

มะเร็งหลังโพรงจมูก (Nasopharyngeal carcinoma)

พญ.อนุสสรฯ ส่องทอง

สาขารังสีรักษาและมะเร็งวิทยา ฝ่ายรังสีวิทยา รพ.จุฬาลงกรณ์

อุบัติการณ์ และปัจจัยเสี่ยง

โรคมะเร็งหลังโพรงจมูก (Nasopharyngeal carcinoma, NPC) เป็นโรคที่พบได้บ่อยในคนเอเชีย ในประเทศจีน ฮองกง และไต้หวัน รวมถึงภูมิภาคเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ โดยมีอุบัติการณ์สูงถึง 6.5 คน ต่อประชากรแสนคน ต่อปี ในเพศชาย และ 2.6 คน ต่อประชากรแสนคน ต่อปี ในเพศหญิง⁽¹⁾ สำหรับประเทศไทย จากสถิติของสถาบันมะเร็งปี พ.ศ. 2553 มีอุบัติการณ์ของโรคมะเร็งหลังโพรงจมูกเท่ากับ 3.7 คน ต่อประชากรแสนคน ในเพศชาย และ 1.2 คน ต่อประชากรแสนคน ในเพศหญิง⁽²⁾ สำหรับโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ในปี พ.ศ. 2555 พบว่ามีผู้ป่วยโรคมะเร็งหลังโพรงจมูกมาเข้ารับการรักษาที่แผนกรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาทั้งสิ้น 85 ราย นับเป็นโรคมะเร็งที่พบบ่อยลำดับที่ 5 ของมะเร็งทั้งหมด⁽³⁾

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)

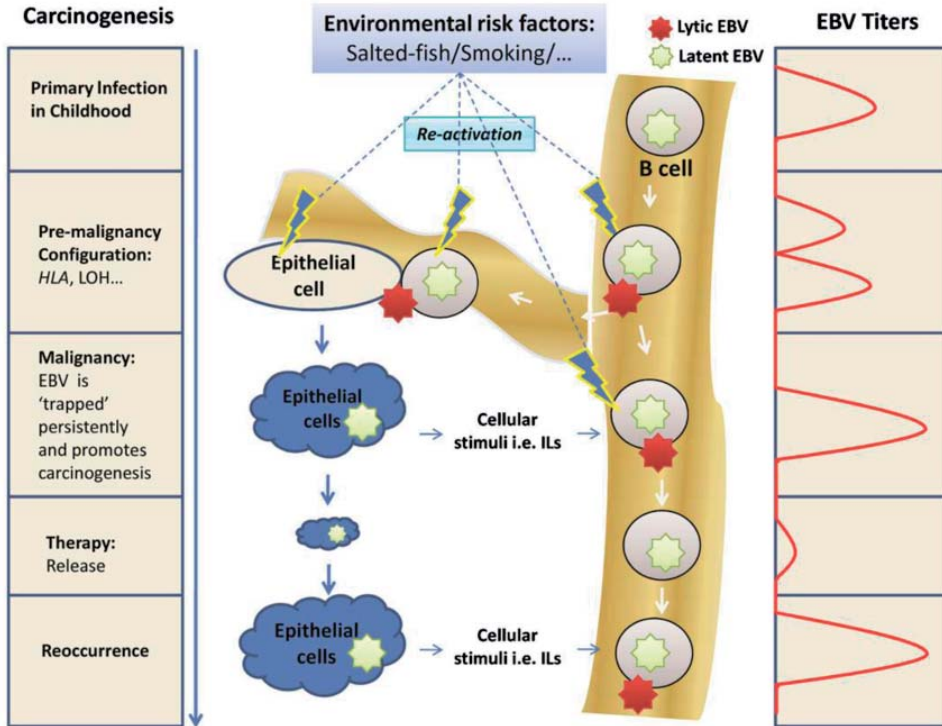
กลไกการเกิดโรคมะเร็งหลังโพรงจมูก

จากภาพที่ 1 กระบวนการ carcinogenesis ประกอบไปด้วยหลายองค์ประกอบ อันได้แก่ genetic predisposing genomes เช่น Loss of heterozygosity (LOH), specific HLA genotypes, dramatic changes in gene expression profiles เป็นต้น เมื่อเกิดภาวะ premalignant status แล้ว viral genome ของ EBV จะสามารถ configure กับ host

genome และเกิดกระบวนการ carcinogenesis ได้ในที่สุด โดยผ่านทาง immune evasion, suppression of lytic genes expression และ expression of viral oncoprotein ที่สำคัญคือ Latent membrane protein 1 (LMP1) นอกจากนี้ สิ่งแวดล้อมก็มีส่วนส่งเสริมให้เกิด carcinogenesis ด้วยเช่นกัน กล่าวคือ เป็น direct DNA mutagens และ reactive oxygen species (ROS) inducers ทำให้เกิด DNA damage รวมทั้งยังสามารถ mediate EBV reactivation และ establishment of EBV infection ได้ด้วย⁽⁴⁾

Epstein-Barr Virus (EBV)

การติดเชื้อ EBV เป็นสาเหตุหลักของการเกิดโรคมะเร็งหลายชนิด เช่น โรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง Hodgkin's โรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง Burkitt's และโรคมะเร็งหลังโพรงจมูก เป็นที่ทราบกันดีว่าการติดเชื้อ EBV มีความสัมพันธ์อย่างมากกับการเกิด NPC ดังจะเห็นได้จากการที่ตรวจพบ EBV DNA



ภาพที่ 1 Environment-mediated NPC carcinogenic mechanisms

หรือ RNA อยู่ในเซลล์มะเร็งทุกเซลล์และ precursor lesion นอกจากนี้ผู้ป่วยส่วนใหญ่พบปริมาณ antibodies against EBV สูงขึ้นด้วย โดยพบว่า 95% ของโรคมะเร็งหลังโพรงจมูกสัมพันธ์กับการติดเชื้อ EBV⁽⁵⁾ แต่ในทางกลับกัน ผู้ที่มีการติดเชื้อ EBV ไม่จำเป็นต้องเป็นโรคมะเร็งหลังโพรงจมูกทุกราย ขึ้นอยู่กับปัจจัยของ host และ virus

EBV มี tumorigenic potential ผ่านทาง viral protein ที่สำคัญได้แก่ Latent membrane protein (LMP1, LMP2A, LMP2B) และ EBV-determined nuclear antigen (EBNA1, EBNA2) โดยเฉพาะ LMP1 จัดเป็น principle oncogene สำหรับ NPC development และพบได้สูงถึง 80-90% ของ NPC⁽⁶⁾ โดยจะทำให้เกิด cell immortalization, metastasis และ progression นอกจากนี้ยังป้องกันการเกิด apoptosis ของ tumor cell และลด immunogenic response ของ host ด้วย ส่วน LMP2 นั้นมีหลายหน้าที่ เช่น downregulation of NF-KB transcription factor และลด LMP1 expression แต่กลไกยังไม่ชัดเจน เช่นเดียวกับ EBNA1 และ EBNA2 ซึ่งพบว่ามีส่วนเกี่ยวข้องกับการเกิด NPC เช่นกัน โดยเฉพาะ

EBNA1 มีบทบาทที่สำคัญคือ bind EBV genome กับ host chromosome ซึ่งเป็นกลไกที่ทำให้เกิด immune evasion ดังแสดงในภาพที่ 2

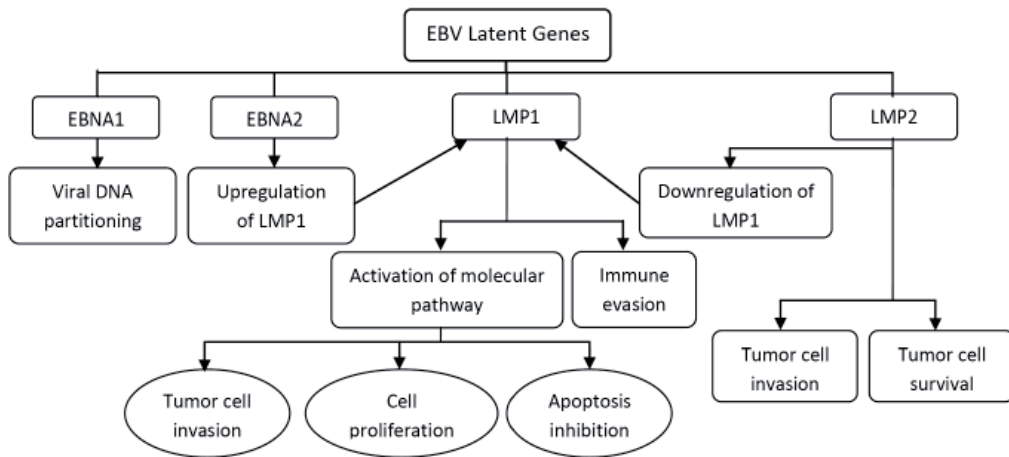
กลไกการเกิดโรคมะเร็งหลังโพรงจมูกในระดับโมเลกุล

ได้มีการอธิบายถึงกลไกการเกิดโรคมะเร็งหลังโพรงจมูกระดับโมเลกุล (Molecular Mechanism of NPC tumorigenesis) ไว้โดยละเอียด⁽⁷⁾ ดังแสดงในภาพที่ 3

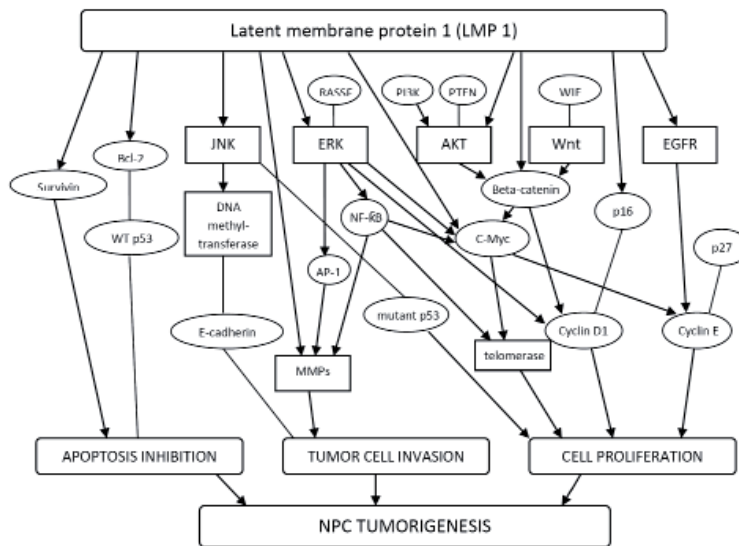
จากภาพ จะเห็นได้ว่าการเกิด NPC tumorigenesis นั้นประกอบไปด้วยความผิดปกติ (Aberration) ของกระบวนการต่างๆ จำแนกได้ดังนี้

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

ต่อไปนี้จะกล่าวถึงกระบวนการต่างๆ โดยละเอียด



ภาพที่ 2 Mechanisms of Epstein-Barr virus (EBV) latent proteins in nasopharyngeal carcinoma (NPC) development



ภาพที่ 3 Overview of the molecular mechanisms involved in nasopharyngeal carcinoma (NPC) development

(1) Upregulation of Cell Proliferation

(1.1) Upregulation of Wnt Pathway

Wnt pathway activation จะทำให้มีการสะสมของสารตัวหนึ่ง ซึ่งมีชื่อว่า β -catenin ในนิวเคลียส (Intranuclear Accumulation of β -catenin) ซึ่ง β -catenin นี้จะไปกระตุ้น transcription factors ที่อยู่ในนิวเคลียส ทำให้เกิดกระบวนการ cell proliferation และ cell differentiation ตามมา นอกจากนี้ β -catenin ที่อยู่ใน cytoplasm ซึ่งมีหน้าที่จับกับ E-cadherin เพื่อ maintain cellular adhesion จะ

น้อยลง ทำให้ cell adhesion เสียไป จึงมี metastatic potential เพิ่มขึ้น

Wnt pathway นี้ นับว่ามีความสำคัญอย่างมากสำหรับ NPC development และพบว่าใน NPC tumor ส่วนใหญ่จะมี Wnt pathway protein dysregulation กล่าวคือ 93% ของผู้ป่วยมีการเพิ่มขึ้นของ Wnt protein expression และ 75% มีการลดลงของ Wnt inhibitory factor (WIF) ซึ่งเป็น endogenous Wnt antagonist (8, 9)

(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 เหล่านี้ไป 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 ที่สำคัญใน NPC ด้วย⁽¹¹⁾

ในแง่ของ development ในภาวะปกติ cell จะมีกลไกการตรวจสอบและควบคุมการแบ่งตัวหลายขั้นตอนโดยหนึ่งในนั้น คือ 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 ตามมาด้วย Transformation of cancerous NPC cell ในที่สุด⁽¹²⁾

