยถ้ามี subglottic extension จะต้องขยายขอบด้านล่างให้ลงมาคลุมอย่างน้อยประมาณ 1 tracheal ring ดังนั้นพื้นที่ของการฉายรังสีอาจจะเป็นขนาด 5x5 ซม. หรือ 6x6 ซม.



รูปที่ 2 ขอบเขตการฉายรังสีสำหรับมะเร็งกล่องเสียงในระยะ T1N0M0

การรักษา มะเร็งกล่องเสียงในระยะลุกลามเฉพาะที่ (T3-T4, N1-3)

ปัจจุบันการรักษา มะเร็งศีรษะและลำคอในระยะลุกลามเฉพาะที่นั้นจะเป็นการรักษาเพื่อพยายามที่จะเก็บรักษากล่องเสียงเอาไว้ โดยอาจจะเป็นการรักษาด้วยการฉายรังสีร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัดหรือการฉายรังสีด้วยการให้ alterfractionation หรือการฉายรังสีร่วมกับการให้ยากลุ่ม Targeted therapy

การฉายรังสีร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัด

การศึกษาเริ่มต้นที่มีจุดประสงค์ที่จะเก็บรักษากล่องเสียงเอาไว้คือการศึกษาที่ทำโดย VA study group ซึ่งเป็นการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็ง Glottis และ Supraglottis (ยกเว้นในระยะ T1 หรือ T4 ที่ลุกลามไปสู่ thyroid cartilage) โดยการศึกษานี้เป็นการศึกษาเปรียบเทียบกันระหว่างการให้ Induction

chemotherapy ด้วย Cisplatin และ 5FU ตามด้วยการฉายรังสี กับการรักษาด้วยการผ่าตัดแล้วตามด้วยการฉายรังสี โดยการศึกษานี้เป็นการศึกษาที่มีความสำคัญที่แสดงให้เห็นว่าการรักษาด้วยการให้ Induction chemotherapy แล้วตามด้วย radiation (IC→RT) นั้นได้ผลการรักษาที่ใกล้เคียงกับการผ่าตัด (S→RT) โดยสามารถเก็บรักษากล่องเสียงเอาไว้ได้ (Overall laryngeal preservation rate 64%) แม้ว่าการให้ Induction chemotherapy แล้วตามด้วย radiation จะมีอัตราการเกิดกลับเป็นใหม่ที่กล่องเสียงสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับการผ่าตัด (Local failure at primary site 12% vs 2%, p=0.001 และ Regional failure 8% vs 5%) แต่อย่างไรก็ตามในกลุ่มที่ได้ Chemotherapy พบว่ามีอัตราการกระจายของโรคไปที่อื่น (distant metastasis) น้อยกว่ากลุ่มที่รักษาด้วยการผ่าตัด (Distant failure 11% vs

17%, $p = 0.001$ สำหรับกลุ่ม IC→RT vs S→RT) โดยทั้งนี้การรักษาทั้งสองวิธีได้ผลด้าน overall survival ที่ไม่แตกต่างกัน (2 yr OS 68% vs 68%, $p=0.98$)

หลังจากนั้นได้มีการศึกษาที่ทำโดย RTOG (RTOG 91-11) ซึ่งเป็นการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งกล่องเสียง Glottis และ Supraglottis ระยะที่ 3-4 โดยไม่รวมผู้ป่วยที่มีระยะโรคเป็น T1 หรือเป็น T4 ที่ลุกลามไปสู่ thyroid cartilage หรือลุกลามไปที่ base of tongue ซึ่งเป็นการเปรียบเทียบ sequence ของการให้ radiation ร่วมกับการให้ chemotherapy ในรูปแบบของ Induction chemotherapy (IC) หรือ Concurrent chemoradiation (CCRT) เปรียบเทียบกับการฉายรังสีเพียงอย่างเดียว (RT) การศึกษานี้ได้บอกถึงผลประโยชน์สูงสุดด้วยการให้ concurrent chemoradiation ที่สามารถเก็บรักษากล่องเสียง (Laryngeal preservation rate) ได้ดีกว่าการให้ Induction chemotherapy แล้วตามด้วย radiation therapy หรือ radiation therapy alone และเป็นที่น่าสังเกตว่าการให้ Induction chemotherapy ไม่มี

