ผลการรักษามะเร็งหลังโพรงจมูก ที่คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล

กันยธัตน์ กตัญญู พ.บ., ว.ว. รังสีรักษา*
ธณยุทธ บุญชู พ.บ., ว.ว. โสต ศอ นาสิกวิทยา**
มาธิสา จงธนากร พ.บ., ว.ว. รังสีรักษา*
คณิศา ธองศธีแย้ม พ.บ., ว.ว. รังสีรักษา*

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อประเมินผลการรักษาในด้านของอัตราการมีชีวิตอยู่โดยปลอดจากโรคและอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีของผู้ป่วยมะเร็งหลังโพรงจมูก รวมถึงปัจจัยที่มีต่อผลของการรักษา

วิธีดำเนินการวิจัย: การศึกษานี้เป็นการวิจัยเชิงพรรณนาแบบศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วยมะเร็งหลังโพรงจมูกที่มารับการรักษาโดยการฉายรังสีที่แผนกรังสีรักษาและมะเร็งวิทยา คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล โดยเก็บข้อมูลย้อนหลังรวบรวมจากเวชระเบียนของหน่วยรังสีรักษาและมะเร็งวิทยา เวชระเบียนผู้ป่วยนอกและข้อมูลจากระบบคอมพิวเตอร์ของโรงพยาบาล ข้อมูลที่ศึกษาได้แก่อายุของผู้ป่วย พยาธิวิทยา ระยะของมะเร็ง รายละเอียดของการฉายรังสี ผลข้างเคียงและผลการรักษาตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ. 2547 ถึงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2552 จำนวน 81 ราย

ผลการวิจัย: ผู้ป่วย 81 ราย อายุเฉลี่ย 45.9 ± 15.2 ปี เป็นเพศชาย ร้อยละ 66.7 เพศหญิง ร้อยละ 33.3 ผลชิ้นเนื้อที่พบมากที่สุดคือ non-keratinzing ชนิด undifferentiated (ร้อยละ 98.8) มีโรคมะเร็งอยู่ในระยะที่ 1 ร้อยละ 7.4 ระยะที่ 2 ร้อยละ 28.4 ระยะที่ 3 ร้อยละ 17.3 ระยะที่ 4A และ 4B ร้อยละ 46.9 ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับการรักษาด้วยรังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัด (ร้อยละ 87.7) ค่ามัธยฐานของการติดตามผู้ป่วย 4 ปี 8 เดือน (1 ปี 11 เดือน – 7 ปี 11 เดือน) อัตราการมีชีวิตอยู่โดยปลอดจากโรคและอัตราการรอดชีวิตโดยรวมที่ 5 ปีเท่ากับร้อยละ 57.5 และ 69.4 ตามลำดับ ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการรอดชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อได้วิเคราะห์ข้อมูลโดยควบคุมปัจจัยต่าง ๆ คือระยะของโรคและระดับสุขภาพก่อนเริ่มรักษาตาม Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) โดยผู้ป่วยที่มีโรคอยู่ในระยะต้น (ระยะที่ 1 ถึง 2) และระยะลุกลามเฉพาะที่ (ระยะที่ 3 ถึง 4B) มีอัตราการมีชีวิตอยู่โดยปลอดจากโรคเท่ากับร้อยละ 75.8 และร้อยละ 47.8 ตามลำดับ ($p = 0.047$) และมีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีเท่ากับ 87.4 และ 59.9 ตามลำดับ ($p = 0.018$) ส่วนผู้ป่วยที่มีระดับสุขภาพ ECOG อยู่ในระดับที่ 1 มีอัตราการมีชีวิตอยู่โดยปลอดจากโรคเทียบกับผู้ป่วยที่มีระดับสุขภาพ ECOG อยู่ในระดับที่ 2 เท่ากับร้อยละ 62.1 และ 34.4 ตามลำดับ ($p < 0.001$) ซึ่งสัมพันธ์กับอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีคือร้อยละ 76.2 และ 40.6 ตามลำดับ ($p < 0.001$)

สรุป: ผู้ป่วยมะเร็งหลังโพรงจมูกมีอัตราการมีชีวิตอยู่โดยปลอดจากโรคและอัตรารอดชีวิตที่ 5 ปีเท่ากับร้อยละ 57.5 และ 69.4 โดยปัจจัยที่ผลต่อการรักษาคือระยะของโรคและระดับสุขภาพพื้นฐานของร่างกาย

* หน่วยรังสีรักษาและมะเร็งวิทยา ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล
** ภาควิชาโสต ศอ นาสิกวิทยา คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล

Abstract

Treatment Outcomes of Nasopharyngeal Cancer in Faculty of Medicine Vajira Hospital

Kanyarat Katanyoo M.D.*
Ronayooth Boonchoo M.D.**
Marisa Jongthanakorn M.D.*
Kanisa Rongsriyam M.D.*

*** Radiation Oncology Unit, Department of Radiology, Faculty of Medicine Vajira Hospital**
**** Department of Otolaryngology, Faculty of Medicine Vajira Hospital**

Objective: To evaluate the treatment outcomes in terms of 5-year disease free survival (DFS) and overall survival (OS) in nasopharyngeal cancer. Prognostic factors of treatment were also assessed.

Method: This was a retrospective descriptive study in nasopharyngeal cancer patients who were treated at Radiation oncology unit, Faculty of Medicine Vajira Hospital between January 2004 and December 2009. Medical records of the patients including radiation oncology records, out-patient charts and computerized database of the institution were reviewed. Patients' age, tumor's histologic type, tumor's stage, type of radiation therapy received, complications and results of treatment were recorded.

Results: Mean age of the 81 patients was 45.9 ± 15.2 years. There were 54 male (66.7%) and 27 female (33.3%). The most common histopathology was non-keratinizing undifferentiated carcinoma (98.9%). Patients were classified as stage I in 7.4%, stage II in 28.4%, stage III in 17.3% and stage IVA-IVB in 46.9%. Almost all patients were treated with combination of radiation therapy and chemotherapy (87.7%). The median follow-up time of patients was 4 years 8 months (range 1 year 11 months - 7 years 11 months). The 5-year disease free survival (DFS) and overall survival (OS) rates for all patients were 57.5% and 69.4%, respectively. The significant prognostic factors associated with survival from multivariable analysis were tumor stage and pretreatment Eastern Cooperative Oncology Group performance status (PS ECOG). Five-year DFS of patients in early stage (stage I-II) and locally advanced stage (stage III-IVB) were 75.8% and 47.8% ($p = 0.047$) with the corresponding 5-year OS of 87.4% and 59.9% ($p = 0.018$) respectively. Patients with PS ECOG 1 had 5-year DFS of 62.1% compared with 34.3% in patients with PS ECOG 2 ($p < 0.001$), and 5-year OS were 76.2% and 40.6% respectively ($p < 0.001$).

Conclusion: The 5-year DFS and OS rates of patients with nasopharyngeal cancer were 57.5% and 69.4% respectively. Tumor stage and pretreatment ECOG PS were the significant prognostic factors for survival.

