

โรคมะเร็งในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี

Malignancies in HIV-infected patients

ผศ. นพ. ธนา ขอเจริญพร

หน่วยโรคติดเชื้อ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

ชนิดของโรคมะเร็งในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี

โรคมะเร็งที่พบในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีแบ่งได้เป็น 2 ประเภทใหญ่ คือ โรคมะเร็งที่มีความเกี่ยวข้องกับภาวะเอดส์ (AIDS-Related Malignancies : ARM) และโรคมะเร็งที่ไม่มีความเกี่ยวข้องกับภาวะเอดส์ (Non-AIDS-Related Malignancies : NARM) ARM ได้แก่ Kaposi's sarcoma, Non-Hodgkin lymphoma และ Invasive cervical carcinoma ส่วน NARM นั้น เป็นโรคมะเร็งซึ่งสามารถพบได้ในประชากรทั่วไป ได้แก่ Lymphoproliferative and hematologic malignancies, Cutaneous malignancies, Genitourinary malignancies, Gastrointestinal malignancies, Respiratory tract tumors และโรคมะเร็งชนิดอื่น ๆ

ระบาดวิทยาของโรคมะเร็งในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี

ในช่วงเวลาที่มีการระบาดของโรคติดเชื้อเอชไอวีใหม่ ๆ และยังไม่มียาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงในการรักษาการติดเชื้อนั้น ARM เป็นโรคที่มีอุบัติการณ์สูงและเป็นกลุ่มโรคมะเร็งที่พบบ่อยที่สุดในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี แต่ในยุคหลังจากที่มีการใช้ยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงอย่างกว้างขวางในการรักษาโรคติดเชื้อเอชไอวี ซึ่งช่วยเพิ่มระดับภูมิคุ้มกันของผู้ป่วย อุตบัติการณ์ของ ARM ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ จากการศึกษาใน Swiss cohort¹ พบว่า อุตบัติการณ์ของ ARM ลดลงอย่างมีนัยสำคัญโดยในช่วงก่อนมียาด้านไวรัสมี standardized incidence ratio (SIR) เท่ากับ 136 ช่วงที่มียาด้านไวรัสในระยะเริ่มแรกมี SIR เท่ากับ 27.7 และช่วงหลังจากที่มียาด้านไวรัสในระยะเวลาต่อมา มี SIR เท่ากับ 14.7 อย่างไรก็ตาม การศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกา ซึ่งมีการวิเคราะห์อุบัติการณ์ของ ARM แบบแยกชนิดพบว่า เมื่อเปรียบเทียบระหว่างช่วงก่อนและหลังการมียาด้านไวรัส อุตบัติการณ์ของ Kaposi's sarcoma ลดลงจาก 1839 per 100,000 patient-year เป็น 335 per 100,000 patient-year อุตบัติการณ์ของ Non-Hodgkin lymphoma ลดลงจาก 1,066 per 100,000 patient-year เป็น 390 per 100,000 patient-year แต่อุบัติการณ์ของ Invasive cervical cancer ไม่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ² สำหรับ NARM นั้น การศึกษาใน Swiss Cohort¹ ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของ SIR โดยรวม แต่ถ้าวิเคราะห์ลงไปในแต่ละชนิดของมะเร็งแล้วพบว่า มะเร็งทวารหนัก มะเร็งตับ มะเร็งเต้านม มะเร็งผิวหนังที่ไม่ใช่ melanoma และ Hodgkin lymphoma มี SIR ที่เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ สำหรับการศึกษานิวโรปอิกการศึกษาหนึ่ง พบว่า SIR โดยรวมของ NARM เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญจาก 0.95 เป็น 2.49 เปรียบเทียบระหว่างช่วงก่อนและช่วงหลังการมียาด้านไวรัสตามลำดับ³ ซึ่งอุบัติการณ์ที่เพิ่มขึ้น

ของ NARM นี้ มีผลทำให้ NARM กลายเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตที่สำคัญที่ผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีในยุคที่มีการใช้ยาด้านไวรัสอย่างกว้างขวาง

พยาธิกำเนิดของโรคมะเร็งในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี

ผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นที่จะเป็นโรคมะเร็ง โดยพยาธิกำเนิดของโรคมะเร็งแบ่งได้เป็น^{4,5}

1. ภาวะภูมิคุ้มกันที่บกพร่องของผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี ทำให้กลไกของภูมิคุ้มกันในการตรวจหาและกำจัดเซลล์มะเร็งในร่างกายเสียไปโดยผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีมีอุบัติการณ์ของโรคมะเร็งหลายชนิดสูงขึ้น เช่นเดียวกับที่พบในผู้ป่วยภูมิคุ้มกันบกพร่อง ที่เกิดจากสาเหตุอื่น

