

การรักษาที่เหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละรายของโรคมะเร็งศีรษะและคอ

โกสินทร์ วิระษร^{1,4}, คมสันต์ อ่างรงค์นันทสกุล^{2,4}, วิยะดา ปัญจกร^{3,4}

¹หน่วยมะเร็งวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์, ²หน่วยรังสีรักษา ภาควิชารังสีวิทยา, ³ภาควิชาสรีรวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น, ⁴Khon Kaen University Comprehensive Cancer Research Group (KKU CCRG)

Personalized Therapy in Head and Neck Cancer Patients

Kosin Wirasorn^{1,4}, Komsan Thamrongnantasakul^{2,4}, Wiyada Punjaruk^{3,4}

¹Division of Oncology, Department of Medicine, ²Division of Radiotherapy, Department of Radiation ³Department of Physiology Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen 40002, Thailand,

⁴Khon Kaen University Comprehensive Cancer Research Group (KKU CCRG)

โรคมะเร็งศีรษะและคอพบมากเป็นอันดับที่ 6 ของโรคมะเร็งทั้งหมดทั่วโลก มะเร็งชนิดนี้ยังคงมีอัตราการเสียชีวิตที่สูงเมื่อเปรียบเทียบกับมะเร็งชนิดอื่นๆ คือ มากกว่า 350,000 รายต่อปี ผู้ป่วยส่วนมากพบแพทย์ด้วยอาการในระยะลุกลาม (locally advanced disease) ส่งผลให้จำเป็นต้องได้รับการรักษาแบบเชิงรุก (aggressive treatment) ซึ่งเป็นการรักษาแบบหลายวิธีร่วมกัน (multimodalities treatment) ประกอบด้วย การผ่าตัด รังสีรักษา และเคมีบำบัด ผลจากการรักษาแบบเชิงรุกทำให้ผู้ป่วยได้รับภาวะแทรกซ้อนจากการรักษาทั้งในระยะเฉียบพลันและในระยะยาว (acute and long term sequelae) ส่งผลให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่แย่ลงและอาจถึงแก่ชีวิตได้ ในปัจจุบันการรักษาที่เหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละราย (personalized therapy) เป็นสิ่งที่กำลังพัฒนาอย่างมาก เพราะการรักษาแบบนี้จะช่วยลดผลกระทบที่ไม่พึงประสงค์จากการรักษาและสามารถเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาให้มากขึ้น ทำให้อัตราการมีชีวิตรอดเพิ่มขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับการรักษาแบบดั้งเดิม (conventional therapy) ผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอส่วนมากพบว่ามีความสัมพันธ์กับการสูบบุหรี่และ/หรือการดื่มสุรา พบได้ร้อยละ 70-80 ของผู้ป่วย ในขณะที่ร้อยละ 20 ของผู้ป่วยพบมีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อ human papilloma virus (HPV) ซึ่งธรรมชาติของโรคและลักษณะทางจุลทรรศน์ของทั้งสองกลุ่มมีความแตกต่างกัน พบว่า การกลายพันธุ์ของยีน *p53* ที่พบในมะเร็งศีรษะและคอมีสัมพันธ์กับการสูบบุหรี่ของผู้ป่วย ในขณะที่ยีน *E6* และ *E7* เป็นยีนที่มีบทบาทสำคัญในการเกิดมะเร็งศีรษะและคอในกลุ่มที่ติดเชื้อ HPV ส่งผลให้ผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอทั้งสองกลุ่มมีผลการรักษาที่แตกต่างกัน กล่าวคือในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอที่เกิดจากการติดเชื้อ HPV พบว่ามีอัตราการตอบสนองต่อการรักษาสูงกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่สัมพันธ์กับ

Head and neck cancer (HNCs) is the 6th most common cancer worldwide and it still has high death rate (more than 350,000 each year) compared to other cancers. The majority of patients have locally advanced diseases at diagnosis; hence, patients must receive aggressive treatment with multimodality therapy including surgery, chemotherapy and radiotherapy. Consequently, these patients have acute and long term sequelae after treatment leading to low quality of life and fetal outcome. Currently, personalized therapy for cancer patients is intriguing because this therapy is able to decrease unfavorable outcome of treatment and provides more effectiveness resulting in long survival rate compared to conventional therapy. The majority of HNCs (70-80%) have correlation with smoking and/or alcohol drinking and the rest (20%) are related to human papilloma virus (HPV) infection. The natural history of diseases and histological features of these 2 groups are basically different. In addition, mutation of *p53* proteins is occurred in HNCs relating to smoking whereas *E6* and *E7* proteins play an important role in HPV-associated HNCs. Consequently, these 2 groups of HNCs have different treatment outcome. Additionally, HPV-associated HNCs seems to have better treatment response compared to another group. In addition, quitting smoking also decreases a chance of cancer metastasis and secondary cancers enhancing with smoking. Presently, medical technologies for cancer therapy are extensively developed including molecular

*Corresponding author:

Wiyada Punjaruk; Department of Physiology, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen 40002, Thailand; email:pwiyaad@kku.ac.th