ความแตกต่างจากการให้ radiation alone อย่างชัดเจนในเรื่องของ laryngeal preservation rate แต่การให้ radiation ร่วมกับ chemotherapy นั้นไม่ว่าจะเป็น concurrent treatment หรือ induction chemotherapy จะได้ผลการรักษาในเรื่องของ laryngectomy free survival และ disease free survival ดีกว่าการให้ radiation therapy เพียงอย่างเดียว แม้ว่าอาจจะไม่มีความแตกต่างกันของ Overall survival ที่ 5 ปี (ตารางที่ 1) อย่างไรก็ตามการให้ concurrent chemoradiation ก็จะมีผลข้างเคียงในเรื่องของการพูดและการกลืนมากที่สุดเมื่อเปรียบเทียบกับกรให้ Induction chemotherapy แล้วตามด้วย radiation หรือ radiation เพียงอย่างเดียว ปัจจุบันได้มีการศึกษาโดย Urba et al เป็น Phase II ที่ทดสอบความเป็นไปได้ในการให้ทั้ง Induction chemotherapy ด้วย Cisplatin และ 5 FU ร่วมกับการ Concurrent chemoradiation therapy และตามด้วย adjuvant chemotherapy ตามลำดับ ซึ่งได้ผลการรักษาเป็นที่น่าพอใจโดยได้ 3 years survival with laryngeal preservation 61%, 3 year OS 85%

ตารางที่ 1 ผลการศึกษาด้วยการให้รังสีร่วมกับยาเคมีบำบัดของ VA study group และ RTOG study group(#9111)

	LFS (%)	LP(%)	DFS(%)	DM(%)	OS(%)
VA Group					
- IC→RT			60%	11%	68%
- Surgery→Postop RT			70%, $p = 0.11$	17%, $p=0.001$	68%
RTOG 9111					
- IC→RT	45 ($p=0.01$ vs RT)	72	38.6 ($p=0.016$ vs RT)	14.3	59.2
- CCRT	47 ($p=0.01$ vs RT)	84 ($p=0.005$ vs IC→RT)	39.0 ($p=0.006$ vs RT)	13.2	54.6
- RT alone	34	67 ($p< 0.001$ vs CCRT) ($p=0.27$ vs IC→RT)	27.3	22.3	53.5

การฉายรังสีแบบ Alter fractionation

การให้รังสีแบบ Alter fractionation นั้นมีที่ใช้ในมะเร็งกล่องเสียงระยะลุกลามเฉพาะที่เช่นกัน โดยการศึกษาของ RTOG (RTOG 9003) โดย Fu et al ซึ่งเป็นการศึกษาเรื่องการให้รังสีแบบ alter fractionation ในมะเร็งศีรษะและลำคอ โดยพบว่าการให้ Hyperfractionation treatment (1.2 Gy bid,

total 81.6 Gy, 68 F, 7 weeks) หรือการให้รังสีแบบ Concomitant boost (72 Gy/ 42F/ 6 weeks, 1.8 Gy/ F with 1.5 Gy 2nd fraction x12 fractions) มีผลการรักษาที่เหนือกว่าการให้ conventional fractionation หรือการให้ accelerated fractionation แบบ split course ดังในรูปที่ 3

Table 2. 2-Year local-regional control, disease-free survival, and overall survival by treatment

2-Year endpoints	Standard fractionation (N = 268)	Hyper-fractionation (N = 263)	Accelerated fractionation with split (N = 274)	Accelerated fractionation with concomitant boost (N = 268)
Local-regional control	46.0%	54.4%	47.5%	54.5%
Disease-free survival	31.7%	37.6%	33.2%	39.3%
Overall survival	46.1%	54.5%	46.2%	50.9%

