PDG39-3-0001

รายงานโครงการประมวลองค์ความรู้เกี่ยวกับการวิจัยและพัฒนาเพื่อนำไปสู่การควบคุมและป้องกันมะเร็งตับในประเทศไทย

Liver Cancer in Thailand : Research and development leading to Liver Cancer Control programme

โดย

ศ.นพ.วันชัย วัฒนศัพท์
รศ.นพ.วัชรพงศ์ พุทธิสวัสดิ์
รศ.นพ.พิศาล ไม้เรียง
รศ.พญ.วัฒนา สุขีไพศาลเจริญ
ผศ.นพ.จิตเจริญ ไชยาคำ
ผศ.นพ.สิริฤกษ์ ทรงศิวิไล

กพ 393000/

รายงานโครงการประมวลองค์ความรู้เกี่ยวกับการวิจัยและพัฒนาเพื่อนำไปสู่การควบคุมและป้องกันมะเร็งตับในประเทศไทย

Liver Cancer in Thailand : Research and development leading to Liver Cancer Control programme

โดย

ศ.นพ.วันชัย วัฒนศัพท์
ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
รศ.นพ.วัชรพงศ์ พุทธิสวัสดิ์
ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
รศ.นพ.พิศาล ไม้เรียง
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
รศ.พญ.วัฒนา สุขีไพศาลเจริญ
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
ผศ.นพ.จิตเจริญ ไชยาคำ
ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
ผศ.นพ.สิริฤกษ์ ทรงศิวิไล
ภาควิชาภูมิคุ้มกัน คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

รายงานโครงการประมวลองค์ความรู้เกี่ยวกับการวิจัยและพัฒนาเพื่อนำไปสู่การควบคุมและป้องกันมะเร็งตับในประเทศไทย

Liver Cancer in Thailand : Research and development leading to Liver Cancer Control programme

โดย

ศ.นพ.วันชัย วัฒนศัพท์
รศ.นพ.วัชรพงศ์ พุทธิสวัสดิ์
รศ.นพ.พิศาล ไม้เรียง
รศ.พญ.วัฒนา สุขีไพศาลเจริญ
ผศ.นพ.จิตเจริญ ไชยาคำ
ผศ.นพ.สิริฤกษ์ ทรงศิวิไล

ได้รับทุนสนับสนุนจากทุนพัฒนาโครงการวิจัย (PR 3/002/2539)
สำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย

คำนำ

เอกสารฉบับนี้เป็นผลงานที่ได้จากความพยายามรวบรวมงานการศึกษาวิจัยที่ส่วนใหญ่ได้มีการรายงานในวารสารทางการแพทย์ ที่สามารถค้นหาติดตามได้ที่เกี่ยวข้องกับมะเร็งตับ คณะผู้ค้นคว้าที่ทำหน้าที่ช่วยกันรวบรวม แม้ว่าอาจจะไม่ได้ทำงานวิจัยเหล่านั้นโดยตรง แต่ก็มีประสบการณ์เกี่ยวข้องกับมะเร็งตับมาพอสมควร ไม่ว่าจะเป็นทางคลินิคหรือ ทางห้องปฏิบัติการ และได้พยายามค้นคว้า เพื่อนำมาประมวลไว้ในบทต่างๆ อย่างไรก็ดีอาจจะมีงานของท่านผู้รู้ผู้เล่นบางคน ที่ทางคณะผู้รวบรวมอาจจะไม่ได้รวม หรือไม่มีข้อมูลมารวบรวมไว้ ก็ขอได้โปรดให้คำแนะนำและเสนอเพื่อเพิ่มเติมให้เกิดความสมบูรณ์ยิ่งขึ้น เนื้อความบางตอนอาจจะมีซ้ำซ้อนกันบ้าง แต่เห็นว่าจะเป็นการดีกว่า ตัดเนื้อหาออกในส่วนซ้ำ แต่ทำให้ขาดความต่อเนื่อง หรือขาดความเข้าใจไปได้

ขอขอบคุณสำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งประเทศไทย (สกว.) ที่ได้มองเห็นความสำคัญของปัญหามะเร็งในประเทศไทย และให้การสนับสนุนงบประมาณ เพื่อการศึกษารวบรวมในครั้งนี้จนแล้วเสร็จ ในเรื่องเกี่ยวกับมะเร็งตับ ซึ่งเป็นมะเร็งที่พบมากที่สุดในประเทศไทยเป็นมะเร็งที่ถ้านักวิจัยไทยไม่ทำการวิจัย ก็คงไม่มีชาติอื่นมาสนใจแก้ปัญหาของเราหรือ มีแต่น้อย

ขอขอบคุณห้องสมุดคณะแพทยศาสตร์ศิริราช และห้องสมุดคณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยขอนแก่น ที่ได้ช่วยค้นและรวบรวมเอกสารต้นฉบับต่างๆ ขอขอบคุณหน่วยมะเร็ง คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ที่ได้อนุญาตให้เจ้าหน้าที่ของหน่วยมะเร็งมาช่วยในการค้นคว้า พิมพ์และจัดทำเอกสารฉบับนี้ สุดท้ายขอขอบคุณคณะผู้ร่วมศึกษาค้นคว้ารวบรวมและเรียบเรียงทุกท่าน และหวังว่าเอกสารนี้จะเป็นประโยชน์ต่อผู้สนใจการศึกษาวิจัยมะเร็งตับในประเทศไทย

ศาสตราจารย์นายแพทย์วันชัย วัฒนศัพท์

30 พฤศจิกายน 2539

สารบัญ
มะเร็งตับในประเทศไทย
LIVER CANCER in Thailand

		หน้า
คำนำ		ก
สารบัญ		ข
บทที่ 1	ประวัติการศึกษาวิจัยและระบาดวิทยาโรคมะเร็งตับในประเทศไทย (History of research study and epidemiology of liver cancer in Thailand)	1
1.1	ประวัติเกี่ยวกับการศึกษามะเร็งตับในประเทศไทย (History of Liver Cancer Research in Thailand) วันชัย วัฒนศัพท์	1
1.2	การศึกษาด้านระบาดวิทยาของมะเร็งตับในประเทศไทย (Epidemiologic Study) วันชัย วัฒนศัพท์	10
1.3	ชนิดของมะเร็งตับและอุบัติการ (Type and Incidence) วันชัย วัฒนศัพท์	14
ระบาดวิทยา (Epidemiology)		
1.3.1	- ระบาดวิทยามะเร็งท่อน้ำดีตับ (Epidemiology of biliary tract carcinoma or cholangiocarcinoma : CHCA) วันชัย วัฒนศัพท์	19
1.3.2	- ระบาดวิทยามะเร็งเซลล์ตับ ((Epidemiology of liver cell carcinoma or hepatocellular carcinoma : HCC) วันชัย วัฒนศัพท์	19

1.4 สาเหตุและปัจจัยเสี่ยงของมะเร็งตับ (Etiology and risk factors) 24
วันชัย วัฒนศัพท์
สิริฤกษ์ ทรงศิวิไล

1.4.1 กลไกการเกิดโรคมะเร็งท่อน้ำดีตับ (Mechanism in carcinogenesis of cholangiocarcinoma:CHCA) 26
สิริฤกษ์ ทรงศิวิไล

1.4.2 กลไกการเกิดโรคมะเร็งเซลล์ตับ (Mechanism in carcinogenesis of hepatocellular carcinoma:HCC 28
สิริฤกษ์ ทรงศิวิไล

1.4.3 ปัจจัยเสี่ยงของมะเร็งท่อน้ำดีตับ (Risk factor of cholangiocarcinoma) 34
พิศาล ไม้เรียง

1.4.4 ปัจจัยเสี่ยงของมะเร็งเซลล์ตับ (Risk factor of hepatocellular carcinoma) 38
วัฒนา สุขีไพศาลเจริญ

1.5 การวิจัยด้านระบาดวิทยามะเร็งตับในประเทศไทย แนวทางการวิจัยที่ยังต้องการคำตอบ (Research question needed to be answered in Epidemilogy of liver cancer in Thailand) 48
วันชัย วัฒนศัพท์ และคณะ

บทที่ 2 การป้องกันปฐมภูมิมะเร็งตับ (Primary prevention and prophylaxis of liver cancer) 66
วันชัย วัฒนศัพท์

2.1 การป้องกันปฐมภูมิในมะเร็งท่อน้ำดีตับ (Primary prevention of cholangiocarcinoma) 70
วันชัย วัฒนศัพท์
พิศาล ไม้เรียง

2.2 การป้องกันปฐมภูมิในมะเร็งเซลล์ตับ ((Primary prevention of hepatocellular Carcinoma) 73
วันชัย วัฒนศัพท์
วัฒนา สุขีไพศาลเจริญ

2.3 การศึกษาวิจัยด้านการป้องด้านการป้องกันปฐมภูมิและคำถามที่ยังต้องการคำตอบ (Research question needed to be answered in primary prevention of liver cancer in Thailand) 75
วันชัย วัฒนศัพท์ และคณะ

บทที่ 3 การป้องกันทุติยภูมิในประเทศไทย (Secondary prevention/ early detection) 81
วันชัย วัฒนศัพท์

3.1 การป้องกันทุติยภูมิของมะเร็งท่อน้ำดีตับ 83
(Secondary prevention of cholangiocarcinoma)
วันชัย วัฒนศัพท์
พิศาล ไม้เรียง

3.2 การป้องกันทุติภูมิของมะเร็งเซลล์ตับ 84
(Secondary prevention of hepatocellular carcinoma)
วันชัย วัฒนศัพท์
วัฒนา สุขีไพศาลเจริญ

3.3 แนวทางการศึกษาวิจัยป้องกันทุติภูมิในประเทศไทย 86
(Research question needed to be answered in secondary prevention of liver cancer in Thailand)
วันชัย วัฒนศัพท์ และคณะ

บทที่ 6	การดูแลบรรเทาอาการและการควบคุมความเจ็บปวดจากมะเร็งตับ (Palliative care and pain control of liver cancer)	173
6.1	อุบัติการความปวดในผู้ป่วยมะเร็งและการศึกษาที่เกี่ยวข้องกับความเจ็บปวดในผู้ป่วยมะเร็ง (Incidence of cancer pain and its related study) วันชัย วัฒนศัพท์	173
6.2	การดูแลบรรเทาอาการผู้ป่วยมะเร็งตับ (Hospice care of liver cancer) วันชัย วัฒนศัพท์	175
6.3	การศึกษาวิจัยเกี่ยวกับการบรรเทาความเจ็บปวดในมะเร็งตับในประเทศไทย (Research in cancer pain for liver cancer in Thailand) วันชัย วัฒนศัพท์ และคณะ	175
บทที่ 7	การนำแนวความรู้ที่มีอยู่ไปสู่การควบคุมมะเร็งตับในประเทศไทย (Application and implication of knowledges to national cancer control program for liver cancer in Thailand) วันชัย วัฒนศัพท์	178
บทที่ 8	บทสรุป (Conclusion:) วันชัย วัฒนศัพท์	184

สารบัญตาราง

ตารางที่ 1-1 Distribution by histological type:liver cancer 15

ตารางที่ 1-2 การแบ่งมะเร็งตับตามชนิดเนื้อเยื่อต่างๆ 16

ตารางที่ 1-3 อัตราส่วน (ร้อยละ) ของมะเร็งท่อน้ำดีตับ CHCA ต่อมะเร็งตับทั้งหมดและ อัตราส่วนชายต่อหญิง 23

ตารางที่ 1-4 Factors associated with pathogenesis of hepatocellular carcinoma 38

ตารางที่ 1-5 Cohort studies on HBsAg carrier and HCC risk (Okuda K et al,1993) 40

ตารางที่ 1-6 Association of HBV with hepato-cellular carcinoma (Lutwick LI, 1979) 41

ตารางที่ 1-7 Relation between crude HCC rate (both sexes) and aflatoxin intake 44

ตารางที่ 4-1 แสดง Presenting symptoms และ signs ของ CHCA ในโรงพยาบาลศรีนครินทร์ และโรงพยาบาลศูนย์ขอนแก่น 103

ตารางที่ 4-2 ผลการตรวจการใช้ Fine needle aspiration (โดยการคำนวณเพิ่มเติม) (สมพนธ์ บุญยคุปต์ 1972) 126

ตารางที่ 4-3 ผลการตรวจการใช้ VIM Silverman หรือ Menghini Needle (โดยการคำนวณเพิ่มเติม) 127

ตารางที่ 4-4 FNA ตรวจมะเร็งตับ ในร่างกายร่วมกับ liver scan (ส่องสี ศรีวรรณบูรณ์ 1981) 128

ตารางที่ 5-1 อัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี ของมะเร็งต้บปฐมภูมิ แยกตามเนื้อเยื่อชนิดของมะเร็งระยะต่างๆ (ระหว่างปี 1978-1986)(Carriaga and Henson 1995) 136

ตารางที่ 5-2 การแบ่งกลุ่มหน้าที่ของต้บ ตามผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการและการตรวจทางคลินิค (Child classification) 139

ตารางที่ 5-3 ผลทางห้องปฏิบัติการก่อนผ่าต้ดที่พบว่าเป็นปัจจัยเสี่ยงให้เกิดผลแทรกซ้อน 147

ตารางที่ 6-1 Cancer pain relief pragramme (December 1991) (Takeda 1992) 176

สารบัญรูปภาพ

รูปที่ 1-1 สาเหตุและอัตราตายของคนไทย ต่อประชากร 100,000 ในปี 2536 11

รูปที่ 1-2 อุบัติการมะเร็งตีพิมพ์ ใน CIV ฉบับที่ 6 (เพศชาย) 12

รูปที่ 1-3 อุบัติการมะเร็งตีพิมพ์ ใน CIV ฉบับที่ 6 (เพศหญิง) 13

รูปที่ 1-4 เปรียบเทียบอุบัติการการเกิดมะเร็งต้บในชายจากขอนแก่น เชียงใหม่ กับประเทศอื่นทั่วโลก 17

รูปที่ 1-5 เปรียบเทียบอุบัติการการเกิดมะเร็งต้บในหญิงจากขอนแก่น เชียงใหม่ กับประเทศอื่นทั่วโลก 18

รูปที่ 1-6 เปรียบเทียบอัตราการเกิดมะเร็งต้บปฐมภูมิในเพศชายกลุ่มอายุต่างๆ ของประเทศไทย ประเทศฟิลิปปินส์ และเมืองฮานอยประเทศเวียดนาม 20

รูปที่ 1-7 เปรียบเทียบอัตราการเกิดมะเร็งต้บปฐมภูมิในเพศหญิงกลุ่มอายุต่างๆ ของประเทศไทย ประเทศฟิลิปปินส์ และเมืองฮานอยประเทศเวียดนาม 21

รูปที่ 1-8 เปรียบเทียบสถิติมะเร็ง ชนิด HCC และ CHCA ในกลุ่มอายุต่างๆ (Marisa,T.et al 1995) 22

รูปที่ 1-9 แสดงสมมติฐานของการเกิด Cholangiocarcinoma 36

รูปที่ 1-10 Stages in hepato-cellular cancer in a hepatitis B carrier 42

รูปที่ 1-11 Factors leading to the development of hepatocellular carcinoma in patient infected with hepatitis B or hepatitis C 46

รูปที่ 2-1 การควบคุมและป้องกันโรคมะเร็ง 67

รูปที่ 2-2 กระบวนการเกิดมะเร็งตั้งแต่ก่อนเป็นจนเกิดเป็นมะเร็ง (inception) และโตขึ้นจนมีอาการกระจายไปต่อมน้ำเหลือง และกระจายไปที่อื่นๆ ซึ่งการทำการป้องกันปฐมภูมิและการป้องกันทุติยภูมิ จะมีบทบาทในแต่ละจุด 68

รูปที่ 3-1 ตัวอย่างผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจกรองได้แต่อายุน้อยกว่าและมีอัตราการรอดชีวิตนานกว่า (ผู้ป่วย B) แต่ผลสุดท้ายเสียชีวิตที่อายุเท่ากัน 82

รูปที่ 3-2 อัตราการรอดชีวิตของผู้ที่เป็นมะเร็งตับรายที่พบโดยการ Screen กับผู้ป่วยที่มิได้ Screen แม้แตกต่างกันในอัตราการรอดชีวิต แต่ไม่แตกต่างกันในอัตราตายโดยรวม 89

รูปที่ 4-1 Age-specific incidence rate of hepatocellular carcinoma, both sexes 104

รูปที่ 4-2 Age-specific incidence rate of cholangiocarcinoma carcinoma, both sexes 105

รูปที่ 4-3 ลักษณะต่างๆ ในรูปแบบการโตของตับและถุงน้ำดีในคนไข้มะเร็งทางเดินน้ำดี 109

รูปที่ 5-1 Segmental liver anatomy as originally described by Couinaud. Each of the eight segments is based on its separate and distinct blood supply and biliary drainage.(Iwatsuki et al, 1989) 145

รูปที่ 5-2 อัตราการรอดชีวิต โดยรวมของผู้ป่วย 125 ราย ที่เป็นมะเร็งท่อน้ำดีตับ และมีการอุดตันท่อน้ำดี 149

รูปที่ 5-3 อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย CHCA ที่มีดีซ่าน แยกระยะของโรค 150

รูปที่ 5-4 อัตราการรอดชีวิตของมะเร็งท่อน้ำดีตับที่มีดีซ่าน แยกตามตำแหน่งต่างๆ 151

รูปที่ 7-1 แผนภูมิการควบคุมโรคมะเร็ง 182

บทที่ 4 การวินิจฉัย (Diagnosis)

4.1 การวินิจฉัยโรคมะเร็งเซลล์ตับทางคลินิค 92
(Diagnosis of hepatocellular carcinoma)
วัฒนา สุขีไพศาลเจริญ

4.2 การวินิจฉัยโรคมะเร็งท่อน้ำดีตับ 102
(Diagnosis of cholanginocarcinoma)
วันชัย วัฒนศัพท์
วัชรพงศ์ พุทธิสวัสดิ์
พิศาล ไม้เรียง

4.3 การตรวจวินิจฉัยภาพมะเร็งตับ (Imaging of liver cancer) 118
จิตเจริญ ไชยาคำ

4.4 การใช้เข็มดูดเจาะตับเพื่อวินิจฉัยมะเร็งตับ และมะเร็งท่อน้ำดี 125
(Needle biopsy in diagnosis of liver cancer)
วันชัย วัฒนศัพท์
พิศาล ไม้เรียง

4.5 การศึกษาวิจัยเกี่ยวกับการวินิจฉัยมะเร็งตับในประเทศไทย 130
(Research question needed to be answered in diagnosis of liver cancer in Thailand)
วันชัย วัฒนศัพท์ และคณะ

บทที่ 5 การรักษาและผลการรักษา (Treatment and its result)

5.1 ปัญหาการรักษามะเร็งตับ (Problems in treatment of liver cancer) 133
วันชัย วัฒนศัพท์

5.2 อัตราการรอดชีวิตของมะเร็งตับในประเทศไทย 133
(Survival rate of liver cancer in Thailand)
วันชัย วัฒนศัพท์

5.3 การรักษามะเร็งเซลล์ตับ 134
(Treatment of hepatocellular carcinoma)
วัฒนา สุขีไพศาลเจริญ

5.4 การรักษาทางศัลยกรรม (Surgical treatment) 134
วันชัย วัฒนศัพท์

5.4.1 การรักษาทางศัลยกรรมของมะเร็งเซลล์ตับ 134
(Surgical treatment of hepatocellular carcinoma)
วันชัย วัฒนศัพท์

5.4.2 การรักษาทางศัลยกรรมของมะเร็งท่อน้ำดีตับ 146
(Surgical treatment of cholangiocarcinoma)
วัชรพงศ์ พุทธิสวัสดิ์

