

بازمانده

طبابت همراه است،
همراه با سبکی قلب و اندیشه

سر و گردن در رادیوآنکولوژی

کتاب جامع آمادگی آزمون ارتقا و بورد رادیوآنکولوژی ۱۴۰۵

Cancer Principles & Practice of Oncology/ Vincent
T.Devita/Lippincott/2023

ترجمه و تلخیص

دکتر محدثه شاهین ورنوسفادرانی

رتبه نخست آزمون بورد تخصصی ۱۴۰۰
هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی ایران

پاسخگویی به سوالات ۱۴۰۴

دکتر شایان شیخ میری

متخصص رادیوآنکولوژی
رتبه برتر بورد تخصصی سال ۱۴۰۳

دکتر مریم کلاتری خاندانی

رتبه نخست بورد تخصصی ۱۴۰۲
عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی





سپاس و ستایش شایستهٔ پروردگاری که کرامتش ناممدود و رحمتش بی‌پایان است. اوست که بشر را دانش بیاموخت و با قلم آشنا کرد. به انسان فرصت آن داد که علم را به خدمت گیرد و با قلم فود و رسم فطوط گویا آن را به دیگران نیز بیاموزد.

فدایا از شاکران درگاهت و حقیقت‌جویان راهت قرارم ده و یاری‌ام کن تا در آموختن نلغزم و آن‌چه را آموختم، به شایستگی عرضه کنم.

رزیدنت‌یار، حامی و پیشرو در نظام کمک آموزشی پزشکی کشور به سبک نوین و مطابق با آفرین پیشرفت‌های آموزشی در میطه پزشکی با کادری مجرب و آشنا طی ۱۸ سال گذشته از منظر متفحصین همواره بهترین محصولات را ارائه و در دسترس مخاطبین فود قرار داده است.

اثر پیش رو با توجه به ممتوی بسیار غنی در مباحث رادیوآنکولوژی گردآوری شده و با استفاده از مفهومی نمودن مباحث و روان‌سازی توسط مؤلف ممترم از منابع و رفرنس بوده و در روال گذر از گروه کنترل کیفیت رزیدنت‌یار با جمعی از اساتید رتبه A را به فود افتصاص داده است، امید است با مطالعه تمام مباحث پیش رو با یاری فداوند متعال پیروز و پایدار باشید.

مدیرمسئول انتشارات

مرجان پورندیم

فهرست مطالب



فصل ۲۴- کنسر نازوفارنکس	۹
سوالات و پاسخنامه فصل ۲۴	۲۵
فصل ۲۵- کانسر لارنکس و هایپوفارنکس	۲۹
فصل ۲۶- oropharynx	۵۳
سوالات و پاسخنامه فصل ۲۶	۷۳
فصل ۲۷- Oral cavity	۷۷
سوالات و پاسخنامه فصل ۲۷	۱۰۹
فصل ۲۸- سینونازال	۱۱۱
فصل ۲۹- غدد بزاقی	۱۳۵

کنسر نازوفارنکس

NPC ← معمولاً از بن‌بست فارنژیال منشأ (حفره‌ی روزن مولر) می‌گیرد. تظاهر به صورت ساب تایپ‌های هیستوپاتولوژی مختلف که با استعدادهای اپیدمیولوژی و جغرافیایی خاصی مرتبطند، می‌باشد.

تقسیم بندی WHO: (۱) تایپ ۱ ← کراتینیزه، WD، کمتر از ۵٪ موارد NPC اغلب در قفقازی‌های غربی (> ۱ نفر در هر صد هزار نفر) (۲) تایپ ۲ و ۳: ساب تایپ‌های نان کراتینیزه WD و undifferentiated (به ترتیب) واریانت‌های اندمیک NPC شناخته می‌شوند.

بازالوئید اسکواموس سل کارسینوما، لنفوای تیئوما و آناپلاستیک کارسینوما ← تایپ ۳ در نظر گرفته می‌شود.

عدم همراهی با EBV
 اما، برخی مرتبط با HPV انکوژنیک
برخلاف تایپ ۲ و ۳، تایپ ۱

این دو عفونت ویروسی، در اکثر کنسرها، دو به دو ناسازگارند. از وجود گونه‌های ویروسی‌های ریسک (HR) در سلول‌های تومورال میتوان نتیجه گرفت که احتمالاً HPV در حداقل بعضی از انواع تایپ ۱ نقش دارد.

