

นิพนธ์ต้นฉบับ

อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งหลังโพรงจมูกในโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ระหว่าง พ.ศ. 2552 ถึง 2560

พนา กล้าคำ¹ รุติ ทุมทอง¹ จเร เกียรติศิริชัย² สุพิชา วงษ์พูล² ไนยรัฐ ประสงค์สุข³ ชีรยสร์ นิยมานนท์⁴ และ ปริญนันท์ จารุจินดา¹

¹กองโสต คอ นาสิกกรรม ²กองรังสีกรรม ³กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ⁴ภาควิชาพยาธิวิทยา กองการศึกษา วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า

บทคัดย่อ

บทนำ ปัจจุบันการรักษาโรคมะเร็งหลังโพรงจมูกจะเลือกการรักษาด้วยการฉายรังสี (radiation therapy - RT) หรือการฉายรังสีร่วมกับยาเคมีบำบัด (concurrent chemoradiotherapy - CCRT) ขึ้นอยู่กับระยะของโรค ซึ่งการศึกษาผลการฉายรังสีวิธี intensity-modulated radiotherapy (IMRT) ในประเทศไทยยังมีอยู่จำกัด งานวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์ เพื่อศึกษาอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งหลังโพรงจมูกที่ได้รับการรักษา โดยเปรียบเทียบผลการรักษาระหว่างวิธีการฉายรังสีที่แตกต่างกัน **วัสดุและวิธีการ** กลุ่มประชากรเป้าหมายได้แก่ ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคมะเร็งหลังโพรงจมูก ภายในห้วงเวลาตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2552 ถึง 31 ธันวาคม 2560 กำหนดแบบแผนการวิจัย ให้เป็น retrospective case control study **ผลการวิจัย** ผู้ป่วยมะเร็งหลังโพรงจมูก 189 ราย มีระยะเวลาปลอดโรคภายใน 5 ปี เท่ากับ ร้อยละ 52.91 (95%CI: 44.20-60.87%) ส่วนอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยผู้ป่วยมะเร็งหลังโพรงจมูกที่ระยะเวลา 5 ปี เท่ากับร้อยละ 67.53 (95%CI: 58.69-74.89%) ระยะเวลาปลอดโรคของผู้ป่วยระยะ early stage และ locally advanced stage มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.019$) เช่นเดียวกับอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยทั้ง 2 ระยะซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติด้วย ($p = 0.031$) ผู้ป่วยระยะ early stage (26 ราย) ที่รับการฉายรังสีวิธี Non-IMRT (16 ราย) มีระยะเวลาปลอดโรค เปรียบเทียบกับการฉายรังสีวิธี IMRT (10 ราย) แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.046$) ส่วนอัตราการรอดชีวิตของการฉายรังสีทั้ง 2 วิธี ไม่แตกต่างกัน ($p = 0.089$) ผู้ป่วยระยะ locally advanced stage (103 ราย) ที่ได้รับการรักษาวิธี IMRT + CCRT (43 ราย) มีอัตราการรอดชีวิตไม่แตกต่างจากผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาวิธี Non-IMRT + CCRT (60 ราย) ($p = 0.861$) แต่การรักษาวิธี IMRT + CCRT มีระยะเวลาปลอดโรคสูงกว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาวิธี Non-IMRT + CCRT อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.027$) **สรุป** ผู้ป่วยมะเร็งหลังโพรงจมูกระยะ early stage มีอัตราการรอดชีวิตที่สูงกว่า ผู้ป่วยระยะ locally advanced stage อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ การรักษาผู้ป่วยระยะ early stage ด้วยการฉายรังสีทั้ง 2 วิธีได้ผลการรักษาไม่แตกต่างกัน แต่การรักษาผู้ป่วยระยะ locally advanced stage โดยใช้วิธี IMRT + CCRT อาจส่งผลให้ผู้ป่วยมีระยะเวลาปลอดโรคที่ดีกว่า

คำสำคัญ: ● โรคมะเร็งหลังโพรงจมูก ● การรักษาด้วยวิธีฉายรังสี IMRT ● อัตราการรอดชีวิต

เวชสารแพทย์ทหารบก 2561;71:235-43.

ได้รับต้นฉบับเมื่อ 28 กันยายน 2561 ได้ตีพิมพ์เมื่อ 30 ตุลาคม 2561

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ พันตรี พนา กล้าคำ กองโสต คอ นาสิกกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ถนนราชวิถี เขตราชเทวี กทม. 10400

Original Article

Survival Rate of Nasopharyngeal Carcinoma Patients in Phramongkutklao Hospital During 2009 to 2017

Pana Klamkam¹, Rutti Chumthong¹, Jarey Kietsirichai², Supicha Wongpool², Naiyarat Prasongsook³, Thirayost Nimmanon⁴ and Pariyanan Jaruchinda¹

¹Department of Otolaryngology; ²Department of Radiology; ³Department of Medicine, Phramongkutklao Hospital; ⁴Department of Pathology, Phramongkutklao College of Medicine

Abstract:

Background: The standard treatment of nasopharyngeal carcinoma (NPC) depends on the disease staging. The modalities of treatments are radiation therapy (RT) or concurrent chemoradiotherapy (CCRT). In Thailand, the results of the intensity-modulated radiotherapy (IMRT) were limited. Therefore, this study was conducted to determine the overall survival rate (OS) and the disease free survival (DFS) of the different methods of RT.

Materials and Methods: The interested population were patients who were diagnosed as NPC and treated in Phramongkutklao Hospital from 2009 to 2017. The study design was retrospective case-control. **Results:** One hundred eighty-nine patients were diagnosed as NPC. The 5-Year DFS of NPC was 52.91% (95%CI: 44.20-60.87%) and the 5-year OS was 67.53% (95%CI: 58.69-74.89%). The DFS, as well as the OS, of the patients in the early stage and the locally advanced stage, was significantly different ($p = 0.019$). Patients in the early stage ($n = 26$) who were treated by RT were divided into Non-IMRT ($n = 16$) and IMRT ($n = 10$) groups. There was a significant difference of the DFS in these two groups ($p = 0.046$) whereas the OS was comparable ($p = 0.089$). Patients in the locally advanced stage who were treated by CCRT ($n = 103$) were divided into Non-IMRT + CCRT ($n = 60$) and IMRT + CCRT ($n = 43$) groups. Compared to the IMRT + CCRT group, the Non-IMRT + CCRT group was shown to have a comparable OS ($p = 0.861$) but with a significantly higher DFS ($p = 0.027$). **Conclusions:** Patients with the early-stage NPC represented a significantly higher OS. The results of two RTs in the early-stage patients were similar; however, patients with the locally advanced stage NPC who were treated by IMRT + CCRT displayed a higher DFS.