2. เชื้อเอชไอวีเองสามารถกระตุ้น Proto-oncogenes เปลี่ยนแปลงการควบคุมการแบ่งตัวของเซลล์ปกติ ออกฤทธิ์ยับยั้งยีนที่เกี่ยวข้องกับการยับยั้งการเกิดมะเร็ง และมีผลทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของสารพันธุกรรมอื่น ๆ ซึ่งเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็ง

3. การติดเชื้อ oncogenic virus ซึ่งพบร่วมและมีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อเอชไอวี ทำให้ผู้ป่วยมีความเสี่ยงในการเกิดโรคมะเร็งที่เฉพาะสำหรับเชื้อไวรัสนั้น ๆ เช่น การติดเชื้อ Human herpes virus-8 ทำให้เกิด Kaposi's sarcoma และ Primary effusion lymphoma การติดเชื้อ Human papilloma virus ทำให้เกิด Cervical dysplasia and neoplasia และมะเร็งของศีรษะ คอ และ Anogenital regions การติดเชื้อ Epstein-Barr virus ทำให้เกิด Hodgkin lymphoma การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและซี ทำให้เกิด Hepatocellular carcinoma และการติดเชื้อ Polyoma virus ทำให้เกิด Merkel cell carcinoma

4. ปัจจัยทางสิ่งแวดล้อมอื่น ๆ เช่น ในบางพื้นที่พบว่า อัตราการสูบบุหรี่ในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีสูงกว่าในประชากรทั่วไป ทำให้ผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีมีอุบัติการณ์การเป็นมะเร็งปอดที่สูง

5. ยาต้านไวรัส โดยพบว่า อุบัติการณ์ของโรคมะเร็งบางชนิดในกลุ่ม NARM เพิ่มขึ้นในช่วงเวลาที่มียาต้านไวรัสแล้วเมื่อเทียบกับช่วงเวลาก่อนที่จะมียาต้านไวรัส อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีหลักฐานที่สามารถอธิบายความสัมพันธ์ระหว่างยาต้านไวรัสกับการเกิดมะเร็งได้ ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากการที่ผู้ป่วยมีอายุยืนยาวมากขึ้นหลังการรักษาด้วยยาต้านไวรัสจึงทำให้มีโอกาสเป็นโรคมะเร็ง ซึ่งพบบ่อยในประชากรสูงอายุ หรืออาจเป็นเพราะผู้ป่วยมีโรคมะเร็งอยู่แล้ว ตั้งแต่ก่อนได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสแต่ไม่มีอาการ เมื่อได้รับยาต้านไวรัส แล้วภูมิคุ้มกันดีขึ้นแล้ว จึงทำให้อาการของโรคมะเร็งที่มีอยู่เดิมปรากฏขึ้นมาเสมือนว่าเป็นมะเร็งตามหลังการรักษาด้วยยาต้านไวรัส

หลักการป้องกัน คัดกรอง และรักษาโรคมะเร็งในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี

หลักปฏิบัติเพื่อป้องกันโรคมะเร็งที่สำคัญในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี ได้แก่ การรักษาผู้ป่วยด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงเพื่อเพิ่มระดับภูมิคุ้มกัน การแนะนำผู้ป่วยให้งดการสูบบุหรี่และดื่มเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์ การฉีดวัคซีนป้องกัน Human papillomavirus ตามข้อบ่งชี้ การตรวจคัดกรองการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและซี การให้วัคซีนป้องกันการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี และการรักษาการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและซีที่เหมาะสม

ปัจจุบันโรคมะเร็งส่วนใหญ่ยังไม่มีแนวทางการ คัดกรองที่แนะนำเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวี ยกเว้นในโรคมะเร็งบางชนิดที่พบว่า มีความเสี่ยงที่จะเป็นมากขึ้นในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี^{6, 7, 8} ได้แก่ 1) มะเร็งปากมดลูก ซึ่งมีการแนะนำให้ตรวจ Pap smear ทุก 6 เดือนในปีแรก และทุกปีหลังจากนั้น หากผลการตรวจปกติ หากผลการตรวจ Pap smear ผิดปกติ แนะนำให้ทำ colposcopy, direct biopsy และให้การรักษาต่อไปตามระยะของมะเร็งที่ตรวจพบ 2) มะเร็งทวารหนัก ซึ่งมีการแนะนำให้ตรวจ Anal Pap smear ในกลุ่มชายที่มีเพศสัมพันธ์กับชาย และหญิงที่มีเพศสัมพันธ์ทางทวารหนักหรือมีผลการตรวจ Cervical Pap smear ผิดปกติมาก่อน และทำ anoscopy ต่อหากผลการตรวจผิดปกติ อย่างไรก็ตามความถี่ในการตรวจยังไม่มีการแนะนำที่แน่ชัด ซึ่งในบางประเทศแนะนำให้ตรวจทุก 1-3 ปี⁷ และ 3) มะเร็งตับ ซึ่งในบางประเทศแนะนำให้ตรวจ Ultrasonography ของตับและ Alpha-fetoprotein ในผู้ป่วยที่มีตับแข็ง หรือติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีหรือซีร่วมด้วยทุก 6 เดือน^{7, 8} ส่วนการตรวจคัดกรองโรคมะเร็งอื่น ๆ ในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีนั้นแนะนำให้ปฏิบัติตามแนวทางการคัดกรองโรคมะเร็งในประชากรทั่วไป