علاوه بر این، یک نقش پروگنوستیک هم دارد.
 NPCهای EBV ← distant failure بیشتر
 NPCهای HPV ← OS بدتر و LRR بالاتر

ژنتیک یک RF در مناطق اندمیک
 رژیم غذایی و فاکتورهایی مثل سیگار ← نقش محدود، به جز ماهی
 نمک سود
علاوه بر EBV



RF های ژنتیک و مکانیسم‌های پاتوژنیک:

توزیع جغرافیایی - نژادی منحصر به فرد NPC در مناطق اندمیک همچون: جنوب چین آسیای جنوبی و آفریقای شمالی
← منعکس کننده تأثیر ژنتیک و محیط در NPC اند.

مطالعات NPC فامیلیال و genome-wide association studies (GWAS) نشان دادند که: استعداد ژنتیکی NPC همراه با هالوتایپ‌های HLA خاص و چندین واریانت ژرم لاین در ناحیه کروموزومال کد کننده‌ی MHC کلاس ۱ و ژن‌های درگیر شده در سیگنالینگ NOTCH است.
عفونت EBV ← مهم‌ترین RF محیطی NPC تایپ ۲ و ۳ است.
واریانت‌های BALF2 غیرمشابه (nonsynonymous) در ژنوم EBV در ۸۰٪ NPC های جنوب چین مشخص شده‌اند.

در پاتوژنز NPC مرتبط با EBV فرض بر این است که پروگرشن گام به گام رخ، به طوری که سلول‌های اپی تلیال نازوفارنژیال مستعد از نظر ژنتیکی، عفونت EBV پایدار نهان را کسب و سپس ترانسفورمیشن بدخیمی رخ می‌دهد.
دوره کمون تایپ ۲ منجر می‌شود به بیان: prهای ویرال انکوژنیک (EBNA1, LMP-1 و LMP-2A) و RNAهای نان کدینگ (EBERs و miR-BARTs) که این باعث expansion کلونال و تکثیر سلولی غیر قابل کنترل به وسیله ارتقا تغییرات اپی ژنتیک گلوبال در ژنوم میزبان می‌شود.
تجمع متعاقب چندین حادثه اپی ژنتیک و ژنتیک منجر می‌شود به یک فنوتیپ تهاجمی که مشخصه آن: التهاب-tumor promoting، فرار ایمنی، تکثیر غیر قابل کنترل و ناپایداری ژنومیک است.

محرك‌های ابتدایی شروع تومور:

- (۱) دیس رگولیشن مسیر cyclin D1-Rb (یا به وسیله بیان بیش از حد CCND1 یا حذف هموزیگوت CDKN2A)
 - (۲) غیرفعال شدن ژن‌های سرکوبگر تومور (RASSF1, TGFBR2)
 - (۳) تغییرات سوماتیک disrupting Ag-presentation (NLRC5 و مولکول‌های MHC Class 1)
- مطالعات whole-exome sequencing (WES) و whole genome sequencing (WGS) نشان می‌دهند که تغییرات سوماتیک همراه با فعال شدن پی در پی مسیر NF-KB و بیان بیش از حد انکوپروتئین EBV LMP-1، محرك‌های انکوژنیک غالب NPC را مطرح می‌کند.
فرآیندهای مولکولار دیگری که در پیشرفت NPC درگیر می‌باشد شامل مسیرهای PI3K/AKT/mTOR و MAPK، ری مدلینگ کروماتین و موتاسیون‌های TP53.



به طور کلی حجم موتاسیون تومور NPC بین ۰/۹ و < ۵۰ موتاسیون در هر مگا جفت باز است در حالی که شیوع موتاسیون‌های کیناز (actionable) در مسیرهای PI3K، MAPK، و ERBB1/2 تنها > ۵ درصد در تومورهای NPC پرایمری است.

خاموش شدن اپی ژنتیک Genome-wide چندین ژن ساپرسور تومور منجر به هایپرمتیله شدن DNA گلوبال EBV-induced و تغییر (modification) هیستون، هال مارک‌های NPC مرتبط با EBV اند که باعث از هم گسیختگی مسیرهای سیگنالینگ و سلولار می‌شوند.

W/u های تشخیصی و اسکرینینگ:

تظاهرات بیماری: تورم گردن و یا علائم لوکال همچون اپیستاکسی یک طرفه، انسداد بینی، وزوز گوش، سردرد و یا نوروپاتی‌های کرانیال در NPC ادونس جهت تأیید Dx، ارزیابی هیستوپاتولوژی Bx از مناطق مشکوک نازوفارنکس ← گلد استاندارد.