(1.3) NF-KB Overexpression

NF- κ B Overexpression มีความสำคัญมาก และพบในผู้ป่วย NPC เกือบทุกราย โดย NF- κ B มีหน้าที่สำคัญ 2 อย่าง คือ การควบคุม cell growth และการ modulation of inflammation การที่มี upregulation ของ NF- κ B จะทำให้เกิด activation ของ proliferation signals หลายตัว เช่น Bcl-2, COX-2 และ VEGF^(13,14) รวมทั้ง Telomerase ตามมาด้วย cell immortalization⁽¹⁵⁾ ซึ่งใน NPC นั้น 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 จะทำให้มี Downregulation of NF- κ B ทำให้มีปริมาณ NF- κ B ลดลง ดังนั้น Inflammatory process ซึ่งเป็น immune response against NPC ก็ลดลง

ด้วย ทำให้ tumor growth⁽¹⁶⁾ อย่างไรก็ตามก็ contradictory role ระหว่าง LMP1 และ LMP2 นี้ ยังไม่เป็นที่ชัดเจนนัก

(1.4) Overactivation of PI3 Kinases (PI3K)

PI3K มีความสำคัญในการ development of normal human keratinocytes แต่หาก PI3K overactivation จะกระตุ้น Akt pathway ซึ่งเป็น downstream target มากทำให้เกิด cell proliferation and prevent 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% ของ NPC⁽¹⁷⁾ นอกจากนี้ Loss of PTEN มีความสัมพันธ์กับ metastatic disease ด้วย⁽¹⁸⁾

(1.5) Upregulation of MAP Kinases (MAPK)

MAPK มีหน้าที่สำคัญในการ phosphorylate transcriptional factors หลายตัว ซึ่ง MAPK ที่มีการศึกษาอย่างมากใน NPC ได้แก่ c-Jun N-terminal kinase (JNK) และ extracellular signal-related kinase (ERK)

ในภาวะปกติ JNK มีหน้าที่ determine cell survival และ cell death โดยหากเป็น prolonged JNK activation จะทำให้เกิด apoptosis ผ่านทาง Tumor necrosis factor (TNF)- α แต่หากเป็น transient JNK activation จะเป็นการกระตุ้นให้เกิด cell proliferation แทน สำหรับใน NPC พบว่ามีการ upregulation และ activation ของ JNK ผ่านทาง LMP1 แต่เชื่อว่า proapoptotic effect ของ prolonged JNK activation นั้นไม่สามารถต้านทานกับ proliferation signals ที่มากมายใน NPC ได้ จึงนำไปสู่การเกิดมะเร็งในที่สุด อย่างไรก็ตาม เหล่านี้เป็นข้อสันนิษฐานจากการศึกษาในมะเร็งหลายๆชนิด ยังจำเป็นต้องรอดูผลที่แน่ชัดจากการศึกษาใน NPC ต่อไป

MAPK ที่สำคัญอีกชนิดหนึ่งคือ ERK ซึ่งมีบทบาทสำหรับ cell growth and differentiation และถูก upregulation ผ่านทาง LMP1 ของ EBV แต่ไม่มีความสำคัญในการเกิด NPC มากนัก เนื่องจากพบ upregulated ERK เพียง 50% เท่านั้น อย่างไรก็ตาม มีการศึกษาพบว่า ERK level สามารถบอกถึง prognosis ได้ โดยหากมี high ERK level จะมี poorer prognosis, shorter overall survival และ faster disease progression⁽¹⁹⁾

(1.6) EGFR overexpression

Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) overexpression พบได้ในโรคมะเร็งหลายชนิด เช่น มะเร็งปอด มะเร็งเต้านม มะเร็งต่อมลูกหมาก และมะเร็งศีรษะและลำคออื่นๆ แต่พบใน NPC แค่ 50% จึงมีความสำคัญไม่มากนัก ซึ่ง EGFR นี้จะถูกกระตุ้นผ่านทาง LMP1 ของ EBV ทำให้เกิด endocytosis และ nuclear accumulation of EGFR ซึ่ง intranuclear EGFR จะทำหน้าที่เป็น transcription factor ทำให้เกิด cell proliferation อีกที

(2) Apoptosis Dysregulation

(2.1) Bcl-2 overexpression

Bcl-2 เป็น oncoprotein ที่รู้จักกันดีใน follicular lymphoma ซึ่งมี t(14;18) translocation ทำให้เกิด Bcl-2 overexpression สำหรับใน NPC พบว่า overexpression ของ Bcl-2 นี้มีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อ EBV แต่ไม่ได้ผ่านทาง LMP1 ดังนั้น ทั้งคู่จึงส่งผลให้เกิด cell proliferation ร่วมกันแบบ synergistic effect

(2.2) Survivin overexpression

Survivin เป็น inhibitor ที่สำคัญของกระบวนการเกิด apoptosis และเป็น promoter ของ cell proliferation ใน NPC LMP1 จะ induce survivin expression จากนั้น intranuclear survivin จะจับกับ cyclin-dependent kinase 4 (cdk4) และไปแทนที่ inhibitory proteins ตัวอื่น ทำให้เกิด initiation of transcription of S phase protein เกิด cell proliferation ตามมา โดยมีการศึกษาพบว่าการยับยั้ง survivin expression จะลด NPC viability และเพิ่ม radiosensitivity ของ tumor ด้วย นอกจากนี้ survivin level ยังช่วยบอก prognosis ได้ด้วย โดยผู้ที่มี low survivin level จะมีโอกาส metastasis น้อยกว่า และมี survival ยาวกว่า⁽²⁰⁾

(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 อย่างไรก็ตามบทบาทของ p53 ยังไม่แน่ชัดนักใน NPC

(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 แต่บทบาทของ p16 นี้พบประมาณ 60% ของ NPC จึงยังไม่สามารถสรุปได้ชัดเจน แต่ก็มีประโยชน์ในแง่ของการพยากรณ์โรค โดยถ้ามี low p16 level มักมี worse prognosis เนื่องจาก decreased radiosensitivity และ higher rates of recurrence

(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 progression through G1 phase ภาวะปกติจะถูกยับยั้งด้วย p16 และถูกกระตุ้นเมื่อจับกับ cdk4/cdk6 complex หรือในกรณีที่ LMP1-induced intranuclear accumulation ของ EGFR ก็กระตุ้น Cyclin D1 transcription ได้โดยตรง ซึ่งการที่มี

overexpression of Cyclin D1 นี้จะทำให้ unrepaired structural or genomic damage สามารถผ่าน G1/S checkpoint ไปได้ เป็นการเพิ่มโอกาสในการเกิด tumor formation

ในโรคมะเร็งศีรษะและลำคออื่นๆ พบว่า Cyclin D1 level ที่สูงขึ้นมีความสัมพันธ์กับการเกิด local recurrence แต่ใน NPC พบว่าการที่มี Cyclin D1 level สูง จะเพิ่มการตอบสนองต่อการฉายรังสี และมี local recurrence ที่น้อยกว่า ซึ่งเชื่อว่าอาจเป็นเพราะ cell ในระยะที่ 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 หลายๆ ตัว โดยการแยก inhibitory p27 ออกจาก cdk2/Cyclin E complex ทำให้เกิด cell proliferation and progression แต่ใน NPC พบได้ทั้งมีการเพิ่มและลดของ C-myc จึงยังเป็นที่ยังไม่แน่ชัด

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

CHFR มีหน้าที่ควบคุม mitotic checkpoint โดยจะ delay chromosome condensation ในกรณีที่มีความผิดปกติของ spindle formation แต่การที่มี CHFR promoter hypermethylation จะทำให้มี CHFR ลดลง เกิด chromosome aberrations ได้ง่าย และพบได้ 61% ใน NPC

(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 ของ NPC หรือ ไม่ 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 ของ tumor cell ได้ด้วย ใน NPC MMP ถูก upregulate ด้วย LMP1 ซึ่งมีการศึกษาพบว่าผู้ป่วย NPC จะมี MMP1 expression สูงกว่าปกติถึง 124 เท่า

จากกระบวนการต่างๆ เหล่านี้ จึงได้มีความพยายามที่จะพัฒนาแนวทางการรักษาให้เฉพาะเจาะจง มากยิ่งขึ้น ในระดับโมเลกุล เช่น gene therapy โดยอาจนำมาใช้เพื่อเสริมฤทธิ์ของ radiotherapy

ปัจจัยด้านสิ่งแวดล้อม (Environmental factor)

แม้จะเป็นที่ยอมรับกันดีอยู่แล้วว่าเชื้อสายจีนเป็นปัจจัยเสี่ยงอย่างหนึ่งในการเกิดโรคมะเร็งหลังโพรงจมูก แต่มีการศึกษาพบว่าอัตราการเกิด NPC ของชาวจีนที่อาศัยอยู่ในประเทศที่มีอัตราการเกิด NPC น้อย จะน้อยกว่าอัตราการเกิด NPC ของชาวจีนที่อาศัยอยู่ในประเทศจีน⁽²¹⁾ แสดงว่ามีปัจจัยทางด้านสิ่งแวดล้อมเข้ามาเกี่ยวข้อง โดยมีข้อมูลจากประเทศไทย⁽²²⁾ และการศึกษาแบบ systematic review⁽⁴⁾ พบว่าปัจจัยที่เพิ่มความเสี่ยงในการเกิด NPC ได้แก่ การรับประทานอาหารจำพวกปลาเค็ม ปลาร้า อาหารที่ผ่านกระบวนการถนอมอาหาร และอาหารหมักดอง รวมทั้งการสูบบุหรี่ และการดื่มแอลกอฮอล์ ในทางตรงกันข้าม พบว่าการรับประทานผักสด ผลไม้สด สามารถลดความเสี่ยงในการเกิด NPC ได้ ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ปัจจัยเสี่ยงในการเกิดโรคมะเร็งหลังโพรงจมูก

ข้อมูลจากประเทศไทย ⁽²²⁾			Systematic Review ⁽⁴⁾	
Factors	OR	p-value	Factors	Risk estimate
Dietary factors				
Salted fish (ปลาเค็ม)	1.17	0.28	Salted fish	1.38-2.96
Unsalty fermented fish (ปลาร้า)	1.5	0.01		
Salty fermented fish (ปลาล่อม)	1.24	0.06		
Salted meat (เนื้อเค็ม)	1.54	0.004	Preserved protein-containing food	1.78-10.8
Sausage (ไส้กรอก)	1.05	0.93		
Fermented pork (แหนม)	1.57	0.06		
Salted vegetables (หัวไชโป๊)	1.42	0.72	Preserved vegetables and fruits	1.43-4.90
Fermented vegetables (ผักกาดดอง)	1.99	<0.001		
			Fresh vegetables and fruits	0.31-0.87
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)

ในปัจจุบันมีการศึกษาทางพันธุศาสตร์มากมายเกี่ยวกับ NPC จาก Review of epidemiological association studies 2000-2011 ที่ผ่านมา รวบรวมจาก 83 การศึกษา และ 3 genome-wide association studies (GWAS) พบว่า gene ที่พ้องกันในทุก 3 GWAS ได้แก่ gene ในตำแหน่งของ major histocompatibility complex (MHC) บน chromosome 6p21 ซึ่งเป็นตำแหน่งของ human leukocyte antigen (HLA) gene นั้นเอง นอกจากนี้ยังมี gene ในตำแหน่งอื่นๆ ที่ตรวจพบแต่ไม่สอดคล้องกันทั้ง 3 studies ได้แก่ gene located on chromosome 3q26, 3p21, 9p21 และ 13q12 ส่วน gene อื่นๆ นอกเหนือจาก HLA gene ที่มีความสำคัญ คือ DNA repair gene *RAD51L 1*, 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) การกระจายของโรค มะเร็งหลังโพรงจมูกเป็นได้ ดังนี้

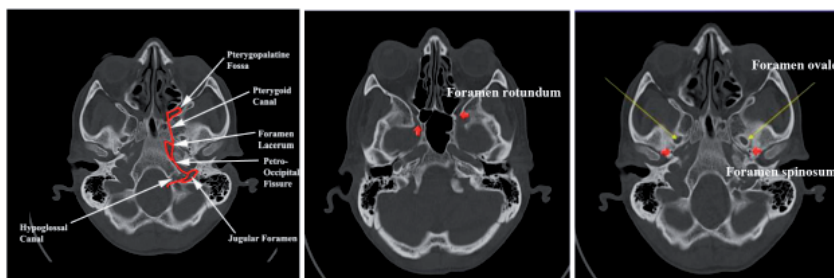
การลุกลามของมะเร็งปฐมภูมิ (Local spread)