การสูบบุหรี่ นอกจากนี้ การเลิกสูบบุหรี่ยังช่วยลดโอกาสในการแพร่กระจายของมะเร็งรวมถึงลดการเกิดมะเร็งที่อื่นๆ ที่สัมพันธ์กับการสัมผัสกับบุหรี่ ปัจจุบันมีเทคโนโลยีทางการแพทย์สำหรับการรักษาโรคมะเร็งมีการพัฒนาไปอย่างมากไม่ว่าจะเป็นการรักษาด้วย molecular targeted therapy และการฉายรังสีแบบปรับความเข้ม (Intensity Modulated radiation Therapy, IMRT) เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการรักษา และลดผลข้างเคียง อย่างไรก็ตาม personalized therapy ยังคงมีความจำเป็นที่จะต้องทำการศึกษามาก่อนที่จะนำมาใช้ในเวชปฏิบัติ

targeted therapy to increase the effectiveness of treatment and decrease side effects. Current advanced treatments for head and neck cancer such as Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) trends to provide better treatment outcome and less sequelae. However, personalized therapy still requires extensive studies to individually treat patients with high effectiveness and less side effects.

Key words: head and neck cancer, human papilloma virus, HPV, personalized therapy, molecular targeted therapy

ศรีนครินทร์เวชสาร 2557; 29 (5): 497-502. ♦ Srinagarind Med J 2014; 29 (5):497-502.

บทนำ

โรคมะเร็งศีรษะและคอ (head and neck cancers) เป็นโรคมะเร็งที่เกิดขึ้นในบริเวณเยื่อบุบริเวณช่องปาก (oral cavity) คอหอยหลังช่องปาก (oropharynx) คอหอยหลังกล่องเสียง (hypopharynx) กล่องเสียง (larynx) จมูกและโพรงอากาศข้างจมูก (sinonasal tract) และคอหอยหลังโพรงจมูก (nasopharynx) โรคมะเร็งศีรษะและคอพบมากเป็นอันดับที่ 6 ของโรคมะเร็งทั้งหมด พบผู้ป่วยรายใหม่ทั่วโลกประมาณ 650,000 รายต่อปี อย่างไรก็ตาม มะเร็งชนิดนี้ยังคงมีอัตราการเสียชีวิตที่สูง คือ มากกว่า 350,000 รายต่อปี หรือร้อยละ 4-5 ของการเสียชีวิตจากโรคมะเร็งทั้งหมด¹ ผู้ป่วยส่วนมากมาพบแพทย์ด้วยอาการในระยะลุกลาม (locally advanced disease) จึงมีความจำเป็นต้องได้รับการรักษาหลายวิธีร่วมกัน (multimodalities treatment) ประกอบด้วย การผ่าตัด รังสีรักษา และเคมีบำบัด ซึ่งเป็นการรักษาที่มีความซับซ้อนและเข้มข้น (aggressive) ส่งผลให้ผู้ป่วยได้รับผลข้างเคียงจากการรักษาดังกล่าว ทั้งในระยะเฉียบพลันและระยะยาว ทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่แย่ลงหรือมีการเสียชีวิตจากภาวะแทรกซ้อนดังกล่าว

การรักษาที่เหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละราย (personalized therapy) เป็นการเลือกการรักษาทางการแพทย์แก่ผู้ป่วยแบบจำเพาะต่อแต่ละบุคคล เพื่อให้ผู้ป่วยแต่ละคนได้รับการรักษาที่มีประสิทธิภาพมากที่สุดและได้รับผลข้างเคียงน้อยที่สุด ปัจจุบันมีความเข้าใจเกี่ยวกับชีวโมเลกุลการเกิดมะเร็งศีรษะและคอมากขึ้น ทำให้แพทย์สามารถเลือกวิธีการรักษาที่จำเพาะต่อผู้ป่วยมากขึ้น เพื่อหวังผลให้ผู้ป่วยมีผลตอบสนองต่อการรักษาดีขึ้น ลดภาวะแทรกซ้อนจากการรักษา ตลอดจนทำให้มีอัตราการรอดชีวิตสูงขึ้น ในบทความนี้รวบรวมข้อมูลทาง

การแพทย์ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอ โดยเฉพาะการรักษาที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย

การจำแนกประเภทของมะเร็งศีรษะและคอตามปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรค

ปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญของการเกิดมะเร็งศีรษะและคอ คือ การสูบบุหรี่และ/หรือการดื่มสุรา พบได้ร้อยละ 70-80 ของผู้ป่วย ในขณะที่ร้อยละ 20 ของผู้ป่วยไม่พบประวัติการได้รับปัจจัยเสี่ยงดังกล่าว แต่พบว่า ผู้ป่วยเหล่านี้มีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อ human papilloma virus (HPV) โดยผู้ป่วยส่วนมากเป็นผู้ป่วยมะเร็งคอหอยหลังช่องปาก สายพันธุ์ที่ก่อโรคมะเร็งที่สำคัญ คือ HPV-16 และ HPV-18 ซึ่งทั้งสองสายพันธุ์เป็นสาเหตุสำคัญของการเกิดโรคมะเร็งทางเดินระบบสืบพันธุ์และทวารหนัก (anogenital cancers) มาเป็นเวลานาน² จากข้อมูลทางระบาดวิทยา พบอุบัติการณ์โรคมะเร็งที่เกิดจากการสูบบุหรี่มีแนวโน้มลดลง ในขณะที่อุบัติการณ์โรคมะเร็งศีรษะและคอที่มีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อ HPV (HPV-associated head and neck cancers หรือ HPV-associated HNCs) กลับมีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้น ซึ่งเกิดจากการติดเชื้อผ่านทางเพศสัมพันธ์ และการเพิ่มคู่นอนที่มีเพศสัมพันธ์ทางปาก (oral sex)³