که تحت یک پروسیژر in-clinic یا با اندوسکوپی تحت آنستزی جنرال انجام می‌گردد. در مواردی که بیماری آشکاری وجود ندارد اما شک تشخیصی ↑ ← Bx با گاید رادیولوژی یا blind ← معمولاً از ۴ کوادران نازوفارنکس انجام می‌شود.



DDx: توپرکلوزیس نازوفارنکس، ACC، لنفوم، ملانوم و پلاسماسیتوما اکسترادمولاری

آنالیزهای IHC و یا EBER-ISH (in situ hybridization to EBV-encoded RNAs) و ورکاپ‌های تشخیصی را کامل می‌کند.

به دلیل اینکه اکثر NPCها با بیماری ادونس لوکورژیونال پرزنت می‌شوند ← علاقه به غربالگری مبتنی بر جمعیت در مناطق اندمیک.

استراتژی‌های غربالگری حال حاضر مبتنی بر: مارک‌های تشخیصی اولیه در نمونه‌های خون و براشینگ نازوفارنژیال است.

ارزیابی‌های خونی شامل: ارزیابی‌های کمی EBV DNA خارج سلولی پلاسما

و ایمونوسرولوژی پلاسما با استفاده از Ab های IgA در برابر early Ag (EA-IgA).

EBV-nuclear Ag1: (EBNA1-IgA)

Ag کسپید EBV: (VCA-IgA)

EBV مختص DNase های Ab و (Zta-IgG): IgG against Zta



مارکرهای سرولوژی EBV ← ارزش اخباری منفی (NPV) بالایی برای غربالگری دارند. مطرح کننده اینکه در افراد با نتایج سرولوژی منفی، NPC غیرمحمول است. اما ارزش اخباری (PPV) مثبت آنها تنها ۵-۱٪ است، یعنی اینکه تنها ۵-۱٪ اشخاص با تست + در نهایت دچار NPC می‌شوند.

در یک مطالعه غربالگری NPC در مردان
 ۴۰-۶۲ ساله: برای EBV DNA
 NPV: ۹۹/۹۹ درصد
 PPV: ۱۱ درصد
 بود.

این مطالعه نشان داد غربالگری با EBV DNA پلاسما ← بهبود migration استیج حین تشخیص و متعاقباً ↑ PFS ۳ ساله.

به هر حال، موضوعات پرکتیکال همچون ارزیابی استانداردسازی و نیاز به محدود کردن نتایج مثبت کاذب باید قبل از اینکه این تست بتواند به طور گسترده استفاده شود، مورد بررسی قرار گیرند. ارزیابی‌های ترکیبی با استفاده از سائز EBV DNA و پروفایل متیلاسیون پلاسما همراه با غربالگری تارگت شده در جمعیت HR (e. g. خویشاوندان درجه اول) ← کمک به بهبود دقت و effectiveness استراتژی‌های غربالگری NPC. ارزیابی‌های EBV DNA، EA-IgG، Zta-IgG با براشینگ غیرتهاجمی نازوفارنکس ← حساسیت و اختصاصیت بالایی نشان می‌دهد.

Staging:

نشان داده شد که ویرایش هشتم استیجینگ برای پیش آگهی OS در بیماران NPC که در عصر (IMRT) تحت درمان قرار گرفته‌اند، نسبت به ویرایش هفتم برتری دارد.

Imaging: MRI یا H&N CT جهت ارزیابی بیماری لوکورژیونال

(¹⁸F-FDG-PET) یا CT توراکس و شکم و سینی گرافی اسکلتال ← ارزیابی DM

MRI و PET ← مدالیت‌های برتر برای staging لوکورژیونال و DM (به ترتیب)

(مطالعه در کتاب staging)

بیومارکرهای مولکولار و کلینیکال:

علی‌رغم توانایی تقسیم بندی TNM stage در توزیع بیماران NPC به گروه‌های مختلف با میزان‌های OS متفاوت، هتروژنیستی بالینی معناداری در هر گروه stage وجود دارد.