Key words: nasopharyngeal cancer, radiation therapy, survival rate

บทนำ

มะเร็งหลังโพรงจมูกมีตำแหน่งทางกายวิภาคใต้ต่อฐานของกะโหลกศีรษะ (base of skull) มีขอบเขตด้านหน้าคือช่องจมูก (nasal cavity) และด้านล่างคือคอหอยส่วนต้น (oropharynx) มีอุบัติการณ์การเกิดโรคและการกระจายของผู้ป่วยตามภูมิศาสตร์อย่างชัดเจน โดยในภูมิภาคเอเชียตะวันออกเฉียงใต้รวมถึงประเทศไทยนั้นถือเป็น endemic area[1-3] มีอุบัติการณ์ของการเกิดโรคสำหรับเพศชายอยู่ที่ 6.5 คนต่อประชากร 100,000 คน ส่วนเพศหญิงพบอยู่ที่ 2.8 คนต่อประชากร 100,000 คน[3] โดยพบว่าผู้ป่วยในเขต endemic area จะมีความสัมพันธ์ของโรคกับไวรัสชนิด Epstein-Barr (EBV) และมักไม่สัมพันธ์กับการสูบบุหรี่ เป็นโรคมะเร็งที่มีการตอบสนองดีต่อการฉายรังสีและยาเคมีบำบัด[2,4,5] ที่แผนกรังสีรักษาและมะเร็งวิทยา คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล พบผู้ป่วยใหม่ปีละประมาณ 30-40 คนต่อปี เนื่องจากตำแหน่งของโรคที่อยู่หลังจมูกและอยู่ใต้ต่อฐานของกระดูกกะโหลก (base of skull) เป็นตำแหน่งที่ยากต่อการผ่าตัด จึงทำให้วิธีการรักษาหลักของผู้ป่วยมะเร็งหลังโพรงจมูกที่ยังไม่มีการแพร่กระจายของโรคไปยังอวัยวะอื่นคือการฉายรังสี ปัจจัยที่มีผลต่อการพยากรณ์โรคหลักคือระยะของโรค[2,4-6] ซึ่งปัจจุบันการแบ่งระยะของโรคในมะเร็งหลังโพรงจมูกนั้นได้ใช้ของ American Joint Committee of Cancer (AJCC) ฉบับที่ 7[7] โดยผู้ป่วยมะเร็งหลังโพรงจมูกระยะต้น (T1-2,N0-1,M0) สามารถรักษาได้ด้วยการฉายรังสีเพียงอย่างเดียวก็สามารถหายขาดได้[1,2,5] พบมีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีประมาณร้อยละ 80-90[8] ผู้ป่วยมะเร็งหลังโพรงจมูกระยะลุกลามเฉพาะที่ (T3-4,N1-3b,M0) ซึ่งผู้ป่วยส่วนมากมักอยู่ในระยะนี้[8,9] การรักษามาตรฐานคือการฉายรังสีร่วมกับยาเคมีบำบัด (concurrent chemoradiation, CCRT) พบว่ามีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีเท่ากับร้อยละ 60-70[8,10,11]

การศึกษานี้จึงมุ่งเน้นที่จะประเมินผลการรักษาโดยรวมที่ 5 ปีในผู้ป่วยมะเร็งหลังโพรงจมูกที่ยังไม่มีการแพร่กระจาย อาการและอาการแสดงทางคลินิก รวมถึงปัจจัยต่าง ๆ ที่มีผลต่อการรักษาเพื่อให้ได้ข้อมูลและเป็นแนวทางพัฒนาการรักษาต่อไป

วิธีดำเนินการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการวิจัยเชิงพรรณนาแบบศึกษาย้อนหลัง เก็บรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยที่มารับการรักษาด้วยโรคมะเร็งหลังโพรงจมูกที่คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล ตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ. 2547 ถึงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2552 จากเวชระเบียนผู้ป่วยนอก เวชระเบียนของแผนกรังสีรักษาและมะเร็งวิทยา ข้อมูลจากหน่วยพยาธิวิทยา และข้อมูลที่ได้บันทึกไว้ในระบบคอมพิวเตอร์ของโรงพยาบาล โดยได้เริ่มเก็บข้อมูลหลังจากที่ได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการพิจารณาและควบคุมจริยธรรมการทำวิจัยในคนของกรุงเทพมหานคร เกณฑ์การคัดเข้าคือมีผลชิ้นเนื้อยืนยันว่าเป็นมะเร็งหลังโพรงจมูก ได้รับการตรวจทางหู คอ จมูก รวมถึงได้รับการส่งตรวจต่าง ๆ ทางรังสีเพิ่มเพื่อให้ทราบระยะของโรค ยืนยันว่าไม่มีการแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่น ได้รับการรักษาที่คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาลครบตามกำหนด และมีเกณฑ์การคัดออกคืออยู่ระหว่างการตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร มีโรคประจำตัว เช่น โรคเบาหวาน โรคเส้นเลือดส่วนปลายอุดตัน โรคไตวาย โรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง หรือโรคเลือดออกง่ายที่ไม่สามารถควบคุมได้ เคยได้รับการผ่าตัดการฉายรังสีหรือยาเคมีบำบัดเพื่อรักษาภาวะมะเร็งอื่นก่อนมารับการรักษามะเร็งหลังโพรงจมูก ข้อมูลที่บันทึกประกอบด้วย ข้อมูลทั่วไปได้แก่ อายุ เพศ ระดับสุขภาพพื้นฐานของร่างกาย (performance status, PS) ตาม Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ระยะของโรค ผลทางพยาธิวิทยา การรักษาซึ่งประกอบด้วยการฉายรังสีและ/หรือยาเคมีบำบัด ผลการรักษาซึ่งประกอบด้วยการตอบสนองต่อการฉายรังสี การกลับคืนมาของโรคที่เดิม การกระจายของโรค และระยะเวลาที่มีชีวิตอยู่ (overall survival) โดยมีนิยามตัวแปรที่สำคัญได้แก่

ผู้ป่วยมะเร็งหลังโพรงจมูกที่ยังไม่มีการแพร่กระจาย คือผู้ป่วยที่มีผลชิ้นเนื้อยืนยันว่าเป็นมะเร็งหลังโพรงจมูก ได้รับการตรวจทางหู คอ จมูก รวมถึงได้รับการส่งตรวจต่าง ๆ ทางรังสีเพิ่มเพื่อกำหนดระยะของโรค ไม่มีโรคแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่น

การตอบสนอง (response rate) หมายถึง ผลที่มะเร็งหลังโพรงจมูกตอบสนองต่อการรักษาด้วยการฉายรังสีโดยแบ่งเป็นการตอบสนองโดยสมบูรณ์ทางคลินิก (complete clinical response) หมายถึง ไม่พบรอยโรคหลังโพรงจมูกรวมถึงต่อมน้ำเหลืองที่ลำคอหลังการรักษาด้วยการตรวจร่างกาย และการยังคงมีโรคเหลืออยู่หลังรักษาครบ (persistent of disease) หมายถึงการตรวจร่างกายพบว่ายังคงมีรอยโรคอยู่ที่หลังโพรงจมูกหรือต่อมน้ำเหลืองที่ลำคอซึ่งโดยมาตรฐานจะนับระยะเวลาหลัง 3 เดือนที่ทำการรักษาครบ และต้องได้รับการตรวจชิ้นเนื้อเพื่อยืนยันการวินิจฉัยทุกราย

