

Oropharyngeal cancer in an era of HPV infection

อ.นพ. วรุตม์ พงศาพิชญ์

ภาควิชาโสต นาสิก ลาริงซ์วิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

มะเร็งบริเวณศีรษะและลำคอเป็นมะเร็งที่พบบ่อยและเป็นโรคที่ยังเป็นปัญหาสำคัญสำหรับประเทศไทย เนื่องจากปัจจุบันแม้ว่าความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับมะเร็งมีมากขึ้นสามารถศึกษาถึงระดับโมเลกุล และสามารถพัฒนาไปสู่การรักษาที่มีความจำเพาะกับตัวโรค อีกทั้งเครื่องมือที่ใช้ประกอบการรักษาได้รับการพัฒนาให้มีประสิทธิภาพมากขึ้น ทำให้มีภาวะข้างเคียงจากการรักษาลดลง รวมถึงสามารถดูแลผู้ป่วยขณะรักษาให้มีคุณภาพชีวิตได้ดีขึ้น แต่ก็ยังพบว่าในช่วง 20 ปี ที่ผ่านม้อัตราการรอดชีวิตจากการรักษายังคงไม่เปลี่ยนแปลง โดยยังคงมี 5-year-survival rate อยู่ที่ประมาณร้อยละ 50 ซึ่งส่วนหนึ่งเป็นผลจากการที่ไม่สามารถให้การรักษาตั้งแต่ระยะเริ่มแรกได้ ผู้ป่วยมักจะมาพบแพทย์เมื่อระยะของโรครุนแรงไปมากแล้ว ดังนั้นการป้องกันจึงเป็นมาตรการที่สำคัญที่จะสามารถลดอุบัติการณ์ของโรคนี้ได้

จากข้อมูลจากต่างประเทศพบว่าอุบัติการณ์ของมะเร็งบริเวณศีรษะและลำคามีแนวโน้มลดลง อันเป็นผลเนื่องมาจากการรณรงค์ลดการสูบบุหรี่ ในสหรัฐอเมริกาพบว่าอัตราการสูบบุหรี่ของเพศชายวัยทำงานลดลงจากร้อยละ 52 เหลือเพียงร้อยละ 22 ในช่วง 50 ปี ที่ผ่านมา⁽¹⁾ แต่ในประเทศไทย ถึงแม้จะมีมาตรการต่างๆ เช่น นโยบายจากภาครัฐ เช่น การห้ามโฆษณาบุหรี่ การจำกัดการจำหน่าย และควบคุมพื้นที่การสูบบุหรี่ ก็ยังไม่สามารถลดจำนวนผู้สูบบุหรี่ได้ดีเท่าที่ควร จากการสำรวจในปีพ.ศ.2555 พบว่ามีคนไทยสูบบุหรี่ประมาณ 10 ล้านราย ส่วนใหญ่เป็นเพศชาย วัยทำงาน และมีรายได้ต่ำ ซึ่งประมาณครึ่งหนึ่งของประชากรกลุ่มนี้ในต่างหวัดบริโภคบุหรี่ที่มวนขึ้นเอง⁽²⁾ ดังนั้นสำหรับประเทศกำลังพัฒนาซึ่งรวมถึงประเทศไทย โรคที่สัมพันธ์กับการสูบบุหรี่ยังคงเป็นปัญหาที่ยังต้องใช้เวลาในการแก้ไขต่อไป

ในขณะที่อุบัติการณ์โดยรวมของมะเร็งบริเวณศีรษะและลำคามีแนวโน้มลดลง แต่กลับพบรายงานอุบัติการณ์ ของ squamous cell cancer ที่บริเวณ oropharynx มากขึ้น โดยพบว่ากลุ่มประชากรที่พบมากขึ้นนี้มีลักษณะที่แตกต่างจากกลุ่มเดิม โดยเป็นกลุ่มที่ไม่มีประวัติการสูบบุหรี่ มีอายุน้อย และตอบสนองต่อการรักษาได้ดี ซึ่งปัจจุบันเป็นที่ยอมรับกันแล้วว่า ผู้ป่วยกลุ่มนี้น่าจะมีสาเหตุมาจากการติดเชื้อ Human papilloma virus (HPV) บริเวณ oropharynx มาในอดีต โดยตำแหน่ง

ที่พบว่ามีความสัมพันธ์กับ HPV นี้มักพบบริเวณต่อมทอนซิลและโคนลิ้นเท่านั้น ซึ่งลักษณะของเนื้อเยื่อบริเวณนี้มีความแตกต่างกับบริเวณข้างเคียง คือ จะประกอบไปด้วย lymphoepithelial tissue (lingual tonsil และ palatine tonsil) คล้ายกับที่พบในบริเวณของ nasopharynx ทำให้พบว่ามี cervical metastasis ได้ค่อนข้างบ่อยกว่าบริเวณอื่น

ตารางที่ 1. เปรียบเทียบลักษณะของ HPV-positive oropharyngeal carcinoma และ HPV-negative oropharyngeal carcinoma