- ด้านหน้า (Anteriorly): tumor สามารถ extend เข้าไปใน nasal cavity ได้ ผ่านทาง posterior choana หรือ อาจไปถึง 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 และเชื่อว่าเป็นจุดตั้งต้นในการเกิด NPC โดยโรคมักมีการกระจายออกทางด้านข้างไปสู่ parapharyngeal space และอาจถึง medial pterygoid plate

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



ภาพที่ 4 แสดงรูเปิดของฐานกะโหลกศีรษะ (Base of skull foramens)

Foramen ต่างๆ เหล่านี้ นอกจากจะเป็นเส้นทางที่ทำให้ tumor กระจายเข้าสู่สมองได้แล้ว ยังเป็นที่อยู่ของเส้นประสาทสมองมากมาย โดยเฉพาะเส้นประสาทสมองคู่ที่ 5 และ คู่ที่ 6 มักพบถูกทำลายบ่อยที่สุด เนื่องจากพาดอยู่บน sphenoid bone พอดี

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

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)

การกระจายไปยังอวัยวะอื่นๆ (Distant metastasis)

การกระจายของโรคมะเร็งหลังโพรงจมูกไปยังอวัยวะอื่นๆ พบได้บ่อยกว่าในโรคมะเร็งอื่นๆ ในบริเวณศีรษะและลำคอ แต่ส่วนใหญ่มักพบภายหลังจากการรักษาเสร็จสิ้นแล้ว หรือหลังจากที่มีการกลับมาเป็นซ้ำของโรค โดยพบว่ามีความ

สัมพันธ์กับการกระจายของโรคไปยังต่อมน้ำเหลือง กล่าวคือ หากมีการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองที่คอ 1 ข้าง และมีขนาดไม่เกิน 3 ซม. จะมีโอกาสเกิดการ distant metastasis 10-20% แต่หากมีการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองทั้งสองข้างของลำคอ หรือต่อมน้ำเหลืองมีขนาดใหญ่กว่า 6 ซม. หรือมีการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองบริเวณเหนือไหปลาร้า จะมีโอกาสเกิด distant metastasis เท่ากับ 30-40% และ 40-70% ตามลำดับ โดยอวัยวะที่มักพบว่ามีการกระจายไปมากที่สุด ได้แก่ กระดูก ตับ และปอด ตามลำดับ

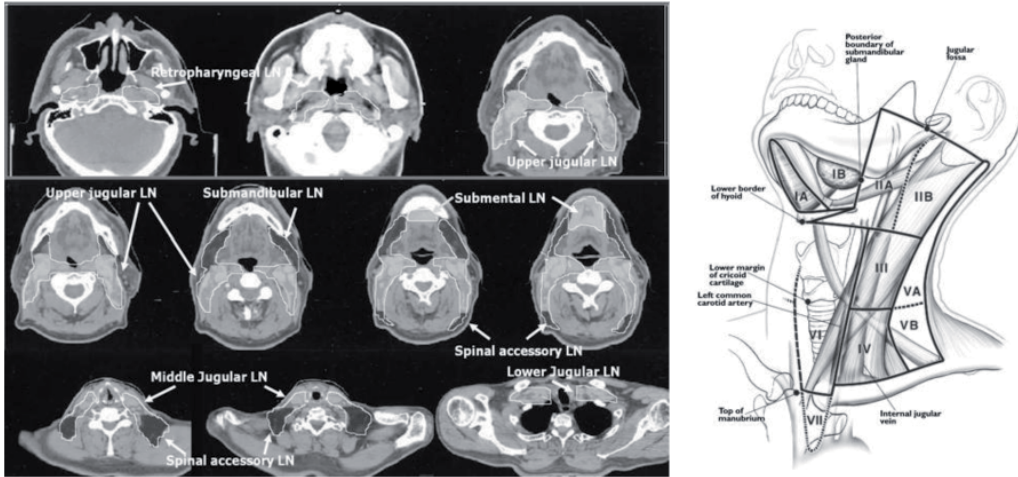
พยาธิสภาพ

90% ของโรคมะเร็งหลังโพรงจมูกอยู่ในกลุ่ม carcinoma โดยแบ่งตาม WHO Classification ออกเป็น 3 categories⁽²⁶⁾ 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



ภาพที่ 5 แสดงตำแหน่งของ retropharyngeal lymph nodes และ cervical lymph node groups

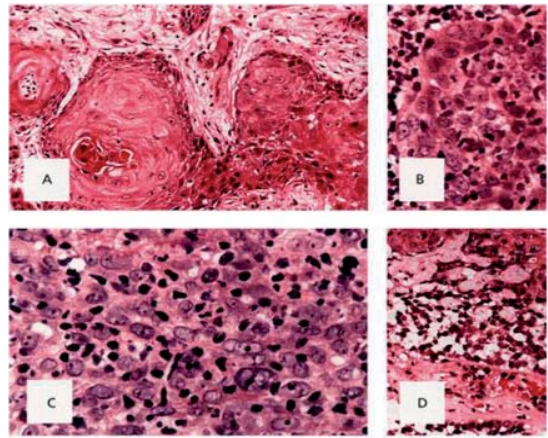
WHO type II เป็นชนิดที่พบได้บ่อยที่สุด มักพบในชาวเอเชีย และสัมพันธ์กับการติดเชื้อ EBV โดย Differentiated และ Undifferentiated NK-SCCA พบได้ 30-40% และ 40-50% ตามลำดับ ในทางกลับกัน WHO type I พบเพียง 20% และพบได้บ่อยกว่าในชาวตะวันตก (ภาพที่ 6)

นอกจากนี้ อาจพบพยาธิสภาพอื่นๆ 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

นอกจากนี้ ยังต้องซักประวัติส่วนตัว และประวัติครอบครัวผู้ป่วยด้วย เช่น การสูบบุหรี่ ดื่มเหล้า อาชีพ โรคประจำตัวผู้ป่วย รวมถึงโรคต่างๆ ที่เคยรักษามาในอดีต เช่น โรคปอด โรคมะเร็งบริเวณศีรษะและลำคออื่นๆ โรคมะเร็งปอด โรคมะเร็งหลอดอาหาร เป็นต้น เนื่องจากโรคมะเร็ง



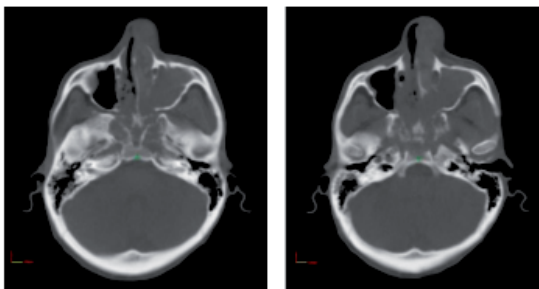
ภาพที่ 6 Pathology of nasopharyngeal carcinoma²⁶
 A: Keratinizing Squamous Cell Carcinoma (WHO type I)
 B: Non-Keratinizing Squamous Cell Carcinoma, differentiated subtype (WHO type IIA)
 C: Non-Keratinizing Squamous Cell Carcinoma, undifferentiated subtype (WHO type IIB)
 D: Basaloid squamous cell carcinoma

บริเวณเยื่อผิวของทางเดินอาหารและทางเดินหายใจส่วนบน (upper aerodigestive tract) จะต่อเนื่องกันและจะ expose ต่อสารก่อมะเร็งเดียวกัน ดังนั้นอาจเกิดมะเร็งได้ในตำแหน่งเหล่านี้พร้อมๆ กัน หรือเกิดตามหลังกัน ซึ่งปรากฏการณ์นี้เรียกว่า Field cancerization⁽²⁷⁾ 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 สภาพจิตใจ และดูว่ามีกระจายของมะเร็งไปยังส่วนอื่นของร่างกายหรือไม่

การตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการ

1. Routine laboratory: Complete blood count, Renal function, Liver function (LFT)
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% ตามลำดับ⁽²⁸⁾



ภาพที่ 7 NPC with skull base invasion (T3). Axial CT bone window shows large NPC filling nasopharynx and nasal cavity with bony destruction of sphenoid bone and bilateral pterygoid plates.

การตรวจทางเอ็กซเรย์

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

ภาพถ่ายทางรังสีวินิจฉัยของโรคมะเร็งหลังโพรงจมูก

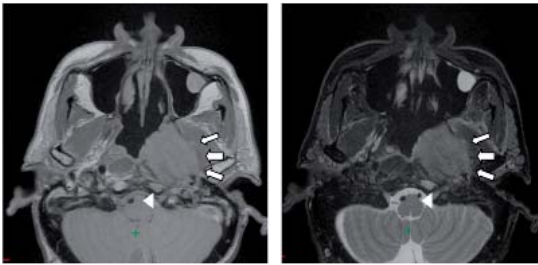
Computed Tomography (CT)

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

Magnetic Resonance Imaging (MRI)

MRI นั้นมีความละเอียดสูงมาก สามารถแยกความผิดปกติกับเนื้อเยื่อปกติโดยรอบได้อย่างชัดเจน (soft tissue contrast) มีการศึกษาพบว่าในการวินิจฉัยโรคมะเร็งหลังโพรงจมูกด้วย MRI นั้นมีค่า sensitivity, specificity และ accuracy สูงมาก เท่ากับ 100%, 93% และ 95% ตามลำดับ⁽²⁹⁾ โดย protocol สำหรับ NPC จะใช้ slice thickness 3-5 mm โดยประกอบด้วยหลาย sequence (ภาพที่ 8) และหลายแนวแกน⁽³⁰⁾ 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 NPC with base of skull invasion (T3). Axial T1-WI and T2-WI shows NPC (arrow) with left parapharyngeal extension and involvement of parapharyngeal fat spac, including invasion of left side of the clivus (arrow head). Signal intensity of the marrow fat is changed on the left side of the clivus compared with the right side.

NPC สามารถกระจายไปตาม mucosa ซึ่งเรียกว่า submucosal spread โดยมีลักษณะ intermediate signal intensity (SI) ใน T2-WI, low SI ใน T1-WI และ enhance ในภาพ contrast enhancement แต่น้อยกว่า normal mucosa โดยบริเวณที่พบ NPC บ่อยที่สุดได้แก่ในตำแหน่ง posterolateral wall of pharyngeal wall ซึ่งเป็นตำแหน่งของ Rosenmuller fossa โดยพบได้ 82% ที่เหลืออาจพบได้ในตำแหน่ง midline หรืออาจไม่พบเลยจากการตรวจร่างกายด้วย endoscopy

นอกจากช่วยในการวินิจฉัยโรคที่แม่นยำแล้ว MRI ยังมีประโยชน์ในแง่ของการรักษาด้วย โดยในปัจจุบันเทคโนโลยีด้านการฉายรังสีได้มีการพัฒนาโดยนำ MRI มาช่วยวางแผนการฉายรังสี หรือที่เรียกว่า MRI simulator โดย

มีวัตถุประสงค์เพื่อให้สามารถกำหนดขอบเขตของพยาธิสภาพได้ดีขึ้น มีความแม่นยำในการฉายรังสีมากขึ้นด้วย

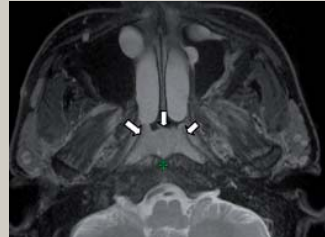
Positron Emission Tomography/ Computed Tomography (PET/CT)

แม้ว่าความละเอียดของภาพจาก PET/CT จะน้อยกว่า MRI แต่เนื่องจาก PET/CT เป็น functional imaging จึงมีบทบาทอย่างมาก ทั้งในด้านการประเมินว่ามีการแพร่กระจายของโรคไปยังอวัยวะอื่น ๆ หรือไม่ การตรวจติดตาม และการแยกภาวะการกลับมาเป็นซ้ำของโรคกับภาวะหลังการฉายรังสี(31)

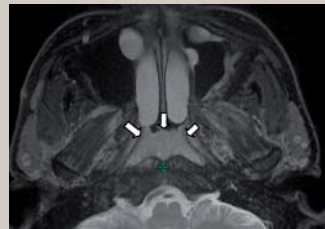
ระยะของโรค (ตารางที่ 2)

ระยะของโรคมะเร็งหลังโพรงจมูก อ้างอิงจาก 7th edition of the American Joint Committee on Cancer's TNM staging system(32) โดยแยกตาม primary tumor (T stage), draining lymph nodes (N stage) และ metastasis (M stage) (ภาพประกอบที่ 9-15) ดังนี้

T stage

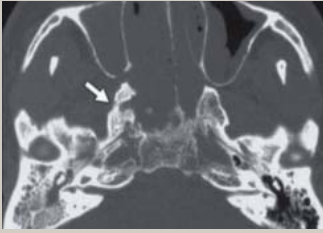


ภาพที่ 9 NPC localized to nasopharynx (T1). Axial contrast-enhanced T1-WI shows small NPC (arrows) involving posterior wall of nasopharynx. Tumor is confined to nasopharynx.