5.5 การรักษามะเร็งตับและมะเร็งท่อน้ำดีตับด้วยยาเคมีบำบัด 158
(Chemotherapy for liver cancer in Thailand)
วันชัย วัฒนศัพท์
พิศาล ไม้เรียง

5.6 การรักษามะเร็งตับด้วยวิธีอื่นๆ (Other modalities of 162
treatment for liver cancer)
วันชัย วัฒนศัพท์
วัฒนา สุขีไพศาลเจริญ
พิศาล ไม้เรียง

5.7 การศึกษาวิจัยเกี่ยวกับการรักษามะเร็งตับในประเทศไทย 167
(Research question needed to be answered in treatment of liver in Thailand)
วันชัย วัฒนศัพท์ และคณะ

chapl-1.sw

บทที่ 1

ประวัติเกี่ยวกับวิจัยและระบาดวิทยาการศึกษา โรคมะเร็งตับในเมืองไทย

(History of research study and epidemiology of liver cancer in Thailand

1.1 ประวัติเกี่ยวกับการศึกษามะเร็งตับในประเทศไทย

วันชัย วัฒนศัพท์

มะเร็งตับในประเทศไทย ได้มีการรายงานเป็นครั้งแรกโดย พระอัปภันตราพาธวิศาล และเอลลิส และได้รายงานในปี พ.ศ. 2468 (1925) (Abbhantrabhad 1925) ต่อมา ในการประชุม World Congress of Gastroenterology ในปี พ.ศ.2501 (1958) โดย วีกิจ วีรานุวัตน์ และ ชาญ สถาปนกุล (Viranuvatti and Satapanakul, 1959) ซึ่งได้รายงานว่าเป็นโรคที่พบบ่อยในเมืองไทยได้รายงานผู้ป่วยมะเร็งตับ 90 ราย การรายงานการดังกล่าวเป็นการวิเคราะห์ทางคลินิคจากผู้ป่วยมะเร็งตับที่ได้จากการตรวจศพหรือการตรวจโดยการตัดชิ้นเนื้อตับพิสูจน์ ระหว่างปี 2490-2500 (1947-1957) โดยพบว่าอาชีพส่วนใหญ่เป็นชาวนา กลุ่มอายุพบมากที่สุดคือ 40-49 (ร้อยละ 87.7) ผู้ป่วยมาด้วยปวดมาก รองลงไปคือแน่นท้องและก้อนในท้อง ในรายงานได้อ้างถึงบทความของ Maxwell (1928) ซึ่งกล่าวถึงการพบมะเร็งตับในพื้นที่ที่มีการติดเชื้อพยาธิใบไม้ในตับชนิด *Clornorchis sinensis* สูงในประเทศจีน แต่ไม่ได้สรุปหรือวิเคราะห์ความสัมพันธ์ของรายงานผู้ป่วยดังกล่าว

ประวัติการศึกษาที่พยายามหาความสัมพันธ์ถึงสาเหตุ เพื่อนำไปสู่การควบคุมมะเร็งตับชนิดมะเร็งท่อน้ำดีตับ (cholangiocarcinoma:(CHCA) ในประเทศไทย

ในปี พ.ศ. 2509 ณัฏ ภมรประวัติ และ วีกิจ วีรานุวัตน์ (Bhamaraprativati;and Virranuvatti, 1966) รายงานการวิเคราะห์การตรวจพบทางพยาธิวิทยาในการตรวจชิ้นเนื้อตับ 1301 รายในระยะเวลา 3 ปี ระหว่าง ปี 1960-1962 ซึ่งประมาณร้อยละ 95 ใช้เข็ม วิม-ซิลเวอร์แมนในการตัดชิ้นเนื้อ ที่เหลือเป็นการตรวจหาชิ้นเนื้อศัลยกรรม ทำให้เน้นให้เห็นถึงความสัมพันธ์ระหว่างมะเร็งเซลล์ตับ (HCC) และตับแข็ง ส่วนมะเร็งท่อน้ำดีในตับ (CHCA) เน้นให้เห็นความสัมพันธ์กับการตรวจพบพยาธิใบไม้ในตับ

ในปี พ.ศ. 2511 (1968) ทินรัตน์ สถิตนิมานการ รวบรวมการตรวจศพ 10,568 ราย ระหว่างปี 2507 ถึงปี 2509 พบมีผู้ป่วยมะเร็งตับ 257 ราย หรือร้อยละ 2.43 ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับรายงานผลการตรวจศพในสหรัฐอเมริกาพบมะเร็งตับปฐมภูมิเพียงร้อยละ 0.35 (Burdette, 1965) และ ทินรัตน์ พบว่าในกลุ่มที่เป็นมะเร็งท่อน้ำดีตับ หรือ Cholangiocarcinoma พบมีพยาธิใบไม้ตับร่วมด้วยสูงถึง

ร้อยละ 75 ส่วนมะเร็งเซลล์ตับ หรือเฮปาโตมา (Hepatoma หรือ Hepatocellular : HCC) พบพยาธิใบไม้ตับร่วมด้วยเพียงร้อยละ 11 ในปีเดียวกัน อุกฤษต์ เปล่งวานิช รายงานผู้ป่วยมะเร็งตับ 324 ราย พบมะเร็งท่อน้ำดีตับชนิด Cholangiocarcinoma มีพยาธิใบไม้ตับร่วม ร้อยละ 44 ส่วนมะเร็งเซลล์ตับ Hepatocellular carcinoma หรือ Hepatoma (HCC) มีพยาธิใบไม้ตับเพียงร้อยละ 10 (Plengvanit, 1968) ทำให้เห็นถึงความน่าจะมีความสัมพันธ์ระหว่างมะเร็งตับ และพยาธิใบไม้ตับ ประดิษฐ์ ตันท์สุรัตต์ ในปี พ.ศ.2514 (1971) ได้ให้ข้อสังเกตุ และข้อแนะนำว่า การติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับที่พบบ่อยในเมืองไทย คือ *Opisthorchis viverrini* น่าจะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงพยาธิสภาพของตับให้กลายเป็นมะเร็งในบั้นปลายได้ (Tunsurat, 1971) แต่ก็ยังไม่มีการวิจัยศึกษาให้เห็นสาเหตุโดยตรงออกมาจนถึงปีดังกล่าว แต่ได้นำ paper ของ ผัช และวีกิจ ปี 2509 มาสรุปเป็นตารางให้เห็นว่ากลุ่มมะเร็งเซลล์ตับ (HCC) 208 ราย พบมีพยาธิใบไม้ตับ 5 ราย ส่วนมะเร็งท่อน้ำดีตับ 55 ราย พบพยาธิใบไม้ตับ 11 ราย ต่อมา ชีระ โสนะกุล และคณะ ในปี พ.ศ. 2521 (1978) ได้พยายามศึกษามะเร็งตับปฐมภูมิในการผ่าตัด ตรวจสอบผู้ป่วยถึงความสัมพันธ์กับพยาธิใบไม้ตับ *Opisthorchis viverrini* โดยเลือกจากผู้ที่ถึงแก่กรรมแล้วมีการตรวจศพพบพยาธิใบไม้ในตับ 154 ราย ในช่วงระยะเวลา 21 ปี พบเป็นมะเร็งตับชนิด Cholangiocarcinoma (CHCA) ร่วมด้วย 67 ราย หรือ ร้อยละ 43.6 ของผู้ติดเชื้อที่เสียชีวิต และพบเป็นมะเร็งชนิด Hepatocelular carcinoma ร่วมด้วย 9 ราย หรือร้อยละ 5.8 แต่ในการศึกษาไม่ได้รายงานข้อมูลว่าพบมะเร็งตับแต่ละชนิดที่รายทั้งหมดในช่วงเวลาดังกล่าว และจากจำนวนมะเร็งตับชนิดนั้นมีพยาธิใบไม้ตับร่วมด้วยร้อยละเท่าไร อย่างไรก็ดีเมื่อเปรียบเทียบผู้ที่เสียชีวิตและมีพยาธิใบไม้ในตับดังกล่าว ก็ทำให้เห็นความน่าจะเกี่ยวข้องระหว่างมะเร็งตับชนิด Cholangiocarcinoma กับ *Opisthorchis viverrini* และโดยเฉพาะในระยะนั้น ก็มีรายงานของ Hou (Hou,1956) ถึงความสัมพันธ์ระหว่างมะเร็งตับปฐมภูมิกับการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับชนิด *Clonorchis sinensis* เป็นการรายงานการตรวจศพ 200 ราย ของผู้ป่วยมะเร็งตับในฮ่องกง และพบมี 46 ราย ที่ตรวจพบพยาธิใบไม้ตับชนิด Clonorchis sinensis ในตับที่เป็นมะเร็ง และสรุปให้เห็นความเปลี่ยนแปลงในเนื้อตับที่มีหลายระยะและเชื่อว่าเกิดจากพยาธิใบไม้ตับกระตุ้นให้เกิดการเปลี่ยนแปลงต่างๆ นี้ ในปี พ.ศ. 2521 (1978) จุมพล คุ้มไพโรจน์ และคณะ ได้รายงานการตรวจศพ 15,641 ราย พบมีพยาธิใบไม้ตับ 154 ราย และจากจำนวนนี้พบมะเร็งตับ 85 ราย หรือร้อยละ 58 (Koompirochana, 1978) ในปีเดียวกันนั้นวิทยา ธรรมวิทย์ และคณะได้ทำการวิจัยใน Syrian golden hamster พบว่าหากทำให้เกิดพยาธิใบไม้ในตับอย่างเดียว โดยใช้ 100 Metacercariae หรือให้สาร diethyl nitrosamine ในสัดส่วน 25 ส่วนในล้านอย่างใดอย่างหนึ่งอย่างเดียวไม่ทำให้เกิดมะเร็งท่อน้ำดีตับหรือ Cholangiocarcinoma แต่ถ้าให้หนูกินทั้งไนโตรสะมีน และทำให้เกิดติดเชื้อพยาธิใบไม้ในตับพร้อมกัน จะทำให้เกิดมะเร็งท่อน้ำดีตับชนิด Cholangiocarcinoma ร้อยละ 100

(Thamavit *et al*, 1978) ซึ่งการทดลองนี้ ทำให้มองเห็นถึงความเกี่ยวพันของอาหารของพี่น้องชาวอีสาน เช่น ปลาร้า และอาหารหมักดองต่างๆ ที่มีสาร Nitrosamine น่าจะเป็นสาเหตุร่วมกับพยาธิใบไม้ในตับที่ชุกชุมอยู่ในอีสานได้เป็นอย่างดี วันชัย วัฒนศัพท์ ได้รายงานจากทะเบียนมะเร็งชุมชนพบสถิติมะเร็งตับจังหวัดขอนแก่น ในปี พ.ศ.2533 ที่สูงที่สุดในโลก และได้พบความสัมพันธ์เชิงภูมิศาสตร์ของการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับในรายงานก่อนหน้าจากอำเภอบางอำเภอกับมะเร็งตับจากทะเบียนมะเร็งชุมชนในอำเภอนั้นๆ ของจังหวัดขอนแก่น (Vatanasapt, 1990) เพชรรินทร์ ศรีวัฒนกุล ก็ได้รายงาน ความสัมพันธ์เช่นเดียวกันในปี 2534 (Srivatanakul, 1991) และสุพรรณี ศรีอำพร ได้แสดงให้เห็นถึงความเป็นไปได้อย่างยิ่งในการใช้ serum ผู้รับการตรวจ เพื่อตรวจหา anti-OV IgG antibodies ในการที่จะตรวจกรองหาผู้ป่วยมะเร็งตับชนิดมะเร็งท่อน้ำดี (CHCA)(Sriamporn, 1993)

ประวัติการศึกษารายงานความสัมพันธ์ของมะเร็งตับกับสภาวะการติดเชื้อตับอักเสบในประเทศไทย

ในปี พ.ศ. 2522 (1979) Obata และ Nishioka ได้รายงานอัตราการตรวจพบผลบวกของ Surface antigen ของไวรัสตับอักเสบชนิด B ในผู้ใหญ่ในเมืองไทยสูงร้อยละ 71.4 (Obata and Nishioka, 1979) การศึกษาทางระบาดวิทยาโดย Szmuness (1978) พบความสัมพันธ์เชิงภูมิศาสตร์ของมะเร็งตับกับกลุ่มประชากรที่เป็น Carrier ของไวรัสตับอักเสบ B antigen (HBs Ag carrier) การศึกษา case-control ระยะแรกไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างตับอักเสบ B และมะเร็งตับนัก (Smith, 1969; Simons, 1971) จนการตรวจหา HBs Ag ทำได้ดีขึ้นจึงมีการพบว่ามี HBs Ag ในผู้ป่วยมะเร็งตับมากกว่า กลุ่มควบคุม (Simons, 1972; Nishioka, 1973; Prince, 1975)

ในปี พ.ศ. 2524 (1981) Beasley และคณะได้รายงานการศึกษากลุ่มประชากรประเทศไต้หวัน จำนวน 22,707 คน เป็น Cohort study เริ่มจากปี 1974 พบว่าผู้ป่วยเป็นมะเร็งเซลล์ตับ (HCC) ในกลุ่มที่เป็น Carrier ของไวรัสตับพบสูงถึง 1,158 ต่อ ประชากร 100,000 คน เมื่อเปรียบเทียบใน Non carrier ที่พบมะเร็งเซลล์ตับ (HCC)เพียง 5 ต่อประชากร 100,000 คน ระหว่างการติดตาม Cohort นี้ไป 75,000 man years หรือเฉลี่ย 3.3 ปี ต่อคน ทำให้ค่านวนความเสี่ยงสัมพัทธ์ (Relative risk) ได้สูงถึง 223 แต่ 95% Confidence interval จะกว้างคือ 128 ถึง 1,479 เนื่องจากกลุ่มมะเร็งตับพบ HBsAg เกือบทุกราย ยกเว้นเพียงรายเดียวที่ไม่พบ

ติเรก พงษ์พิพัฒน์ และคณะ ในปี พ.ศ.2526 (ค.ศ.1983) ได้รายงานผลการศึกษามะเร็งตับในเด็กในประเทศไทย ที่สัมพันธ์กับสภาวะการติดเชื้อตับอักเสบชนิดบีพบว่าจากผู้ป่วยเด็กที่เป็นมะเร็งตับชนิดมะเร็งเซลล์ตับ (Hepatocellular Carcinoma:HCC) จำนวน 8 ราย พบค่าผลบวกการตรวจพบ Surface antigen

ของตับอักเสบชนิดบี (HBs Ag) จำนวน 6 ราย หรือร้อยละ 75 ในขณะที่ในกลุ่มมะเร็งตับชนิด Hepatoblastoma พบเพียงร้อยละ 22 ส่วน anti-HBe พบในกลุ่มมะเร็งเซลล์ตับ 2 ราย จาก 6 ราย หรือร้อยละ 25 การตรวจพบนี้ใช้ขบวนการ Reversed passive haemagglutination ส่วนการตรวจ HBe Ag และ Anti- HBe ใช้วิธี agarose gel diffusion หลังจาก serum ได้ถูกทำให้เข้มข้นขึ้นมา 5 เท่า โดย lyphogel (Pongpipat, 1983)

อรุณ เผ่าสวัสดิ์ ในปี พ.ศ.2532 รายงานการตรวจสภาวะตับอักเสบเรื้อรังจากไวรัสบี พบ 86 รายในผู้ป่วยมะเร็งตับ HCC 135 ราย หรือร้อยละ 63.7

วิจิตรา เหมศรีชาติ และคณะ ในปี พ.ศ.2535 ได้รายงานการตรวจมะเร็งตับในเด็ก เช่นกัน พบ Surface antigen ของตับอักเสบชนิดบี ในเนื้อเยื่อและหรือในน้ำเหลือง สูงถึงร้อยละ 87.5 ในมะเร็งตับในเด็กในจำนวน 11 ราย (Hemsrichart, 1992)

ความสัมพันธ์ของมะเร็งเซลล์ตับกับการตรวจพบ alpha-fetoprotein (AFP) ในประเทศไทย

Wangvivatanasin ในปี พ.ศ. 2519 (1976) รายงานผู้ป่วยมะเร็งเซลล์ตับ HCC 178 ราย ตรวจพบ alpha fetoprotein 65 ราย หรือร้อยละ 83.3 โดยใช้วิธี Radioimmunoassay (RIA)

ติเรก พงษ์พิพัฒน์ และคณะ ได้รายงานการตรวจพบ alpha fetoprotein (AFP) ในปี พ.ศ. 2526 โดยวิธี Radial immuno precipitation (Mancini)และวิธี immunoprecipition โดยใช้ laser nephelometer พบว่าตรวจพบ AFPร้อยละร้อย ทั้งใน Hepatocellular Carcinoma และ Hepatoblastoma จากจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 17 ราย (Pongpipat, 1983)

อรุณ เผ่าสวัสดิ์ (1989)ได้ใช้วิธี Reverse Passive Haemaglutination Method (RPHA) ในการตรวจผู้ป่วยจำนวน 1056 คน ที่เข้ามารับการตรวจอัลตราซาวด์ พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเซลล์ตับพบ AFP ให้ผลบวกร้อยละ 73.0 ส่วนในกลุ่มโรคตับอื่นๆ จะให้ผลบวกต่ำมาก ซึ่งผลการตรวจนี้ใกล้เคียงกับของ Tang (1985) ซึ่งตรวจ AFP ได้ผลบวก 415 ราย ในผู้ป่วยมะเร็งตับ 552 ราย (ร้อยละ 75.2)

อรุณ เผ่าสวัสดิ์ ยังได้คำนวนความแม่นยำการใช้การตรวจ AFP กับการตรวจพบมะเร็งตับ พบมี Sensitivity ร้อยละ 73.0 มี Specficity ร้อยละ 98.4 ได้ Positive Predictive value ร้อยละ 87.3 ได้ Negative Predictive value ร้อยละ 96.0 ซึ่งนับว่ามีประโยชน์มากในการใช้เป็นเครื่องมือตรวจกรองแล้ว ถ้าสามารถใช้อัลตราซาวด์และใช้เข็มดูดเจาะตับตรวจต่อไปด้วยจะเพิ่มความแม่นยำยิ่งขึ้น

ประวัติการพัฒนาด้านการรักษาโรคมะเร็งตับในประเทศไทย

การรักษาโดยการผ่าตัดผูกหลอดเลือดแดงเฮปปาติครายแรกของโลก

ในปี พ.ศ. 2509 อุกฤษต์ เปล่งวานิช (1966) และคณะได้รายงานวิธีการรักษามะเร็งตับปฐมภูมิโดยการผ่าตัดผูกหลอดเลือดแดงเฮปปาติค (hepatic artery ligation) ในผู้ป่วย 40 ราย ซึ่งเป็นรายแรกของโลก (กรรณิการ์ พรพัฒน์กุล) พบมี remission มากกว่า 2 เดือนอยู่ร้อยละ 30 และรายหนึ่งมีชีวิตเกินหนึ่งปี และมีอัตราการเสียชีวิตจากการผ่าตัดเพียงร้อยละ 8 ต่อมาวิธีการดังกล่าวก็ได้ มีรายงานจากต่างประเทศทั้งในรายมะเร็งตับปฐมภูมิและมะเร็งตับที่เกิดจากการกระจายมาจากที่อื่น (Nilsson, 1966;Balasegaram, 1972) ต่อมาในปี พ.ศ. 2517 อุกฤษต์ เปล่งวานิช (1971) ได้รายงานเพิ่มเติมอีก 90 ราย พบ Remission ร้อยละ 35 อาการปวดดีขึ้น ร้อยละ 50 และอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 10

References (ประวัติมะเร็งตับ)

Abbhantrabhad Bhisal, Phra, and A.G.Ellis. A case of primary carcinoma of livers with postmortem notes, J. Med. Ass.Thailand.1925; 8:1.

