

การรอดชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งช่องปากและคอหอยส่วนปากชนิดเซลล์ สความัสที่ได้รับการรักษาโดยการผ่าตัด การศึกษาย้อนหลัง 12 ปี

สิทธิชัย ตันติภาสวสิน ท.บ.*, วชิรพันธ์ ศิริกุล พ.บ.** , ภัทริา ตันติภาสวสิน ท.บ.***

บทคัดย่อ

มะเร็งช่องปากและคอหอยพบอุบัติการณ์สูงเป็นอันดับ 6 ในเพศชาย และอันดับ 10 ในเพศหญิง ร้อยละ 95 เป็นมะเร็งชนิดเซลล์สความัส พบมากในผู้สูงอายุ มีอัตราการเสียชีวิตสูง วัตถุประสงค์ของงานวิจัยนี้เพื่อศึกษาลักษณะประชากร และปัจจัยพยากรณ์ของมะเร็งช่องปากและคอหอยส่วนปาก วิเคราะห์หาความเสี่ยงระหว่างปัจจัยโดยใช้ Cox proportional hazards regression และ hazard ratios (HRs) วิเคราะห์หาโอกาสการรอดชีวิต และโอกาสการรอดชีวิต 5 ปี ปลอดภัยจากมะเร็งโดยใช้ Kaplan-Meier survival analysis มีผู้ป่วยในการศึกษานี้จำนวน 150 คน ระยะเวลาติดตามเฉลี่ย 44+/-36.93 เดือน เพศชาย 90 คน เพศหญิง 60 คน อายุมัธยฐาน 65 ปี พบผู้ป่วยมีประวัติติ่มสุรา สูบบุหรี่ และเคี้ยวหมาก ร้อยละ 48, 41.33 และ 18 ตามลำดับ พบผู้ป่วยไม่มีประวัติการติ่มสุรา การสูบบุหรี่ และการเคี้ยวหมาก ร้อยละ 28.67 พบมะเร็งคอหอยส่วนปาก ร้อยละ 16 มะเร็งช่องปาก ร้อยละ 84 มะเร็งช่องปากพบอุบัติการณ์สูงสุดที่เหงือก ร้อยละ 41.54 ที่ลิ้น ร้อยละ 23.85 ที่ฟันปากและที่กระพุ้งแก้มอย่างละ ร้อยละ 13.85 ที่เพดานปาก ร้อยละ 3.84 และที่ริมฝีปาก ร้อยละ 3.07 มะเร็งอยู่ในระยะการดำเนินโรคแรก ร้อยละ 20 อยู่ในระยะการดำเนินโรคลูกกลม ร้อยละ 80 พบมะเร็งมากกว่าหนึ่งตำแหน่ง ร้อยละ 9.3 พบอัตราการรอดชีวิต 5 ปี ปลอดภัยจากมะเร็ง ร้อยละ 53.33 อัตราการรอดชีวิตตลอดการศึกษา 12 ปี ร้อยละ 50.67 พบว่าโอกาสการรอดชีวิต 5 ปี ปลอดภัยจากมะเร็ง ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างปัจจัย แต่มีแนวโน้มสูงว่าผู้ป่วยมะเร็งคอหอยส่วนปากมีโอกาสรอดชีวิตน้อยกว่าผู้ป่วยมะเร็งช่องปาก (aHR 1.94, 95%CI: 1.03-3.65, p=0.039) ผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 40 ปี มีโอกาสรอดชีวิต 5 ปี ปลอดภัยจากมะเร็ง น้อยกว่าผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 40 ปี (aHR 2.78, 95%CI: 1.10-7.02, p=0.031) ผู้ป่วยเคี้ยวหมากมีโอกาสรอดชีวิต 5 ปี ปลอดภัยจากมะเร็ง น้อยกว่าผู้ป่วยที่สูบบุหรี่หรือติ่มสุรา (aHR 2.38, 95%CI: 1.03-5.50, p=0.042) พบมะเร็งช่องปากกลับเป็นซ้ำ ร้อยละ 38.1 จำแนกเป็นมะเร็งกลับเป็นซ้ำที่ตำแหน่งก่อโรคร้อยละ 29.2 พบในระยะเวลา 1-6 เดือน ร้อยละ 78.57 พบมะเร็งกลับเป็นซ้ำที่ต่อมน้ำเหลือง ร้อยละ 70.8 พบในระยะเวลา 1 ปี หลังการผ่าตัด ร้อยละ 82.4 มีแนวโน้มสูงว่ามะเร็งกลับเป็นซ้ำที่ตำแหน่งก่อมะเร็งมีโอกาสรอดชีวิตน้อยกว่าการกลับเป็นซ้ำที่ต่อมน้ำเหลืองบริเวณคอ (aHR 1.94, 95%CI: 1.03-3.65, p=0.039) สรุปการศึกษานี้พบว่า ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของโอกาสรอดชีวิตและอัตราการรอดชีวิต 5 ปี ปลอดภัยจากมะเร็งระหว่างกลุ่มปัจจัยพยากรณ์ การรักษาให้ผู้ป่วยหายจากมะเร็งคือเป้าหมายสูงสุด การวางแผนการรักษา ร่วมกันของทีมนสหสาขา มีความสำคัญ ศัลยแพทย์ที่ทำการรักษา จำเป็นต้องมีความรู้ความเข้าใจเรื่องปัจจัยพยากรณ์ของโรคมะเร็งเป็นอย่างดี และมีทักษะในการกำจัดก้อนมะเร็ง เลาะระบบน้ำเหลืองและต่อมน้ำเหลืองบริเวณคอได้เป็นอย่างดี พิจารณาการฉายรังสีและหรือให้เคมีบำบัดร่วมรักษาตามข้อบ่งชี้ การสร้างความตระหนักถึงอันตรายของโรคมะเร็งช่องปาก การตรวจคัดกรองมะเร็งช่องปากเชิงรุก การรณรงค์การตรวจหามะเร็งช่องปากด้วยตนเอง และนำเข้าสู่ระบบการรักษา เป็นวิธีการหลักที่จะทำให้ชะเนาะโรคมะเร็งช่องปาก

คำสำคัญ : มะเร็งช่องปาก, มะเร็งคอหอยส่วนปาก, อัตราการรอดชีวิต, อัตราการรอดชีวิต 5 ปี ปลอดภัยจากมะเร็ง, มะเร็งกลับเป็นซ้ำ, การผ่าตัด, การศึกษาย้อนหลัง

* ทันตแพทย์เชี่ยวชาญ ศัลยศาสตร์ช่องปากและแม็กซิลโลเฟเชียล โรงพยาบาลชลบุรี

** เวชศาสตร์ครอบครัว กลุ่มงานเวชศาสตร์ชุมชน คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

*** ทันตแพทย์ชำนาญการพิเศษ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

* Dentist, Expert Level, Oral and Maxillofacial Surgery, Chonburi Hospital

** Data scientist, Family physician, Department of Community Medicine, Faculty of Medicine, Chiang Mai University

*** Dentist, Senior Professional Level, Faculty of Medicine, Burapha University

Long-Term survival in Surgically-Resected Oral and Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma: 12-years Retrospective Cohort Study

Sittichai Tantipasawasin D.D.S.*, Wachiranun Sirikul M.D.** , Pattira Tantipasawasin D.D.S.***

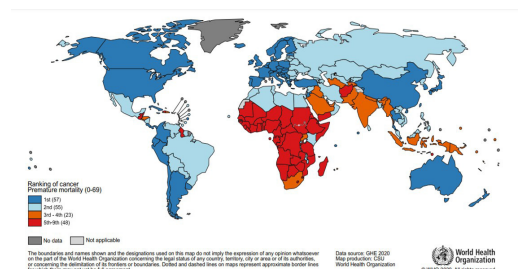
Abstract

The incidence of oral cavity and pharynx cancer is the 6th most common malignancy in male and the 10th in female. Ninety five percents are squamous cell carcinoma. It is common in older adulthood. The prognosis is poor. An aim of this study was to assess the demographic data and to investigate the prognostic factors in estimating response to treatment associated with disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) in a cohort of surgically-resected oral squamous cell carcinoma (OC) and oropharyngeal carcinoma (OP) patients. Survival probability was calculated according to the Kaplan-Meier survival analysis and the differences between variables were assessed with a multivariable Cox proportional hazards regression and hazard ratios (HRs). Participants included 150 patients. A median of follow-up period was 44+/-36.93 months. Ninety patients were male and sixty patients were female. The median age at diagnosis was 65 years. The rate of alcohol drinking, cigarette smoking and betel nut chewing were 48%, 41.33% and 18% respectively. The OP was 16% and OC was 84%. The most common OC location was the gum; 41.54 %, follow by the tongue, the floor of mouth, the buccal mucosa, the hard palate and the lip; 23.85%, 13.85%, 13.85%, 3.84% and 3.07% respectively. The Early stage cancer was 20% and the late stage cancer was 80%. Multiple primary cancer was identified 9.3%. The DFS was 53.33%. At the end of this study, 12 years period, the OS was 50.67%. There were no differences in DFS and OS observed between variables. The OP was more likely to have worse OS than OC (aHR 1.94,95%CI:1.03-3.65, p=0.039) The DFS in young adult, <40 years, was more likely less than the older adult, >40 years, (aHR 2.78,95%CI:1.10-7.02, p=0.031).and also the DFS in betel nut chewing was more likely less than the others. Never the less, up to 38.1% of patients develop locoregional relapse. The local recurrence was 29.2% and the 78.57 percents present within 6 months. The nodal recurrence was 70.8% and the 82.4 percents were detected within a year. The local recurrence patients were more likely to have worse OS than the nodal recurrence patients (aHR 1.94,95%CI:1.03-3.65, p=0.039). In conclusion, there are no differences in DFS and OS were observed between variables in this study. Planning joint treatment for patients to recover from cancer is the ultimate goal. The surgeon requires a good understanding of cancer prognostic factors and also, good skill in the removal of tumors and cervical lymph nodes. Consider irradiation and or provide joint chemotherapy based on indications. Raising awareness of the dangers of oral cancer, Proactive oral cancer screening campaign, Self-detection of oral cancer, then bring them into the treatment system, are the main way to beat oral cancer.

Keywords : Oral cancer, Oropharyngeal cancer, Overall Survival, 5-years Disease Free Survival, OS, DFS, Recurrence, Cohort

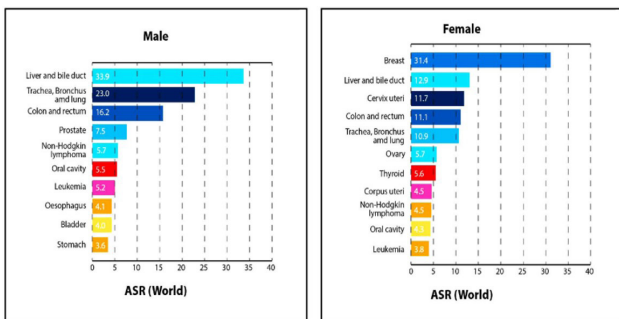
บทนำ

มะเร็งเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตอันดับต้นของมนุษย์ในหลายประเทศทั่วโลก ถ้าไม่มีการเสียชีวิตจากโรคระบาดโควิด-19 (COVID-19) ที่กำลังระบาดอยู่ในปัจจุบัน ในปี พ.ศ.2562 องค์การอนามัยโลกรายงานว่ามะเร็งเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตอันดับที่หนึ่งหรือสองของคนที่มีอายุต่ำกว่า 70 ปี ใน 112 ประเทศจาก 183 ประเทศทั่วโลก ประเทศไทยมะเร็งเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตอันดับที่หนึ่ง¹ ดังรูปที่ 1



รูปที่ 1 แสดงลำดับการเสียชีวิตสาเหตุจากมะเร็งของประชากรอายุต่ำกว่า 70 ปี ของทุกประเทศทั่วโลก ในปี พ.ศ.2562 โดยองค์การอนามัยโลก

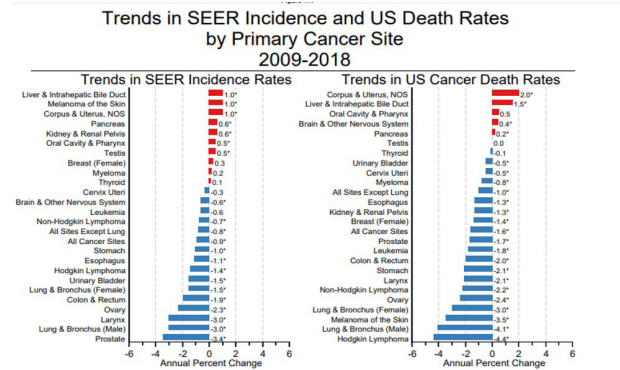
มะเร็งช่องปากและคอหอย (Oral and Pharyngeal Cancer) พบอุบัติการณ์สูงเป็นอันดับที่ 7 ของมะเร็งทั้งหมด ในปี พ.ศ.2563 ประมาณว่าจะเกิดผู้ป่วยมะเร็งช่องปาก (Oral Cancer) รายใหม่เพิ่มขึ้นทั่วโลก 377,713 คนต่อปี และจะมีผู้เสียชีวิต 125,022 ราย จะเกิดผู้ป่วยมะเร็งคอหอยส่วนปาก (Oropharyngeal Cancer) รายใหม่ 98,412 คน และคาดว่าจะมีผู้เสียชีวิต 39,590 ราย² ในประเทศไทยจากรายงานของสถาบันมะเร็งแห่งชาติ พ.ศ.2557 พบอุบัติการณ์มะเร็งช่องปากและคอหอยสูงเป็นอันดับที่ 6 ของมะเร็งทั้งหมดในเพศชาย และอันดับที่ 10 ในเพศหญิง ประมาณอุบัติการณ์การเกิดผู้ป่วยมะเร็งช่องปากในเพศชาย 5.5 คนต่อประชากร 100,000 คน ในเพศหญิง 4.3 คนต่อประชากร 100,000 คน³ ดังกราฟที่ 1



กราฟที่ 1 แสดงสถิติการเกิดโรคมะเร็งที่พบบ่อยและค่าประมาณจำนวนผู้ป่วยมะเร็งรายใหม่ในประเทศไทย (ASR ต่อประชากร 100,000 คน) จำแนกตามอวัยวะ ปี พ.ศ.2557 (ที่มา Cancer in Thailand Vol.9)

มะเร็งช่องปากและคอหอยร้อยละ 90-95 เป็นมะเร็งชนิดเซลล์สความัส⁴ (Squamous cell carcinoma) พบมากในผู้สูงอายุ พบในผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 45 ปี ร้อยละ 90 International Agency for Research on Cancer (IARC) รายงานผู้ป่วยส่วนใหญ่มีประวัติการเสพยาสูบหรือสูบบุหรี่ และหรือแอลกอฮอล์⁵ ผู้สูบบุหรี่มีโอกาสเกิดมะเร็งช่องปากและคอหอยสูงกว่าผู้ไม่สูบบุหรี่ 4-6 เท่า อีกทั้งยังส่งผลให้ผลการรักษาไม่ดี มีระยะเวลาการรอดชีวิตลดลง^{6,7} แม้อุบัติการณ์การเกิดมะเร็งช่องปากและคอหอยไม่ได้สูงที่สุดเมื่อเปรียบเทียบกับมะเร็งตำแหน่งอื่นๆของร่างกาย แต่พบว่ามีอัตราการเสียชีวิตสูง Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) รายงานมะเร็งช่องปากและคอหอยเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตจากมะเร็งสูงเป็นอันดับที่ 6 ของมะเร็งตำแหน่งอื่นในประเทศไทยสหรัฐอเมริกา ในขณะที่สถาบันมะเร็งแห่งชาติสหรัฐอเมริกา รายงานมะเร็งช่องปากและคอหอยเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตจากมะเร็งสูงเป็นอันดับ 38 ดังกราฟที่ 2 ผู้ป่วยที่รอดชีวิตภายหลังจากผ่าตัดร่วมรักษา ส่วนใหญ่

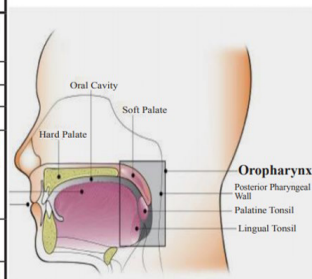
มีความ विकูลรูปของใบหน้า มีการทำงานของอวัยวะช่องปากและอวัยวะข้างเคียง อาทิ การพูด การบดเคี้ยว การกลืน ฯลฯ เปลี่ยนแปลงไป ส่งผลกระทบต่อสภาวะจิตใจ อารมณ์ และคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย



กราฟที่ 2 มะเร็งช่องปากและคอหอยมีอัตราการเสียชีวิตสูงเป็นอันดับที่ 6 จากรายงานของ SEER และสูงเป็นอันดับ 3 จากรายงานของสถาบันมะเร็งประเทศสหรัฐอเมริกา ระหว่างปี ค.ศ.2009-2018 (SEER Cancer statistics review (CSR) 1975-2018)

มะเร็งช่องปาก (Oral cancer: OC) และมะเร็งคอหอยส่วนปาก (Oropharyngeal cancer: OP) เป็นคำที่ใช้จำแนกมะเร็งโดยอาศัยตำแหน่งก่อนมะเร็งเป็นตัวกำหนด¹ ดังรูปที่ 2

Oral Cavity(OC)	Oropharynx(OP)
Anatomic border between from above: Junction of the hard and soft palate	
Hard palate	Soft palate
Retromolar trigone	Palatine tonsils
Floor of the mouth	Palatoglossal folds
Anterior two-thirds of the tongue (i.e., anterior to the circumvallate papillae)	Posterior one-third of the tongue (i.e., base of the tongue)
Alveolar ridge and gingiva	Valleculae
Buccal mucosa	Posterior pharyngeal wall
Labial mucosa	
Anatomic border between from below: Circumvallate papillae	



แสดงการจำแนกอวัยวะช่องปาก (OC) กับ คอหอยส่วนปาก (OP)

รูปที่ 2 แสดงการจำแนกมะเร็งช่องปาก (OC) และมะเร็งคอหอยส่วนปาก (OP) ตามกายวิภาค

มะเร็งช่องปาก (OC)

เป็นมะเร็งที่ตำแหน่งก่อนมะเร็งเกิดขึ้นหน้าต่อรอยต่อระหว่างเพดานแข็งและเพดานอ่อนทางด้านบน และอยู่หน้าต่อแนวของต่อมน้ำลายเซอรัคัมวอลเลต (Circumvallate papillae) ทางด้านล่าง มะเร็งช่องปากจำแนกตำแหน่งก่อนมะเร็งตาม International Classification of Diseases; Oral Cancer ได้ 6 ตำแหน่งดังนี้ มะเร็งที่เหงือก (Gum cancer)

มะเร็งที่กระพุ้งแก้ม (Buccal mucosa cancer) มะเร็งที่ลิ้นหน้า ต่อแหวต่อมน้ำลายเซอรัคีมวอลเลต (Tongue cancer) มะเร็งที่พื้นปาก (Floor of mouth cancer) มะเร็งที่เพดานปาก (Hard palate cancer) และมะเร็งที่ริมฝีปาก (Lip cancer)

มะเร็งคอหอยส่วนปาก (OP) เป็นมะเร็งที่เกิดขึ้นหลังรอยต่อระหว่างเพดานแข็งและเพดานอ่อนทางด้านบน และอยู่หลังต่อแหวของต่อมน้ำลายเซอรัคีมวอลเลตของลิ้น มะเร็งคอหอยส่วนปากจำแนกตามตำแหน่งก่อมะเร็งได้ 6 ตำแหน่ง ดังนี้ มะเร็งที่เพดานอ่อน (Soft palate cancer) มะเร็งต่อมทอลซิลพาราทิน (Tonsil cancer) มะเร็งที่แนวพับระหว่างเพดานและลิ้น (Palatoglossal folds cancer) มะเร็งที่หนึ่งในสามส่วนของลิ้นหลังต่อแหวต่อมน้ำลายเซอรัคีมวอลเลต (Base of tongue cancer) มะเร็งที่รอยพับระหว่างโคนลิ้นและฝาปิดกล่องเสียง (Valleculae cancer) และมะเร็งที่ผนังคอหอยด้านหลัง (Posterior pharyngeal wall cancer)

การรักษา มะเร็งช่องปากและคอหอยส่วนปากชนิดเซลล์สความัสที่ระยะการดำเนินโรคแรก (Early stage: stage I, II) เลือกวิธีการรักษาเดี่ยว (single modality treatment) อาทิ การผ่าตัด หรือการฉายรังสี อัตราการรอดชีวิต (Overall Survival: OS) สูง อัตราการรอดชีวิต 5 ปี ปลอดภัยจากมะเร็ง (5-Years Disease Free Survival: DFS) ร้อยละ 90¹⁰ มะเร็งที่ระยะการดำเนินโรคลุกลาม (Late stage; stage III และ IV) มีพฤติกรรมรุกรานเนื้อเยื่อข้างเคียง ส่วนใหญ่พบมะเร็งแพร่กระจายไปตามระบบน้ำเหลืองและต่อมน้ำเหลือง (Lymph node metastasis) ส่วนน้อยพบการแพร่กระจายไปยังอวัยวะที่ไกลออกไป (Distant metastasis) พบอุบัติการณ์มะเร็งกลับเป็นซ้ำสูง การพยากรณ์โรคไม่ดี การรักษาเลือกวิธีแบบผสมผสาน (multiple modality treatment) ระหว่างการผ่าตัด การฉายรังสี การให้เคมีบำบัด และอื่นๆ เพื่อลดโอกาสมะเร็งกลับเป็นซ้ำ เพิ่มอัตราการรอดชีวิต (OS) และเพิ่มอัตราการรอดชีวิต 5 ปี ปลอดภัยจากมะเร็ง (DFS). Bernier และคณะรายงานอัตราการรอดชีวิต 5 ปี ปลอดภัยจากมะเร็งร้อยละ 30-45¹¹ Pruegsanusak และคณะทำการศึกษาทางภาคใต้ของประเทศไทยรายงานอัตราการรอดชีวิต 5 ปี ปลอดภัยจากมะเร็ง ร้อยละ 24.1¹² ซึ่งอัตราการรอดชีวิต 5 ปี ปลอดภัยจากมะเร็ง (DFS) ที่แตกต่างกันนี้สัมพันธ์กับตำแหน่งก่อมะเร็ง ปัจจัยก่อมะเร็ง ระยะการดำเนินโรคก่อนการรักษา ประสิทธิภาพการรักษา ตลอดจนความแตกต่างทางภูมิศาสตร์และวิถีชีวิตในสังคม¹³

วัตถุประสงค์ของงานวิจัยนี้เพื่อศึกษาลักษณะประชากรและปัจจัยพยากรณ์ของมะเร็งช่องปากและมะเร็งคอหอยส่วนปากชนิดเซลล์สความัส วิเคราะห์หาความเสี่ยงระหว่างกลุ่มในแต่ละปัจจัยที่เกี่ยวข้อง วิเคราะห์หาโอกาสการรอดชีวิต (OS) และโอกาสการรอดชีวิต 5 ปี ปลอดภัยจากมะเร็ง (DFS) ของผู้ป่วยมะเร็งช่องปากและคอหอยส่วนปากที่ได้รับการรักษาโดยการผ่าตัด และหรือร่วมกับการฉายรังสี หรือให้เคมีบำบัด ที่เข้ารับการรักษา ณ กลุ่มงานศัลยกรรมช่องปาก และแม็กซิลโลเฟเชียล โรงพยาบาลชลบุรี

ระเบียบวิธีวิจัย (Research methodology)

เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง (Retrospective cohort study) ในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นมะเร็ง ช่องปาก (OC) หรือมะเร็งคอหอยส่วนปาก (OP) ชนิดเซลล์สความัส ที่เข้ารับการรักษา ณ กลุ่มงานศัลยกรรมช่องปากและแม็กซิลโลเฟเชียล โรงพยาบาลชลบุรี ตั้งแต่ปี พ.ศ.2547-2563 ผู้ป่วยทุกรายได้รับการรักษาโดยวิธีการผ่าตัด เป้าหมายให้ได้ระยะห่างจากมะเร็ง (microscopic clearance) 0.5-1.0 เซนติเมตร และหรือร่วมกับการผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลืองบริเวณคอ (Neck dissection) และหรือร่วมกับการฉายรังสี (Radiation Therapy: RT) และหรือให้เคมีบำบัด (Chemotherapy: CT)

ลักษณะประชากร (Demographic data) และปัจจัยพยากรณ์ (Prognostic factors)

เก็บรวบรวมข้อมูล เพศ อายุ ประวัติการเสพยาสูบ ก่อมะเร็ง (Carcinogen) ตำแหน่งก่อมะเร็ง (Tumor location) มะเร็งก่อเกิดใหม่ตำแหน่งที่ 2 (Second Primary Cancer: SPC) ระยะการดำเนินโรค (Staging) วิธีการรักษาและการบูรณะเสริมสร้าง (Treatment and Reconstruction) การกลับเป็นซ้ำและการรักษาอกบกู้ (Recurrence and Salvage treatment) ระยะเวลาการรอดชีวิต 5 ปี ปลอดภัยจากมะเร็ง (DFS) และระยะเวลาการรอดชีวิต (OS) จากบันทึกเวชระเบียน ข้อมูลทางพยาธิ และภาพถ่ายรังสีคอมพิวเตอร์ระยะการดำเนินโรคมะเร็งจำแนกตาม Union for International Cancer Control (UICC) TNM Classification of Malignant Tumours, 8th edition¹⁴

การนับระยะเวลาการรอดชีวิต (OS) เริ่มนับตั้งแต่วันที่ได้รับการผ่าตัด (Time zero was defined as Date of surgery) ไปจนถึงวันที่เสียชีวิต (Date of dead) โดยตรวจสอบจากทะเบียนราษฎร

ผู้ป่วยทุกรายได้รับการติดตามการรักษาทุก 1 เดือนเป็นเวลา 3 เดือน ถ้าไม่พบความผิดปกติใดๆ ผู้ป่วยจะได้รับการติดตามการรักษาทุก 3 เดือน จนครบ 2 ปี ถ้าไม่พบการกลับเป็นซ้ำ ผู้ป่วยจะได้รับการติดตามการรักษาทุก 6 เดือน จนครบ 5 ปี ในปีที่ 2 และปีที่ 5 ผู้ป่วยจะได้รับการถ่ายภาพรังสีคอมพิวเตอร์เพื่อประเมิน ตรวจหามะเร็งกลับเป็นซ้ำโดยละเอียด ภายหลังจากติดตามการรักษาครบ 5 ปี แม้ว่าผู้ป่วยจะปลอดภัยจากมะเร็ง ผู้ป่วยจะได้รับการ ซักชวนให้กลับมาติดตามการรักษาทุก 6 เดือนจนตลอดชีวิต

สถิติที่ใช้ (Statistic)