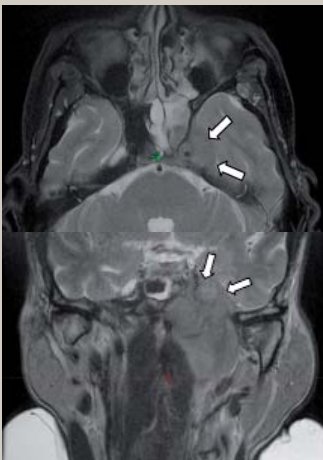
ภาพที่ 10 NPC with parapharyngeal extension (T2). Axial contrast T1-WI shows NPC (arrows) with left parapharyngeal extension and involvement of parapharyngeal fat space. Note normal levator palatini muscle (arrow 1), tensor palatini muscle (arrow 2), pharyngobasilar fascia (arrow 3), and fat space (arrow 4) on normal right side.

T stage



ภาพที่ 11 NPC with skull base invasion and pterygoid sclerosis (T3).

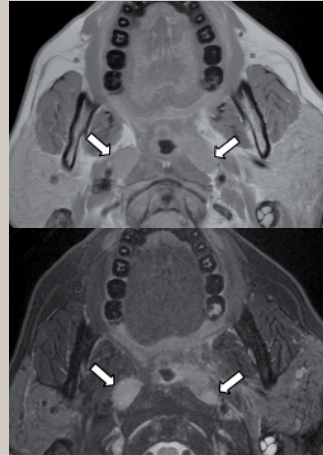
Axial CT bone window shows large NPC filling nasopharynx and nasal cavity with bony destruction of sphenoid bone, including right pterygoid base, which also shows sclerosis (arrow).



ภาพที่ 12 NPC with skull base foramina invasion into cavernous sinus (T4).

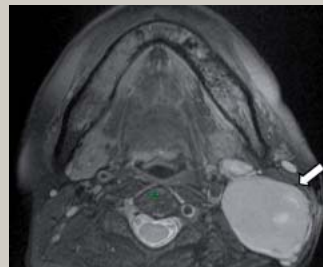
Axial and coronal T2-WI shows NPC (arrows) with skull base invasion into left cavernous sinus.

N stage



ภาพที่ 13 NPC with retropharyngeal lymph node metastasis (N1).

Axial T1-WI and T2-WI shows metastatic bilateral retropharyngeal lymph nodes (arrow), which is frequently first echelon for nodal spread.



ภาพที่ 14 NPC with cervical lymph node left level IIB metastasis (N2).

Axial T2-WI shows metastatic node (arrow) posterior to left upper internal jugular vein, which is common site for metastatic node.

การพยากรณ์โรค

ปัจจัยที่มีผลต่อการพยากรณ์โรค ได้แก่

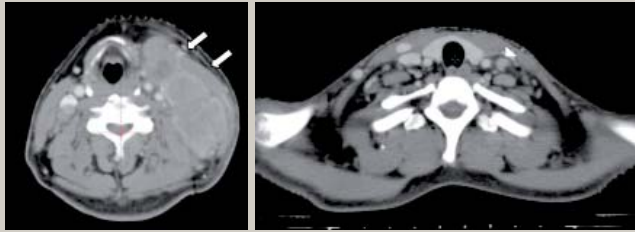
(1) **ระยะของโรค** (TNM staging system) เป็น prognostic factor ที่สำคัญที่สุด โดย primary tumor (T) มีความสัมพันธ์กับการควบคุมโรคเฉพาะที่ (local control) และการมี Parapharyngeal extension เป็น adverse local tumor control และ distant metastasis นอกจากนี้ยังมีการศึกษาพบว่า ความเสี่ยงในการเกิด local failure จะเพิ่มขึ้น 1% ต่อ ทุกๆ 1 cc ของ primary tumor volume ที่เพิ่มขึ้น⁽³³⁾ ส่วน lymph node status (N) นั้นสัมพันธ์กับทั้งการควบคุมโรค

การแพร่กระจายของโรค และอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย (ตารางที่ 3)

(2) **พยาธิสภาพ** (Histological type) โดย WHO type I (Keratinizing squamous cell carcinoma) มักมีการพยากรณ์โรคที่แย่กว่า⁽³⁴⁾

(3) **Circulating EBV DNA** ซึ่งมีหลายการศึกษาจากประเทศจีนพบว่า มีผลต่อ treatment outcome จากการศึกษาของ Chan et al. พบว่าผู้ป่วยที่ยังคงมีระดับ plasma EBV DNA level ที่สูงอยู่ หลังจากได้รับการรักษาไป 6-8

N stage



ภาพที่ 15 NPC with large cervical lymph node metastasis (N3a) and left supraclavicular lymph node metastasis (N3b). Contrast-enhanced CT scan shows matted 8x4 cm cervical lymph node left level IIB-IV metastasis (arrows) and a 1.2-cm left supraclavicular lymph node metastasis (arrow head).

ตารางที่ 2 TNM classification ของโรคมะเร็งหลังโพรงจมูก (7th AJCC)

Category	Description
T	Primary tumor
T0	No evidence of primary tumor
T1	Tumor confines in nasopharynx, oropharynx, or nasal cavity
T2	Tumor extends to parapharyngeal space
T3	Tumor invades bony structures of base of skull or paranasal sinus
T4	Tumor with intracranial extension or involvement of cranial nerves, masticator space, orbit, hypopharynx
N	Regional lymph nodes
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Unilateral cervical lymph node(s) metastasis, 6 cm or less in greatest dimension, and/or unilateral or bilateral retropharyngeal lymph nodes, 6 cm or less in greatest dimension
N2	Bilateral cervical lymph node(s) metastasis, 6 cm or less in greatest dimension
N3a	Metastasis of cervical lymph node(s), more than 6 cm in greatest dimension
N3b	Metastasis of cervical lymph node(s) with extension to supraclavicular fossa
M	Distant metastasis
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis

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	

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%

สปีดาร์ห์ จะมีอัตราการกลับเป็นซ้ำของโรคสูงกว่าถึง 11.9 เท่า^(35, 36)

(4) **เออนไซม์** excision repair cross-complementing 1 (ERCC1) ซึ่งมีบทบาทสำคัญใน nucleotide excision-repair pathway หากกระบวนการซ่อมแซม DNA ส่วนนี้บกพร่องไป จะทำให้ DNA ของ tumor cell ถูกทำลายด้วย cisplatin ได้ดีกว่า (platinum-induced DNA damage)⁽³⁷⁾ โดยจากการศึกษาของ Sun พบว่า ERCC1-negative tumors มีอัตราการปลอดโรค และอัตราการรอดชีวิตที่ยาวกว่ากลุ่มที่ ERCC1-positive⁽³⁸⁾ นอกจากนี้ Chan et al พบว่า high ERCC1 expression มีความสัมพันธ์กับ poor locoregional ในผู้ป่วยมะเร็งหลังโพรงจมูก⁽³⁹⁾ แต่ยังไม่ชัดเจนสรุปแน่ชัดว่า ERCC1 เป็น prognostic และ predictive factor สำหรับโรคนี้หรือไม่ จำเป็นต้องมีการศึกษาต่อไป

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 เมื่อคิดเป็นอัตราที่พบโรคนี้ต่อปีพบว่าสูงกว่าประชากรทั่วไปถึง 31.7 เท่า⁽⁴⁰⁾ อย่างไรก็ตามก็ยังคงจำเป็นต้องมีการศึกษาเกี่ยวกับการตรวจคัดกรองโรคมะเร็งหลังโพรงจมูกในประชากรกลุ่มใหญ่

(population-based screening) เพื่อเปรียบเทียบประโยชน์ที่จะได้รับจากการตรวจและความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้น เช่น ความเสี่ยงจากการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการส่องกล้อง และการตัดชิ้นเนื้อ รวมทั้งในแง่ของความคุ้มค่าด้วย (cost-effectiveness)

การรักษา

เนื่องจากบริเวณหลังโพรงจมูกเป็นตำแหน่งที่ยากต่อการผ่าตัด ดังนั้นการรักษาหลักของโรคมะเร็ง หลังโพรงจมูก จึงได้แก่การฉายรังสี โดยจะพิจารณาให้ยาเคมีบำบัดร่วมด้วยในกรณีที่โรคมีการลุกลามไปยัง parapharyngeal space หรือ regional lymph nodes ซึ่งหมายถึงตั้งแต่ระยะที่ 2 ขึ้นไปนั่นเอง

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

ตารางที่ 4 ประโยชน์ของการให้ combined chemoradiation ในรูปแบบต่างๆ โดยเปรียบเทียบกับการฉายรังสีเพียงอย่างเดียว (RT alone)

Trials	N	Arm RT alone PTV LR/ PTV HR	Arm CT/RT	DFS (y)			OS (y)		
				RT	CT/RT	RT	RT	CT/RT	RT
Concurrent Chemoradiation with Adjuvant Chemotherapy									
INT 0099 ^{48,49}	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 ⁵⁰	221	60-70 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	45%(5y)*	55%(5y)*	46%(5y)*	65%(5y)*		
NPC-9901 ⁵¹	348	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	62%(3y)*	72%(3y)*	78%(3y)	78%(3y)		
NPC-9902 ⁵²	189	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	CF 68%(3y) AF 63%(3y)	CF 73%(3y) AF 88%(3y)	CF 83%(3y) AF 73%(3y)	CF 87%(3y) AF 88%(3y)		
QMH-95 ⁵³	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 alternating with VBM q 3 wk x6 cycles overall	58%(3y)	69%(3y)	77%(3y)	87%(3y)		
Concurrent Chemoradiation alone									
PWH/QEH-94 ⁵⁴	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 ⁵⁵	284	50-60/ 70-74 Gy	<u>Con</u> Cis 20 mg/m ² /5FU 400 mg/m ² /d x4 d x2 cycles	53%(5y)*	72%(5y)*	54%(5y)*	72%(5y)*		
Guang-zhou-01 ⁵⁶	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)*		
Induction chemotherapy with Adjuvant chemotherapy									
PWH-88 ⁵⁷	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)		

ตารางที่ 4 ประโยชน์ของการให้ combined chemoradiation ในรูปแบบต่างๆ โดยเปรียบเทียบกับการฉายรังสีเพียงอย่างเดียว (RT alone) (ต่อ)

Trials	N	Arm RT alone PTV LR/ PTV HR	Arm CT/RT	DFS (y)			OS (y)		
				RT	CT/RT	RT	RT	CT/RT	RT
Induction chemotherapy with Concurrent Chemoradiation									
Phase II RCT ⁵⁸	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		Ongoing	<u>Ind</u> TPF VS no induction <u>Con</u> Cis 40 mg/m ² weekly						
NPC-2006		Ongoing	<u>Ind</u> TPF VS PF <u>Con</u> Cis 40 mg/m ² weekly						
EFC 10339 ⁵⁹		Ongoing	<u>Ind</u> TPF VS PF <u>Con</u> Cis 40 mg/m ² weekly						
Induction chemotherapy alone									
AOCOA ⁶⁰	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 Hospital ⁶¹	456	60/68-72 Gy	<u>Ind</u> Bleo 10 mg/m ² / Cis 100 mg/m ² / 5FU 800 mg/m ² x 2-3 cycles	49%(5y)*	59%(5y)*	56%(5y)	63%(5y)		
Pooled data AOCOA/Sun Yat-sen ⁶²	784	As above	As above	43%(5y)*	51%(5y)*	58%(5y)	62%(5y)		
VUMCA-89 ⁶³	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 ⁶⁴	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)		
Adjuvant Chemotherapy alone									
TCOG-94 ⁶⁵	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 NRC ⁶⁶	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 = Mitomycin; UFT = Uracil/Fluorouracil; 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

สังเคราะห์ร่วมกับยาเคมีบำบัด

Hancharek ศึกษาถึงประโยชน์ของการให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสีในปี ค.ศ. 2002 โดยรวบรวมข้อมูลจาก 6 randomized controlled trials (RCTs) จำนวนผู้ป่วย 1,528 ราย พบว่า การให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสี โดยมีทั้ง neoadjuvant, concurrent หรือ adjuvant chemotherapy สามารถเพิ่มอัตราการรอดโรค (Disease Free Survival, DFS) และอัตราการรอดชีวิต (Overall Survival, OS) ที่ 4 ปี ได้เป็นสัดส่วน 34% และ 21% ตามลำดับ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับการฉายรังสีเพียงอย่างเดียว⁽⁴⁵⁾