รูปที่ 3 ตารางแสดงผลการรักษาจากการศึกษา RTOG 9003

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาโดย Overgaard et al (DAHANCA 6&7) ที่เปรียบเทียบการฉายรังสีในระยะเวลาล้นลงโดยเป็นการเปรียบเทียบการฉายรังสี 6 fractions ต่อสัปดาห์กับการฉายรังสีแบบ 5 fractions ต่อสัปดาห์ โดยมี dose per fraction (2Gy) และ total dose (66-68 Gy) เท่ากันในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอโดยมีผู้ป่วยมะเร็งกล่องเสียงอยู่ประมาณ 47% ของผู้ป่วยทั้งหมด ผลการศึกษาพบว่าการฉายรังสีแบบ 6 fractions ต่อสัปดาห์ซึ่งลด overall treatment time ลงนั้น มี locoregional control (LRC) และ disease free survival (DFS) ที่ดีกว่าการฉายรังสีแบบ 5 fractions ต่อสัปดาห์ (5yr LRC 70% vs 60%, $p=0.0005$, 5 yr DFS 73% vs 66%, $p=0.01$ สำหรับ 6 fractions vs 5 fractions ตามลำดับ) แต่ทั้งนี้ผลประโยชน์ที่ได้จะมีต่อ primary

tumor site มากกว่าที่บริเวณ lymph node และการให้ 6 fractions ต่อสัปดาห์นั้นก็ไม่ได้เพิ่ม overall survival อย่างชัดเจน

ได้มีการศึกษาที่นำเอา alter fractionation มาใช้ร่วมกับการให้ concurrent chemotherapy ซึ่งทำโดย Brizel et al โดยเป็น Phase III randomized controlled trial ที่เปรียบเทียบการฉายรังสีแบบ hyperfractionation (1.2Gy bid, total 75 Gy) กับการให้ hyperfractionation radiation (1.2 Gy bid, total dose 70 Gy) ร่วมกับการให้ chemotherapy (cisplatin & 5 FU) ซึ่งผลการศึกษาพบว่าการให้ hyperfractionation ร่วมกับ chemotherapy นั้นมี locoregional control ที่ดีกว่าการให้ hyperfractionation เพียงอย่างเดียวและมีแนวโน้มที่จะเพิ่ม relapse free survival และ overall survival แม้จะ

ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติก็ตาม (3 yr LRC 70% vs 44%, $p=0.01$, 3 yr RFS 61% vs 41%, $p=0.08$, 3 yr OS 55% vs 34%, $p=0.07$) ทั้งนี้การให้ hyperfractionation ร่วมกับ chemotherapy นั้นไม่ได้เพิ่มผลข้างเคียงจากการรักษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

การฉายรังสีร่วมกับการให้ Targeted therapy

ปัจจุบันได้มีการนำเอายาในกลุ่ม Targeted therapy มาใช้ร่วมกับการฉายรังสี โดยมีผลประโยชน์ที่พิสูจน์ได้ชัดเจนในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอซึ่งเป็นการศึกษาโดย Bonner et al ซึ่งเป็นการศึกษาถึงผลประโยชน์ในการให้ยา Cetuximab (C 225) ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม anti EGFR ร่วมกับการฉายรังสีในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอในระยะลุกลามเฉพาะที่โดยเปรียบเทียบกับการฉายรังสีเพียงอย่างเดียว ซึ่งผลการศึกษาพบว่า การฉายรังสีร่วมกับการให้ยา Cetuximab จะมี median survival, locoregional control, disease free survival และ overall survival ที่ดีกว่าการฉายรังสีเพียงอย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Median survival 49 vs 29.3 months, $p=0.03$, 2 yr PFS 46% vs 37%, $p=0.006$, 3 yr OS 55% vs 45%, $p=0.03$ สำหรับ RT+ Cetuximab vs RT alone) อย่างไรก็ตามในการวิเคราะห์แยกกลุ่มเฉพาะผู้ป่วยมะเร็งกล่องเสียงพบว่า การให้ Cetuximab ร่วมกับการฉายรังสียังไม่มีผลประโยชน์มากกว่าการฉายรังสีเพียงอย่างเดียวอย่างชัดเจน (Median duration 32.8 vs 31.6 months, RT+Cetuximab vs RT alone, HR 0.87) อย่างไรก็ตามในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งกล่องเสียงในระยะลุกลามนั้น มีผู้ป่วยส่วนหนึ่งที่มีการลุกลาม