สถิติเชิงพรรณนา (Descriptive analyses) ถูกนำมาใช้ในการแสดงข้อมูลลักษณะประชากร (demographics data) และปัจจัยต่างๆทางคลินิก

วิเคราะห์ความเสี่ยงระหว่างกลุ่มในแต่ละปัจจัยที่เกี่ยวข้อง และวิเคราะห์โอกาสการรอดชีวิต (Survival prob-

ability) จากปัจจัยพยากรณ์แต่ละปัจจัย โดยอาศัย Cox proportional hazards regression และ hazard ratios (HRs) วิเคราะห์โอกาสการรอดชีวิต (Survival probability) สัมพันธ์กับ ระยะเวลาการรอดชีวิต (OS) โดยใช้ Kaplan-Meier survival analysis

ผลการศึกษา (Result)

ผู้ป่วยมะเร็งช่องปากและมะเร็งคอหอยส่วนปากในการศึกษานี้จำนวนทั้งสิ้น 150 คน ระยะเวลาติดตามระหว่าง 12-147 เดือน ระยะเวลาติดตามเฉลี่ย 44+/-36.93 เดือน ลักษณะประชากรแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงลักษณะประชากรและปัจจัยพยากรณ์ ของผู้ป่วยมะเร็งช่องปากและคอหอยส่วนปาก (Clinical characteristics of the oral cancer and oropharyngeal cancer patient cohort)

Characteristics	Total, n (%)	OS (%)	Hazard ratio* (95% CI)	P value **	DFS (%)	Hazard ratio* (95% CI)	P value **
Gender							
Male	90 (60.0)	49.4	0.95 (0.60-1.52)	0.856	49.4	0.88 (0.50-1.55)	0.655
Female	60 (40.0)	50.3	(ref.)		50.4	(ref.)	
Age group (years)							
< 40 years	11 (7.3)	42.9	1.37 (0.59-3.15)	0.458	42.9	1.87 (0.79-4.40)	0.136
≥ 40 years	139 (92.7)	50.5	(ref.)		50.5	(ref.)	
Alcohol	72 (48.0)	40.2	1.32 (0.82-2.10)	0.243	40.1	1.38 (0.79-2.41)	0.245
Smoking	62 (41.3)	39.8	1.47 (0.91-2.36)	0.106	39.8	1.29 (0.74-2.26)	0.354
Betel nut	27 (18.0)	44.2	1.69 (0.97-2.95)	0.058	44.2	1.81 (0.94-3.46)	0.065
Locations							
Gum	54 (36.0)	55.5	0.68 (0.42-1.12)	0.130	55.5	0.89 (0.50-1.61)	0.714
Oropharynx	24 (16.0)	32.1	2.44 (1.34-4.46)	0.002	32.1	1.44 (0.70-2.98)	0.313
Tongue	31 (20.7)	46.6	1.27 (0.76-2.15)	0.359	46.6	1.03 (0.53-2.02)	0.915
Floor of mouth	18 (12.0)	50.0	0.87 (0.41-1.82)	0.715	50.0	0.73 (0.29-1.85)	0.504
Buccal	18 (12.0)	45.8	1.19 (0.61-2.32)	0.600	45.8	0.82 (0.32-2.06)	0.663
Palate	5 (3.3)	71.4	0.26 (0.04-1.86)	0.144	71.4	1.22 (0.30-5.04)	0.776
Lip	4 (2.7)	75.0	1.01 (0.24-4.12)	0.992	75.0	0.69 (0.10-5.02)	0.710
Multiple primary tumor							
Local	7 (4.6)	84.6	1.03 (0.41-2.58)	0.540	84.6	0.35 (0.04-2.51)	0.337
Distant	7 (4.6)	39.0	1.60 (0.69-3.71)		39.0	1.58 (0.57-4.41)	
Single primary tumor	136 (90.7)	48.7	(ref.)		48.7	(ref.)	
Staging							
I	10 (6.7)	69.2	(ref.)	0.185	69.2	(ref.)	0.348
II	20 (13.3)	76.9	1.91 (0.40-9.02)		76.9	1.61 (0.33-7.99)	
III	30 (20.0)	57.8	3.28 (0.75-14.35)		57.8	1.81 (0.39-8.37)	
IVA	81 (54.0)	40.2	3.46 (0.84-14.3)		40.2	2.23 (0.53-9.36)	
IVB	9 (6.0)	33.3	4.50 (0.87-23.26)		33.3	4.14 (0.80-21.40)	
Surgical procedure							
Wide excision	147 (98.6)	50.1	1.13 (0.16-8.13)	0.906	50.1	0.48 (0.07-3.52)	0.454
Maxillectomy	29 (19.3)	50.4	0.91 (0.50-1.68)	0.777	50.4	1.10 (0.55-2.20)	0.783
En bloc resection of mandible	43 (28.7)	58.2	0.83 (0.48-1.42)	0.491	58.2	1.03 (0.55-1.92)	0.917

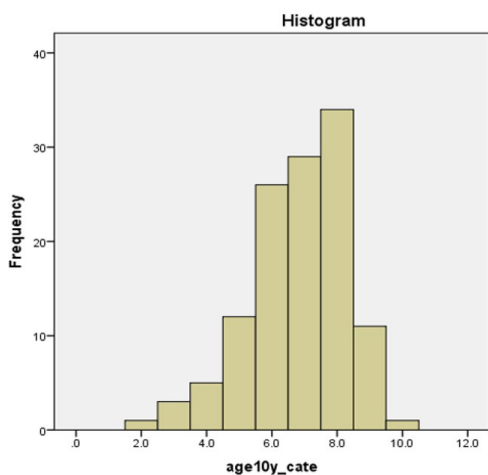
Characteristics	Total, n (%)	OS (%)	Hazard ratio* (95% CI)	P value **	DFS (%)	Hazard ratio* (95% CI)	P value **
Partial mandibulec-tomy	45 (30.0)	44.1	1.21 (0.75-1.95)	0.431	44.2	1.43 (0.80-2.54)	0.219
Selective neck dis-section	46 (30.7)	38.8	1.49 (0.92-2.39)	0.097	38.8	1.00 (0.55-1.84)	0.993
Modified radical neck dissection	65 (43.3)	40.1	1.52 (0.96-2.40)	0.070	40.1	1.79 (1.02-3.13)	0.035
Radiation therapy	44 (29.3)	38.2	1.41 (0.87-2.29)	0.157	38.2	1.49 (0.84-2.67)	0.165
Chemotherapy	2 (1.3)	50.0	1.44 (0.20-10.34)	0.721	50.0	N/A ***	0.373

DFS, 5-years Disease Free Survival probability; N/A, data not available, OS, 5-years Overall Survival probability; * Hazard ratios from univariable cox-regression; ** P values from Log-rank test; ref., reference

*** Chemotherapy HR cannot be estimated by Cox-regression due to small number of patients who received CMT treatment.

เพศและอายุ (Gender and Age)

ผู้ป่วยมะเร็งช่องปากและคอหอยส่วนปากเพศชาย 90 คน เพศหญิง 60 คน คิดเป็นร้อยละ 60 และ 40 ตามลำดับ อยู่ในช่วงอายุ 16-92 ปี อายุมัธยฐาน 65 ปี (อายุเฉลี่ย 63.254 +/-14.968 ปี) พบในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 40 ปี ร้อยละ 92.7 พบในผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 40 ปี ร้อยละ 7.3 พบอุบัติการณ์สูงสุดในกลุ่มผู้ป่วยอายุระหว่าง 70-79 ปี รองลงมาพบในกลุ่มผู้ป่วยอายุระหว่าง 60-69 ปี และลำดับที่ 3 พบในกลุ่มผู้ป่วยอายุระหว่าง 50-59 ปี คิดเป็นร้อยละ 27.9, 23.8 และ 21.3 ตามลำดับ ดังกราฟที่ 3.เป็นผู้สูงอายุที่มีอายุมากกว่า 65 ปี ร้อยละ 49.33 จำแนกเป็นผู้สูงอายุวัยต้น อายุระหว่าง 65-74 ปี ร้อยละ 23.33 ผู้สูงอายุวัยชรา อายุระหว่าง 75-84 ปี ร้อยละ 23.33 และผู้สูงอายุวัยปลาย อายุ 85 ปีขึ้นไป ร้อยละ 2.67

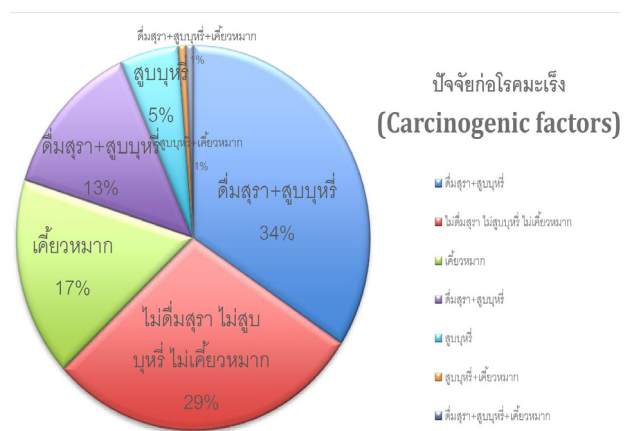


กราฟที่ 3 แสดงร้อยละของอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งช่องปากและคอหอยส่วนปากในแต่ละช่วงกลุ่มอายุ 10 ปี

ปัจจัยก่อมะเร็ง (Carcinogenic factors)

ปัจจัยก่อโรคมะเร็งที่สนใจคือการดื่มสุรา การสูบบุหรี่ และการเคี้ยวหมาก พบผู้ป่วยมะเร็งที่มีประวัติการดื่มสุรา 72 คน (ร้อยละ 48) ผู้ป่วยมะเร็งที่มีประวัติการสูบบุหรี่ 62 คน (ร้อยละ 41.33) และผู้ป่วยมะเร็งที่มีประวัติเคี้ยวหมาก 27 คน (ร้อยละ 18) พบผู้ป่วยมะเร็งที่ไม่มีประวัติการดื่มสุรา การสูบบุหรี่ และการเคี้ยวหมาก 43 คน (ร้อยละ 28.67)

ผู้ป่วยมะเร็งช่องปากและคอหอยส่วนปากส่วนใหญ่มีประวัติทั้งการดื่มสุราและสูบบุหรี่ จำนวน 51 คน(ร้อยละ 34) รองลงมาเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีประวัติทั้งการดื่มสุรา สูบบุหรี่ และเคี้ยวหมาก ร้อยละ 29 กลุ่มที่มีประวัติเคี้ยวหมากเพียงอย่างเดียวพบมากเป็นอันดับสาม ร้อยละ 17 กลุ่มที่ดื่มสุราเพียงอย่างเดียวพบมากเป็นอันดับที่สี่ ร้อยละ 13 และกลุ่มที่สูบบุหรี่เพียงอย่างเดียวพบผู้ป่วยมะเร็ง ร้อยละ 5 ดังกราฟที่ 4



กราฟที่ 4 แสดงร้อยละของผู้ป่วยมะเร็งช่องปากและคอหอยส่วนปาก จำแนกตามปัจจัยก่อมะเร็ง(carcinogenic factors)

ตำแหน่งก้อมะเร็งและระยะการดำเนินโรค (Anatomical sites and Staging)

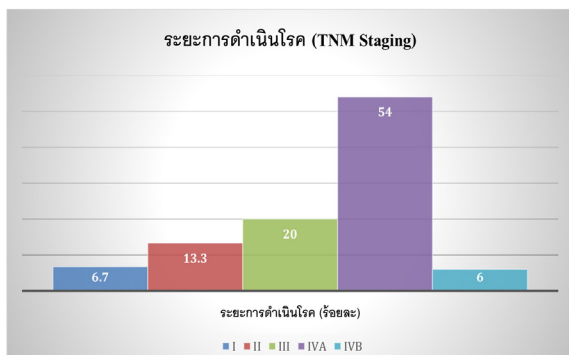
ผู้ป่วยมะเร็งคอหอยส่วนปากที่ได้รับการผ่าตัดจำนวนทั้งสิ้น 24 ตำแหน่ง คิดเป็นร้อยละ 16 ผู้ป่วยมะเร็งช่องปากที่ได้รับการผ่าตัดจำนวนทั้งสิ้น 130 ตำแหน่ง คิดเป็นร้อยละ 84 ดังกราฟที่ 5



กราฟที่ 5 แสดงร้อยละของมะเร็งช่องปากและคอหอยส่วนปากจำแนกตามตำแหน่งก้อมะเร็ง

มะเร็งช่องปากพบอุบัติการณ์สูงสุดที่เหงือก (Gum) ร้อยละ 41.54 พบที่ลิ้น (Tongue) ร้อยละ 23.85 พบที่พื้นปาก (Floor of mouth) และที่กระพุ้งแก้ม (Buccal mucosa) อย่างละร้อยละ 13.85 พบที่เพดานปาก (Hard Palate) ร้อยละ 3.84 และพบที่ริมฝีปากร้อยละ 3.07

ผู้ป่วยมะเร็งช่องปากและคอหอยส่วนปาก แรกเข้ารับการรักษายู่ในระยะการดำเนินโรคแรก (Early staging) ร้อยละ 20 แยกเป็นระยะการดำเนินโรค stage I และ stage II ร้อยละ 6.7 และ 13.3 ตามลำดับ อยู่ในระยะการดำเนินโรคลุกลาม (Advanced stage) ร้อยละ 80 ที่ระยะการดำเนินโรค stage III และ stage IV ร้อยละ 20 และ 60 ตามลำดับ ดังกราฟที่ 6



กราฟที่ 6 แสดงร้อยละของผู้ป่วยมะเร็งช่องปากและคอหอยส่วนปากจำแนกตามระยะการดำเนินโรคแรกเริ่ม

มะเร็งคอหอยส่วนปาก (OP) ส่วนใหญ่มาับการรักษาเมื่อมะเร็งมีขนาดใหญ่ (T classification: III+IVA+IVB) สูงถึงร้อยละ 94.7 พบว่าร้อยละ 89.5 ของมะเร็งมีการแพร่กระจาย

ไปต่อมน้ำเหลืองแล้ว อยู่ในระยะการดำเนินโรคระยะลุกลาม (Advance stage)

มะเร็งช่องปาก (OC) ตำแหน่งก้อมะเร็งที่กระพุ้งแก้ม ที่เหงือก และที่พื้นปาก เมื่อแรกเข้ารับการรักษามีขนาดใหญ่ มีขนาดใหญ่ (T classification: III+IVA+IVB) มะเร็งที่กระพุ้งแก้มพบมะเร็งขนาดใหญ่ ร้อยละ 94.7 แต่ร้อยละ 57.9 ยังไม่พบมีการแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลือง มะเร็งที่เหงือกแรกพบพบมะเร็งขนาดใหญ่ ร้อยละ 69.6 และพบว่าร้อยละ 58 มีการแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลืองแล้ว มะเร็งที่พื้นปากมะเร็งมีขนาดใหญ่ ร้อยละ 68.4 และร้อยละ 68.4 พบมีการแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลืองแล้ว

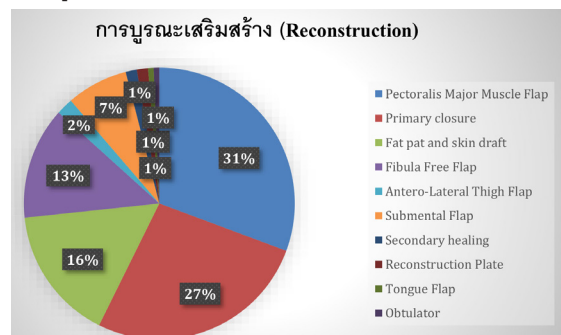
มะเร็งที่ลิ้นแรกพบมีระยะการดำเนินโรคแรก (Staging: I-II) สูงที่สุด ร้อยละ 31.25 แต่ร้อยละ 53.1 ของมะเร็งที่ลิ้น พบมีการแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลืองแล้ว

Single primary tumor and Multiple primary tumor

มะเร็งช่องปากและคอหอยส่วนปากพบรอยโรคมะเร็งตำแหน่งเดียว (single primary tumor) ร้อยละ 90.7 และพบมีรอยโรคมะเร็งมากกว่าหนึ่งตำแหน่ง (multiple primary tumor) ร้อยละ 9.3 (14 ราย) พบมะเร็งก่อเกิดใหม่ตำแหน่งที่ 2 หรือ 3 ในช่องปากหรือคอหอยส่วนปาก 7 ราย (ร้อยละ 50) พบรอยโรคมะเร็ง 2 ตำแหน่ง 4 ราย 2 รายพบที่กระพุ้งแก้มและลิ้น อีก 2 รายพบที่เหงือกและลิ้น พบรอยโรคมะเร็ง 3 ตำแหน่ง 3 ราย 2 รายพบที่ เหงือก กระพุ้งแก้ม และ พื้นปาก อีก 1 รายพบที่ คอหอยส่วนปาก กระพุ้งแก้ม และริมฝีปาก พบที่อวัยวะอื่นนอกช่องปาก 7 ราย (ร้อยละ 50) พบที่ปอด 4 ราย ที่หลอดอาหาร ลำไส้ใหญ่ และ สมอง อย่างละ 1 ราย

การรักษาและการบูรณะเสริมสร้าง (Treatment and Reconstruction)

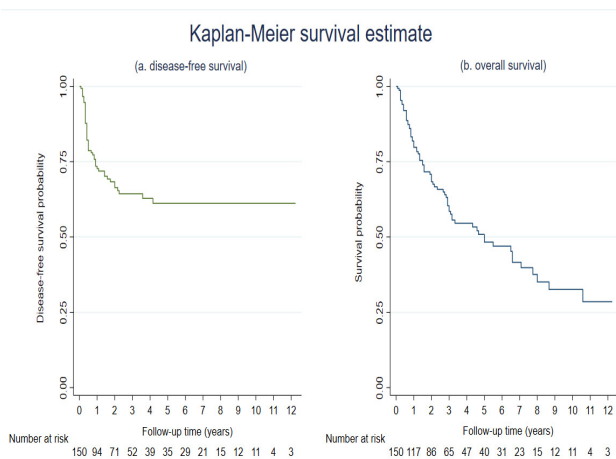
ผู้ป่วยทุกรายได้รับการผ่าตัด รายละเอียดดังในตารางที่ 1 ผู้ป่วย 44 ราย (ร้อยละ 29.3) ได้รับการฉายรังสีร่วมรักษา ผู้ป่วย 2 ราย (ร้อยละ 1.3) ได้รับเคมีบำบัดร่วมด้วย ผู้ป่วยได้รับการบูรณะเสริมสร้างภายหลังการผ่าตัด ดังกราฟที่ 7



กราฟที่ 7 แสดงร้อยละของการบูรณะเสริมสร้าง (Reconstruction) ภายหลังการผ่าตัด

อัตราการรอดชีวิต (Overall Survival) และอัตราการรอดชีวิต 5 ปี ปลอดภัยจากมะเร็ง (5-years Disease Free Survival)

มีผู้ป่วยติดตามการรักษาครบ 1 ปี 2 ปี 3 ปี 4 ปี ทั้งสิ้น 150 คน 122 คน 107 คน และ 87 คน ตามลำดับ มีผู้ป่วยที่ติดตามการรักษามากกว่า 5 ปี ทั้งสิ้น 75 คน อัตราการรอดชีวิต (Overall Survival: OS) ที่ 1 ปี 2 ปี 3 ปี และ 4 ปี อยู่ที่ร้อยละ 82, 71.31, 61.68 และ 54.02 ตามลำดับ อัตราการรอดชีวิต 5 ปี ปลอดภัยจากมะเร็ง (5-years Disease Free Survival: DFS) ที่ร้อยละ 53.33 อัตราการรอดชีวิตลดลงอย่างรวดเร็วใน 1 ปี แรกหลังการผ่าตัดรักษา หลังจากนั้นอัตราการเสียชีวิตจะค่อย ๆ ลดลง อัตราการรอดชีวิต (OS) ตลอดการศึกษา 12 ปี ร้อยละ 50.67 เมื่อวิเคราะห์หาโอกาส (probability) การรอดชีวิต 5 ปี ปลอดภัยจากมะเร็ง (DFS) และโอกาสการรอดชีวิต (OS) ตลอดระยะเวลาการติดตามการรักษา วิเคราะห์โดยใช้ Kaplan-Meier survival analysis แสดงผลดังกราฟที่ 8



กราฟที่ 8 Kaplan-Meier survival estimate in oral cancer patient cohort a แสดงโอกาสการรอดชีวิต 5 ปี ปลอดภัยจากมะเร็ง (5-Years Disease Free Survival) b. แสดงโอกาสการรอดชีวิต (overall survival) ของผู้ป่วยมะเร็งช่องปาก

ปัจจัยพยากรณ์โรค (Prognostic factors)

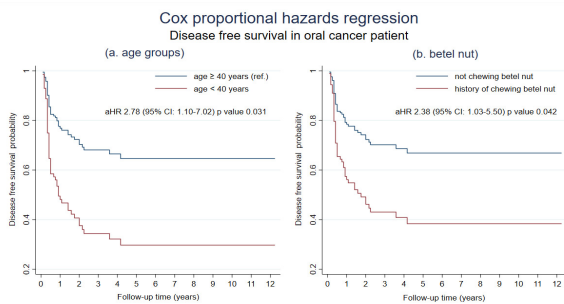
เมื่อวิเคราะห์อัตราการรอดชีวิต 5 ปี ปลอดภัยจากมะเร็ง (DFS) กับปัจจัยพยากรณ์ด้าน เพศ อายุ ปัจจัยก่อนมะเร็ง ตำแหน่งก่อนมะเร็ง การพบมะเร็งก่อเกิดใหม่ตำแหน่งที่ 2 (SPC) ระยะการดำเนินโรค และวิธีการรักษา โดยใช้ Cox proportional hazards regression และ hazard ratios (HRs) แสดงผลดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยพยากรณ์ทางคลินิกกับอัตราการรอดชีวิต 5 ปี ปลอดภัยจากมะเร็ง (DFS) ในผู้ป่วยมะเร็งช่องปากและคอหอยส่วนปาก โดยใช้ Cox proportional hazards regression (The association between clinical factors and DFS in oral cancer and oropharyngeal cancer patients by Cox proportional hazards regression.)

Prognostic factors	Adjusted hazard ratio (95% CI)	P value
Gender		
Male	0.69 (0.29-1.60)	0.383
Female	(ref.)	
Age group (years)		
< 40 years	2.78 (1.10-7.02)	0.031
≥ 40 years	(ref.)	
Smoking		
Betel nut	1.84 (0.88-3.84)	0.104
	2.38 (1.03-5.50)	0.042
Locations		
Oropharynx	1.12 (0.52-2.44)	0.767
Multiple primary tumor		
Local	0.35 (0.05-2.62)	0.306
Distant	1.71 (0.56-5.17)	0.344
Single primary tumor	(ref.)	
Staging		
Early stages (Stage I + II)	1.12 (0.45-2.79)	0.802
Late stages (Stage III + IV)	(ref.)	
Selective neck dissection	1.10 (0.57-2.14)	0.768
Modified radical neck dissection	1.88 (0.95-3.69)	0.061
Radiation therapy	1.21 (0.61-2.44)	0.574

พบว่าโอกาสการรอดชีวิต 5 ปี ปลอดภัยจากมะเร็ง ของผู้ป่วยมะเร็งช่องปากและคอหอยส่วนปาก ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างเพศ อายุ การดื่มเหล้า การสูบบุหรี่ หรือการเคี้ยวหมาก ตำแหน่งก่อนมะเร็ง ระยะการดำเนินโรค ตลอดจนวิธีการรักษา แต่มีแนวโน้มสูงว่าผู้ป่วยมะเร็งช่องปากและคอหอยส่วนปากที่อายุน้อยกว่า 40 ปี มีโอกาสรอดชีวิต 5

ปี ปลอดภัยจากมะเร็ง (DFS) น้อยกว่าผู้ป่วยมะเร็งที่มีอายุมากกว่า 40 ปี (aHR 2.78, 95% CI: 1.10-7.02, p=0.031) และผู้ป่วยมะเร็งที่มีประวัติเคี้ยวหมากมีโอกาสรอดชีวิต 5 ปี ปลอดภัยจากมะเร็ง (DFS) น้อยกว่าผู้ป่วยโรคมะเร็งที่มีประวัติสูบบุหรี่หรือดื่มสุรา (aHR 2.38, 95%CI: 1.03-5.50, p=0.042) ดังกราฟที่ 9 และมีแนวโน้มว่าผู้ป่วยมะเร็งที่ต้องทำการผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองที่คอชนิดโมดิไฟด์ (Modified radical neck dissection) ร่วมกับ มีโอกาสรอดชีวิต 5 ปี ปลอดภัยจากมะเร็งน้อยกว่า (aHR 1.88, 95%CI: 0.95-3.69, p=0.061) กลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ต้องผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองที่คอ หรือผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองที่คอชนิดเลือกตำแหน่ง (Selective neck dissection)



กราฟที่ 9 The estimated DFS probability by the significant factors (Age and Betel nut chewing) แสดงโอกาสการรอดชีวิต 5 ปี ปลอดภัยจากมะเร็ง (DFS) ของปัจจัยพยากรณ์ที่สำคัญ a ผู้ป่วยกลุ่มอายุ < 40 ปี และ > 40 ปี b. ผู้ป่วยมะเร็งที่มีประวัติเคี้ยวหมากและไม่เคี้ยวหมาก โดย Cox proportional hazards regression

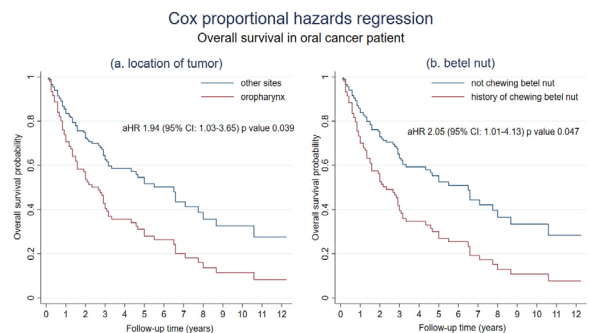
เมื่อวิเคราะห์โอกาสการรอดชีวิต (OS) กับปัจจัยพยากรณ์ด้านเพศ อายุ ปัจจัยก่อนมะเร็ง ตำแหน่งก่อนมะเร็ง การพบมะเร็งก่อเกิดใหม่ตำแหน่งที่ 2 (SPC) ระยะการดำเนินโรค และวิธีการรักษา โดยใช้ Cox proportional hazards regression และ hazard ratios (HRs) ได้ผลดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยพยากรณ์ทางคลินิกกับอัตราการรอดชีวิต (OS) ในผู้ป่วยมะเร็งช่องปากและคอหอยส่วนปาก โดย Cox proportional hazards regression (The association between clinical factors and OS in oral cancer patients by Cox proportional hazards regression)

Prognostic factors	Adjusted hazard ratio (95% CI)	P value
Gender		
Male	0.80 (0.36-1.76)	0.420
Female	(ref.)	

