

# ผลการรักษาด้วยการผ่าตัดกล่องเสียงออกทั้งหมดในผู้ป่วยมะเร็งกล่องเสียงและมะเร็งช่องคอส่วนล่าง

เอกภพ แสงอริยานิช

กลุ่มงานโสต ศอ นาสิก สถาบันมะเร็งแห่งชาติ

## Clinical Outcome After Total Laryngectomy in Laryngeal and Hypopharyngeal Carcinoma

Ekapob Sangariyanich

Ear nose throat department, National Cancer Institute, Thailand.

Received: 30 March 2020

Accepted: 25 June 2020

**หลักการและวัตถุประสงค์:** การผ่าตัดกล่องเสียงออกทั้งหมดมีบทบาทสำคัญในการรักษาโรคมะเร็งกล่องเสียงและมะเร็งช่องคอส่วนล่าง ซึ่งมีภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อยคือการเกิดรูรั่วที่คอหอยหลังผ่าตัด โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วยที่เคยได้รับรังสีรักษามาก่อน การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาอัตราการเกิดภาวะรูรั่วที่คอหอย หลังผ่าตัดกล่องเสียงออกทั้งหมดรวมถึงอัตราการอยู่รอดชีวิตของผู้ป่วยหลังการผ่าตัด

**วิธีการศึกษา:** เป็นการศึกษาย้อนหลังซึ่งรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยโรคมะเร็งกล่องเสียงและมะเร็งช่องคอส่วนล่างที่ได้รับการผ่าตัด total laryngectomy และ total laryngopharyngectomy ที่สถาบันมะเร็งแห่งชาติ ในระหว่างปี พ.ศ.2557 ถึง 2561

**ผลการศึกษา:** มีผู้ป่วยในการศึกษานี้จำนวน 42 ราย เป็นเพศชายทั้งหมด ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัด total laryngectomy ร้อยละ 66.7 เป็นการผ่าตัดแบบ primary surgery หลังการผ่าตัดไม่มีผู้ป่วยที่เกิดภาวะรูรั่วที่คอหอยหลังผ่าตัด ในการติดตามผู้ป่วยพบว่า มีผู้ป่วย 11 ราย (ร้อยละ 26.2) มีการกลับเป็นซ้ำของโรคซึ่งส่วนใหญ่เป็นแบบ lung metastasis ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดแบบ primary surgery มี 3-year DFS , 5-year DFS , 3-year OS และ 5-year OS เท่ากับ ร้อยละ 79.4 , 79.4 , 77.3 และ 65.6 ตามลำดับ ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดแบบ salvage surgery มี survival ที่น้อยกว่าคือ 3-year DFS , 5-year DFS , 3-year OS และ 5-year OS เท่ากับร้อยละ 46.5 , 42.3 , 62.6 และ 59.7 ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบการผ่าตัดทั้ง 2 แบบ ไม่พบว่ามีผลแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( log rank test, p=0.66) ในด้าน OS แต่พบว่ามีความแตกต่างทางนัยสำคัญทางสถิติ ( log rank test, p< 0.05) ในด้าน DFS ของการผ่าตัดทั้งสองแบบ และในการวิเคราะห์หาปัจจัยที่มีผลต่อ survival แบบ multivariate analysis พบว่า ปัจจัยที่มีผลต่อ DFS อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ Perineural invasion และ extranodal extension

**Background and objective:** Total laryngectomy has the major role in laryngeal and hypopharyngeal cancer treatment. The most common post-operative complication was pharyngocutaneous fistula particularly the patients who undergoing total laryngectomy after previous radiotherapy. This study aimed to evaluate the incidence of pharyngocutaneous fistula and also the overall survival after surgery.

**Method:** This is the retrospective study of patients who underwent total laryngectomy or total laryngopharyngectomy between 2014 and 2018 at National Cancer Institute, Thailand.

**Results:** Forty-two male patients were included in the study. The primary total laryngectomy accounted for 66.7% of the laryngectomy procedures. Moreover, there was no patient experienced post-operative pharyngocutaneous fistula. In the follow-up period, there were 11 patients (26.2%) had recurrent disease. The most common pattern of recurrent was lung metastasis. The patients who underwent primary surgery had 3-year DFS, 5-year DFS, 3-year OS and 5-year OS as 79.4%, 79.4%, 77.3% and 65.6%, respectively. While the salvage surgery group had lesser survival outcome. This group had 3-year DFS , 5-year DFS , 3-year OS and 5-year OS about 46.5% , 42.3% , 62.6% and 59.7% , respectively. Nonetheless, there was statistically significant in DFS ( log rank test, p< 0.05) between both groups but not in OS ( log rank test, p=0.66). Perineural invasion and extranodal extension were the significant negative impact factor in DFS.

แต่ไม่พบปัจจัยที่มีผลต่อ OS อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

**สรุป:** การเลือกผู้ป่วยเข้ารับการผ่าตัดกล่องเสียงที่เหมาะสมร่วมกับ การเย็บซ่อมคอดหอยด้วยการเย็บแบบ zipper หรือซ่อมแซมด้วย PMM flap ทำให้การศึกษานี้ไม่พบภาวะรูรั่วที่คอดหอยหลังผ่าตัด นอกจากนี้ การให้ post-operative radiotherapy หรือ post-operative chemoradiation หลังการผ่าตัด ตามความเสี่ยงของผู้ป่วยทำให้ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดแบบ primary surgery มี OS และ DFS อยู่ในระดับที่ดี

**คำสำคัญ:** การผ่าตัดกล่องเสียงออกทั้งหมด; มะเร็งกล่องเสียง; มะเร็งช่องคอส่วนล่าง; ภาวะรูรั่วที่คอดหอยหลังผ่าตัด

**Conclusion:** Selecting the patients for appropriate surgical candidates together with repairing the neopharynx with zipper technique or PMM flap resulted no pharyngocutaneous fistula incidence in this study. Moreover, the post-operative radiotherapy or post-operative chemoradiation after surgery encouraged the survival outcome in primary surgery group in this study.