Meta-analysis ของ Langendijk ในปี ค.ศ. 2004 รวบรวมข้อมูลจาก 10 RCTs ผู้ป่วยจำนวน 2,450 ราย พบว่าการให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสี เพิ่มอัตราการรอดชีวิต (OS) เป็นสัดส่วน 20% หรือ เพิ่มขึ้น (absolute survival benefit) เท่ากับ 4% เมื่อเทียบกับการฉายรังสีอย่างเดียว⁽⁴⁶⁾

ต่อมาในปี ค.ศ. 2006 meta-analysis ของ Bajet ได้รวบรวม randomized trials เกี่ยวกับการฉายรังสีและการให้ยาเคมีบำบัดรวม 8 การศึกษา จำนวนผู้ป่วย 1,753 ราย พบว่าการให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสีเพิ่มอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี (absolute survival benefit) เท่ากับ 6% (จาก 56% เป็น 62%) และเพิ่มอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี (absolute event-free survival) 10% (จาก 42% เป็น 52%) โดยได้ประโยชน์สูงสุดจากการให้แบบ concomitant/concurrent chemotherapy⁽⁴⁷⁾

INT 0099 (AI Sarraf et al.)^(48,49) เป็น landmark study ซึ่งแสดงให้เห็นถึงประโยชน์ของการให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสี ทั้งในแง่ของ disease-free survival (DFS) และ overall survival (OS) และเป็นต้นแบบของการรักษาโรคมะเร็งหลังโพรงจมูกมาจนถึงปัจจุบัน อย่างไรก็ตาม มีข้อควรระวังในการนำผลการศึกษานี้มาใช้ ได้แก่ ปัญหา poor compliance ในการให้ยาเคมีบำบัด โดยผู้ป่วยเพียง 60% เท่านั้นที่ได้รับยาเคมีบำบัดครบตามที่กำหนด (63% ได้รับ concurrent chemotherapy ครบ 3 cycles และ 55% ได้รับ adjuvant chemotherapy ครบ 3 cycles) และในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับการฉายรังสีอย่างเดียว (Arm RT alone) มีผลการรักษาแยกว่าผู้ป่วยกลุ่มเดียวกันในการศึกษาอื่นๆ กล่าวคือ มี 5Y OS เท่ากับ 37% เทียบกับ 50-70% ในการศึกษาที่ทำ

ในแถบเอเชีย สาเหตุอาจเนื่องมาจากผู้ป่วยส่วนมากในการศึกษา INT 0099 เป็นโรคมะเร็งหลังโพรงจมูกชนิด keratinizing squamous cell carcinoma ซึ่งเป็นชนิดที่พบบ่อยในชาว caucasian แต่พบได้น้อยในชาวเอเชีย และมีการพยากรณ์โรคแตกต่างกัน อย่างไรก็ตาม ต่อมา Wee⁽⁵⁰⁾ และ Lee⁽⁵¹⁾ ได้ทำการศึกษาโดยใช้ยาเคมีบำบัดรูปแบบเดียวกันในผู้ป่วยเอเชีย ประเทศสิงคโปร์ และฮ่องกงตามลำดับ พบว่าการให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสีได้ประโยชน์ในแง่ของ DFS และ OS ดีกว่าการฉายรังสีเพียงอย่างเดียวเช่นกันกับการศึกษา INT 0099 (ตารางที่ 4)

Chan⁽⁵⁴⁾ ได้ทำการศึกษาผลของการให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสีในโรคมะเร็งหลังโพรงจมูกเช่นเดียวกัน แต่ใช้ concurrent cisplatin 40 mg/m² โดยให้ทุกสัปดาห์ ระหว่างการฉายรังสี แต่ไม่ให้อาจารย์ 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 ดังนั้น ในการรักษาโรคมะเร็งหลังโพรงจมูกในปัจจุบัน รวมถึงโรคมะเร็งศีรษะและลำคออื่นๆ ในแถบเอเชีย จึงมีการใช้ weekly cisplatin ร่วมกับการฉายรังสีเป็นอีกทางเลือกหนึ่ง⁽⁶⁷⁾ ในรพ.จุฬาลงกรณ์มีการใช้ยาเคมีบำบัดทั้งแบบทุก 3 สัปดาห์ และสัปดาห์ละครั้ง การให้ยาเคมีบำบัดสัปดาห์ละครั้งสามารถให้เป็นคลินิกผู้ป่วยนอกได้ และไม่จำเป็นต้องนอนโรงพยาบาล จึงช่วยลดภาระเรื่องอัตราครองเตียงได้อีกประการหนึ่ง

Lin et al⁽⁵⁵⁾ ก็ได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบ concurrent chemoradiation 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

จากข้อมูลในปัจจุบัน รวมทั้ง review article ของ Afqir⁽⁶⁸⁾ พบว่าการให้ induction/neoadjuvant และ

adjuvant chemotherapy ยังไม่มีหลักฐานชัดเจนว่าได้ประโยชน์ด้าน survival benefit จำเป็นต้องมีการศึกษาต่อไปในอนาคต อย่างไรก็ตาม induction chemotherapy มีแนวโน้มที่ดีจาก Phase II study ของ Hui⁽⁵⁸⁾ ในประเทศฮ่องกง โดยทำในผู้ป่วย NPC 65 ราย เปรียบเทียบระหว่างการให้ induction chemotherapy เป็น Cisplatin + Docetaxel ตามด้วย concurrent chemoradiation 66 Gy ร่วมกับ weekly cisplatin กับ การให้ concurrent chemoradiation alone ผลการศึกษาพบว่า การให้ induction chemotherapy มี 3Y-OS ที่ดีกว่า (94% เทียบกับ 64% ใน CCRT arm) ต่อมาจึงได้มีการศึกษา Phase III randomized study เปรียบเทียบผลของการให้ induction chemotherapy ตามด้วย CCRT เทียบกับ upfront CCRT⁽⁵⁹⁾ ซึ่งยังอยู่ระหว่างการติดตามผล

เนื่องจาก ยาเคมีบำบัด cisplatin มีผลข้างเคียงในเรื่องของ nausea/vomiting, nephropathy, neuropathy และ ototoxicity ทำให้ compliance ของผู้ป่วยไม่ดึ้นัก ประกอบกับบางรายมีค่าการทำงานของไต (GFR) ไม่ดี ทำให้ไม่สามารถให้ cisplatin ได้ ดังนั้นจึงมีการนำยาเคมีบำบัดในกลุ่ม platinum เดียวกันนี้มาใช้ เช่น oxaliplatin หรือ carboplatin เป็นต้น

Zhang⁽⁵⁶⁾ ศึกษาพบว่า การให้ 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 และไม่ได้เปรียบเทียบกับมาตรฐานในปัจจุบัน คือ concurrent cisplatin-RT ดังนั้นจึงจำเป็นต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

Chitapanarux⁽⁶⁹⁾ ได้ทำการศึกษาการให้ยาเคมีบำบัดควบคู่กับการฉายรังสีในผู้ป่วย NPC จำนวน 206 ราย ในประเทศไทย โดยเปรียบเทียบระหว่างการให้ concurrent cisplatin 100 mg/m² ทุก 3 สัปดาห์ ตามด้วย adjuvant cisplatin / 5FU กับ การให้ concurrent carboplatin 100 mg/m² สัปดาห์ละครั้ง 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

เทคนิคการฉายรังสี

การจัดท่าผู้ป่วย (Position and Immobilization)

ผู้ป่วยอยู่ในท่านอนราบ (supine) แขนงคอเล็กน้อย (slightly neck extension) มีอว้างข้างลำตัว และใช้หน้ากากยาว (long/ head-shoulder thermoplastic mask) เพื่อให้หัวไหล่ผู้ป่วยอยู่กับที่ ดังภาพที่ 16 ในผู้ป่วยที่เป็น T4 อาจจำเป็นต้องแหงนคอมากขึ้นเพื่อให้ตาและเส้นประสาทตาอยู่สูงขึ้นไปเพื่อลดปริมาณรังสีต่ออวัยวะดังกล่าว

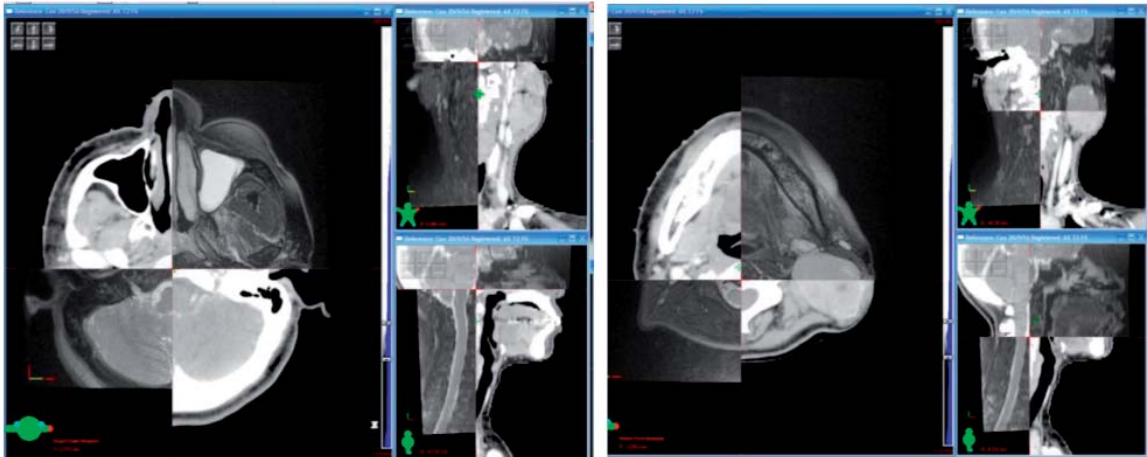


ภาพที่ 16 การจัดท่าผู้ป่วยด้วย head-shoulder thermoplastic mask

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 ในบางกรณีอาจฉีดสารทึบสีขั้วรังสี (contrast agent) ด้วย
- CT scan of the nasopharynx with and without contrast study; 2.5-5 mm slice thickness

จากนั้นนำภาพที่ได้จาก MRI simulation และ CT simulation มา fusion กัน ด้วยเทคนิค rigid image registration ดังภาพที่ 17



ภาพที่ 17 CT-MRI image fusion for treatment planning

วิธีการฉายรังสี

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

ทั้ง 2 เทคนิคนี้มีขอบเขตของลำรังสี (field) เหมือนกัน แตกต่างกันที่การใช้ภาพในการจำลองการฉาย กล่าวคือ conventional technique จะใช้ภาพ orthogonal (2D) และ กำหนดขอบ field โดยใช้ bony landmark โดยใช้ข้อมูลที่ได้ จาก CT หรือ MRI เทียบเคียงกัน แต่ 3D-CRT จะใช้ภาพจาก CT simulation (และ/หรือ MRI simulation) ในการกำหนด ขอบเขตการฉายรังสี ทำให้แพทย์รังสีรักษา กำหนดขอบเขต ก้อนมะเร็งได้ดีขึ้น และสามารถคำนวณปริมาณรังสีด้วย เครื่องคอมพิวเตอร์ได้

ขั้นตอนการฉายรังสีประกอบด้วย 5 plans ได้แก่

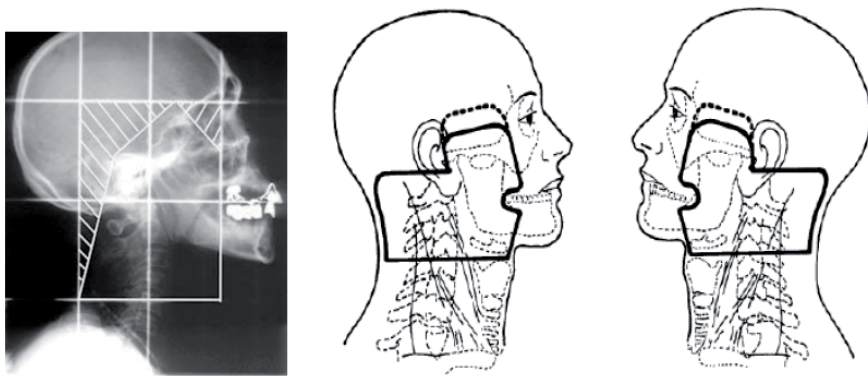
1. Initial lateral opposing elds (Photon 0-40 Gy)

ขอบบน (Superior border): Half pituitary fossa (หรือขยายขึ้น 1 ซม. เหนือ pituitary fossa ในกรณี T3-4)

ขอบล่าง (Inferior border): Thyroid notch (อาจขยับ ขอบล่างโดยถือหลักการไม่ต่อขอบฟิลด์บริเวณกึ่งกลางของ ก้อนมะเร็งหรือต่อมน้ำเหลืองที่โต)