	HPV positive	HPV negative
Age	50s	60s
Race	Caucasian	Non Caucasian
Subsites	Tonsils and base of tongue	All
Risk factors	Sexual activity	Tobacco
Stage	Small T, Advance N	Advance T
Primary	Single primary	Risk of second primary

HPV จัดอยู่ในกลุ่มของ papillomavirus พบมากกว่า 170 สายพันธุ์⁽³⁾ หลังการติดเชื้อจะอาศัยอยู่ในชั้น basal layer ส่วนใหญ่ก่อให้เกิดโรคผิวหนัง (cutaneous HPV) และมักเป็นการติดเชื้อที่ไม่แสดงอาการ มีเพียงส่วนน้อยของ HPV ที่สัมพันธ์กับการเกิดมะเร็ง (high risk HPV) โดย viral protein E6, E7 จะกระตุ้นให้มีการแบ่งของ cell มากขึ้นกว่าปกติ นอกจากนี้ E6 และ E7 ยังรบกวนการทำงานของ p53 และ retinoblastoma gene ตามลำดับ (ทั้งสอง gene นี้เป็น tumor suppressor gene) เป็นผลให้ cell มีการเติบโตเพิ่มขึ้น cell ที่มีโครงสร้างทางพันธุกรรมผิดปกติไม่ได้รับการตรวจสอบและแก้ไข นอกจากนี้ apoptotic pathway ยังไม่สามารถเกิดขึ้นได้อย่างมีประสิทธิภาพ⁽⁴⁾

สำหรับ HPV ที่สัมพันธ์กับ oropharyngeal CA นั้นมากกว่าร้อยละ 90 เป็น HPV type 16 ซึ่งพบเป็นสัดส่วนที่ค่อนข้างสูงหากเปรียบเทียบกับมะเร็งปากมดลูกที่จะพบสัมพันธ์กับ HPV type 16 ประมาณร้อยละ 50-55⁽⁵⁾ ช่วงปีพ.ศ. 2552-2554 มีรายงาน จากสวีเดน ออสเตรเลีย และสหรัฐอเมริกา ศึกษาเปรียบเทียบอุบัติการณ์ช่วง 40 ปีย้อนหลัง พบมี HPV-related oropharyngeal CA เพิ่มขึ้นจากร้อยละ 16 เป็นประมาณร้อยละ 70⁽⁶⁻⁸⁾ มะเร็งกลุ่มที่สัมพันธ์กับ HPV นี้มีการพยากรณ์โรคดีกว่ากลุ่มที่เกิดจากการสูบบุหรี่อย่างชัดเจน โดยพบว่ามี 5 year-survival ที่ร้อยละ 80/ร้อยละ 40 ตามลำดับ^(9, 10) จากการเก็บข้อมูลผู้ป่วย oropharyngeal cancer ในรพ.ศิริราชช่วงปี พ.ศ. 2553-2554 พบ HPV DNA 6 ใน 23 ราย (เป็น type 11=3 ราย type 16=2 ราย และ type 26=1 ราย) ใน 6 รายนี้มีเพียง 2 ราย (ร้อยละ 7.69) ที่เป็น high risk HPV (type 16) ซึ่งเป็นสัดส่วนที่ต่ำหากเทียบกับการรายงานจากต่างประเทศ

HPV เป็นโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ ดังนั้นการตรวจพบ HPV ใน oropharynx เชื่อว่าน่าจะเกิดจากพฤติกรรมเสี่ยงเช่นเดียวกับการติดเชื้อทางเพศสัมพันธ์อื่นๆ เช่น การเริ่มมีเพศสัมพันธ์ตั้งแต่อายุน้อย การมีคู่นอนหลายคน รวมถึงการมี oral sex ด้วย นอกจากนี้ยังมีรายงานการตรวจพบ HPV ในช่องปากที่มากขึ้นผ่านทาง การจูบปากในกลุ่มประชากรที่ไม่มีกลุ่มเสี่ยงดังกล่าว⁽¹¹⁾ การตรวจพบ HPV ในช่องปากนี้ไม่จำเพาะต่อการเป็นมะเร็งเพียงอย่างเดียว อาจแสดงถึงการติดเชื้อในช่วงสั้นๆ ซึ่งภูมิคุ้มกันของร่างกายมักจะสามารถกำจัดเชื้อออกไปได้ในภายหลัง ดังนั้นการที่จะสรุปได้ว่ามะเร็งที่เกิดขึ้นสัมพันธ์กับ HPV นั้น ตามมาตรฐานควรตรวจด้วยวิธีที่สามารถยืนยันการพบ HPV (E6, E7 mRNA) จากเนื้อเยื่อของผู้ป่วย ซึ่งเป็นวิธีที่ต้องใช้การตรวจที่ซับซ้อน สิ้นเปลืองค่าใช้จ่าย ดังนั้นเฉพาะสำหรับ oropharyngeal cancer ซึ่งมีอุบัติการณ์ของ HPV ค่อนข้างสูง มีข้อมูลยืนยันว่าการตรวจพบ HPV DNA ร่วมกับการพบ p16^{INK4a} มีความแม่นยำเทียบเคียงได้กับวิธีมาตรฐาน^(12, 13) เนื่องจากปัจจุบันอุบัติการณ์ของ HPV ในประเทศไทยยังค่อนข้างต่ำจึงยังไม่ได้มีการตรวจยืนยัน HPV ในผู้ป่วย oropharyngeal cancer ทุกราย