**Keywords:** Total laryngectomy; Laryngeal cancer; Hypopharyngeal cancer; Pharyngocutaneous fistula

ศรีนครินทร์เวชสาร 2563; 35(5): 568-575. • Srinagarind Med J 2020; 35(5): 568-575.

## บทนำ

มะเร็งกล่องเสียง (laryngeal cancer) และมะเร็งช่องคอส่วนล่าง (hypopharyngeal cancer) เป็นมะเร็ง ศีรษะและลำคอที่สำคัญในประเทศไทย จากข้อมูลทะเบียนมะเร็งระดับประเทศ ปี พ.ศ.2556-2558 มีผู้ป่วย มะเร็งทั้งสองชนิดรวมกัน ในอัตรา 3.8 คนต่อปีต่อแสนประชากร<sup>1</sup> การผ่าตัดกล่องเสียงออกทั้งหมด ( Total laryngectomy หรือ Total laryngopharyngectomy ) มีบทบาทสำคัญในการรักษาผู้ป่วย T3-T4 laryngeal cancer, hypopharyngeal cancer, ในผู้ป่วยที่มี มะเร็งเหลืออยู่หลังได้รับรังสีรักษา (Residual tumor) และในผู้ป่วยที่กลับมาเป็นซ้ำ ( Recurrent disease)<sup>2</sup> อย่างไรก็ตาม การผ่าตัดกล่องเสียงออกทั้งหมดอาจเกิดภาวะแทรกซ้อนได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วยที่เคยได้รับรังสีรักษามาก่อนแล้ว ภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญ คือ การเกิดรูรั่วที่คอดหอยหลังผ่าตัด ( pharyngocutaneous fistula) จากการศึกษาในต่างประเทศ พบอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนนี้หลังผ่าตัดในผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับรังสีรักษามาก่อน (Primary total laryngectomy, PTL) และผู้ป่วยที่เคยได้รับรังสีรักษามาก่อน (Salvage total laryngectomy, STL) ประมาณร้อยละ 11-24 และร้อยละ 22-34 ตามลำดับ<sup>3-5</sup> ภาวะแทรกซ้อนนี้ยังทำให้ผู้ป่วยต้องนอนโรงพยาบาลนานขึ้น และในบางรายอาจทำให้ได้รับ post-operative radiation ถ้าช้ากว่าแผนที่ตั้งไว้ ซึ่งอาจมีผลต่อประสิทธิผลของการรักษาโรคมะเร็งเช่น อัตราการรอดชีพ (survival rate) ลดลง

การศึกษานี้จึงเป็นการศึกษาข้อมูลผลการผ่าตัด Total laryngectomy และ Total laryngopharyngectomy ภาวะแทรกซ้อนการผ่าตัด รวมถึงอัตราการอยู่รอดโดยปลอดโรคมะเร็ง ( Disease free survival, DFS) และอัตราการอยู่รอดของผู้ป่วยหลังผ่าตัด (Overall survival, OS) ที่มารักษาในสถาบันมะเร็งแห่งชาติในช่วงปี พ.ศ.2557 ถึง 2561

## วิธีการศึกษา

เป็นการศึกษาย้อนหลังซึ่งรวบรวมผู้ป่วย laryngeal cancer และ hypopharyngeal cancer ที่ได้รับการผ่าตัด total laryngectomy และ total laryngopharyngectomy ในระหว่างปี พ.ศ.2557 ถึง 2561 ผู้ป่วยทั้งหมดในการศึกษา

ได้รับการผ่าตัดที่สถาบันมะเร็งแห่งชาติโดยศ.ศอ นาสึกแพทย์ 4 ราย ซึ่งในช่วงการผ่าตัดหลังการตัดกล่องเสียงแล้ว primary tumor จะได้รับการตรวจชิ้นเนื้อแบบ frozen section เพื่อประเมิน surgical margin ในการเย็บซ่อมช่องคอส่วนล่าง จะเย็บ 2 ชั้นทุกราย โดยในชั้นแรกเกือบทั้งหมด ของผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัด total laryngectomy ได้รับการเย็บซ่อมช่องคอส่วนล่างด้วยการเย็บแบบ continuous modified connell stitch (Zipper) แต่มีบางรายที่ได้รับการ primary closure ด้วย staple สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการซ่อมแซมช่องคอส่วนล่างด้วย pectoralis major myocutaneous flap (PMM) การเย็บ skin paddle ของ flap เข้ากับ pharynx mucosa ใช้การเย็บแบบ vertical mattress suture และในการเย็บชั้นที่สอง จะเย็บเสริมช่องคอส่วนล่างโดยการเย็บ suprahyoid muscle เข้ากับ inferior constrictor muscle หลังผ่าตัดผู้ป่วย primary total laryngectomy ได้รับการงดน้ำและอาหารทางปาก 7 วัน ในขณะที่ผู้ป่วย salvage total laryngectomy จะงดน้ำและอาหารทางปาก 14 วัน

หลังการผ่าตัด primary total laryngectomy ผู้ป่วยจะได้รับ post-operative concurrent chemoradiation หรือ post-operative radiation ขึ้นกับอายุ สภาพร่างกายของผู้ป่วยและผลการตรวจพยาธิวิทยาหลังผ่าตัด และในกรณีผู้ป่วยหลังผ่าตัด salvage total laryngectomy จะได้รับการตรวจติดตามยกเว้นกรณีผลพยาธิวิทยาที่ไม่ free surgical margin ผู้ป่วยจะได้รับพิจารณาให้รังสีรักษาหรือเคมีบำบัดต่อ ในการตรวจติดตามผู้ป่วยจะตรวจติดตามทุก 3 เดือนใน 2 ปีแรก ทุก 6 เดือนจนครบ 5 ปีและตรวจหา distant metastasis อย่างน้อยปีละหนึ่งครั้ง