อัตราการมีชีวิตอยู่โดยปลอดจากโรค (Progression free survival rate) หมายถึงระยะเวลาตั้งแต่วันแรกที่เริ่มรับการรักษาจนถึงวันที่ผู้ป่วยมีโรคปรากฏซ้ำ โดยอาจเป็นการกลับเป็นซ้ำของโรคที่เดิม (local recurrence) หรือมีการแพร่กระจายของโรคไปยัง

อวัยวะอื่น (distant metastasis) ในผู้ป่วยที่ไม่มีการกลับเป็นซ้ำของโรค จะนับถึงวันที่ผู้ป่วยมาติดต่อครั้งสุดท้าย

อัตราการรอดชีวิต (Overall survival rate) หมายถึง ระยะเวลาตั้งแต่วันแรกที่เริ่มรับการรักษาจนถึงวันที่ผู้ป่วยเสียชีวิตจากสาเหตุใดก็ตาม ในผู้ป่วยที่ยังมีชีวิตอยู่จะนับถึงวันที่ผู้ป่วยมาติดต่อครั้งสุดท้าย

วิธีดำเนินการวิจัย

รวบรวมข้อมูลผู้ป่วยจากเวชระเบียนของหน่วยรังสีรักษาและมะเร็งวิทยา เวชระเบียนผู้ป่วยนอก และข้อมูลจากระบบคอมพิวเตอร์ของโรงพยาบาล ทำการบันทึกข้อมูลต่าง ๆ ได้แก่ อายุของผู้ป่วย เพศ ระดับสุขภาพพื้นฐานของร่างกาย (performance status, PS) ตาม Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ระยะของโรค ผลทางพยาธิวิทยา การรักษาซึ่งประกอบด้วยการฉายรังสีและ/หรือยาเคมีบำบัด ผลการรักษาซึ่งประกอบด้วยการตอบสนองต่อการฉายรังสี การกลับคืนมาของโรคที่เดิม การกระจายของโรค และระยะเวลาที่มีชีวิตอยู่ สำหรับผู้ป่วยที่ขาดการติดตามการรักษา ได้จดหมายหรือโทรศัพท์ติดตามรวมถึงการติดตามข้อมูลจากทะเบียนราษฎร์ เพื่อสอบถามภาวะของโรคและสถานะภาพการมีชีวิตอยู่

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติใช้โปรแกรมสถิติ SPSS version 11.5 (Chicago, IL) ทั้งนี้ข้อมูลเชิงปริมาณจะนำเสนอโดยใช้ค่าเฉลี่ยร่วมกับค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน ส่วนข้อมูลเชิงคุณภาพนำเสนอโดยใช้ค่าจำนวนและร้อยละ อัตราการมีชีวิตอยู่โดยปลอดจากโรคกลับเพิ่มขึ้นและอัตราการรอดชีวิตวิเคราะห์โดยใช้ Kaplan Meir และเปรียบเทียบทางสถิติแบบ univariable analysis โดยใช้ log rank test ส่วน multivariable analysis ใช้ Cox regression analysis โดยการทดสอบทางสถิติทั้งหมดจะเป็นการทดสอบสองทางและจะถือค่า $p < 0.05$ ว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลการวิจัย

ผู้ป่วยมะเร็งหลังโพรงจมูกระยะลุกลามเฉพาะที่ (T1–4, N0–3B, M0) ที่เข้ารับการรักษาที่แผนกรังสีรักษาและมะเร็งวิทยา คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาลในช่วงเวลาที่ศึกษามีทั้งสิ้น 81 ราย ผู้ป่วยมีอายุเฉลี่ย 45.9 ± 15.2 ปี ส่วนใหญ่เป็นเพศชาย (ร้อยละ 66.7) ผลทางพยาธิวิทยาที่พบมากที่สุดคือ non-keratinizing carcinoma undifferentiated หรือ WHO type III โดยพบร้อยละ 98.8 และผู้ป่วยส่วนมากมี ECOG PS อยู่ในระดับที่ 1 ผู้ป่วยทุกรายได้รับการส่งตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์บริเวณศีรษะและลำคอ อาการและอาการแสดงทางคลินิกที่พบบ่อยที่สุดสามลำดับแรกคือมีก้อนที่คอพบร้อยละ 60.5 เลือดออกทางจมูก (epistaxis) ร้อยละ 42.0 และอาการมีเสียงในหูร้อยละ 28.4 ผู้ป่วยมีโรคอยู่ในระยะ 1, 2, 3 และ 4A–B เท่ากับร้อยละ 2.5, 33.3, 17.3 และ 46.9 ตามลำดับ รายละเอียดของผู้ป่วยและอาการแสดงของโรคแสดงในตารางที่ 1

ผู้ป่วยทุกรายได้รับการฉายรังสีด้วยรังสี 2 มิติที่บริเวณศีรษะและลำคอเพื่อครอบคลุมโรคที่บริเวณหลังโพรงจมูกร่วมกับต่อมน้ำเหลืองบริเวณลำคอและไหปลาร้า ด้วยเครื่องโคบอลท์-60 ปริมาณของรังสีเท่ากับ 66–70 เกรย์ ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับการรักษาด้วย CCRT และตามด้วยการให้ยาเคมีบำบัดเสริม (adjuvant chemotherapy, ACT) คิดเป็นจำนวนร้อยละ 35.8 รองมาคือการรักษาด้วย CCRT จำนวนร้อยละ 29.6 รายละเอียดการรักษาแสดงในตารางที่ 1 หลังรักษาครบผู้ป่วย 77 รายหรือร้อยละ 95.0 ไม่พบว่ามีรอยโรคเหลืออยู่จากทั้งที่บริเวณหลังโพรงจมูกจากการตรวจด้วยการส่องกล้องหลังโพรงจมูก (fiber optic endoscopy) และต่อมน้ำเหลืองที่คอจากการตรวจร่างกาย ผู้ป่วย 2 รายหรือร้อยละ 2.5 พบว่ายังคงมีรอยโรคเหลือจากการส่องกล้องหลังโพรงจมูกและได้รับการยืนยันโดยการตัดชิ้นเนื้อตรวจหลังรักษาครบ 3 เดือน และผู้ป่วย 2 รายหรือร้อยละ 2.5 ไม่ทราบผลการรักษาเนื่องจากผู้ป่วยไม่มารับการตรวจติดตามการรักษาอีกเลยหลังจากรักษาครบ ผลข้างเคียงที่เกิดจากการรักษาในระยะเฉียบพลันในผู้ป่วยทุกราย (ในระหว่างการรักษาจนถึง 3 เดือนจากวันที่รักษาครบ) คือเยื่อบุช่องปากอักเสบ (mucositis) น้ำลายแห้ง (xerostomia) ผิวหนังแสดงลักษณะแห้ง (dry desquamation) และกลายเป็นแผลเปียกตามลำดับ (moist desquamation) สำหรับระดับของความรุนแรงของผลข้างเคียงนั้น เนื่องจากเป็นการเก็บข้อมูลย้อนหลังและไม่ได้มีการบันทึกไว้ จึงไม่มีข้อมูลดังกล่าว