ขอบหน้า (Anterior border): Posterior 1/3 of nasal cavity and maxillary antrum หรือ 2 ซม. หน้าต่อขอบหน้า ของก้อนมะเร็งตามภาพเอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์

ขอบหลัง (Posterior border): ด้านหลังต่อ spinous process ของ C2, mastoids [หลีกเลียง beam fall-off ด้าน หลัง เพื่อป้องกัน lymphatic obstruction ยกเว้นกรณีมีก้อน



ภาพที่ 18 Lateral opposing fields – initial fields

มะเร็งลูกกลมต่อมน้ำเหลือง level V positive ซึ่งอาจเปิด
 ขอบหลังตกได้ (leave the portals open)]

Shielding: ก้านสมอง ตา ช่องปากส่วนหน้า

2. Off-cord lateral opposing elds (Photon 40-50 Gy) (ภาพที่ 20)

ขอบบน ขอบล่าง ขอบหน้า (Superior/ Inferior/ Anterior border): เช่นเดียวกับ initial field (0-40 Gy)

ขอบหลัง (Posterior border): ขอบหลังของ vertebral bodies (ไม่ให้ photon beam ผ่าน spinal cord เพิ่ม โดยอาจใช้ beam half เพื่อป้องกัน divergent beam) ควรดูขอบเขตให้ครอบคลุมก่อนมะเร็งหลังโพรงจมูกที่โอบรอบ C1-C2

3. Posterior neck electron (40-50 Gy) (ภาพที่ 20)

ขอบบน (Superior border): ขอบล่างของ lateral process ของ C1 (ขอบบนของ cervical lymph node level 2)

ขอบล่างและขอบหลัง (Inferior/ Posterior border): เช่นเดียวกับ initial photon field

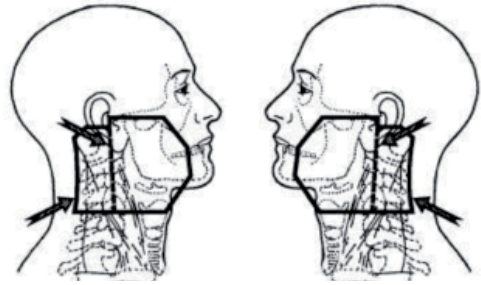
ขอบหน้า (Anterior border): ต่อกับขอบหลังของ photon off cord field [posterior border of vertebral bodies] (ต่อ field กับ 2. และฉายพร้อมกับ 2.)

4. Boost tumor (50-70 Gy)

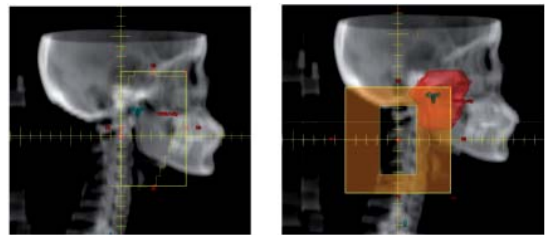
เพื่อให้ปริมาณรังสีที่ก้อนมะเร็งปฐมภูมิและต่อมน้ำเหลืองที่โตได้ปริมาณรังสีถึง 70 Gy (ภาพที่ 21)

5. Anterior low neck (0-50 Gy) (ภาพที่ 22)

ใช้สำหรับฉายรังสีบริเวณ elective lymph node บริเวณต่อมน้ำเหลืองระดับ 3-5 อาจใช้ตะกั่วหรือ multileaf

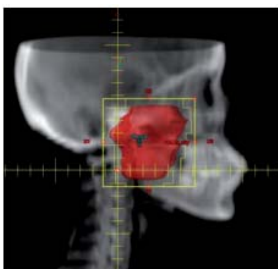


ภาพที่ 19 Lateral opposing fields – off cord



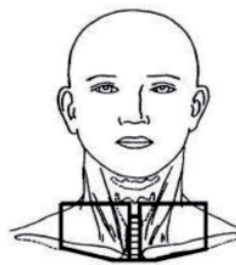
ภาพที่ 20 Lateral opposing field – off cord และ posterior neck electron field

collimator บังบริเวณกล่องเสียง หรือเส้นประสาทไขสันหลัง และบริเวณยอดปอดเพื่อลดผลข้างเคียงต่ออวัยวะดังกล่าว การเลือกบริเวณที่ต่อฟิลด์ระหว่าง lateral opposing field และ anterior lower neck field ถือหลักการคือ 1. พยายามเลือกรอยต่อโดยไม่ผ่ากลางก้อนมะเร็งทั้งบริเวณปฐมภูมิ และบริเวณที่มีต่อมน้ำเหลืองโต 2. เลือกต่อฟิลด์ใต้ hyoid bone เพื่อให้สามารถคลุมต่อมน้ำเหลือง level II ได้ทั้งหมด 3. เลือกต่อฟิลด์เหนือต่อหัวไหล่ทั้งสองข้าง เพื่อไม่ให้ฟิลด์ผ่านหัวไหล่ ซึ่งจะทำให้ปริมาณรังสีบริเวณเหนือไหปลาร้าน้อยเกินไป 4. ระวังเรื่อง divergent beam บริเวณ spinal cord ซึ่งจะได้กล่าวต่อไปด้านล่าง



Boost volume: GTV + 2 cm
 Photon boost ที่ GTV-P
 Electron boost ที่ GTV-N

ภาพที่ 21 Boost field บริเวณก้อนมะเร็งหลังโพรงจมูก



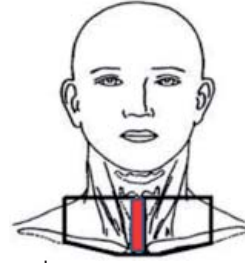
ภาพที่ 22 Anterior low neck field

ขอบบน (Superior border): Thyroid notch (ต่อกับขอบล่างของ initial lateral opposing field)

ขอบล่าง (Inferior border): Clavicular head

ขอบข้าง (Lateral border): คลุม 2/3 ด้าน medial ของ lateral clavicle

Shielding: lung, larynx



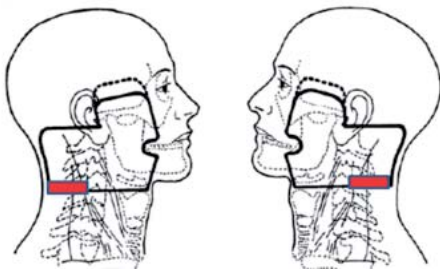
ภาพที่ 24 anterior midline shield

วิธีการ shield spinal cord

ปัญหาที่เกิดขึ้นจากการต่อ field ระหว่าง lateral opposing field และ anterior low neck field ได้แก่ divergent beam ที่เกิดขึ้นทำให้เกิดจุด overlap ที่รอยต่อซึ่งอยู่บน 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 แต่มักมีปัญหา คือ 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 23



ภาพที่ 23 Posterior spinal cord shield

3. Anterior shield โดยใช้ shield หนา 2 cm ที่ midline วิธีนี้ข้อดีคือสามารถ shield larynx, hypopharynx และ esophagus ด้วย ทำให้ผู้ป่วยไม่เจ็บคอเวลาทกลืนระหว่างฉายรังสี ดังภาพที่ 24

Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT)

ในปัจจุบัน การรักษาโรคมะเร็งหลังโพรงจมูกด้วยการฉายรังสีแบบปรับความเข้ม หรือ IMRT ได้รับความนิยมอย่างแพร่หลาย เนื่องจากมีการศึกษายืนยันถึงผลการรักษาที่ดี ผลข้างเคียงจากการฉายรังสีลดลง และเพิ่มคุณภาพชีวิตให้กับผู้ป่วย โดยสามารถลดอัตราการเกิดภาวะน้ำลายแห้ง (xerostomia) จาก 82.1% ในเทคนิค conventional เหลือเพียง 39.3% ด้วยเทคนิค IMRT⁽⁷⁰⁻⁷¹⁾ และมีอัตราการรอดชีวิตที่ 4 ปีสูงถึง 88% ในขณะที่ local, locoregional และ distant metastasis free rate เท่ากับ 97%, 98% และ 66% ตามลำดับ⁽⁷²⁾

การกำหนดขอบเขตของก้อนมะเร็ง (Target volume delineation)^(73,74)

❖ 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 (ตารางที่ 5)

CTV-Primary (CTV-P) ประกอบด้วย

- ◆ GTV-P + 5-10 mm (ยกเว้น GTV ใกล้กับ brain stem สามารถลด margin เหลือ 1 mm)
- ◆ Entire nasopharynx (NP) ครอบคลุมหลังโพรงจมูก ทั้ง 2 ข้าง
- ◆ 1/2 – 2/3 of Clivus (entire clivus if involved)
- ◆ Skull base: Foramen ovale and rotundum

- ◆ Pterygoid fossae
- ◆ Parapharyngeal space
- ◆ Inferior sphenoid sinus (entire sphenoid sinus in T3-4 disease)
- ◆ Posterior 1/4-1/3 of the nasal cavity and maxillary sinuses: Pterygopalatine fossa
- ◆ Cavernous sinus in high-risk patients (T3-4, bulky disease involving roof of NP)
CTV-Lymph node (CTV-N) หรือ elective lymph node ประกอบด้วย
- ◆ Retropharyngeal nodes
- ◆ Bilateral cervical LN II-V
- ◆ Level IB (เมื่อมีต่อมน้ำเหลือง level 2)
 - Node-positive tumor
 - (Consider) Node-negative tumor with extensive involvement of hard palate, nasal cavity or maxillary antrum

- IB may be spared or limited to the anterior border of submandibular gland in low risk node positive i.e. isolated retropharyngeal nodes or isolated level IV nodes

สำหรับการ contouring cervical lymph node level ต่างๆ อาจอ้างอิงจาก DAHANCA, EORTC, GORTEC, NCIC, RTOG consensus guidelines ซึ่งทำโดย Gregoire ⁽⁷⁵⁾ (ตารางที่ 6)

❖ 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 โดยเกณฑ์การให้รังสีต่อ PTV อ้างอิงตามตารางที่ 7

ตารางที่ 5 เปรียบเทียบ treatment volume ระหว่าง Protocol RTOG 0225 กับ RTOG 0615

RTOG 0225 ⁽⁷³⁾			RTOG 0615 ⁽⁷⁴⁾	
	Definition	Dose	Definition	Dose
<i>Clinical Target Volume (CTV)</i>				
CTV 70	GTV-P and GTV-N + 5-mm margin*		GTV-P and GTV-N + 5-mm margin*	
CTV 63	-		Small volume nodal disease	
CTV 59.4	CTV-P and CTV-N CTV 70 + 5-mm margin*		CTV-P and CTV-N CTV 70 with GTV + 10-mm margin	
<i>Planning Target Volume (PTV)</i>				
PTV 70	CTV 70 + 5-mm margin*	2.12 Gy/Fx, 33 Fx	CTV 70 + 5-mm margin	2.12 Gy/Fx, 33 Fx
PTV 63	-		CTV 63 + 5-mm margin	1.91 Gy/Fx, 33 Fx
PTV 59.4	CTV 59.4 + 5-mm margin	1.8 Gy/Fx, 33 Fx	CTV 59.4 + 5-mm margin With GTV + 15-mm margin	1.8 Gy/Fx, 33 Fx
	Low neck/ Supraclavicular field		Low neck/ Supraclavicular field	
CTV 54	-	1.8 Gy/Fx, 28 Fx	(CTV 54 for single 3D-CRT/ IMRT)	1.64 Gy/Fx, 33 Fx
CTV 50.4	(AP or AP/PA or split-field IMRT)		(CTV 50 for split 3D-CRT/ IMRT)	2 Gy/Fx, 25 Fx

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

ตารางที่ 6 Consensus guidelines for the radiological boundaries of the neck node levels(75)