ของโรคจนไม่สามารถเก็บรักษาอวัยวะเอาไว้ได้ เช่น มีการลุกลามของโรคไปที่กระดูกอ่อน thyroid หรือลุกลามไปที่โคนลิ้น ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัด (Total laryngectomy) เป็นการรักษาเบื้องต้น และจะต้องมีการรักษาตามหลังด้วยการฉายรังสี เนื่องจากมีโรคอยู่ในระยะลุกลามและมีโอกาสเกิดกลับเป็นใหม่ของโรคเฉพาะที่ได้สูงและอาจจะมีผู้ป่วยบางส่วนที่ได้รับการฉายรังสี โดยพิจารณาจากลักษณะทางพยาธิวิทยาที่บ่งชี้ถึงโอกาสการกลับเป็นใหม่ของโรค เช่น การมี Extracapsular extension ของต่อมน้ำเหลือง, perineural invasion, lymphovascular invasion, positive/closed to margins เป็นต้น โดยการให้รังสีตามหลังการผ่าตัดจะสามารถลดโอกาสการกลับเป็นใหม่ของโรคเฉพาะที่ได้

ในการฉายรังสีตามหลังการผ่าตัด ในผู้ป่วยที่มีโรคอยู่ในระยะลุกลาม เฉพาะที่หรือมีลักษณะข้อบ่งชี้ทางพยาธิวิทยาที่เพิ่ม โอกาสการกลับเป็นใหม่ของโรคนั้น ได้มีการศึกษาของ EORTC (#22931) และ RTOG (#9501) ที่นำเอายาเคมีบำบัดกลุ่ม Platinum based regimen มาใช้ร่วมกับการฉายรังสีโดยพบว่า มีประโยชน์ในการเพิ่ม locoregional control และ disease free survival ประมาณ 9-13% และมีแนวโน้มว่าจะสามารถเพิ่มอัตราการมีชีวิตอยู่ของผู้ป่วย (overall survival) ได้ ดังตารางที่ 2 ซึ่งได้มีการวิเคราะห์เพิ่มเติมว่าปัจจัยที่มีผลต่อการพยากรณ์โรคและน่าจะได้ประโยชน์มากที่สุดจากการให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสีคือการมี Extracapsular extension, และ/หรือ positive margins

ตารางที่ 2 ผลการศึกษาของ RTOG และ EORTC study group ในการให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสีหลังผ่าตัด

	RTOG 9501 (3 yr follow up)	EORTC 22931 (5 yr follow up)
Locoregional control rate		
%	19 vs 30	18 vs 31
p	0.01	0.007
Disease free survival		
%	47 vs 36	47 vs 36
P	0.04	0.04
Overall survival		
%	56 vs 47	53 vs 40
p	0.19	0.02
Treatment toxicities		
Grade 3+ acute toxicities		
%	77 vs 34	41 vs 21
p	<0.0001	0.001
Late toxicities(Overall)		
%	21 vs 17	38 vs 41
p	0.29	0.25

โดยสรุป สำหรับการรักษามะเร็งกล่องเสียงในระยะลุกลามเฉพาะที่จะเป็นการรักษาเพื่อหวังผลในการเก็บรักษาอวัยวะนอกเหนือไปจากการหายขาดจากโรค โดยการรักษาที่น่าจะมีผลประโยชน์อย่างชัดเจนควรจะเป็น การรักษาด้วยการฉายรังสีร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัด (Concurrent chemoradiation) ซึ่งอาจจะต้องรอการศึกษาในระยะต่อไปถึงความเป็นไปได้ในการให้ยาเคมีบำบัด