Keywords: ● Nasopharyngeal cancer ● IMRT ● Survival rate

RTA Med J 2018;71:235-43.

บทนำ

มะเร็งหลังโพรงจมูก กำเนิดขึ้นจากเนื้อเยื่อบริเวณหลังโพรงจมูก ซึ่งมักจะพบศูนย์กลางตรงตำแหน่งที่เรียกว่า fossa of Rosenmüller ในระยะการดำเนินของโรค เซลล์มะเร็งจะลุกลามไปยังบริเวณที่อยู่ข้างเคียง หลังจากนั้นกระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง หรือ ลุกลามไปยังอวัยวะอื่น ถึงแม้ว่าเซลล์เนื้อเยื่อบริเวณนี้จะมีชนิดเดียว แต่จากการชันสูตรพบความแตกต่างระหว่างเซลล์มะเร็งบริเวณหลังโพรงจมูก กับตำแหน่งอื่น ในบริเวณศีรษะและคอ¹ การศึกษาทั่วโลกส่วนใหญ่พบอุบัติการณ์มะเร็งชนิดนี้ ในกลุ่มประชากรเชื้อสายเอเชีย² นอกจากนี้ยังมีการศึกษาปัจจัยเสี่ยงต่อมะเร็งชนิดนี้ได้แก่ รัศพันธุกรรม³ ปัจจัยจากสิ่งแวดล้อม^{4,5} และ การติดเชื้อ Epstein-Barr Virus (EBV)^{6,7}

การศึกษาในประเทศไทยพบอุบัติการณ์มะเร็งชนิดนี้ ในเพศชาย 2.8 คน ต่อประชากร 100,000 คน รองจากมะเร็งช่องปาก (oral cavity cancer) ซึ่งพบอุบัติการณ์ 4.6 คนต่อประชากร 100,000 คน ส่วนเพศหญิง พบอุบัติการณ์ 0.9 คน ต่อประชากร 100,000 คน รองจากมะเร็งต่อมไทรอยด์ (thyroid cancer) และมะเร็งช่องปาก ซึ่งพบอุบัติการณ์ 5.1 และ 3.2 คนต่อ ประชากร 100,000 คน ตามลำดับ⁸

ในปัจจุบัน องค์การอนามัยโลก (WHO) ได้แบ่งประเภทเซลล์มะเร็งหลังโพรงจมูก (nasopharyngeal carcinoma) เป็น 4 ชนิด ได้แก่ keratinizing squamous cell carcinoma (ประเภท 1), nonkeratinizing differentiated carcinoma (ประเภท 2a), nonkeratinizing undifferentiated carcinoma (ประเภท 2b, พบมากที่สุด) และ basaloid squamous cell carcinoma (ประเภท 3, พบน้อยที่สุด)⁹

การรักษา

ผู้ป่วยที่มีระยะการดำเนินโรค ระยะ early (stage I, II) ตอบสนองดีต่อการรักษาด้วยวิธีฉายรังสี (radiation therapy - RT) ส่วนผู้ป่วยที่อยู่ในระยะ locally advanced (stage III, IV) จำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีและให้ยาเคมีบำบัด (concurrent chemoradiotherapy - CCRT) สำหรับการรักษาดังกล่าว มีข้อบ่งชี้เฉพาะกรณีที่ผู้ป่วยเกิดการกลับเป็นซ้ำบริเวณเดิมที่เคยได้รับการฉายรังสีหรือให้ยาเคมีบำบัดไปแล้ว (local recurrent) หรือ มะเร็งกลับเป็นซ้ำที่ต่อมน้ำเหลืองบริเวณคอ (regional recurrent)¹⁰

โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าใช้รูปแบบการรักษา ผู้ป่วยมะเร็งหลังโพรงจมูกดังนี้ 1) ผู้ป่วยระยะที่ I,II T1-2, N0, M0 (early

stage) จะได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสี (radiation therapy : RT) เท่านั้น 2) ผู้ป่วยระยะที่ III, IV T any, N1-3, M0 (locally advanced stage) จะได้รับการรักษาด้วยวิธีฉายรังสีและให้ยาเคมีบำบัด (concurrent chemoradiotherapy : CCRT) โดยคำนวณปริมาณรังสีที่ผู้ป่วยจะได้รับทั้งหมดอยู่ที่ 66-70Gy แล้วแบ่งการฉายรังสีปริมาณ 2Gy ต่อการฉายรังสี 1 ครั้ง ซึ่งกำหนดให้ฉายรังสี 5 ครั้งต่อสัปดาห์ พักการฉายรังสีช่วงสุดสัปดาห์ จนครบปริมาณรังสีตามที่คำนวณ ระหว่างการฉายรังสี จะให้ยาเคมีบำบัด (induction/sequential chemotherapy) คำนวณปริมาณยาให้ได้น้ำหนักที่เหมาะสม ซึ่งประกอบด้วย cisplatin, carboplatin, 5-FU, paclitaxel, docetaxel หรือ epirubicin¹⁰⁻¹²

ทวิงเวลาระหว่าง พ.ศ. 2550-2560 มีการเปลี่ยนแปลงวิธีการฉายรังสีรักษาจาก 3D radiotherapy มาเป็น intensity-modulated radiotherapy (IMRT) ปัจจุบันโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าได้นำวิธีการฉายรังสี IMRT มาใช้ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งหลังโพรงจมูก ซึ่งผลการรักษาด้วยวิธี IMRT ที่ศึกษาในประเทศไทยพบว่าการรักษามะเร็งหลังโพรงจมูกระยะ advanced ด้วย วิธี CCRT พบการกระจายของโรคไปยังอวัยวะอื่น (Distant metastasis) ในช่วงระยะ 2 ปีค่อนข้างต่ำ¹³

งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์ เพื่อศึกษาอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งหลังโพรงจมูกที่ได้รับการรักษา ในโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าระหว่าง ปี พ.ศ. 2552-2560 นับตั้งแต่เริ่มให้การวินิจฉัย จนกระทั่งเสียชีวิต โดยติดตามผู้ป่วยทุกรายอย่างต่อเนื่องจนถึงวันที่ 30 มิถุนายน 2561 กำหนดแบบแผนการวิจัย ให้เป็น retrospective case control study ซึ่งได้รับการรับรองจากคณะกรรมการพิจารณาโครงการวิจัย กรมแพทย์ทหารบก (Institutional Review Board Royal Thai Army Medical Department) แล้ว

วัสดุและวิธีการ

ประชากรที่เข้าเกณฑ์การศึกษา ได้แก่ ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคมะเร็งหลังโพรงจมูกโดยได้รับการตัดชิ้นเนื้อและตรวจยืนยันทางพยาธิวิทยา ระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2552 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม 2560 โดยใช้ฐานข้อมูลของโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า และไม่มี การคัดเลือกผู้ป่วย ผลการตรวจชันสูตรชิ้นเนื้อจะต้องตรงกับ การแบ่งประเภทของเซลล์มะเร็งหลังโพรงจมูก โดยองค์การอนามัยโลก (WHO)⁹ ส่วนการเก็บข้อมูล อัตราการรอดชีวิต และระยะเวลาปลอดโรค จะนับเวลาจนถึง วันที่ 30 มิถุนายน 2561

การแบ่งระยะการดำเนินโรคมะเร็งด้วยอิงจาก American Joint Committee on Cancer Staging 2010, 7th edition¹⁴

นิยามคำศัพท์ที่ใช้ในการวิจัย

1. Intensity-modulated radiotherapy (IMRT) - เป็นการฉายรังสีด้วยวิธี 3-dimension ใช้คอมพิวเตอร์ในการวาดและกำหนดขอบเขตของเนื้องอกบริเวณที่ต้องการฉายรังสี เพื่อให้ปริมาณรังสีเข้าถึงเนื้องอกได้มากกว่าเนื้อเยื่อปกติ ซึ่งการฉายรังสีวิธีนี้จะลดผลข้างเคียงจากการฉายรังสีบริเวณเนื้อเยื่อปกติได้มากกว่า การฉายรังสีรักษาแบบ conventional 2D หรือ 3D radiotherapy

2. อัตราการรอดชีวิต (overall survival rate: OS) หมายถึง ร้อยละของผู้ป่วยโรคมะเร็งหลังโพรงจมูกที่ยังมีชีวิตอยู่ ตั้งแต่วันที่ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยโรค จนถึงวันที่ผู้ป่วยเสียชีวิตที่มีสาเหตุการเสียชีวิต จากมะเร็งหลังโพรงจมูก

3. ระยะเวลาปลอดโรค (disease free survival: DFS) หมายถึง ระยะเวลาตั้งแต่วันที่ผู้ป่วยโรคมะเร็งหลังโพรงจมูก ภายหลังได้รับการรักษาครบ จนถึงวันที่ผู้ป่วยเริ่มมีโรคกลับเป็นซ้ำ (recurrent) หรือกระจายไปยังอวัยวะอื่น (metastasis)

4. ข้อมูลที่ไม่สมบูรณ์ (censored observation) หมายถึง ผู้ป่วยมะเร็งหลังโพรงจมูก ภายหลังที่ได้รับการรักษา ไม่ทราบสถานการณ์มีชีวิต หรือเสียชีวิตจากสาเหตุอื่นที่ไม่ใช่มะเร็งหลังโพรงจมูก หรือไม่สามรถติดตามผู้ป่วยในช่วงการรักษาได้

การวิเคราะห์ข้อมูล

ผู้วิจัยเลือกใช้สถิติในการนำเสนอ ดังนี้

1. สถิติเชิงพรรณนา ในการวิเคราะห์ข้อมูลทั่วไป ข้อมูลทางคลินิก นำเสนอในรูปความถี่ ค่าเฉลี่ย ค่ามัธยฐาน และร้อยละ

2. สถิติเชิงอนุมาน ใช้ในการวิเคราะห์ความน่าจะเป็นของการรอดชีพ คำนวณโดยวิธี Kaplan-Meier methods วิเคราะห์หา overall survival rate, disease free survival และนำเสนอข้อมูลในรูปแบบของ survival probability curve (Kaplan-Meier survival curve) การประมวลผลข้อมูลระยะปลอดเหตุการณ์ใช้โปรแกรมสถิติ STATA version 12.0

3. จากการทดสอบด้วยโปรแกรมสถิติ หากค่าระดับความสำคัญ (p-value) น้อยกว่าหรือเท่ากับ 0.05 ถือว่าข้อมูลนั้นแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลการศึกษา

จากการรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยมะเร็งหลังโพรงจมูกของโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ที่ได้รับการวินิจฉัยและให้การรักษาพบ

Table 1 ลักษณะข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

ข้อมูลทั่วไป (n = 189)	จำนวน	ร้อยละ
เพศ		
หญิง	54	28.57
ชาย	135	71.43
อายุ		
≤ 20 ปี	5	2.65
21-30 ปี	11	5.82
31-40 ปี	26	13.76
41-50 ปี	53	28.04
51-60 ปี	54	28.57
61-70 ปี	26	13.76
> 70 ปี	14	7.41
Mean ± SD	50.25 ± 13.72	
Median (Min : Max)	50 (14.00 : 87.00)	