ข้อมูลที่เก็บการศึกษาเก็บรวบรวมได้แก่ ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย, ตำแหน่งที่เป็นมะเร็งและระยะของโรคมะเร็ง, ข้อมูลการผ่าตัด, ภาวะแทรกซ้อนหลังผ่าตัด, ระยะเวลาอนโรพยาบาล, ผลการตรวจทางพยาธิวิทยา, การรักษาเพิ่มเติมหลังการผ่าตัด, การกลับมาเป็นซ้ำของโรคและการเสียชีวิตของผู้ป่วย ทั้งนี้การดำเนินการวิจัยและการเก็บข้อมูลทั้งหมดได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมของสถาบันมะเร็งแห่งชาติแล้ว

ระยะของโรคมะเร็ง อ้างอิงตาม AJCC staging 7<sup>th</sup> edition (2009) Disease free survival คำนวณจากวันที่ผู้

ป่วยผ่าตัด total laryngectomy จนถึงวันที่ตรวจพบว่ามี recurrent หรือวันที่เสียชีวิต และ overall survival คำนวนจากวันที่ผู้ป่วยผ่าตัด total laryngectomy จนถึงวันที่เสียชีวิต การวิเคราะห์ข้อมูลใช้สถิติเชิงพรรณนา ได้แก่ ค่าเฉลี่ย ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน และ การวิเคราะห์ข้อมูลที่ใช้สถิติเชิงอนุมาน กำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่  $p < 0.05$  การคำนวณ overall survival และ disease free survival ใช้วิธี Kaplan-Meier analysis การคำนวณ prognostic variable ของ survival แบบ univariate analysis และ multivariate analysis ใช้วิธี cox regression model โดยการเลือกตัวแปรมาวิเคราะห์แบบ multivariate analysis เลือกจากตัวแปรในการคำนวณ univariate analysis ที่มี  $p$  value  $< 0.05$  และการวิเคราะห์ทางสถิติทั้งหมดใช้โปรแกรม SPSS version 23

### ผลการศึกษา

มีผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดในช่วงเวลาที่ศึกษา จำนวน 42 ราย และผู้ป่วยทั้งหมดถูกนำข้อมูลเข้ามาทำการศึกษา โดยพบว่า ผู้ป่วยมีอายุเฉลี่ย  $60.17 \pm 9.48$  ปี เป็นเพศชายทั้งหมด โรคประจำตัวของผู้ป่วยที่พบมากที่สุดคือ โรคความดันโลหิตสูง ผู้ป่วยมีค่าเฉลี่ยของ hemoglobin และ albumin ก่อนผ่าตัดเท่ากับ  $12.8 \pm 2.09$  mg/dL และ  $4.17 \pm 0.47$  mg/dL ตามลำดับ ตำแหน่งของมะเร็งที่พบส่วนใหญ่คือ glottic (ร้อยละ 78.6) รองลงมาคือ hypopharynx (ร้อยละ 16.7) ผลพยาธิวิทยาส่วนมากเป็น moderately differentiated squamous cell carcinoma (ร้อยละ 50) รองลงมาคือ well differentiated squamous cell carcinoma (ร้อยละ 42.9)

ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดร้อยละ 66.7 เป็นการผ่าตัดแบบ primary surgery และในการเย็บปิด pharynx ผู้ป่วยจำนวน 35 ราย ได้รับการเย็บปิดแบบ primary closure (33 คนเย็บแบบ Zipper และ 2 รายโดยใช้ staples) และผู้ป่วยจำนวน 7 ราย ได้รับการซ่อมแซมด้วย pectoralis major myocutaneous flap ผู้ป่วยเคยได้รับการเจาะคอก่อนผ่าตัดกล่องเสียงจำนวนร้อยละ 64.3 โดยมีระยะเวลาเจาะคอถึงผ่าตัดกล่องเสียงเฉลี่ยที่  $13.6 \pm 17.5$  อาทิตย์ ผู้ป่วยนอนโรงพยาบาลเฉลี่ยประมาณ  $15 \pm 2.5$  วัน โดยหลังการผ่าตัดไม่มีผู้ป่วยที่มีภาวะ pharyngocutaneous fistula ( ตารางที่ 1)

จากผลการตรวจพยาธิวิทยาจากชิ้นเนื้อผ่าตัด พบว่า ผู้ป่วยร้อยละ 45 มีการลุกลามของมะเร็งไปยัง thyroid cartilage แต่พบการลุกลามของมะเร็งไปยัง thyroid gland เพียง 1 ราย (ร้อยละ 2.4) ผู้ป่วยร้อยละ 64 ได้รับการผ่าตัด free surgical margin โดยมีเพียง 3 ราย (ร้อยละ 7) เท่านั้นที่ผลเป็น positive margin ( ตารางที่ 2)

หลังผ่าตัด ผู้ป่วยกลุ่ม primary surgery ร้อยละ 57.1 ได้รับ post-operative CCRT ร้อยละ 28.6 ได้รับ post-operative RT และผู้ป่วยร้อยละ 14.3 ปฏิเสธการรักษาต่อสำหรับผู้ป่วยกลุ่ม salvage surgery ร้อยละ 92.8 ได้รับการตรวจติดตามหลังผ่าตัด มีเพียง 1 รายที่ได้รับ Post-operative RT เพิ่ม เนื่องจากผลพยาธิวิทยา not free surgical margin

ตารางที่ 1 แสดงลักษณะโรคมะเร็งกล่องเสียงและการรักษาของประชากรในการศึกษาทั้งหมด 42 ราย