Balasegaram, M. Complete hepatic dearterialization for primary carcinoma of the liver. Am. J. Surg 1972; 142:340.

Beasley, R.P., Huang, L.Y. ,Lin, C.C., and Chien, C.S. Hepatocellular carcinonma and hepatitis virus. A prospective study of 22,707 men in Taiwan, Lancet 1981;2:1129.

Bhamarapravati, N.,and Viranuvati,V.,Liver diseases in Thailand. An analysis of liver biopsies. Amer. J. Gastroent; 1966;15:267.

Burdette, W.J. Primary hepatoma, University of Utah Press,Salt Lake City,Utah,1965:4.

Hemsrichart, V. and Ammawat, K. Primary hepatic neoplasms in childrens hospital : The pathological study of

30 Cases. Thai Cancer Journal 1992;18:49.

Hou, P.C. The relationship between primary carcinoma of the liver and infestation with *Chornorchis sinensis* J. Path. Bact 1956;72:239.

Koompirochana, C. ,Sonakul ,D. ,Chinda,K. , Stitnimarnkarn T. Opisthorchiasis:a Clinicopathologic study of 154 autopsy cases. Southeast Asian J. Trop Med Public Health.1978; 9:60-4.

Maxwell, S.L. Cancer among Chinese. Chinese M. J. 1928;42:69.

Nilsson, L.A.V. Therapeutic hepatic ligation in patients with secondary liver tumors. Rev.Surg 1966;23:374.

Nishioka,K., Hirayama,T., Sekine, T., et al Australia anitigen and hepatocellular carcinoma GANN Mono. Cancer Res 1973;14:167.

Obata,H.,Nishioka,K. Prevalence of hepatitis B virus and primary hepatocellular carcinoma in Asia. Southeast Asian J. Trop Med Public Health 1979;10:621.

Pausawasdi,A. Progress in the treatment of primary liver cancer. In:Vithayangkul,N. et al, Eds.Development in surgery 7. Royal college of surgeons of Thailand 1989:593(Thai)

Plengvanit,U., Limpvongs,K., Viranuvatti,V., et al. Treatment of primary carcinoma of the liver by hepatic artery ligation. Liver Research,Transaction,3rd International Symposium of the International Association for the Study of Liver. Kyoto 1966:490.

Plengvanit,U., Viranuvatti,V., Stinimankarn,T., Kalayasiri C., Hitanant,S., Chearanai,O. and Tuchinda,S.

Relationship of Primary Carcinoma of the liver and cirrhosis in Thailand, A clinical study of 324 patients. Proc. 3 rd. Asian-Pacific Congress fo Gastroent. Melbourne, Australia.1968:5.

Plengvanit,U., Viranuvatti,V.,Chearanai,O. Treatment of primary liver carcinoma. Med Chir Dig 1971;3:301.

Pongpipat,D., Suvatte,V. and Assateerawatts,A. Hepatitis B surface antigen and alpha-fetoprotein in paediatric hepatocellular carcinoma and hepatoblastoma in Thailand. Asian Pacific J. Allerg, Immun. 1983;1:104.

Prince,A.M., Szmuness,W.M., Michon J. et al. A case control study of the association between primary liver cancer and hepatitis B infection in Senegal. Int J. Cancer 1975;16: 376.

Simons, M.J., Yu,M., Chow, B.K., et al. Australia antigen in Singapore Chinese patients with hepatocellular carcinoma. Lancet 1971;i:1149.

Simons, M.J., Yap,E.H., Yu, M., Shanmugaratnam,K., Australia antigen in Chinese patients with hepatocellular carcinoma and comparison groups: Influence of technique sensitivity on differential frequencies. Int J. Cancer 1972;10:320.

Smith, T.B., Blurberg, B.S. Viral hepatitis, postnecrotic cirrhosis, and hepatocellular carcinama. Lancet 1969;ii:953

Sonakul, D., Koompirochana, C., Chinda, K, and Stitnimankan T. Hepatic Carcinoma with Opisthorchiasis, Southeast Asian J. Trop Med Public Health 1978;9;215.

Sriamporn, S., Vatanasapt, V., Mairing, E., Chaiyakam,

J., Haswell Elkins, M.R, Chanmadol, N. et al. Epidemiologic study of liver cancer using a population-based cancer registry as a guide in Khon Kaen,Thailand. Hlth Rep.1993;5:51.

Srivatanakul, P., Parkin, D.M., Jiang, Y.Z., Khlat, M., Kao-tan, U.T., Sontipong,S.and wild,C. The role of infection by *Opisthorchis viverrini*, hepatitis B virus and aflatoxin exposure in the etiology of liver cancer in Thailand : a correlation study. Cancer;1991;68:2411.

Stitnimankan, T. Primary hepatic carcinoma at the Siriraj Hospital, Bangkok. Proc. 3 rd. Asian-Pacific Congress of Gastroenterology,Melbourne Australia,1968:10.

Szmuness, W.M. Hepatocellular carcinoma and the hepatitis B virus: Evidence for a causal association. Prg Med Virol 1978;24:40.

Thamavit, W., Bhamarapravati, N., Sahaphong, S., Vajrathira,S., Angsubhakrn, S. Effects of dimethylnitro-samine on induction of cholangiocarcinoma in Ophisthorchis viverrini-infected Syrian Golden hamster. Cancer Res 1978; 38: 4634-9.

Tang, Z.Y. Treatment of subclinical hepatocellular carcinoma. IN:Tang Z.Y, ed. subclinical hepatocellular carcinoma. New York, Tokyo:Springer Verlag Berlin Heidelberg, 1985:24;54.

Tansurat, P., Opisthorchis.In: Pathology of protozoal and Helminthic Diseases. Edited by Paul A. Marcial Rojas. Williams and Wilkins ,Baltimore.1971:536.

Vatanasapt, V., Tangvoraphonkchai, V., Titapant, V., Piptgool, V., Viriyapap ,D. and Sriamporn, S. High incidence of liver cancer in Khon Kaen Province, Thailand. Southeast Asian J.Trop Med Publ Hlth 1990;21:382.

Viranuvatti, V. and Satapanakul, C. Primary Carcinoma of the liver. Analysis of 90 cases. Proceedings of the World Congress of the Gastroenterology.Williams and Wilkins, Baltimore. 1959:516.

Wangvivatanasin, M., Manakul,B., Mukacharnpandh et al. Serum alpha-fetoprotein in primary carcinoma of the liver as determined by radioimmunoassay. Siriraj Hosp Gas 1976;28(6) :867-79

1.2 การศึกษาด้านระบาดวิทยาของมะเร็งตับ (Epidemiological study of liver cancer)

วันชัย วัฒนศัพท์

สถิติมะเร็งในประเทศไทยที่ผ่านมาในอดีตก่อนมีการทำทะเบียนมะเร็งชุมชนที่ขอนแก่นและเชียงใหม่ ซึ่งได้รับการยอมรับถึงความถูกต้องให้ลงพิมพ์ใน Cancer Incidence in Five Continents (Parkin, 1992) นั้น มักจะมีปัญหาในตัวเลข ถ้าดูสถิติของกระทรวงสาธารณสุขซึ่งใช้อัตราตายเป็นตัววัด น้ำหนักของปัญหา จะพบว่าคนไทยตายจากมะเร็งอันดับสาม ประมาณ 45 คน ต่อแสนประชากร ซึ่งน้อยกว่าตายจากหัวใจ ($58.5/10^5$) และอุบัติเหตุ ($52.7/10^5$) แต่จากทะเบียนมะเร็งชุมชนของขอนแก่น และเชียงใหม่อัตราตายจากมะเร็งจะสูงประมาณ 96.7 ถึง 100 ต่อ 100,000 ตามลำดับ (รูปที่ 1-1) ซึ่งสูงกว่าสถิติที่รวบรวมจากของกองสถิติ กระทรวงสาธารสุข

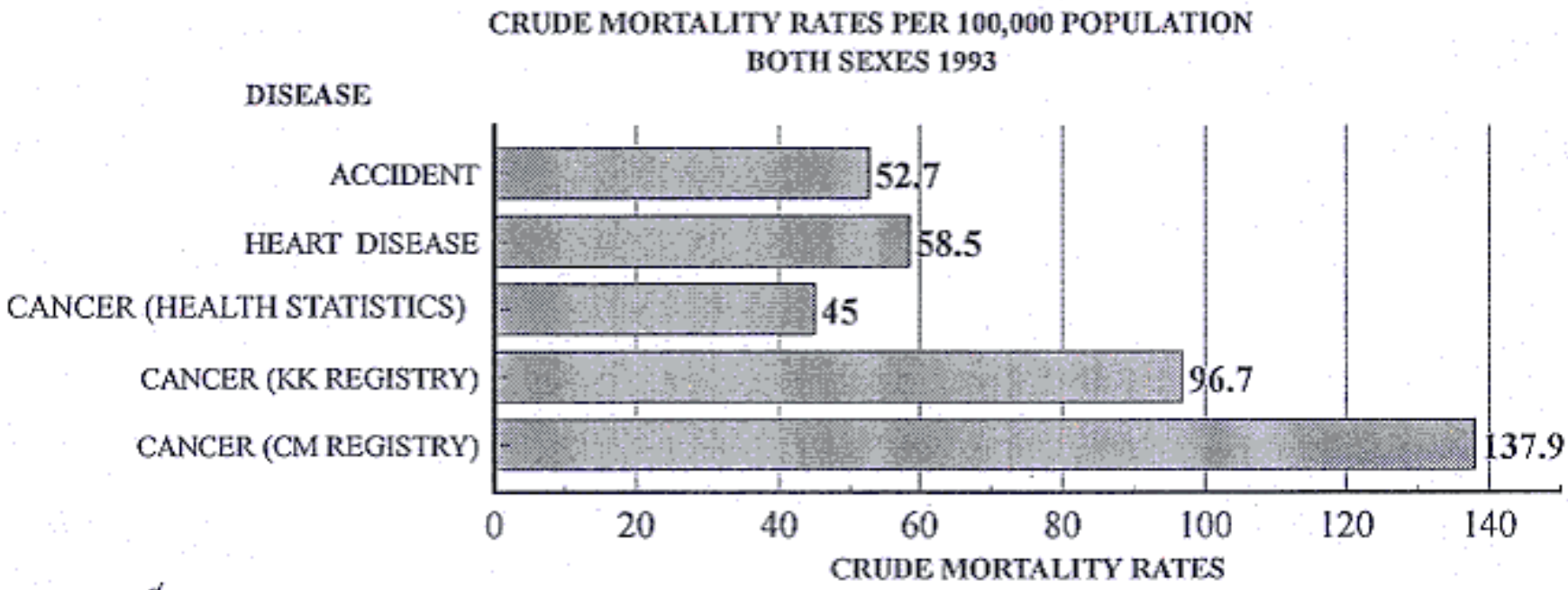
สถิติมะเร็งของไทยที่มีการทำตามมาตรฐานขององค์การอนามัยโลก สถาบันวิจัยโรคมะเร็ง และสมาคมทะเบียนมะเร็งนานาชาติ (International Agency for Research on Cancer and International Association of Cancer Registries) และได้รายงานใน Cancer Incidence in Thailand (Vatanasapt, 1993) พบอุบัติการ (Incidence) มะเร็งทุกชนิดในชายประมาณ 189.29 และ 182.25 ต่อ 100,000 ที่ขอนแก่น และเชียงใหม่ ตามลำดับ ในขณะที่ในสตรี ประมาณ 158.34 และ 178.94 ของขอนแก่นและเชียงใหม่ ซึ่งทั้งสองเพศจะน้อยกว่าสถิติตะวันตกประมาณครึ่งหนึ่ง (Parkin, 1992) (รูปที่ 1-2 และรูปที่ 1-3)

สถิติมะเร็งตับในประเทศอื่นๆ จะมีความแตกต่างไป แต่โดยเฉพาะมะเร็งตับชนิดมะเร็งท่อน้ำดีตับ (Cholangiocarcinoma:CHCA) จะพบน้อยมาก เช่น ในสหรัฐอเมริกา พบเพียงร้อยละ 15 ของมะเร็งตับทั้งหมด (Young, 1981) ความสัมพันธ์ของมะเร็งท่อน้ำดีตับ ได้มีการศึกษาอยู่มากเพื่อหาสาเหตุ โดยเฉพาะความสัมพันธ์กับพยาธิใบไม้ตับ และอาหารซึ่งพบมากในพื้นที่แถบภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศไทยรวมถึงความสนใจระยะหลังๆ ที่เกี่ยวกับ endogenous nitrosation (อ่านเพิ่มเติมในประวัติ บทที่ 1 ตอนที่ 1.1 และในปัจจัยเสี่ยงตอนที่ 1.4.1)

ความสำคัญของมะเร็งตับชนิดมะเร็งเซลล์ตับ (Hepatocellular carcinoma: HCC) โดยเฉพาะในประเทศแถบเอเชีย มีความสำคัญเนื่องจากอุบัติการจะสูง เช่น ในจีน ญี่ปุ่น และกลุ่มประเทศเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ ซึ่งมีความสัมพันธ์กับสภาวะตับอักเสบเรื้อรัง ตับแข็ง (cirrhosis) การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบชนิด B และปัจจุบันพบไวรัสชนิด C มากขึ้น (อ่านเพิ่มเติม ในประวัติบทที่ 1 ตอนที่ 1.1 และในปัจจัยเสี่ยง ตอนที่ 1.4.2)

มะเร็งตับในประเทศไทยที่พบบ่อยที่สุดมีอยู่สองชนิด คือ มะเร็งเซลล์ตับ หรือ

รูปที่ 1-1 สาเหตุและอัตราตายของคนไทย ต่อประชากร 100,000 ในปี พ.ศ. 2536



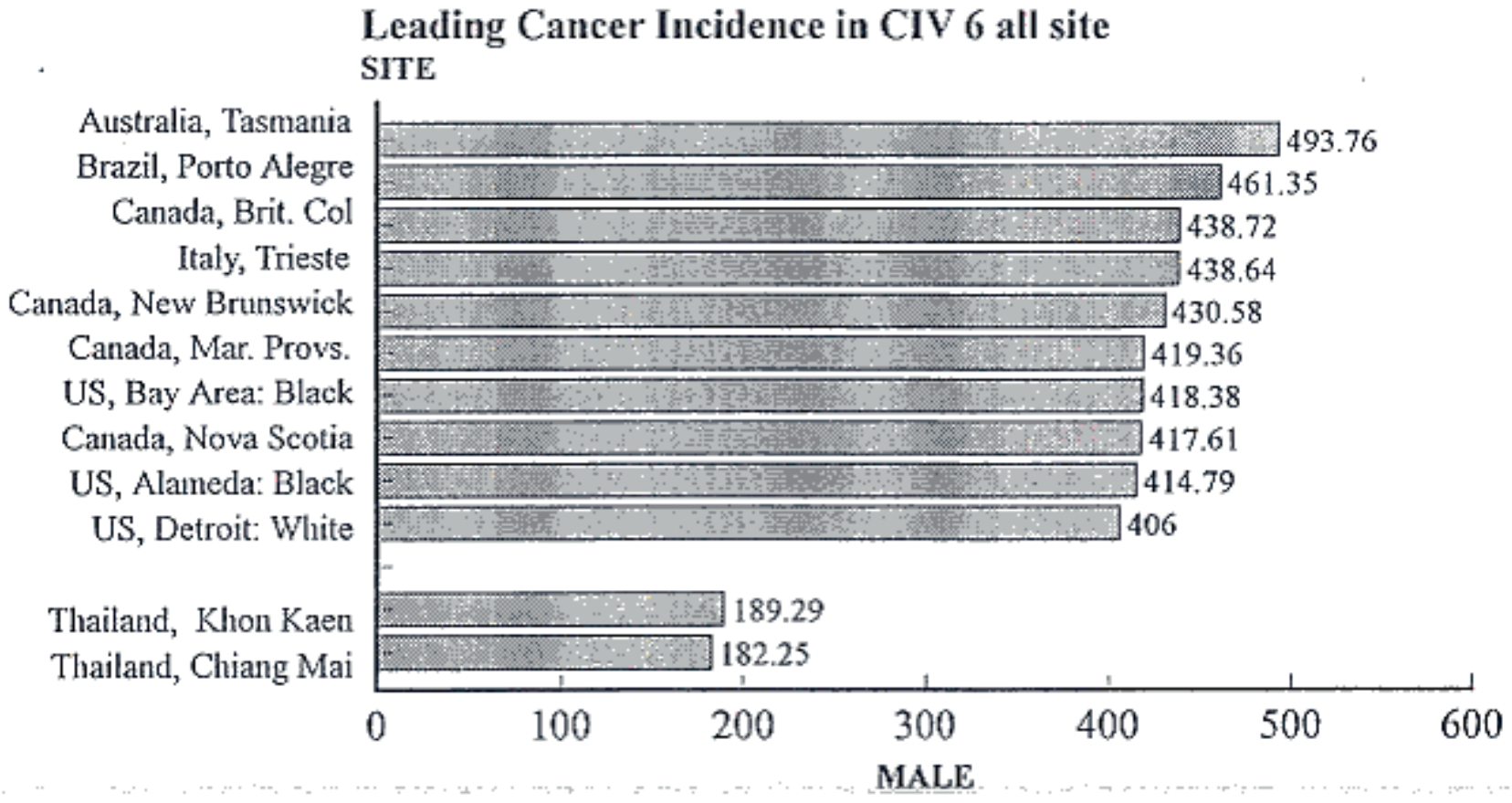
ที่มา : Ministry of Public Health, 1995

Khon Kaen University, 1993

Chiangmai University, 1992

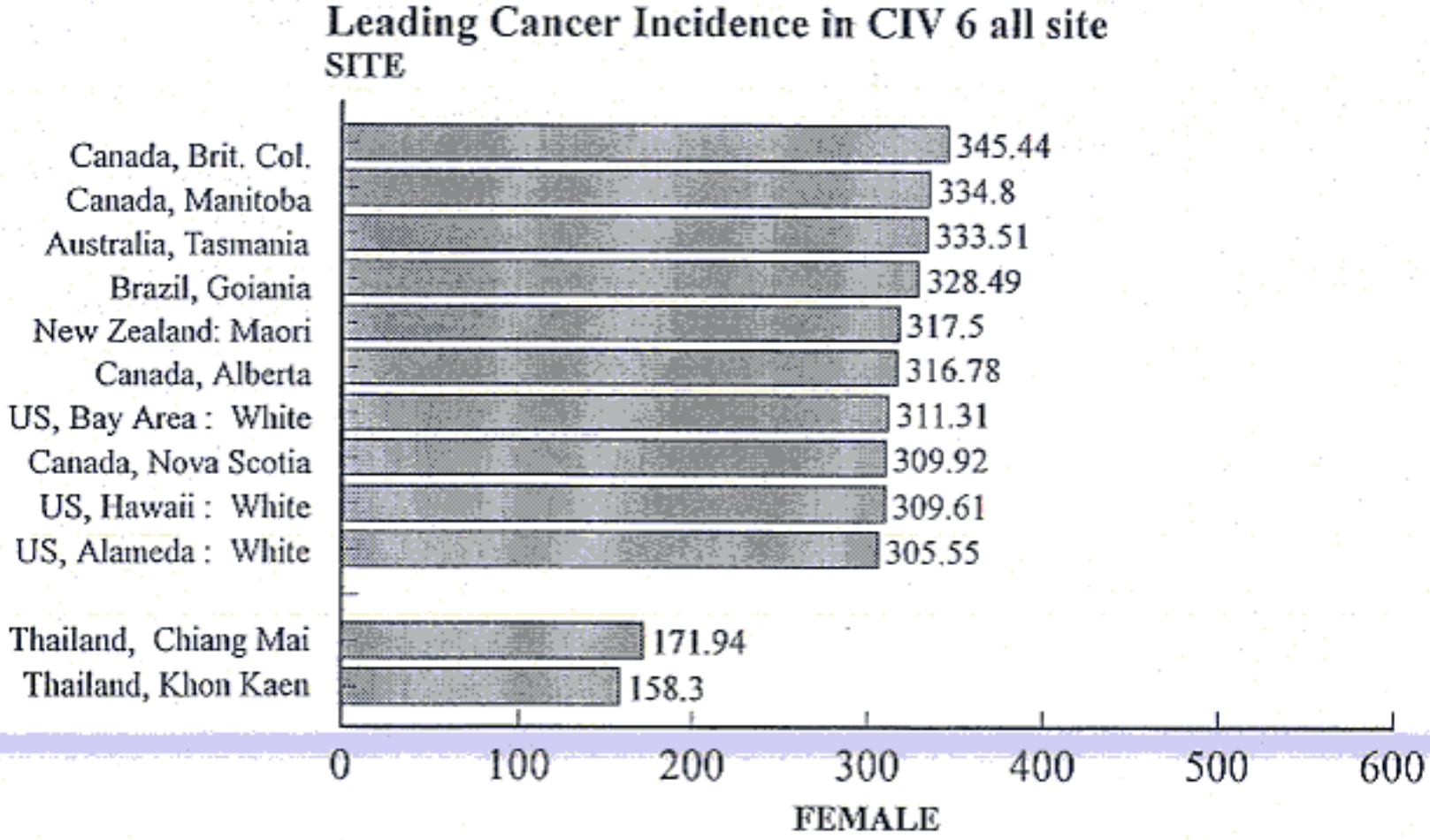
รูปที่ 1-2 อุบัติการมะเร็งตีพิมพ์ใน CIV ฉบับที่ 6 (เพศชาย)