ในปีพ.ศ. 2553 Ang และคณะ⁽¹⁴⁾ รายงานผลของการรักษา oropharyngeal cancer โดยแบ่งผู้ป่วยตามผลการตรวจพบ HPV พบว่าผู้ป่วยที่ตรวจพบ HPV มีอัตราการรอดชีวิตหลังรักษา มากกว่าร้อยละ 80 ซึ่งสูงกว่ากลุ่มที่ไม่พบ HPV มากถึงร้อยละ 20 ข้อมูลจากการวิจัยนี้เป็นการค้นพบที่สำคัญทำให้ในระยะหลังหากมีการศึกษาเกี่ยวกับ oropharyngeal cancer ต้องมีการรายงานผลการตรวจ HPV ควบคู่ด้วยเสมอ ข้อมูลจากการศึกษาส่วนใหญ่มีความสอดคล้องกับการศึกษาดังกล่าว จนมีการเสนอให้ใช้ผล HPV มาใช้พิจารณาร่วมกับการประเมินระยะของโรคเพื่อตัดสินใจให้การรักษา ในอนาคตมีแนวโน้มว่าผู้ป่วยที่ตรวจพบ HPV โดยไม่มีประวัติสูบบุหรี่หรืออาจได้รับการรักษาด้วยการให้เคมีบำบัดและฉายรังสีที่น้อยลงเพื่อลดผลข้างเคียงจากการรักษา⁽¹⁵⁾ โดยที่ประสิทธิภาพจากการรักษาไม่ได้ด้อยไปกว่าเดิม

เอกสารอ้างอิง

1. Thun M, Peto R, Boreham J, Lopez AD. Stages of the cigarette epidemic on entering its second century. *Tobacco control*. 2012;21(2):96-101.
2. Sirirassamee T, Sirirassamee B. Trends in tobacco use among Thai adolescents. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangkaet*. 2013;96 Suppl 1:S78-84.
3. Nasman A, Nordfors C, Holzhauser S, Vlastos A, Tertipis N, Hammar U, et al. Incidence of human papillomavirus positive tonsillar and base of tongue carcinoma: a stabilisation of an epidemic of viral induced carcinoma? *European journal of cancer*. 2015;51(1):55-61.

4. Koh JY, Cho NP, Kong G, Lee JD, Yoon K. p53 mutations and human papillomavirus DNA in oral squamous cell carcinoma: correlation with apoptosis. *British journal of cancer*. 1998;78(3):354-9.
5. Du J, Nasman A, Carlson JW, Ramqvist T, Dalianis T. Prevalence of human papillomavirus (HPV) types in cervical cancer 2003-2008 in Stockholm, Sweden, before public HPV vaccination. *Acta oncologica*. 2011;50(8):1215-9.
6. Nasman A, Attner P, Hammarstedt L, Du J, Eriksson M, Giraud G, et al. Incidence of human papillomavirus (HPV) positive tonsillar carcinoma in Stockholm, Sweden: an epidemic of viral-induced carcinoma? *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2009;125(2):362-6.
7. Hong AM, Grulich AE, Jones D, Lee CS, Garland SM, Dobbins TA, et al. Squamous cell carcinoma of the oropharynx in Australian males induced by human papillomavirus vaccine targets. *Vaccine*. 2010;28(19):3269-72.
8. Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, Hernandez BY, Xiao W, Kim E, et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(32):4294-301.
9. Dahlstrand HM, Dalianis T. Presence and influence of human papillomaviruses (HPV) in Tonsillar cancer. *Advances in cancer research*. 2005;93:59-89.
10. Mellin H, Friesland S, Lewensohn R, Dalianis T, Munck-Wikland E. Human papillomavirus (HPV) DNA in tonsillar cancer: clinical correlates, risk of relapse, and survival. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2000;89(3):300-4.
11. D'Souza G, Agrawal Y, Halpern J, Bodison S, Gillison ML. Oral sexual behaviors associated with prevalent oral human papillomavirus infection. *The Journal of infectious diseases*. 2009;199(9):1263-9.
12. Dalianis T. Human papillomavirus and oropharyngeal cancer, the epidemics, and significance of additional clinical biomarkers for prediction of response to therapy (Review). *International journal of oncology*. 2014;44(6):1799-805.
13. Smeets SJ, Hesselink AT, Speel EJ, Haesevoets A, Snijders PJ, Pawlita M, et al. A novel algorithm for reliable detection of human papillomavirus in paraffin embedded head and neck cancer specimen. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2007;121(11):2465-72.

-
14. Ang KK, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal DI, Nguyen-Tan PF, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *The New England journal of medicine*. 2010;363(1):24-35.
 15. Friedman JM, Stavas MJ, Cmelak AJ. Clinical and scientific impact of human papillomavirus on head and neck cancer. *World journal of clinical oncology*. 2014;5(4):781-91.