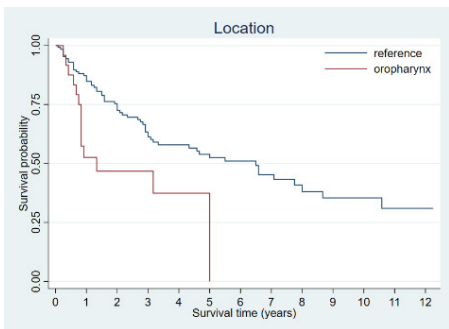
Age group (years)		
< 40 years	1.96 (0.80-4.85)	0.143
≥ 40 years	(ref.)	
Smoking		
	1.81 (0.96-3.45)	0.068
Betel nut		
	2.05 (1.01 -4.13)	0.047
Locations		
Oropharynx	1.94 (1.03-3.65)	0.039
Multiple primary tumor		
Local	1.02 (0.38-2.72)	0.968
Distant	1.29 (0.52-3.21)	0.578
Single primary tumor		
	(ref.)	
Staging		
Early stages (Stage I + II)	0.80 (0.36-1.76)	0.586
Late stages (Stage III + IV)	(ref.)	
Selective neck dissection		
	1.62 (0.95-2.78)	0.074
Modified radical neck dissection		
	1.57 (0.90-2.73)	0.110
Radiation therapy		
	1.10 (0.63-1.95)	0.713

พบว่าโอกาสรอดชีวิต (OS) ของผู้ป่วยมะเร็งช่องปากและคอหอยส่วนปาก ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญระหว่างเพศ อายุ การดื่มเหล้า การสูบบุหรี่ หรือการเคี้ยวหมาก ตำแหน่งก่อนมะเร็ง ระยะการดำเนินโรค ตลอดจนวิธีการรักษา แต่มีแนวโน้มสูงกว่าผู้ป่วยมะเร็งคอหอยส่วนปากมีโอกาสรอดชีวิตน้อยกว่าผู้ป่วยมะเร็งช่องปาก (aHR 1.94, 95%CI: 1.03-3.65,p=0.039) ผู้ป่วยมะเร็งช่องปากที่มีประวัติเคี้ยวหมาก มีโอกาสรอดชีวิต (OS) น้อยกว่าผู้ป่วยที่มีประวัติสูบบุหรี่หรือดื่มสุรา (aHR 2.05, 95%CI: 1.01-4.13,p=0.047) ดังกราฟที่ 10



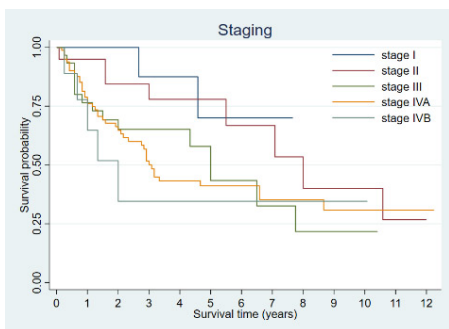
กราฟที่ 10 The estimated OS probability by the significant factors (Location of tumor and Betel nut chewing) แสดงความสัมพันธ์ของอัตราการรอดชีวิต (OS) a. ตำแหน่งก่อนโรคระหว่างมะเร็งช่องปากและมะเร็งคอหอยส่วนปาก b.การเคี้ยวหมากและไม่เคี้ยวหมาก โดย Cox proportional hazards regression.

เมื่อวิเคราะห์โอกาสการรอดชีวิต (OS) ตลอดระยะเวลาการติดตามการรักษา เปรียบเทียบระหว่างมะเร็งช่องปากและมะเร็งคอหอยส่วนปาก โดยใช้ Kaplan-Meier survival analysis ก็พบในลักษณะเดียวกันกับการวิเคราะห์โดยใช้ Cox proportional hazards regression และ hazard ratios (HRs) คือมะเร็งคอหอยส่วนปากมีแนวโน้มจะมีโอกาสการรอดชีวิต (OS) น้อยกว่ามะเร็งช่องปากโดยเฉพาะอย่างยิ่งในช่วง 1 ปีแรกหลังผ่าตัด ดังกราฟที่ 11 มะเร็งคอหอยส่วนปากที่ระยะการดำเนินโรคลูกกลม (Stage III, IVa, IVb) ส่วนใหญ่เสียชีวิตในระยะเวลา 2 ปี



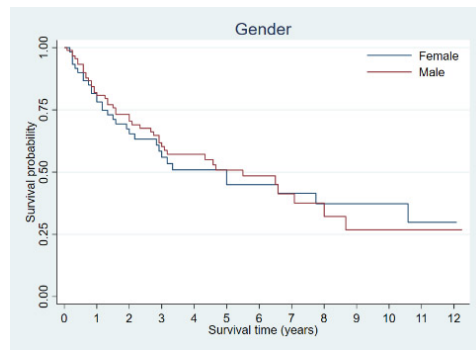
กราฟที่ 11 แสดงการเปรียบเทียบโอกาสการรอดชีวิต (OS) ของผู้ป่วยมะเร็งช่องปาก (OC) และผู้ป่วยมะเร็งคอหอยส่วนปาก (OP) โดย Kaplan-Meier overall survival estimate by Oral cancer and Oropharyngeal cancer พบว่ามะเร็งคอหอยส่วนปากมีแนวโน้มจะมีโอกาสการรอดชีวิต (OS) น้อยกว่ามะเร็งช่องปาก

มะเร็งช่องปากและคอหอยส่วนปากที่ระยะการดำเนินโรคลูกกลม (Stage III, IVa, IVb) โอกาสการรอดชีวิต (OS) ลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับระยะการดำเนินโรคระยะแรก (Stage I,II) โอกาสมีชีวิตรอดลดลงอย่างรวดเร็วในปีที่ 1 และปีที่ 2 หลังผ่าตัดรักษา ผู้ป่วยมะเร็งช่องปากและคอหอยส่วนปากที่ระยะการดำเนินโรค IVb ส่วนใหญ่เสียชีวิตใน 2 ปี ดังกราฟที่ 12

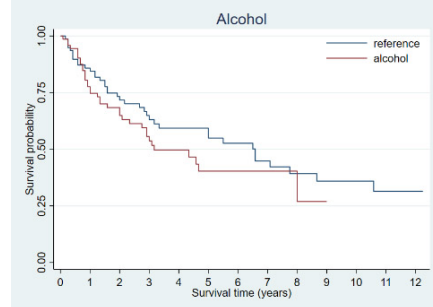
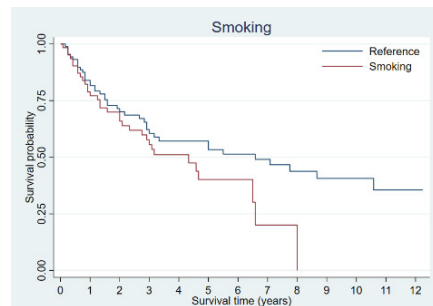


กราฟที่ 12 Kaplan-Meier overall survival estimate by Staging แสดงการเปรียบเทียบโอกาสการรอดชีวิต (OS) ของผู้ป่วยมะเร็งช่องปากและคอหอยส่วนปาก ตามระยะการดำเนินโรค

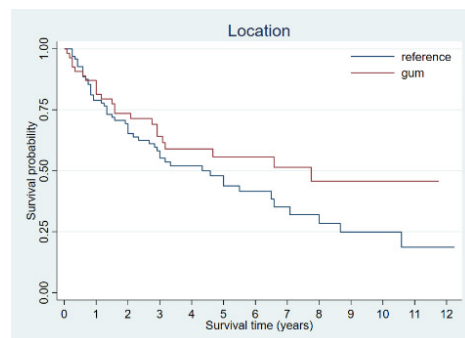
พบว่าโอกาสการรอดชีวิต (OS) ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มในแต่ละปัจจัยพยากรณ์ในด้านเพศ ปัจจัยก่อนมะเร็ง และตำแหน่งก่อนมะเร็ง ดังกราฟที่ 13, 14, 15

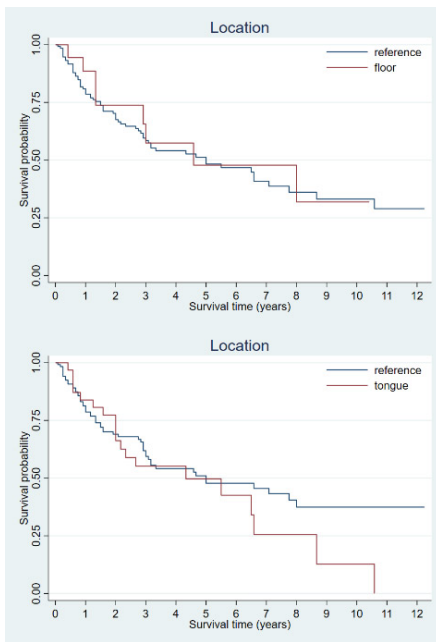


กราฟที่ 13 Kaplan-Meier overall survival estimate by Gender แสดงการเปรียบเทียบโอกาสการรอดชีวิต (OS) ของผู้ป่วยมะเร็งช่องปากระหว่างเพศชายและเพศหญิง พบว่าเพศชายและเพศหญิง มีโอกาสการรอดชีวิต (OS) ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ



กราฟที่ 14 Kaplan-Meier overall survival estimate by carcinogenic factor แสดงการเปรียบเทียบโอกาสการรอดชีวิต (OS) ของผู้ป่วยมะเร็งช่องปาก a.ผู้ป่วยที่มีประวัติการสูบบุหรี่ กับกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่สูบบุหรี่ (reference) b.ผู้ป่วยที่มีประวัติการดื่มสุรากับกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ดื่มสุรา (reference) พบว่าโอกาสการรอดชีวิต (OS) ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มปัจจัยก่อนมะเร็ง





กราฟที่ 15 Kaplan-Meier overall survival estimate by location แสดงการเปรียบเทียบโอกาสการรอดชีวิต (OS) ของผู้ป่วยมะเร็งช่องปากตามตำแหน่งก่อโรค พบว่ามะเร็งช่องปากที่ตำแหน่งก่อโรคที่เหงือก ที่ลิ้น ที่พื้นปาก มีโอกาสรอดชีวิต (OS) ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ

มะเร็งช่องปากกลับเป็นซ้ำและการผ่าตัดดกอบกู้ (Tumor recurrence and Salvaged surgery)

พบผู้ป่วยมะเร็งช่องปากกลับเป็นซ้ำทั้งสิ้น 48 ราย (ร้อยละ 38.1) เป็นการกลับเป็นซ้ำที่ตำแหน่งก่อมะเร็ง (Local recurrence) จำนวน 14 ราย พบการกลับเป็นซ้ำบริเวณต่อมน้ำเหลืองที่คอ (Node recurrence) 34 ราย และใน 34 รายนี้มี 3 ราย (ร้อยละ 2.4) ที่พบการกลับเป็นซ้ำที่ปอด (Distance metastasis) การกลับเป็นซ้ำที่ตำแหน่งก่อมะเร็ง (Local recurrence) จำนวน 14 ราย จำนวน 11 ราย (ร้อยละ 78.57) พบการกลับเป็นซ้ำในระยะเวลา 1-6 เดือน ระยะเวลาการกลับเป็นซ้ำเฉลี่ย 3.8 เดือน พบความถี่สูงสุดที่เดือนที่ 2 และเดือนที่ 6 มีผู้ป่วย 3 รายที่พบการกลับเป็นซ้ำที่เดือนที่ 11, 19 และ 50 ผู้ป่วย 8 รายได้รับการผ่าตัดดกอบกู้ (salvaged surgery) 4 ราย (ร้อยละ 50) สามารถกำจัดมะเร็งออกได้ทั้งหมด มีชีวิตรอด (OS) เฉลี่ย 35 เดือน ผู้ป่วย 4 รายไม่สามารถผ่าตัดเอามะเร็งออกให้หมดได้ สามารถมีชีวิตรอด (OS) เฉลี่ย 4 เดือน ความถี่สูงสุดอยู่รอดได้ 3 เดือน ผู้ป่วย 6 รายไม่ได้รับการผ่าตัดดกอบกู้ (Salvage surgery) สามารถมีชีวิตรอด (OS) ต่อได้เฉลี่ย 5 เดือน ความถี่สูงสุดอยู่ที่ 2 เดือนการกลับเป็นซ้ำที่ต่อมน้ำเหลือง (Node recurrence) จำนวน 34 ราย ระหว่างการติดตามการรักษาหลังผ่าตัด 2-26 เดือน ความถี่ที่พบการกลับเป็นซ้ำบริเวณต่อมน้ำเหลืองสูงสุดอยู่ในช่วง 4-6 เดือน ร้อย

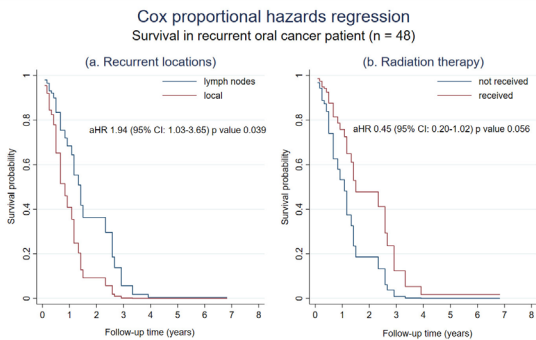
ละ 58.8 (20 ราย) พบการกลับเป็นซ้ำที่ต่อมน้ำเหลืองในระยะเวลา 6 เดือน ร้อยละ 82.4 พบการกลับเป็นซ้ำที่ต่อมน้ำเหลืองที่ 1 ปีหลังการผ่าตัด ผู้ป่วยจำนวน 22 รายได้รับการผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลืองบริเวณคอกอบกู้ (salvaged neck surgery) มะเร็งถูกกำจัดออกได้ทั้งหมด 12 ราย (ร้อยละ 54.55) มีชีวิตรอดปลอดภัยจากมะเร็ง ผู้ป่วยจำนวน 10 ราย ไม่สามารถกำจัดมะเร็งออกได้ทั้งหมด มีชีวิตรอด (OS) เฉลี่ย 19.9 เดือน (พิสัย 6-31 เดือน) ผู้ป่วยจำนวน 12 ราย ไม่ได้รับการผ่าตัดดกอบกู้ (Salvage surgery) มีชีวิตรอด (OS) เฉลี่ย 5.83 เดือน (พิสัย 1-18 เดือน)

เมื่อวิเคราะห์โอกาสการรอดชีวิต (OS) ของผู้ป่วยที่พบมะเร็งกลับเป็นซ้ำและได้รับการผ่าตัดดกอบกู้ กับปัจจัยพยากรณ์ด้านเพศ อายุ ตำแหน่งมะเร็งกลับเป็นซ้ำ การพบมะเร็งก่อเกิดใหม่ ตำแหน่งที่ 2 (SPC) ระยะการดำเนินโรค และวิธีการรักษา โดยใช้ Cox proportional hazards regression และ hazard ratios (HRs) ได้ผลดังตารางที่ 4

ตารางที่ 4 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยพยากรณ์ทางคลินิกกับอัตราการรอดชีวิต (OS) ในผู้ป่วยมะเร็งช่องปากที่เกิดการกลับเป็นซ้ำโดย Cox proportional hazards regression (The association between clinical factors and survival in recurrent oral cancer patients by Cox proportional hazards regression.)

Prognostic factors	Adjusted hazard ratio (95% CI)	P value
Gender		
Male	1.29 (0.57-2.91)	0.540
Female	(ref.)	
Age group (years)		
< 40 years	2.03 (0.66-6.17)	0.211
≥ 40 years	(ref.)	
Recurrent locations		
Local	1.94 (1.03-3.65)	0.039
Lymph nodes	(ref.)	
Multiple primary tumor		
Single primary tumor	(ref.)	0.385
Staging		
Early stages (Stage I + II)	0.67 (0.21-2.07)	0.492
Late stages (Stage III + IV)	(ref.)	
Radiation therapy		
Recurrent of disease (n = 48)	0.45 (0.20-1.02)	0.056

พบว่าโอกาสการรอดชีวิต (OS) ของผู้ป่วยมะเร็งช่องปากที่พบมะเร็งกลับเป็นซ้ำที่ได้รับการผ่าตัดคอหอย ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญระหว่างเพศ อายุ ตำแหน่งมะเร็งกลับเป็นซ้ำ การพบมะเร็งก่อเกิดใหม่ตำแหน่งที่ 2 (SPC) ระยะการดำเนินโรค ตลอดจนวิธีการรักษา แต่มีแนวโน้มสูงว่าการกลับเป็นซ้ำที่ตำแหน่งก่อมะเร็งมีโอกาสการรอดชีวิตน้อยกว่าการกลับเป็นซ้ำที่ต่อมน้ำเหลืองบริเวณคอ (aHR 1.94,95%CI:1.03-3.65,p=0.039) และผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสีรักษาร่วม มีโอกาสการรอดชีวิตน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับการฉายรังสี (aHR 1.65, 95%CI: 0.53-5.16,p=0.385) ดังกราฟที่ 16



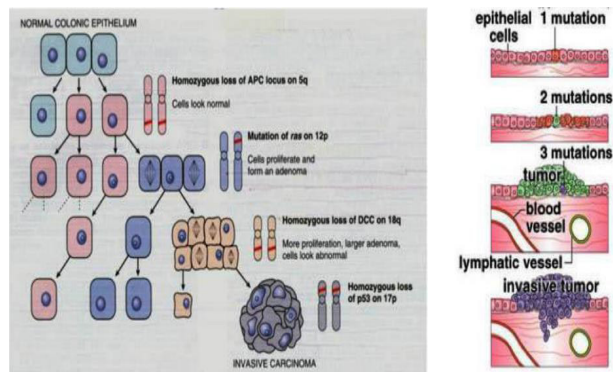
กราฟที่ 16 The estimated survival probability in recurrent oral cancer patient by the significant factors by Cox proportional hazards regression. แสดงความสัมพันธ์ของอัตราการรอดชีวิต (OS) ของผู้ป่วยมะเร็งช่องปากที่เกิดการกลับเป็นซ้ำกับปัจจัยพยากรณ์สำคัญ a ตำแหน่งมะเร็งการกลับเป็นซ้ำ b. การได้รับรังสีร่วมรักษา

ผู้ป่วย 2 ราย เสียชีวิตจากภาวะแทรกซ้อนภายหลังการผ่าตัด รายที่ 1 เป็นผู้ป่วยเพศหญิง อายุ 86 ปี อ้วน คอสั้น 21 วันหลังผ่าตัดร่วมกับการทำการเจาะคอ (Tracheostomy) เกิดภาวะเลือดออกรุนแรงผ่านแผลเจาะคอ ได้รับการวินิจฉัยว่าเกิดการฉีกขาดของหลอดเลือดอินโนมินาเท (innominate artery rupture) ผู้ป่วยได้รับการผ่าตัดทรวงอกเพื่อผูกเส้นเลือด แต่ผู้ป่วยเสียชีวิตในที่สุดที่หอผู้ป่วยหนัก (ICU) รายที่ 2 เป็นผู้ป่วยชายอายุ 53 ปี 11 วันหลังผ่าตัด 1 วัน ก่อนอนุญาตให้ผู้ป่วยกลับบ้าน ผู้ป่วยมีอาการหอบเหนื่อย ใจสั่น ความดันลดต่ำลง ส่งปรึกษาอายุรแพทย์โรคหัวใจ ได้รับการวินิจฉัย เป็น sick sinus syndrome ไม่ตอบสนองต่อการรักษา และเสียชีวิตในอีก 3 วันต่อมา

วิจารณ์ (Discussion)

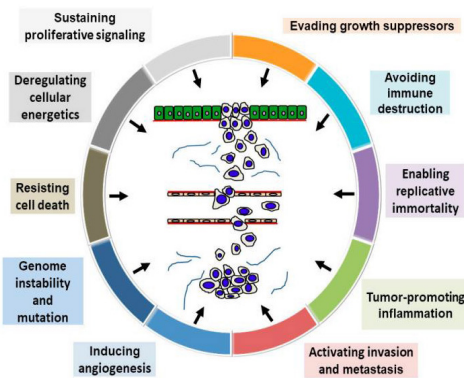
มะเร็งช่องปากและคอหอยชนิดเซลล์สความัส (Squamous Cell Carcinoma) เกิดจากความผิดปกติ ในระดับสายพันธุกรรม (DNA) ของเซลล์เยื่อบุผิว (Keratinocyte) จาก การเกิดการกลายพันธุ์ของยีน (Gene mutation) อันเนื่องมาจากหลายสาเหตุ อาทิ การเสพหรือสัมผัสสารก่อมะเร็ง รังสี เชื้อไวรัสบางชนิด หรือจากการถ่ายทอดทางพันธุกรรม ทำให้

เซลล์เยื่อบุช่องปากเปลี่ยนเป็นเซลล์กลายพันธุ์ เซลล์กลายพันธุ์บางส่วนสามารถซ่อมแซมสายพันธุกรรมที่เสียหายแล้ว แบ่งตัวเพิ่มจำนวนต่อไปได้ตามปกติ เซลล์กลายพันธุ์ส่วนมากถูกเม็ดเลือดขาวกำจัด หรือเข้าสู่โปรแกรมการตายของเซลล์ (Apoptosis) ส่วนเซลล์กลายพันธุ์ที่อยู่รอดและสามารถแบ่งตัว ทำให้จำนวนเซลล์กลายพันธุ์เพิ่มมากขึ้น ถ้าเซลล์กลายพันธุ์เหล่านี้เกิดการกลายพันธุ์ซ้ำ 6-9 ครั้ง จนเซลล์กลายพันธุ์มีพฤติกรรมเปลี่ยนแปลงไป สามารถแบ่งตัวเพิ่มจำนวนได้รวดเร็วจนร่างกายไม่สามารถควบคุมได้ มีพฤติกรรมรุกรานเนื้อเยื่อข้างเคียง รุกรานหลอดเลือดน้ำเหลือง (Lymphatic invasion) หรือรุกรานหลอดเลือด (Vascular invasion) มีความสามารถแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่นที่ไกลออกไป (Distance metastasis) เรียกเซลล์กลายพันธุ์นี้ว่าเซลล์มะเร็ง ดังรูปที่ 2



รูปที่ 2 รูปแสดงการเกิดมะเร็งเป็น “Multiple Step Processes” เกิดการกลายพันธุ์ของเซลล์เยื่อบุผิวซ้ำ ๆ 6-9 ครั้ง จนมีพฤติกรรมรุกรานเนื้อเยื่อข้างเคียง หลอดเลือดและหลอดน้ำเหลือง และแพร่กระจายไปยังอวัยวะที่ไกลออกไป

มะเร็งมีพฤติกรรมสำคัญ 10 ประการ¹⁵ คือสามารถกระตุ้นการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนได้เองอยู่ตลอดเวลา (Sustaining proliferative signaling) หลบเลี่ยงการควบคุมการเติบโต (Evading growth suppressors) สามารถหลบหนีการกำจัดจากภูมิคุ้มกันของร่างกายได้ (Avoiding immune destruction) มีความสามารถรุกรานเนื้อเยื่อข้างเคียง หลอดเลือด หลอดน้ำเหลือง และแพร่กระจายไปยังอวัยวะที่ไกลออกไป (Activating invasion and metastasis) สามารถกระตุ้นขบวนการอักเสบ (Tumor-promoting inflammation) สามารถแบ่งตัวเพิ่มจำนวนอยู่ตลอดเวลา (Enabling replicative immortality) สามารถเหนี่ยวนำการสร้างหลอดเลือดเพื่อนำออกซิเจนและสารอาหารมาเลี้ยงก้อนมะเร็ง (Inducing angiogenesis) ยีนบนสายพันธุกรรมของเซลล์มะเร็งไม่เสถียร สามารถเกิดการกลายพันธุ์ซ้ำได้ง่าย (Genome instability and mutation) เซลล์มะเร็งสามารถต่อต้านโปรแกรมการตายของเซลล์ (Resisting cell death) และเซลล์มะเร็งพร้อมทำงานอยู่เสมอ (deregulating cellular energetics) ดังรูปที่ 3



รูปที่ 3 แสดงพฤติกรรมสำคัญ 10 ประการของเซลล์มะเร็ง

การเกิดการกลายพันธุ์ (Mutation) ของเซลล์ในแต่ละเนื้อเยื่อ ความสามารถในการซ่อมแซมสายพันธุกรรมที่เสียหาย การควบคุมจำนวนของเซลล์กลายพันธุ์ และการกำจัดเซลล์กลายพันธุ์ ถูกนำมาใช้ในการอธิบายความไว (Susceptibilities) ของการเกิดมะเร็งที่ต่างกันของแต่ละเนื้อเยื่อในแต่ละบุคคลที่เสพหรือสัมผัสสารก่อมะเร็ง¹⁶

อุบัติการณ์การเกิดมะเร็งช่องปาก และมะเร็งคอหอยส่วนปาก

อุบัติการณ์การเกิดมะเร็งช่องปากและคอหอยในแต่ละส่วนของโลกมีความแตกต่างกัน² ดังกราฟที่ 17 มะเร็งช่องปากพบมากในเมลานีเซีย (Melanesia) ตอนใต้ของเอเชียกลาง (South Central Asia) ยุโรปตะวันออก (Eastern Europe) ออสเตรเลียและนิวซีแลนด์ (Australia and New Zealand) แอฟริกาใต้พบมากในไต้หวันอุบัติการณ์ร้อยละ 61.3 ในประเทศเกาหลีใต้พบอุบัติการณ์ร้อยละ 43.4 มะเร็งคอหอยส่วนปากพบมากในละตินอเมริกาและอเมริกาเหนือ ยุโรป และออสเตรเลีย ในประเทศแคนาดาพบอุบัติการณ์ร้อยละ 51.2 ในประเทศบราซิลพบอุบัติการณ์ร้อยละ 38.8 ในประเทศอังกฤษพบอุบัติการณ์ร้อยละ 43.2 ในประเทศเยอรมันพบอุบัติการณ์ร้อยละ 32.4 และในประเทศออสเตรเลียพบอุบัติการณ์ร้อยละ 47.2¹⁷