ว่า ห้วงเวลาระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2552 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม 2560 มีจำนวนผู้ป่วยมะเร็งหลังโพรงจมูก 189 ราย มีผู้ป่วยชายจำนวน 135 ราย (ร้อยละ 71.43) ผู้ป่วยหญิง 54 ราย (ร้อยละ 28.57) พบอุบัติการณ์มากที่สุดอยู่ในช่วงอายุ 41-60 ปี (Table 1)

ผลการชันสูตรเนื้อเยื่อพบเซลล์มะเร็งชนิด nonkeratinizing undifferentiated (ประเภท 2b) มากที่สุด จำนวน 127 ราย (ร้อยละ 67.2) รองลงมาได้แก่ nonkeratinizing differentiated (ประเภท 2a) จำนวน 45 ราย (ร้อยละ 23.81) keratinizing squamous cell carcinoma จำนวน 6 ราย (ประเภท 1) (ร้อยละ 3.17) และเซลล์มะเร็งชนิดอื่น จำนวน 11 ราย (ร้อยละ 5.82) ตามลำดับ

อาการทางคลินิก

ผู้ป่วยส่วนใหญ่ ร้อยละ 67.95 มาพบแพทย์ด้วยเรื่อง ก้อนที่คอ รองลงมา พบว่าหูข้างใดข้างหนึ่งได้ยินลดลง ร้อยละ 28.21 มีเลือดปนน้ำลายหรือเสมหะ ร้อยละ 10.90 มีเลือดกำเดาไหล ร้อยละ 12.82 มีผู้ป่วยส่วนน้อย ร้อยละ 8.33 ที่มีอาการผิดปกติทางระบบประสาท ซึ่งพบการมองเห็นภาพซ้อน เกิดที่ความผิดปกติตำแหน่งเส้นประสาทสมองคู่ที่ 6 อาการแสดงอื่นๆ ที่ตรวจพบได้แก่ เสียงดังรบกวนหู ซึ่งผลการศึกษาสอดคล้องกับการศึกษาในต่างประเทศ¹⁵

อัตราการรอดชีวิต

การศึกษานี้เก็บข้อมูลจนถึง วันที่ 30 มิถุนายน 2561 พบจำนวนผู้ป่วยมะเร็งหลังโพรงจมูกในห้วงเวลาระหว่าง พ.ศ. 2552-2560

ทั้งสิ้น 189 ราย มีข้อมูลที่ไม่สมบูรณ์ จำนวน 57 ราย โดยผู้ป่วยมะเร็งหลังโพรงจมูก มีระยะเวลาปลอดโรค ร้อยละ 89.18 (95%CI: 83.73-92.88%) และร้อยละ 52.91 (95%CI: 44.20-60.87%) ภายใน 1 ปี และ 5 ปี ตามลำดับ ส่วนอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยผู้ป่วยมะเร็งหลังโพรงจมูก เท่ากับร้อยละ 91.27 (95%CI: 86.15-94.56%) และ ร้อยละ 67.53 (95%CI: 58.69-74.89%) ที่ระยะเวลา 1 ปีและ 5 ปี ตามลำดับ

แบ่งกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งหลังโพรงจมูกตามระยะของโรค ได้แก่ ระยะ T1-2, N0, M0 (early stage) มีจำนวน 26 ราย มีระยะเวลาปลอดโรค ร้อยละ 96.15 (95%CI: 75.69-99.45%) และ ร้อยละ 69.93 (95%CI: 43.91-85.6%) ภายใน 1 ปี และ 5 ปี ตามลำดับ อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย early stage เท่ากับ ร้อยละ 96.15 (95%CI: 75.69-99.45%) และ ร้อยละ 82.56 (95%CI: 52.74-94.42%) ภายใน 1 ปี และ 5 ปี ตามลำดับ

และผู้ป่วยระยะ T any, N1-3, M0-1 (locally advanced stage) มีจำนวน 163 ราย มีระยะเวลาปลอดโรค ร้อยละ 88.07 (95%CI: 81.94-92.22%) และ ร้อยละ 50.12 (95%CI: 40.76-

58.77%) ภายใน 1 ปี และ 5 ปี ตามลำดับ อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย advanced stage เท่ากับ ร้อยละ 90.5 (95%CI: 84.73-94.16%) และ ร้อยละ 64.92 (95%CI: 55.27-72.99%) ภายใน 1 ปี และ 5 ปี ตามลำดับ

เมื่อเปรียบเทียบระยะเวลาปลอดโรคของผู้ป่วยระยะ early stage และผู้ป่วยระยะ locally advanced stage พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.019$) เช่นเดียวกันกับอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยระยะ early stage และผู้ป่วยระยะ locally advanced stage พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.031$) (Figure 1)

ผู้ป่วยมะเร็งหลังโพรงจมูก ที่มีหลักฐานบันทึกการรักษาในเวชระเบียนครบถ้วนจำนวน 132 ราย แบ่งเป็น ระยะ T1-2, N0, M0 (early stage) จำนวน 26 ราย (ร้อยละ 20.16) จะได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสี (radiation therapy) วิธี Non-IMRT จำนวน 16 ราย (ร้อยละ 61.54) และ IMRT จำนวน 10 ราย (ร้อยละ 36.46) ส่วนผู้ป่วยระยะ T any, N1-3, M0 (locally advanced stage) มีจำนวน 103 ราย (ร้อยละ 79.84) จะได้รับการรักษาด้วย