(Parkin, et al, 1992)



รูปที่ 1-3 อุบัติการมะเร็งตีพิมพ์ใน CIV ฉบับที่ 6 (เพศหญิง)

(Parkin, et al, 1992)



Hepatocellular carcinoma:HCC และมะเร็งท่อน้ำดีของตับ หรือ Cholangio carcinoma:CHCA เมื่อดูโดยรวมของอุบัติการของประเทศไทย จะพบ estimated incidence ของมะเร็งตับในประเทศไทยสูงมาก คือ ประมาณ 40.5 ต่อประชากร 100,000 ในเพศชายและ 16.3 ต่อ 100,000 ในเพศหญิง (Vatanasapt, 1993) และเมื่อเปรียบเทียบกับมะเร็งชนิดอื่นๆ แล้วจะพบว่ามะเร็งตับเป็นมะเร็งที่พบบ่อยที่สุดในประเทศไทย โดยประมาณการว่า เรามีผู้ป่วยมะเร็งตับใหม่ในปี 1990 ประมาณ 11,581 ราย โดยมีอัตราส่วนชายต่อหญิงประมาณ 2.3 ต่อ 1 และ Tang (1993) รายงานว่าประเทศจีนพบมะเร็งตับโดยเฉพาะชนิด HCC สูงมากเป็นอันดับสาม และประมาณว่ามะเร็งตับฆ่าคนจีนประมาณ 100,000 คนทุกปี ส่วนในประเทศอิตาลีพบเสียชีวิตจากมะเร็งตับประมาณปีละ 7,000 คน

วันชัย วัฒนศัพท์ (1990)และ Parkin (1992) ยังได้รายงานทะเบียนมะเร็งชุมชนเปรียบเทียบสถิติในแต่ละภาคของประเทศไทย พบว่าสถิติมะเร็งตับของภาคอีสานนั้นสูงที่สุด โดยเฉพาะสถิติในจังหวัดขอนแก่นที่มีการทำทะเบียนมะเร็งชุมชน พบสถิติสูงที่สุดในโลก คือ ประมาณ 94.8 ต่อ 100,000 ในชาย และ 39.4 ต่อ 100,000 ในหญิง (Vatanasapt, 1993) (รูปที่ 1-4 และ 1-5) *ถึงแม้ว่าร้อยละ 89 ของผู้ป่วยไม่ได้มีการวินิจฉัย ทางกล้องจุลทัศน์ แต่ก็พบว่าร้อยละ 84 มีการตรวจทางรังสี หรืออัลตราซาวด์ซึ่งมีความแม่นยำสูง* โดยเฉพาะอาการ อาการแสดง ก็เกือบจะบอกได้เมื่ออยู่ใน Endemic area พบว่าร้อยละ 89 เป็นมะเร็งตับ ชนิดมะเร็งท่อน้ำดี (CHCA) ส่วนที่เชียงใหม่ พบสถิติสูงรองลงไป คือ 27.9 และ 12.2 ต่อ 100,000 ในชายและหญิงตามลำดับ แต่ที่แตกต่างไปก็คือพบมะเร็งเซลล์ตับสูงกว่าถึงเกือบครึ่งมากกว่ามะเร็งท่อน้ำดีซึ่งพบร้อยละ 45.4 ส่วนที่กรุงเทพฯจะพบสัดส่วนมะเร็งเซลล์ตับ (HCC) สูงกว่ามากคือร้อยละ 70.8 ในขณะที่มะเร็งท่อน้ำดีเพียงร้อยละ 23.5 สุดท้ายสถิติที่สงขลายิ่งแตกต่าง ไปคือเกือบไม่พบมะเร็งท่อน้ำดีในตับเลย (2%) (Vatanasapt, 1993)(ดูตารางที่ 1-1)

1.3 ชนิดของมะเร็งตับและอุบัติการ (Type and incidence)

วันชัย วัฒนศัพท์

มะเร็งตับโดยทั่วไปจะแบ่งเป็นมะเร็งตับปฐมภูมิ (Primary Liver Cancer: PLC) และมะเร็งตับทุติยภูมิ (Metastatic Liver Cancer) หรือ คือมะเร็งตับที่เกิดจากกระจายมาจากมะเร็งชนิดอื่นๆ สถิติมะเร็งในประเทศตะวันตกจะพบมะเร็งตับทุติยภูมิมากกว่า แต่ในประเทศแถบเอเชียโดยเฉพาะในประเทศไทย จะมีสถิติมะเร็งปฐมภูมิสูงมาก โดยภาพรวมจากสถิติที่มีการรวบรวมตามระบบระเบียบขององค์การอนามัยโลกเป็นครั้งแรก เราพบสถิติมะเร็งตับเป็นมะเร็งที่พบมากที่สุดในประเทศไทยมากกว่ามะเร็งทุกชนิด ทั้งนี้ ไม่รวมมะเร็งที่ผิวหนังต้องได้กล่าวมาแล้ว

มะเร็งตับได้มีการแบ่งชนิดตามลักษณะทางการตรวจเนื้อเยื่อ (Histopathology) อาจแบ่งได้ตามตารางที่ 1-2 โดย Kew (1982) แต่ในบรรดามะเร็งต่างๆ เหล่านั้นเราพบว่ามะเร็งตับที่พบสูงที่สุด คือ มะเร็งท่อน้ำดี (CHCA) และมะเร็งเซลล์ตับ (HCC) สถิติมะเร็งแต่ละชนิดในแต่ละภาคมีความแตกต่างกันมาก (ดูตารางที่ 1-1)

ตารางที่ 1-1 Distribution by histological type:liver cancer

	Bangkok			Chiang Mai			Khon Kaen			Songkhla			TOTAL		
	Number	(%)	(%*)	Number	(%)	(%*)	Number	(%)	(%*)	Number	(%)	(%*)	Number	(%)	(%*)
HEPATOCELLULAR CARCINOMA 8170	259	35.6	70.8	135	17.7	47.9	23	0.9	7.6	47	35.3	95.9	464	10.8	46.5
CHOLANGIOCARCINOMA 8140,8141,8160,8161,8500	86	11.8	23.5	128	16.8	45.4	268	10.0	89.0	1	0.8	2.0	483	11.2	48.4
HEPATOBLASTOMA 8970	3	0.4	0.8	2	0.3	0.7	1	0.0	0.3	1	0.8	2.0	7	0.2	0.7
OTHER	18	2.5	4.9	17	2.2	6.0	9	0.3	3.0	0	0.0	0.0	44	1.0	4.4
NOT SPECIFIED 8000,8001,8002,8003,8004,9990	362	49.7		480	63.0		2390	88.8		84	63.2		3316	76.9	
TOTAL	728			762			2691			133			4314		

* Percentage of those with known histology

(From:Vatanasapt,et al,1993:Table 34)

ตารางที่ 1-2 การแบ่งมะเร็งตับตามชนิดของเนื้อเยื่อชนิดต่างๆ

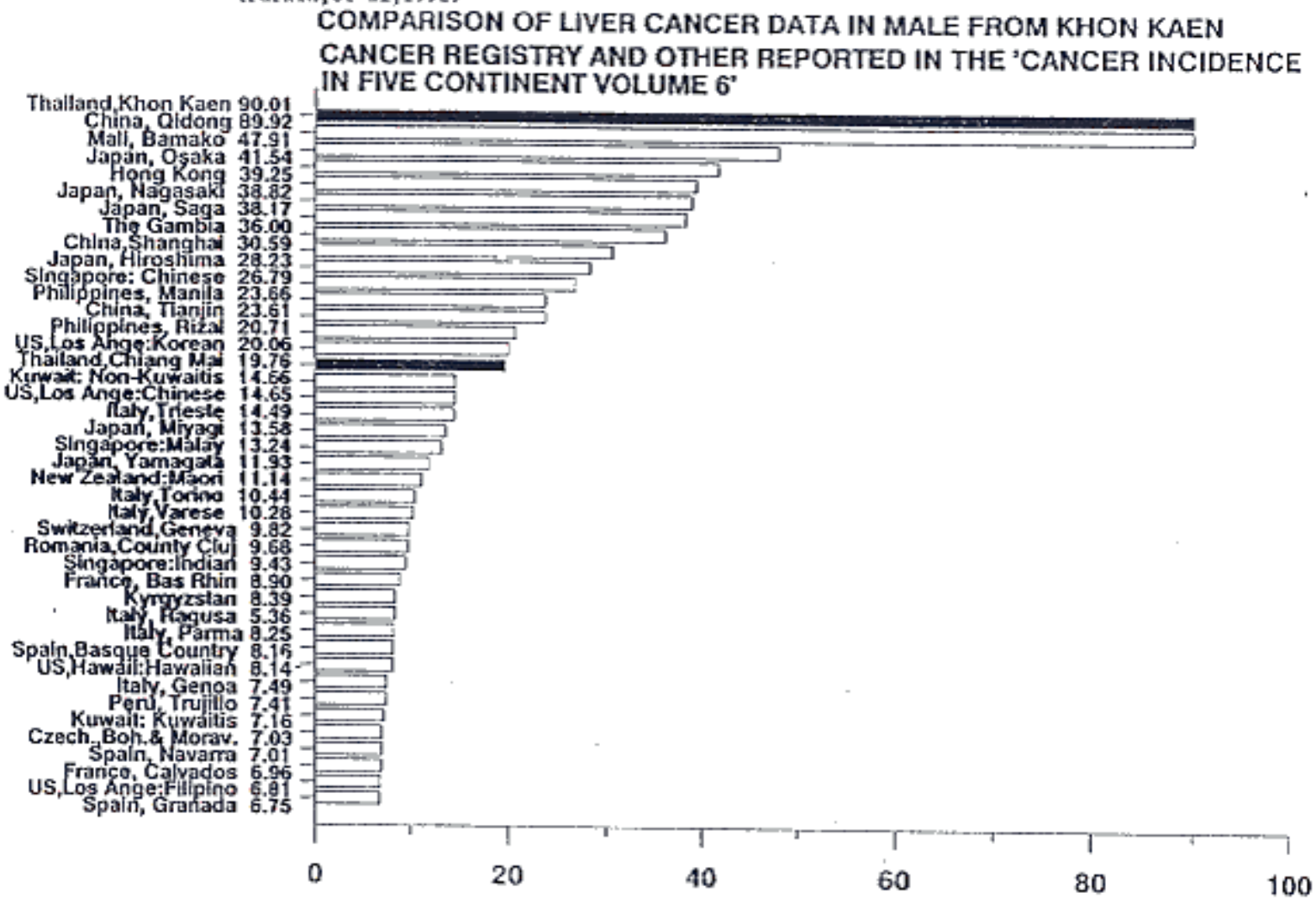
Classification of Primary Tumors of the liver

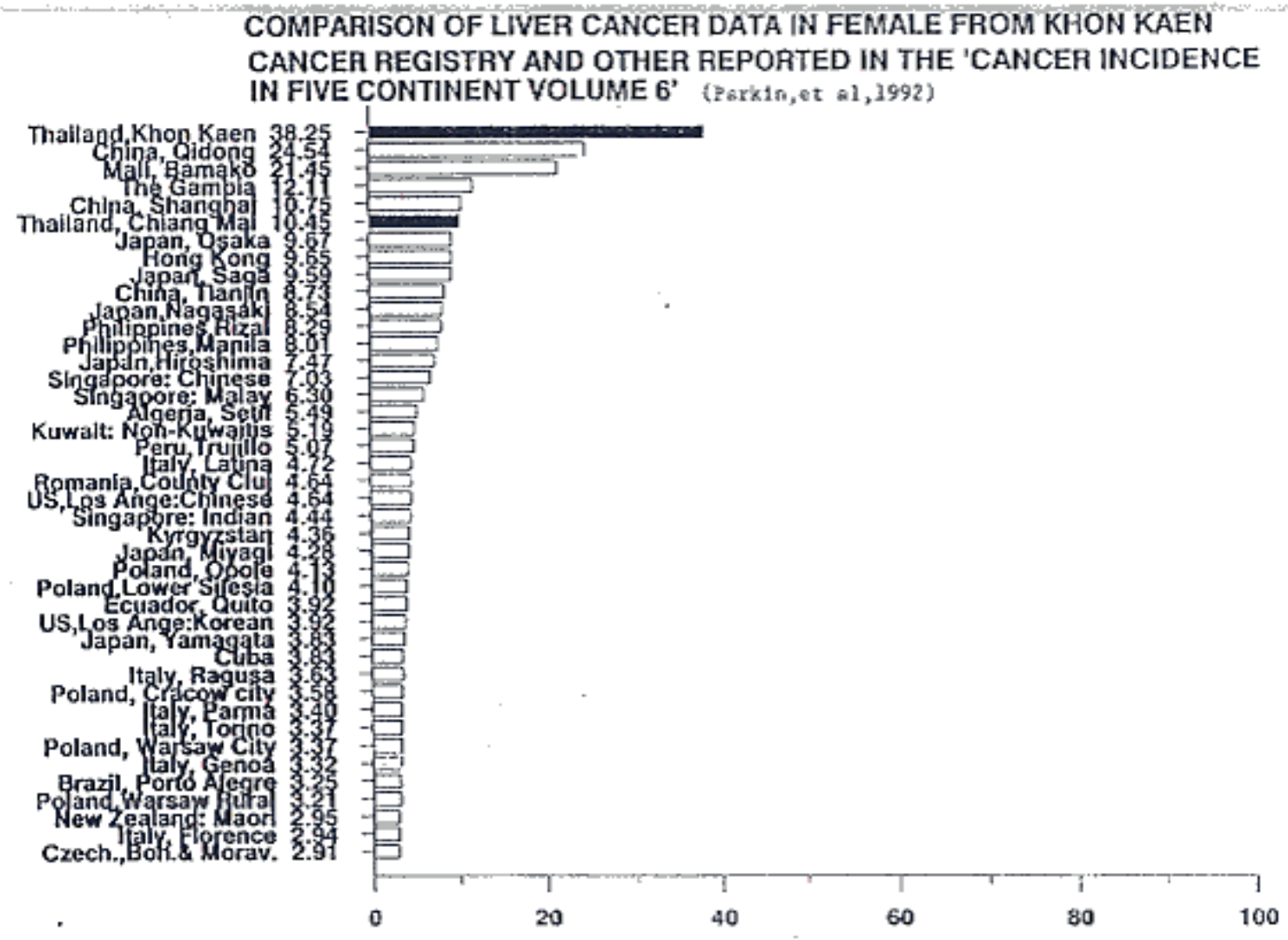
BENIGN	MALIGNANT
Epithelial Tumors	
Liver cell adenoma	Hepatocellular carcinoma
Bile duct adenoma	Cholangiocarcinoma
Biliary cystadenoma	Biliary cystadenocarcinoma
Carcinoid tumor	-
-	Squamous carcinoma
-	Mucoepidermoid carcinoma
Mesenchymal Tumors	
Cavermous hemangioma	-
Infantile hemangioendothelioma	-
-	Hemangiosarcoma
-	Undifferentiated (embryonal) sarcoma
Fibroma	Fibrosarcoma
Lipoma	-
Leiomyoma	Leiomyosarcoma
-	Epithelioid leiomyoma (leiomyoblastoma)
Benign mesenchymoma	Malignant mesenchymoma
Mixed Tumors	
-	Hepatoblastoma
-	Mixed hepatic tumor
-	Carcinosarcoma
Teratoma	-
Tumor-like Lesions	
Focal nodular hyperplasia	
Mesenchymal hamartoma	
Microhamartoma (von Meyenburg complex)	

(From Kew,M.C.:Tumors of the liver.In Zakim,D.,and Boyer,T.D.(eds.): Hepatology:A Textbook of Liver Disease.Philadelphia,W.B.Saunders Co.,1982, p.1048)

รูปที่ 1-4 เปรียบเทียบอุบัติการการเกิดมะเร็งตับในชายจาก ขอนแก่น เชียงใหม่ กับประเทศอื่นทั่วโลก

(Parkin,et al,1992)





รูปที่ 1-6 เปรียบเทียบอุบัติการการเกิดมะเร็งตับในหญิงจาก ขอนแก่น เชียงใหม่ กับประเทศอื่นทั่วโลก

1.3.1 ระบาดวิทยาของมะเร็งท่อน้ำดีตับในประเทศไทย (Biliary tract carcinoma:Cholangiocarinoma:CHCA)

วันชัย วัฒนสัพท์

ดังได้กล่าวแล้วข้างต้น มะเร็งท่อน้ำดีตับ (CHCA) พบอุบัติการสูงในภาคตะวันออกเฉียงเหนือของไทยโดยเฉพาะสถิติทะเบียนมะเร็งชุมชนของขอนแก่น พบสูงที่สุดในโลก (94.8/10^5 ในชาย 39.4/10^5 ในหญิง) เปรียบเทียบประเทศต่างๆ ที่ รายงานใน CIV VI (รูปที่ 1-4 และ1-5) (Vatanasapt, 1990;Parkin, 1992) *สถิติล่าสุดของขอนแก่น ระหว่างปี 1990 ถึงปี 1993 พบสูงขึ้นเป็น 97.4 ต่อ 100,000 ประชากรผู้ชาย* แต่ในประเทศอื่นๆ โดยทั่วไปจะประมาณ 0.5-2.0 /10^5 ในชาย และน้อยกว่าเล็กน้อยในหญิงอัตราส่วนชายต่อหญิงจะอยู่ระหว่าง 0.7-1.8 (M:F) ดูตารางที่ 1-3 ซึ่งจะต่างจากพวกมะเร็งเซลล์ตับที่ชายต่อหญิงสูงถึง 2-3 เท่าในยุโรป ถึงประมาณ 5 เท่าในเอเชียตะวันออก สำหรับกลุ่มอายุผู้ป่วยมะเร็งตับรวมทั้ง 2 ชนิด เปรียบเทียบ ไทย ฮานอย และฟิลิปปินส์ อายุที่พบจะเริ่มประมาณตั้งแต่ 30 และไปสูงสุดประมาณอายุ 60- 65 ดูรูป ที่ 1-6 และ 1-7 หากจะแยกมะเร็งท่อน้ำดีตับออกมา (CHCA) เปรียบเทียบกับมะเร็งเซลล์ตับ (HCC) จะเห็นว่า CHCA พบ age-specific ใกล้เคียงกันแต่จะไม่ค่อยพบต่ำกว่าอายุ 20 เหมือน HCC ซึ่งอาจพบได้มากกว่า ดูรูปที่ 1-8