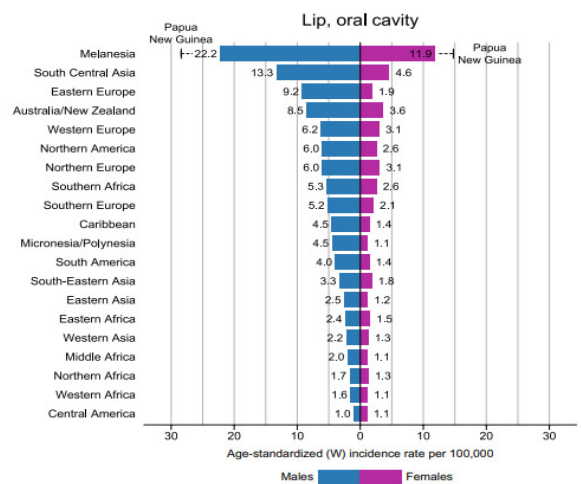
สัดส่วนการเกิดมะเร็งช่องปากต่อมะเร็งคอหอยส่วนปากจากรายงานของ GLOBOCAN ปี 2020 รวบรวมข้อมูลจาก 185 ประเทศ เท่ากับ 3.84 ต่อ 1 จากรายงานของ SEER ประเทศสหรัฐอเมริกาเท่ากับ 2.55 ต่อ 1 ในการศึกษาที่สัดส่วนของอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งช่องปากกับมะเร็งคอหอยส่วนปากเท่ากับ 5.25 ต่อ 1 ผู้ป่วยมะเร็งช่องปากมีสัดส่วนสูงกว่ามะเร็งคอหอยส่วนปากมาก ซึ่งไม่ได้แสดงสัดส่วนที่แท้จริงของมะเร็งช่องปากและคอหอยส่วนปากในระดับโรงพยาบาล สัดส่วนของผู้ป่วยมะเร็งคอหอยส่วนปากน้อยกว่าความเป็นจริงเนื่องจากจำนวนที่นำมานับเป็นเพียงผู้ป่วยมะเร็งคอหอยส่วนปากที่ได้รับการผ่าตัดที่กลุ่มงานศัลยกรรมช่องปากและแม็กซิลโลเฟเชียล โรงพยาบาลชลบุรี อีกทั้งผู้ป่วยมะเร็งคอหอยส่วนปากส่วนใหญ่ไปรับการรักษาที่กลุ่มงานโสต คอ นานสิก อีกทั้งผู้ป่วยที่อยู่นอกเขตบริการของโรงพยาบาลชลบุรี อาจถูกส่งต่อไปรับการรักษา ณ โรงพยาบาลมะเร็งชลบุรี

เพศ (Gender)

อุบัติการณ์การเกิดมะเร็งช่องปากและคอหอยส่วนปากส่วนใหญ่พบในเพศชายมากกว่าเพศหญิง Udeabor และคณะพบในเพศชายร้อยละ 79.17 (เพศชาย:เพศหญิง=3.8:1)¹⁸ สอดคล้องกับการศึกษาของ Cusumano และคณะพบอุบัติการณ์ในเพศชายร้อยละ 87 (เพศชาย:เพศหญิง=6.7:1)¹⁹ และการศึกษาของ Ding และคณะพบเพศชายร้อยละ 70.5 (เพศชาย:เพศหญิง=2.39:1)²⁰

รายงานของ GLOBOCAN ปี 2020 เก็บข้อมูลจาก 185 ประเทศ รายงานความเสี่ยงสะสม (Cumulative risk) ของการเกิดมะเร็งคอหอยส่วนปากในประชากรอายุน้อยกว่า 74 ปี เพศชายร้อยละ 0.22 และเพศหญิงร้อยละ 0.05 เพศชายมีความเสี่ยงสะสมในการเกิดมะเร็งคอหอยส่วนปากมากกว่าเพศหญิง 4.4 เท่า ความเสี่ยงสะสม (Cumulative risk) ของการเกิดมะเร็งช่องปากในเพศชายร้อยละ 0.68 และเพศหญิงร้อยละ 0.26 เพศชายมีความเสี่ยงสะสมในการเกิดมะเร็งช่องปากมากกว่าเพศหญิง 2.6 เท่า²

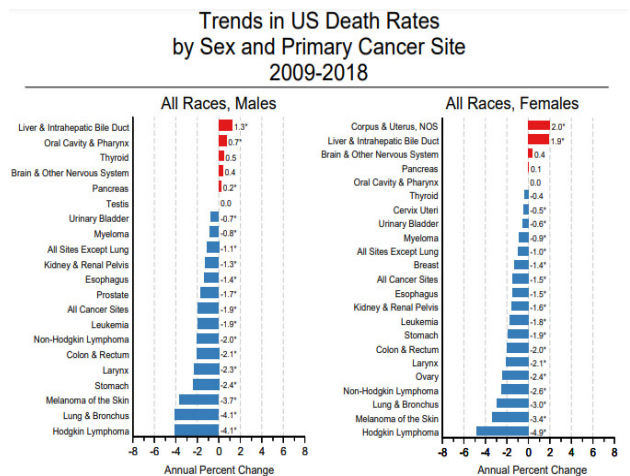
ในการศึกษานี้ผู้ป่วยมะเร็งช่องปากและคอหอยส่วนปากพบในเพศชายร้อยละ 60 สัดส่วนเพศชายต่อเพศหญิงเท่ากับ 1.5:1 พบอุบัติการณ์ในเพศหญิงสูงกว่าในหลาย การศึกษา แต่สอดคล้องกับรายงานของ Scully²¹ และ Jerjes²² พบว่ามะเร็งช่องปากและมะเร็งคอหอยส่วนปากมีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้นในเพศหญิง Bai และคณะรายงานอุบัติการณ์ในเพศชายและเพศหญิงใกล้เคียงกัน สัดส่วน 1.1 ต่อ 1²³ ผู้ป่วยเพศหญิงมีแนวโน้มอายุมากกว่าเพศชาย สภาพทางภูมิศาสตร์ของแต่ละพื้นที่ในแต่ละประเทศ สัดส่วนของประชากรเพศชายและเพศหญิง ตลอดจนวัฒนธรรม ความเชื่อ และวิถีชีวิตของแต่ละสังคม อาจเป็นสาเหตุทำให้อุบัติการณ์การเกิดมะเร็งช่องปากและคอหอยส่วนปากในเพศชายและเพศหญิงมีความแตกต่างกัน



กราฟที่ 17 แสดงอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งช่องปากในปี ค.ศ. 2020 ในแต่ละส่วนของโลกมีความแตกต่างกัน พบในเพศชายมากกว่าเพศหญิง ในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้สัดส่วนเพศชายต่อเพศหญิงเท่ากับ 1.83 ต่อ 1 (source: GLOBOCAN 2020)

GLOBOCAN ปี 2020 รายงานความเสี่ยงสะสม (Cumulative risk) ของการเสียชีวิตจากมะเร็งช่องปากและมะเร็งคอหอยส่วนปากในประชากรอายุน้อยกว่า 74 ปี เพศชายร้อยละ 0.32 ในเพศหญิงร้อยละ 0.12 เพศชายมีความเสี่ยงสะสมในการเสียชีวิตจากมะเร็งช่องปากและมะเร็งคอหอยส่วนปากสูงกว่าเพศหญิง 2.67 เท่า²

Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) ประเทศสหรัฐอเมริกา รายงานโอกาสการรอดชีวิตจากมะเร็งช่องปากและคอหอยส่วนปากในเพศชายระหว่างปี ค.ศ.2011-2017 ร้อยละ 66.4 ในเพศหญิง ร้อยละ 68.1 เพศชายและเพศหญิงมีโอกาสรอดชีวิตไม่แตกต่างกัน³ สอดคล้องกับการศึกษาที่พบว่าพยากรณ์โรคไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญระหว่างเพศชายและเพศหญิง สถาบันมะเร็งแห่งชาติประเทศสหรัฐอเมริกา ระหว่างปี ค.ศ.2009-2018 รายงานมะเร็งช่องปากและคอหอยเพศชายเสียชีวิตสูงเป็นอันดับที่ 2 ของมะเร็งทั้งหมด ในเพศหญิงเสียชีวิตสูงเป็นอันดับที่ 5 ของมะเร็งทั้งหมด⁴ ดังกราฟที่ 18



กราฟที่ 18 แสดงแนวโน้มการเสียชีวิตจากมะเร็งโดยสถาบันมะเร็งแห่งชาติ ประเทศสหรัฐอเมริกา ระหว่างปี ค.ศ.2009-2018 มะเร็งช่องปากและคอหอยในเพศชายเสียชีวิตสูงเป็นอันดับที่ 2 ในเพศหญิงเสียชีวิตสูงเป็นอันดับที่ 5 ของมะเร็งทั้งหมด (SEER Cancer Statistics Review (CSR)

อายุ (Age)

อุบัติการณ์การเกิดมะเร็งช่องปากและคอหอยส่วนปากพบมากในผู้ใหญ่สูงอายุ อิริคสันจำแนกช่วงอายุของผู้ใหญ่ (Erikson's stage of human development)²⁴ เป็น 3 ช่วง ดังนี้ ผู้ใหญ่วัยต้น (young adulthood) คือผู้ใหญ่ที่อายุระหว่าง 19-40 ปี ผู้ใหญ่วัยกลางคน (Middle age) คือผู้ใหญ่ที่มีอายุตั้งแต่ 40-65 ปี และผู้ใหญ่สูงอายุ (Older adulthood) คือผู้ใหญ่ที่มีอายุมากกว่า 65 ปี

การศึกษานี้พบอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งช่องปากและคอหอยส่วนปากในผู้ใหญ่ที่มีอายุมากกว่า 40 ปี ร้อยละ 92.7 อายุมัธยฐาน 65 ปี (อายุระหว่าง 16-92 ปี) พบในผู้ใหญ่วัยต้น (อายุน้อยกว่า 40 ปี) ร้อยละ 7.3 สอดคล้องกับรายงานของ SEER⁵ ประเทศสหรัฐอเมริกา พบอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งช่องปากและคอหอยส่วนปากในผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 44 ปี ร้อยละ 8.8 อายุมัธยฐานของผู้ป่วยมะเร็งช่องปาก 64 ปี ของมะเร็งคอหอยส่วนปาก 63 ปี Llewellyn และคณะพบผู้ป่วยมะเร็งช่องปากอายุน้อยกว่า 40 ปี ร้อยละ 4-6²⁵ Udeabor และคณะรายงานอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งในผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 40 ปี ร้อยละ 3.9 ในจำนวนนี้ร้อยละ 81.6 อยู่ในช่วงอายุระหว่าง 30-39 ปี¹⁸ สาเหตุที่พบอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งช่องปากและคอหอยส่วนปากในประชากรอายุน้อยกว่า 40 ปี น้อยอาจเนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้สัมผัสสารก่อมะเร็งเป็นระยะเวลาสั้นกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ใหญ่วัยกลางคนและผู้ใหญ่สูงอายุ ความเสี่ยงการเกิดมะเร็งจึงต่ำกว่า หรือผู้ป่วยกลุ่มอายุน้อยกว่า 40 ปี อาจมีปัจจัยก่อมะเร็งที่แตกต่างไปจากผู้ใหญ่วัยกลางคนและผู้ใหญ่สูงอายุ เช่นมีสาเหตุจากความผิดปกติทางพันธุกรรม ภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง²⁶ ไวรัส ฮิวแมน เปปปีโลมา (Human Papilloma Virus)^{27,28} หรือพฤติกรรมทางเพศที่เปลี่ยนแปลงไป²⁸ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีประวัติการสูบบุหรี่และหรือดื่มสุรา แนวโน้มการเกิดมะเร็งช่องปากและคอหอยส่วนปากในกลุ่มอายุน้อยเพิ่มมากขึ้นทั่วโลก²⁹ พบอุบัติการณ์สูงที่ลิ้น ร้อยละ 62.1^{30,31} ที่พื้นปากและคอหอยส่วนปาก^{18,31} มะเร็งมีระดับการพัฒนาของเซลล์ปานกลาง (moderately differentiated) มีพฤติกรรมรุกรานสูง การพยากรณ์โรคไม่ดี³² สอดคล้องกับการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งอายุน้อยกว่า 40 ปี พบอุบัติการณ์การเกิดสูงที่ลิ้นและคอหอยส่วนปาก และพบมีการแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลืองสูง แนวโน้มโอกาสรอดชีวิต 5 ปี ปลอดภัยจากมะเร็ง (DFS) น้อยกว่าผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 40 ปี (aHR 2.78, 95% CI: 1.10-7.02, p=0.031) สอดคล้องกับการศึกษาของ Lee³³ และ Van Monsjou และคณะ³⁴ ในทางตรงกันข้าม Warnakulasuriya และคณะรายงานว่าผู้ป่วยมะเร็งช่องปากและคอหอยส่วนปากที่อายุน้อยกว่า 45 มีโอกาสรอดชีวิต 5 ปี ปลอดภัยจากมะเร็ง (DFS) สูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 45 ปี³⁵ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Udeabor และคณะ รายงานอัตราการรอดชีวิต 5 ปี ปลอดภัยจากมะเร็ง (DFS) ในกลุ่มผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 40 ปี และกลุ่มที่อายุมากกว่า 40 ปี ร้อยละ 66.2 และ 57.6 ตามลำดับ¹⁸

การศึกษานี้พบอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งช่องปากและคอหอยส่วนปากสูงสุดในกลุ่มผู้ป่วยอายุ 70-79 ปี รองลงมา

พบในกลุ่มผู้ป่วยอายุ 60-69 ปี และในกลุ่มผู้ป่วยอายุ 50-59 ปี คิดเป็นร้อยละ 27.9, 23.8 และ 21.3 ตามลำดับ อายุมัธยฐาน 65 ปี (อายุเฉลี่ย 63.254 +/-14.968 ปี) อยู่ในช่วงอายุ 16-92 ปี ผู้ป่วยมีอายุสูงกว่าหลายการศึกษาซึ่งรายงานอุบัติการณ์สูงสุดในผู้ป่วยกลุ่มอายุ 60-69 ปี ที่อายุเฉลี่ย 63.7 ปี ค่าอายุกลาง 59 ปี เนื่องจากการศึกษานี้มีผู้ป่วยเคี้ยวหมากสูงถึง ร้อยละ 17 ซึ่งการเคี้ยวหมากอาจเป็นปัจจัยก่อมะเร็งที่ซ้ำกว่า การสูบบุหรี่และการดื่มสุรา

อายุเป็นปัจจัยพยากรณ์การเสียชีวิตที่สำคัญของมะเร็งช่องปากและคอหอยส่วนปาก รายงานของ SEER⁸ แสดงแนวโน้มการเสียชีวิตจำแนกตามกลุ่มอายุ ระหว่างปี ค.ศ.2009-2018 ผู้ป่วยอายุมากกว่า 65 ปี มีแนวโน้มเสียชีวิตสูงกว่าผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 65 ปี ผู้ป่วยมะเร็งช่องปากกลุ่มอายุ 65-74 พบการเสียชีวิตสูงตร้อยละ 28.1 รองลงมาพบในกลุ่มอายุ 55-64 ปี พบการเสียชีวิตร้อยละ 26.8 ผู้ป่วยกลุ่มอายุ 75-84 ปี พบการเสียชีวิตร้อยละ 19.6 ผู้ป่วยกลุ่มอายุ 85 ปีขึ้นไปพบการเสียชีวิตร้อยละ 12.9 ในผู้ป่วยกลุ่มอายุ 45-54 ปี พบการเสียชีวิตร้อยละ 10.1 และในกลุ่มอายุต่ำกว่า 40 ปี พบการเสียชีวิตร้อยละ 2.6

มะเร็งคอหอยส่วนปากพบการเสียชีวิตสูงสุดในกลุ่มอายุ 55-64 ปี ร้อยละ 31.1 รองลงมาในกลุ่มอายุ 65-74 ปี พบการเสียชีวิตร้อยละ 29.4 ในกลุ่มผู้ป่วยอายุ 75-84 ปี พบการเสียชีวิตร้อยละ 17.8 ในกลุ่มผู้ป่วยอายุ 45-54 ปี พบการเสียชีวิตร้อยละ 11 ในกลุ่มผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 40 ปี พบการเสียชีวิตร้อยละ 1.5 ซึ่งสอดคล้องกับรายงานของสถาบันมะเร็งประเทศสหรัฐอเมริกา

ปัจจัยก่อมะเร็ง (Carcinogenic Factors)

ปัจจัยก่อมะเร็งที่ส่งผลให้เกิดการกลายพันธุ์ของยีน และก่อให้เกิดมะเร็งช่องปากและคอหอยส่วนปากมีหลายชนิด ปัจจัยสำคัญที่สัมพันธ์กับรูปแบบการใช้ชีวิตได้แก่การดื่มสุรา การสูบบุหรี่ การเคี้ยวหมาก การสัมผัสแสงแดดเป็นเวลานาน ปัจจัยอื่นๆได้แก่ การสัมผัสสารกัมมันตรังสี การติดเชื้อไวรัส ฮิวแมน เปปพิวโลมาไวรัส (human papillomavirus: HPV) ภาวะทุพโภชนาการ ภาวะสุขภาพช่องปากไม่ดี และภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง

บุหรี่ยี่มีสารก่อมะเร็งอยู่มากกว่า 70 ชนิด สารก่อมะเร็งเหล่านี้ทำให้เกิดการเสียหายของยีนบนสายพันธุกรรม นำไปสู่การกลายพันธุ์ และการกลายพันธุ์ซ้ำของเซลล์กลายพันธุ์ จนกลายเป็นเซลล์มะเร็ง³⁶ สารในบุหรี่ยังมีผลต่อเนื้อเยื่อเกี่ยวพันในก้อนมะเร็ง (Tumor stroma, non-proliferative carcinoma cell) ซึ่งมีบทบาทสำคัญต่อการดำเนินโรคของมะเร็ง ทำให้

มีการเพิ่มขึ้นของเซลล์ไฟโบรบลาสต์ “Cancer associated fibroblasts (CAFs)” ซึ่งมีความสามารถในการสลายไกลโคเจน (Glycolytic) เปลี่ยนแลคเตท (lactate) และไพรูเวท (pyruvate) ให้เป็นพลังงาน³⁷ เซลล์มะเร็งมีเมตาบอลิซึมสูงทำให้ก้อนมะเร็งขยายขนาดเร็ว เข้าสู่วงจรการตายของเซลล์ลดลง มีความสามารถในการรุกรานเพิ่มมากขึ้น³⁸

Blot³⁹ และ Wyss และคณะ⁴⁰ รายงานการสูบบุหรี่และการดื่มสุราเป็นปัจจัยก่อมะเร็งที่สำคัญที่สุด การสูบบุหรือนอกจากจะเป็นปัจจัยก่อมะเร็งแล้วยังเป็นปัจจัยสำคัญที่มีผลต่อการรักษา ทำให้อัตรามะเร็งกลับเป็นซ้ำสูงขึ้น^{41,42} และทำให้ออกาสเกิดมะเร็งก่อเกิดใหม่ตำแหน่งที่ 2 (Second Primary Cancer) เพิ่มขึ้น⁴³ คนสูบบุหรี่จัดมีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเพิ่มขึ้น 5-25 เท่าของคนไม่สูบบุหรี่ การดื่มสุราเป็นทั้งปัจจัยเดี่ยวและปัจจัยร่วม คนที่ดื่มสุรามากกว่า 4 แก้ว/วัน และสูบบุหรี่มากกว่า 2 ซอง/วัน มีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งช่องปากและคอหอยส่วนปากเพิ่มสูงขึ้นเป็น 35 เท่า³⁹ ความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งช่องปากจากบุหรี่ยี่จะลดลงเมื่อหยุดการสูบบุหรี่ยี่นานกว่า 10 ปี

การศึกษานี้สนใจปัจจัยก่อมะเร็ง 3 อย่างคือการดื่มสุรา การสูบบุหรี่ และการเคี้ยวหมาก เมื่อวิเคราะห์เปรียบเทียบปัจจัยเสี่ยงระหว่างกลุ่ม โดย Cox proportional hazards regression และ hazard ratios (HRs) พบว่าปัจจัยทั้ง 3 ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ สอดคล้องกับรายงานของ Bai²³ และ Cariati และคณะ⁴⁴ แต่เนื่องจากการศึกษานี้มีผู้ป่วยที่มีประวัติเคี้ยวหมากสูง ผลการวิเคราะห์จึงแสดงแนวโน้มการเคี้ยวหมากเป็นปัจจัยก่อมะเร็งที่สำคัญ (aHR 1.81;95%CI:0.94-3.46, p=0.065)

การศึกษานี้พบผู้ป่วยมะเร็งช่องปากจำนวน 4 ราย เคยได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคเยื่อช่องปากกระด้าง (Oral submucous fibrosis) ซึ่งเป็นโรคที่มีศักยภาพเปลี่ยนเป็นมะเร็ง (Potential malignancy disorder) ซึ่งสัมพันธ์กับการเคี้ยวหมาก พบมากแถบเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ และแถบอเมริกาเหนือ สารประกอบที่สำคัญของหมากคือ อารีโคลิน (arecoline) และทองแดง (copper) ซึ่งมีผลทำให้การทำงานของเซลล์ไฟโบรบลาสต์ (fibroblast) ผิดปกติ เกิดการสร้างผังพืด (fibrosis) ความเสี่ยงของการเกิดโรคเยื่อช่องปากกระด้างจะเพิ่มสูงขึ้นในผู้ที่สูบบุหรี่ยี่ร่วมด้วย⁴⁵

ไวรัสฮิวแมน เปปพิวโลมา มีบทบาทต่อการเกิดมะเร็งช่องปากและมะเร็งคอหอยส่วนปาก²⁷ เป็นสาเหตุสำคัญของการเกิดมะเร็งในผู้ป่วยที่มีประวัติไม่สูบบุหรี่ยี่หรือดื่มสุรา บุคคลที่ตรวจพบไวรัสฮิวแมน เปปพิวโลมาพร้อมกับประวัติการดื่มสุราและสูบบุหรี่ยี่ มีความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งคอหอยส่วน

ปากเพิ่มสูงขึ้น⁴⁶ ในผู้ป่วยอายุน้อยทั้งเพศชายและเพศหญิง ผู้ป่วยมะเร็งกลุ่มนี้มีสถานะทางเศรษฐกิจ สังคม และการศึกษาที่ค่อนข้างดี⁴⁷ มีการพยากรณ์โรคดี⁴⁸

ตำแหน่งก้อนมะเร็ง (Tumor location) ของมะเร็งช่องปาก

อุบัติการณ์การเกิดมะเร็งช่องปากตามตำแหน่งก้อนมะเร็ง มีความแตกต่างกันในแต่ละการศึกษา หลายการศึกษาพบอุบัติการณ์สูงสุดที่ลิ้นร้อยละ 40-50⁴⁹ โดยเฉพาะตำแหน่งด้านข้างลิ้น ค่อนไปด้านหลัง ในกลุ่มผู้สูงอายุ เพศชาย สัมพันธ์กับพฤติกรรมการสูบบุหรี่และหรือดื่มสุรา¹⁰ มะเร็งที่ลิ้นมีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้นในกลุ่มผู้อายุน้อย^{50,51} เพศหญิง ผิวขาว⁵¹ มะเร็งที่เหงือกพบรองลงมา ร้อยละ 20-30 พบที่เหงือกของขากรรไกรล่างมากกว่าขากรรไกรบน มะเร็งที่พื้นปากพบร้อยละ 22 มะเร็งที่เพดานพบน้อย พบร้อยละ 0.4 ซึ่งแตกต่างจากการศึกษานี้ที่พบอุบัติการณ์สูงสุดที่เหงือกร้อยละ 41.54 และพบมะเร็งที่ลิ้นเป็นลำดับที่ 2 ร้อยละ 23.85 พบมะเร็งที่พื้นปากและที่กระพุ้งแก้ม อย่างละร้อยละ 13.85 และพบมะเร็งที่เพดานปากร้อยละ 3.84 ซึ่งสูงกว่าหลายการศึกษา ในการศึกษานี้ผู้ป่วยมะเร็งมีประวัติการเคี้ยวหมากสูงถึงร้อยละ 17 ทำให้อุบัติการณ์การเกิดมะเร็งที่เหงือกและกระพุ้งแก้มและเพดานแข็งเพิ่มสูงขึ้น อธิบายว่าตำแหน่งก้อนมะเร็งมีความสัมพันธ์กับปัจจัยก้อนมะเร็งที่ผู้ป่วยเสพหรือสัมผัส และตั้งข้อสังเกตเกี่ยวกับปัจจัยเรื่องสุขภาพช่องปาก สุขภาพเหงือกและฟัน ในการศึกษานี้ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีสุขภาพช่องปากไม่ดี อาจเป็นปัจจัยเสริมของการเกิดมะเร็งที่เหงือกให้เพิ่มสูงขึ้น

ปัจจัยพยากรณ์ (Prognostic factors)

ปัจจัยพยากรณ์ที่มีผลต่อการรักษามะเร็งช่องปากและคอหอยส่วนปากที่สำคัญ ได้แก่ ตำแหน่งก้อนมะเร็ง (Tumor site) ขนาดของมะเร็ง (Tumor size: T) การแพร่กระจายของมะเร็งไปต่อมน้ำเหลือง (Node metastasis: N) การแพร่กระจายของมะเร็งไปอวัยวะที่ไกลออกไป (Distance Metastasis: M) และระยะการดำเนินโรคของมะเร็ง (Staging) ปัจจัยพยากรณ์อื่นที่เป็นที่ยอมรับในปัจจุบันได้แก่ ความลึกในการรุกรานเนื้อเยื่ออ่อนของมะเร็ง (Depth of invasion: DOI)^{52,53,54,55} การรุกรานหลอดเลือด (Vascular invasion) การรุกรานเส้นประสาท (Perineural invasion)^{56,57} ระยะห่างจากขอบของก้อนมะเร็งถึงขอบแผลผ่าตัด (Surgical margin)⁵⁸ ตลอดจนผลสะสม (cumulative effects) ของการสูบบุหรี่ การดื่มสุรา และการเคี้ยวหมาก

ตำแหน่งก้อนมะเร็ง (Tumor site)

ตำแหน่งก้อนมะเร็งเป็นปัจจัยพยากรณ์ที่มีผลต่ออัตราการรอดชีวิต (OS) เมื่อตำแหน่งก้อนมะเร็งค่อนไปด้านหลังมากขึ้น อัตราการรอดชีวิต 5 ปี ปลอดภัยจากมะเร็ง (DFS) จะ

ลดลง มะเร็งช่องปากมีอัตราการรอดชีวิต 5 ปี ปลอดภัยจากมะเร็ง (DFS) สูงกว่ามะเร็งคอหอยส่วนปาก²¹ สอดคล้องกับการศึกษานี้