به عنوان مثال، استیج II ← تفاوت‌های گسترده در تظاهرات بالینی (از یک تومور بالکی بدون متاستاز نودال تا یک تومور پرایمیری کوچک با متاستاز نودال متعدد شامل Nهای سرویکال اشل فوقانی یک طرفه (بالای level 4a)).
 که مورد دوم برای DM نسبت به اولی، HR تر است.
 برای افتراق انواع LR و HR در هر گروه استیج TNM، چندین پارامتر بالینی برای ارتباط با تهاجم تومور ارزیابی می‌شود
 شامل: (۱) GTVP

(۲) تعداد، سایز و وجود ENE در متاستاز نودال

(۳) نسبت $\frac{\text{نوتروفیل}}{\text{لنفوسیت}}$

(۴) CRP

(۵) LDH سرم

که از بین این موارد، GTVP، سایز N و LDH ← در چندین مطالعه به عنوان فاکتور پروگنوستیک PFS و OS معتبر شده‌اند.

Cut off GTVP جهت پروگنوستیک بودن بقا بین 30-50 cc مطرح، در حالی که برای سایز N ←
 OS ↓ ← 4-6 cm <
 LDH قبل درمان بالا ← OS ↓ تر، مستقل از TNM استیج

و همچنین اندازه‌گیری سریال حین درمان LDH ← پردیکت پاسخ به CTx کموتراپی پالیتیو در ریکارنت NPC met (R/M-NPC).

Pan و همکاران ← ترکیب GTVP و سطح سرمی LDH قبل درمان با TNM استیج برای ایجاد یک نوموگرام دقیق‌تر از TNM تنها جهت پردیکت OS است.

با استفاده گسترده $^{18}\text{F-FDG-PET}$ به عنوان مدالیته imaging برای NPC، پارامترهای مولکولی که از تصاویر PET می‌توانند مشتق شوند همچون SUVmax، TLG (total lesion glycolysis)، MTV (metabolic tumor volume) جهت پردیکت پروگنوز مورد هدف قرار می‌گیرند، به این صورت که SUVmax بالا ← های ریسک برای عود لوکال و دوردست و OS بدتر است.

اما کات آف‌های مختلفی از این پارامترها، در مطالعات مختلف گزارش شده ← محدود بودن استفاده روتین آن‌ها در بالین EBV DNA پلازما ← در < ۹۵ درصد بیماران NPC با تکنیک RT-PCR در برابر (against) ناحیه تکرار BamHI-W ژنوم EBV، قابل تشخیص است.



استفاده از این بیومارکر به عنوان یک (liquid biopsy) بیوپسی مایع NPC به وسیله مطالعات مختلفی که آن را به استیج بیماری و نیمه عمر در حال گردش قابل پیش‌بینی (predictable) آن به دنبال درمان، مرتبط می‌کند، ساپورت می‌شود.

مطالعات در مورد کاربرد بالینی EBV DNA پلازما در منیج NPC، در موارد زیر متمرکز است:

- (۱) غربالگری NPC در مناطق اندمیک
 - (۲) نقش تکمیلی آن در TNM staging
 - (۳) تشخیص MRD (minimal residual disease) بعد از درمان رادیکال و گاید درمان ادجوانت در curative setting.
 - (۴) سورویالانس بعد درمان
 - (۵) ارزیابی پاسخ اولیه به درمان پالیتیو
- داده‌های محکمی در ساپورت اهمیت سطح EBV DNA پلازما در پروگنوستیک بودن برای ریسک عود به دنبال رادیکال رادیوتراپی (RT) برای NPC وجود دارد.
- در بالین EBV DNA پلازما، در هفته‌های ۴-۸ ← اغلب برای تشخیص MRD بعد از رادیکال RT استفاده می‌گردد. اما نقش پردیکت این بیومارکر در شخصی‌سازی درمان ادجوانت ← هنوز تحت بررسی.
- برای مثال یک مطالعه در هنگ‌کنگ ← ریسک نسبی عود کنسر در ۱۷۰ بیمار که EBV DNA قابل تشخیص در هفته‌های ۶-۸ بعد از RT برای استیج I-IVA داشتند ← ۱۱/۹ بود!
- این یافته‌ها ← ارتقا تراپال HK-NPC-0502 ← آیا EBV DNA قادر به تعیین MRD می‌باشد که ممکن است سبب سود از CTx دابلت جم - سیس (GP) به دنبال CRT برای استیج 3-4A شوند ← این مطالعه به endpoint اولیه دست نیافت برای RFS اما نقش پروگنوستیک EBV DNA پلازما را تأیید کرد.
- استفاده بالینی از سطح EBV DNA پلازما قبل درمان جهت OS prognostication ← به دلیل فقدان توافقی در مورد سطح کات آف اپتیمال، کامپلیکه می‌شود.
- در مطالعات کوهورت مناطق اندمیک، یک رنج آستانه‌ای از 500-4000 copies/mL مطرح شده است.
- در بزرگترین مطالعه کوهورت از چین ← فهمیدند که یک مدل adjusted hazard ratio (AHR) با استفاده از یک اپروچ ۲ ردیفی از سطح EBV DNA و استیج TNM ← بهترین گزینه برای تقسیم‌بندی ریسک OS می‌باشد.
- آن‌ها EBV DNA 2000 copies/mL را به عنوان کات آف اپتیمال برای تقسیم‌بندی ریسک OS نتیجه گرفتند.
- آن‌ها، ۶ ریسک گروپ (AHR1, 2A and B, 3, 4, 5) را مطرح کردند که همان کتگوری TN برای آن‌ها تقسیم به ۲ گروه AHR می‌شد بر اساس سطح EBV DNA و برای مثال T1-2 N2 و EBV DNA < 2000 copies/mL