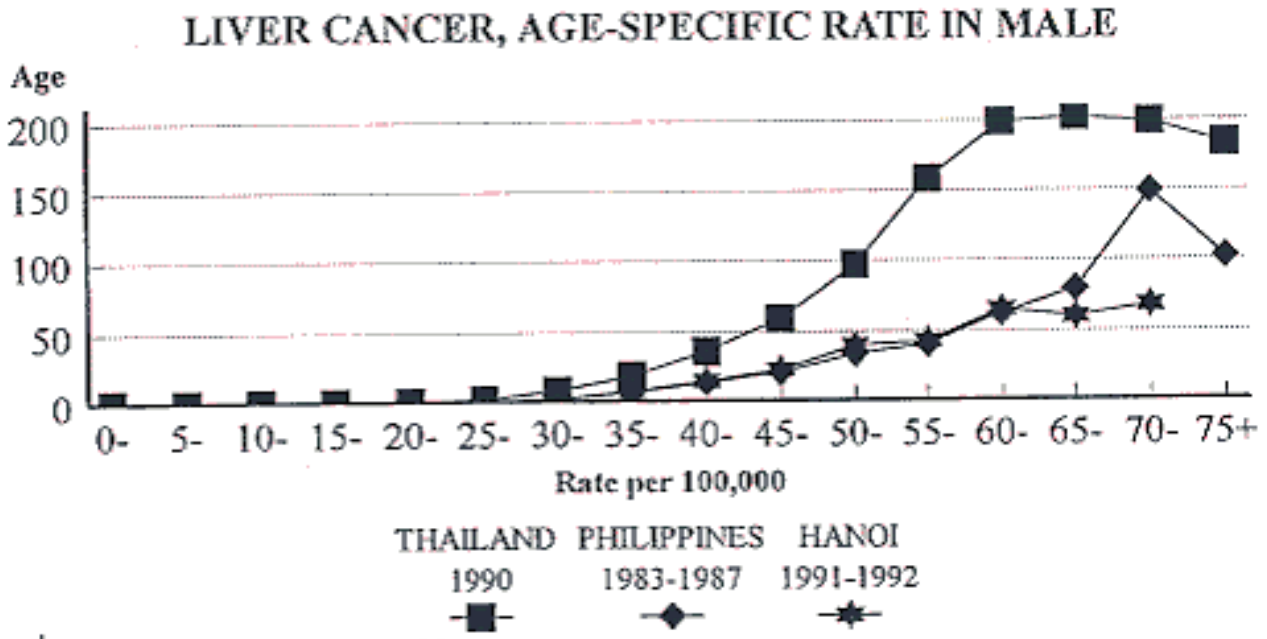
Parkin และคณะ (1991) ได้รายงานการศึกษา case-control ผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีตับ CHCA ที่อยู่ในภาคตะวันออกเฉียงเหนือและพบการติดเชื้อ *Opisthorchis viverrini* มีความสัมพันธ์โดยพบการเพิ่มของ antibodies IgG ต่อพยาธิใบไม้ตับ มี Odd Ratio :OR ประมาณ 5 เท่าของผู้ป่วยมะเร็งตับ CHCA กว่ากลุ่มควบคุม

1.3.2 ระบาดวิทยาของมะเร็งเซลล์ตับในประเทศไทย (Liver cell carcinoma:Hepatocellular carcinoma:HCC)

วันชัย วัฒนสัพท์

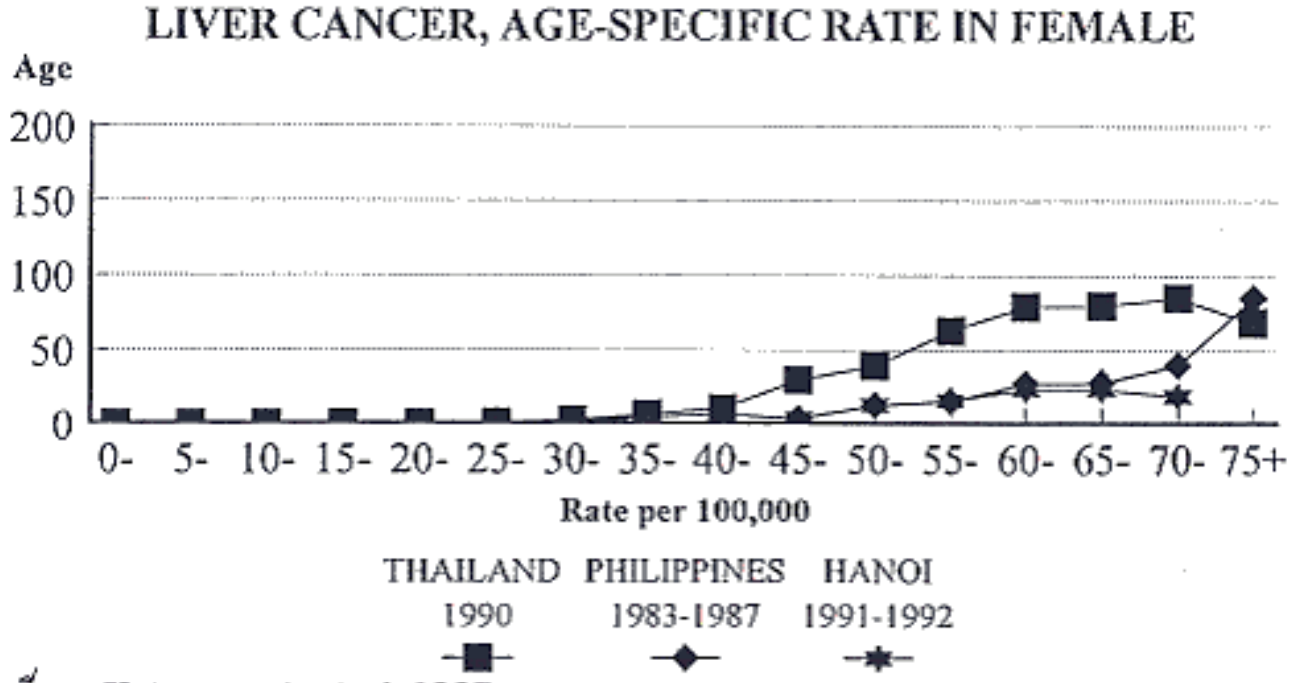
ประเทศไทยเป็นประเทศในกลุ่มเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ที่มีอุบัติการมะเร็งตับค่อนข้างสูง และพบในพื้นที่นอกจากภาคอีสานเป็นมะเร็งตับชนิดมะเร็งเซลล์ตับ HCC เป็นส่วนใหญ่ ซึ่งสัมพันธ์กับการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบชนิด B เพชรรินทร์ ศรีวัฒนกุล และคณะ (1991) ได้ศึกษา case-control study ในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งตับ HCC จาก 3 โรงพยาบาล พบว่าการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบชนิด B เป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญ พบผู้ที่เป็น carrier ของไวรัสตัวนี้มีอัตราเสี่ยง (Relative risk:RR) ถึง 15.2 เท่า ส่วนไวรัสตับอักเสบ C ไม่พบสูงนัก ในส่วนของ aflatoxin ไม่พบว่าการรับประทานอาหารที่มีสารนี้เป็นปัจจัยเสี่ยงของผู้ป่วยมะเร็งตับ ทั้งโดยการประมาณการอาหารที่รับประทาน หรือ การวัด aflatoxin-albumin adducts ในน้ำเหลือง และแม้อัตราเสี่ยงจากการดื่มแอลกอฮอล์จะพบ Relative risk 3.4 เท่า แต่พบว่า

รูปที่ 1-6 เปรียบเทียบอัตราการเกิดมะเร็งตับปฐมภูมิในเพศชายกลุ่มอายุต่างๆของประเทศไทย, ประเทศฟิลลิปปินส์ และเมืองฮานอยประเทศเวียดนาม



ที่มา : Vatanasapt, et al, 1993
Laudico, et al, 1989
Pham, 1993

รูปที่ 1-7 เปรียบเทียบอัตราการเกิดมะเร็งตับปฐมภูมิในเพศหญิงกลุ่มอายุต่างๆของประเทศไทย, ประเทศฟิลลิปปินส์ และเมืองฮานอยประเทศเวียดนาม



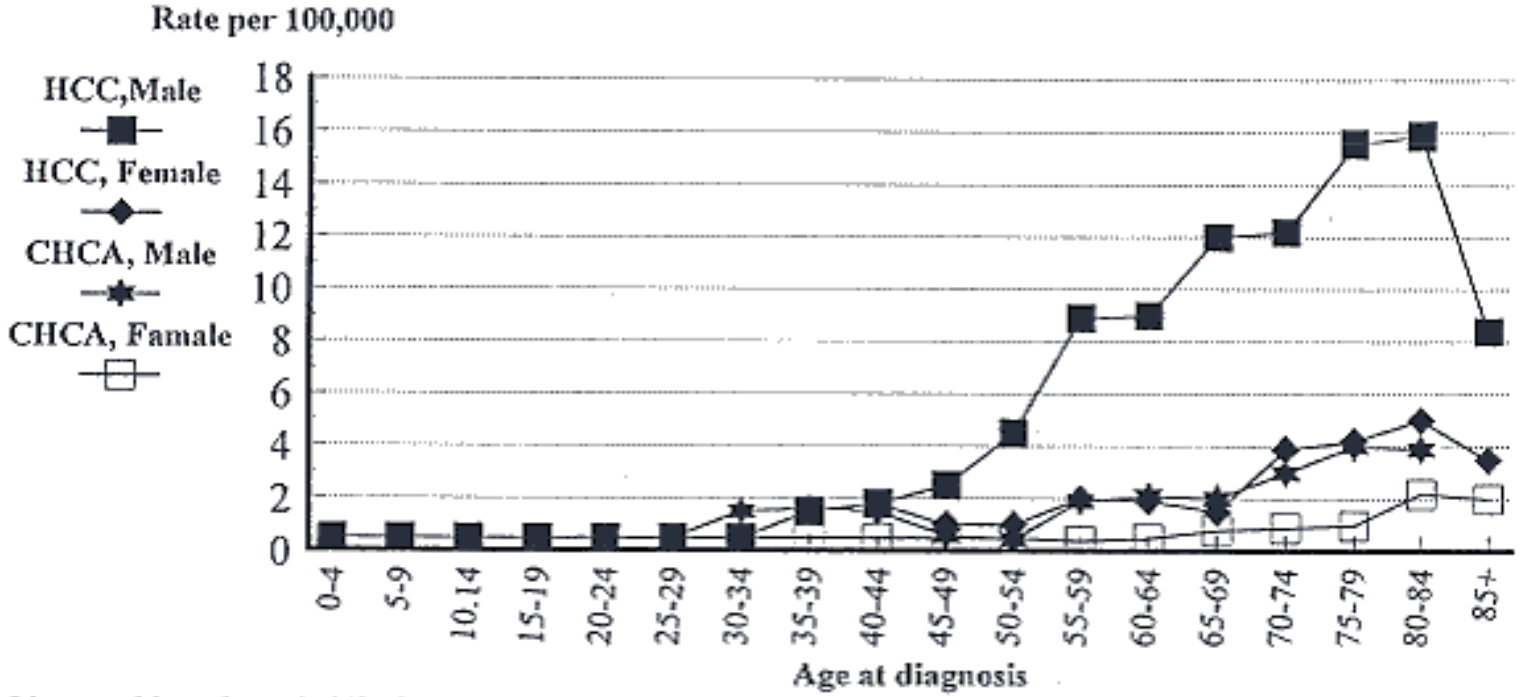
ที่มา : Vatanasapt, et al, 1993

Laudico, et al, 1989

Pham, 1993

รูปที่ 1-8 เปรียบเทียบสถิติมะเร็งตับชนิด HCC และ CHCA ในกลุ่มอายุต่างๆ

(Marisa, T. et al 1995)



Liver and intrahepatic bile ducts:age-specifig incidence rates by histologic subtype and sex according to the SEER data for 1983-1987. HCC : hepatocellular carcinoma. CHCA : cholangiocarcinoma.

ตารางที่ 1-3 อัตราส่วน (ร้อยละ) ของมะเร็งท่อน้ำดีตับ CHCA ต่อมะเร็งตับทั้งหมด และ อัตราส่วนชายต่อหญิง

Cancer registry	Total No. (liver cancer)	% of cholangiocarcinoma[a] Male	Female	Ratio: M:F
Thailand,Khon Kaen	1235	87	92	1.8
Thalland,Chiang Mai	633	29	43	1.2
Hong Konng	6765	13	32	1.6
Japan,Osaka	12260	6	18	1.4
Philippines,Manila, and Rizal	2610	5	22	0.7
Singapore:Chinese	1295	5	19	0.6
United States(SEER[b]): white	2136	19	30	1.1
Canada	2749	16	30	1.1
Slovakia	585	26	40	1.3
Denmark	1337	30	50	0.9
Italy (six registries[c])	1290	7	20	0.9
Spain (six registries[d])	1049	9	23	0.8
United Kingdom,Scotland	847	24	39	1.1
Australia (4 states[e])	963	9	19	1.1
Puerto Rico	449	13	22	1.3

[a] Excluding cases of unknown or ill defined-histology.Calculated from data published in Parkin (1992)

[b] Registries of the Surveillance Epidemiology and End Results Programme.

[c] Florence;Genoa;Lombardy Region,Varese Province;Parma Province;Romagna;Trieste.

[d] Basque country:Catalonia,Tarragona;Granada;Murcia;Navarra:Zaragoza.

[e] New South Wales,South Australia,Tasmania,Victoria.

from Parkin,D.M.,etal 1993.

ไม่มีนัยสำคัญ พบว่ามะเร็งตับชนิด Fibrolamellar ของ HCC แม้พบได้ยากแต่เชื่อว่าการพยากรณ์มะเร็งตับชนิดนี้ค่อนข้างดี จะไม่ค่อยพบร่วมกับตับแข็งและมักจะพบในคนอายุน้อย (Berman, 1980;Craig, 1980)

1.4 สาเหตุและปัจจัยเสี่ยงของมะเร็งตับ (Etiology and risk factors)

วันชัย วัฒนศัพท์
สิริฤกษ์ ทรงศิวิไล

การศึกษาสาเหตุและปัจจัยเสี่ยงได้มีการศึกษาเป็นสองแนวทาง คือ ทางด้านโมเลคูล่าร์ชีวภาพลงลึกไปในเซลล์ รวมไปถึงด้านพันธุกรรม และการศึกษาโดยอาศัยด้านวิทยาการระบาดวิทยา และสองแนวทางนี้ ก็ได้มารวมกัน นำไปสู่การศึกษาร่วมกัน คือ Molecular epidemiology หรือ ระบาดวิทยาโมเลกุล ซึ่งมีความสำคัญและเป็นที่สนใจมาก คือ การใช้สิ่งที่ค้นพบจากห้องปฏิบัติการนำมาทดลองใช้ หรือตรวจหาในชุมชน

การศึกษากลไกการเกิดโรคมะเร็งตับในทางอณูชีววิทยา

สิริฤกษ์ ทรงศิวิไล

โรคมะเร็งตับ

โรคมะเร็งตับสามารถจำแนกทางพยาธิวิทยาตามเซลล์ต้นกำเนิดได้เป็น 4 ชนิด หลักคือ hepatocellular carcinoma (HCC) ซึ่งมีต้นกำเนิดจากเซลล์ตับเอง cholangiocarcinoma (CHCA) ซึ่งมีต้นกำเนิดจากเซลล์ epithelium ของระบบทางเดินน้ำดีอีกสองชนิดคือ hepatoblastoma และ angiosarcoma มะเร็งปฐมภูมิที่ตับเกือบทั้งหมดเป็นชนิด hepatocellular carcinoma หรือ cholangiocarcinoma ส่วน angiosarcoma และ hepatoblastoma พบได้น้อยมาก

สาเหตุของโรคมะเร็งตับ

อัตราการเกิดโรคมะเร็งตับในแต่ละภูมิภาคของโลก มีความแตกต่างกันได้มาก โรคนี้พบได้บ่อยในประเทศในทวีปเอเชีย โดยเฉพาะในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ ประเทศจีน และในทวีปอัฟริกา โดยพบได้ถึงร้อยละ 2-10 ของผู้เสียชีวิตที่ได้รับการชันสูตร และอาจพบได้มากถึงร้อยละ 40 ของโรคมะเร็งทุกชนิดรวมกัน ในขณะที่ประเทศในแถบยุโรป และสหรัฐอเมริกาพบเพียงประมาณร้อยละ 0.4 ของผู้เสียชีวิตที่ได้รับการชันสูตรทั้งหมด หรือพบเพียงประมาณร้อยละ 2-3 ของโรคมะเร็งทั้งหมดเท่านั้น (Szmuness,1978) นอกจากนี้ปัจจัยเสี่ยงและลักษณะของโรคมะเร็งตับในแต่ละภูมิภาคของโลกก็มีความแตกต่างกันได้มากเช่น ในประเทศสหรัฐอเมริกาและทวีปยุโรปตะวันตกเชื่อว่าโรคมะเร็งตับ ส่วนมากอาจมีความสัมพันธ์กับโรคตับแข็งเนื่องจากแอลกอฮอล์ และมักพบโรคมะเร็งตับในคนอายุมากกว่า 60 ปี โดยมีอัตราส่วนผู้ป่วย

ชาย:หญิง ประมาณ 6:1 ถึง 8:1 ในขณะที่ในประเทศที่มีอัตราการเกิดมะเร็งตับสูง เช่นในภูมิภาคเอเชียอาคเนย์นี้จะเริ่มพบได้ในกลุ่มอายุน้อยกว่า คือตั้งแต่ 30-40 ปีเป็นต้นไป และมีอัตราส่วนชาย:หญิง ประมาณ 3:1ถึง 4:1(**Editorial Lancet**, 1987) ในภูมิภาคเหล่านี้เชื่อว่าโรคมะเร็งตับชนิด HCC มีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบชนิดบีและชนิดซี ส่วนโรคมะเร็งตับชนิด CHCA มีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับ ดังจะกล่าวในรายละเอียดต่อไป

มีข้อน่าสังเกตว่าเพศชายเป็นมะเร็งตับได้มากกว่าเพศหญิงและเริ่มเป็นในขณะที่อายุน้อยกว่าในขณะที่อุบัติการของมะเร็งตับในเพศหญิงนี้จะพบสูงขึ้นในวัยหลังหมดประจำเดือน หรือในผู้ที่รับประทานยาคุมกำเนิดติดต่อกันเป็นเวลานาน