มะเร็งที่ลิ้น (Tongue cancer) พบอัตราการรอดชีวิต 5 ปี ปลอดภัยจากมะเร็ง (DFS) ร้อยละ 50-60⁵⁹ อัตราการรอดชีวิต (OS) ในกลุ่มผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 50 ปี สูงกว่าที่ adjusted hazard ratio (aHR) 0.6⁶⁰ SEER⁸ รายงานการเสียชีวิตของมะเร็งที่ลิ้นสูงสุดในกลุ่มอายุ 65-74 ปี ร้อยละ 28.9 รองลงมาในกลุ่มอายุ 55-64 ปี ร้อยละ 26.9 ในกลุ่มอายุ 75-84 ปี ร้อยละ 19.5 ในผู้ป่วยอายุมากกว่า 85 ปี ร้อยละ 11.4 และในกลุ่มอายุ 45-54 ปี ร้อยละ 10 ที่ระยะการดำเนินโรคแรก (Stage I, II) มะเร็งที่ลิ้นมีอัตราการรอดชีวิต (OS) ต่ำกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับมะเร็งช่องปากที่ตำแหน่งก้อนมะเร็งอื่น⁶¹ พบการแพร่กระจายของมะเร็งไปต่อมน้ำเหลืองที่ไม่สามารถตรวจพบจากการตรวจทางคลินิก (Occult lymph node) ร้อยละ 10-35⁶² การผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลืองที่คอร่วมด้วยลดโอกาสการเกิดมะเร็งกลับเป็นซ้ำที่ต่อมน้ำเหลือง และเพิ่มโอกาสการมีชีวิตรอด (OS)^{63,64}

ขนาดของมะเร็ง (Tumor size: T) และความหนาหรือความลึกของมะเร็ง (Tumor thickness/Depth of invasion: DOI)

ขนาดของมะเร็ง (Tumor size) คือระยะที่กว้างที่สุดของก้อนมะเร็งที่วัดขนาดกันกับระดับพื้นผิว ซึ่งบ่งบอกค่า T ในระบบการจำแนกมะเร็งตาม TMN classification ความหนาหรือความลึกของมะเร็ง (Tumor thickness/Depth of invasion: DOI) คือระยะที่ลึกที่สุดของก้อนมะเร็งที่รุกรานเข้าไปในเนื้อเยื่ออ่อน ที่วัดตั้งฉากกับแนวสมมุติระดับพื้นผิว ขนาดของมะเร็ง (T) และความหนาหรือความลึกของมะเร็ง (DOI) มีผลต่อการเลือกการรักษา และมีผลต่อผลของการรักษา ขนาดของก้อนมะเร็ง (T) สัมพันธ์กับพฤติกรรมการรุกรานของมะเร็ง⁶⁵ การแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลือง และอัตราการกลับเป็นซ้ำ ซึ่งมีค่าแตกต่างกันในแต่ละตำแหน่งก้อนมะเร็ง ขนาดของก้อนมะเร็งที่ T1 และ T2 ถูกจำแนกตามความเสี่ยงของการกลับเป็นซ้ำ เป็นประเภทความเสี่ยงต่ำ ขนาดของก้อนมะเร็งที่ T3 และ T4 ถูกจำแนกตามความเสี่ยงการกลับเป็นซ้ำเป็นประเภทความเสี่ยงสูง

ความลึกของก้อนมะเร็ง (DOI) ที่ 5 มิลลิเมตร มีความสัมพันธ์กับการแพร่กระจายของมะเร็งไปต่อมน้ำเหลือง⁵⁶ ความไว (Sensitivity) ความจำเพาะ (Specificity) และความถูกต้อง (accuracy) ร้อยละ 64, 100 และ 75 ตามลำดับ⁶⁶ มะเร็งช่องปากมักแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลืองที่คอต้านเดียวกันกับตำแหน่งก้อนมะเร็ง ความเสี่ยงที่มะเร็งจะแพร่ไป

ต่อมน้ำเหลืองด้านตรงข้ามสัมพันธ์กับ DOI ที่มากกว่า 3.75 มิลลิเมตร และความเสี่ยงจะเพิ่มขึ้นร้อยละ 5 ทุก DOI ที่เพิ่มขึ้น 1 มิลลิเมตร⁶⁷ ปัจจุบันความลึกของก้อนมะเร็ง (DOI) ได้รับการยอมรับว่าเป็นปัจจัยพยากรณ์โรคที่แม่นยำของการมีการแพร่กระจายของมะเร็งไปต่อมน้ำเหลืองที่ไม่สามารถตรวจพบทางคลินิก (Subclinical/Occult nodal metastasis) มะเร็งที่ลึกลงในผู้ป่วยที่พบการกลับเป็นซ้ำพบค่า DOI เฉลี่ย 7.6+/-3.8 มิลลิเมตร และในผู้ป่วยที่พบมะเร็งมีการแพร่กระจายไปอวัยวะอื่นที่ไกลออกไปมีค่า DOI เฉลี่ยที่ 9.6+/- 3.7 มิลลิเมตร

การแพร่กระจายของมะเร็งไปต่อมน้ำเหลือง (Node Metastasis: N)

การแพร่กระจายของมะเร็งไปต่อมน้ำเหลือง (N) ทำให้การพยากรณ์โรคไม่ดี (Poor) เป็นปัจจัยพยากรณ์โรคที่สำคัญของการเกิดมะเร็งกลับเป็นซ้ำ การแพร่กระจายของมะเร็งไปอวัยวะอื่นที่ไกลออกไปทำให้อัตราการรอดชีวิตลดลง Danis และคณะรายงานอัตราการรอดชีวิต 5 ปี ปลอดภัยจากมะเร็ง (DFS) ร้อยละ 60 ในผู้ป่วยที่ไม่พบการแพร่กระจายของมะเร็งไปต่อมน้ำเหลือง DFS ลดลงเหลือร้อยละ 39.5 เมื่อพบการแพร่กระจายของมะเร็งไปต่อมน้ำเหลือง 1 ต่อ DFS ลดลงเหลือร้อยละ 28 เมื่อพบการแพร่กระจายของมะเร็งไปต่อมน้ำเหลือง 2 ต่อ และ DFS ลดลงเหลือร้อยละ 24.4 ถ้าพบการแพร่กระจายของมะเร็งไปต่อมน้ำเหลืองตั้งแต่ 3 ต่อขึ้นไป⁶⁸ โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อพบการแพร่กระจายของมะเร็งไปต่อมน้ำเหลืองจำนวนมากกว่า 5 ต่อ (HR 5.42;95%CI, 3.19-9.12)⁶⁹ ดังนั้นควรเลือกการรักษาแบบผสมผสาน (Multiple modalities treatment)

การตรวจอย่างละเอียดหาต่อมน้ำเหลืองบริเวณคอมีความสำคัญ แต่เนื่องจากความไว (Sensitivity) และความจำเพาะ (Specificity) ของการตรวจทางคลินิกโดยการคลำ และการตรวจทางภาพกายรังสีมีความแตกต่างกัน การตรวจหาการแพร่กระจายของมะเร็งไปต่อมน้ำเหลืองทางคลินิกโดยการคลำมีความจำกัด ที่ขนาด 0.5 เซนติเมตร ในต่อมน้ำเหลืองที่อยู่ตื้นและที่ขนาด 1 เซนติเมตร ในต่อมน้ำเหลืองที่อยู่ลึก⁷⁰ การตรวจทางภาพถ่ายรังสีคอมพิวเตอร์โทโมแกรม (CT scan) การตรวจทางภาพถ่ายคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (MRI) หรือการตรวจโดยการทำ PET scan ให้ข้อมูลที่ไวกว่า และจำเพาะกว่าการตรวจทางคลินิก ทำให้การจำแนกระยะการดำเนินโรคมีความแม่นยำเพิ่มมากขึ้น มีผลต่อการตัดสินใจเลือกวิธีการรักษา และเพิ่มโอกาสในการรอดชีวิต แต่อย่างไรก็ตามก็ยังไม่สามารถบอกได้อย่างแม่นยำถึงการมีมะเร็งแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลืองในระยะแรกเริ่ม (Micrometastasis node) หรือการรุกรานออกนอกต่อมน้ำเหลืองในระยะแรกเริ่ม (Early extranode invasion)

ซึ่งต้องอาศัยจากการตรวจทางจุลพยาธิ

Myers และคณะรายงานพบการรุกรานของมะเร็งออกนอกต่อมน้ำเหลือง (Extracapsular spreading) ในผู้ป่วยมะเร็งที่ระยะการดำเนินโรคที่ N II และ N III การศึกษาอัตรามะเร็งกลับเป็นซ้ำในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่พบมะเร็งแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลืองทางจุลพยาธิ (pNO) ในกลุ่มผู้ป่วยที่พบมะเร็งแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลืองทางจุลพยาธิ (pN+/ECS-) และในกลุ่มผู้ป่วยที่พบมะเร็งแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลืองและพบการรุกรานออกนอกต่อมน้ำเหลืองทางจุลพยาธิ (pN+/ECS+) พบอัตรามะเร็งกลับเป็นซ้ำร้อยละ 19.8, 34.2 และ 51.1 ตามลำดับ และรายงานโอกาสมะเร็งแพร่กระจายไปยังอวัยวะที่ไกลออกไป ร้อยละ 3.3, 8.2 และ 24.4 ตามลำดับ⁷¹

สัดส่วนของต่อมน้ำเหลืองที่ก่อการแพร่กระจายของมะเร็ง ต่อต่อมน้ำเหลืองทั้งหมดจากการผ่าตัดและต่อมน้ำเหลืองที่ก่อภายหลังการตรวจทางจุลพยาธิ (Lymph Node Ratio: LNR) เป็นปัจจัยพยากรณ์ที่มีน้ำหนักที่สุดของการเกิดมะเร็งกลับเป็นซ้ำ ผู้ป่วยที่ LNR มากกว่าร้อยละ 6 (0.06) มีความเสี่ยงสูงในการเกิดมะเร็งกลับเป็นซ้ำและการเกิดมะเร็งแพร่กระจายไปอวัยวะอื่น⁷² ความเสี่ยงของมะเร็งกลับเป็นซ้ำที่ต่อมน้ำเหลือง 2.5 เท่า และความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งแพร่กระจายไปอวัยวะอื่นที่ไกลออกไป 6 เท่า ค่า LNR ที่มากกว่าร้อยละ 10 (0.1) มีความสัมพันธ์กับโอกาสการรอดชีวิต (OS) ที่ลดลง (HR 2.71;95%CI1.39-5.27) และโอกาสการรอดชีวิต 5 ปี ปลอดภัยจากมะเร็ง (DFS) ที่ลดลง (HR 2.48;95%CI1.18-5.22)²⁰ จากรายงานของ International Consortium for Outcome Reseach (ICOR) ที่ LNR<0.07 อัตราการรอดชีวิต 5 ปี ร้อยละ 49 และ ลดลงเหลือร้อยละ 35 ที่ LNR>0.0773 ระดับการพัฒนาของเซลล์ (Cell Differentiation)

องค์การอนามัยโลก (WHO) จำแนกระดับการพัฒนาของเซลล์มะเร็ง (Differentiated) เป็น 3 ระดับคือ ระดับการพัฒนาของเซลล์สมบูรณ์ดี (Well differentiated) ระดับการพัฒนาของเซลล์ปานกลาง (Moderate differentiated) และระดับการพัฒนาของเซลล์ไม่ดี (Poor differentiated) โดยอาศัยการประเมินจากปริมาณการสร้างเคอราติน (Degree of keratinization) ความหลากหลายของขนาดของเซลล์และนิวเคลียส (Cellular and nuclear pleomorphism) และกิจกรรมการแบ่งตัวของเซลล์ (Mitotic activity) ระดับการพัฒนาของเซลล์สัมพันธ์กับการแพร่กระจายของมะเร็งไปต่อมน้ำเหลือง เป็นปัจจัยพยากรณ์การเกิดมะเร็งกลับเป็นซ้ำ และอัตราการรอดชีวิตที่สำคัญ (p=0.014)⁷⁴ ระดับการพัฒนาของเซลล์สมบูรณ์ดี (well differentiated) โดยเฉพาะอย่างยิ่งในระยะการดำเนินโรคแรกมีการพยากรณ์โรคดี

การรุกรานหลอดเลือดและเส้นประสาท (Vascular and Peripheral Nerve Invasion)

การรุกรานหลอดเลือด (Vascular invasion) และการรุกรานเส้นประสาท (Peripheral nerve invasion) มีผลต่อการพยากรณ์โรคและอัตราการรอดชีวิต²¹ มีความสัมพันธ์กับขนาดของมะเร็ง (T) มะเร็งขนาดใหญ่พบมีการรุกรานหลอดเลือดและหลอดน้ำเหลืองเพิ่มขึ้น การรุกรานเส้นประสาทที่มีขนาดใหญ่กว่า 1 มิลลิเมตร มีความสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งกลับเป็นซ้ำ (Locoregional recurrence) ที่ $p=0.005$ และอัตราการรอดชีวิต (OS) ที่ $p=0.039$ ⁷⁵ มีความสัมพันธ์กับโอกาสเกิดมะเร็งแพร่กระจายไปตามหลอดเลือด (Tumor emboli) และการแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่นที่ไกลออกไป (M) เพิ่มมากขึ้น มีผลต่อการขยายขอบเขตการผ่าตัด (Extent of surgery) และสถานะขอบแผลผ่าตัด (Surgical margin) การฉายรังสีร่วมรักษาเพิ่มอัตราการรอดชีวิต 5 ปี ปลอดภัยจากมะเร็ง (DFS)

การแพร่กระจายของมะเร็งไปอวัยวะที่ไกลออกไป (Distant Metastasis: M)

การเกิดการแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่นที่ไกลออกไป (M) เป็นปัจจัยพยากรณ์ที่บ่งชี้โอกาสการรอดชีวิตที่ต่ำที่สุด Duprez และคณะรายงานอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งแพร่กระจายไปอวัยวะอื่นที่ไกลออกไป ร้อยละ 13 สัมพันธ์กับระยะการดำเนินโรค การพบมะเร็งแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลือง การพบมะเร็งลูกกลมออกนอกต่อมน้ำเหลือง การผ่าตัดมะเร็งออกไม่หมด และมะเร็งช่องปากและคอหอยส่วนปากที่ไม่สัมพันธ์กับไวรัสฮิวแมน เปปปีลโลมา (Human papilloma virus) มีความเสี่ยงของการเกิดการแพร่กระจายของมะเร็งไปยังอวัยวะที่ไกลออกไป (M) สูงกว่า⁷⁶ สัดส่วนของต่อมน้ำเหลืองที่คอที่พบการแพร่กระจายของมะเร็ง ต่อต่อมน้ำเหลืองทั้งหมดจากการผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลืองที่คอ (Lymph Node Ratio: LNR) ที่มากกว่าร้อยละ 6 (0.06) เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดการแพร่กระจายไปอวัยวะอื่นที่ไกลออกไป 6 เท่า⁷² และการเกิดมะเร็งกลับเป็นซ้ำ (Locoregional recurrence)⁷⁷ อวัยวะที่พบมะเร็งแพร่กระจายไปบ่อยที่สุดคือปอด (Lung) รองลงมาคือช่องกลางอก (Mediastinum) ตับ (Liver) และกระดูก (Bone) ตามลำดับ^{76,78}

ระยะการดำเนินโรค (Staging) ของมะเร็ง จำแนกตาม TNM Classification

ผู้ป่วยมะเร็งช่องปากรายใหม่ส่วนใหญ่มาได้รับการรักษาในระยะการดำเนินโรคลูกกลม (Stage III, IV) Tsai และคณะรายงานพบมะเร็งช่องปากรายใหม่ที่ระยะการดำเนินโรคลูกกลม (Stage III, IV) ร้อยละ 67⁷⁹ SEER รายงานพบผู้ป่วยในระยะการดำเนินโรคที่ลูกกลม (Advanced Stage: stage III, IV) ร้อยละ 58 เมื่อแรกให้การวินิจฉัย⁸ และร้อยละ 3.5 พบมะเร็ง

แพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่นร่วมด้วย⁸ ในการศึกษา⁸ ผู้ป่วยแรกเข้ารับการรักษายู่ในระยะการดำเนินโรคระยะแรก (Early staging) ร้อยละ 20 ที่ระยะการดำเนินโรค stage I และ stage II ร้อยละ 6.7 และ 13.3 ตามลำดับ อยู่ในระยะการดำเนินโรคระยะลูกกลม (Advanced stage) ร้อยละ 80 ที่ระยะการดำเนินโรค stage III และ stage IV ร้อยละ 20 และ 60 ตามลำดับ แสดงให้เห็นถึงการที่ผู้ป่วยอาจตระหนักถึงการเป็นมะเร็งซ้ำ หรือรับรู้ถึงการเป็นมะเร็งแล้วแต่เข้าสู่การรักษาในระบบบริการสาธารณสุขที่ล่าช้า หรือระบบการวินิจฉัยและส่งต่อในระบบบริการสาธารณสุขมีความล่าช้า การค้นหาผู้ป่วยเชิงรุก และการสร้างความตระหนักรู้เรื่องโรคมะเร็งช่องปากแก่สังคมและบุคลากรทางการแพทย์ทุกระดับมีความสำคัญ เป็นวิธีการหลัก วิธีการเดียวที่จะเอาชนะโรคมะเร็งช่องปากได้ มะเร็งช่องปากสามารถตรวจหาได้ด้วยวิธีการดูและคลำง่าย ๆ แม้แต่ผู้ป่วยก็สามารถตรวจหาโรคมะเร็งช่องปากได้ด้วยตนเอง แต่กับพบว่าผู้ป่วยมะเร็งช่องปากมารับการรักษาที่ระยะการดำเนินโรคระยะแรก (Early stage) น้อย อาจเนื่องมาจากมะเร็งช่องปากระยะแรกไม่มีอาการแสดง ไม่เจ็บ ไม่ปวด มีลักษณะรอยโรคทางกายภาพคล้ายรอยโรคในช่องปากชนิดไม่ร้ายแรง ทำให้ผู้ป่วยคิดไปเองว่าไม่เป็นอะไรมาก ไม่ร้ายแรง จึงปล่อยไว้เป็นเวลานานจนรอยโรคลูกกลมไปมากก่อนตัดสินใจเข้ารับการรักษา ตลอดจนความเชื่อเรื่องโรคมะเร็งและการรักษามะเร็งของคนในสังคม การเข้าถึงระบบบริการและประสิทธิภาพการรักษา เป็นปัจจัยสำคัญอีกประการหนึ่งที่มีผลต่อการตัดสินใจเข้าสู่กระบวนการรักษา

การตรวจพบมะเร็งในระยะแรก และเข้าสู่กระบวนการรักษาที่ถูกต้อง เป็นปัจจัยสำคัญทำให้การพยากรณ์โรคดีเพิ่มโอกาสการรอดชีวิต ดังนั้นมีความจำเป็นอย่างยิ่งต้องกระตุ้นให้สังคมมีความตระหนักถึงภัยของมะเร็งช่องปากและคอหอยส่วนปาก รวมถึงปัจจัยก่อมะเร็ง ให้ความรู้แก่บุคลากรสาธารณสุข เครือข่ายภาคประชาสังคมและชุมชนให้เข้าใจโรคมะเร็งช่องปากอย่างถูกต้องตามความเป็นจริง เปลี่ยนความเชื่อที่ผิดที่ว่า “มะเร็งเป็นแล้วต้องตาย รักษาก็ตาย ไม่รักษาก็ตาย” เป็นความจริงที่ว่า “มะเร็งช่องปากสามารถรักษาให้หายได้” โดยเฉพาะอย่างยิ่งมะเร็งช่องปากในระยะการดำเนินโรคแรก ถ้าเข้าสู่ระบบการรักษาที่ถูกต้อง สร้างความตระหนักรู้แก่สังคมถึงความสำคัญของการตรวจหาโรคมะเร็งช่องปากระยะแรกด้วยตนเอง เห็นความสำคัญของการเข้ารับการรักษาสุขภาพช่องปากประจำปี ตลอดจนสร้างความตระหนักรู้ของทันตบุคลากรทุกระดับ ถึงความสำคัญของการต้องตรวจหาโรคมะเร็งในช่องปากร่วมด้วยในผู้ป่วยทุกรายที่มาตรวจสุขภาพช่องปากประจำปี มีมาตรการเชิงรุกในการตรวจค้นหาผู้ป่วย

มะเร็งปาก (Oral cancer screening) ในชุมชน โดยเฉพาะอย่างยิ่งในประชากรกลุ่มเสี่ยง ประชากรที่อายุมากกว่า 40 ปี เพื่อนำเข้าสู่ระบบบริการ

มะเร็งช่องปากที่ระยะการดำเนินโรคแรก (Early stage; stage I,II) อัตราการรอดชีวิต 5 ปี ปลอดภัยจากมะเร็ง (DFS) ร้อยละ 87.4-91.3⁸⁰ ที่ระยะการดำเนินโรคลุกลาม (Advanced stage; stage III, IV) อัตราการรอดชีวิต 5 ปี ปลอดภัยจากมะเร็ง (DFS) ร้อยละ 64 และอัตราการรอดชีวิต (OS) ร้อยละ 52.4²³ มะเร็งกลับเป็นซ้ำพบสูงถึงร้อยละ 40 การพบการลุกลามออกนอกต่อมน้ำเหลือง (Extranodal spreading) และการรุกรานเส้นประสาท (Peripheral nerve invasion) ทำให้ DFS ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ HR 2.87;95%CI 1.11-7.42, p=0.03 และ HR 3.85;95%CI 1.49-9.96, p=0.006 ตามลำดับ การผ่าตัดร่วมกับการฉายรังสีและหรือให้เคมีบำบัดเพิ่มโอกาสหาย⁸⁰ สอดคล้องกับการศึกษานี้ อัตราการรอดชีวิต 5 ปี โดยปลอดภัยจากมะเร็ง (DFS) ร้อยละ 53.33 อัตราการรอดชีวิต (OS) ตลอดการศึกษา 12 ปี ร้อยละ 50.67 พบว่าอัตราการรอดชีวิต (OS) ลดลงอย่างรวดเร็ว ใน 2 ปีแรกหลังการผ่าตัดรักษา หลังจากนั้นอัตราการเสียชีวิตจะค่อย ๆ ลดลง

การรักษา (Therapy)

ผู้ป่วยมะเร็งช่องปากและคอหอย ในปัจจุบันได้รับการดูแลรักษาโดยทีมแพทย์สหสาขา (Multidisciplinary approach) ประกอบด้วยศัลยแพทย์ (แพทย์โสต คอ นาสิก ทันตแพทย์ ศัลยกรรมช่องปากและแม็กซิลโลเฟเชียล ศัลยแพทย์ตกแต่ง และเสริมสร้าง) อายุรแพทย์ด้านมะเร็ง (Medical oncologist) รังสีแพทย์ด้านมะเร็ง (Radiation oncologist) พยาธิแพทย์ นักรังสี ทันตแพทย์ พยาบาล และอีกหลายวิชาชีพสุขภาพสายสนับสนุน การตัดสินใจการรักษาเกิดจากการปรึกษาหารือและถกกันระหว่างแพทย์สหสาขา และการมีส่วนร่วมในการตัดสินใจของผู้ป่วยและญาติ ทีมแพทย์ผู้ให้การรักษาจำเป็นต้องให้ข้อมูลอย่างรอบด้าน อย่างซื่อสัตย์ ตรงไปตรงมา ครอบคลุมทางเลือกในการรักษา โอกาสความสำเร็จ และอัตราการรอดชีวิตของแต่ละวิธีการรักษา ตลอดจนคุณภาพชีวิตที่จะเกิดขึ้น และถ้าไม่ทำรักษาจะเป็นอย่างไร

การรักษามะเร็งถ้าสามารถรักษาให้หายได้ด้วยวิธีการรักษาเดี่ยว (Single modality of treatment) ทั้งที่ก่อนมะเร็ง ตำแหน่งก่อโรค และมะเร็งที่กระจายไปต่อมน้ำเหลืองบริเวณคอและหรืออวัยวะที่ไกลออกไป ก็ควรเลือกวิธีการรักษาเดี่ยวเนื่องจากลดความซับซ้อน ลดระยะเวลาในการรักษา และลดภาวะแทรกซ้อนที่ไม่พึงประสงค์ที่จะเพิ่มขึ้นตามมาจากรักษาที่เพิ่มขึ้น การรักษามะเร็งช่องปากชนิดเซลล์ความมันในระยะการดำเนินโรคเริ่มต้น (Early stage; stage I, II) ก่อน

มะเร็งมีขนาดเล็ก และไม่พบมะเร็งแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง ส่วนใหญ่เลือกใช้วิธีการรักษาเดี่ยวโดยการผ่าตัด กรณีมะเร็งคอหอยส่วนปาก ส่วนใหญ่มักใช้วิธีการการฉายรังสี เนื่องจากการผ่าตัดและการฉายรังสีให้ผลการรักษาที่ไม่แตกต่างกัน แต่การฉายรังสีลดเนื้อเยื่อคอหอยส่วนปากได้ดีกว่า ส่งผลให้เกิดการทำงานของอวัยวะช่องปากและลำคอ อาทิ การพูด การกลืน เปลี่ยนแปลงไปน้อยกว่า

การผ่าตัด (Surgery)

การผ่าตัดเป็นวิธีหลักในการรักษามะเร็งช่องปากชนิดเซลล์ความมัน การผ่าตัดเอามะเร็งออกทั้งหมด ร่วมกับผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลืองที่คอในกรณีที่มีข้อบ่งชี้และบูรณะเนื้อเยื่อที่สูญเสียไปให้กลับมาใกล้เคียงปกติ ทั้งรูปลักษณ์และการทำงาน การฉายรังสีเป็นวิธีร่วมรักษา การให้เคมีบำบัดเป็นวิธีการเสริมการรักษา ปัจจุบันการรักษามีความก้าวหน้ามาก มีวิธีการรักษาใหม่ ๆ ถูกพัฒนาขึ้น การรักษาด้วยพลังแสงบำบัด (Photodynamic therapy: PDT) ถูกนำมาใช้เป็นทางเลือกที่ 4 ในการรักษามะเร็งช่องปาก

การเลือกการรักษาโดยการผ่าตัด ต้องคำนึงถึงประวัติทางการแพทย์ ภาวะสุขภาพ ความแข็งแรง กิจกรรมประจำวันของผู้ป่วย (Performance status) ความจุสำรองทางกายภาพ (Physical reserve capacity) ของอวัยวะสำคัญ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยสูงอายุ ตลอดจนความบกพร่องทางกายหรือทางจิต

ผู้สูงอายุคือผู้มีอายุมากกว่า 65 ปี The National Institute on Aging of the National Institutes of Health (NIH) จำแนกผู้ใหญ่สูงอายุเป็น 3 กลุ่มคือ ผู้สูงอายุวัยต้น (young old) มีอายุระหว่าง 65-74 ปี ผู้สูงอายุวัยชรา (older old) อายุระหว่าง 75-85 and ผู้สูงอายุวัยปลาย (oldest old) (>85ปี) ในการศึกษานี้มีผู้สูงอายุได้รับการผ่าตัดทั้งสิ้น 74 คน (ร้อยละ 49.33) จำแนกเป็นผู้สูงอายุวัยต้น 35 คน (ร้อยละ 23.33) ผู้สูงอายุวัยชรา 35 คน (ร้อยละ 23.33) และผู้สูงอายุวัยปลาย 4 คน (ร้อยละ 2.67) ผู้สูงอายุที่มีอายุสูงสุดอายุ 92 ปี ผู้ป่วยทุกคนปลอดภัยระหว่างผ่าตัดมะเร็ง อัตราตายระหว่างการผ่าตัดมะเร็งช่องปากในผู้สูงอายุไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบผู้ป่วยอายุน้อย ดังนั้นอายุของผู้ป่วยจึงไม่ได้เป็นข้อจำกัดของการรักษาโดยการผ่าตัด