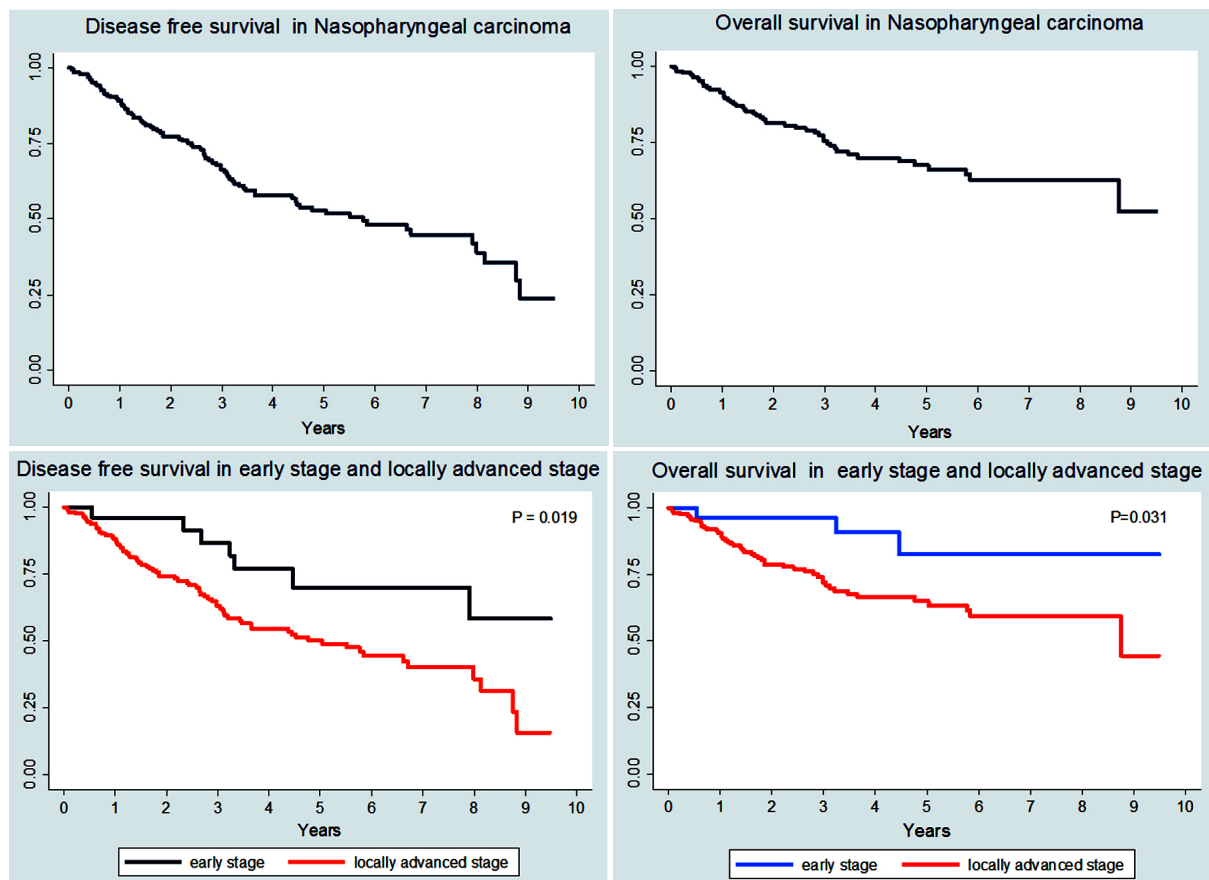


Figure 1 ระยะเวลาปลอดโรค (disease free survival) และอัตราการรอดชีวิต (overall survival rate)

วิธีฉายรังสีและให้ยาเคมีบำบัด (CCRT) ในระยะนี้มีผู้ป่วย 60 ราย (ร้อยละ 58.25) ได้รับการรักษาวิธี Non-IMRT + CCRT และ ผู้ป่วย 43 ราย (ร้อยละ 41.75) ได้รับการรักษาวิธี IMRT + CCRT

ผลการรักษาผู้ป่วยมะเร็งหลังโพรงจมูกระยะ T1-2, N0, M0 (early stage) จำนวน 26 ราย พบว่า ระยะเวลารอดโรค ของผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสีวิธี Non-IMRT ($n = 16$) เท่ากับร้อยละ 93.75 (95%CI: 63.23-99.1%) และ ร้อยละ 76.92 (95%CI: 43-92.17%) ที่ระยะเวลา 1 ปี และ 5 ปี ตามลำดับ อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสีวิธี Non-IMRT เท่ากับ ร้อยละ 93.75 (95%CI: 63.23-99.10%) และ ร้อยละ 83.33 (95%CI: 46.16-95.79%) ที่ระยะเวลา 1 ปี และ 5 ปี ตามลำดับ

ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสีวิธี IMRT ($n=10$) มีระยะเวลารอดโรค เท่ากับร้อยละ 85.71 (95% CI: 33.41 - 97.86%) และร้อยละ 57.14 (95% CI: 17.19 - 83.71%) ที่ระยะเวลา 1 ปี และ 5 ปีตามลำดับ อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสีวิธี IMRT เท่ากับร้อยละ 83.33 (95%CI: 27.31-97.47%) ที่ระยะเวลา 4 ปี เมื่อเปรียบเทียบระหว่างการฉายรังสีรักษาทั้ง 2 วิธีในผู้ป่วยมะเร็งหลังโพรงจมูกระยะ early stage พบว่าระยะเวลารอดโรค ของผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสีวิธี Non-IMRT กับการฉายรังสีวิธี IMRT มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.046$) ส่วนอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสีวิธี Non-IMRT เปรียบเทียบกับการฉายรังสีวิธี IMRT ไม่แตกต่างกัน ($p = 0.089$)

ผลการรักษาผู้ป่วยระยะ T any, N1-3, M0 (locally advanced stage) จำนวน 103 ราย ที่ให้การรักษาด้วยวิธีฉายรังสีและให้ยาเคมีบำบัด (CCRT) พบว่า ระยะเวลารอดโรคของผู้ป่วย ที่ได้รับการรักษาวิธี Non-IMRT + CCRT ($n = 60$) เท่ากับร้อยละ 96.61 (95%CI: 87.12-99.14%) และร้อยละ 55.3 (95%CI: 39.90-68.26%) ที่ระยะเวลา 1 ปี และ 5 ปี ตามลำดับ อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาวิธี Non-IMRT + CCRT เท่ากับร้อยละ 98.31 (95%CI: 88.57-99.76%) และ ร้อยละ 65.32 (95%CI: 48.87-77.63%) ที่ระยะเวลา 1 ปี และ 5 ปีตามลำดับ