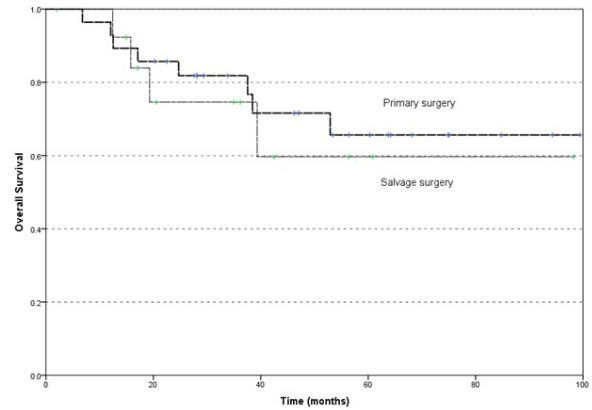
ค่าตัวแปร	จำนวน (ร้อยละ)
<b>T stage</b>	
T1	5 (11.9)
T2	2 (4.8)
T3	13 (31.0)
T4	22 (52.4)
<b>N stage</b>	
N0	22 (52.4)
N1	6 (14.3)
N2	13 (31.0)
N3	1 (2.4)
<b>Previous Treatment</b>	
No history of previous radiation	28 (66.7)
Previous definitive radiation	7 (16.7)
Previous chemoradiation	7 (16.7)
<b>Indication for surgery</b>	
Primary surgery	28 (66.7)
Salvage surgery	
Recurrent tumor	10 (23.8)
Residual tumor	4 (9.5)
<b>Type of laryngectomy , Operative time (min) : Mean <math>\pm</math> SD</b>	
Total laryngectomy	31 (73.8) , 273.61 $\pm$ 87.35
Total Laryngopharyngectomy without reconstruction	4 (9.5) , 336.25 $\pm$ 95.69
Total Laryngopharyngectomy with PMM flap reconstruction	7 (16.7) , 387.71 $\pm$ 52.81
<b>Type of neck dissection</b>	
Unilateral selective neck dissection ( II – IV )	13 (31.0)
Bilateral selective neck dissection ( II – IV )	3 (7.1)
Unilateral modified radical neck dissection	10 (23.8)
No neck dissection	16 (38.1)

ในการกลับมาเป็นซ้ำของโรค พบว่า ผู้ป่วย 11 ราย ( ร้อยละ 26.2) มี recurrent เป็น โดยพบ lung metastasis จำนวน 5 ราย local recurrent และ neck recurrent แบบละ 1 ราย ผู้ป่วยทั้งหมดได้รับการติดตามเฉลี่ย เท่ากับ  $73.3 \pm 6.2$  เดือน ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดแบบ primary surgery มี 3-year OS และ 5-year OS เท่ากับร้อยละ 77.3 และร้อยละ 65.6 ตามลำดับ ซึ่งสูงกว่าผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดแบบ salvage surgery ซึ่งมี 3-year OS และ 5-year OS เท่ากับร้อยละ 62.6 และร้อยละ 59.7 ตามลำดับ (รูปที่ 1) แต่อย่างไรก็ตามไม่พบว่ามี ความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( log rank test,  $p=0.66$ ) สำหรับการวิเคราะห์ DFS พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดแบบ primary surgery มี 3-year DFS และ 5-year DFS เท่ากับร้อยละ 79.4 และร้อยละ 79.4 ตามลำดับ และผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดแบบ salvage surgery มี 3-year DFS และ 5-year DFS เท่ากับร้อยละ 46.5 และร้อยละ 42.3 ตามลำดับ (รูปที่ 2) ซึ่งทั้งสองกลุ่มมี DFS แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( log rank test,  $p < 0.05$ )

ในการวิเคราะห์หาปัจจัยที่มีผลต่อ survival แบบ univariate analysis พบว่า ปัจจัยที่มีผลต่อ Disease free survival อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ Perineural invasion และ extranodal extension ในขณะที่พบว่าปัจจัยที่มีผลต่อ

ตารางที่ 2 แสดงผลทางพยาธิวิทยาจากการผ่าตัด

ค่าตัวแปร	จำนวน (ร้อยละ)
<b>Perineural invasion</b>	
Positive	4 (9.5 )
Negative	38( 90.5)
<b>Lymphovascular invasion</b>	
Positive	8 (19.0 )
Negative	34 (81.0)
<b>Surgical margin</b>	
Free	27 (64.3 )
Close ( 0-5 mm)	12 (28.6 )
Positive	3 (7.1 )
<b>Thyroid gland involvement</b>	
Yes	1 (2.4 )
No	41 (97.6 )
<b>Extranodal extension</b>	
Yes	6 (14.3 )
No	36 (85.7 )
<b>Thyroid cartilage involvement</b>	
Yes	19 (45.2 )
No	23 (54.8)



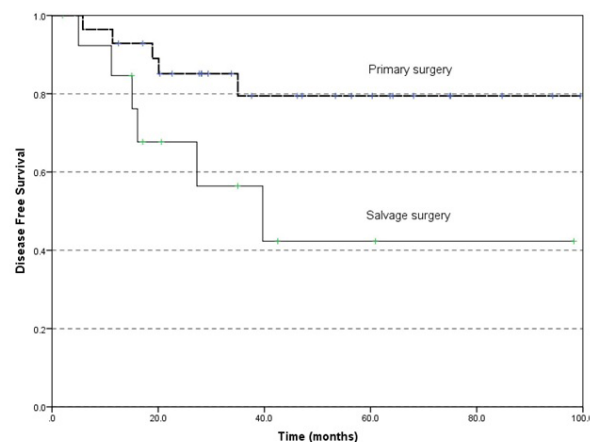
รูปที่ 1 Overall survival ของผู้ป่วยทั้งหมดในการศึกษา โดยเปรียบเทียบ overall survival ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ผ่าตัดแบบ primary surgery กับผู้ป่วยที่ผ่าตัดแบบ salvage surgery

Overall survival อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ pathology แบบ moderately และ poorly differentiated squamous cell carcinoma , Neck lymph node positive และ extranodal extension (ตารางที่ 3)

และในการวิเคราะห์หาปัจจัยที่มีผลต่อ survival แบบ multivariate analysis พบว่า ปัจจัยที่มีผลต่อ Disease free survival อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ Perineural invasion และ extranodal extension แต่ไม่พบปัจจัยที่มีผลต่อ Overall survival อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 4)