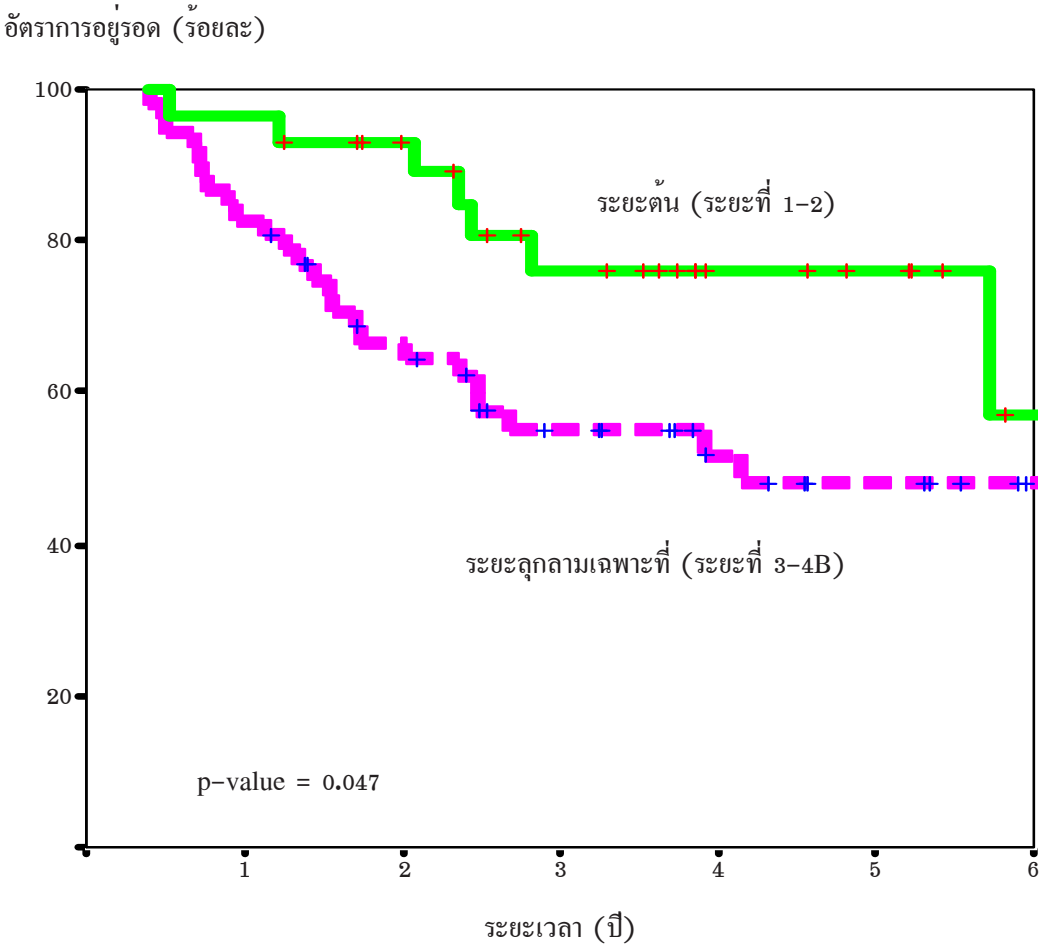
เมื่อติดตามผู้ป่วยไปจนถึงสิ้นสุดการศึกษาโดยมีค่ามัธยฐานของระยะเวลาในการติดตามการรักษา 4 ปี 8 เดือน (1 ปี 11 เดือน–7 ปี 11 เดือน) พบว่าผู้ป่วยจำนวน 24 ราย (ร้อยละ 29.6) เสียชีวิต ผู้ป่วยจำนวน 2 รายที่ไม่ได้มารับการตรวจติดตามการรักษาอีกเลยได้เสียชีวิตที่ 9 เดือนและ 15 เดือนนับจากวันแรกที่เริ่มการรักษา อัตราการอยู่รอดโดยปลอดจากโรคที่ 5 ปีคือร้อยละ 57.5 พบมีการกลับคืนมาของโรคที่บริเวณหลังโพรงจมูกเพียงอย่างเดียวร้อยละ 7.4 มีโรคกลับคืนที่หลังโพรงจมูกร่วมกับต่อมน้ำเหลืองที่คอร้อยละ 2.5 โดยในผู้ป่วยที่มีโรคกลับคืนมาที่หลังโพรงจมูก

ตารางที่ 1 คุณลักษณะของผู้ป่วยมะเร็งหลังโพรงจมูก (n=81)

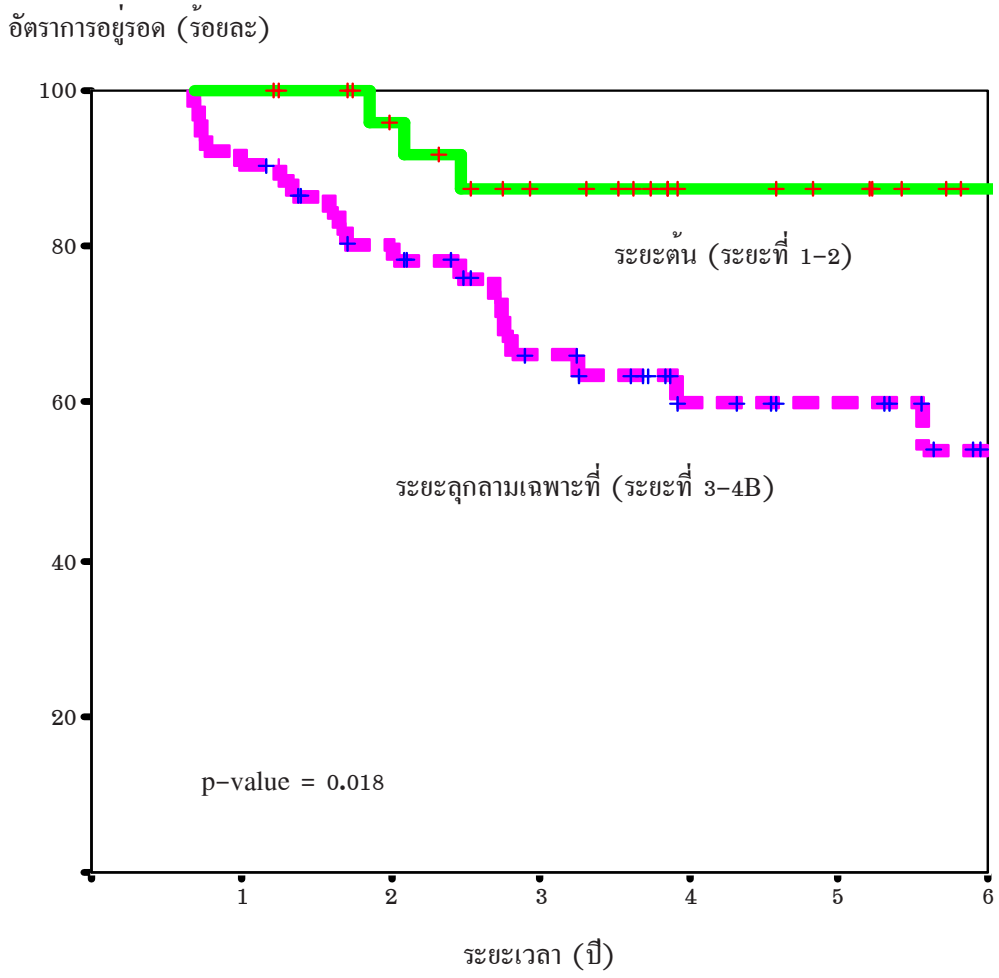
คุณลักษณะของผู้ป่วย	จำนวน	ร้อยละ
เพศ		
ชาย	54	66.7
หญิง	27	33.3
ระดับสุขภาพ		
1	65	80.2
2	16	19.8
พยาธิวิทยาของมะเร็ง		
Keratinizating carcinoma	1	1.2
Non-keratinization: undifferentiated	80	98.8
อาการและอาการแสดง*		
ก้อนที่คอ	49	60.5
เลือดออกทางจมูก	34	42.0
เสียงในหู	23	28.4
ตาเห็นภาพซ้อน	10	12.3
ปวดศีรษะ	10	12.3
หน้าชา	3	3.7
สำลักอาหาร	1	1.2
ระยะของมะเร็ง (staging)		
1 ($T_1N_0M_0$)	6	7.4
2 ($T_2N_0M_0$ / $T_1N_1M_0$)	23	28.4
3 ($T_3N_{0-2}M_0$ / $T_{1-2}N_2M_0$)	14	17.3
4A ($T_4N_{0-2}M_0$)	17	21.0
4B (Any TN_3M_0)	21	25.9
วิธีการรักษา		
รังสีรักษาเพียงอย่างเดียว	10	12.3
รังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัด	24	29.6
รังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัด และให้ยาเคมีบำบัดเสริมเพิ่ม	29	35.8
ให้ยาเคมีบำบัดนำก่อน แล้วตามด้วย	18	22.2
- รังสีรักษาเพียงอย่างเดียว	1	1.2
- รังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัด	8	9.9
- รังสีรักษาเพียงอย่างเดียว และให้ยาเคมีบำบัดเสริมเพิ่ม	1	1.2
- รังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัดและให้ยาเคมีบำบัดเสริมเพิ่ม	8	9.9