ส่วนผู้ป่วยที่ผู้ป่วยได้รับการรักษาวิธี IMRT + CCRT ($n = 43$) มีระยะเวลารอดโรคเท่ากับร้อยละ 87.95 (95%CI: 73.42-94.81%) และร้อยละ 43.14 (22.8-61.99) ที่ระยะเวลา 1 ปี และ 5 ปี ตามลำดับ อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาวิธี IMRT + CCRT เท่ากับร้อยละ 87.95 (95%CI: 73.42-94.81%)

และร้อยละ 72.49 (95%CI: 52.27-85.26%) ที่ระยะเวลา 1 ปี และ 5 ปี ตามลำดับ

เมื่อเปรียบเทียบระหว่างการรักษาด้วยวิธีฉายรังสีและให้ยาเคมีบำบัด (CCRT) ทั้ง 2 วิธีในผู้ป่วยมะเร็งหลังโพรงจมูกระยะ advanced stage พบว่า ระยะเวลารอดโรคของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาวิธี Non-IMRT + CCRT มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ กับการรักษาวิธี IMRT + CCRT ($p = 0.027$) ในขณะที่ อัตราการรอดชีวิต ของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาวิธี Non-IMRT + CCRT ไม่แตกต่างกับการรักษาวิธี IMRT + CCRT ($p = 0.861$) (Figure 2)

ผู้ป่วยมะเร็งหลังโพรงจมูกที่ได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีทั้ง 2 วิธี ได้แก่ Non-IMRT และ IMRT มีภาวะแทรกซ้อนเกิดขึ้น ได้แก่ mucositis จำนวน 105 ราย (ร้อยละ 95.45) xerostomia จำนวน 71 ราย (ร้อยละ 64.55) hearing loss จำนวน 21 ราย (ร้อยละ 19.09) และภาวะแทรกซ้อนอื่น จำนวน 5 ราย (ร้อยละ 4.55)

จากการศึกษาพบว่า ไม่มีผู้ป่วยมะเร็งหลังโพรงจมูก ได้รับการรักษาด้วยวิธีผ่าตัดเมื่อได้รับการวินิจฉัยครั้งแรก แต่มีผู้ป่วยมะเร็งหลังโพรงจมูก จำนวน 8 ราย ตรวจพบการกลับเป็นซ้ำที่บริเวณต่อมน้ำเหลืองที่คอภายหลังได้รับการรักษาครบ ทั้งวิธี radiation therapy และ concurrent chemoradiotherapy ได้รับการผ่าตัด neck dissection

วิจารณ์

ผู้ป่วยระยะ early stage มีอัตราการรอดชีวิตที่สูงกว่า ผู้ป่วยระยะ locally advanced stage อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เป็นผลมาจาก เซลล์มะเร็งชนิด nonkeratinizing undifferentiated (ประเภท 2b) และ nonkeratinizing differentiated (ประเภท 2a) ตอบสนองดีต่อการฉายรังสี เมื่อตรวจพบในระยะแรก สามารถให้การรักษาควบคุมโรคไม่ให้เกิดเป็นซ้ำที่เดิมหรือกระจายไปยังบริเวณอื่นได้ ในขณะเดียวกัน ระยะการรอดโรคในผู้ป่วยระยะ early stage มีระยะการรอดโรคที่ดีกว่า เมื่อเปรียบเทียบกับ ผู้ป่วยระยะ locally advanced stage อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สอดคล้องกับการศึกษาของ Tuan JK และคณะ¹⁶

จากการศึกษาของ Lee AW และคณะ¹⁷ พบว่า การฉายรังสีสามารถควบคุมโรคเฉพาะบริเวณต้นกำเนิด ได้ซึ่งการฉายรังสี IMRT มี disease-specific และ overall survival มากที่สุด เท่ากับ