### วิจารณ์

ปัจจุบันแม้ว่า การพัฒนาทางเทคโนโลยีทางการแพทย์จะก้าวหน้าไปมาก เช่น การใช้หุ่นยนต์ช่วยผ่าตัด , เครื่องฉายรังสีที่ทันสมัย ทำให้แนวโน้มการรักษาโรคมะเร็งกล่องเสียง และ มะเร็งช่องคอส่วนล่างเป็นแบบการไม่ตัดกล่องเสียง( laryngeal preservation) ซึ่งส่วนใหญ่ก็คือ concurrent chemoradiation2 อย่างไรก็ตาม การผ่าตัด total laryngectomy และ laryngopharyngectomy ยังคงมีบทบาทสำคัญในการรักษาโรคมะเร็งกล่องเสียงและมะเร็งช่องคอส่วนล่าง ซึ่งการศึกษา



รูปที่ 2 Disease free survival ของผู้ป่วยทั้งหมดในการศึกษา โดยเปรียบเทียบ disease free survival ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ผ่าตัดแบบ primary surgery กับผู้ป่วยที่ผ่าตัดแบบ salvage surgery

ตารางที่ 3 แสดงผลการวิเคราะห์แบบ Univariate ในปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับ disease free survival และ overall survival

ปัจจัย	DFS		OS	
	HR (95%CI)	P-value	HR (95%CI)	P-value
Age (year)	0.97 (0.91-1.03)	0.27	0.99 (0.93-1.06)	0.79
Tumor location: larynx / hypopharynx	0.44 (0.11-1.65)	0.22	0.47 (0.13-1.73)	0.25
Pathology: MD,PD SCC / WD SCC	2.64 (0.69-10.01)	0.16	5.05 (1.10-23.15)	0.04*
T stage : T4 / T1-T3	0.63 (0.19-2.06)	0.44	0.91 (0.29-2.81)	0.86
N stage : N+ / N0	3.64 (0.96-13.77)	0.06	3.95 (1.07-14.59)	0.04*
Previous tracheostomy: Yes / No	0.61 (0.19-2.00)	0.41	0.70 (0.22-2.23)	0.55
Perineural invasion: Yes / No	4.62 (1.21-17.61)	0.03*	2.00 (0.44-9.19)	0.37
Lymphovascular invasion : Yes / No	0.87 (0.19-4.05)	0.86	0.92 (0.20-4.22)	0.92
Extranodal extension : Yes / No	5.13 (1.42-18.48)	0.01*	7.57 (2.27-25.22)	0.001*
Margin : Positive / free , close	0.83 (0.11-6.53)	0.86	0.92 (0.12-7.20)	0.94
Thyroid cartilage invasion : Yes / No	0.68 (0.20-2.32)	0.53	1.33 (0.43-4.13)	0.63
Thyroid gland invasion : Yes / No	4.94 (0.61-40.25)	0.14	5.00 (0.61-40.70)	0.13

DFS : Disease free survival , OS:Overall survival , HR:Hazard ratio , CI:Confidence interval

ตารางที่ 4 แสดงผลการวิเคราะห์แบบ Multivariate ในปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับ disease free survival และ overall survival

ปัจจัย	DFS		OS	
	HR (95%CI)	P-value	HR (95%CI)	P-value
Pathology: MD,PD SCC / WD SCC	NA	NA	3.88 (0.80-18.69)	0.09
N stage : N+ / N0	NA	NA	2.44 (0.54-10.97)	0.24
Extranodal extension : Yes / No	6.42 (1.68-24.55)	0.01*	3.33 (0.83-13.41)	0.09
Perineural invasion: Yes / No	6.10 (1.49-24.92)	0.01*	NA	NA

DFS : Disease free survival , OS:Overall survival , HR:Hazard ratio, CI:Confidence interval, NA:Not applicable

ที่ผ่านมาหลายการศึกษา<sup>6-9</sup> พบว่า กลุ่มผู้ป่วย T4 ที่ได้รับการผ่าตัด total laryngectomy มี overall survival ที่เหนือกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ concurrent chemoradiation อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในขณะที่กลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ใช่ T4 การผ่าตัดได้ survival benefit ใกล้เคียงกับ concurrent chemoradiation ทั้งนี้ทางสมาคมโรคมะเร็งของสหรัฐอเมริกาได้ทำแนวทางรักษา มะเร็งกล่องเสียง โดยแนะนำให้ทำผ่าตัด total laryngectomy ในผู้ป่วยที่มี extensive T3 , T4 และผู้ป่วยที่เสียการทำงานของกล่องเสียงอยู่แล้วก่อนการผ่าตัด<sup>7</sup> ซึ่งตรงกับการศึกษานี้โดยผู้ป่วยกลุ่ม primary total laryngectomy เป็น T3 หรือ T4 ทั้งหมด โดยประมาณร้อยละ 70 เป็น T4

การผ่าตัด total laryngectomy และ laryngopharyngectomy มีภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญ คือ pharyngocutaneous fistula (PCF) อย่างไรก็ตาม จากการศึกษา<sup>11</sup> ไม่มีผู้ป่วยเกิดภาวะ PCF หลังผ่าตัด

ในการศึกษาของ Liang และคณะ<sup>10</sup> พบภาวะ PCF ร้อยละ 7.4 – 58 โดยมีปัจจัยสำคัญที่ในการเกิด PCF คือ T3+T4 stage, previous radiation, pre-op low hemoglobin ( Hb <12.5mg/dL) และ positive margin ทั้งนี้การศึกษาของ