یا EBV DNA > 2000 به عنوان AHR2B و AHR3 تقسیم‌بندی می‌شوند با OS مربوطه‌ی ۹۱٪ و ۸۷٪ به ترتیب.

با این وجود، تریال‌های آینده‌نگری برای چگونگی شخصی‌سازی شدت درمان با توجه به این ریسک گروپ‌ها، نیاز است. کاربردهای بالقوه دیگر EBV DNA پلاسما شامل: اهمیت پروگنوستیک کلیرانس آن به عنوان یک مارکر پاسخ به اینداکشن کمو برای NPC LA یا به پالیتیو کمو و immune checkpoint inh در R/M NPC (تریال‌های تأیید کننده در حال انجامند).

در گایدلاین‌های CSCO و (ESMO-EURACAN) برای درمان NPC، EBV DNA پلاسما برای هدف پروگنوستیک در تشخیص (نقش تکمیل کننده با staging TNM)، قبل و بعد از RT در setting کیوراتیو و قبل از شروع CTx پالیتیو توصیه شده است.

برای سورویولانس بعد درمان در بیماران با قصد کیوراتیو، فواصل test بین گایدلاین‌های مختلف متفاوت است ← ESML ← سالانه

CSCL ← هر 3-6 m برای 3 y اول و هر 6-12 m برای 4 و 5

درمان بیماری early stage:

RT درمان اصلی NPC است، چرا که به طور کلی رادیوسنسیتیو بوده و واید رزکشن با مارژین جراحی کامل ← چالش برانگیز است.

برخلاف تکنیک‌های قدیمی‌تر (2D, 3D)، IMRT قادر به اپتیمایز کردن دوزهای RT به تومور گروس و نواحی ساب کلینیکال بوده، در حالی که با شیب دوز تند (steep dose gradient) باعث کاهش دوز به بافت NL مجاور می‌شود. که این موضوع بسیار در NPC حیاتی است، به علت نزدیکی brain stem، اپتیک nerve، کیاسما و لوب‌های تمپورال به تومور گروس در نازوفانکس و ← دلیور دوز کافی به GTVP دچار محدودیت می‌گردد.

دوزیمتری ساب اپتیمال حتی به یک حجم تارگت محدود شده ← کنترل تومور را تحت تأثیر قرار می‌دهد.

درمان استیج ۱ ← RT تنها

درمان استیج ۲ ← CRT در بعضی کانسیدر که ویژگی‌های HR دارند مانند: N1

GTVP > 30 cc

> 2000 copies/mL تیترا EBV DNA پلاسما

اساس CRT در S2 ← از trail رندومایز mainland china نشأت می‌گیرد که بهبود در OS و DFS با CRT (با cis هفتگی 30 mg/m²) نسبت به RT تنها نشان می‌دهد.



اما چند نکته در مورد این trial وجود داشت شامل: از تکنیک غیر IMRT استفاده کردند، از staging چینی ۱۹۹۲ استفاده که طبق سیستم AJCC/UICC stage ← ۱۳ درصد گروه N2 (استیج ۳) بودند. در آپدیت 10 y بعد این آنالیز ← سود CRT به RT تنها در زیرمجموعه T2N1 مشاهده شد. اینکه آیا در عصر IMRT، CTx باعث سود بقا در stage 2 می‌شود ← نیازمند تحقیق. یک ongoing trial فاز ۳ در حال بررسی همین موضوع است، اگرچه T3N0 ← inclusion در تریال و EBV DNA level < ۴ هزار ← exclusion به طور جالبی، یک trial فاز ۲ کوچکتر در مورد IMRT تنها vs CRT ← سود بقایی در اضافه کردن IMRT به کمو در S2 نشان نداد. در غیاب شواهد بالقوه ساپورت از CRT در S2 ← بیومارکرهای پروگنوستیک مثل EBV DNA و سطح GTVP ← کمک کننده برای تصمیم‌گیری دریافت CRT.