* ผู้ป่วยอาจมีอาการและอาการแสดงมากกว่า 1 อาการ

พบว่าร้อยละ 63.6 มีระยะของมะเร็งต้นกำเนิดเดิม (tumor stage) อยู่ในระยะที่ 3 และ 4 นอกจากนี้พบมีโรคแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่นร้อยละ 8.6 และมีโรคแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่นร่วมกับมีโรคกลับคืนมาที่บริเวณหลังโพรงจมูกร้อยละ 4.9 อวัยวะที่มีการแพร่กระจายไปมากสุดคือกระดูก ปอดและตับ คิดเป็นร้อยละ 7.4, 6.2 และ 4.9 ตามลำดับ โดยในผู้ป่วยที่มีการแพร่กระจายของโรคไปยังอวัยวะอื่นหลังรักษาแล้วนั้น พบว่าเคยมีระยะของต่อมน้ำเหลืองอยู่ในระยะ N0, N1, N2 และ N3 เท่ากับร้อยละ 18.2, 27.3, 9.1 และ 45.4 ตามลำดับ อัตราการอยู่รอดที่ 5 ปีของผู้ป่วยทั้งหมดคือร้อยละ 69.4 เมื่อได้นำข้อมูลมาวิเคราะห์แบบตัวแปรเดียว (univariable analysis) ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการอยู่รอดโดยปลอดจากโรคและอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีได้แก่ ECOG PS ส่วนระยะของโรคนั้น เมื่อวิเคราะห์แยกออกเป็นแต่ละระยะ (ระยะที่ 1–4B) พบว่ามีความแตกต่างแต่ยังไม่มีนัยสำคัญทางสถิติทั้งอัตราการอยู่รอดโดยปลอดจากโรค (p = 0.190) และอัตราการอยู่รอดที่ 5 ปี (p = 0.128) ซึ่งเกิดจากจำนวนผู้ป่วยในแต่ละระยะมีจำนวนน้อย จึงได้วิเคราะห์แยกระหว่างระยะต้น (ระยะที่ 1–2) และระยะลุกลามเฉพาะที่ (ระยะที่ 3–4B) พบว่าผู้ป่วยที่มีโรคอยู่ในระยะต้น (ระยะที่1–2) มีอัตราการอยู่รอดโดยปลอดจากโรคและอัตราการอยู่รอดที่ 5 ปีเท่ากับร้อยละ 75.8 และ 87.4 เทียบกับผู้ป่วยที่มีโรคอยู่ในระยะลุกลามเฉพาะที่ (ระยะที่ 3–4B) เท่ากับร้อยละ 47.8 และ 59.9 ตามลำดับ และมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติดังแสดงในรูปที่ 1 และ 2 และเมื่อได้วิเคราะห์แยกระหว่างความปัจจัยของก้อนมะเร็งและต่อมน้ำเหลืองที่คอ พบว่าก้อนมะเร็งมีผลต่ออัตราการอยู่รอดโดยปลอดจากโรคและอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี ส่วนต่อมน้ำเหลืองที่คอพบว่ามีผลต่ออัตราการอยู่รอดโดยปลอดจากโรคเท่านั้น อย่างไรก็ตามในการศึกษานี้มีผู้ป่วยที่มีต่อมน้ำเหลืองที่คออยู่ในระยะ 3B (ต่อมน้ำเหลืองบริเวณไหปลาร้า) เพียง 1 รายเท่านั้น ซึ่งผู้ป่วยดังกล่าวได้มีโรคแพร่กระจายของไปยังตับภายหลังจากที่ได้รับการรักษาครบแล้วที่ 11 เดือนและได้เสียชีวิตที่



รูปที่ 1 อัตราการอยู่รอดโดยปลอดจากโรคที่ 5 ปี ของมะเร็งหลังโพรงจมูกแยกตามระยะต้นและระยะลุกลามเฉพาะที่



รูปที่ 2 อัตราการอยู่รอดที่ 5 ปี ของมะเร็งหลังโพรงจมูกแยกตามระยะต้นและระยะลุกลามเฉพาะที่