โรคมะเร็งตับที่พบในประเทศไทย

โรคมะเร็งตับที่พบในประเทศไทยเกือบทั้งหมดเป็นชนิด HCC หรือ CHCA โดยโรคมะเร็งตับเป็นโรคมะเร็งที่พบมากที่สุดในเพศชายและเป็นมะเร็งที่พบเป็นอันดับที่สามในเพศหญิงในประเทศไทยซึ่งเมื่อจำแนกตามภาคของประเทศแล้ว พบว่าโรคมะเร็งตับเป็นโรคมะเร็งที่พบมากที่สุดในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ และเป็นโรคมะเร็งที่พบมากเป็นอันดับสองในภาคกลาง ภาคเหนือ และภาคใต้ (**Bunyaratavej** *et al*, 1981; **Srivatanakul** *et al*, 1988) โดยทั่วไปแล้วเพศชายมีอุบัติการของการเกิดโรคมะเร็งตับทั้งสองสูงกว่าเพศหญิงประมาณ 2-4 เท่า ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอายุตั้งแต่ 40 ปีขึ้นไปทั้งในเพศชายและเพศหญิง และผู้ป่วยประมาณร้อยละ 70 เป็นโรคตับแข็งร่วมด้วยซึ่งส่วนใหญ่เป็นชนิด macronodular cirrhosis

โดยเฉลี่ยทั้งประเทศแล้ว โรคมะเร็งชนิด HCC พบได้บ่อยกว่าชนิด CHCA โดยมะเร็งตับชนิด HCC มีอุบัติการของโรคไม่แตกต่างกันนักในแต่ละภาค ในภาคตะวันออก-เฉียงเหนือซึ่งมีอุบัติการของการเกิดโรคพยาธิใบไม้ในตับสูงนั้น กลับพบโรคมะเร็งชนิด CHCA มีอุบัติการสูงกว่า HCC โดยพบได้ถึงร้อยละ 60 ของโรคมะเร็งตับทั้งหมด ซึ่งสูงกว่าในภูมิภาคอื่นๆของประเทศหลายเท่า (ดูรายละเอียดใน 1.2 การศึกษาด้านระบาดวิทยาของมะเร็งตับ)

โรคมะเร็งตับชนิด HCC ในประเทศไทยมีความสัมพันธ์อย่างมากกับการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบชนิดบี โดยเฉพาะสามารถตรวจพบว่าผู้ป่วยที่เป็นโรคมะเร็งตับมีอัตราการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบชนิดบีแบบเรื้อรังสูงกว่าประชากรปกติอย่างชัดเจน การศึกษาจากหลายสถาบันได้ผลใกล้เคียงกันว่าสามารถตรวจพบ HBsAg ในเลือดของผู้ป่วยมะเร็งตับเหล่านี้ในอัตราที่สูงถึงร้อยละ 30-70 (**Pongpipat** *et al*, 1983;**Norredam** *et al*, 1986;**Pramoolsinsap** *et al*, 1986;**Srivatanakul** *et al*, 1991a) นอกจากนี้การศึกษาทางพยาธิวิทยาโดยการย้อมหา HBsAg ในเนื้อตับที่เป็นมะเร็งชนิดนี้โดยวิธีการย้อม Orcein ก็สามารถตรวจพบ HBsAg ได้สูงถึงร้อยละ 35-80 เมื่อเทียบกับเนื้อตับของคนที่ไม่เป็นมะเร็งซึ่งจะตรวจพบ HBsAg ได้เพียงประมาณร้อยละ 10 เท่านั้น (**Bunyaratavej** *et al*, 1979;**Suwannagool**, 1980;**Panyathanya**, 1982) อัตราดังกล่าวใกล้เคียงกับที่พบในประเทศที่มีอุบัติการของการเกิด HCC สูง

เช่นในประเทศไต้หวัน (พบ HBsAg ในร้อยละ 98 ของผู้ป่วยมะเร็งตับเทียบกับร้อยละ 15 ในคนปกติ) ประเทศฟิลิปปินส์ (พบ HBsAg ในร้อยละ 70 ของผู้ป่วยมะเร็งตับ เทียบกับร้อยละ 18 ในคนปกติ) และประเทศเซเนกัล (พบ HBsAg ในร้อยละ 63 ของผู้ป่วยมะเร็งตับ เทียบกับร้อยละ 12 ในคนปกติ)(Sobeslavsky, 1980)

กลไกการเกิดโรคมะเร็งตับ โดย multi-stage carcinogenesis

กลไกการเกิดโรคมะเร็งที่เข้าใจกันในปัจจุบัน เชื่อว่าโรคมะเร็งโดยทั่วไปเกิดจากการเปลี่ยนแปลงของสารพันธุกรรมในกลุ่ม oncogene-tumour suppressor gene ทำให้การทำหน้าที่โดยเฉพาะด้านการควบคุมการแบ่งตัวของเซลล์ผิดปกติไป นอกจากนี้การเกิดโรคมะเร็งจำเป็นต้องอาศัยการสะสมของความผิดปกติหลายกลไก (multistage carcinogenesis) ซึ่งเกิดขึ้นร่วมกันโดยแต่ละปัจจัยมีบทบาททำให้การทำงานของเซลล์เปลี่ยนแปลงไปอย่างละเล็กน้อยในแต่ละระยะ จนในที่สุดเกิดการเปลี่ยนแปลงเป็นเซลล์มะเร็ง ดังนั้น ในกรณีของโรคมะเร็งตับถึงแม้ว่าจะพบความสัมพันธ์อย่างสูงระหว่างการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบชนิดบี และชนิดซีกับการเกิดโรคมะเร็งตับก็ตาม อาจเป็นไปได้ว่าปัจจัยอื่นๆ ทำงานร่วมกับเชื้อไวรัส ก่อให้เกิดโรคมะเร็งตับได้ ปัจจัยดังกล่าวอาจได้แก่ สารเคมี เช่น aflatoxin, nitrosamine ฮอร์โมนโดยเฉพาะยาคุมกำเนิด และการติดเชื้ออื่นๆ เช่น HCV เป็นต้น โดยแต่ละปัจจัยอาจมีความสำคัญในแต่ละขั้นตอนของการเกิดโรคมะเร็ง อาจเป็นไปได้ว่าการติดเชื้อไวรัสและมี integration ของยีโนมไวรัสเข้าไปใน cellular chromosome ตั้งแต่ในระยะแรกๆ ของการติดเชื้อ เกิดไปกระตุ้นทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงเบื้องต้นของเซลล์ตับ แต่การเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นนี้ยังไม่เพียงพอต่อการเกิดโรคมะเร็ง หลังจากนั้นปัจจัยอื่นๆ ที่ได้รับจากภายนอกซึ่งอาจจะสัมพันธ์กับเชื้อไวรัส HBV หรือไม่ก็ตาม ไปมีผลให้เซลล์ที่เปลี่ยนแปลงไปแล้วนี้เกิดการเปลี่ยนแปลงต่อไปอีกเมื่อมีการสะสมการเปลี่ยนแปลงในระดับยีนจากปัจจัยต่างๆ ถึงระดับหนึ่ง เซลล์ตับดังกล่าวก็จะเปลี่ยนแปลงเป็นเซลล์มะเร็งในที่สุด

1.4.1 กลไกการเกิดโรคมะเร็งชนิด Cholangiocarcinoma

สิริฤกษ์ ทรงศิวิไล

การศึกษาวิจัยเรื่องโรคมะเร็ง CHCA มีน้อยกว่า HCC และการศึกษาส่วนใหญ่ทำโดยกลุ่มนักวิจัยจากประเทศตะวันตก หรือประเทศญี่ปุ่นที่เข้ามาศึกษาในภูมิภาคเอเชียตะวันออกเฉียงใต้รวมทั้งประเทศไทย เนื่องจากเป็นเขตที่มีอุบัติการของโรคนี้สูงมาก การศึกษาทางระบาดวิทยาพบว่าภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศไทยมีอุบัติการของ CHCA สูงที่สุดในโลก (Vatanasapt *et al*, 1990)

เซลล์มะเร็ง CHCA มีต้นกำเนิดจากเซลล์ epithelium ของท่อน้ำดีและมีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับในกลุ่ม *Opisthorchis viverrini* และ *Clonorchis sinensis* และพยาธิอื่นในกลุ่มเดียวกัน โดยการศึกษาทางระบาดวิทยาพบว่าผู้ป่วยโรคมะเร็ง CHCA มีอุบัติการของการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับสูงขึ้นอย่างชัดเจน

และพบว่าภูมิภาคที่มีอุบัติการของ CHCA สูงมักจะมีอัตราการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับสูงขึ้นเช่นกัน (Parkin *et al*, 1991;Srivatanakul *et al*, 1991b; Stivatanakul *et al*, 1991c;Itoh *et al*, 1994;Haswell-Elkins *et al*, 1994a)

การติดเชื้อพยาธิ *O.viverrini* ทำให้เกิดปฏิกิริยาการอักเสบที่ bile duct โดยเริ่มจาก desquamation ของ epithelial lining ตามด้วย adenomatous hyperplasia,peroductal fibrosis, inflamatory cellular exudation และgoblet cell metaplasia (Kim, 1984) อย่างไรก็ตามการศึกษาในด้านกลไกการเกิดโรค CHCA ยังมีไม่มากนัก นอกจากนี้ในปัจจุบันยังไม่สามารถสรุปถึงบทบาทของสารเคมีในการก่อโรคมะเร็ง CHCA ได้ชัดเจนนัก มีบางรายงานแสดงว่า CHCA อาจเกิดหลังจากได้รับสารเคมีบางชนิด เช่น กลุ่ม Thorotrast ซึ่งเคยใช้เป็นสารทึบแสงสำหรับการ X-ray ระบบทางเดินน้ำดี สารกลุ่ม nitrosamine หรือ aflatoxin (Srianujata *et al*, 1984;Srivatanakul *et al*, 1991c;Parkin *et al*, 1991) แต่ยังมีความขัดแย้งในแต่ละรายงานอยู่

การศึกษากลไกการเกิดโรคมะเร็งตับชนิด CHCA ที่สำคัญได้แก่การศึกษาในสัตว์ทดลองโดยเฉพาะ hamster ซึ่งพบว่าสามารถชักนำให้สัตว์ทดลองเกิดโรคมะเร็งได้หลังจากการติดเชื้อพยาธิ *O.viverrini* ร่วมกับการได้รับสารเคมีบางชนิดโดยเฉพาะ dimethylnitrosamine (Thamavit *et al*, 1978; Flavell and Lucas, 1982; Thamavit *et al*, 1987) โดยพบว่าสัตว์ทดลองที่ได้รับเฉพาะ dimethyl-nitrosamine หรือพยาธิ *O.viverrini* อย่างใดอย่างหนึ่งไม่เกิดมะเร็งตับ แต่สัตว์ที่ได้รับทั้งสองอย่างจะเกิดมะเร็งตับชนิด CHCA จึงตั้งสมมุติฐานว่าสารเคมีกลุ่ม dimethylnitrosamine สามารถไปกระตุ้นให้เซลล์ของระบบทางเดินน้ำดีที่เกิดการอักเสบ เนื่องจากถูกกระตุ้นโดยการติดเชื้อพยาธิให้เปลี่ยนแปลงตัวเป็นเซลล์มะเร็งในที่สุดซึ่งมีลักษณะที่คล้ายกับโรคมะเร็งที่เกิดขึ้นในมนุษย์ สมมุติฐานนี้มีโอกาสเป็นไปได้สูงเนื่องจากผู้ที่อยู่ในเขตที่มีพยาธิดังกล่าวชุกชุมก็ได้รับสารเคมีกลุ่มนี้มากเช่นกัน

การศึกษากลไกโดยละเอียดของการชักนำให้เกิดโรคมะเร็งตับโดยพยาธิใบไม้มีไม่มากนักและยังไม่ทราบแน่นอนว่าการติดเชื้อพยาธิมีบทบาทอย่างไรในการเกิดโรคมะเร็งดังกล่าว ผลการศึกษาด้านสารคัดหลั่งจากตัวพยาธิรวมทั้งแอนติเจนต่างๆ ของพยาธิไม่พบสารใดที่มีลักษณะเป็น carcinogen อย่างชัดเจน ในปัจจุบันพบว่าการติดเชื้อพยาธิทำให้มีการอักเสบของเยื่อบุทางเดินน้ำดีและเซลล์ตับและพบมีการสูงขึ้นของ cytochrome 450 ซึ่งเป็นสารที่มีบทบาทสำคัญในการกระตุ้นสารกลุ่ม nitrosamine และ aflatoxin สูงขึ้นอย่างชัดเจนในกลุ่มเซลล์บริเวณดังกล่าว (Kirby *et al*, 1994) นอกจากนี้ยังพบว่ามีความสัมพันธ์ระหว่างการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับกับการเพิ่มสูงขึ้นของ endogenous nitric oxide and extrahepatic nitrosation ในผู้ที่ติดเชื้อพยาธิซึ่งอาจเป็นกลไกที่นำไปสู่มะเร็งตับได้ (Haswell-Elkins *et al*, 1994b;Ohshima *et al*, 1994)

ข้อมูลทางระบาดวิทยาในปัจจุบัน บ่งว่าโรคมะเร็งชนิด CHCA ไม่สัมพันธ์กับการ

ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบชนิดบี และชนิดซี (Parkin *et al*, 1991;Songsivilai *et al*, 1996) การศึกษาเกี่ยวกับ oncogene และ tumour suppressor gene มีน้อยมาก และส่วนที่ได้รับการศึกษาก็ล่าช้ากว่าการศึกษาในโรคมะเร็งกลุ่มอื่น มีรายงานไม่พบ point mutation ที่ codon 12 และ 13 ของ c-Ki-ras oncogene ใน CHCA (Tsuda *et al*, 1992)

โดยสรุปข้อมูลในปัจจุบันบ่งชี้ว่าการติดเชื้อพยาธิใบไม้ทำให้เกิดการอักเสบของเซลล์ของระบบทางเดินน้ำดี พร้อมกับทำให้มีการเพิ่มสูงขึ้นของสารกลุ่ม cytochrome และ nitric oxide ซึ่งมีฤทธิ์เป็นอันตรายต่อ เซลล์และมีฤทธิ์ให้เกิดการกลายพันธุ์ซึ่งนำไปสู่โรคมะเร็ง CHCA ในที่สุด แต่ยังไม่ทราบกลไกในระดับโมเลกุลว่าการติดเชื้อพยาธิทำให้สารดังกล่าวเพิ่มปริมาณได้อย่างไร และกลไกการเกิด CHCA สัมพันธ์กับการกระตุ้นยีนก่อมะเร็งหรือยีนต้านมะเร็งกลุ่มใด

1.4.2 กลไกการเกิดโรคมะเร็งตับชนิด HCC

สิริฤกษ์ ทรงศิวิไล

โรคมะเร็งตับชนิด HCC เป็นโรคมะเร็งที่มีการศึกษาถึงสาเหตุการเกิดโรคมากที่สุดโรคหนึ่ง ในปัจจุบันเชื่อกันว่าสาเหตุสำคัญคือการติดเชื้อไวรัส โดยเฉพาะเชื้อไวรัสตับอักเสบชนิดบี (Hepatitis B virus หรือ HBV) และเชื้อไวรัสตับอักเสบชนิดซี (Hepatitis C virus หรือ HCV) หรือปัจจัยอื่นๆ อีกหลายปัจจัยร่วมกัน เช่น การได้รับสารเคมีโดยเฉพาะในกลุ่ม aflatoxin,กลุ่ม nitrosamine การดื่มแอลกอฮอล์ และการใช้ยาคุมกำเนิดเป็นเวลานาน จะทำให้มีอันตรายเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งตับสูงขึ้น

Aflatoxins

Aflatoxins เป็นกลุ่มของสารเคมีที่สร้างจากเชื้อราโดยเฉพาะตระกูล Aspergillus และเป็นสารก่อมะเร็งที่มีความรุนแรงสูง ผลการศึกษากลไกการเกิดโรคมะเร็งในสัตว์หลายชนิดว่าสัตว์ที่ได้รับ aflatoxin ถึงแม้ในปริมาณไม่มากนัก มีอัตราการเกิดมะเร็งตับสูงกว่าสัตว์ที่ได้รับอาหารปกติอย่างชัดเจน (Busby and Wogan, 1984) โดยพบว่า aflatoxin เป็นสารก่อให้เกิดการกลายพันธุ์และสามารถจับได้กับ DNA ทำให้เกิดการกลายพันธุ์ (mutation) ของยีนต่างๆ ได้รวมทั้งยีนก่อมะเร็งกลุ่ม oncogene และ tumour suppressor gene นอกจากนี้ยังมีข้อสนับสนุนที่ว่า aflatoxin อาจเป็นสาเหตุของโรคมะเร็งตับในมนุษย์ โดยพบว่าภูมิภาคของโลกเขตที่มีอัตราการเกิดโรคมะเร็งตับชนิด HCC สูงก็เป็นเขตที่มีการบริโภคอาหารที่ปนเปื้อน aflatoxin ในปริมาณสูงเช่นกันโดยเฉพาะการปนเปื้อนในอาหารกลุ่มถั่ว (Bruce, 1990) และปริมาณสารเคมีกลุ่ม aflatoxin ในอาหารที่ตรวจพบได้นี้ก็สูงกว่าระดับที่สามารถทำให้เกิดมะเร็งตับในสัตว์ทดลอง

การศึกษาระดับอณูชีววิทยาของเซลล์มะเร็งตับที่ได้จากผู้ป่วยในประเทศจีน และประเทศอัฟริกาใต้พบว่ามีการกลายพันธุ์ (point mutation) ของยีนต้านมะเร็งชนิด

หนึ่ง (p53 tumour suppressor gene) ในเซลล์มะเร็งที่ได้จากผู้ป่วยโรคมะเร็งตับจำนวนมาก โดยมีลักษณะเฉพาะของการกลายพันธุ์ที่ codon ตำแหน่งที่ 249 จาก AGG เป็น AGT ซึ่งการเกิด mutation ชนิด G เป็น T นี้เป็นลักษณะที่พบมากในเซลล์ที่ได้รับสารเคมีก่อมะเร็งโดยเฉพาะในกลุ่ม aflatoxin (Hsu *et al*, 1991: Bressac *et al*, 1991) จึงมีผู้พยายามสรุปว่า aflatoxin น่าจะเป็นสาเหตุสำคัญของโรคมะเร็งตับในมนุษย์ อย่างไรก็ตาม ยังมีผู้คัดค้านข้อสรุปดังกล่าวอยู่มากกล่าวคือ การศึกษาอุบัติการของการเกิดโรคมะเร็งตับในแต่ละเขตของประเทศจีน ซึ่งมีอุบัติการที่แตกต่างกันหลายเท่านั้น กลับพบว่าไม่มีความแตกต่างของปริมาณสาร aflatoxin ที่ได้รับหรือปริมาณ aflatoxin ในบัสสาวะของประชากรที่อาศัยในแต่ละเขต (Campbell *et al*, 1990)

การศึกษาในประเทศไทย พบว่ามีการปนเปื้อนของ aflatoxin ในระดับสูงในอาหารพวกถั่วและผลิตภัณฑ์ที่ได้จากถั่ว และพบในระดับปานกลางในอาหารอีกหลายชนิด เช่น ข้าวโพดแห้ง และพริกแห้ง เป็นต้น และพบในระดับต่ำในข้าว (Shank *et al*, 1972) อย่างไรก็ตามปริมาณของ aflatoxin ที่พบนี้ยังมีระดับต่ำกว่าที่พบในประเทศแถบอัฟริกา แต่สูงกว่าประเทศในยุโรป และสูงเพียงพอที่จะทำให้เกิดโรคมะเร็งได้ในสัตว์ทดลอง การศึกษาแบบ case-control ของสถาบันมะเร็งแห่งชาติไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างการได้รับ aflatoxin กับการเกิดโรคมะเร็งตับในประเทศไทย (Srivatanakul *et al*, 1991a) การศึกษาเกี่ยวกับ point mutation ของ p53 tumour suppressor gene โดยใช้ชิ้นเนื้อ HCC จากประเทศไทย พบการกลายพันธุ์ที่ตำแหน่งดังกล่าวได้น้อยกว่าที่พบในประเทศจีนและอัฟริกาใต้ กลุ่มผู้วิจัยสรุปว่าผู้ป่วยในประเทศไทยได้รับสาร aflatoxin ในปริมาณต่ำกว่าในประเทศดังกล่าวจึงพบการกลายพันธุ์แบบ AGG เป็น AGT ได้น้อย (Aguilar *et al*, 1994)