การผ่าตัดมะเร็งช่องปากชนิดเซลล์ความมัน มีเป้าหมายให้ขอบแผลผ่าตัดปลอดภัยจากเซลล์มะเร็ง ขอบแผลผ่าตัด (Tumor clearance) คือระยะทางที่ไกลที่สุดที่วัดระหว่างขอบแผลผ่าตัดกับขอบของมะเร็งภายหลังการแช่ฟอร์มาลิน ซึ่งมีการหัดตัวประมาณร้อยละ 30 แนวทางการกำหนดขอบแผลผ่าตัดมะเร็งของประเทศไทย (UK guideline)⁵⁷ จำแนก

ดังนั้น ขอบแผลปลอดมะเร็ง (Clear margin หรือ Free margin) คือขอบแผลผ่าตัดห่างจากขอบของมะเร็งโดยรอบ อย่างน้อย 5 มิลลิเมตร ขอบแผลใกล้มะเร็ง (Close margin หรือ Near margin) คือขอบแผลผ่าตัดที่พบบริเวณใดบริเวณหนึ่งอยู่ห่างจากขอบของมะเร็งระหว่าง 1-5 มิลลิเมตร และขอบแผลติดมะเร็ง (Involved margin or Positive margin) คือขอบของแผลผ่าตัดที่พบบริเวณใดบริเวณหนึ่งอยู่ห่างจากขอบของมะเร็งน้อยกว่า 1 มิลลิเมตร

การผ่าตัดมะเร็งช่องปากชนิดเซลล์สความัส ให้ประสพผลสำเร็จจึงต้องตัดห่างจากขอบของมะเร็งอย่างน้อย 10 มิลลิเมตรทางคลินิก เพื่อให้ขอบแผลผ่าตัดห่างจากขอบของมะเร็งอย่างน้อย 5 มิลลิเมตรทางจุลพยาธิโดยรอบ (Free margin) ภายหลังการหัตถ์จากการแช่ฟอร์มาลิน ขอบแผลผ่าตัดประเภทขอบแผลใกล้มะเร็ง (Close margin) และขอบแผลติดมะเร็ง (Involved margin) มีความสัมพันธ์กับการเพิ่มโอกาสเกิดมะเร็งกลับเป็นซ้ำที่ตำแหน่งก่อมะเร็งและต่อมน้ำเหลือง (Locoregional recurrence) ร้อยละ 20⁸¹ มะเร็งที่ลิ้นที่ DOI > 5 mm มีขอบแผลชนิดติดมะเร็ง (Involved margin) เป็นข้อบ่งชี้ในการฉายรังสีเพื่อลดอัตราการกลับเป็นซ้ำ มะเร็งในระยะดำเนินโรค stage III, IV เพิ่มอุบัติการณ์มะเร็งแพร่กระจายไปอวัยวะที่ไกลออกไป (p<0.01) ทำให้อัตราการรอดชีวิตลดลง⁸²

อย่างไรก็ตามแม้ขอบแผลผ่าตัดประเภทขอบแผลปลอดมะเร็ง (Clear margin/Free margin) ก็ยังคงมีรายงานการเกิดมะเร็งกลับเป็นซ้ำ (Locoregional recurrence) ที่ p=0.015 Jerjes และคณะรายงานผลการผ่าตัดมะเร็งที่ลิ้นที่ระยะการดำเนินโรค stage I,II ได้ขอบแผลผ่าตัดประเภทขอบแผลปลอดมะเร็ง (Clear margin) ร้อยละ 93 แต่พบมะเร็งกลับเป็นซ้ำ ร้อยละ 40.19 (43/107ราย) กลุ่มที่กลับเป็นซ้ำมีค่า DOI เฉลี่ย 7.6+/-3.8 มิลลิเมตร อัตรารอดชีวิต 5 ปี ปลอดภัยจากมะเร็ง (DFS) ร้อยละ 72.2 และพบมะเร็งกระจายไปอวัยวะที่ไกลออกไป (M) ร้อยละ 10.3 (11/107 ราย) 5. ใน 11 รายเสียชีวิต²² การฉายรังสีร่วมรักษาลดโอกาสการกลับเป็นซ้ำอย่างมีนัยสำคัญ ที่ P=0.0027⁷⁵

การผ่าตัดประเภท Wide excision, Marginal resection, Segmental resection, Maxillectomy และหรือร่วมกับการผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลืองที่คอ ยังคงเป็นวิธีมาตรฐานในการผ่าตัดรักษามะเร็งช่องปาก เมื่อมะเร็งก่อตัวหรือรุกรานไปยังตำแหน่งที่มีอวัยวะสำคัญ เข้าถึงได้ยาก เช่น เส้นเลือดแดงใหญ่ที่คอคอมมอนคาโรติค (Common carotid artery) เส้นเลือดแดงอินเทอร์นอลคาโรติค (Internal carotid artery) ฐานกะโหลกศีรษะ (Base of skull) ฯลฯ การผ่าตัดมีความยุ่งยากซับซ้อนเพิ่มมากขึ้น ศัลยแพทย์ผู้ผ่าตัดต้องมีความเชี่ยวชาญ เทคโนโลยี

ช่วยผ่าตัดที่ก้าวหน้า อาทิ กล้องไมโครสโคป (Microscope) กล้องเอนโดสโคป (Endoscope) เครื่องนำวิถี (Navigator) เลเซอร์ (Laser) ฯลฯ เข้ามามีบทบาททำให้การผ่าตัดมีประสิทธิภาพสูงขึ้น การผ่าตัดมีความแม่นยำสูงขึ้น ลดภาวะแทรกซ้อนและการเกิดมะเร็งกลับเป็นซ้ำ ทำให้อัตราการรอดชีวิตและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยดีขึ้น

การผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลืองที่คอเป็นทั้งการรักษาและการวินิจฉัย นอกจากจะกำจัดมะเร็งที่แพร่กระจายไปตามระบบน้ำเหลืองแล้ว ยังทำให้ทราบว่ามะเร็งแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลืองแล้วหรือไม่ มะเร็งมีการแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลืองจำนวนเท่าไร และทราบสัดส่วนของต่อมน้ำเหลืองที่คอที่พบการแพร่กระจายของมะเร็งต่อต่อมน้ำเหลืองทั้งหมดจากการผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลืองที่คอภายหลังการตรวจทางพยาธิ (LNR) มีค่าเท่าไร มะเร็งมีการรุกรานออกนอกต่อมน้ำเหลือง (Extra-nodal extension) ร่วมด้วยหรือไม่ ซึ่งปัจจัยทั้งหลายข้างต้นถูกนำมาร่วมพิจารณาในการฉายรังสีและให้เคมีบำบัดภายหลังการผ่าตัด

ข้อบ่งชี้ในการพิจารณาผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลืองที่คอร่วมด้วยได้แก่ มะเร็งอยู่ในระยะการดำเนินโรครุกราน (Advanced stage: stage III, IV) พบมะเร็งมีการแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลือง หรือมะเร็งในตำแหน่งก่อโรคที่มีความเสี่ยงสูงในการเกิดมะเร็งแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลืองแบบซ่อนเร้น (Occult lymph node) มากกว่าร้อยละ 20^{56,83} ในกรณีที่ยังไม่พบการแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลืองที่คอ (No) การพิจารณาทำการผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลืองบริเวณคอประเภทเลือกเลาะต่อมน้ำเหลืองเพียงบางกลุ่ม (Selective neck dissection) เป็นทางออกกึ่งกลางระหว่างการจะผ่าตัดตาม (Wait and see) มะเร็งกลับเป็นซ้ำที่ต่อมน้ำเหลือง และการผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลืองบริเวณคอประเภท Modified neck dissection หรือพิจารณาการฉายรังสีร่วมรักษา

การศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาโดยการผ่าตัดเพียงอย่างเดียวส่วนใหญ่การดำเนินโรครออยู่ในระยะแรก (Early stage: stage I,II) หรืออยู่ในระยะการดำเนินโรค stage III ซึ่งมีการพยากรณ์โรคที่ดีกว่า ผู้ป่วยมะเร็งที่อยู่ในระยะการดำเนินโรครุกรานร้อยละ 80 (stage III ร้อยละ 20 stage IV ร้อยละ 60) ผู้ป่วยได้รับการผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลืองบริเวณคอร่วมด้วยร้อยละ 74 เป็นการผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลืองบริเวณคอประเภท Selective neck dissection ร้อยละ 30.7 เป็นการผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลืองบริเวณคอประเภท Modified neck dissection ร้อยละ 43.3

มะเร็งที่ลิ้นที่ระยะดำเนินโรค stage I และ stage II พบมะเร็งแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลืองแบบซ่อนเร้นด้าน

เกี่ยวกับตำแหน่งก้อมะเร็ง (Ipsilateral occult lymph node) ร้อยละ 24 และ 35 ตามลำดับ แนะนำให้ผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลืองที่คอประเภท Selective neck dissection ที่คอระดับ I, II, III และหรือ IV ด้านเดียวกันกับตำแหน่งก้อมะเร็ง⁶³ เมื่อตรวจพบมะเร็งแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลืองด้านเดียวกับตำแหน่งก้อมะเร็งแล้ว โอกาสมีมะเร็งแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลืองแบบข้ามเส้นด้านตรงข้ามกับตำแหน่งก้อมะเร็ง (Contralateral occult lymph node) ร้อยละ 22 ดังนั้นแนะนำให้ผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลืองที่คอประเภท Modified neck dissection ด้านเดียวกับตำแหน่งก้อมะเร็ง และผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลืองที่คอประเภท Selective neck dissection ที่คอระดับ I, II, III ด้านตรงข้ามด้วยเพื่อลดโอกาสเกิดมะเร็งกลับเป็นซ้ำและเพิ่มอัตราการรอดชีวิต⁶⁴ ปัจจุบันมีการนำความหนาของก้อนมะเร็ง (DOI) ซึ่งเป็นปัจจัยบ่งชี้การเกิดมะเร็งแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลืองที่สำคัญ มาช่วยในการตัดสินใจทำการผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลืองที่คอ พบว่ามะเร็งที่ลึกลงที่มีความหนาของก้อนมะเร็ง (DOI) 4-6 มิลลิเมตร มีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นในการพบมะเร็งแพร่ไปที่ต่อมน้ำเหลืองที่คอ ให้พิจารณาทำการผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลืองประเภท Selective neck dissection ที่คอระดับ I, II, III และหรือ IV⁵⁴ การพยายามเก็บเส้นเลือดดำใหญ่ อินเทอร์นอล จูกูลาร์ (Internal jugular vein) ให้ได้อย่างน้อย 1 ซ้าง จะช่วยลดภาวะไม่พึงประสงค์เรื่องการบวมบริเวณคอและใบหน้า

การตัดสินใจเลือกการรักษาโดยวิธีการผ่าตัดในผู้ป่วยที่ไม่เหมาะสมเป็นสาเหตุสำคัญที่พบบ่อยที่ทำให้การผ่าตัดล้มเหลว การจัดการภาวะโภชนาการของผู้ป่วยก่อนและหลังการผ่าตัดที่ไม่ดีส่งผลด้านลบ การห้ามเลือดไม่ดีทำให้เสียเลือดมาก ตลอดจนภาวะการแข็งตัวของเลือดผิดปกติก่อให้เกิดก้อนลิ่มเลือด (Hematoma) ขนาดใหญ่ ส่งผลให้เกิดภาวะแทรกซ้อนเพิ่มขึ้น การหายของแผลช้าลง

การฉายรังสีรักษา (Radiation Therapy)

การฉายรังสี (RT) สามารถในการทำลายเซลล์มะเร็งที่อยู่ในพื้นที่ฉายรังสี จำแนกเป็น 2 วิธีคือวิธีการทำลายโดยตรง (Direct technic) รังสีจะไปทำลายการยึดเกาะของกรดอะมิโนบนสายสายพันธุกรรม (DNA) เซลล์เกิดความเสียหาย และวิธีการทำลายอ้อม รังสีจะไปทำให้โมเลกุลของน้ำเกิดการแตกตัว เกิดอนุมูลอิสระไฮดรอกซิล (Hydroxyl free radicle: OH⁻) ซึ่งเป็นพิษต่อเซลล์และสายพันธุกรรม เซลล์เกิดความบาดเจ็บ การฉายรังสีเพื่อรักษามะเร็งชนิดเซลล์ความมันจะทำการฉายรังสีประมาณ 30-35 ครั้ง เมื่อเซลล์ถูกรังสีซ้ำๆ ถ้าการซ่อมแซมของสายพันธุกรรมและเซลล์มะเร็งช้ากว่าการถูกทำลายในที่สุดจะเกิดการตายของเซลล์มะเร็ง

การฉายรังสีสามารถใช้เป็นทั้งวิธีการรักษาเดี่ยวและวิธีร่วมรักษา การใช้การฉายรังสีเป็นวิธีการรักษาเดี่ยวในผู้ป่วย

มะเร็งระยะการดำเนินโรคแรก (Early stage) โดยเฉพาะอย่างยิ่งมะเร็งที่ลึกลงและมะเร็งคอหอยส่วนปากพบมีอัตราการหายสูง อัตราการรอดชีวิต 5 ปี ปลอดภัยจากมะเร็ง (DFS) ร้อยละ 87.4⁶⁰ มะเร็งที่ระยะการดำเนินโรคลุกลาม (Advanced stage) การฉายรังสีถูกใช้เป็นวิธีร่วมรักษา ความเสี่ยงสัมพัทธ์ (Relative risks) ของมะเร็งกลับเป็นซ้ำที่ต่อมน้ำเหลืองบริเวณคอและการเสียชีวิตระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดแต่ไม่ผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลืองบริเวณคอ กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดและได้รับการผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลืองที่คอเพียงอย่างเดียว และกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดและได้รับการผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลืองที่คอร่วมกับการฉายรังสี เท่ากับ 5.82, 2.21 และ 1.67 ตามลำดับ⁶⁴ จะเห็นได้ว่าการผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลืองบริเวณคอและหรือการฉายรังสีเพิ่มโอกาสการหายและอัตราการรอดชีวิต

การฉายรังสีก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทั้งแบบชั่วคราวและแบบถาวร ที่สำคัญได้แก่ ภาวะปากแห้ง (Xerostomia) ภาวะกลืนลำบาก (Dysphagia) อ้าปากได้ลดลง (Trismus) ฟันผุจากการฉายแสง (Radiation related caries) และโรคกระดูกตายสัมพันธ์กับการฉายแสง (Osteoradionecrosis) อีกทั้งเมื่อเกิดมะเร็งกลับเป็นซ้ำการผ่าตัดกอบกู้ (Salvage surgery) ทำได้ยาก พบว่าคัลยแพทย์และผู้ป่วยจำนวนหนึ่งมีความพยายามจำกัดการใช้การฉายรังสีในการศึกษานี้พบผู้ป่วยมะเร็งระยะดำเนินโรคลุกลามร้อยละ 80 จำแนกเป็นผู้ป่วยมะเร็งระยะดำเนินโรค stage IV ร้อยละ 60 แต่มีผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสีเพียงร้อยละ 29.3 ซึ่งอยู่ในอัตราที่ต่ำ ปัจจุบันเทคโนโลยีการฉายรังสีมีความก้าวหน้ามาก การฉายรังสีด้วยโคบอลต์ 60 (Cobalt 60) ซึ่งก่อให้เกิดภาวะแทรกซ้อนสูง ถูกแทนที่ด้วยการฉายรังสีแบบปรับความเข้ม (Intensity-Modulated Radiation Therapy: IMRT) และวิธีการฉายรังสีอื่นที่มีประสิทธิภาพสูงกว่า ก่อให้เกิดภาวะแทรกซ้อนน้อยกว่า ทำให้การฉายรังสีถูกนำมาใช้เป็นวิธีการรักษาหลักเพิ่มสูงขึ้น และใช้เป็นที่ร่วมรักษามากขึ้น

การศึกษานี้พบแนวโน้มว่าการฉายรังสีร่วมรักษาเป็นปัจจัยพยากรณ์ที่ไม่ดี (aHR 0.45; 95%CI 0.20-1.02, p=0.056) ในการรักษาผู้ป่วยกลุ่มมะเร็งกลับเป็นซ้ำ ไม่ได้หมายความว่า การฉายรังสีมีประสิทธิภาพการรักษามะเร็งช่องปากไม่ดี ทำให้การดำเนินโรคมะเร็งเพิ่มสูงขึ้น ทำให้อัตราการรอดชีวิตลดลง แต่ต้องเข้าใจว่าผู้ป่วยที่อยู่ในระยะการดำเนินโรคลุกลาม (Advanced stage) หรือภาวะมะเร็งกลับเป็นซ้ำซึ่งมีการพยากรณ์โรคไม่ดีเป็นพื้นฐานอยู่ก่อนแล้ว ส่วนใหญ่ได้รับการฉายรังสีร่วมรักษา ดังนั้นผู้ป่วยมะเร็งช่องปากที่ได้รับการผ่าตัดและที่ได้รับการฉายรังสีร่วมรักษาจึงมีการพยากรณ์โรคไม่ดี

การรักษาด้วยเคมีบำบัด (Chemotherapy)

การศึกษาแบบสุ่ม (Randomized control trial) 2 การศึกษาโดย The European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC 22931)⁸⁵ และ The Radiation Therapy Oncology Group (RTOG 9501)⁸⁶ มีหลักฐานที่น่าเชื่อถือได้ว่าการพบการแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลืองหลายตำแหน่ง การแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลืองที่ระยะ N2 หรือ N3 พบมีการรุกรานนอกต่อมน้ำเหลือง (Extra-nodal extension) หรือสงสัยว่ามะเร็งมีการรุกรานไปตามหลอดเลือด (Vascular embolism) ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงมะเร็งกลับเป็นซ้ำสูง มีโอกาสแพร่กระจายไปอวัยวะที่ไกลออกไปสูง การได้รับการฉายรังสีและการได้เคมีบำบัดร่วมรักษา (CRT) ได้ประโยชน์ลดมะเร็งกลับเป็นซ้ำเมื่อเปรียบเทียบกับได้รับการฉายรังสีเพียงอย่างเดียว HR 0.75;95%CI:0.56-0.99;p=0.04⁸⁵ และ HR 0.61;95%CI:0.41-0.91;p=0.01⁸⁶ และเพิ่มอัตราการรอดชีวิต 5 ปี ปลอดภัยจากมะเร็ง (DFS) เมื่อเปรียบเทียบกับได้รับการฉายรังสีเพียงอย่างเดียว HR 0.78;95%CI:0.61-0.99;p=0.04 แต่อัตราการรอดชีวิต (OS) ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ 0.84;95%CI 0.65-1.09;p=0.19⁸⁶ อัตราการรอดชีวิต 5 ปี ปลอดภัยจากมะเร็ง (DFS) ร้อยละ 47:3 ,อัตราการรอดชีวิต (OS) ร้อยละ 53:40⁸⁵ แต่พบอาการไม่พึงประสงค์ระดับ 3 ขึ้นไป ในกลุ่มที่ได้รับการฉายรังสีและการได้เคมีบำบัดร่วมรักษา (CRT) สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับการฉายรังสีเพียงอย่างเดียว ร้อยละ 77 และ 34 ตามลำดับ⁸⁶

ผู้ป่วยที่ไม่สามารถผ่าตัดและมีแผนการรักษาแบบประคับประคองด้วยวิธีการฉายรังสีเพียงอย่างเดียวหรือร่วมกับการให้เคมีบำบัด ตำรับเคมีบำบัดนำ (induction chemotherapy) ที่นิยมใช้ ในปัจจุบันประกอบด้วย cisplatin/infusional 5-fluorouracil/docetaxel การใช้ Cisplatin เพียงอย่างเดียวร่วมกับการฉายรังสี เพิ่มอัตราการรอดชีวิต (OS) ร้อยละ 11^{85,86}

ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาแบบสหสาขา (Multiple disciplinary approach) ด้วยวิธีการรักษาแบบผสมผสาน (Combined modalities of treatment) อัตราการรอดชีวิตมีแนวโน้มดีขึ้น ความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตมีแนวโน้มลดลง HR: 0.94, 95%CI 0.89-1.00;P=0.032 ส่งผลต่อเพศชายมากกว่าเพศหญิง⁷⁹ แต่ผลการรักษาก็ยังไม่เป็นที่น่าพึงพอใจ พบการกลับเป็นซ้ำที่ตำแหน่งก่อนมะเร็งหรือต่อมน้ำเหลืองที่คอ (Locoregional recurrence) สูงถึงร้อยละ 30-40 และพบการกลับเป็นซ้ำที่อวัยวะที่ไกลออกไป(Distant metastasis) ร้อยละ 25 อัตราการรอดชีวิต 5 ปี ร้อยละ 40-50⁸⁷

การรักษาด้วยพลังงานแสงบำบัด (Photodynamic therapy: PDT)

การรักษาด้วยพลังงานแสงบำบัด (PDT) เป็นทางเลือกที่ 4 (The "forth modality" of treatment) ที่ถูกนำมาใช้ในการ

รักษามะเร็ง รอยโรคที่มีศักยภาพเปลี่ยนเป็นมะเร็ง (Potential Malignancy Disorder: PMD) โดยเฉพาะอย่างยิ่ง PMD ที่เกิดขึ้นหลายตำแหน่งในพื้นที่ก่อนมะเร็ง (Field cancerization) สามารถใช้รักษามะเร็งที่ระดับพื้นผิว (Surface illumination) เช่นมะเร็งช่องปากและคอคอหอยส่วนปาก และมะเร็งในเนื้อเยื่อ (Interstitial application) เช่น ทางเดินอาหาร ปอด และผิวหนัง⁸⁸

หลักการของการรักษาด้วยพลังงานแสงบำบัด (PDT) คือการให้สารที่มีคุณสมบัติไวต่อการถูกกระตุ้นด้วยแสง (Photosensitizing) ที่มีการสะสมจำเพาะที่เนื้อเยื่อเป้าหมายหรือมะเร็งที่ต้องการทำลาย เมื่อสารไวแสงที่สะสมในเนื้อเยื่อเป้าหมายถูกกระตุ้นด้วยแสงที่มีความยาวคลื่นจำเพาะ จะมีความสามารถในการทำลายเนื้อเยื่อเป้าหมายหรือมะเร็งได้⁸⁹ แสงที่นำมาใช้กระตุ้นอาจเป็นแสงจาก Diodes และ Xenon หรือจากเลเซอร์ซึ่งสะดวกและใช้เวลาน้อยกว่า

สารที่มีคุณสมบัติไวต่อการถูกกระตุ้นด้วยแสงที่ถูกพัฒนาขึ้นรุ่นแรก (Photosensitizer first generation) ที่ได้รับการอนุมัติ ได้แก่ Photofrin (Porfimer sodium), 5-ALA (5-Aminolaevulinic acid) Verteporfin (BPD, Benzoporphyrin derivative)

สารที่มีคุณสมบัติไวต่อการถูกกระตุ้นด้วยแสงที่ถูกพัฒนาขึ้นรุ่นที่ 2 (Second generation) ได้แก่ Foscan (Temoporfin; Meta-tetrahydroxyphenyl chlorine) ถูกกระตุ้น (Activated) ด้วยแสงที่มีความยาวคลื่น 652 nm สารไวแสงรุ่นที่ 2 ลดระยะเวลาการรักษา ลดผลกระทบไม่พึงประสงค์เช่นการเกิดเนื้อตาย (Necrosis) การเกิดการอักเสบ (Peri-lesional inflammation) เพิ่มระดับความลึกในการรักษา. และลดผลตกค้างเหลือ 2-6 สัปดาห์

การรักษาด้วยพลังงานแสงบำบัด (PDT) เป็นการรักษาที่ไม่ยุ่งยาก ให้ผลการรักษาที่ดีเยี่ยม ทำให้เกิดการบาดเจ็บของเนื้อเยื่อน้อย (Minimally invasive) มีผลต่อเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (Connective tissue) น้อย รอยโรคหายโดยเกิดแผลเป็นน้อย ก่อให้เกิดภาวะทุพพลภาพและความพิการรูปน้อย มีรายงานการเกิดพังผืดที่ลิ้น ลิ้นยึด (Tongue tethering) และการเกิดเนื้อตายจากการกระเจิงของแสงในช่องปาก

การรักษาด้วยพลังงานแสงบำบัด (PDT) สามารถใช้เป็นการรักษาทางเลือกหรือใช้เป็นการรักษาร่วม โดยให้ก่อนหรือหลังการรักษาอื่นที่ใช้รักษาอยู่ในปัจจุบัน สามารถให้การรักษาแบบผู้ป่วยนอกได้ สามารถทำซ้ำได้โดยไม่ก่อให้เกิดพิษสะสม (no cumulative toxicity) Lou และคณะรายงานการใช้ PDT ในผู้ป่วยที่มะเร็งกลับเป็นซ้ำที่ไม่สามารถผ่าตัดออก (Salvage surgery) ได้ พบว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ตอบสนองต่อ

PDT มีระยะเวลารอดชีวิต (OS) มัธยฐาน ที่ 16 เดือน ในขณะที่กลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อ PDT มีระยะเวลารอดชีวิต (OS) ลดลงเหลือเพียง 2 เดือน⁹⁰

การบูรณะเสริมสร้าง (Reconstruction)

การบูรณะเนื้อเยื่อที่บกพร่อง (Defect) จากการผ่าตัดมะเร็งช่องปากและคอหอยส่วนปากทำได้หลายวิธี ได้แก่ การเย็บแผลปิดโดยตรง (Primary closure) การปล่อยให้แผลปิดเอง (Secondary healing) การใช้เนื้อเยื่อปลูกปะ (Skin graft) การใช้เนื้อเยื่อปลูกถ่าย (Flap) จากเนื้อเยื่อบริเวณข้างเคียง (Loco-regional flap) หรือจากเนื้อเยื่อตำแหน่งที่ไกลออกไป (Distant flap) และหรือร่วมกับการต่อเส้นเลือด (Vascularized free flap) และการใช้วัสดุเทียมหน้าหรือเพดานเทียม (Maxillo-facial prosthesis/Obturator)