Level	Anatomical boundaries					
	Cranial	Caudal	Anterior	Posterior	Lateral	Medial
Ia	Geniohyoid m., plane tangent to basilar edge of mandible	Plane tangent to body of hyoid bone	Symphysis menti, platysma m.	Body of hyoid bone	Medial edge of ant. belly of digastric m.	NA ^a
Ib	Mylohyoid m., cranial edge of submandibular gland	Plane through central part of hyoid bone	Symphysis menti, platysma m.	Posterior edge of submandibular gland	Basilar edge/ innerside of mandible, platysma m., skin	Lateral edge of ant. belly of digastric m.
IIa	Caudal edge of lateral process of C1	Caudal edge of the body of hyoid bone	Post. edge of sub-mandibular gland; ant. edge of int. carotid artery; post. edge of post. belly of digastric m.	Post. border of int. jugular vein	Medial edge of SCM	Medial edge of int. carotid artery, paraspinal (levator scapulae) m.
IIb	Caudal edge of lateral process of C1	Caudal edge of the body of hyoid bone	Post. border of int. jugular vein	Post. edge of the SCM	Medial edge of SCM	Medial edge of int. carotid artery, paraspinal (levator scapulae) m.
III	Caudal edge of the body of hyoid bone	Caudal edge of cricoid cartilage	Postero-lateral edge of the sternohyoid m.; ant. edge of SCM.	Post. edge of the SCM	Medial edge of SCM	Int. edge of carotid artery, paraspinal (scalenius) m.
IV	Caudal edge of cricoid cartilage	2 cm cranial to sternoclavicular joint	Anteromedial edge of SCM	Post. edge of the SCM	Medial edge of SCM	Medial edge of internal carotid artery, paraspinal (scalenius) m.
V	Cranial edge of body of hyoid bone	CT slice encompassing the transverse cervical vessels ^b	Post. edge of the SCM	Ant-lateral border of the trapezius m.	Platysma m., skin	Paraspinal (levator scapulae, splenius capitis) m.
VI	Caudal edge of body of thyroid cartilage ^c	Sternal manubrium	Skin; platysma m.	Separation between trachea and esophagus ^d	Medial edges of thyroid gland, skin and ant.-medial edge of SCM	NA
RPLN	Base of skull	Cranial edge of the body of hyoid bone	Fascia under the pharyngeal mucosa	Prevertebral m. (longus colli, longus capitis)	Medial edge of the internal carotid artery	Midline

- a. Midline structure lying between the medial borders of the anterior bellies of the digastric muscles.
- b. For NPC, the reader is referred to the original description of the UICC/AJCC 1997 edition of the Ho's triangle. In essence, the fatty planes below and around the clavicle down to the trapezius muscle.
- c. For paratracheal and recurrent nodes, the cranial border is the caudal edge of the cricoid cartilage.
- d. For pretracheal nodes, trachea and anterior edge of cricoid cartilage

ตารางที่ 7 เปรียบเทียบ Dose distribution ระหว่าง Protocol RTOG 0225 กับ RTOG 0615

	RTOG 0225	RTOG 0615
Goal dose	95% of any PTV receives prescribed dose	
<i>Dose distribution (No deviation)</i>		
PTV 70	≤20% of PTV 70 receive ≥110% of the prescribed dose ≤1% of PTV 70 receive ≤93% of the prescribed dose	99% of PTV 70 receives ≥65.1Gy ≤20% of PTV 70 receive ≥77Gy ≤5% of PTV 70 receive ≥80Gy Mean dose ≤74 Gy
PTV 63	-	99% of PTV 63 receives ≥58.6Gy ≤20% of PTV 63 receive ≥77Gy ≤5% of PTV 63 receive ≥80Gy
PTV 59.4	≤1% of PTV 59.4 receive ≤93% of the prescribed dose	99% of PTV 59.4 receives ≥55.2Gy ≤20% of PTV 59.4 receive ≥77Gy ≤5% of PTV 59.4 receive ≥80Gy
PTV 54	-	99% of PTV 54 receives ≥50.2Gy ≤20% of PTV 70 receive ≥65.3Gy ≤5% of PTV 70 receive ≥68.3Gy Mean dose ≤74 Gy
Unspecified tissue	≤1% or 1 cc receive ≥110% of the prescribed dose to PTV 70	≤5% receive ≥70Gy or ≤1% or 1 cc receive ≥77Gy

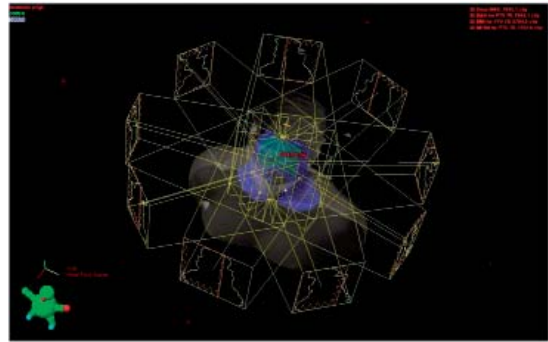
ตารางที่ 8 Dose-volume constraint of normal critical structures

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 ทั้งหมดของอวัยวะนั้นๆ ได้รับ มีหน่วยเป็น Gy ยกเว้น spinal cord และ brain stem จะนับที่ 1 cc แทน

❖ อวัยวะปกติ (Normal critical structures หรือ Organ at risk, OARs) การฉายรังสีปรับความเข้ม มีทิศทางลำรังสีเข้าจากหลายทิศทางรอบตัวผู้ป่วย แพทย์รังสีรักษาจำเป็นต้องกำหนดขอบเขตของอวัยวะปกติ ในภาพตัดขวางของ CT ทุก slice เพื่อให้ นักฟิสิกส์ คำนวณปริมาณรังสีต่ออวัยวะต่างๆ เช่น ก้านสมอง เส้นประสาทตา เลนส์ เส้นประสาทไขสันหลัง ต่อมน้ำลายพาโรติด เป็นต้น ตารางที่ 8 แสดงตารางการให้ปริมาณรังสีสูงสุดต่ออวัยวะปกติ (dose-volume constraint) ซึ่งใช้ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

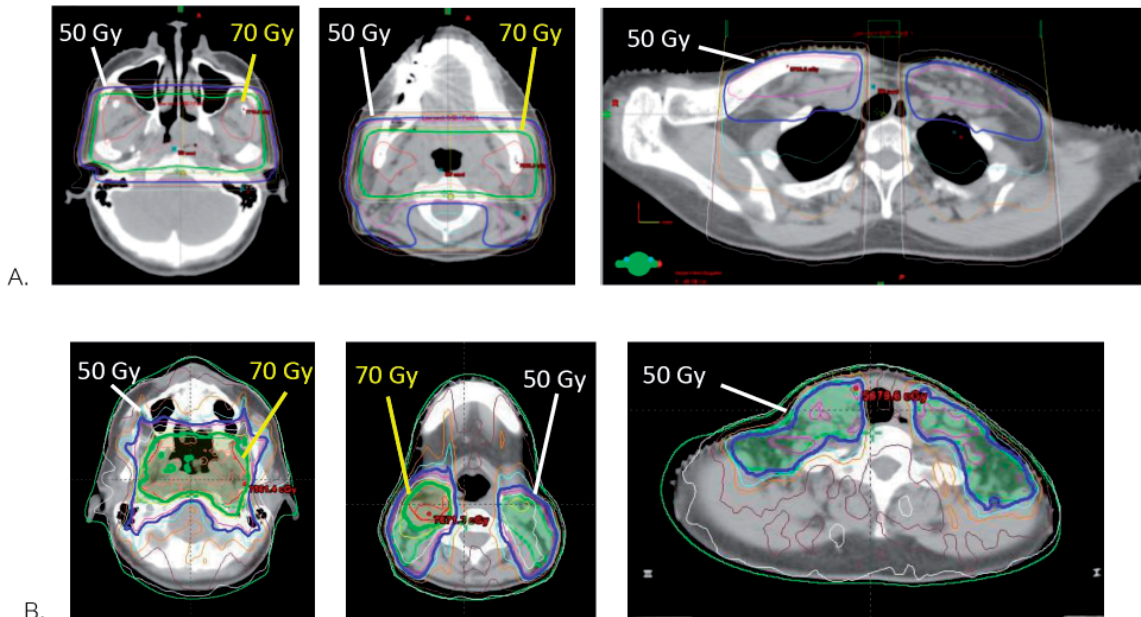
นักฟิสิกส์จะเป็นผู้กำหนดทิศทางและจำนวนลำรังสี (ภาพที่ 25) หลังจากนั้นจึงเข้าสู่กระบวนการคำนวณความเข้มของรังสี และการกระจายปริมาณรังสี แพทย์รังสีรักษาอาจมีการเปรียบเทียบการกระจายปริมาณรังสีแบบ 3 มิติ และแบบปรับความเข้ม (ภาพที่ 26) ว่าแบบใดจะได้ประโยชน์ต่อผู้ป่วยมากกว่ากัน



ภาพที่ 25 แสดงทิศทางลำรังสีของการฉายรังสีโรคมะเร็งหลังโพรงจมูก ด้วยเทคนิค 9-field IMRT

Elective neck irradiation in N0 disease

โดยทั่วไป ในกรณีของมะเร็งบริเวณศีรษะและลำคอ แพทย์รังสีรักษาจะแนะนำให้ฉายรังสีป้องกันการทำเนื้องอกที่บริเวณต่อมน้ำเหลือง (elective nodal irradiation) เมื่อมีความเสี่ยงต่อการลุกลามมากกว่า 10-15%⁽⁷⁶⁾ สำหรับโรคมะเร็งหลังโพรงจมูกมักมีการกระจายของโรคไปยังต่อมน้ำเหลืองด้านเดียวกันและด้านตรงข้าม ดังแสดงในตารางที่ 9



ภาพที่ 26 แสดง isodose line ของการฉายรังสีโรคมะเร็งหลังโพรงจมูก 50 Gy และ 70 Gy
A. เทคนิค 3D-CRT B. เทคนิค IMRT

ตารางที่ 9 การกระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง level ต่างๆ ของโรคมะเร็งหลังโพรงจมูก

Cervical LN level	Overall		Clinical N0		Clinical N+ ⁽⁷⁹⁾	
	N=2920 ⁽⁷⁷⁾	N=786 ⁽⁷⁸⁾	Ipsilateral	Contralateral	Ipsilateral	Contralateral
RPLN	69.4%	86.4%	16% ⁽⁸⁰⁾		37% ⁽⁸⁰⁾	
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 ⁽⁸¹⁾		NA	NA

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

เนื่องจากการฉายรังสีเป็นการรักษาหลักของรักษาโรค มะเร็งหลังโพรงจมูก ดังนั้นจึงไม่มีข้อมูลจากการผ่าตัดเกี่ยวกับ การกระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง จึงอาศัยข้อมูลจากการ ตรวจร่างกายและภาพเอกซเรย์เป็นสำคัญ ในปัจจุบัน มี เทคนิคการถ่ายภาพเอกซเรย์หลายประเภท เช่น CT, MRI, PET/CT scan ที่ช่วยให้การวินิจฉัยแม่นยำมากขึ้น จาก Meta-analysis ในผู้ป่วย NPC 2,920 ราย⁽⁷⁷⁾ ที่ได้รับการทำ MRI พบว่ามีการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง Retropharyngeal lymph node และ cervical lymph node level II มาก ที่สุด 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⁽⁷⁸⁾ ได้ ศึกษา pattern การกระจายของโรคไปยังต่อมน้ำเหลืองในผู้ป่วย มะเร็งหลังโพรงจมูก 942 ราย โดยทำ MRI neck ทุกราย พบว่ามีการกระจายจากบนลงล่างตามลำดับ มีบางส่วน เท่านั้นที่มี skip metastasis (0.5%) และในผู้ป่วยที่มี N0 disease จำนวน 138 ราย ที่ได้รับการฉายรังสี elective neck irradiation (ENI) โดยเว้น level IV และ supraclavicular region พบว่าไม่มีรายใดเกิดการกำเริบซ้ำที่ต่อมน้ำเหลือง (regional recurrence) ดังนั้นจึงเกิดข้อสันนิษฐานว่าการ ฉายรังสีเพื่อป้องกันกำเริบซ้ำที่ต่อมน้ำเหลือง (ENI) ที่คอ

ทั้งสองข้างใน node-negative NPC จะเป็นการรักษาที่มากเกินไปจนความจำเป็นหรือไม่ (overtreatment)

จากการศึกษาของ Lee⁽⁶¹⁾ พบว่าในผู้ป่วย NPC N0 disease ที่ไม่ได้รับการฉายรังสีที่ลำคอ (omit elective neck irradiation) มีการกำเริบซ้ำของโรคที่ต่อมน้ำเหลืองถึง 30% ดังนั้น ในผู้ป่วยโรค มะเร็งหลังโพรงจมูกทุกรายจึงต้องได้รับการฉายรังสีเพื่อป้องกันกำเริบซ้ำที่ต่อมน้ำเหลืองที่คอ ด้วยเสมอ อย่างไรก็ตาม เนื่องจากการศึกษานี้ผู้ป่วยส่วนใหญ่ ถูกจัดว่าเป็น clinical N0 จากการตรวจร่างกายเท่านั้น ซึ่งเคยมีการศึกษาพบว่า 25.3% ของผู้ป่วยที่มี clinical N0 จากการตรวจร่างกายเพียงอย่างเดียว จะพบมี lymph node metastasis เมื่อตรวจด้วย CT scan ดังนั้นอาจมีผู้ป่วยบาง รายที่ clinical N0 แต่ radiological N+ แต่ไม่ได้รับการฉายรังสีที่ลำคอ ทำให้มีโอกาสเกิดการกำเริบซ้ำของโรคได้ มากกว่ารายที่ clinical และ radiological node negative NPC