วิธีการเกิดมะเร็งศีรษะและคอจากการติดเชื้อ HPV มีความแตกต่างจากโรคมะเร็งศีรษะและคอที่เกิดจากการสูบบุหรี่พบว่า โปรตีน E6 และ E7 ซึ่งเป็นโปรตีนที่มีการสังเคราะห์ในช่วงระยะแรกของวงจรชีวิตของไวรัส และเป็นโปรตีนที่มีความสำคัญต่อกระบวนการเหนี่ยวนำให้เซลล์เกิดการกลายพันธุ์ (mutation) ส่งผลให้มีการพัฒนาเป็นเซลล์มะเร็งในที่สุด โดยโปรตีน E6 และ E7 สามารถแทรกเข้าไปรวมกับสาย

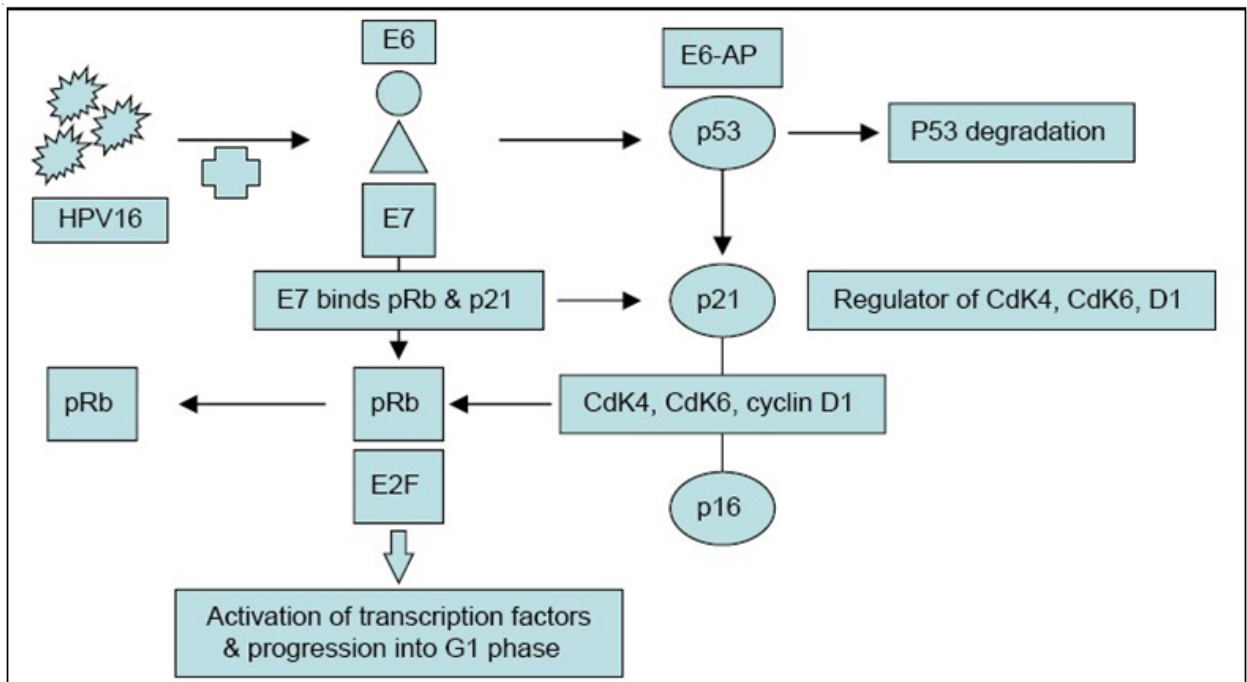
พันธุกรรมของผู้ป่วย (host) ทำให้มีการทำงานบกพร่องหรือสูญเสียการทำงานไปของยีนต้านมะเร็ง p53 และ retinoblastoma (pRb) ส่งผลให้มีการดำเนินของวัฏจักรของเซลล์ (cell cycle) อย่างต่อเนื่อง ทำให้เซลล์มีการแบ่งตัวและเพิ่มจำนวน นอกจากนี้ โปรตีนดังกล่าวยังยับยั้งกระบวนการตายแบบอะพอพโทซิส (apoptosis) ส่งผลให้เกิดมะเร็งในที่สุด กระบวนการดังกล่าวส่งผลให้เซลล์ของ host เกิดการแสดงออกที่เพิ่มขึ้นของโปรตีน p16 ซึ่งเป็นโปรตีนที่เกิดจากการแสดงออกของยีนต้านมะเร็ง cyclin-dependent kinase inhibitor 21 (CDKN2A หรือ p16^{Ink4A}) และสามารถใช้เป็นตัวบ่งชี้ชีวภาพ (biomarker) ของการติดเชื้อ HPV⁴ (รูปที่ 1)