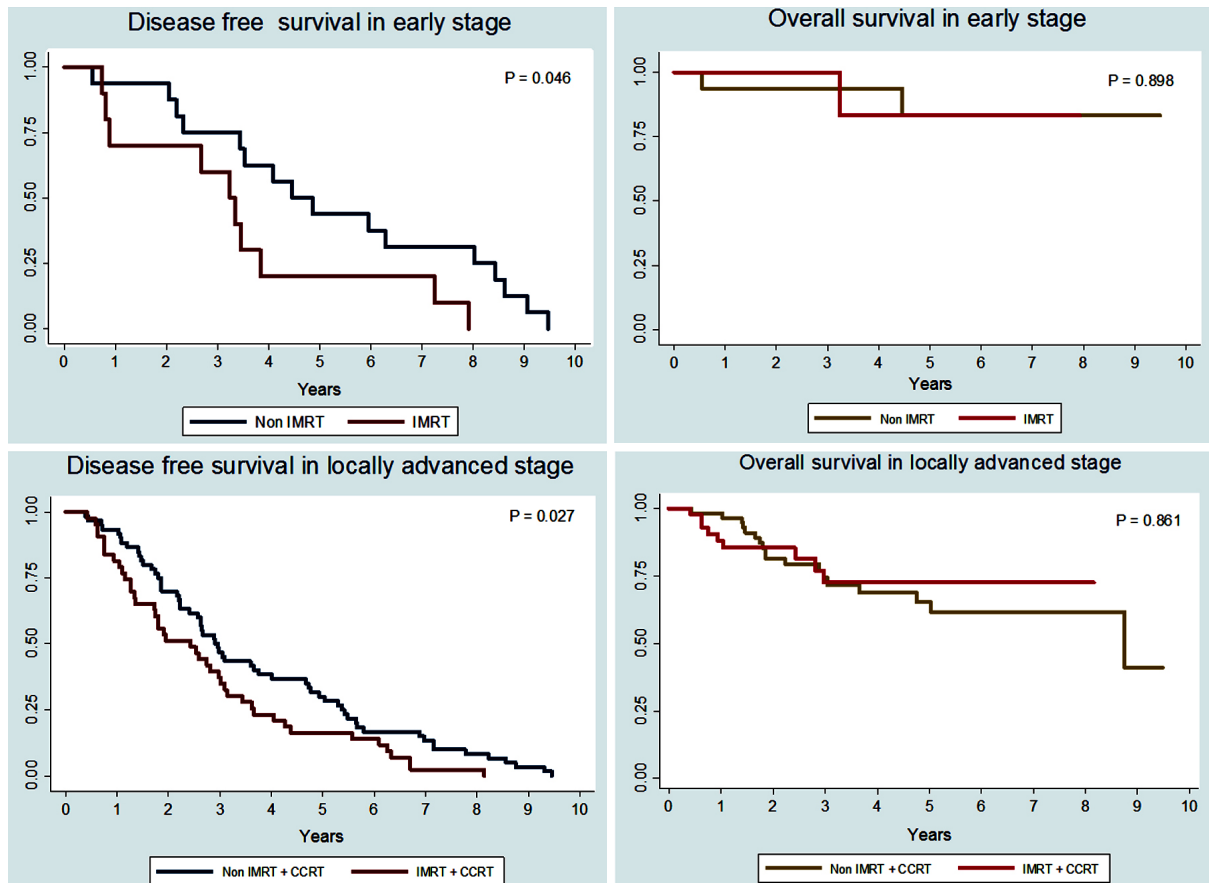


Figure 2 ระยะเวลาลอดโรค (disease free survival) และอัตราการรอดชีวิต (overall survival rate) ภายหลังได้รับการรักษา Non-IMRT + CCRT : concurrent chemoradiotherapy ใช้การฉายรังสีวิธี Non-IMRT, IMRT + CCRT : concurrent chemoradiotherapy ใช้การฉายรังสีวิธี IMRT)

ร้อยละ 85 ส่วน 3D radiotherapy หรือ 2D radiotherapy มี disease-specific และ overall survival ร้อยละ 81 และ ร้อยละ 78 ตามลำดับ ในส่วนข้อมูลเกี่ยวกับผลการฉายรังสีรักษาผู้ป่วยมะเร็งหลังโพรงจมูก ในประเทศไทยที่ด้วยวิธี IMRT ยังมีอยู่ไม่มาก ซึ่งการศึกษาของ Chitapanarux I และคณะ¹³ ได้แสดงให้เห็นว่าการรักษาผู้ป่วยมะเร็งหลังโพรงจมูกระยะ locally advanced stage โดยใช้วิธี IMRT + CCRT ให้ผลการรักษาที่ดี อัตราการรอดชีวิต ภายในระยะเวลา 2 ปี ร้อยละ 99 (95%CI: 93-100%) และเกิดภาวะแทรกซ้อนน้อยกว่าการฉายรังสีแบบวิธี Non-IMRT + CCRT การศึกษาของโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ให้ผลแตกต่างกับการศึกษาของ ทั้งต่างประเทศและภายในประเทศ โดยที่อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยภายในระยะเวลา 2 ปี เท่ากับ ร้อยละ 85.44 (95%CI: 70.4-93.19%) ทั้งนี้อาจเป็นผลจากระยะการดำเนินของโรค หรือผลจากการได้รับยาเคมีบำบัดขนาดต่างกัน ซึ่งควรจะมีการศึกษาเพิ่มเติม

ถึงแม้ว่าผู้ป่วยระยะ early stage ที่ได้รับการฉายรังสีรักษาวิธี Non-IMRT มีระยะเวลาลอดโรค และ อัตราการรอดชีวิต ที่ดีกว่าการฉายรังสีรักษาวิธี IMRT แต่ยังไม่สามารถสรุปได้ว่าการฉายรังสีรักษาวิธีใดจะให้การรักษาที่ดีกว่า อาจเกิดจากผู้ป่วยระยะ early stage จึงมีไม่มาก เมื่อเปรียบเทียบกับจำนวนผู้ป่วยระยะ locally advanced stage ส่งผลให้การเก็บรวบรวมและวิเคราะห์ข้อมูลทำได้ไม่สมบูรณ์ และจากฐานข้อมูลของโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าพบว่า ผู้ป่วยระยะ early stage ที่ฉายรังสีรักษาวิธี IMRT ปัจจุบันติดตามอัตราการรอดชีวิตย้อนหลังได้เพียง 4 ปีเท่านั้น

ผู้ป่วยระยะ locally advanced stage ที่ได้รับการรักษาวิธี Non-IMRT + CCRT มีระยะเวลาลอดโรคที่ 1 ปี และ 5 ปี สูงกว่าการรักษาวิธี IMRT + CCRT อาจเป็นผลจากระยะการดำเนินของโรค (staging) จำนวนผู้ป่วย 2 กลุ่มที่แตกต่างกัน หรือผลจาก

การได้รับยาเคมีบำบัดในขนาดต่างกัน ในขณะที่อัตราการรอดชีวิตที่ระยะเวลา 1 ปี และ 5 ของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาวิธี IMRT + CCRT มีแนวโน้มที่ดีกว่าการรักษาวิธี Non-IMRT + CCRT ผู้วิจัยมีความเห็นว่าควรมีการวิเคราะห์ห่าปัจจัยที่ส่งผลกระทบต่อ ระยะเวลาปลอดโรค และอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยทั้งระยะ early และ locally advanced stage และเนื่องจาก โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า เริ่มใช้ การฉายรังสีรักษาวิธี IMRT เมื่อ พ.ศ. 2554 ทำให้จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสีรักษาวิธี IMRT มีจำนวนน้อย ซึ่งผู้วิจัยจะติดตามผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีรักษาวิธี IMRT ต่อไปและจะทำการศึกษาเพิ่มเติมในประเด็นนี้