การศึกษานี้ร้อยละ 27 ได้รับการเย็บแผลปิดโดยตรง ได้รับการบูรณะเสริมสร้างด้วยเนื้อเยื่อปลูกถ่ายจากบริเวณข้างเคียง (Loco-regional flap) ร้อยละ 48 ที่ถูกนำมาใช้บ่อย ได้แก่ Pectoralis Major Myocutaneous Flap (PMMF) ร้อยละ 31 Buccal fat Pad ร่วมกับเนื้อเยื่อปลูกปะ (Skin graft) ร้อยละ 16 และ Submental flap ร้อยละ 7 การบูรณะเสริมสร้างด้วยเนื้อเยื่อปลูกถ่ายจากบริเวณข้างเคียงเป็นวิธีการบูรณะเสริมสร้างที่ไม่ซับซ้อนสามารถเรียนรู้และฝึกฝนทักษะได้ง่ายทำได้รวดเร็ว สามารถทดแทนเนื้อเยื่อที่ขาดและการทำงานที่บกพร่องได้ อัตราความสำเร็จสูง ผู้ป่วยฟื้นตัวได้เร็ว

การศึกษานี้ทำการบูรณะเสริมสร้างด้วยเนื้อเยื่อจากตำแหน่งที่ไกลออกไปร่วมกับการต่อเส้นเลือด (Vascularized free flap) ร้อยละ 15 ที่ถูกใช้บ่อยได้แก่ Fibula osteomyocutaneous flap ร้อยละ 13 อัตราความสำเร็จร้อยละ 85 และ Antero-lateral Thigh flap (ALT) ร้อยละ 2 อัตราความสำเร็จ 100% การบูรณะเสริมสร้างด้วยเนื้อเยื่อจากตำแหน่งที่ไกลออกไปร่วมกับการต่อเส้นเลือดเป็นวิธีการบูรณะเสริมสร้างที่ซับซ้อน ใช้ระยะเวลาการผ่าตัดนาน มีการเสียเลือดเป็นปริมาณมาก ดังนั้นนอกจากจะต้องอาศัยทักษะที่สูงของศัลยแพทย์ที่มสนับสนุนตลอดจนความพร้อมของเครื่องมือแล้วภาวะสุขภาพความแข็งแรงของผู้ป่วยมีความสำคัญ สามารถทดแทนเนื้อเยื่อที่ขาดและการทำงานที่บกพร่องได้มีประสิทธิภาพสูงกว่า ถ้าไม่เกิดภาวะแทรกซ้อนการฟื้นตัวได้เร็ว จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ เรื่องการบูรณะเนื้อเยื่ออ่อนและเนื้อเยื่อแข็งด้วยเนื้อเยื่อปลูกถ่ายร่วมกับการต่อเส้นเลือดในผู้ป่วยมะเร็งช่องปาก ภาวะหลอดเลือดแข็งตัว (Atherosclerosis) ลดโอกาสสำเร็จของการต่อเส้นเลือด ในผู้สูงอายุความสำเร็จของการผ่าตัด ภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นและอัตราการเสียชีวิตไม่แตกต่างกันมีนัยสำคัญกับผู้ป่วยกลุ่ม อายุต่ำกว่า⁹¹

มะเร็งกลับเป็นซ้ำ (Recurrences)

มะเร็งกลับเป็นซ้ำส่วนใหญ่เกิดที่บริเวณช่องปากและลำคอ (Loco-regional recurrence) อาจเกิดขึ้นที่ตำแหน่งก่อมะเร็ง (Local recurrence) และหรือที่ต่อมน้ำเหลืองบริเวณคอ (Node recurrence) ส่วนน้อยพบการกลับเป็นซ้ำที่อวัยวะอื่นที่ไกลออกไป (Distant metastasis)⁴⁴ ผู้ป่วยที่เกิดมะเร็งกลับเป็นซ้ำส่วนมากอยู่ในระยะการดำเนินโรคลุกลาม (Advanced stage) มะเร็งมีการกระจายไปต่อมน้ำเหลือง (Node metastasis) ขอบแผลผ่าตัดประเภทขอบติดมะเร็ง (Positive margin) ที่ $p < 0.005$ Udeabor และคณะ รายงานอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งกลับเป็นซ้ำที่ตำแหน่งก่อมะเร็ง ร้อยละ 76 พบการกลับเป็นซ้ำที่ตำแหน่งก่อมะเร็งและต่อมน้ำเหลืองร้อยละ 14¹⁸ มะเร็งกลับเป็นซ้ำร้อยละ 78 พบใน 1 ปีหลังการรักษา ร้อยละ 92 เกิดภายใน 2 ปีหลังการรักษา⁹² พบการกลับเป็นซ้ำที่อวัยวะอื่นที่ไกลออกไป (Distant metastasis) ร้อยละ 5-11.4^{18,93} พบที่ระยะเวลาเฉลี่ย 11.7 เดือน (0-60เดือน) ร้อยละ 84 พบใน 2 ปีภายหลังการรักษา พบมากที่สุดที่ปอดร้อยละ 83.4 พบที่กระดูกร้อยละ 31.1 และพบที่ตับร้อยละ 6 อัตราการรอดชีวิต (OS) ของผู้ป่วยที่พบมะเร็งกลับเป็นซ้ำที่อวัยวะที่ไกลออกไปเฉลี่ย 4.3 เดือน ร้อยละ 86.7 เสียชีวิตใน 1 ปี⁹³

การศึกษานี้พบมะเร็งกลับเป็นซ้ำที่ต่อมน้ำเหลืองบริเวณคอ (Node recurrence) สูงกว่าการกลับเป็นซ้ำที่ตำแหน่งก่อมะเร็ง (Local recurrence) ร้อยละ 70.8 และ 29.2 ตามลำดับ มะเร็งที่ลิ้นระยะดำเนินโรคแรก (Stage I, II) ที่ได้รับการผ่าตัดแต่ไม่ได้รับการผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองบริเวณคอ ร้อยละ 30.3 และสัมพันธ์กับการไม่ฉายรังสีร่วมรักษา พบการกลับเป็นซ้ำบริเวณต่อมน้ำเหลือง พบมะเร็งกลับเป็นซ้ำบริเวณต่อมน้ำเหลืองที่คอภายใน 6 เดือนภายหลังการผ่าตัดร้อยละ 58.8 ภายในระยะเวลา 1 ปีภายหลังการผ่าตัดร้อยละ 82.4 พบการกลับเป็นซ้ำที่ตำแหน่งก่อมะเร็งภายใน 6 เดือนภายหลังการผ่าตัดร้อยละ 78.57 ซึ่งสัมพันธ์กับขอบแผลติดมะเร็ง และการผ่าตัดที่ไม่สามารถกำจัดมะเร็งออกทั้งหมดได้ พบมะเร็งกลับเป็นซ้ำที่อวัยวะที่ไกลออกไป (Distance metastasis) ร้อยละ 2.4 ทั้งหมดพบการแพร่กระจายไปที่ปอด

การรักษาอกอภัย (Salvage treatment)

การรักษา มะเร็งกลับเป็นซ้ำยังคงเป็นเรื่องท้าทาย การรักษาเป็นแบบผสมผสานระหว่างการผ่าตัดอกอภัย (Salvage surgery) การให้เคมีบำบัด (CT) การฉายรังสี (RT) และ ฯลฯ การทำการผ่าตัดอกอภัยเพื่อกำจัดมะเร็งออกทั้งหมดถูกพิจารณาเป็นวิธีหลักในการรักษา มะเร็งกลับเป็นซ้ำ Tam และคณะทำการผ่าตัดอกอภัย (Salvage surgery) ในผู้ป่วยมะเร็ง

กลับเป็นซ้ำ 39 ราย อายุเฉลี่ย 62.2 ปี เป้าหมายเพื่อให้หายจากโรคมะเร็ง จำแนกผู้ป่วยเป็น 3 กลุ่มคือกลุ่มความเสี่ยงสูง ผู้ป่วยที่เคยได้รับการผ่าตัดร่วมกับได้รับการฉายแสงและหรือได้รับเคมีบำบัด มีการพยากรณ์โรคไม่ดี อัตราการรอดชีวิต 5 ปี ปลอดภัยจากมะเร็ง (DFS) ร้อยละ 10 (HR, 9.41; 95%CI, 2.68-33.04) กลุ่มความเสี่ยงปานกลาง ได้รับการผ่าตัดเพียงอย่างเดียว อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 62 ปี อัตราการรอดชีวิต 5 ปี ปลอดภัยจากมะเร็ง (DFS) ร้อยละ 39 (HR, 2.95; 95%CI, 0.86-10.09) กลุ่มความเสี่ยงต่ำ กลุ่มนี้ได้รับการผ่าตัดเพียงอย่างเดียว และอายุน้อยกว่า 62 ปี อัตราการรอดชีวิต 5 ปี ปลอดภัยจากมะเร็ง ร้อยละ 74¹⁸ อัตราการรอดชีวิต 2 ปี (2-year Overall survival) ของกลุ่มที่ได้รับการผ่าตัดดกอบกู้ กับกลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบประคับประคอง เท่ากับร้อยละ 43.4 และ 0 ตามลำดับ⁹⁵ ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดดกอบกู้มีอัตราการรอดชีวิต (OS) ดีกว่าอย่างมาก ในกลุ่มที่ไม่ได้รับการผ่าตัดดกอบกู้ อัตราการรอดชีวิต (OS) มัธยฐาน 8 เดือน⁹²

การศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งกลับเป็นซ้ำที่ตำแหน่งกอลมะเร็งที่ได้รับการผ่าตัดดกอบกู้ (Salvage surgery) ร่วมกับการฉายรังสีมีอัตราการรอดชีวิต (OS) เฉลี่ย 35 เดือน ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการผ่าตัดดกอบกู้มีชีวิตรอดเฉลี่ย 5 เดือน ผู้ป่วยมะเร็งกลับเป็นซ้ำที่ต่อมน้ำเหลืองบริเวณคอที่ได้รับการผ่าตัดและต่อมน้ำเหลืองบริเวณคอออบกู้ร่วมกับการฉายรังสีมีอัตราการรอดชีวิต 5 ปี ปลอดภัยจากมะเร็ง (DFS) ร้อยละ 54.55 ผู้ป่วยที่ผ่าตัดดกอบกู้ไม่สามารถกำจัดมะเร็งออกได้หมดมีชีวิตรอด (OS) เฉลี่ย 19.9 เดือน (6-31 เดือน) ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการผ่าตัดดกอบกู้มีชีวิตรอดเฉลี่ย 5.83 เดือน (1-18 เดือน)

อัตราการรอดชีวิต (OS) ของผู้ป่วยมะเร็งกลับเป็นซ้ำดีขึ้นภายหลังการผ่าตัดดกอบกู้ (Salvage surgery) ร่วมกับการฉายแสงหรือการให้เคมีบำบัดที่มีสูตรผสมของ Platinum-base (Platinum, 5-FU and Cetuximab) การทำการผ่าตัดดกอบกู้ภายหลังการได้รับการฉายรังสีพร้อมกับการให้เคมีบำบัด (Concomitant chemotherapy (CCRT) อัตราการรอดชีวิต 5 ปี ปลอดภัยจากมะเร็ง (DFS) ร้อยละ 34.2 (95%CI:13.2-55.2)⁹⁶

The Southwest Oncology Group (SWOG) ทำการศึกษาเปรียบเทียบการรักษาด้วยเคมีบำบัด ในสามกลุ่มคือ Cisplatin+fluorouracil (5-FU) และ Carboplatin+5-FU และ Methotrexate (MTX) ในผู้ป่วยมะเร็งช่องปากและคอที่พบมะเร็งกลับเป็นซ้ำ หรือมะเร็งกระจายไปอวัยวะที่ไกลออกไป (M) พบการตอบสนองดีขึ้นร้อยละ 32, 21 และ 10 ตามลำดับ แต่อัตราการรอดชีวิต (OS) ของทั้ง 3 กลุ่มไม่แตกต่างกัน⁹⁷ The GLANCE H&N study ศึกษาการรักษาผู้ป่วยมะเร็งกลับ

เป็นซ้ำจำนวน 733 คน ค่าอายุมัธยฐาน 60 ปี (Inter-quartile range 54-67 ปี) ได้รับเคมีบำบัด Platinum-based regimens เป็น first-line systemic therapy (ร้อยละ 73) ระยะเวลาการรอดชีวิต (OS) มัธยฐาน 8 เดือน (95%CI:7.0-8.0) พิสัยระหว่าง 5.0-8.7 เดือน อัตราการรอดชีวิต (OS) 1 ปี ร้อยละ 30.9 (95%CI: 27.5-34.3)⁹⁸ สอดคล้องกับการศึกษาของ The Eastern Cooperative Oncology Group ศึกษาผลของการรักษาด้วยสูตร Cisplatin+5-FU เปรียบเทียบกับ Cisplatin+Paclitaxel ในผู้ป่วยที่มะเร็งลุกลามมาก ผู้ป่วยมะเร็งกลับเป็นซ้ำที่อวัยวะที่ไกลออกไป (Distant metastasis) อัตราการรอดชีวิต (OS) ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ระยะเวลาการรอดชีวิต (OS) มัธยฐาน 8.7 , 8.1 เดือนตามลำดับ⁹⁹ EHS-ES-MO-ESTRO Guidelines Working Group รายงานระยะเวลาการรอดชีวิต (OS) มัธยฐานเพิ่มขึ้นเป็นจาก 7.4 เดือน เป็น 10.1 เดือน HR 0.80;95%CI,0.64-0.99;p=0.04 เมื่อได้รับยาเคมีบำบัดกลุ่ม platinum-based ร่วมกับ Cetuximab รอดชีวิตนานขึ้น 3.3-5.6 เดือน HR 0.54;p=0.001 มะเร็งตอบสนองต่อการรักษาเพิ่มขึ้นจาก 20% เป็น 36% อัตราการมีชีวิตรอด 1 ปี ร้อยละ 30.9 (95%CI:27-34.3)^{100,101}

แม้ว่าผู้ป่วยจะได้ประโยชน์จากการรักษาออบกู้ (Salvage Treatment) แต่ผลการรักษายังคงมีความไม่แน่นอนและก่อให้เกิดภาวะทุพพลภาพหลากหลายมิติสูง การเลือกผู้ป่วยที่เหมาะสมมีความสำคัญ ปัจจัยพิจารณาที่สำคัญได้แก่ อายุผู้ป่วย สภาวะโรคประจำตัวและความแข็งแรงของร่างกาย ตำแหน่งมะเร็งกลับเป็นซ้ำ การรักษาที่เคยได้รับก่อนหน้านี้ พฤติกรรมรุกรานของมะเร็งต่อเนื้อเยื่อข้างเคียงและอวัยวะสำคัญ ศักยภาพในการผ่าตัด ตลอดจนการตอบสนองของมะเร็งต่อการฉายแสงและเคมีบำบัด

มะเร็งก่อเกิดใหม่ตำแหน่งที่ 2 (Secondary Primary Cancer)

นิยามของมะเร็งก่อเกิดใหม่ตำแหน่งที่ 2 (SPC) คือมะเร็งที่เกิดขึ้นใหม่เป็นตำแหน่งที่ 2 ในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งที่ใดที่หนึ่งอยู่ก่อน โดยมะเร็งที่เกิดขึ้นใหม่นี้ ไม่ใช่มะเร็งที่เกิดจากการกลับเป็นซ้ำ หรือเกิดจากการแพร่กระจายของมะเร็งตำแหน่งแรก ถ้ามะเร็งก่อเกิดใหม่ตำแหน่งที่ 2 (SPC) ตรวจพบพร้อมมะเร็งตำแหน่งที่ 1 หรือมีระยะเวลาห่างกันไม่เกิน 6 เดือน จำแนกเป็นมะเร็งก่อเกิดใหม่ตำแหน่งที่ 2 ชนิด **“Synchronous”** แต่ถ้ามะเร็งก่อเกิดใหม่ตำแหน่งที่ 2 ตรวจพบมีระยะเวลาห่างจากมะเร็งตำแหน่งที่ 1 นานกว่า 6 เดือน จำแนกเป็นมะเร็งก่อเกิดใหม่ตำแหน่งที่ 2 ชนิด **“Metachronous”**

ปัจจุบันวิถีชีวิตมนุษย์เปลี่ยนแปลงไป ความรู้และ

เทคโนโลยีทางการแพทย์มีความก้าวหน้าทำให้มนุษย์มีอายุยืนยาวขึ้น มีโอกาสสัมผัสสารก่อมะเร็งเป็นเวลานานขึ้น มนุษย์มีโอกาสเป็นมะเร็งเพิ่มสูงขึ้น ผู้ป่วยมะเร็งมีอัตราการรอดชีวิตเพิ่มขึ้น พบการถ่ายทอดพันธุกรรมกลายพันธุ์ที่ไวของการตอบสนอง (Susceptibility) ต่อสารก่อมะเร็งกับเนื้อเยื่อข้างเคียง ทำให้พบอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งก่อใหม่ตำแหน่งที่ 2 หรือตำแหน่งที่ 3 เพิ่มมากขึ้น จากการทำ International meta-analysis พบอัตราการเกิดมะเร็งก่อเกิดใหม่ตำแหน่งที่ 2 ร้อยละ 10-14.2¹⁰² จำแนกเป็นมะเร็งก่อเกิดใหม่ตำแหน่งที่ 2 ชนิด Synchronous ร้อยละ 70 และชนิด Metachronous ร้อยละ 30 ในจำนวนนี้ร้อยละ 41 ได้รับการวินิจฉัยภายใน 5 ปี ภายหลังจากพบมะเร็งตำแหน่งที่ 1 การศึกษาที่พบผู้ป่วยมะเร็งก่อเกิดใหม่ตำแหน่งที่ 2 (SPC) ร้อยละ 9.3 เป็นชนิด Synchronous ร้อยละ 21.4 และชนิด Metachronous ร้อยละ 78.6 ความเสี่ยงสะสมของการเกิดมะเร็งก่อเกิดใหม่ตำแหน่งที่ 2 ที่ 1 ปี 5 ปี และ 10 ปี (The 1, 5, 10-year cumulative risks of second event) ร้อยละ 17 (95% CI:14%; 20%) ร้อยละ 30 (95%CI:26%; 33%) และ ร้อยละ 37 (95% CI: 32%; 41%) ตามลำดับ¹⁰²

Overall Survival (OS) and 5-Years Disease Free Survival (DFS)

อัตราการรอดชีวิตจากมะเร็งช่องปากและคอหอยส่วนปากเพิ่มขึ้นช้ามาก ระหว่างปี ค.ศ.1950-1954 อัตราการรอดชีวิต 5 ปี (5-year Relative Survival) ในคนอเมริกันผิวขาว ร้อยละ 46 Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER 2021) รายงานอัตราการรอดชีวิต 5 ปี ปลอดภัยจากมะเร็ง (DFS) ระหว่างปี ค.ศ 2011-2017 ร้อยละ 67.48 ตลอดช่วงระยะเวลา 60 ปี อัตราการรอดชีวิต 5 ปี ปลอดภัยจากมะเร็ง (DFS) ในประเทศอเมริกาเพิ่มขึ้นจาก ร้อยละ 46 ในประเทศเนเธอร์แลนด์อัตราการรอดชีวิต 5 ปี ปลอดภัยจากมะเร็ง (DFS) ร้อยละ 67 ประเทศสาธารณรัฐประชาธิปไตยประชาชนจีน อัตราการรอดชีวิต 5 ปี ปลอดภัยจากมะเร็ง (DFS) ของมหาวิทยาลัยปักกิ่ง ร้อยละ 64²³ อัตราการรอดชีวิต 5 ปี ปลอดภัยจากมะเร็ง (DFS) ในหลาย ๆ ประเทศอยู่ระหว่าง ร้อยละ 40-63 อัตราการรอดชีวิต 5 ปี ปลอดภัยจากมะเร็ง (DFS) ที่ระยะการดำเนินโรค stage I ร้อยละ 70-90 ที่ระยะการดำเนินโรค stage II ร้อยละ 60-80 ที่ระยะการดำเนินโรค stage III 3 ร้อยละ 50-70 และที่ระยะการดำเนินโรค stage IV ร้อยละ 0-40

การศึกษานี้อัตราการรอดชีวิต 5 ปี โดยปลอดภัยจากมะเร็ง (DFS) ร้อยละ 53.33 อัตราการรอดชีวิต (OS) ที่ 1 ปี 2 ปี 3 ปี 4 ปี อยู่ที่ร้อยละ 82 ร้อยละ 71.31 ร้อยละ 61.68 และร้อยละ 54.02 ตามลำดับ พบว่าอัตราการรอดชีวิต (OS) ลดลงอย่างรวดเร็ว ใน 1 ปีแรกหลังการผ่าตัดรักษา หลังจากนั้นอัตราการเสียชีวิตจะค่อย ๆ ลดลง อัตราการเสียชีวิตร้อยละ 10 ในปี 2 และปีที่ 3 และลดลงต่ำกว่าร้อยละ 5 ในปี 4 และปีที่ 5 อัตราการรอดชีวิต (OS) ตลอดการศึกษา 12 ปี ร้อยละ 50.67

อัตราการรอดชีวิต 5 ปี ปลอดภัยจากมะเร็ง (DFS) ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 85 ปี และกลุ่มผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 85 ปี อัตราการรอดชีวิต (OS) สูงกว่าในกลุ่มที่ได้รับการผ่าตัด (adjusted HR:0.276, 95% CI:0.156-0.489, P<0.001) ดังนั้นแนะนำให้ผ่าตัดในผู้ป่วยกลุ่มนี้ถ้าไม่มีข้อห้ามในการผ่าตัด อัตราการรอดชีวิต (OS) เฉลี่ยน้อยกว่า 6 เดือนในรายที่มีการแพร่กระจายไปอวัยวะอื่นและร้อยละ 90 เสียชีวิตใน 2 ปี

ความเสี่ยงของการเสียชีวิต (Lifetime Risk) จากมะเร็งช่องปากและคอหอย ในเพศชาย ไม่แยกเชื้อชาติ ระหว่างปี 2016-2018 ร้อยละ 0.42(95%CI0.41-42) ในเพศหญิง ร้อยละ 0.19(95%CI0.18-0.19) เพศชายสูงกว่าเพศหญิง 2.2 เท่า⁸

สรุป (Summary)

การศึกษานี้พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของโอกาสรอดชีวิตและอัตราการรอดชีวิต 5 ปี ปลอดภัยจากมะเร็งระหว่างกลุ่มปัจจัยพยากรณ์ ความแตกต่างของลักษณะประชากรตลอดจนความเชื่อและวิถีการใช้ชีวิตมีส่วนสำคัญต่ออุบัติการณ์การเกิดมะเร็งช่องปากและคอหอยส่วนปาก และอัตราการรอดชีวิตที่ความแตกต่างกันในแต่ละสังคม

การรักษาให้ผู้ป่วยหายจากมะเร็งคือเป้าหมายสูงสุด ในกรณีที่ไม่สามารถรักษาให้หายได้ เป้าหมายหลักอยู่ที่การทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น การวางแผนการรักษาร่วมกันของทีมสหสาขาที่เกี่ยวข้องมีความสำคัญมาก การผ่าตัดเป็นวิธีการรักษาหลักในปัจจุบัน ทักษะในการผ่าตัดตลอดจนเทคโนโลยีช่วยผ่าตัดมีความก้าวหน้ามาก ทำให้ประสิทธิภาพการผ่าตัดสูงขึ้น ส่งผลทางบวกต่อการพยากรณ์โรคโดยรวม อัตราการรอดชีวิต (OS) และอัตราการรอดชีวิต 5 ปี ปลอดภัยจากมะเร็งเพิ่มสูงขึ้น

ศัลยแพทย์ที่ทำการรักษาจำเป็นต้องมีความรู้ความเข้าใจเรื่องปัจจัยพยากรณ์ของโรคมะเร็งเป็นอย่างดีที่สำคัญคือตำแหน่งก่อมะเร็ง ขนาดของมะเร็ง (T) การแพร่กระจายของมะเร็งไปต่อมน้ำเหลือง (N) การแพร่กระจายของมะเร็งไปอวัยวะที่ไกลออกไป (M) และระยะการดำเนินโรคของมะเร็ง (Staging) ความลึกในการรุกรานเนื้อเยื่ออ่อนของมะเร็ง (DOI) การรุกรานหลอดเลือด การรุกรานเส้นประสาท ระยะห่างจากขอบของก้อนมะเร็งถึงขอบแผลผ่าตัด และมีทักษะในการกำจัดก้อนมะเร็ง จัดการระบบน้ำเหลืองและต่อมน้ำเหลืองบริเวณคอได้เป็นอย่างดี

ระยะการดำเนินโรค (TNM Staging) มีการปรับปรุงให้มีความไวในการจำแนกความเสี่ยงในแต่ละกลุ่ม ทำให้การพยากรณ์โรคมะเร็งมีความแม่นยำขึ้น สามารถใช้เป็นเครื่องมือในการตัดสินใจการรักษา การฉายรังสีและหรือให้เคมีบำบัดร่วมรักษาตามข้อบ่งชี้ ทำให้ผลการรักษาเป็นที่น่าพอใจเพิ่มขึ้น เพิ่มโอกาสการหายและอัตราการรอดชีวิต

การสร้างความตระหนักรู้ถึงอันตรายของโรคมะเร็งช่องปาก และเผยแพร่ข้อมูลที่ว่าผู้ป่วยมะเร็งช่องปากทุกคนมีโอกาสรักษาได้ได้รับการรักษาในระยะการดำเนินโรคแรก (Early stage) การตรวจคัดกรองมะเร็งช่องปากเชิงรุก และการรณรงค์การตรวจหามะเร็งช่องปากด้วยตนเอง เมื่อพบรอยโรคผิดปกติให้เข้าสู่ระบบการรักษา เป็นวิธีการหลักที่จะทำให้ชะลอโรคมะเร็งช่องปาก

เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization (WHO). Global Health Estimates: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2019. WHO; 2020. Accessed Oct 13, 2021. Available from: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/ghe-leading-causes-of-death>
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3):209-49. doi: 10.3322/caac.21660. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33538338/>.
3. Weerawut I. Cancer in Thailand Vol. IX, 2013-2015. Bangkok: Cancer Registry Unit, National Cancer Institute, 2015. Available from: https://www.nci.go.th/th/File_download/Nci%20Cancer%20Registry/In%20Cancer%20in%20Thailand%20IX%20OK.pdf
4. Warnakulasuriya S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral Oncol* 2009;45(4-5):309-16. doi: 10.1016/j.oraloncology.2008.06.002. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1368837508001838>
5. International Agency for Research on Cancer. Tobacco smoke and involuntary smoking. IARC Monographs on the Evaluation of carcinogenic risks to humans. Lyon, France, 2004; Vol.83. Available from: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Monographs-On-The-Identification-Of-Carcinogenic-Hazards-To-Humans/Tobacco-Smoke-And-Involuntary-Smoking-2004>
6. Hetcher JL, Sterba KR, Toozee JA, Day TA, Carpenter MJ, Alberg AJ, et al. Tobacco use and surgical outcomes in patients with head and neck cancer. *Head Neck* 2016;38(5):700-6. doi: 10.1002/hed.23944. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4472632/>.
7. Chen Am, Chen LM, Vaughan A, Sreeraman R, Farwell DG, Luu Q, et al. Tobacco smoking during radiation therapy for head and neck cancer is associated with unfavorable outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79(2):414-9. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.10.050. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20399030/>.
8. Surveillance epidemiology and end results (SEER): SEER Cancer statistics review (CSR) 1975-2018. National Cancer Institute Released April 15, 2021. Available from: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2018/
9. Tantiprasawasit S, Tantiprasawasit P. Oral cancer. *Chonburi Hospital Journal* 2019;44(3):235-48. Available from: <https://thaidj.org/index.php/CHJ/issue/view/640>
10. Scully C, Bagan J. Oral cancer. *Oxford Medicine Online* Accessed Oct 13, 2021. doi: 10.1093/med/9780199543588.003.0007. Available from: <https://oxfordmedicine.com/view/10.1093/med/9780199543588.001.0001/med-9780199543588-chapter-7>
11. Bernier J, Dornge C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefebvre JL, Greiner RH, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 2004;350(19):1945-52. doi: 10.1056/NEJMoa032641. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15128894/>.
12. Pruegsanusak K, Preeravut S, Leelamanit V, Sinkijcharoenchai W, Jongsatitpaiboon J, Phungrassami T, et al. Survival and prognostic factors of different sites of head and neck cancer: an analysis from Thailand. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012;13(3):885-90. doi: 10.7314/apjcp.2012.13.3.885. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22631666/>
13. Zonomi DK, Montero PH, Migliacci JC, Shah JP, Wong RJ, Ganly I, et al. Survival outcomes after treatment of cancer of the oral cavity (1985-2015). *Oral Oncol* 2019;90:115-21. doi: 10.1016/j.oraloncology.2019.02.001. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30846169/>.
14. James D. Brierley (Editor), Mary K. Gospodarowicz (Editor), Christian Wittekind (Editor) Union for International Cancer Control (UICC). TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition December 2016 Wiley-Blackwell West Sussex, UK.