การรักษาโรคมะเร็งในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีนั้นเหมือนกับการรักษาในประชากรทั่วไป แต่เพิ่มการรักษาด้วยยาต้านไวรัส ซึ่งจะช่วยให้อัตราการรอดชีวิตโดยเฉพาะในผู้ป่วยที่เป็น ARM นอกจากนี้ยังมีข้อพิจารณาสำคัญอื่น ๆ ในการรักษา ได้แก่ การใช้ยาต้านไวรัสร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัดอาจเพิ่มผลข้างเคียง เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ตับอักเสบ การกดไขกระดูก พิษต่อไต และท้องเสีย ปฏิกริยาระหว่างยาต้านไวรัสกับยาเคมีบำบัด ซึ่งอาจทำให้ระดับของ

ยาที่ให้ร่วมต่ำหรือสูงเกินไป ตัวอย่างเช่น การให้ยาต้านไวรัสกลุ่ม Protease inhibitors อาจเพิ่มระดับยาในกลุ่ม Taxanes, Vinca alkaloids, Etoposide and Gefitinib เป็นต้น การรักษาโรคมะเร็งในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีมีความยุ่งยากซับซ้อนมากขึ้น เนื่องจากผู้ป่วยอาจมีสภาพร่างกายที่ไม่พร้อมต่อการรับยาเคมีบำบัดจากภาวะภูมิคุ้มกันที่ต่ำและขาดสารอาหารมาก่อน ซึ่งทำให้การตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดไม่ดี การมีต่อมน้ำเหลืองโตจากปฏิกิริยาตอบสนองของร่างกายต่อเชื้อเอชไอวีทำให้แยกยากจากภาวะต่อมน้ำเหลืองโตจากโรคมะเร็งที่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองเวลาถ่ายภาพทางรังสีวิทยา นอกจากนี้ผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่มีภูมิคุ้มกันต่ำอาจมีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อหลังผ่าตัดรักษาโรคมะเร็งมากกว่าประชากรทั่วไป

บทสรุป

ผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีมีความเสี่ยงต่อการเป็นโรคมะเร็งมากขึ้นจากพยาธิกำเนิดหลายชนิด โรคมะเร็งชนิด NARM เป็นโรคมะเร็งที่มีแนวโน้มที่จะมีอุบัติการณ์สูงขึ้นและเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตที่สำคัญในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี เนื่องจากการดูแลรักษาโรคมะเร็งในผู้ป่วยกลุ่มนี้มีความซับซ้อนมากกว่าในประชากรทั่วไป การรักษาจึงควรอาศัยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญในการรักษาโรคมะเร็งทั้ง ARM และ NARM และแพทย์ผู้เชี่ยวชาญในการรักษาโรคมะเร็งเอชไอวีในสถาบันที่มีประสบการณ์ในการดูแลผู้ป่วยดังกล่าว IDV

เอกสารอ้างอิง

- Franceschi S, Lise M, Clifford GM, Rickenbach M, Levi F, Maspoli M, et al. Changing patterns of cancer incidence in the early- and late-HAART periods: the Swiss HIV Cohort Study. *Br J Cancer* 2010; 103 : 416-22.
- Biggar RJ, Chaturvedi AK, Goedert JJ, Engels EA. AIDS-related cancer and severity of immunosuppression in persons with AIDS. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99 : 962-72.
- Powles T, Robinson D, Stebbing J, Shamash J, Nelson M, Gazzard B, et al. Highly active antiretroviral therapy and the incidence of non-AIDS-defining cancers in people with HIV infection. *J Clin Oncol* 2009; 27 : 884-90.
- Carbone A, Gloghini A. AIDS-related lymphomas : from pathogenesis to pathology. *Br J Haematol* 2005; 130 : 662-70.
- Deeken JF, Tjen-A-Looi A, Rudek MA, Okuliar C, Young M, Little RF, et al. The rising challenge of non-AIDS-defining cancers in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2012; 55: 1228-35.
- Aberg JA, Gallant JE, Ghanem KG, Emmanuel P, Zingman BS, Horberg MA. Primary care guidelines for the management of persons infected with HIV: 2013 update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2014; 58 : e1-34.
- European AIDS Clinical Society. Guidelines Version 7.1 November 2014. Available at www.eacsociety.org. Accessed 15 August 2015.
- Bower M, Palfreeman A, Alfa-Wali M, Bunker C, Burns F, Churchill D, et al. British HIV Association guidelines for HIV-associated malignancies 2014. *HIV Med* 2014; 15 Suppl 2 : 1-92.