ผู้ป่วยมะเร็งหลังโพรงจมูกที่ได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสี ทั้ง 2 วิธี ได้แก่ Non-IMRT และ IMRT มีภาวะแทรกซ้อนเกิดขึ้น ได้แก่ เยื่อช่องปากอักเสบ (mucositis) เกิดขึ้นได้ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 2 เป็นต้นไป อาจหายเป็นปกติได้ เมื่อหยุดหรือสิ้นสุดการรักษา เมื่อผู้ป่วยมีภาวะ mucositis รุนแรง จะหยุดให้การรักษาชั่วคราวจนกว่าอาการจะดีขึ้น ภาวะน้ำลายแห้ง (xerostomia) เกิดขึ้นตั้งแต่สัปดาห์ที่ 2 เป็นต้นไป และจะคงอยู่เป็นเวลานาน ถึงแม้ว่าจะสิ้นสุดการรักษาแล้ว เกิดจากต่อมน้ำลายได้รับผลกระทบจากรังสี ทำให้สูญเสียความสามารถในการผลิตน้ำลาย ผิวหนังหลุดลอก (skin desquamation) เกิดตั้งแต่เริ่มฉายรังสีในสัปดาห์ที่ 1 เป็นต้นไป หาก skin desquamation รุนแรงจนเลือดออกมาก จะหยุดให้การรักษาชั่วคราวจนกว่าอาการจะดีขึ้น การได้ยินลดลง (hearing loss) เกิดได้จากหูชั้นนอกอักเสบ หูชั้นกลางอักเสบ หรือประสาทหูเสื่อมจากการฉายรังสี และภาวะแทรกซ้อนอื่น ได้แก่ เสียงแหบ ไทรอยด์ฮอร์โมนต่ำกว่าปกติ การมองเห็นแยลง เป็นต้น จากการศึกษาผู้ป่วยที่ฉายรังสีด้วยวิธี Non-IMRT และ IMRT ตรวจพบภาวะแทรกซ้อนไม่แตกต่างกัน

การศึกษานี้มีผู้ป่วย จำนวน 8 ราย ที่เกิดการกลับเป็นซ้ำ บริเวณต่อมน้ำเหลืองที่คอภายหลังได้รับการรักษา และไม่สามารถเลือกการรักษาด้วย วิธี IMRT + CCRT ได้ ผู้ป่วยจะได้รับการผ่าตัด neck dissection สอดคล้องกับการศึกษาของ Chan JY และคณะ¹⁸

ผู้วิจัยมีความเห็นเพิ่มเติมว่า ควรมีการศึกษาถึงปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการกลับเป็นซ้ำของผู้ป่วยมะเร็งหลังโพรงจมูกที่ได้รับการรักษาจนครบ เพื่อนำข้อมูลที่ได้ไปใช้ประโยชน์ในการคำนวณขนาดปริมาณรังสี และการให้ยาเคมีบำบัด และการป้องกันผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นจากการรักษา รวมทั้งการศึกษาความสัมพันธ์ของการติดเชื้อไวรัส EBV ต่อการพยากรณ์โรคในอนาคต

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ น.ส.ภาวิณี สายบุ่งคล้า นักสถิติ สำนักงานพัฒนางานวิจัยโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า และวิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า ที่ให้ความช่วยเหลือด้านสถิติและการวิเคราะห์ข้อมูล

เอกสารอ้างอิง

- Melvin LK Chua, Joseph TS Wee, Edwin P Hui, Anthony TC Chan. Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet* 2016;387:1012-24.
- Lee AW, Foo W, Mang O, Sze WM, Chappell R, Lau WH, et al. Changing epidemiology of nasopharyngeal carcinoma in Hong Kong over a 20-year period (1980-1999): an encouraging reduction in both incidence and mortality. *Int J Cancer*. 2003;103:680-5.
- Hildesheim A, Apple RJ, Chen CJ, Wang SS, Chen CJ, Klitz W, et al. Association of HLA class I and II alleles and extended haplotypes with nasopharyngeal carcinoma in Taiwan. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94:1780-9.
- Yu MC, Huang TB, Henderson BE. Diet and nasopharyngeal carcinoma: a case-control study in Guangzhou, China. *Int J Cancer*. 1989;43:1077-82.
- Zheng YM, Tuppitt P, Hubert A, Jeannel D, Pan YJ, Zeng Y, et al. Environmental and dietary risk factors for nasopharyngeal carcinoma: a case-control study in Zangwu County, Guangxi, China. *Br J Cancer*. 1994;69:508-14.
- Miller WE, Earp HS, Raab-Traub N. The Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 induces expression of the epidermal growth factor receptor. *J Virol*. 1995;69:4390-8.
- Paine E, Scheinman RI, Baldwin AS, Jr. Expression of LMP1 in epithelial cells leads to the activation of a select subset of NF-kappa B/Rel family proteins. *J Virol*. 1995;69:4572-6.
- Tangjaturonrasme N, Vatanasapt P, Bychkov A. Epidemiology of head and neck cancer in Thailand. *Asia-Pac J Clin Oncol*. 2018;14:16-22.
- Chan JKC, Bray F, McCarron P, et al. Nasopharyngeal carcinoma. In: Barnes L, Eveson JW, Reichart P, et al, eds. *WHO classification of tumours. Pathology and genetics of head and neck tumours*. Lyon: IARC Press, 2005:85-97.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Head and Neck Cancers Version 1.2018 - February 15, 2018, Available from https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site
- 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 study 0099. *J Clin Oncol*. 1998;16:1310-7.

12. Lee NY, Zhang Q, Pfister DG, 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.
13. Chitapanarux I, Nobnop W, Sripan P, Chumachote A, Tharavichitkul E, Chakrabandhu S, et al. The outcome of the first 100 nasopharyngeal cancer patients in Thailand treated by helical tomotherapy. *Radiol Oncol.* 2017;51:351-6.
14. AJCC cancer staging manual. 7th edition. Philadelphia: Lippincott-Raven; 2009.
15. Loh KS, Petersson F. Non-exophytic nasopharyngeal carcinoma: high frequency of advanced lymph node and distant metastasis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011;145:594-8.
16. Tuan JK, Ha TC, Ong WS, Siow TR, Tham IW, Yap SP, et al. Late toxicities after conventional radiation therapy alone for nasopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol.* 2012;104:305-11.
17. Lee AW, Ng WT, Chan LL, Hung WM, Chan CC, Sze HC, et al. Evolution of treatment for nasopharyngeal cancer-success and setback in the intensitymodulated radiotherapy era. *Radiother Oncol.* 2014;110:377-84.
18. Chan JY, Chow VL, Wong ST, Wei WI. Surgical salvage for recurrent retropharyngeal lymph node metastasis in nasopharyngeal carcinoma. *Head Neck.* 2013;35:1726-31.