สำหรับวิธีการเกิดโรคมะเร็งที่มีสาเหตุจากบุหรีมีความแตกต่างจากโรคมะเร็งที่เกิดจากการติดเชื้อ HPV กล่าวคือ บุหรีเหนี่ยวนำให้เซลล์ บริเวณทางเดินอาหารและทางเดินหายใจส่วนบนที่มีการสัมผัสเกิดการกลายพันธุ์ของสารพันธุกรรม โดยพบการกลายพันธุ์ของโปรตีน p53 ส่งผลให้ไม่มีการแสดงออกของโปรตีน p16 บนก้อนมะเร็งที่เกิดจากบุหรี ซึ่งแตกต่างจากการกลายพันธุ์ที่เกิดจากการติดเชื้อ HPV โดยที่ โปรตีน p53 ยังคงเป็นลักษณะปกติดั้งเดิม (wild type) นอกจากนี้ ยังพบการแสดงออกที่เพิ่มขึ้นของตัวรับสัญญาณบนผิวเซลล์ epidermal growth factor receptor (EGFR) ในกลุ่มที่เกี่ยวข้องกับการสูบบุหรี โดย EGFR เป็นตัวส่งสัญญาณภายในเซลล์ (signal transduction) ทำให้เซลล์มีการเพิ่มจำนวนอย่างไม่จำกัด ยับยั้งการตายแบบ

อะพอพโทซิส รวมถึงมีคุณสมบัติการแพร่กระจายได้ในขณะที่ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของ EGFR ดังกล่าวในโรคมะเร็งที่เกิดจากการติดเชื้อ HPV⁴

Polymerase chain reaction (PCR) หรือ in situ hybridization (ISH) เป็นวิธีมาตรฐาน (gold standard) สำหรับการยืนยันการแสดงออกของการติดเชื้อไวรัส HPV แต่ทั้ง 2 วิธีข้างต้นมีขั้นตอนการตรวจที่ยุ่งยาก ในการตรวจด้วย p16 immunohistochemistry (IHC) เป็นวิธีที่มีความไวในการวินิจฉัยสูง แปลผลง่าย และมีความเหมาะสมในเวชปฏิบัติมากกว่า นอกจากนี้ยังให้ผลการพยากรณ์โรคที่สอดคล้องกับการตรวจพบโดยตรงของ HPV DNA โดยวิธี ISH หรือ PCR⁵

อาการทางคลินิกของผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อ HPV (HPV-associated HNCs) พบในผู้ป่วยอายุน้อยและไม่มีประวัติสูบบุหรี แตกต่างจากกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอที่สัมพันธ์กับการสูบบุหรี ซึ่งจะพบในผู้ป่วยอายุมาก ก้อนมะเร็ง HPV-associated HNCs ส่วนมากพบบริเวณทอลซิลหรือฐานของลิ้น (base of tongue) โดยก้อนมะเร็งมีขนาดเล็ก (ส่วนมากอยู่ในระยะ T1 กล่าวคือ ก้อนมะเร็งมีขนาดไม่เกิน 2 เซนติเมตร หรือ T2 คือ ก้อนมะเร็งมีขนาด 2-5 เซนติเมตร) แต่มีการแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลืองบริเวณข้างเคียง โดยต่อมน้ำเหลืองมีขนาดใหญ่และมีความหนาแน่นคล้ายถุงน้ำ (cystic consistency) (ส่วนมากอยู่ในระยะ N2 หรือ N3) ลักษณะทางจุลทรรศน์พบเซลล์มะเร็ง



รูปที่ 1 แสดงกลไกการเกิดโรคมะเร็งจากการติดเชื้อ HPV (คัดลอกจากเอกสารอ้างอิง ลำดับที่ 6)

มีลักษณะเป็น basaloid คือเซลล์ที่ไม่มีการสร้างเคราติน (non-keratinizing) ซึ่งแตกต่างจากก้อนมะเร็งที่เกิดจากการสูบบุหรี่ ส่วนมากพบการสร้างเคราตินของเซลล์มะเร็ง³

การรักษาผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอ

ผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อ HPV ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีการตอบสนองต่อการรักษาดีกว่ากลุ่มที่เกิดจากการสูบบุหรี่ไม่ว่าจะเป็นการรักษาด้วยรังสีรักษาหรือเคมีบำบัด ทำให้ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีพยากรณ์โรคที่ดีกว่า เนื่องจากวิถีการเกิดโรคพบลักษณะปกติของโปรตีน p53 ส่งผลให้เซลล์มะเร็งเกิดอะพอโทซิสได้ หลังจากได้รับการรักษาดังกล่าว ทำให้ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีอัตราการรอดชีวิตโดยโรคสงบ (progression free survival; PFS) และอัตราการรอดชีวิตโดยรวม (overall survival; OS) สูงกว่ากลุ่มที่เกิดจากการสูบบุหรี่⁶ ดังรายงานของ Fakhry และคณะ⁷ พบว่า อัตราการตอบสนอง (response rate; RR) ต่อการรักษาด้วยเคมีบำบัดหรือรังสีรักษา ร่วมกับเคมีบำบัดที่สูงกว่าในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอที่ตรวจพบการติดเชื้อ HPV เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่พบการติดเชื้อ (เคมีบำบัด ร้อยละ 82 เปรียบเทียบกับ ร้อยละ 55; $p = 0.01$, รังสีรักษา ร่วมกับเคมีบำบัด ร้อยละ 84 เปรียบเทียบกับ ร้อยละ 57; $p = 0.007$, ตามลำดับ) ส่งผลทำให้ผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวมี PFS และ OS ที่ 2 ปีสูงกว่ากลุ่มที่ตรวจไม่พบการติดเชื้อ HPV (PFS ร้อยละ 86 เปรียบเทียบกับ ร้อยละ 53; $p = 0.02$, OS ร้อยละ 95 เปรียบเทียบกับ ร้อยละ 62; $p = 0.005$, ตามลำดับ) และการศึกษาของ Ang และคณะ⁸ พบว่า ผลการศึกษาเป็นไปในทิศทางเดียวกันกับการศึกษาข้างต้น (OS ที่ 3 ปี ร้อยละ 82.4 เปรียบเทียบกับ ร้อยละ 57.1; $p < 0.001$) นอกจากนี้ ยังพบว่า การไม่สูบบุหรี่ของผู้ป่วยทำให้มีการแพร่กระจายของโรคมะเร็งไปยังอวัยวะอื่นๆ และการเกิดมะเร็งทุติยภูมิ (secondary cancer) อันมาจากผลของบุหรี่ (field cancerization) ลดลง ทำให้ผู้ป่วยมีการพยากรณ์โรคมะเร็งที่ดี อย่างไรก็ตาม พบรายงานการเกิดผลข้างเคียงจากการรักษาในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ HPV สูงกว่า ทำให้มีแนวทางการรักษาที่จะลดผลข้างเคียงในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว เพื่อเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยในระยะยาว

การรักษาด้วยการผ่าตัดในผู้ป่วยกลุ่มนี้ มีแนวโน้มผ่าตัดด้วยหุ่นยนต์ผ่าตัด (robotic surgery) โดยเฉพาะในผู้ป่วยมะเร็งคอกอหอยหลังช่องปาก เพื่อเพิ่มคุณภาพชีวิตและ post-treatment function โดยที่ไม่ได้ทำให้การควบคุมโรคมะเร็งลดลง ดังผลการศึกษาของ Dowthwaite และคณะ⁹ นอกจากนี้ การรักษาในผู้ป่วยระยะลุกลาม มีแนวโน้มให้การรักษาด้วยเคมีบำบัดตั้งแต่ต้น เพื่อทำให้ขนาดของก้อนลดลงก่อนรักษาด้วยการผ่าตัดหรือรังสีรักษา ร่วมกับเคมีบำบัด ประกอบกับ

ผู้ป่วยระยะนี้มีโอกาสเกิดการแพร่กระจายของมะเร็งสูง ดังรายงานการศึกษาของ Fakhry และคณะ⁷ ที่ให้การรักษาด้วยเคมีบำบัดสองขนาน คือ paclitaxel และ carboplatin ก่อนการให้รังสีรักษา ร่วมกับเคมีบำบัด จากการศึกษาของ Posner และคณะ¹⁰ ศึกษาโดยให้การรักษาด้วยเคมีบำบัดสามขนาน คือ cisplatin, fluorouracil และ docetaxel ก่อนให้รังสีรักษา ร่วมกับเคมีบำบัด พบว่า ผู้ป่วยที่มีการตรวจพบ HPV มี PFS และ OS ที่ 5 ปีสูงกว่ากลุ่มที่ตรวจไม่พบไวรัสดังกล่าว (PFS ร้อยละ 78 เปรียบเทียบกับ ร้อยละ 28; $p < 0.0001$, OS ร้อยละ 82 เปรียบเทียบกับ ร้อยละ 35; $p < 0.0001$, ตามลำดับ) นอกจากนี้ รังสีรักษาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ มีแนวโน้มที่จะใช้เทคนิคการฉายรังสีเข้ามาเพื่อที่จะลดภาวะแทรกซ้อนลง เช่น intensity-modulated radiotherapy (IMRT) เป็นเทคนิคที่สามารถส่งรังสีขนาดสูงไปยังบริเวณรอยโรคได้มากขึ้น ในขณะที่อวัยวะปกติสัมผัสปริมาณเล็กน้อยโดยเฉพาะต่อมน้ำลายหน้าหู (parotid gland) และมีแนวโน้มที่จะลดขนาดของรังสีที่ใช้ในการรักษาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ดังการศึกษาที่กำลังทำการศึกษาอยู่