Dedivitis และคณะ<sup>11</sup> พบปัจจัยสำคัญในการเกิด PCF แบบเดียวกัน และในการศึกษาผู้ป่วยที่ผ่าตัดแบบ salvage total laryngectomy ของ Hasan และคณะ<sup>12</sup> พบว่า มีภาวะ PCF ร้อยละ 28.9 ซึ่งการที่ผู้ป่วยที่ได้รับรังสีรักษามาก่อนผ่าตัด มีอัตราการเกิด PCF สูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับรังสีรักษา เกิดจากรังสีรักษาทำให้เนื้อเยื่อ hypoxia และ hypovascularity ซึ่งมีผลต่อ wound healing ของ neopharynx สาเหตุที่ไม่พบ PCF ในการศึกษา<sup>11</sup> อาจเกิดจากผู้ป่วยในการศึกษามีค่าเฉลี่ยของ hemoglobin และ albumin ในเลือดก่อนการผ่าตัดเท่ากับ  $12.8 \pm 2.09$  mg/dL และ  $4.17 \pm 0.47$  mg/dL ตามลำดับซึ่งอยู่ในเกณฑ์ปกติ นอกจากนี้การเย็บซ่อม neopharynx ก็เป็นปัจจัยสำคัญอีกข้อหนึ่งเช่นกัน ซึ่งในการศึกษานี้ การเย็บ pharynx เป็นการเย็บแบบ modified continuous Connell suture (Zipper) ซึ่งการศึกษาของ Haksever และคณะ<sup>13</sup> พบภาวะ PCF เพียง 1 ราย จากผู้ป่วยที่ได้รับการเย็บซ่อม pharynx แบบ zipper จำนวน 31 ราย การเย็บแบบ zipper มีข้อดี คือ mucosa จะ inversion เข้าด้านใน lumen ทำให้เกิด water-tight closure และ stitch ที่เย็บจะรบกวน blood supply ของ mucosa บริเวณขอบแผลน้อย ทำให้แผลของ

neopharynx หายได้ดี อย่างไรก็ตามยังไม่มีรายงานถึงการศึกษาระยะเปรียบเทียบการเกิดภาวะ PCF ของวิธีเย็บ Neopharynx ในแบบต่างๆ และในการป้องกันภาวะ PCF ในผู้ป่วยที่ผ่าตัด salvage total laryngectomy จึงมีการนำ vascularized flap มาใช้เย็บซ่อม neopharynx ซึ่ง flap ที่นิยมใช้มากที่สุด คือ Pectoralis major myocutaneous flap (PMM) โดยในการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า การใช้ PMM flap มาใช้ในการผ่าตัด salvage total laryngectomy สามารถลดอัตราการเกิด PCF ได้ร้อยละ 22 ได้เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (95%CI=0.14-0.29, p<0.001) อย่างไรก็ตาม การป้องกัน PCF โดยใช้ flap ดังกล่าว ยังไม่ได้มีการใช้เป็นแบบ routine ในโรงพยาบาลส่วนใหญ่เช่นเดียวกับในการศึกษานี้ เนื่องจาก การใช้ PMM flap โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มี subcutaneous fat หนาอาจทำให้ผู้ป่วยกลืนลำบาก และเย็บปิด skin flap ได้ยาก<sup>14</sup>

ในการศึกษานี้ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัด total laryngectomy ซึ่งมีทั้ง T3 และ T4 มีผลการรักษา 5-year overall survival ในกลุ่มที่ผ่าตัดแบบ primary laryngectomy ที่ร้อยละ 72.9 และ 63.5 ตามลำดับ ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาของ Roux และคณะ<sup>15</sup> ที่ได้ผลการผ่าตัด primary total laryngectomy ในผู้ป่วย T4 ที่มี 5-year OS ที่ร้อยละ 56 และการศึกษาของ Patel และคณะ<sup>9</sup> ที่มี 5-year OS เท่ากับร้อยละ 49.1 และในการศึกษานี้ผู้ป่วยที่ผ่าตัด salvage surgery มี 5-year เท่ากับร้อยละ 59.7 ซึ่งใกล้เคียงกับผลการรักษาของ Mimeca และคณะ<sup>16</sup> ซึ่งมี 5-year OS เท่ากับร้อยละ 49 และเมื่อเปรียบเทียบกับวิธี concurrent chemoradiation จากการศึกษาของ Patel และคณะ<sup>9</sup> พบว่า ผู้ป่วย T2-3 with low nodal burden , T2-3 with high nodal burden และ T4 ที่ได้รับการรักษาแบบ CCRT มี 5-year OS เท่ากับร้อยละ 54.7, 43.0 และ 37.0 ตามลำดับ ปัจจัยสำคัญที่ทำให้ผลการผ่าตัดในการศึกษานี้อยู่ในระดับที่น่าพอใจ ผู้วิจัยเห็นว่า เนื่องจากร้อยละ 92 ของผู้ป่วยได้รับการผ่าตัดที่ free surgical margin และในรายที่ unfree margin จากการ salvage surgery ผู้ป่วยได้รับรังสีรักษา boost เพิ่มที่ stoma ซึ่งในการศึกษาของ Tassone และคณะ<sup>17</sup> พบว่า positive margin เป็นปัจจัยที่มีผลต่อ DFS และ OS อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และอีกเหตุผลหนึ่ง คือ ในกลุ่มผู้ป่วยที่ผ่าตัด salvage total laryngectomy มีเพียงร้อยละ 25 ที่เป็น T4

การศึกษานี้พบว่า extranodal extension มีผลต่อ OS และ DFS ในการวิเคราะห์แบบ univariate analysis แต่เมื่อนำมาวิเคราะห์ต่อแบบ multivariate analysis พบว่า extranodal extension ไม่มีผลต่อ OS แต่มีผลต่อ DFS ซึ่งคล้ายคลึงกับผลการศึกษาเช่นเดียวกับการศึกษาที่ผ่านมา<sup>18,19</sup> ที่พบว่า extranodal extension มีผลต่อ overall survival และ disease free survival อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ในการศึกษาของ Mermod และคณะ<sup>20</sup> พบว่า extranodal extension ยังมีผลต่อการเกิด distant metastasis อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Odds ratio 2.18, 95%CI; 1.23-3.87)

ในการรักษากลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงในการกลับมาเป็นซ้ำของโรคหลังการผ่าตัด จากการศึกษาที่ผ่านมา<sup>21</sup> ซึ่งศึกษาการ

ให้ post-operative radiotherapy ร่วมกับ chemotherapy ในผู้ป่วย head and neck cancer ที่ได้รับการผ่าตัดของกล้ามเนื้อ ผู้วิจัย EORTC และ RTOG ซึ่งมี positive margin และ extranodal extension พบว่า การให้ post-operative chemoradiation มีประโยชน์ในกลุ่มที่มี positive หรือ extranodal extension ในการลด locoregional recurrent ได้ร้อยละ 42 ลดการ recurrent ของโรคได้ร้อยละ 23 และได้ผล overall survival outcome สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับ post-operative radiation อย่างเดียว อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

การศึกษาของ Chen และคณะ<sup>22</sup> ซึ่งศึกษาในกลุ่มผู้ป่วย head and neck cancer หลังผ่าตัดที่พบว่า มีความเสี่ยงระดับปานกลาง คือ T3-4, N2-3 และ lymphovascular invasion โดยพบว่า กลุ่มผู้ป่วย non-oro-pharyngeal cancer ที่มี T1-4N2-3 ซึ่งมีอายุน้อยกว่า 70 ปี มี survival benefit จากการได้รับ post-op chemoradiation นอกจากนี้มีการศึกษา<sup>23</sup> ที่ศึกษาหาประสิทธิภาพของการให้ post-op chemoradiation ในกลุ่มผู้ป่วย stage 3-4 ที่ได้รับการผ่าตัดและไม่มี extranodal extension หรือ positive margin ซึ่งพบว่า การให้ post-op chemoradiation มี survival benefit เหนือกว่าการให้ radiotherapy อย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยเฉพาะอย่างยิ่งกลุ่มผู้ป่วยที่มี multiple lymph node metastasis อย่างไรก็ตาม เนื่องจากการให้ concomitant chemoradiation มีผลข้างเคียงค่อนข้างมาก การพิจารณาสภาพความแข็งแรงของผู้ป่วยในการรับ post-op chemoradiation จึงเป็นเรื่องสำคัญ โดยในการศึกษานี้มีผู้ป่วยที่ผ่าตัด primary surgery และได้รับ post-op chemoradiation คิดเป็นร้อยละ 57.1 ของผู้ป่วยที่ผ่าตัด primary surgery ซึ่งพิจารณาให้การรักษาอ้างอิงตามแนวทางการตรวจวินิจฉัยและรักษาโรคมะเร็งกล่องเสียงและมะเร็งของคอส่วนล่าง<sup>2</sup> กล่าวคือ พิจารณาให้ post-op chemoradiation ในผู้ป่วยที่มี extranodal extension หรือ positive margin ส่วนผู้ป่วยที่มี adverse feature อื่นๆ จะพิจารณาให้ post-op radiation เป็นหลัก และพิจารณาให้ post-op chemoradiation ในผู้ป่วยที่มีสุขภาพแข็งแรง

ข้อจำกัดในการศึกษานี้ มีหลายประการ ประการแรก การศึกษาเป็นแบบ retrospective study ทำให้ผู้ป่วยแต่ละคนอาจได้รับการรักษาที่แตกต่างกัน ซึ่งอาจมีผลกับ survival outcome ที่วิเคราะห์ได้ ประการที่สอง การศึกษามี selection bias เนื่องจากในการเลือกผู้ป่วยเพื่อผ่าตัด มีการเลือกผู้ป่วยที่มีสภาพร่างกาย และโรคที่เหมาะสมในการผ่าตัด จึงอาจมีผลให้ภาวะแทรกซ้อน และ survival outcome สูงกว่าการศึกษาอื่นๆ

## สรุป

ด้วยการเลือกผู้ป่วยเข้ารับการรักษาผ่าตัดกล่องเสียงที่มีสภาพร่างกายเหมาะสมร่วมกับการเย็บซ่อมคอหอย ด้วยการเย็บแบบ zipper หรือซ่อมแซมด้วย PMM flap ทำให้การศึกษานี้ไม่พบภาวะรูรั่วที่คอหอยหลังผ่าตัด แม้ว่าผู้ป่วยบางรายเคยได้รับรังสีรักษาหรือรังสีรักษาพร้อมกับเคมีบำบัดมาก่อน นอกจากนี้ การ

ให้ post-operative radiotherapy หรือ post-operative chemoradiation หลังการผ่าตัด โดยพิจารณาตามสภาพร่างกายและความเสี่ยงของผู้ป่วยทำให้ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดแบบ primary surgery มีผลการรักษาที่ดี กล่าวคือ 5-years DFS และ 5-year OS เท่ากับร้อยละ 79.4 , 65.6 ตามลำดับ ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดแบบ salvage surgery มี 5-years DFS และ 5-year OS เท่ากับร้อยละ 42.3 และ 59.7 ตามลำดับ และในการวิเคราะห์ตัวแปรที่มีผลต่อ survival แบบ multivariate analysis การศึกษานี้พบว่า perineural invasion และ extranodal extension เป็นปัจจัยที่มีผลลบต่อ DFS อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยไม่พบปัจจัยที่มีผลต่อ OS อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

### กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณแพทย์และพยาบาลประจำคลินิกหู คอ จมูก สถาบันมะเร็งแห่งชาติทุกท่านที่ร่วมกันดูแลผู้ป่วยอย่างเต็มความสามารถและสนับสนุนข้อมูลต่างๆในการทำวิจัย ขอขอบคุณคุณสงบ เสริมมา นักสถิติปฏิบัติการ สถาบันมะเร็งแห่งชาติที่ช่วยวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติทั้งหมด