S1 ← ۹۸/۹ - ۹۳٪

به طور کل، 5 y OS برای S1 و S2

تخمین زدند.

تا

در عصر IMRT ←

S2 ← ۹۲/۵ - ۸۶/۶٪

درمان بیماری لوکوزیونالی ادونس:

از اوایل دهه ۲۰۰۰، تشدید سیستمیک RT با استفاده از CTx به عنوان اینداکشن، کانکانت و ادجوانت در ترکیب با RT ← بهبود بقا در LA-NPC (استیج 3-4A) و بنابراین، این استراتژی‌های متوالی متفاوت standard of care در LA-NPC شده‌اند. تأثیر بقا از متا آنالیز NPC (MAC-) گرفته شده که نشان داد CRT ← سود بقای قطعی ۶/۳٪ نسبت به RT تنها دارد.

اضافه کردن IC یا ادجوانت CTx (AC) به CRT ← ↑ این سود در استیج 3-4A به هر حال، درمان ترکیبی همچنین موجب ← ↑ tox حاد و دیررس در شنوایی، اندوکرینوپاتی، نورولوژیک و آسیب‌های بافت نرم.

بنابراین مطالعاتی در حال انجام است که آیا ساب گروه‌های مشخصی از S3 (T3N0-1 e. g) با سطح EBV DNA ↓ ممکن است از اپروچ‌های de-escalation، به خاطر پروگنوزهای نسبتاً بهترشان، سود ببرند.

INT-0099 trial ← اولین تریال فاز ۳ که سود OS CRT و AC را نسبت به RT تنها در LA-NPC نشان داد (در جمعیت غیراندمیک).

تریال‌های فاز ۳ در جمعیت اندمیک هم این نتایج را به طور گسترده‌ای پذیرفته‌اند.



در آپدیت ترایال (متا آنالیز) MAC-NPC ← از ۱۹ ترایال با ۴۸۰۰ بیمار ← CRT سوپریور به RT تنها در S2-4 غیرمتاستاتیک یک اینترکشن معناداری بین سود OS و توالی دارو مشاهده شد، به نفع AC + CRT و CRT نسبت به RT تنها، و نه برای AC یا IC تنها.
اکثر شواهد از مطالعات مبتنی بر Cis با رژیم high dose هر 3 w یا low dose هر 1 w که در آن‌ها تشدید دوز اهمیت پروگنوستیک داشت، مشتق شده است.
اگزالی، کریبو و nedaplatin ← آلترناتیوهای مناسب برای Cis
با در نظر گرفتن نقش AC، مطالعات قدیمی ← نتایج مختلفی گزارش کردند. هنگام ترکیب با CRT، تحمل‌پذیری کمی را نشان داد.

در یک مطالعه از چین، بیماران با S3-4A (استیج قبلی 7th ویرایش) به جز T3-4N0
میزان پذیرش AC، ↓ بود و تنها ۶۳٪ سه سیکل را به انتها رساندند.
این ترند همچنین در ترایال HK-NPC-0502 مشاهده شد که اکثراً ساب گروه unfavorable ی از بیماران با EBV DNA پلاسما قابل تشخیص 6-8 w بعد از RT، بودند. در این ترایال تنها ۵۰٪ توانستند ۶ سیکل GP را کامل کنند. برای بهبود تحمل‌پذیری، کموتراپی metronomic (که شامل یک دوز ↓ یافته طی یک مدت طولانی می‌باشد) بررسی شد.

را بررسی کردند.	را		Obs or CTx مترونومیک ← capecitabine (650 mg/m ²) دو بار در روز برای یک سال مداوم)		در ۲۰۲۱، محققان چینی در ترایال فاز ۳، S3-4A (به جز T3N0-1 و T4N0) ←
-----------------	----	--	--	--	---

چون ۷۰٪ بیماران IC گرفتند + CRT ← نتایج این ترایال به ۲ دلیل مهم بود:

- (۱) کپسیتابین مترونومیک بیشتر FFS و OS را بهبود داد تا ۹/۶ و ۴/۷٪ به ترتیب و
 - (۲) میزان پذیرش AC بیشتر از مطالعات قدیمی‌تر بود و ۷۴٪ کورس AC را کامل کردند.
- نتایج مشابهی در یک trial فاز ۳ دیگری مشاهده شد با استفاده از capecitabine فول دوز طی یک دوره 6 m. این نتایج single-agent کپسیتابین ممکن است باعث دادن AC برای LA-NPC که HR عود هستند شود. علی‌رغم نتایج منفی بسیاری از آد IC اولین مطالعه مثبت نشان‌دهنده سود OS از اضافه IC به CRT در ۲۰۰۹ گزارش شد.