สำหรับการรักษาด้วย molecular targeted therapy พบว่า ผลการรักษาด้วยการยับยั้งการส่งสัญญาณด้วย EGFR ในกลุ่มผู้ป่วยกลุ่มนี้ ให้ผลการศึกษาที่ไม่น่าพึงพอใจ เช่นผลการศึกษาของ Stoecklacher-Williams และคณะ¹¹ พบว่า การให้การรักษาด้วย panitumumab เป็นแอนติบอดีต่อ EGFR ศึกษาในผู้ป่วยที่มีการพบการติดเชื้อ HPV ระยะแพร่กระจายหรือมีการกลับมาเป็นซ้ำของโรคมะเร็ง ผลการศึกษาไม่พบความแตกต่างในแง่ของ RR, TTP และ OS ของผู้ป่วยที่ได้รับเคมีบำบัดร่วมกับ panitumumab เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับเฉพาะเคมีบำบัด (RR ร้อยละ 44 เปรียบเทียบกับ ร้อยละ 32; $p = 0.27$, median PFR 5.6 เดือน เปรียบเทียบกับ 5.5 เดือน; $p = 0.43$, median OS 11.0 เปรียบเทียบกับ 12.6 เดือน; $p = 0.98$, ตามลำดับ) เช่นเดียวกับผลการศึกษาของ Psyrris และคณะ¹² ที่ทำการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอในระยะแพร่กระจายหรือมีการกลับมาเป็นซ้ำของโรคมะเร็ง พบว่า การให้ cetuximab ซึ่งเป็นแอนติบอดีต่อ EGFR เช่นเดียวกับ panitumumab ไม่ได้เพิ่มประโยชน์ให้แก่ผู้ป่วยมะเร็งที่มีการติดเชื้อ HPV ร่วมด้วย ไม่ว่าจะเป็น RR, median PFS หรือ median OS (RR ร้อยละ 50 เปรียบเทียบกับ ร้อยละ 22; $p = 0.006$, median PFS 5.6 เดือน เปรียบเทียบกับ 3.6 เดือน; $p = 0.37$, median OS 12.6 เดือน เปรียบเทียบกับ 9.6 เดือน; $p = 0.22$) จากผลการศึกษาของ EGFR ไม่เป็นที่น่าพึงพอใจเนื่องจาก มะเร็งในกลุ่มนี้ไม่มีระดับการแสดงออกที่สูงขึ้นของ EGFR ปัจจุบัน จึงได้พยายามที่จะยับยั้งวิถีอื่นๆ ของการเกิดโรคมะเร็ง เช่น วิถี PI3K-PTEN-AKT วิถี TGF- β และ NFkB

เป็นต้น นอกจากนี้การรักษาด้วยภูมิคุ้มกัน (immunotherapy) เช่น วัคซีน และ interferon ก็กำลังอยู่ในระหว่างการศึกษาร่วมกัน⁴

ผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอที่สัมพันธ์กับการสูบบุหรี่หรือตรวจไม่พบการติดเชื้อ HPV

แนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งศีรษะและคอที่เกิดจากการสูบบุหรี่ ซึ่งส่วนมากไม่พบการติดเชื้อ HPV ร่วมด้วยนั้น พบว่า การรักษายังคงเหมือนกับการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งเหมือนที่ผ่านมา แต่อาจมีการพัฒนาวิธีการรักษาให้มีประสิทธิภาพเพิ่มขึ้นและลดผลข้างเคียงที่เกิดจากการรักษา การผ่าตัดยังคงเป็นการรักษาหลักในผู้ป่วยโรคมะเร็งระยะเริ่มต้น (ระยะที่ 1 และ 2) ยกเว้น ในผู้ป่วยบางรายที่ต้องการอนุรักษ์อวัยวะและหน้าที่ของอวัยวะนั้นๆ ไว้ (organ preservation) โดยเฉพาะกล่องเสียง สามารถรักษาด้วยรังสีรักษาแทนที่การผ่าตัดได้ สำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็งระยะลุกลาม (ระยะที่ 3) ที่ตรวจพบการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลือง (ระยะ N1 หรือ N2) การรักษาแบบผสมผสาน (multi-modal approach) เป็นวิธีการรักษาที่เหมาะสม ซึ่งประกอบด้วย การผ่าตัดตามด้วยรังสีรักษา หรือเคมีบำบัดคู่กับการให้รังสีรักษา (concurrent chemoradiotherapy หรือ CCRT) โดยมักจะให้การรักษาแบบนี้ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง¹³

รังสีรักษา เป็นการรักษาหลักสำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็งระยะลุกลามที่ไม่สามารถรักษาด้วยการผ่าตัดและผู้ป่วยที่มีการกลับเป็นซ้ำของโรคมะเร็งภายหลังได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัด ปัจจุบันมีการพัฒนารูปแบบการฉายรังสีเพื่อลดผลข้างเคียงอันเกิดจากรังสีรักษาเมื่อเปรียบเทียบกับการฉายรังสีแบบดั้งเดิม (conventional radiotherapy) การฉายรังสีแบบปรับความเข้ม (Intensity Modulated radiation Therapy, IMRT) เป็นรูปแบบการฉายรังสีที่ใช้ปริมาณรังสีที่มีความเข้มต่างๆ กัน (intensity modulated beam) ในแต่ละลำรังสี (beam angle) โดยใช้ลำรังสีจากหลายทิศทางรวมจุดศูนย์กลาง เพื่อให้ได้การกระจายรังสีที่ต้องการ ทำให้บริเวณรอยโรคได้รับรังสีปริมาณสูง ในขณะที่อวัยวะปกติได้รับรังสีปริมาณเล็กน้อย โดยเฉพาะต่อมน้ำลาย parotid ซึ่งรูปแบบการฉายรังสีแต่ละครั้งจะสามารถเปลี่ยนไปตามลักษณะก้อนมะเร็งในแต่ละครั้งที่ฉาย ดังผลการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 ศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งคอหอยหลังช่องปากและคอหอยหลังกล่องเสียงจำนวน 88 ราย พบว่า IMRT สามารถลดภาวะน้ำลายแห้ง (xerostomia) ซึ่งเป็นผลข้างเคียงจากการฉายรังสีในระยะยาวจากร้อยละ 75 ลดลงเป็นร้อยละ 39 ที่เวลา 1 ปีในการติดตามผู้ป่วย เมื่อเปรียบเทียบกับการฉายแสงแบบดั้งเดิม ($p = 0.004$)¹⁴