24 เดือน ปัจจัยที่ผลต่อการอยู่รอดของผู้ป่วยเมื่อวิเคราะห์แบบตัวแปรเดียว (univariable analysis) แสดงในตารางที่ 2 ส่วนผลทางพยาธิวิทยานั้นไม่ได้นำมาวิเคราะห์ เนื่องจากมีผู้ป่วย 1 รายเท่านั้นที่มีผลทางพยาธิวิทยาแบบ keratinizing carcinoma เมื่อได้วิเคราะห์ข้อมูลโดยควบคุมปัจจัยต่าง ๆ (multivarible analysis) พบว่าทั้ง ECOG PS และระยะของโรค (ระยะต้นเทียบกับระยะลุกลามเฉพาะที่) ต่างเป็นปัจจัยสำคัญต่ออัตราการอยู่รอดโดยปลอดจากโรคที่ 5 ปี และอัตราการอยู่รอดที่ 5 ปีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยผู้ป่วยที่มี ECOG PS เท่ากับ 2 มีอัตราการกลับคืนมาของโรคคิดเป็น 3.5 เท่าเทียบกับผู้ป่วยที่มี ECOG PS เท่ากับ 1 (ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95, 1.6-7.3) (p = 0.038) และมีอัตราการเสียชีวิตคิดเป็น 4.6 เท่าเทียบกับผู้ป่วยที่มี ECOG PS เท่ากับ 1 (ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95, 1.9-10.7) (p < 0.001) ส่วนผู้ป่วยที่มีโรคอยู่ในระยะที่ 3-4B จะมีอัตราการกลับคืนมาของโรคคิดเป็น 2.4 เท่า (ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95, 1.1-5.7) (p = 0.038) และมีอัตราการเสียชีวิตคิดเป็น 4.1 เท่าเทียบกับผู้ป่วยที่มีระยะของโรคอยู่ในระยะที่ 1-2 (ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95, 1.2-13.8) (p = 0.024)

วิจารณ์

ผู้ป่วยมะเร็งหลังโพรงจมูกระยะที่ 1-4B ที่เข้ารับการรักษาที่คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาลในช่วงปี 2547 ถึง 2552 พบเป็นผู้ป่วยเพศชายมากว่าเพศหญิงเป็นอัตราส่วนที่ 2 ต่อ 1 อาการแสดงที่พบได้บ่อยที่สุด 3 อันดับแรกคือก้อนที่คอ เนื่องจากบริเวณหลังโพรงจมูกนั้นมีระบบน้ำเหลืองมาเลี้ยงมากและยังมีการเชื่อมต่อของท่อน้ำเหลืองไปยังต่อมน้ำเหลืองที่คอ รองลงมาคืออาการ

ตารางที่ 2 ปัจจัยที่ผลต่อการอยู่รอดของผู้ป่วยเมื่อวิเคราะห์แบบตัวแปรเดียว (univariable analysis)

ปัจจัย	อัตราการอยู่รอดโดยปลอดจากโรคเพิ่ม 5 ปี	p-value	อัตราการอยู่รอดที่ 5 ปี	p-value
เพศ		0.403		0.837
ชาย (n=54)	53.8		72.8	
หญิง (n=27)	64.4		62.7	
Performance status		<0.001		<0.001
1 (n=65)	62.1		76.2	
2 (n=16)	34.4		40.6	
ระยะของมะเร็ง (staging)		0.201		0.115
1 (n= 6)	80.0		100	
2 (n= 23)	75.4		83.9	
3 (n= 14)	47.1		58.4	
4A-4B (n= 38)	49.2		54.3	
ระยะของก้อนมะเร็ง (Tumor staging)		0.015		0.018
T1 (n= 26)	85.9		89.7	
T2 (n=26)	47.9		65.9	
T3 (n= 9)	47.6		62.5	
T4 (n=20)	40.4		49.9	
ระยะของต่อมน้ำเหลือง (Nodal staging)		0.065		0.326
N0 (n= 17)	47.8		71.7	
N1 (n= 30)	69.4		76.2	
N2 (n= 13)	59.8		66.6	
N3A (n= 20)	51.4		64.7	
N3B (n= 1)	0		0	
วิธีการรักษา		0.464		0.170
รังสีรักษาเพียงอย่างเดียว	40.0		40.0	
รังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัด	57.7		77.6	
รังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัดและให้ยาเคมีบำบัดเสริมเพิ่ม	63.6		80.5	
ให้ยาเคมีบำบัดนำก่อน แล้วตามด้วยรังสีรักษา	56.3		58.0	

เลือดกำเดาไหล และเสียงในหู เนื่องจากตำแหน่งของมะเร็งหลังโพรงจมูกนั้นมีขอบเขตด้านหน้าคือช่องจมูก และด้านข้างคือ eustachian tube จึงทำให้เกิดมีอาการดังกล่าวได้บ่อย ผลทางพยาธิวิทยาที่พบมากที่สุดคือ undifferentiated non-keratinization หรือ WHO type III ซึ่งจะพบได้มากกว่าร้อยละ 90 ใน endemic area ซึ่งผลทางพยาธิวิทยานี้จะแตกต่างจากที่พบในการศึกษาที่มาจากประเทศสหรัฐอเมริกาซึ่งพบผลทางพยาธิวิทยาชนิดนี้เพียงร้อยละ 44 เท่านั้น[11] สัดส่วนของผู้ป่วยอยู่ในระยะ

ลุกลามเฉพาะที่ (ระยะที่ 3-4B) มากกว่าในระยะต้นคือร้อยละ 64.2 เนื่องจากผู้ป่วยมักมาพบแพทย์ด้วยอาการที่ไม่เฉพาะในระยะแรกเช่นคัดจมูกหรือเสียงในหู และมักตรวจพบเมื่อมีโรคมากแล้ว เช่นมีก้อนที่คอ ดังนั้นจึงพบผู้ป่วยในระยะต้นได้ไม่มากนัก ซึ่งคุณลักษณะพื้นฐานรวมถึงอาการแสดงของโรคของผู้ป่วยในการศึกษานี้เหมือนกับการศึกษาทบทวนงานวิจัยของ Chan และคณะ[5]