ในปัจจุบันนี้ยังไม่สามารถสรุปได้อย่างชัดเจน สารกลุ่ม aflatoxin มีบทบาทอย่างไรในการเกิดโรคมะเร็งตับในมนุษย์ อาจเป็นไปได้ว่าการเกิดโรคมะเร็งตับจำเป็นจะต้องอาศัยปัจจัยต่างๆ หลายอย่างร่วมกัน จึงควรต้องศึกษาความสัมพันธ์นี้ให้ละเอียดยิ่งขึ้นก่อนที่จะทำการสรุปถึงบทบาทของ aflatoxin และสารเคมีชนิดอื่นในการก่อโรคมะเร็งตับดังกล่าว

การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบชนิดบี

การศึกษาในปัจจุบันบ่งชี้ว่า การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบชนิดบีเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญที่สุดในการเกิดโรคมะเร็งตับชนิด HCC โดยมีข้อมูลสนับสนุน ดังนี้

1. อุบัติการของการเกิด HCC ในแต่ละบริเวณของโลกสัมพันธ์อย่างใกล้ชิดมากกับอุบัติการของการเป็นพาหะของ HBV โดยการศึกษาทางระบาดวิทยาพบว่าผู้ซึ่งอยู่ในภูมิภาคที่มีอัตราการเป็นพาหะของ HBV สูง จะมีอุบัติการของการเกิดโรคมะเร็งตับได้สูงด้วย ในขณะที่ผู้ซึ่งอยู่ในเขตที่มีอัตราการติดเชื้อ HBV ต่ำ เช่นในสหรัฐอเมริกาหรือในทวีปยุโรป ก็จะมีอัตราการเกิดโรคมะเร็งตับได้น้อยเช่นเดียวกัน (Feitelson, 1992; Ganem and Varmus, 1987)

ประเทศที่พบโรคมะเร็งตับในประชากรได้สูง มักมีอัตราการเป็นพาหะของ HBV สูงกว่าร้อยละ 10 ของประชากร นอกจากนี้ผู้ป่วยโรคมะเร็งตับจำนวนมากมักเป็นโรคตับอักเสบเรื้อรังชนิดบี (chronic hepatitis B) เป็นเวลานานก่อนที่จะเป็นโรคมะเร็ง นอกจากนี้โรคมะเร็งตับชนิด HCC ในปริมาณที่มีอุบัติการของ HCC สูงนั้นมีความสัมพันธ์ใกล้ชิดกับโรคตับแข็งชนิด macronodular ซึ่งทราบกันดีว่าส่วนใหญ่เกิดจาก HBV ต่างจากโรคตับแข็งที่พบในแถบที่มีอัตราการเป็นพาหะของ HBV ต่ำซึ่งส่วนใหญ่จะเป็นชนิด micronodular (Cotran *et al*, 1989)

2. การศึกษาในประเทศไต้หวันโดยติดตามผู้ที่เป็นพาหะของ HBV ซึ่งตรวจพบ HBsAg ในกระแสเลือดจำนวนมากกว่า 20,000 คนเป็นเวลานานหลายปี พบว่าผู้เป็นพาหะของ HBV มีอัตราเสี่ยงต่อการเป็นโรคมะเร็งตับมากกว่าคนปกติถึง 223 เท่า (**Beasley** *et al*, 1981) และกว่าครึ่งของผู้เป็นพาหะเหล่านี้จะเสียชีวิตเนื่องจากผลของโรคมะเร็งตับหรือโรคตับอักเสบชนิดเรื้อรังในที่สุด

3. การศึกษาในสัตว์ทดลอง woodchuck ที่ติดเชื้อไวรัส Woodchuck Hepatitis Virus (WHV) ซึ่งเป็นไวรัสในตระกูลเดียวกัน HBV และมีโครงสร้างของยีโนมที่คล้ายคลึงกับ HBV มากนั้น พบว่าสัตว์ที่ติดเชื้อ WHV ชนิดเรื้อรังโดยไม่ได้รับสารก่อมะเร็งอย่างอื่นนี้เกือบทั้งหมดจะเป็นโรคมะเร็งตับภายใน 2 ปี อย่างไรก็ตามข้อมูลนี้ก็มีข้อแย้งได้เช่นกัน คือ การทดลองทำนองเดียวกันในสัตว์อีกสองชนิดซึ่งสามารถติดเชื้อไวรัสในกลุ่มเดียวกันกับ HBV และ WHV คือ ground squirrel และเป็ด พบว่าสัตว์ทั้งสองชนิดนี้มีอัตราการเกิดมะเร็งตับต่ำกว่าใน woodchuck (**Feitelson**, 1992)

4. การศึกษาในระดับอณูชีววิทยา พบว่าในเซลล์มะเร็งตับมีชิ้นส่วนของยีนของ HBV เข้าไปเชื่อมอยู่กับส่วนของยีโนมของเซลล์มนุษย์ (integration) ซึ่งจะกล่าวถึงโดยละเอียดต่อไป

มีข้อน่าสังเกตว่า ผู้ป่วยที่เป็นพาหะของ HBV ซึ่งมีอัตราเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งได้สูงนั้นมักมีการติดเชื้อไวรัสตั้งแต่อายุน้อย โดยเฉพาะได้รับเชื้อจากมารดาในขณะคลอดหรือหลังคลอดและเกิดเป็นโรคตับอักเสบเรื้อรัง ซึ่งมักจะมีการพัฒนาต่อไปเป็นโรคตับแข็ง ในที่สุดผู้ป่วยจะเป็นโรคมะเร็งตับหลังจากที่ติดเชื้อไวรัสครั้งแรกแล้วหลายสิบปี (โดยเฉลี่ยประมาณ 30-40 ปี) การศึกษาในประเทศไทยพบว่าเริ่มมีการติดเชื้อ HBV ตั้งแต่ในวัยเด็กโดยบางส่วนได้รับผ่านทางมารดา และมีอุบัติการของการตรวจพบแอนติบอดีหรือแอนติเจนของเชื้อ HBV ประมาณร้อยละ 10-20 ในเด็กอายุ 1-5 ปี ซึ่งอุบัติการจะค่อยเพิ่มขึ้นเรื่อยๆจนถึงระดับสูงสุดที่ร้อยละ 40-60 ในผู้ใหญ่อายุ 20 ปีเป็นต้นไป (**Pramoolsinsap** *et al*, 1986)

การศึกษาในระดับอณูชีววิทยา พบว่าหลังจากที่เชื้อไวรัสเข้าสู่เซลล์ของตับแล้วยีโนมของเชื้อ HBV จะเข้าไปเชื่อมต่อเข้ากับ cellular DNA (integration) โดยสามารถตรวจพบทั้งในเซลล์มะเร็งตับที่แยกได้จากผู้ป่วย หรือจาก cell line ต่างๆ (**Ganem and Varmus**, 1987;**Sherman**, 1989) รูปแบบของ integration ดังกล่าวมีลักษณะที่ไม่แน่นอน โดยที่ยีโนมของไวรัสที่เข้าไปเชื่อมต่อกับ cellular DNA

นั้น อาจเป็นส่วนยีโนมทั้งหมดหรือบางส่วน หรือเป็น multimer ก็ได้ นอกจากนี้อาจมีจำนวนไวรัสเพียงยีโนมเดียวหรือหลายยีโนมในเซลล์เดียวกันก็ได้ โดยเชื่อมต่อได้ที่หลายตำแหน่งในหลายโครโมโซม ลักษณะของการเข้าเชื่อมต่อแบบ integration ในเซลล์ตับนี้อาจจะเกิดตั้งแต่ในระยะหลังติดเชื้อเริ่มแรกไม่นาน หรือเกิดภายหลังจากนั้นเป็นระยะเวลากี่ปีก็ได้ และพบ integration ทั้งในเซลล์ระยะต้นอักเสบเรื้อรังและในระยะมะเร็ง รวมทั้งสามารถพบได้ในเนื้อตับบริเวณรอบๆ ก้อนมะเร็ง แต่ลักษณะและตำแหน่งของ integration ไม่จำเป็นต้องเหมือนกับที่เกิดขึ้นในเซลล์มะเร็ง

ในด้านของเชื้อไวรัสเองส่วนของยีโนมที่เข้าไป integrate อาจจะจัดเรียงตัวเหมือนเดิม หรือมีการเปลี่ยนแปลง เช่นมี deletion, inversion, point mutation ก็ได้ หรืออาจมีการเปลี่ยนแปลงในยีโนมของไวรัสส่วนที่เข้าไปเชื่อมต่อจนทำให้ไม่มี open reading frame ของไวรัสส่วนใดเลยที่ยังคงทำหน้าที่ทำให้ไวรัสไม่สามารถสร้างโปรตีนได้ นอกจากนี้ตำแหน่งบนโครโมโซมของเซลล์ตับที่ยีโนมของไวรัสเข้าไปเชื่อมต่อนี้อาจจะอยู่บนโครโมโซมใดก็ได้ และยังไม่พบลักษณะจำเพาะหรือ sequence จำเพาะในตำแหน่งนั้น การเข้าเชื่อมต่อกับ cellular DNA อาจเกิดการเปลี่ยนแปลงของ cellular DNA ในตำแหน่งที่ยีโนมของไวรัสเข้าไปเชื่อมต่อนี้ โดยมี deletion, insertion, mutation หรืออื่นๆ ได้ และอาจทำให้การทำหน้าที่ของยีนบริเวณนั้นเปลี่ยนแปลงไป

โดยสรุปลักษณะการ integrate ของ HBV ไม่มีรูปแบบจำเพาะและมีความไม่แน่นอนสูง ซึ่งแตกต่างกับการเข้าเชื่อมต่อในโครโมโซมโดยยีนของเชื้อไวรัสในกลุ่ม retrovirus

ถึงแม้จะพบว่า integration ของยีโนมของไวรัสในเซลล์มะเร็งตับและมีการศึกษากันมานานแล้วก็ตาม ในปัจจุบันก็ยังไม่ทราบกลไกที่แน่นอนในการเกิดโรคมะเร็งตับ มีข้อมูลที่บ่งชี้ว่ากลไกการเกิดโรคมะเร็งตับจากการติดเชื้อ HBV อาจเกิดขึ้นโดยอาศัยกลไกต่างๆ ดังนี้

1. HBV อาจมี viral oncogene และนำเอา oncogene ของไวรัสนี้เข้าไปในเซลล์ตับทำให้กลายเป็นเซลล์มะเร็ง (Miller *et al*, 1989) สมมติฐานนี้มีพื้นฐานจากการศึกษาเชื้อไวรัสกลุ่ม retrovirus ซึ่งมี oncogene อยู่ในยีโนมของไวรัสเอง ดังนั้นเมื่อไปติดเชื้อเซลล์ใดก็จะทำให้เซลล์นั้นสามารถสร้างโปรตีนจาก oncogene ของไวรัสเพิ่มมากขึ้น ในกรณีของ HBV นั้นข้อมูลต่างๆ ยังไม่สามารถสรุปได้แน่นอน ข้อมูลในปัจจุบันบ่งชี้ว่า HBV ไม่น่าจะมี viral oncogene เนื่องจากการได้รับยีนของไวรัสตับอักเสบชนิดนี้เข้าไปอย่างเดียวไม่เพียงพอที่จะก่อมะเร็งใน cell line และลักษณะการที่ยีโนมของไวรัสที่ integrate เข้าไปใน cellular DNA นั้นพบว่าไม่มีรูปแบบที่แน่นอนให้มี open reading frame คงตัวทำให้ยีโนมของไวรัสนี้ไม่น่าจะสร้างโปรตีนได้รูปแบบเดียว หลักฐานเหล่านี้คัดค้านสมมติฐานการก่อมะเร็งโดยการได้รับ oncogene นอกจากนี้สำดับสารพันธุกรรมของไวรัส HBV ก็ไม่มีส่วนใดคล้ายคลึงกับ cellular oncogene ที่ทราบแล้ว อย่างไรก็ตามได้มีผู้พยายามค้นคว้า

หา oncogene จากยีโนมของไวรัส HBV ด้วยวิธีต่างๆ เพิ่มเติมจาก oncogene ที่ทราบกันอยู่แล้ว แต่ประสบความสำเร็จเพียงเล็กน้อยเท่านั้น ได้มีผู้พบยีนก่อมะเร็งชนิดใหม่จากเซลล์มะเร็งตับ ซึ่งอาจทำหน้าที่เป็น oncogene ได้และตั้งชื่อว่ายีน *lca* แต่ข้อมูลนี้ไม่ค่อยได้รับความเชื่อถือนักและไม่มีข้อมูลเพิ่มเติมเผยแพร่อีกเลย และคาดว่าลักษณะดังกล่าวคงเป็นลักษณะจำเพาะของเซลล์มะเร็งตับเพียงบางเซลล์เท่านั้น

2. Integration ของ HBV อาจไปกระตุ้น cellular oncogene โดยวิธี *cis*-activation

การเชื่อมต่อของยีโนมของไวรัสหลายชนิดเข้ากับ cellular DNA อาจกระตุ้นการทำงานของยีนที่อยู่ใกล้เคียงตำแหน่งที่มี integration เนื่องจากได้รับ promoter หรือ enhancer จากยีนของไวรัสซึ่งมีประสิทธิภาพการทำงานสูงเข้าไป ถ้า intergration นั้นเกิดในตำแหน่งที่ใกล้เคียงกับ cellular oncogene อาจทำให้ promoter/enhancer ของไวรัสไปกระตุ้น oncogene ให้ทำงานมากขึ้นด้วย โดยทำหน้าที่เป็น *cis*-activator ในกรณีของ HBV นั้นมีข้อมูลเช่นกันว่าในผู้ป่วยบางรายมี integration ของยีโนมของ HBV ในตำแหน่งที่สัมพันธ์กับ oncogene ได้ (Dejean *et al*, 1986) ตัวอย่างเช่นเซลล์มะเร็งตับจากผู้ป่วยรายหนึ่งมี integration ของยีนของไวรัส HBV ทำให้ยีนของไวรัสส่วน pre-S2 เข้าไปเชื่อมต่อกับยีนของ v-erb-A oncogene ซึ่งคล้ายคลึงมากกับ steroid receptor protein การศึกษาต่อมาพบว่า integration ที่เกิดขึ้นมีลักษณะและตำแหน่งไม่แน่นอนและเกือบทั้งหมดไม่อยู่ในบริเวณใกล้เคียงกับ oncogene ที่ทราบแล้ว ดังนั้นลักษณะการเข้าเชื่อมต่อแบบนี้อาจจะเป็นลักษณะจำเพาะของเซลล์มะเร็งบางเซลล์นี้เท่านั้น เนื่องจากไม่พบลักษณะเช่นว่าในเซลล์มะเร็งของผู้ป่วยรายอื่น กลไกเช่นว่านี้จึงไม่น่าจะเป็นกลไกหลักของการเกิดมะเร็งตับส่วนใหญ่

3. Integration ของ HBV อาจไปกระตุ้น cellular oncogene โดยวิธี *trans*-activation

ในยีโนมของไวรัสอาจมียีนบางส่วนที่สามารถกระตุ้นให้ยีนของไวรัสเองหรือของเซลล์ที่ติดเชื้อไวรัสทำงานได้มากขึ้น ส่วนของยีโนมที่มีคุณสมบัติดังกล่าวเรียกว่า *trans*-activator ในกรณีของ HBV นั้นส่วนที่ทำหน้าที่ดังกล่าวอาจได้แก่ X-gene และบางส่วนของ pre-S gene การเข้าเชื่อมต่อของยีโนมที่มีส่วนดังกล่าวอยู่ด้วยทำให้ยีนของร่างกายส่วนที่ควบคุมการแบ่งตัวทำงานได้ดีขึ้นและอาจเกิดเป็นเซลล์มะเร็งได้ในที่สุด ในกรณีโรคมะเร็งตับเหตุผลสนับสนุนกลไกนี้จำนวนมากว่ายีนของ HBV ส่วนที่สามารถทำหน้าที่เป็น *trans*-activator สามารถกระตุ้นให้ยีนจำนวนมากทั้งของไวรัสเองและของเซลล์ตับทำงานได้มากขึ้น (Bulla and Siddiqui, 1989;Wu *et al*, 1990) อย่างไรก็ตามกลไกนี้ยังไม่สามารถอธิบายได้ตรงๆ ว่าเหตุใดโรคมะเร็งตับจึงเกิดภายหลังการติดเชื้อไวรัส (และมี integration) เป็นเวลานาน

4. Integration ของ HBV อาจไปกดการทำงานของ tumour supperssive gene (Dejean and The, 1990;Hsu *et al*, 1991;Bressac *et al*, 1991)

การศึกษาทางอณูชีววิทยาของโรคมะเร็งหลายชนิด เช่น retinoblastoma และ Wilm's tumour พบการเสียหน้าที่ของยีนส่วนที่มีบทบาทสำคัญในการยับยั้งการเกิดโรคมะเร็งที่เรียกว่า anti-oncogene หรือ tumour suppressive gene โดยอาจเกิดจากการหายไปของยีนหรือมีการกลายพันธุ์ ในกรณีของการติดเชื้อ HBV อาจเป็นไปได้ว่าการเข้าเชื่อมต่อของยีโนมของ HBV เข้ากับ cellular DNA อาจทำให้ยีนสำคัญบางส่วนเกิดความเสียหายและไม่ทำงานให้เกิดเป็นมะเร็งได้ในที่สุด นอกจากนี้ยังมีข้อมูลสนับสนุนว่า integration ของ HBV นี้มักทำให้มีการเปลี่ยนแปลงของ cellular DNA บริเวณรอบๆ ตำแหน่งที่มี integration โดยเฉพาะอาจมีการขาดหายไปของยีนส่วนสั้นๆ (deletion) หรือมี point mutation หรือมี translocation อย่างไรก็ตามการศึกษาทาง cytogenetics ไม่พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงแบบจำเพาะของโครโมโซมในเซลล์ตับที่บ่งว่าอาจมีการเปลี่ยนแปลงอย่างมากมายดังกล่าว

นอกเหนือจากบทบาทโดยตรงของ HBV แล้ว การศึกษารายละเอียดของยีนต้านมะเร็งชนิด p35 anti-oncogene ในเซลล์มะเร็งตับที่ได้จากประเทศจีนและประเทศอัฟริกาได้ดังกล่าวแล้ว พบข้อมูลที่น่าสนใจว่าครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยโรคมะเร็งตับเหล่านี้ มี single point mutation ของ p53 anti-oncogene ในตำแหน่งจำเพาะซึ่งอาจทำการให้ยีนนี้เสียหน้าที่ไปและอาจมีความสำคัญต่อการเกิดโรคมะเร็งตับ

โดยสรุปในปัจจุบันยังไม่พบความสัมพันธ์ที่ชัดเจนระหว่างการเปลี่ยนแปลงของ cellular oncogene และ tumor supressor gene กับโรคมะเร็งตับ การศึกษาเกี่ยวกับการเพิ่มหรือลดจำนวนของยีนรวมทั้งการเพิ่มการทำงาน cellular oncogene ที่ทราบกันแล้ว มักไม่พบการเปลี่ยนแปลงที่ชัดเจน ทำให้ข้อมูลด้านนี้ส่วนใหญ่ไม่สามารถสรุปผลได้