Concurrent chemo-radiation therapy (CCRT)

เป็นการรักษาเสริมหลังการผ่าตัดในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงในการกลับเป็นซ้ำของโรคมะเร็งและเป็นการรักษาหลักในผู้ป่วยที่ไม่สามารถรักษาด้วยการผ่าตัด ในกรณีของการรักษาเสริมนั้น จากผลการศึกษาล่าสุดของ RTOG 9501 และ EORTC 22931 การใช้เคมีบำบัด cisplatin ร่วมกับรังสีรักษาเสริมหลังการผ่าตัด สามารถควบคุมโรคมะเร็งได้ชัดเจนในผู้ป่วยที่มี extracapsular nodal spread และ/หรือ ผลของชิ้นเนื้อพบมีเซลล์มะเร็ง (involved surgical margin) ($HR=0.61$; $p = 0.01$)¹⁵ อย่างไรก็ตาม พบว่า การรักษาดังกล่าวมีอุบัติการณ์ของผลข้างเคียงตั้งแต่ระดับ 3 เพิ่มขึ้นเป็นสองเท่าเมื่อเปรียบเทียบกับการรักษาเฉพาะรังสีรักษา นอกจากนี้ผลของการสังเคราะห์การศึกษา 8 รายงาน ด้วยวิธีวิเคราะห์อภิมาน (meta-analysis) พบว่า การรักษาเสริมด้วย CCRT สามารถเพิ่มระยะเวลาการรอดชีวิตโดยรวม และอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ (loco-regional control) สำหรับบทบาทการรักษาหลักของ CCRT จากผลการวิเคราะห์อภิมานของ MACH-NC พบว่า CCRT เพิ่ม OS ที่ 5 ปี เพิ่มขึ้นร้อยละ 6.5 เมื่อเปรียบเทียบกับการรักษาเฉพาะรังสีรักษา สำหรับผู้ป่วยสูงอายุ หรือผู้ป่วยที่มีสภาพร่างกายไม่ดี (poor performance status) หรือมีโรคร่วม (co-morbidities) ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว เกิดผลข้างเคียงของการรักษาด้วย CCRT ค่อนข้างมาก ดังนั้น ในการรักษาแบบ CCRT จึงเป็นข้อจำกัดในการรักษาสำหรับผู้ป่วยในกลุ่มนี้ การรักษาด้วยเคมีบำบัดขนาดต่ำ เช่น เคมีบำบัด cisplatin ขนาดต่ำ โดยบริหารทุกสัปดาห์ (low-dose weekly cisplatin) ร่วมกับรังสีรักษา จึงเป็นทางเลือกหนึ่งของการรักษาที่เหมาะสมมากกว่าสำหรับผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว¹³

การรักษาด้วยเคมีบำบัดก่อนการผ่าตัดหรือรังสีรักษา (induction chemotherapy) จากผลการศึกษาของ MACH-NC รวมข้อมูลจากผลการศึกษา 31 รายงานของ induction chemotherapy พบว่า การรักษาด้วย induction chemotherapy ไม่ได้เพิ่ม OS ($HR=0.96$; $p = 0.18$) event-free survival ($HR=0.99$; $p = 0.67$), หรือ LRC ($HR=1.03$; $p = 0.43$) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมมากกว่านั้น เมื่อเปรียบเทียบผลของการศึกษา induction chemotherapy กับผลการศึกษาจาก 50 รายงานของ CCRT พบว่า induction chemotherapy มีประสิทธิภาพการรักษาด้อยกว่าในแง่การเพิ่ม OS และ LRC ($p < 0.0001$)¹⁶ อย่างไรก็ตาม ในระยะหลังมีการศึกษาของ induction chemotherapy ที่ให้เคมีบำบัดสามขนาน คือ docetaxel, fluorouracil และ cisplatin พบว่า สามารถเพิ่ม LRC, PFS, OS และ RR เมื่อเปรียบเทียบกับเคมีบำบัดสองขนาน cisplatin และ fluorouracil นอกจากนี้ จากรายงานล่าสุดของการศึกษา TAX 324 พบอัตราการรอดชีวิตที่ 3 และ