ร่วมด้วยทั้งใน Induction phase และ Concurrent phase ส่วนการรักษาในผู้ป่วยที่มีการลุกลามของมะเร็งจนไม่สามารถเก็บรักษาอวัยวะเอาไว้ได้ (โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกรณีที่มีการลุกลามของมะเร็งไปที่กระดูกอ่อน thyroid หรือลุกลามไปที่โคนลิ้น) การรักษาจะเป็นการผ่าตัดแล้วตามด้วยการฉายรังสีร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัดโดยเฉพาะในกรณีที่มี positive margins หรือ Extracapsular extension

1. Sumitsawan Y, Srisukho S. Larynx. Cancer in Thailand. Vol III 1995-1997; 41-43.
2. Jones AS, Fish B, Fenton JE et al. The treatment of early laryngeal cancer (T1-T2, N0): Surgery or irradiation? Head and neck 2004; 127-35.
3. Mendenhall WM, Amdur RJ, Morris CG, et al. T1-T2 N0 Squamous cell carcinoma of the glottic larynx treated with radiation therapy. J Clin Oncol 2001; 19: 4029-36.
4. Yamazaki H, Nishiyama K, Tanaka E, et al. Radiotherapy for early glottic carcinoma (T1N0M0): Result of prospective randomized study of radiation fraction size and overall treatment time. Int J Radiat Biol Phys 2006; 64: 77-82.
5. Yu E, Shenouda G, Beaudet MP, et al. Impact of radiation therapy fraction size on local control of early glottis carcinoma. Int J Radiat Biol Phys 1997; 37(3): 587-91.
6. Kok G. Influence of the size of the fraction dose on normal and tumor tissue in 60 Co radiation treatment of carcinoma of the larynx and inoperable carcinoma of the breast. Radiol Clin Biol 1971; 40:100-15.
7. Garden AS, Morrison WH, Ang KK. Larynx and hypopharynx cancer. In Gunderson LL, Tepper JE. editor. Clinical radiation oncology 2nd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone ; 2007.p.727-754.
8. Garden AS, Foster K, Wong PF, et al. Result of radiation therapy for T2N0 glottic carcinoma: Does the '2' stand for twice daily treatment?. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003; 55: 322-28.
9. Mendenhall WM, Amdur RJ, Morris CG, et al. T1-T2 N0 Squamous cell carcinoma of the glottic larynx treated with radiation therapy. J Clin Oncol 2001; 19: 4029-36.
10. Wolf GT, Hong WK, Fisher HG, et al. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. N Engl J Med 1991; 324: 1685-90.
11. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. N Engl J Med 2003; 349: 291-8.
12. Urba S, Wolf G, Eisbruch A, et al. Single cycle induction chemotherapy selects patients with advanced laryngeal cancer for combined chemoradiation : A new treatment paradigm. J Clin Oncol 2006; 24: 593-8.

13. Fu KK, Pajak TF, Trotti A, et al. A radiation therapy oncology group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas : First report of RTOG 9003. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 7-16.
14. Overgaard J, Hansen HS, Specht L, et al. Five compared with six fractions per week of conventional radiotherapy of squamous cell carcinoma of head and neck : DAHANCA 6&7 randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 933-42.
15. Brizel DM, Albers ME, Fisher SR, et al. Hyperfractionated radiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 1998; 338: 1798-804.
16. Bonner JA, Harari PM, Giralt J. Radiotherapy plus Cetuximab for squamous cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2006; 354: 567-78.
17. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, 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.
18. Bernier J, Domette C, Ozsahin M, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 1945-52.
19. Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, et al. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers; a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of EORTC(#22931) and RTOG (#9501). *Head Neck* 2005; 27: 843-50.