در این تریال فاز ۲، بیماران با S3-4B (استیجینگ قبلی) ۲ گروه شدند:

CRT + دو سیکل Cis + docetaxel (IC) ← OS ↑ 3 y به طور معناداری
CRT تنها

محققان چینی در یک تریال فاز ۳ با استفاده از یک رژیم شدیدتر TPF قبل از CRT: بهبود OS سه ساله شامل FFS لوکورژیونال و distant اما tox بسیار بالاتر همچون نوتروپنی گرید ۳-۴ و استوماتیت ← محدود شدن استفاده‌اش در بالین TPF همچنین در مطالعه کوچکتر GORTEC2006-02 مؤثر، یافت شد. به دلیل تأثیر و تحمل‌پذیری GP در setting پالیتیو، یک تریال فاز ۳ نشان داد که اضافه کردن ۳ سیکل اینداکشن GP به Cis-IMRT کانکرانت در S3-4B (استیجینگ قبلی) به جز N0ها ← OS و DFS ۳ ساله نسبت به CRT تنها.

بروز عوارض tox شدید دیررس در بازوی IC، ↑ نیافت.

نتایج این trial بزرگ ← پذیرفتن IC + CRT به عنوان آپشن خط اول درمان برای LA-NPC.

ما منتظر نتایج افزودن immune checkpoint inh به IC + CRT هستیم.

دلیوری RT، dose fx و planning.

IMRT باید تکنیک RT ارجح باشد به دلیل دوزیمتری سوپریور به GTVP و CTV (تارگت والیوم ساب کلینیکال)،

همراه با spare کردن OARs مجاور به دلیل گرادیان دوز سریع در interphase تارگت والیوم و OAR.

در یک trial فاز ۳ چینی ← 2D vs IMRT در ۶۱۶ بیمار:

سوپریور بودن IMRT به کانونشنال RT در LC و OS خصوصاً برای T4 و T3 و همچنین ↓ tox دیررس مثل

گزروستومی، ↓ شنوایی، نکروز لوب تمپورال و فلج اعصاب کرانیال.

اخیراً استفاده از PBT (پروتون بیم تراپی) مورد توجه قرار گرفته.

Li و همکاران پیشنهاد ← PBT ممکن است پروفایل tox حد بهتری نسبت به IMRT داشته باشد اما مطالعات

آینده‌نگر نیاز است.

برای مشخص کردن GTVP، رجیستر و فیزو سکانس‌های T2 و T1 MRI با تصاویر CT سیموله برای امکان ارزیابی

بهتر وسعت تومور اولیه خصوصاً در نواحی اینتراکرانیال و اسکال بیس، توصیه می‌شود.

تفاوت کانتورینگ CTV و GTVP برای NPC بین پزشکان ناشایع نیست که تا حدی به دلیل این است که concept

و مفهوم CTV برای NPC مختصری متفاوت هست (به دلیل احتمال گسترش از طریق فورامن قاعده جمجمه)، برخلاف

قانون 5+5 mm کلی برای SCC سایت‌های آناتومیک دیگر H&N. برای این موضوع، یک گروه از پنلیست‌های

بین‌المللی یک گایدلاین توافقی برای تعریف بوردهای intermediate/low risk CTV برای NPC ارائه دادند.



همچنین یک گایدلاین برای دوزهای آستانه قابل پذیرش برای OARs و اولویت اهمیتشان برای planning ارائه کردند.

برنامه‌های در فرکشن معمول شامل:

$$\text{GTV} \rightarrow \frac{68-70 \text{ Gy}}{30-35 \text{ Fx}} \quad (1)$$

$$\text{GTV} \rightarrow \frac{63-70 \text{ Gy}}{30-35 \text{ Fx}} \quad (2)$$

$$\text{LR-IR CTV} \rightarrow \frac{54-60 \text{ Gy}}{30- \text{ Fx}} \quad (3)$$

که به صورت fxfهای کانونشنال یا هایپرفرکشن accelerate دلیور می‌شود. هنوز امکان ↓ دوز و حجم RT در LA-NPC پاسخ دهنده به IC و ایمن بودن de-escalating RT در early-stage NPC تحت بررسی است.