### Reference

- Imsamran W, Pattatang A, Supaattagorn P, Chiawiriyabunya I, Namthaisong K, Wongsena M, et al. Cancer in Thailand Vol. IX, 2013-2015. Bangkok : New Thammada Press (Thailand) Co., Ltd., 2018.
- สมจินต์ จินดาวิจักษณ์, เสาวคนธ์ ศุภโรยธิน, สมชาย ณะสิทธิชัย, อาคม ชัยวีวัฒน์, วีรวุฒิ อิมสารานู.แนวทางการตรวจวินิจฉัย และรักษาโรคมะเร็งกล่องเสียงและช่องคอส่วนล่าง. กรุงเทพฯ : บริษัท โฆสิตการพิมพ์จำกัด, 2557.
- Casasayas M, Sansa A, García-Lorenzo J, López M, Orús C, Peláez X, et al. Pharyngocutaneous fistula after total laryngectomy: multivariate analysis of risk factors and a severity-based classification proposal. Eur Arch Otorhinolaryngol 2019 ; 276: 143-51.
- Busoni M, Degannello A, Gallo O. Pharyngocutaneous fistula following total laryngectomy: analysis of risk factors, prognosis and treatment modalities. Acta Otorhinolaryngologica Italica 2015; 35: 400-405.
- Basheeth N, O'Leary G, Sheahan P. Pharyngocutaneous fistula after salvage laryngectomy: Impact of interval between radiotherapy and surgery, and performance of bilateral neck dissection: Fistula after total laryngectomy. Head Neck 2014; 36: 580-4.
- Tang ZX, Gong JL, Wang YH, Li ZH, He Y, Liu YX, et al. Efficacy comparison between primary total laryngectomy and nonsurgical organ-preservation strategies in treatment of advanced stage laryngeal cancer: A meta-analysis. Medicine 2018 ; 97: e10625.
- Forastiere AA, Ismaila N, Lewin JS, Nathan CA, Adelstein DJ, Eisbruch A, et al. Use of Larynx-Preservation Strategies in the Treatment of Laryngeal Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. JCO 2018; 36: 1143-69.
- Stokes WA, Jones BL, Bhatia S, Oweida AJ, Bowles DW, Raben D, et al. A comparison of overall survival for patients with T4 larynx cancer treated with surgical versus organ preservation approaches: A National Cancer Data Base analysis. Cancer 2017; 123: 600-8.
- Patel SA, Qureshi MM, Dyer MA, Jalisi S, Grillone G, Truong MT. Comparing surgical and nonsurgical larynxpreserving treatments with total laryngectomy for locally advanced laryngeal cancer. Cancer 2019; 125: 3367-77.
- Liang J-W, Li Z-D, Li S-C, Fang F-Q, Zhao Y-J, Li Y-G. Pharyngocutaneous fistula after total laryngectomy: A systematic review and meta-analysis of risk factors. Auris Nasus Larynx 2015; 42: 353-9.
- Dedivitis RA, Aires FT, Cernea CR, Brandão LG. Pharyngocutaneous fistula after total laryngectomy: Systematic review of risk factors: Pharyngocutaneous Fistula after Total Laryngectomy. Head Neck 2015; 37: 1691-7.
- Hasan Z, Dwivedi RC, Gunaratne DA, Virk SA, Palme CE, Riffat F. Systematic review and meta-analysis of the complications of salvage total laryngectomy. Eur J Surg Oncol 2017; 43: 42-51.
- Haksever M, Akduman D, Aslan S, Solmaz F, Ozmen S. Modified Continuous Mucosal Connell Suture for the Pharyngeal Closure After Total Laryngectomy: Zipper Suture. Clin Exp Otorhinolaryngol 2015; 8: 281.
- Guimarães AV, Aires FT, Dedivitis RA, Kulcsar MAV, Ramos DM, Cernea CR, et al. Efficacy of pectoralis major muscle flap for pharyngocutaneous fistula prevention in salvage total laryngectomy: A systematic review: Pectoralis major muscle flap after salvage total laryngectomy. Head Neck 2016; 38(S1): E2317-21.
- Roux M, Dassonville O, Ettaiche M, Chamorey E, Poissonnet G, Bozec A. Primary total laryngectomy and pharyngolaryngectomy in T4 pharyngolaryngeal cancers: Oncologic and functional results and prognostic factors. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis 2017; 134: 151-4.
- Mimica X, Hanson M, Patel SG, McGill M, McBride S, Lee N, et al. Salvage surgery for recurrent larynx cancer. Head Neck 2019; 41: 3906-15.
- Tassone P, Savard C, Topf MC, Keane W, Luginbuhl A, Curry J, et al. Association of Positive Initial Margins With Survival Among Patients With Squamous Cell Carcinoma Treated With Total Laryngectomy. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 2018;144(11):1030-36.

18. Eskiizmir G, Tanyeri Toker G, Celik O, Gunhan K, Tan A, Ellidokuz H. Predictive and prognostic factors for patients with locoregionally advanced laryngeal carcinoma treated with surgical multimodality protocol. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2017; 274: 1701–11.
19. Matsumoto F, Mori T, Matsumura S, Matsumoto Y, Fukasawa M, Teshima M, et al. Prognostic significance of surgical extranodal extension in head and neck squamous cell carcinoma patients. *Japanese J Clin Oncol* 2017; 47: 699–704.
20. Mermod M, Tolstonog G, Simon C, Monnier Y. Extracapsular spread in head and neck squamous cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Oral Oncology* 2016; 62: 60–71.
21. Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, van Glabbeke M, Bourhis J, Forastiere A, et al. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: A comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501). *Head Neck* 2005; 27: 843–50.
22. Chen MM, Colevas AD, Megwalu U, Divi V. Survival benefit of post-operative chemotherapy for intermediate-risk advanced stage head and neck cancer differs with patient age. *Oral Oncology* 2018; 84: 71–5.
23. Trifiletti DM, Smith A, Mitra N, Grover S, Lukens JN, Cohen RB, et al. Beyond Positive Margins and Extracapsular Extension: Evaluating the Utilization and Clinical Impact of Postoperative Chemoradiotherapy in Resected Locally Advanced Head and Neck Cancer. *JCO* 2017; 35: 1550–60.

SMJ