5 ปี เป็นร้อยละ 62 และ 52 ตามลำดับ¹⁰ ซึ่งเป็นอัตราที่สูงกว่าการรักษาด้วย CCRT เพียงการรักษาชนิดเดียว ดังนั้นจึงยังไม่มีข้อสรุปที่ชัดเจนว่าระหว่างการรักษาด้วย induction chemotherapy หรือ CCRT การรักษาแบบใดมีประสิทธิภาพที่ดีกว่าคงต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไปในอนาคต

สำหรับการรักษาด้วย molecular targeted therapy ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ มีผลรายงานประสิทธิภาพการรักษาด้วยยา กลุ่มยับยั้ง EGFR ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ พบว่า สามารถเพิ่มการตอบสนองและควบคุมโรคมะเร็งได้ดี ส่งผลทำให้มีอัตราการรอดชีวิตสูงขึ้น ในกลุ่มที่ได้ยับยั้งการทำงานของ EGFR ร่วมกับ ดังผลการศึกษาของ SPECTRUM (median PFS 6.0 เดือน เปรียบเทียบกับ 5.1 เดือน; $p = 0.001$, mOS 11.7 เปรียบเทียบกับ 8.6 เดือน; $p = 0.02$ ตามลำดับ)¹¹ และ ผลการศึกษา EXTREME (RR ร้อยละ 37 เปรียบเทียบกับ ร้อยละ 17 และ median PFS 5.7 เดือน เปรียบเทียบกับ 3.1 เดือน; $p < 00001$, ตามลำดับ)¹² นอกจากนี้ ยังมีการศึกษาที่อยู่ในระหว่างการศึกษาของการใช้ยายับยั้งการทำงานของ EFGR โดยยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ tyrosine kinase เช่น afatinib (clinicaltrials.gov identifier NCT01732640) และ lapatinib (clinicaltrials.gov identifier 01711658) เป็นต้น

สรุป

จากความรู้วิธีการเกิดมะเร็งศีรษะและคอ พบว่า โรคมะเร็งชนิดนี้เป็นโรคมะเร็งที่มีความแตกต่างกัน (heterogeneous disease) โดยเฉพาะการค้นพบการเกิดโรคมะเร็งจากการติดเชื้อ HPV ทำให้แนวโน้มในการรักษาผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวแตกต่างจากผู้ป่วยทั่วไปที่มีประวัติการสูบบุหรี่ ทำให้มีการพัฒนาและคิดค้นแนวทางการรักษา สารบ่งชี้ชีวภาพของมะเร็ง เพื่อพัฒนาการรักษาด้วย molecular targeted therapy ส่งผลในการเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษา และดูแลผู้ป่วยได้ดีมากยิ่งขึ้น รวมถึงลดภาวะแทรกซ้อนจากการรักษา

เอกสารอ้างอิง

1. Ferlay J, Shin H-R, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int. J. Cancer.* 2010;127:2893–917.
2. Wiseman SM, Swede H, Stoler DL, Anderson GR, Rigual NR, Hicks WL Jr, et al. Squamous cell carcinoma of the head and neck in nonsmokers and nondrinkers: an analysis of clinicopathologic characteristics and treatment outcomes. *Ann Surg Oncol* 2003;10:551–7.
3. Marur S, D'Souza G, Westra WH, Forastiere AA. HPV-associated head and neck cancer: a virus-related cancer epidemic. *Lancet Oncol.* 2010;11:781–9.

4. Pryor DI, Solomon B, Porceddu SV. The emerging era of personalized therapy in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Asia Pac J Clin Oncol* 2011;7:236–51.
5. Lajer CB, von Buchwald C. The role of human papillomavirus in head and neck cancer. *APMIS.* 2010;118:510–9.
6. Chocolatewala NM, Chaturvedi P. Role of human papilloma virus in the oral carcinogenesis: an Indian perspective. *J Cancer Res Ther* 2009;5:71–7.
7. Fakhry C, Westra WH, Li S, Cmelak A, Ridge JA, Pinto H, et al. Improved survival of patients with human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:261–9.
8. Ang KK, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal DI, Nguyen-Tân PF, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2010;363:24–35.
9. Dowthwaite SA, Franklin JH, Palma DA, Fung K, Yoo J, Nichols AC. The role of transoral robotic surgery in the management of oropharyngeal cancer: a review of the literature. *ISRN Oncol* 2012;2012:945162.
10. Posner MR, Lorch JH, Goloubeva O, Tan M, Schumaker LM, Sarlis NJ, et al. Survival and human papillomavirus in oropharynx cancer in TAX 324: a subset analysis from an international phase III trial. *Ann Oncol* 2011;22:1071–7.
11. 98230-114 [Internet]. [cited 2013 Apr 15]. Available from: <http://meetinglibrary.asco.org/content/98230-114>
12. Giralt J, Trigo JM, Nuyts S, Ozsahin EM, Skladowski K, Hatoum G, et al. Head and neck cancer. *Ann Oncol* 2012;23(suppl 9):ix334–ix347.
13. Cmelak AJ. Current issues in combined modality therapy in locally advanced head and neck cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012;84:261–73.
14. Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ, Urbano TG, Bhide SA, Clark C, et al. Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2011;12:127–36.
15. 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.
16. Pignon J-P, le Maître A, Maillard E, Bourhis J. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol* 2009;92:4–14.