ปัจจัยที่ผลต่อการรักษาในการศึกษานี้คือระยะของโรค โดยพบว่าผู้ป่วยที่มีโรคอยู่ในระยะต้นมีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีดีกว่าผู้ป่วยที่มีโรคอยู่ในระยะลุกลามเฉพาะที่ คือร้อยละ 87.4 เทียบกับร้อยละ 59.9 ซึ่งพบว่าผลการรักษานี้ใกล้เคียงกับการศึกษาที่ผ่านมาของ Teo และคณะ[8,10-12] แต่อย่างไรก็ตามหากแยกวิเคราะห์เทียบแต่ละระยะของโรคกลับไม่พบว่ามีความแตกต่างทางสถิติ ซึ่งเกิดขึ้นเนื่องจากจำนวนผู้ป่วยในแต่ละระยะของโรคที่ไม่มากพอ เนื่องจากไม่ได้คำนวณขนาดตัวอย่างแยกไว้ และเมื่อแยกวิเคราะห์ปัจจัยระหว่างระยะของมะเร็งต้นกำเนิด (tumor stage) เทียบกับระยะของต่อมน้ำเหลืองที่คอ (nodal stage) พบว่าระยะของมะเร็งต้นกำเนิดเป็นปัจจัยที่มีผลต่อการรักษาทั้งอัตราการอยู่รอดโดยปลอดจากโรคและอัตราการอยู่รอดที่ 5 ปี โดยระยะของมะเร็งต้นกำเนิดมีผลมากต่อการกลับคืนมาของโรคที่เดิม ส่วนระยะของต่อมน้ำเหลืองนั้นเป็นปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการอยู่รอดโดยปลอดจากโรคและสัมพันธ์กับการมีโรคแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่นหลังรักษาเสร็จสิ้น ซึ่งผลดังกล่าวเหมือนกับการศึกษาของ Liu และคณะ[13] นอกจากนี้ ECOG PS ของผู้ป่วยก่อนได้รับการรักษาก็มีเป็นปัจจัยสำคัญต่ออัตราการรอดชีวิตเช่นกัน โดยผู้ป่วยที่มี ECOG PS เท่ากับ 2 มีอัตราการเสียชีวิตคิดเป็น 4.6 เท่าเทียบกับผู้ป่วยที่มีระดับ ECOG PS เท่ากับ 1 ผลการศึกษานี้สอดคล้องกับผลการศึกษาของประเทศไต้หวันซึ่งเป็นการศึกษาเกี่ยวผลของคุณภาพชีวิตก่อนรับการรักษาของผู้ป่วยมะเร็งหลังโพรงจมูก โดยได้มีการประเมินคุณภาพชีวิตในด้านต่าง ๆ ด้วยแบบสอบถามของ European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) ก่อนเริ่มการรักษา พบว่าคำถามที่เป็นปัจจัยต่อการพยากรณ์โรคในด้านอัตราการอยู่รอดที่ 5 ปีคือคำถามเกี่ยวกับ Physical Functioning (PF) โดยพบว่าผู้ป่วยที่มีคะแนน PF น้อยกว่า 80 คะแนนจาก 100 คะแนนจะมีอัตราการอยู่รอดที่ 5 ปีประมาณร้อยละ 30 เทียบกับร้อยละ 60 ในผู้ป่วยที่มี PF มากกว่า 80 คะแนน นอกจากนี้การศึกษาดังกล่าวยังได้ศึกษาเกี่ยวกับ PS ในแบบของ Karnofsky performance status (KPS) และพบว่าผู้ป่วยที่มีระดับ KPS ต่ำกว่า 80 จะมี hazard ratio เท่ากับ 2.6 เท่าเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่มี KPS มากกว่า 80[14] นอกจากปัจจัยต่าง ๆ ดังที่กล่าวข้างต้นแล้ว ปัจจุบันนี้พบว่าปัจจัยสำคัญที่อาจใช้เป็นสำหรับการพยากรณ์โรคคือระดับของ EBV DNA ใน plasma[15] โดยมีหลายการศึกษาพบว่ามีความสัมพันธ์ต่อขนาดของก้อนมะเร็ง[16] ระยะของโรค[17] การกลับคืนมาของโรค[18] รวมถึงอัตราการรอดชีวิต[19,20] อย่างไรก็ตามการศึกษานี้เป็นการศึกษาย้อนหลังและการเจาะเลือดเพื่อดูระดับ EBV DNA ยังไม่ได้เป็นมาตรฐานของการสืบค้น จึงไม่มีผลดังกล่าวในการศึกษานี้

ปัจจุบันนี้การรักษาที่เป็นมาตรฐานสำหรับมะเร็งหลังโพรงจมูกยังคงเป็น CCRT ส่วนการให้ยาเคมีบำบัดในระยะเวลาอื่นเช่นให้ก่อนการฉายรังสี (neoadjuvant chemotherapy, NCT) หรือให้เสริมหลังจากฉายรังสีครบแล้ว (adjuvant chemotherapy, ACT) นั้นยังไม่มีบทบาทที่ชัดเจน โดยได้มีการศึกษาแบบวิเคราะห์หลายทาง (Metaanalysis study) พบว่าประโยชน์ของยาเคมีบำบัดโดยการใช้ในกลุ่ม platinum-based ร่วมกับการฉายรังสี (concurrent chemoradiation) มีประโยชน์ที่ชัดเจนในด้านของการเพิ่มอัตราการมีชีวิต ในขณะที่การให้ยาเคมีบำบัดทั้งก่อนหรือหลังได้รับการฉายรังสีไม่มีประโยชน์[5,21-23] อย่างไรก็ตามในการศึกษานี้มีการรักษาที่หลากหลายในด้านของการให้ยาเคมีบำบัดทั้งแบบ NCT และ ACT เนื่องจากการรักษาขึ้นอยู่กับแพทย์ที่เป็นเจ้าของไข้ ผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดก่อนมักเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่มีมะเร็งต้นกำเนิดที่อยู่ใกล้อวัยวะสำคัญมาก เช่นสมอง หรือเส้นประสาทตา หรือมีต่อมน้ำเหลืองที่คอขนาดใหญ่ หากเริ่มต้นด้วยการฉายรังสีเลยจะเกิดผลข้างเคียงต่ออวัยวะที่สำคัญต่าง ๆ มากเนื่องจากไม่สามารถหลบลำรังสีได้จากที่มีก้อนมะเร็งล้อมอยู่ การให้ NCT จะช่วยลดขนาดของก้อนมะเร็งลง ทำให้บริเวณหรือขอบเขตของการฉายรังสีครอบคลุมก้อนมะเร็งทั้งหมดได้ดียิ่งขึ้นและโดนอวัยวะที่สำคัญน้อยที่สุด ส่วนการให้ยาเคมีบำบัดเสริมแบบ ACT นั้นเนื่องจากในปี 1998 ได้มีการศึกษาของ Intergroup study 0099 ศึกษาสุ่มเปรียบเทียบการรักษาระหว่าง CCRT ตามด้วย ACT เทียบกับฉายรังสีเพียงอย่างเดียว พบว่าการรักษาด้วย CCRT ตามด้วย ACT ให้ผลการรักษาที่ดีกว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาโดยการฉายรังสีเพียงอย่างเดียว โดยพบว่ามีอัตราการมีชีวิตที่ 3 ปีเท่ากับร้อยละ 46 และ 76 ตามลำดับและมีนัยสำคัญทางสถิติ[11] ดังนั้นการรักษาด้วย CCRT ตามด้วย ACT จึงถือเป็นการรักษามาตรฐานในช่วงดังกล่าวเป็นต้นมา ทำให้เกิดมีความหลากหลายของรูปแบบการให้ยาเคมีบำบัดแบบ NCT หรือ ACT ดังกล่าว ซึ่งก็พบว่ามีผลการรักษาที่ไม่แตกต่างกัน อย่างไรก็ตามในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีเพียงอย่างเดียวมีแนวโน้มของการมีอัตราการรอดชีวิตโดยปลอดจากโรคและอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดร่วม