15. Tomonori S, Tadaaki K. Hallmarks of cancer related newly prognostic factors of oral squamous cell carcinoma. *Int J Mol Sci* 2018;19(8):2413. doi: 10.3390/ijms19082413. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30115834/>.
16. Ikura T, Ogryzko VV, Grigoriev M, Groisman R, Wang J, Scully R, et al. Involvement of the TIP60 Histone Acetylase Complex in DNA Repair and Apoptosis. *Cell* 2000;102(4):463-73. doi:10.1016/S0092-8674(00)00051-9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867400000519>
17. Grunwald V, Chirovsky D, Cheung WY, Bertolini F, Ahn M-J, Yang M-H, et al. Global treatment patterns and outcomes among patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: Results of the GLANCE H&N study. *Oral Oncology* 2020;102:1-9. doi: 10.1016/j.oraloncology.2019.104526. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31978755/>.
18. Udeabor SE, Rana M, Wegener G, Gellrich N-C, Eckardt AM. Squamous cell carcinoma of the oral cavity and the oropharynx in patients less than 40 years of age: a 20-years analysis. *Head & Neck Oncology* 2012;4:28. doi: 10.1186/1758-3284-4-28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22647235/>
19. Cusumano RJ, Persky MS. Squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx in young adults. *Head and Neck Surg* 1988;10(4):229-34. doi: 10.1002/j.1930-2398.1988.tb00004.x. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3235353/>.
20. Ding D, Stokes W, Eguchi M, Hararah M, Sumner W, Amini A, et al. Association between lymph node ratio and recurrence and survival outcomes in patients with oral cavity cancer. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2019;145(1):53-61. doi: 10.1001/jamaoto.2018.2974. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30452499/>.
21. Scully C, Bagan JV. Oral squamous cell carcinoma: overview of current understanding of aetiopathogenesis and clinical implications. *Oral diseases* 2009;15(6):388-99. doi: 10.1111/j.1601-0825.2009.01563.x. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19371401/>.
22. Jerjes W, Upile T, Petrie A, Riskalla A, Hamdoon Z, Vourvachis, et al. Clinicopathological parameters, recurrence, locoregional and distant metastasis in 115 T1-T2 oral squamous cell carcinoma patients. *Head & Neck Oncology* 2010;20:2-9. doi: 10.1186/1758-3284-2-9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2882907/pdf/1758-3284-2-9.pdf>
23. Bai X-X, Zhang J, Wei L. Analysis of primary oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma in inhabitants of Beijing, China-a 10-year continuous single-center study. *BMC Oral Health* 2020;20(1):208. doi: 10.1186/s12903-020-01192-6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32680501/>.
24. Dan B. What to know about Erikson's 8 stages of development June 15, 2021. Available from: <https://www.webmd.com/children/what-to-know-eriksons-8-stages-development>
25. Llewellyn CD, Johnson NW, Warnakulasuriya KAAS. Risk factors for squamous cell carcinoma of the oral cavity in young people-a comprehensive literature review. *Oral Oncol* 2001;37(5):401-18. doi: 10.1016/s1368-8375(00)00135-4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11377229/>.
26. Son YH, Kapp DS. Oral cavity and oropharyngeal cancer in a younger population. Review of literature and experience at Yale. *Cancer* 1985;55(2):441-4. doi: 10.1002/1097-0142(19850115)55:2<441::aid-cn-cr2820550225>3.0.co;2-5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3965099/>.
27. Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, Hernandez BY, Xiao W, Kim E, et al. Human papilloma virus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol* 2011;29(32):4294-301. doi: 10.1200/JCO.2011.36.4596. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21969503/>.
28. Chaturvedi AK, Engles EA, Anderson WF, Gillison ML. Incidence trends for human papillomavirus-related and -unrelated oral squamous cell carcinomas in the United States. *Journal of Clinical Oncology* 2008;26(4):612-9. doi:10.1200/JCO.2007.14.1713. Available from: <https://oralcancerfoundation.org/wp-content/uploads/2016/03/Chaturvedi-2007.pdf>

29. Schantz SP, Yu GP. Head and Neck cancer incidence trends in young Americans, 1973-1997, with a special analysis for tongue cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;128(3):268-74. doi: 10.1001/archotol.128.3.268. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11886342/>.
30. Muller S, Pan Y, Li R, Chi AC. Changing trends in oral squamous cell carcinoma with particular reference to young patients: 1971-2006. *Head Neck Pathol* 2008;2(2):60-6. doi:10.1007/s12105-008-0054-5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2807552/>.
31. Shiboski CH, Schmidt BL, Jordan RCK. Tongue and tonsil carcinoma: increasing trends in the US population ages 20-44 years. *Cancer* 2005;103(9):1843-9. doi: 10.1002/cncr.20998. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15772957/>.
32. Oliver RJ, Dearing J, Hindle I. Oral cancer in young adults: report of three cases and review of the literature. *BDJ* 2000;188(7):362-5. doi: 10.1038/sj.bdj.4800481. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10816924/>.
33. Lee C-C, Ho H-C, Chen H-L, Hsiao S-H, Hwang J-H, Hung S-K. Squamous cell carcinoma of the oral tongue in young patients: a matched-pair analysis. *Acta Otolaryngol* 2007;127(11):1214-7. doi:10.1080/00016480701230910. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00016480701230910?journalCode=oto20>
34. Van Monsjou HS, Lopez-Yurda MI, Hauptmann M, Van Den Brekel MWM, Balm AJM, Wreesmann VB, et al. Oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma in young patients: the Netherlands Cancer Institute experience. *Head Neck* 2013;35(1):94-102. doi: 10.1002/hed.22935. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22431238/>.
35. Warnakulasuriya S, Mark V, Moller H. Oral cancer survival in young people in South East England. *Oral Oncol* 2007;43(10):982-6. doi: 10.1016/j.oraloncology.2006.11.021. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17350878/>.
36. Jethwa AR, Khariwala SS. Tobacco related carcinogenesis in head and neck cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2017;36(3):411-23. doi: 10.1007/s10555-017-9689-6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28801840/>.
37. Curry JM, Tuluc M, Whitaker-Menezes D, Ames JA, Anantharaman A, Butera A, et al. Cancer metabolism, stemness and tumor recurrence: MCT1 and MCT4 are functional biomarkers of metabolic symbiosis in head and neck cancer. *Cell Cycle* 2013;12(9):1371-84. doi: 10.4161/cc.24092. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23574725/>.
38. Domingo-Vidal M, Whitaker-Menezes D, Martos-Rus C, Tassone P, Snyder CM, Tuluc M, et al. Cigarette smoke induces metabolic reprogramming of the tumor stroma in head and neck squamous cell carcinoma. *Mol Cancer Res* 2019;17(9):1893-909. doi: 10.1158/1541-7786. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31239287/>.
39. Blot WJ, McLaughlin JK, Winn DM, Greenberg RS, Preston-Martin S, Bernstein L. Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. *Cancer Res* 1988;48(11):3282-7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3365707/>.
40. Wyss A, Hashibe M, Chuang S-C, Amy Lee Y-C, Zhang Z-F, Yu G-P. Cigarette, cigar, and pipe smoking and the risk of head and neck cancers: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Am J Epidemiol* 2013;178(5):679-90. doi: 10.1093/aje/kwt029. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23817919/>.
41. Platek AJ, Jayaprakash V, Merzianu M, Platek ME, Cohan DM, Hicks Jr WL, et al. Smoking cessation is associated with improved survival in oropharynx cancer treated by chemoradiation. *Laryngoscope* 2016;126(12):2733-8. doi: 10.1002/lary.26083. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27346612/>.
42. Van Imhoff LC, Kranenburg GG, Macco S, Nijman NL, Van Overbeeke EJ, Wegner I, et al. Prognostic value of continued smoking on survival and recurrence rates in patients with head and neck cancer: a systematic review. *Head Neck* 2016;38(suppl 1):E2214-20. doi: 10.1002/hed.24082. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25900211/>.
43. Shiels MS, Gibson T, Sampson J, Albanes D, Andreotti G, Freeman LB, et al. Cigarette smoking prior to first cancer and risk of second smoking-associated cancers among survivors of bladder, kidney, head and neck, and stage I lung cancer. *J Clin Oncol* 2014;32(35):3989-95. doi: 10.1200/JCO.2014.56.8220. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4251962/>.

44. Cariati P, Cabello-Serrano A, Perez-de Perceval-Tara M, Monsalve-Iglesias F, Martinez-Lara I. Oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma in young adults: a retrospective study in Granada University Hospital. *Med Oral Patol Oral Cir Buccal* 2017;22(6):e679-85. doi:10.4317/medoral.21755. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5813985/>
45. Uwe W, Shyam BV, Fareedi MA, Kishor P. Oral submucous fibrosis: an update. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology* 2015;8:193-204. doi: 10.2147/CCID.S80576. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4401336/pdf/ccid-8-193.pdf>
46. D'Souza G, Kreimer Ar, Viscidi R, Pawlita M, Fakhry C, Koch WM, et al. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2007;356:1944-56. doi: 10.1056/NEJMoa065497. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa065497>
47. Benard VB, Johnson CJ, Thompson TD, Roland KB, Lai SM, Cokkinides V, et al. Examining the association between socioeconomic status and potential human papillomavirus-associated cancers. *Cancer* 2008;113(10 Suppl):2910-8. doi: 10.1002/cncr.23742. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18980274/>.
48. Benson E, Li R, Eisele D, Fakhry C. The clinical impact of HPV tumor status upon head and neck squamous cell carcinomas. *Oral Oncol* 2014;50(6):565-74. doi: 10.1016/j.oraloncology.2013.09.008. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24134947/>.
49. Moore SR, Johnson NW, Pierce AM, Wilson DF. The epidemiology of tongue cancer: a review of global incidence. *Oral Dis* 2000;6(2):75-84. doi: 10.1111/j.1601-0825.2000.tb00105.x. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10702783/>.
50. Ng JH, Iyer NG, Tan M-H, Edgren G. Changing epidemiology of oral squamous cell carcinoma of the tongue: A global study. *Head Neck* 2017;39(2):297-304. doi: 10.1002/hed.24589. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27696557/>.
51. Patel SC, Carpenter WR, Tyree S, Couch ME, Weissler M, Hackman T, et al. Increasing incidence of oral tongue squamous cell carcinoma in young white women, age 18 to 44 years. *J Clin Oncol* 2011;29(11):1488-94. doi: 10.1200/JCO.2010.31.7883. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21383286/>.
52. Asakage T, Yokose T, Mukai K, Tsugane S, Tsubono Y, Asai M, et al. Tumor thickness predicts cervical metastasis in patients with stage I/II carcinoma of the tongue. *Cancer* 1998;82(8):1443-8. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19980415)82:8<1443::aid-cn-cr2>3.0.co;2-a. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9554518/>.
53. Po Wing Yuen A, Lam KY, Wong A, Lin Chow T, Fun Yuen W, Ignace Wei W. Prognostic factors of clinically stage I and II oral tongue carcinoma: a comparative study of stage, thickness, shape, growth pattern, invasive front malignancy grading, Martinez-Gimeno score, and pathologic features. *Head Neck* 2002;24(6):513-20. doi: 10.1002/hed.10094. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12112547/>.
54. Byers RM, El-Naggar AK, Lee YY, Rao B, Forage B, Terry NH, et al. Can we detect or predict the presence of occult nodal metastases in patients with squamous carcinoma of the oral tongue? *Head Neck* 1998;20(2):138-44. doi: 10.1002/(sici)1097-0347(199803)20:2<138::aid-hed7>3.0.co;2-3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9484945/>.
55. Sakata J, Yamana K, Yoshida R, Matsuoka Y, Kawahara K, Areta H, et al. Tumor budding as a novel predictor of occult metastasis in cT2N0 tongue squamous cell carcinoma. *Hum Pathol* 2018;76:1-8. doi: 10.1016/j.humpath.2017.12.021. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29307623/>.
56. Huang SH, Hwang D, Lockwood G. Predictive value of tumor thickness for cervical lymph-node involvement in squamous cell carcinoma of the oral cavity: a meta-analysis of reported studies. *Cancer* 2009;115(7):1489-97. doi: 10.1002/cncr.24161. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19197973/>.
57. Woolgar JA. Histopathological prognosticators, in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2006;42(3):229-39. doi: 10.1016/j.oraloncology.2005.05.008. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16150633/>.
58. Garzino-Demo P, Dell'Acqua A, Dalmaso P, Fasolis M, La Terra Maggiore GM, Ramieri G, et al. Clinicopathological parameters and outcome of 245 patients operated for oral squamous cell carcinoma. *J Craniomaxillofac Surg* 2006;34(6):344-50. doi: 10.1016/j.jcms.2006.04.004. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16859913/>.

59. Cracchiolo Jr, Xu B, Migliacci JC, Katabi N, Pfister DG, Lee NY, et al. Patterns of recurrence in oral tongue cancer with perineural invasion. *Head Neck* 2018;40(6):1287-95. doi: 10.1002/hed.25110. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29522275/>.
60. Oliveira L-L, Bergmann A, Melo A-C, Thuler L-C. Prognostic factors associated with overall survival in patients with oral cavity squamous cell carcinoma. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2020;25(4):e523-31. doi: 10.4317/medoral.23558. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32520923/>.
61. Rusthoven K, Ballonoff A, Raben D, Chen C. Poor prognosis in patients with stage I and II oral tongue squamous cell carcinoma. *Cancer* 2008;112(2):345-51. doi: 10.1002/cncr.23183. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18041071/>.
62. Teichgraeber JF, Clairmont AA. The incidence of occult metastases for cancer of the oral tongue and floor of the mouth: treatment rationale. *Head Neck Surg* 1984;7(1):15-21. doi: 10.1002/hed.2890070105. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6490380/>.
63. Keski-Santti H, Atula T, Tornwall J, Koivunen P, Makitie A. Elective neck treatment versus observation in patients with T1/T2 No squamous cell carcinoma of oral tongue. *Oral Oncol* 2006;42(1):96-101. doi: 10.1016/j.jor Oncology.2005.06.018. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16256414/>.
64. Lam KH, Wong J, Lim ST, Ong GB. Surgical treatment of cervical lymph nodes in carcinoma of the tongue. *Aust N Z J Surg* 1980;50(1):37-41. doi: 10.1111/j.1445-2197.1980.tb04487.x. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6928757/>.
65. Moore C, Kuhns JG, Greenberg RA. Thickness as prognostic aid in upper aerodigestive tract cancer. *Arch Surg* 1986;121(12):1410-4. doi: 10.1001/archsurg.1986.01400120060009. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3789911/>.
66. Hayashi T, Ito J, Taira S, Katsura K. The relationship of primary tumor thickness in carcinoma of the tongue to subsequent lymph node metastasis. *Dentomaxillofac Radiol* 2001;30(5):242-5. doi: 10.1038/sj/dmfr/4600615. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11571541/>.
67. Bier-Laning CM, Durazo-Arvizu R, Muzaffar K, Petruzzelli GJ. Primary tumor thickness as a risk factor for contralateral cervical metastases in T1/T2 oral tongue squamous cell carcinoma. *Laryngoscope* 2009;119(5):883-8. doi: 10.1002/lary.20141. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19180635/>.
68. Denis F, Garaud P, Manceau A, Beutter P, Garand G, Floch OL, et al. Prognostic value of the number of involved nodes after neck dissection in oropharyngeal and oral cavity carcinoma. *Cancer Radiother* 2001;5(1):12-22. doi: 10.1016/s1278-3218(00)00017-2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11236531/>.
69. Lee C-C, Ho H-C, Su Y-C, Lee M-S, Hung S-K, Chen Y-L. The prognostic ability of Log Odds of positive lymph nodes in oral cavity squamous cell carcinoma. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(27):e1069. doi: 10.1097/MD.0000000000001069. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26166079/>.
70. Greenberg JS, El Naggar AK, Mo V, Roberts D, Myers JN. Disparity in pathologic and clinical lymph node staging in oral tongue carcinoma: Implication for therapeutic decision making. *Cancer* 2003;98(3):508-15. doi: 10.1002/cncr.11526. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12879467/>.
71. Myers JN, Greenberg JS, Mo V, Roberts D. Extracapsular spread. A significant predictor of treatment failure in patients with squamous cell carcinoma of the tongue. *Cancer* 2001;92:3030-6. doi: 10.1002/1097-0142(20011215)92:12<3030::aid-cncr10148>3.0.co;2-p. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11753980/>.
72. Reinisch S, Kruse A, Bredell M, Lubbers HT, Gander T, Lanzer M. Is lymph-node ratio a superior predictor than lymph node status for recurrence-free and overall survival in patients with head and neck squamous cell carcinoma? *Ann Surg Oncol* 2014;21(6):1912-8. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1245/s10434-014-3634-5>
73. Patel SG, Amit M, Yen TC, Liao CT, Chaturvedi P, Agarwal JP, et al. International consortium for outcome research (ICOR) in head and neck cancer. Lymph node density in oral cavity cancer. *Br J Cancer* 2013;109(8):2087-95. doi: 10.1038/bjc.2013.570. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24064974/>.
74. Kademani D, Bell RB, Bagheri S, Holmgren E, Dierks, E, Potter B, et al. Prognostic factors in intraoral squamous cell carcinoma: the influence of histologic grade. *J Oral Maxillofac Surg* 2005;63(11):1599-605. doi: 10.1016/j.joms.2005.07.011. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16243176/>.

75. Brandwein-Gensler M, Teixeira MS, Lewis CM, Lee B, Rolnitzky L, Hille JJ, Genden E, Urken ML, Wang BY. Oral squamous cell carcinoma: histologic risk assessment, but not margin status, is strongly predictive of local disease-free and overall survival. *Am J Surg Pathol* 2005;29(2):167-78. doi: 10.1097/O1.pas.0000149687.90710.21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15644773/>.
76. Duprez F, Berwouts D, De Neve W, Bonte K, Boterberg T, Deron P, et al. Distant metastases in head and neck cancer. *Head Neck* 2017;39(9):1733-43. doi: 10.1002/hed.24687. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28650113/>.
77. Park S, Han W, Kim J, Kim MK, Lee E, Yoo T-K, et al. Risk factors associated with distant metastasis and survival outcomes in breast cancer patients with locoregional recurrence. *J Breast Cancer* 2015;18(2):160-6. doi: 10.4048/jbc.2015.18.2.160. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4490265/>
78. Kotwall C, Sako K, Razack MS, Rao U, Bakamjian V, Shedd DP, et al. Metastatic patterns in squamous cell cancer of the head and neck. *Am J Surg* 1987;154(4):439-42. doi: 10.1016/0002-9610(89)90020-2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3661849/>.
79. Tsai W-C, Kung P-T, Wang S-T, Huang K-H, Liu S-A. Beneficial impact of multidisciplinary team management on the survival in different stages of oral cavity cancer patients: results of a nationwide cohort study in Taiwan. *Oral Oncol* 2015;51(2):105-11. doi: 10.1016/j.oraloncology.2014.11.006. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25484134/>.
80. Marra A, Violati M, Broggio F, Codeca C, Blasi M, Luciani A, et al. Long-term disease-free survival in surgically-resected oral tongue cancer: a 10-year retrospective study. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2019;39:84-91. doi:10.14639/0392-100X-2336. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6522864/>.
81. Ravasz LA, Slootweg PJ, Hordijk GJ, Smit F, Tweel van der I. The status of the resection margin as a prognostic factor in the treatment of head and neck carcinoma. *J Craniomaxillofac Surg* 1991;19(7):314-8. doi: 10.1016/s1010-5182(05)80339-7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1752972/>.
82. Spiro RH, Guilamondegui O, Paulino AF, Huvos AG. Pattern of invasion and margin assessment in patients with oral tongue cancer. *Head Neck* 1999;21(5):408-13. doi: 10.1002/(sici)1097-0347(199908)21:5<408:aid-hed5>3.0.co;2-e. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10402520/>.
83. Weiss MH, Harrison LB, Isaacs RS. Use of decision analysis in planning a management strategy for the stage N0 neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1994;120(7):699-702. doi: 10.1001/archotol.1994.01880310005001. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8018319/>.
84. Lundahl RE, Foote RL, Bonner JA, Suman VJ, Lewis JE, Kasperbauer JL, et al. Combined neck dissection and postoperative radiation therapy in the management of the high-risk neck: a match-pair analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40(3):529-34. doi: 10.1016/s0360-3016(97)00817-1. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9486600/>.
85. Bernier J, Dommenege C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefebvre JL, Greiner RH, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 2004;350(19):1945-52. doi: 10.1056/NEJMoa032641. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15128894/>.
86. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Campbell BH, Saxman SB, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2004;350(19):1937-44. doi: 10.1056/NEJMoa032646. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15128893/>.
87. Pignon JP, Bourhis J, Dommenege C, Designe L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous cell carcinoma: three meta-analysis of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-analysis of chemotherapy on head and neck cancer. *Lancet* 2000;355(9208):949-55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10768432/>
88. Grant WE, Hopper C, Speight PM, MacRobert AJ, Bown SG. Photodynamic therapy of malignant and premalignant lesions in patients with field cancerization of the oral cavity. *J Laryngol Otol* 1993;107(12):1140-5. doi: 10.1017/s0022215100125496. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8289004/>.

89. Jerjes W, Hamdoon Z, Hopper C. Photodynamic therapy in the management of potentially malignant and malignant oral disorders. *Head Neck Oncology* 2012;4:16. doi:10.1186/1758-3284-4-16. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3629701/>.
90. Lou PJ, Jager HR, Jones L, Theodossy T, Bown SG, Hopper C. Interstitial photodynamic therapy as salvage treatment for recurrent head and neck cancer. *Br J Cancer* 2004;91(3):441-6. doi: 10.1038/sj.bjc.6601993. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15238981/>.
91. Grammatica A, Piazza C, Paderno A, Taglietti V, Marengoni A, Nicolai P. Free flaps in head and neck reconstruction after oncologic surgery: expected outcomes in the elderly. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2015;152(5):796-802. doi: 10.1177/0194599815576905. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25820590/>.
92. Koo BS, Lim YC, Lee JS, Choi EC. Recurrence and salvage treatment of squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Oral Oncol* 2006;42(8):789-94. doi: 10.1016/j.oraloncology.2005.11.016. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16455287/>.
93. Calhoun KH, Fulmer P, Weiss R, Hokanson JA. Distant metastases from head and neck squamous cell carcinomas. *Laryngoscope* 1994;104(10):1199-205. doi: 10.1288/00005537-199410000-00003. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7934588/>.
94. Tam S, Arasianova R, Low T-H, Warner A, Yoo J, Fung K, et al. Estimating survival after salvage surgery for recurrent oral cavity cancer. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2017;143(7):685-90. doi: 10.1001/jamaoto.2017.0001. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28448645/>.
95. Tan HK, Giger R, Auperin A, Bourhis J, Janot F, Temam S. Salvage surgery after concomitant chemoradiation in head and neck squamous cell carcinomas-stratification for postsalvage survival. *Head Neck* 2010;32(2):139-47. doi: 10.1002/hed.21159. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19536855/>.
96. Esteller E, Vega MC, Lopez M, Quer M, Leon X. Salvage surgery after locoregional failure in head and neck carcinoma patients treated with chemoradiotherapy. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2011;268(2):295-301. doi: 10.1007/s00405-010-1365-1. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20721572/>.
97. Forastiere AA, Metch B, Schuller DE, Ensley JF, Hutchins LF, Triozzi P, et al. Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil versus methotrexate in advance squamous-cell carcinoma of the head and neck: a South west Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1992;10(8):1245-51. doi: 10.1200/JCO.1992.10.8.1245. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1634913/>.
98. Grunwald V, Chirovsky D, Cheung WY, Bertolini F, Ahn M-J, Yang M-H, et al. Global treatment patterns and outcomes among patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: results of the GLANCE H&N study. *Oral Oncol* 2020;102. doi: 10.1016/j.oraloncology.2019.104526. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31978755/>.
99. Gibson MK, Li Y, Murphy B, Hussain MH, DeConti RC, Ensley J, et al. Randomized phase III evaluation of cisplatin plus fluorouracil versus cisplatin plus paclitaxel in advanced head and neck cancer (E1395): an intergroup trial to the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2005;23(15):3562-7. doi: 10.1200/JCO.2005.01.057. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15908667/>.
100. Gregoire V, Lefebvre J-L, Licitra L, Felip E. EHNS-ESMO-ESTRO Guidelines Working Group. Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21(Suppl 5):v184-6. doi: 10.1093/annonc/mdq185. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20555077/>.
101. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kawecki A, Rottey S, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008;359(11):1116-27. doi: 10.1056/NEJMoa0802656. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18784101/>.
102. Mroueh R, Nevala A, Haapaniemi A, Kotkaniemi J, Solo T, Makitie AA. Risk of second primary cancer in oral squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2020;42(8):1848-58. doi: 10.1002/hed.26107. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32057158/>.