Qin⁽⁸²⁾ ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วย NPC พบว่า การฉายรังสี ENI เป็นปัจจัยหนึ่งที่มีผลต่อ 5-year survival rate โดยผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสีที่ต่อมน้ำเหลืองมี 5-year OS เท่ากับ 53% เปรียบเทียบกับ 23% ในกลุ่มที่ไม่ได้รับการฉายรังสี ENI นอกจากนี้ยังการศึกษาของ Gao⁽⁸³⁾ พบว่าการฉายรังสี ENI ที่ cervical lymph node level II, III และ Va ใน

กรณี 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⁽⁸⁴⁾ 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 study⁽⁸⁵⁾ 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 เนื่องจากมีการฉายรังสีและยาเคมีบำบัด cisplatin มีผลต่อการได้ยิน

2. Dental evaluation ก่อนการฉายรังสี โดยหากมีความจำเป็นต้องถอนฟัน หรือทำหัตถการต่างๆ กับฟัน ควรทำให้เสร็จก่อนเริ่มการฉายรังสีประมาณ 2 สัปดาห์ และควรหลีกเลี่ยงการถอนฟันภายในช่วงระยะเวลา 1-2 ปี หลังจาก

ฉายรังสี 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 รับประทานอาหารได้ไม่เต็มอิ่ม ภาวะเยื่ออักเสบในช่องปาก (oral mucositis) ทำให้รับประทานอาหารได้น้อยลง กลืนเจ็บ (dysphagia) และภาวะน้ำลายแห้ง (xerostomia) นอกจากนี้ การให้ยาเคมีบำบัด cisplatin ก็มีผลข้างเคียงคือคลื่นไส้ อาเจียน สิ่งต่างๆ เหล่านี้จะทำให้ผู้ป่วยมีอาการอ่อนเพลีย น้ำหนักลดลง จนอาจถึงขั้นต้องใส่สายยางให้อาหาร ให้อาหารทางเส้นเลือด หรือหยุดการรักษาชั่วคราว ซึ่งส่งผลเสียต่อผลการรักษาตามมา ดังนั้น แพทย์ต้องให้ความสำคัญกับภาวะโภชนาการของผู้ป่วย ให้ยาเพื่อบรรเทาอาการและความทุกข์ทรมานต่างๆ รวมทั้งประเมินความต้องการอาหารทางอื่น (Oral supplement, Enteral/ Parenteral nutrition) ของผู้ป่วยด้วย

ผลข้างเคียงอื่นๆ จากการรักษาในช่วงนี้ได้แก่ ผิวหนังอักเสบ ซึ่งมีหลายระดับ ได้แก่ แดง แห้ง และลอก ตามลำดับ

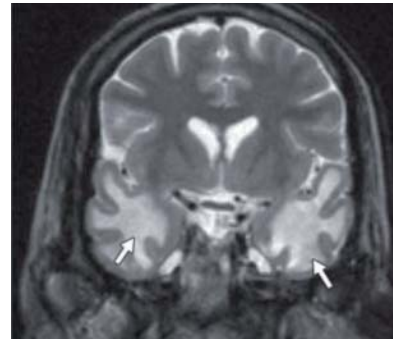
ขึ้นกับปริมาณรังสีที่ผิวหนังได้รับ สามารถให้การดูแลแบบ symptomatic treatment ได้ อาการต่างๆ เหล่านี้จะหายเอง ประมาณ 2 สัปดาห์ -1 เดือน หลังจากการฉายรังสีครบ เนื่องจากเซลล์ผิวหนังและเยื่อเมือกสามารถซ่อมแซมได้เต็มที่ แล้ว ยกเว้นภาวะน้ำลายแห้ง ใช้เวลานานประมาณ 6 เดือน - 2 ปี

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 เนื่องจากต่อมไทรอยด์ได้รับรังสีค่อนข้างมาก
- ภาวะอื่นๆ ที่เจอได้ไม่บ่อยแต่มีความสำคัญได้แก่

Temporal lobe injury

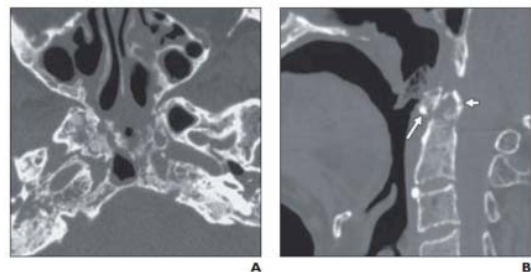
การบาดเจ็บต่อสมองส่วน temporal พบได้ประมาณ 3% ในผู้ป่วย NPC โดยพบได้ตั้งแต่ในช่วง 1.5-13 ปีหลังจากการฉายรังสี ซึ่งบริเวณที่พบนี้จะสัมพันธ์กับตำแหน่งที่เคยถูกรังสี และพบความผิดปกติของทั้ง gray และ white matter หรือเฉพาะของ gray matter อย่างเดียวก็ได้ โดยมักพบการเปลี่ยนแปลงของ white matter (ภาพที่ 27) ก่อน แล้วตามด้วย contrast-enhanced lesion ซึ่งอาจกลายเป็น necrotic area หากทำการตรวจพิเศษด้วย MR spectroscopy ในช่วง Early delayed phase จะพบว่ามีการลดลงของ N-acetyl aspartate และ creatine และมีการเพิ่มขึ้นของ choline เนื่องจากภาวะ demyelination แต่ในที่สุดหรือในระยะ Late delayed phase จะพบมีการลดลงของทั้ง N-acetyl aspartate, creatine และ choline⁽⁶⁶⁾ อย่างไรก็ตาม การบาดเจ็บของสมองส่วน temporal นี้ สามารถฟื้นคืน (regress or resolve) ได้เมื่อติดตามต่อไป



ภาพที่ 27 Radiation-induced temporal lobe injury. Coronal T2-WI shows bilateral radiation-induced injury to white matter in temporal lobes (arrows).

Osteoradionecrosis

ภาวะกระดูกตายจากรังสีพบได้หลังจากการฉายรังสี ประมาณ 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 ได้⁽⁸⁷⁾ ดังภาพที่ 28

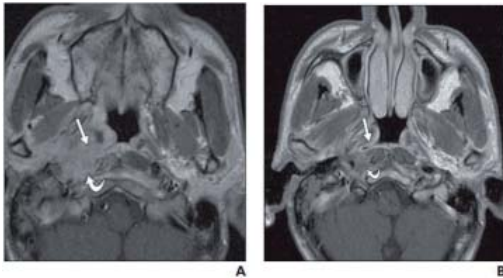


ภาพที่ 28 NPC with osteoradionecrosis. A. Axial CT scan bone window shows osteoradionecrosis in skull base with sclerosis and osteolysis. B. Sagittal CT scan bone window shows osteoradionecrosis in anterior arch of C1 (long arrow) and tip of dens (short arrow).

Radiation-induced Tumor

การฉายรังสีสามารถกระตุ้นให้เกิดมะเร็งในบริเวณที่โดนรังสีได้ แต่พบได้น้อยเพียง 0.4-0.7% และมักพบที่ 5-10 ปีภายหลังจากการฉายรังสี โดยมะเร็งชนิดที่พบได้บ่อยได้แก่ Sarcoma และ Squamous cell carcinoma ซึ่งมักพบในบริเวณที่ได้รับปริมาณรังสีสูงๆ⁽⁶⁸⁾

Tumor recurrence VS Post-radiation fibrosis



ภาพที่ 29 NPC with local recurrence

- A. Image obtained before treatment shows NPC involving nasopharyngeal mucosa, centered in right Rosenmüller fossa (straight arrow) with deep posterior extension into longus muscles (curved arrow).
- B. Image obtained 3 months after treatment shows that mucosal component of tumor has resolved (straight arrow) leaving behind mild symmetric post treatment mucosal thickening in nasopharynx. Deep component is small residual mass (curved arrow), which is nonspecific and could represent early scar tissue or residual cancer.

การตรวจติดตาม

ภายหลังจากการรักษาเสร็จสิ้น จะประเมินผลการรักษาโดยใช้ CT หรือ MRI of nasopharynx (ภาพที่ 29) หลังจากการฉายรังสีประมาณ 3 เดือน ร่วมกับการตรวจร่างกาย และการตรวจเลือดหาค่า EBV viral load ด้วย หลังจากนั้นจะมีการตรวจร่างกายและพบแพทย์อย่างสม่ำเสมอ เพื่อประเมินหาภาวะกลับเป็นซ้ำของโรค ทั้งที่ primary และ lymph node และผลข้างเคียงจากการฉายรังสี เช่น ภาวะน้ำลายแห้ง ภาวะไทรอยด์ต่ำ เป็นต้น โดยหากสงสัยว่ามีอาการกลับมาเป็นซ้ำของโรคหรือมีการแพร่กระจายของโรคแล้ว แพทย์ผู้รักษา จะพิจารณาส่งการตรวจพิเศษเพิ่มเติมเพื่อยืนยันและใช้ในการวางแผนทางการรักษาต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Curado MP, Edwards B, Shin HR, Storm H, Ferley J, Heanue M. Nasopharyngeal carcinoma. In: Cancer in five continents, vol IX. Geneva: WHO press; 2007.
2. Khuhaprema T, Srivatanakul P, Attsara A, Sriplung H, Wiangnon H, Sumitsawan Y. Nasopharyngeal carcinoma. In: Cancer in Thailand. Bangkok, Ministry of health; 2010, pp16-17.
3. สถิติโรคมะเร็ง โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ปี พ.ศ. 2555
4. Jia WH, Qin HD. Non-viral environmental risk factors for nasopharyngeal carcinoma: A systematic review. Seminar 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-Ordenez 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 I, 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, Sangrajang S, Johansson M, Renard H, Gaborieau V, Chabrier A, et al. Tobacco consumption and genetic susceptibility to nasopharyngeal carcinoma (NPC) in Thailand. *Cancer Courses 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. Felip E, Rosell R. Testing for excision repair cross-complementing 1 in patients with non-small-cell lung cancer for chemotherapy response. *Exp Rev Mol Diagn* 2007;7:261-8.

38. Sun JM, Ahn MJ, Park MJ, Lee HY, Ahn JS, Lee S, et al. Expression of excision repair cross-complementation group 1 as predictive marker for nasopharyngeal cancer treated with concurrent chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80:655–60.
39. Chan SH, Cheung FM, Ng WT, Choi CW, Cheung KN, Yiu KH, et al. Can the analysis of ERCC1 expression contribute to individualized therapy in nasopharyngeal carcinoma? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79:1414–20.
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 Phys* 2006;64:47-56.
48. 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.
49. 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].
50. 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.

51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. International randomized study to evaluate the addition of docetaxel to the combination of cisplatin-5-fluorouracil (TPF) vs. cisplatin-5-fluorouracil (PF) in the induction treatment of nasopharyngeal carcinoma (NPC) in children and adolescences. STUDY NUMBER/ EFC10339. Ongoing trial.
60. Chua DT, Sham JST, Choy D, Lorvidhaya V, Sumitsawan Y, Thongprasert S, et al. Preliminary report of the Asian-Oceanian 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.
61. 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.
62. 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.

63. 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.
64. 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.
65. Chi KH, Chang YC, Gua WY, Leung MJ, Shiau CY, 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.
66. 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.
67. D'cruz A, Lin T, Anand AK, Atmakusuma D, Calaguas MJ, Chitapanarux I, et al. Consensus recommendations for management of head and neck cancer in Asian countries: A review of international guidelines. *Oral oncology* 2013;49:872-7.
68. Afqir S, Ismaili N, Errhani H. Concurrent chemoradiotherapy in the management of advanced nasopharyngeal carcinoma: Current status. *J Cancer Res Ther* 2009;5:3-7.
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 N, Harris J, Garden AS, Straube W, Glisson B, Xia P, et al. Intensity-modulated radiation therapy with or without chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma: radiation Addition of bevacizumab to standard chemoradiation for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma (RTOG 0615): therapy oncology group phase II trial 0225. *J Clin Oncol* 2009;27:3684-90.
74. Lee N, Zhang Q, Kim J, Kim J, Garden AS, Mechalakos J, et al. Addition of bevacizumab to standard chemoradiation for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma (RTOG 0615): a phase 2 multi-institutional trial. *Lancet Oncol* 2012;13:172-80.

75. Gre'goire V, Levendag P, Ang K, Bernier J, Braaksmas M, Budach V, et al. CT-based delineation of lymph node levels and related CTVs in the node-negative neck: DAHANCA, EORTC, GORTEC, NCIC, RTOG consensus guidelines. *Radiotherapy and Oncology* 2003;69:227–36.
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. Gre'goire 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.
80. 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.
81. 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.
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. 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.
87. 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.
88. 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.