سورویلانسی بعد درمان:

ارزیابی اولیه بعد از تکمیل RT ← سورویلانسی دقیق برای tox حاد و داکيومنت کردن پاسخ تومور toxهای حاد شایع موكوزیت، dysgeusia (تغییر چشایی)، گزروستومی، دیسفاژی، مشکلات تغذیه‌ای و درماتیت بسته به شدت، علائم بالینی معمولاً طی ۲-۴ w بعد از RT بهبود می‌یابند.

toxهای دیررس: آسیب لوب تمپورال، نوروپاتی‌های کرانیال، پلکسوپاتی‌های براکیال و نقایص غیرنورولوژیک همچون از دست دادن شنوایی، گزروستومی دیسفاژی، فیبروز بافت نرم و اندوکرینوپاتی‌های مربوط به تیروئید و دیس فانکشن هیپوفیز.

پاسخ تومور به وسیله معاینه، نازواندوسکوپی، EBV DNA پلاسما و تصاویر رادیولوژیک بررسی می‌شود. نازواندوسکوپی محدود به ارزیابی ضایعات سطحی است و یک بیوپسی مثبت در 10-12 w بعد از RT ← مشخص کننده بیماری رزیجوال پایدار است ← نیاز به سالویج تراپی.

برای ضایعات عمیق‌تر، افتراق بین استئورادیونکروز پست RT در برابر رزیجوی تومور، حتی با MRI فانکشنال و FDG-PET، چالش‌برانگیز است.

در حالی که EBV DNA پلاسما یک Bx مایع امیدوار کننده برای سورویلانسی عود DM است، استفاده از آن برای عود لوکال، کمتر قطعی است.

در نهایت، تأیید هیستولوژیک عود بیماری در سایت پرایمری هنوز ارجح است به خصوص چون re-RT ریسک بالایی برای toxهای دیررس شدید و بالقوه کشنده دارد.

فواصل و زمان F/U ← خیلی مشخص نیست و برای همه یکسان نیست (به دلیل ریسک‌های متفاوت عود) ← مثلاً T1-2N0 به تعداد ویزیت مشابه T3-4N2-3 نیاز ندارند.



Zhou و همکاران یک اپروچ مبتنی بر ریسک را ارائه (بین ۱۴-۱۰ ویزیت سورویلانس) که بر اساس زمان‌های بروز پیک عود بیماری برای TNM استیج‌های مختلف است.

می‌توان استراتژی برای سورویلانس را با بهره بردن از EBV DNA پلاسما برای تعیین زمان اسکن‌های imaging انجام داد.

یک اپروچ معمول: تست EBV DNA به فواصل 3 m برای 3 y اول بعد از RT و سپس هر 6-12 m بعد از آن.

درمان بیماری عود یا مناستاز:

پروگنوز بیماران R/M متفاوت و بسته به چندین فاکتور مثل سایت درگیری، زمان عود و تعداد ضایعات یا ارگان‌های درگیر است.

بنابراین منیج اولیه بر اساس کتگوری‌های بالینی زیر است:

(۱) عود لوکورژیونال

(۲) بیماری متاستاتیک de novo

(۳) بیماری الیگو یا پلی متاستاتیک

ملاحظات دیگر شامل درمان‌های قبلی و ps است.

منیج ۱۰-۱٪ بیمارانی که هنوز از عود لوکورژیونال در عصر IMRT رنج، چالش‌برانگیز است.

اصول کلی management:

(۱) جراحی به عنوان سالویج باید ارجح باشد.

(۲) re-RT باید در مقابل ریسک tox‌های دیررس کشنده و شدید ارزیابی شود (weight against).

IMRT

PBT

Or

BRT

ارجح‌اند.

(۳) اگر تصمیم به re-RT:

Yong و همکاران در متا آنالیزی: outcome‌های قابل مقایسه بین IMRT با نازوفارنژکتومی اندوسکوپیک در مطالعه

Liv در ۲۰۲۱ (فاز ۳): در ۲۰۰ بیمار rT1-3 ← در جراحی اندوسکوپیک سالویج، OS سوپریور بود به IMRT.

البته انتقادهایی به این مطالعه وارد است:

تعریف سختگیرانه بیماری (رزکتیبل) (نیاز به 5 mm مارژین اطراف تومور)

استفاده از moderately hypofractionated IMRT و عدم قطعیت ارزیابی کیفیت جراحی و re-IMRT