ผลข้างเคียงที่สำคัญของการรักษาผู้ป่วยหลังโพรงจมูกคือ ภาวะน้ำลายแห้ง เนื่องจากมักจะเป็นผลข้างเคียงที่ต่อเนื่องไปตลอดชีวิต เนื่องจากต่อมน้ำลายสามารถทนต่อรังสีได้เพียง 15 เกรย์ หากได้ปริมาณรังสีที่เกินกว่านั้นมักจะมีผลทำให้ผู้ป่วยมีภาวะน้ำลายแห้งอย่างถาวร และส่งผลต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยอย่างมากในระยะยาว ปัจจุบันนี้เทคนิคการฉายรังสีในผู้ป่วยมะเร็งหลังโพรงจมูกจึงนิยมใช้เทคนิคของรังสี 3 มิติทั้งแบบ 3-dimensional conformal radiation therapy (3D-CRT) และ intensity-moderated radiation therapy (IMRT) เพื่อจำกัดให้บริเวณของต่อมน้ำลายได้รับรังสีน้อยที่สุด โดยจากการศึกษาที่ผ่านพบว่าสามารถลดผลข้างเคียงดังกล่าวทั้งในระยะต้นและระยะท้ายได้อย่างชัดเจน[24-26] อย่างไรก็ตามข้อจำกัดของการศึกษานี้ซึ่งผู้ป่วยยังคงได้รับการรักษาด้วยรังสีแบบ 2 มิติไม่มีข้อมูลของผลข้างเคียงในระยะท้ายรายงานโดยเฉพาะภาวะน้ำลายแห้งเนื่องจากเป็นการเก็บข้อมูลย้อนหลังจึงทำให้ข้อมูลที่มีไม่สมบูรณ์ ปัจจุบันแผนกรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาได้มีเครื่องฉายรังสีที่สามารถใช้เทคนิคของรังสี 3 มิติได้ ดังนั้นจึงเป็นความหวังว่าจะสามารถลดผลข้างเคียงดังกล่าวในผู้ป่วยมะเร็งหลังโพรงจมูกได้ ซึ่งจะได้มีการศึกษาและรายงานต่อไป

สรุป

อัตราการอยู่รอดโดยปลอดจากโรคและอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีของผู้ป่วยมะเร็งหลังโพรงจมูกระยะที่ 1-4B ที่ได้รับการรักษาที่คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาลเท่ากับร้อยละ 57.5 และ 69.4 ปัจจัยสำคัญที่มีผลต่อผลการรักษาคือระยะของโรค และ ECOG PS

กิตติกรรมประกาศ

การศึกษานี้ได้รับทุนสนับสนุนจากทุนส่งเสริมการวิจัยทางการแพทย์ มูลนิธิวชิรพยาบาล คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล นอกจากนี้ผู้วิจัยขอขอบคุณหัวหน้าภาควิชารังสีวิทยาที่อนุญาตให้เผยแพร่ผลงานวิจัย และเจ้าหน้าที่หน่วยทะเบียนราษฎร์ที่ช่วยค้นหาข้อมูล

เอกสารอ้างอิง

1. Yu MC. Nasopharyngeal cancer. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr, editors. Cancer Epidemiology and Prevention. 3rd ed. New York: Oxford University Press; 2006. p. 620-6.
2. Koh WJ, Moore DH. Nasopharyngeal Cancer. In: Gunderson LL, Tepper JE, editors. Clinical Radiation Oncology. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2007. p.1323-57.
3. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 2011;61:69-90.
4. Afqir S, Ismaili N, Errihani H. Concurrent chemoradiation in the management of advanced nasopharyngeal carcinoma: Current status. J Cancer Res Ther 2009;5:3-7.
5. Chan ATC, Teo PML, Johnson PJ. Nasopharyngeal carcinoma. Ann Oncol 2002;13:1007-15.
6. Cheng SH, Yen KL, Jian JJ-M, Tsai SY, Chu N-M, Leu S-Y, et al. Examining prognostic factors and patterns of failure in nasopharyngeal carcinoma following concomitant radiotherapy and chemotherapy: impact on future clinical trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001;50:717-26.
7. Edge SB, Byrd DR, Compton CC. AJCC cancer staging manual. 7th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 2009.
8. Mao Y-P, Xie F-Y, Liu L-Z, Sun Y, Li L, Tang L-L, et al. Re-Evaluation of 6th Edition of AJCC Staging System for Nasopharyngeal Carcinoma and Proposed Improvement Based on Magnetic Resonance Imaging. Int J Radiat Oncol 2009;73:1326-34.
9. Mackie AM, Epstein JB, WU JS, Stevenson-Moore P. Nasopharyngeal carcinoma: The role of the dentist in assessment, early diagnosis and care before and after cancer therapy. Oral Oncol 2000;36:397-403.

10. 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 progressive-free survival. J Clin Oncol 2003;21:631-7.
11. Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PGS, Fu KK, Cooper J, Vuong T, et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: Phase III randomized intergroup study 0099. J Clin Oncol 1998;16:1310-17.
12. Teo PML, Yu P, Lee WY. Significance prognosticators after primary radiotherapy in 903 nondissiminated nasopharyngeal carcinoma evaluated by computer tomo-graphy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996;36:291-304.
13. Liu M-Z, Tang L-L, Zong J-F, Huang Y, Sun Y, Mao Y-P, et al. Evaluation of Sixth Edition of AJCC Staging System for Nasopharyngeal Carcinoma and Proposed Improvement. Int J Radiat Oncol 2008;70:1115-23.
14. Fang F-M, Tsai W-L, Chien C-Y, Chen H-C, Hsu H-C, Huang T-L, et al. Pretreatment Quality of Life As a Predictor of Distant Metastasis and Survival for Patients With Nasopharyngeal Carcinoma. J Clin Oncol 2010;28:4384-9.
15. Ng WT, Yuen KT, Au KH, Chan OSH, Lee AWM. Staging of nasopharyngeal carcinoma-The past, the present and the future. Oral Oncol 2013 Jul 6. pii: S1368-8375(13)00608-8
16. Ma BB, King A, Lo YM, Yau YY, Zee B, Hui EP, et al. Relationship between pretreatment level of plasma Epstein-Barr virus DNA, tumor burden, and metabolic activity in advanced nasopharyngeal carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;66:714-20.
17. Lo YM, Leung SF, Chan LY, Lo KW, Zhang J, Chan AT, et al. Plasma cell-free Epstein-Barr virus DNA quantitation in patients with nasopharyngeal carcinoma. Correlation with clinical staging. Ann N Y Acad Sci 2000;906:99-101.
18. Lo YM, Chan LY, Chan AT, Leung SF, Lo KW, Zhang J, et al. Quantitative and temporal correlation between circulating cell-free Epstein-Barr virus DNA and tumor recurrence in nasopharyngeal carcinoma. Cancer Res 1999;59:5452-5.
19. Lo YM, Chan AT, Chan LY, Leung SF, Lam CW, Huang DP, et al. Molecular prognostication of nasopharyngeal carcinoma by quantitative analysis of circulating Epstein-Barr virus DNA. Cancer Res 2000;60:6878-81.
20. Leung SF, Zee B, Ma BB, Hui EP, Mo F, Lai M, et al. Plasma Epstein-Barr viral deoxyribonucleic acid quantitation complements tumor-node-metastasis staging prognostication in nasopharyngeal carcinoma. J Clin Oncol 2006;24:5414-8.
21. Pignon JP, Bourhis J, Domenge L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma : three meta-analysis of updated individual data. Lancet 2000;355:949-55.
22. Langendijk JA, Leemans CR, Buter J, Berkhof J, Slotman BJ. The additional value of chemotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: A meta-analysis of the published literature. J Clin Oncol 2004;22:4604-12.
23. Huncharek M, Kupelnick B. Combined chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: Results of a meta-analysis of 1,528 patients from six randomized trials. Am J Clin Oncol 2002;25:219-23.
24. 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.

25. Kam MKM, Leung S-F, Zee B, Chau RMC, Suen JJS, 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;2:4873-9.

26. 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 Therapy Oncology Group Phase II Trial 0225. J Clin Oncol 2009 Jun 29;27:3684-90.