กลไกอื่นๆ รวมทั้ง host factor

โรคมะเร็งตับอาจเกิดจากกลไกอื่น ๆ ได้ และมีปัจจัยที่เกี่ยวของหลายปัจจัย (Chisari *et al*, 1989) ตัวอย่างเช่น อาจเป็นไปได้ที่การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบชนิดเรื้อรัง ทำให้เกิดการทำลายเซลล์ตับติดต่อกันเป็นเวลานาน ทำให้ต้องมีการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนเซลล์อยู่ตลอดเวลา เมื่อมีความจำเป็นต้องมีการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนมากเช่นนี้ อาจมีความผิดพลาดของการควบคุมที่ขั้นตอนใดขั้นตอนหนึ่งขึ้นได้ ซึ่งอาจสัมพันธ์กับการเชื่อมต่อของยีโนมของไวรัสกับโครโมโซมของเซลล์ตับหรือไม่ก็ตาม จึงทำให้เซลล์บางส่วนผิดปกติไปและในที่สุดเปลี่ยนแปลงไปเป็นเซลล์มะเร็ง

การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบชนิดซี

ในประเทศญี่ปุ่นและในทวีปยุโรปซึ่งมีอัตราการเกิดโรคมะเร็งตับได้สูง แต่มีอัตราการติดเชื้อ HBV หรืออัตราการเป็นพาหะของ HBV ไม่สูงมากนักนั้น กลับพบว่าผู้ป่วยโรคมะเร็งตับจำนวนกว่าร้อยละ 50 มีแอนติบอดีต่อ HCV ในกระแสเลือด นอกจากนี้การศึกษาทางระบาดวิทยาพบว่าผู้ที่มีแอนติบอดีต่อ HCV (โดยที่ตรวจไม่พบ

HBsAg) มีอัตราเสี่ยงต่อการเป็นโรคมะเร็งตับได้สูงกว่าคนปกติและสูงกว่าผู้ที่เป็นพาหะของ HBV (Thiele, 1991;Tanaka *et al*, 1991;Nishioka *et al*, 1991) จึงเชื่อกันว่า HCV อาจเป็นสาเหตุสำคัญของ HCC ในประเทศญี่ปุ่น อย่างไรก็ตาม การศึกษาในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับในประเทศไทยซึ่งมีอัตราการเป็นพาหะของ HBV สูงมากนั้น กลับพบว่ามีแอนติบอดีต่อเชื้อ HCV ในอัตราไม่สูงมากนัก คือตั้งแต่ร้อยละ 0-15 (**Chainuvati** *et al*, 1991;**Boonmar** *et al*, 1990;**Petchclai** *et al*, 1992;**Songsivilai** *et al*, 1996) ข้อมูลดังกล่าวบ่งชี้ว่าการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบชนิดซีอาจเป็นสาเหตุที่สำคัญของโรคมะเร็งตับ โดยเฉพาะในเขตที่มีอัตราการติดเชื้อ HBV ไม่สูงมากนัก

ข้อมูลเบื้องต้นเกี่ยวกับการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบชนิดซีดังกล่าว ได้รวบรวมจากการตรวจโดยใช้ชุดการตรวจหาแอนติบอดีต่อ HCV รุ่นแรกๆ ซึ่งมีความไวและความจำเพาะต่ำมาก จึงอาจได้ข้อมูลที่คลาดเคลื่อนจากความเป็นจริงได้มาก ในปัจจุบันยังไม่มีผู้ทราบกลไกการเกิดโรคมะเร็งตับโดยเชื้อ HCV ในระดับอณูชีววิทยาเนื่องจากเป็นไวรัสซึ่งถูกค้นพบได้ไม่นานนัก กลไกการเกิดโรคมะเร็งจากเชื้อ HCV น่าจะแตกต่างกลไกจากเชื้อ HBV เนื่องจาก HCV ซึ่งเป็น RNA virus และยังไม่มีหลักฐานบ่งชี้ว่ายีโนมของ HCV เข้าไปเชื่อม (integrate) กับสาย DNA ของเซลล์ที่ติดเชื้อหรือเซลล์มะเร็ง อีกประการหนึ่งยังไม่มีหลักฐานบ่งชี้ว่าเชื้อไวรัสในตระกูลเดียวกับ HCV ก่อให้เกิดโรคมะเร็ง ดังนั้นอาจเป็นไปได้ว่า การติดเชื้อตับอักเสบชนิดซีเรื้อรังอาจทำให้มีการทำลายเซลล์ตับอย่างต่อเนื่องและกระตุ้นให้มีการแบ่งเซลล์เพิ่มจำนวนขึ้น หลังจากนั้น อาจมีความผิดปกติของกลไกควบคุมการแบ่งตัวของเซลล์ที่ขั้นตอนใดขั้นตอนหนึ่งและอาจเกิดจากปัจจัยอื่นๆ ร่วมด้วย มีผลทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงเป็นเซลล์มะเร็ง

1.4.3 ปัจจัยเสี่ยงของมะเร็งท่อน้ำดี(Risk factors of cholangiocarcinoma)

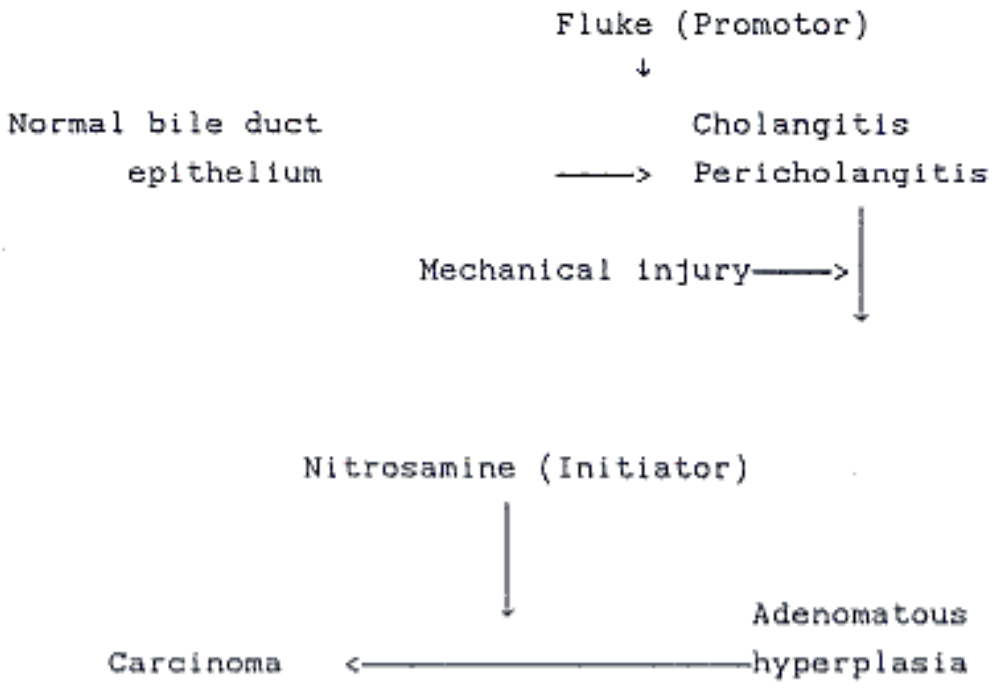
พิศาล ไม้เรียง

กลไกการเกิด Cholangiocarcinoma ที่มีข้อมูลมากที่สุด คือ Cholangiocarcinoma ที่เกี่ยวข้องกับ liver fluke infestration (*Opisthorchis viverrini* และ *Clonorchis sinensis*)

ข้อมูลที่สนับสนุนว่า Cholangiocarcinoma เกี่ยวข้องกับ *Clonorchis sinensis* ได้มีรายงานในระยะแรกๆ โดยศึกษาจากพยาธิสภาพของตับที่ติดเชื้อ Clonorschis sinensis และพบ CHCA ร่วมด้วย (Hou , 1956) Hou พบว่าพยาธิสภาพที่เปลี่ยนแปลง ใน bile duct epithlium ก่อนที่จะกลายเป็น CHCA คือ adenomatous hyperplasia ของ bile ducts Belmaric (Belmaric , 1973) ตรวจศพ 18 ใน 19 รายเป็น Cholangiocarcinoma พบ การติดเชื้อ *Clonorchis sinensis* Lee J H ได้รายงานการเกิด CHCA ในหนูทดลอง Syrian golden hamster เมื่อได้รับการติดเชื้อ ด้วยตัวอ่อนของ *Clonorchis sinensis* ร่วมไปกับให้ สารก่อมะเร็ง dimethylnitrosamine

CHCA ที่เกี่ยวข้องกับ *Opisthoschis viverrini* หลักฐานจากการตรวจพยาธิสภาพของศพผู้ป่วยมะเร็งตับ ในประเทศไทย พบว่ามะเร็งตับชนิด CHCA มีการติดเชื้อ Opisthoschis ร่วมด้วยในสัดส่วนที่สูง หากเทียบกับมะเร็งตับ ชนิด hepatocellular carcinoma (Plengvanit, 1968;Bunyaratvej, 1981) ในการศึกษา prospective case-controlled study ของสุชา ครูทอง และคณะ ศึกษาผู้ป่วย 551 ราย จากภาคตะวันออกเฉียงเหนือพบความสัมพันธ์ของมะเร็งตับ CHCA กับการติดเชื้อ Opisthorchis โดยการตรวจพบไข่พยาธิ ในอุจจาระหรือในน้ำดี Parkin และคณะได้ศึกษา case control study ของผู้ป่วย Cholangiocarcinoma และกลุ่ม Control ซึ่งมี เพศ อายุ เทียบกันได้ จำนวน 103 คน พบความสัมพันธ์ระหว่าง Cholangiocarcinoma และการติดเชื้อ *Opisthorchis viverrini* ในปัจจุบันและอดีตโดยตรวจ serum anti-OV antibodies ซึ่งถ้ามี titer สูงกว่า 1:40 จะมีอัตราเสี่ยงมากกว่าคนไม่ติดเชื้อถึง 5 เท่า (Parkin, 1991) นอกจากนี้ในการศึกษาระบาดวิทยาของ *Opisthorchis viverrini* และ Cholangiocarcinoma ยังพบว่า อุบัติการของ Cholangiocarcinoma ในภาคตะวันออกเฉียงเหนือสูงสัมพันธ์กับอัตราการติดเชื้อ *Opisthochis viverrini* และเมื่อเทียบกับเชียงใหม่อัตราการติดเชื้อ *Opisthochis viverrini* ต่ำ ก็มีอุบัติการ ของ Cholangiocarcinoma ต่ำด้วย กล่าวคือ 84.6 ในชาย และ 36.8 ในหญิงต่อประชากร 100,000 คน ในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ เทียบกับ 6.1 ในชาย และ 4.8 ในหญิง ต่อประชากร 100,000 คน ในภาคเหนือ (Vatanasapt *et al*, 1993)

การทดลองในสัตว์ทดลอง โดยมีสมมุติฐานว่าการเกิด CHCA ในคน เนื่องจากคนกินอาหารที่มี Nitrosamine สูงเป็นเหตุนำให้เกิด CHCA และการติดเชื้อ liver fluke ทำให้เกิดการอักเสบของทางเดินน้ำดี และมีการเปลี่ยนแปลงของ bile duct epithelium ให้เป็น adenomatous hyperplasia (Hou, 1956) ซึ่งเป็น premalignant condition ปนต มิกะเสน (Megasena *et al*, 1974) พบว่าปลาร้าซึ่งที่เป็นอาหารหลักของคนไทย ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ มี nitrates และ dimethylnitrosamine ปนอยู่สูง วิทยา ธรรมวิทย์ และคณะ (Thamavit *et al*, 1978) ได้ทดสอบสมมุติฐานนี้ในหนู Syrian golden hamster โดยให้ 100 metacercaria ของ *Opisthorchis viverrini* แก่หนู และให้สาร demethylnitrosamine 25 ส่วนในล้านส่วน ซึ่งเป็น subcarcinogenic dose ผสมในน้ำให้หนูกิน พบว่า สามารถทำให้ หนูทดลองเป็นมะเร็ง Cholangiocarcinoma ทุกตัว แต่ถ้าให้หนูได้ Metacercaria หรือ Dimethylnitrosamine เพียงอย่างใดอย่างหนึ่งจะไม่ทำให้เกิด Cholangiocarcinoma ผลการทดลองนี้ช่วยสนับสนุนสมมุติฐานว่า Nitrosamine เป็นตัวชักนำ(Initiator) และ liver Fluke เป็นตัวสนับสนุน (Promotor) ให้เกิดมะเร็ง



รูปที่ 1-9 แสดงสมมุติฐานของการเกิด Cholangiocarcinoma

การทดลองเพื่อสนับสนุนสมมุติฐานเช่นเดียวกับของวิทยา ธรรมวิทย์ ได้รับการยืนยันจากนักวิจัยกลุ่มอื่นเช่นกัน (Flavell, 1982) ผลการวิจัยดังกล่าวข้างต้นมีข้อวิจารณ์ว่าจำนวน Metacercaria ที่ให้กับหนูอาจจะมากเกินไป เมื่อเทียบกับการติดเชื้อจริงในมนุษย์ ดังนั้น วิทยา ธรรมวิทย์ และคณะได้ ทำการทดลองใหม่โดยใช้หลักการเดิมแต่แบ่งหนูออกเป็นกลุ่ม ให้ Metacercaria และ Dimethyl nitrosamine ขนาดลดลงตามลำดับพบว่าอัตราการเกิด Cholangiocarcinoma ผันแปรตามจำนวนของ Metacercaria และระดับ Nitrosamine แสดงว่าการเกิด Cholangiocarcinoma น่าจะมีผลจาก 2 ภาวะนี้ร่วมกัน คือการติดเชื้อ liver fluke และ การได้รับ Nitrosamine ชันเจนยิ่งขึ้น (Thamavit, 1987)

ในการพิสูจน์สมมุติฐานนี้ในคน ว่า Carcinogen โดยเฉพาะ Nitrosamine เป็นตัวกระตุนให้เกิดมะเร็ง (initiator) และ fluke เป็นตัวสนับสนุน (promotor) นั้น Parkin และคณะ ได้ทำการศึกษาใน case control study ผู้ป่วย Cholangiocarcinoma และกลุ่มควบคุมไม่พบความสัมพันธ์ของอัตราการเกิดมะเร็ง Cholangiocarcinoma และการกินอาหารที่มี nitrate และ nitrosamine สูง (Parkin *et al*, 1991) ทั้งๆ ที่ Srianujata พบว่าผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *Opisthorchis viverrini* มีการขับ nitrate และ nitrosopoline ในปัสสาวะสูงกว่าปกติซึ่งเป็นสารเหล่านี้ผลของการกำจัด nitrosamine ภายในร่างกายแสดงว่า nitrosamine ซึ่งเป็นที่สงในคนเหล่านี้อาจจะไม่ได้มาจากอาหาร

(Srianujata *et al*, 1987)

Srivatanukul P และคณะ ได้พบว่าผู้ป่วยที่ติดเชื้อ Opisthorchis มีการสร้าง nitrosamine ภายในร่างกายขึ้นเองได้สูงกว่าคนที่ไม่ติดเชื้อพยาธิอย่างมีนัยสำคัญ (Srivatanukul *et al*, 1991) ทั้งนี้อาจจะอธิบายได้โดย macrophage และ neutrophils สามารถสร้าง nitric oxide และ nitrosocompound ได้จากภาวะ การอักเสบ (Weitzman SA *et al*, 1990) นอกจากนี้ nitric oxide ซึ่งเป็น oxidant ยังสามารถทำให้เกิดการทำลายต่อ DNA หากปรากฏการณ์นี้เกิดขึ้นต่อเนื่องเป็นเวลานานอาจทำให้เกิด genetic mutation เกิดขึ้น ทำให้การควบคุมการเกิดมะเร็งสูญเสียไปมีผลให้เกิดมะเร็งได้

Melissa RH Elkins สร้อยสังวาลย์ และคณะ ได้ทำการศึกษาผู้ป่วยติดเชื้อ Opisthorchis เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม ที่ไม่ได้ติดเชื้อเพื่อหาว่ามี endogenous nitrosation มากน้อยเพียงใด โดยควบคุมอาหารให้มีระดับ nitrate ต่ำเหมือนกัน พบว่ากลุ่มติดเชื้อมีการสร้าง endogenous nitrosation สูงชัดเจน และการให้วิตามินซี ซึ่งเป็น reducing agent สามารถลด endogenous nitrosation ได้ นอกจากนี้การรักษาผู้ป่วยโดย Praziquantel แล้วทำการวัดหาค่า endogenous nitrosation ก็จะลดลงตามด้วย (Elkins *et al*, 1994; Satarug *et al*, 1996) Nitric oxide และ nitrosated compounds ที่ macrophage และ neutrophils สร้างขึ้นที่ตำแหน่งที่มีการอักเสบซึ่งในผู้ป่วย Opisthorchiasis นี้ คือที่รอบ bile ducts จะมีผลต่อ DNA ของเซลล์ โดยเฉพาะ stem cell ของ bile duct epithelium อาจทำให้มี mutation ของ gene ใน cell นั้นๆ ได้ โดยเฉพาะทำให้เกิดการกระตุ้น oncogenes ให้มีกระตุ้นการแบ่งตัวของ cell มากขึ้น nitric oxide และ nitrosated compound อาจมีผลทำลาย tumor suppressor genes ทำให้ร่างกายไม่สามารถทำลาย cell ที่มีการเปลี่ยนแปลงเป็นมะเร็งได้ stem cell ที่เปลี่ยนแปลงเป็นมะเร็งจะเจริญต่อไปจนกลายเป็นก้อนมะเร็งขึ้นได้ (Nguyen *et al*,1992; Wink *et al*,1991; Magee, 1989)

Genetic mutation ที่พบใน cholangiocarcinoma อาจแบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มแรกคือ oncogenes ที่มีผลกระตุ้นให้มีการแบ่งตัวของ cell และมี mutation ของ cell และกลุ่มหลังคือ tumor suppressor genes ซึ่งมีหน้าที่ยับยั้งการเปลี่ยนแปลงของ cell จาก normal เป็น malignancy cell และเจริญต่อไปเป็นก้อน tumor ใน cholangiocarcinoma นั้น Oncogenes ที่มีผู้พบได้แก่ K-ras 9 ราย ใน 18 ราย (Tada *et al*, 1992) Ki-ras พบผิดปกติใน cholangiocarcinoma จากญี่ปุ่น 5 ใน 9 ราย แต่ไม่พบผิดปกติใน cholangiocarcinoma จากคนไทย 12 ราย (Tsuda, 1992) นรินทร วรวุฒิ และคณะ ได้ทำการวิจัย cholangiocarcinoma 63 ราย ที่เป็นคนอังกฤษ 33 ราย และคนไทย 30 ราย พบ Oncogenes ดังนี้ คือ P62 C-myc พบ 59 ใน 63 ราย

(95%),P21 C-ras พบ 47 ใน 63 ราย(75%) Pi 90 C-erbB2 พบ 46 ใน 63 ราย (73%) ซึ่ง Oncogenes ทั้ง 3 ตัวนี้ เกี่ยวข้องกับ tumor differentiation (Voravud *et al*, 1989) สำหรับความผิดปกติของ tumor suppressor gene P53 นั้น มีผู้พบความผิดปกตินี้ใน cholangiocarcinoma 19-40% (Ohashi, 1995; Ding, 1993)

การเปลี่ยนแปลง mutation และ cell differentiation ที่นำไปสู่มะเร็งตับทั้ง hepatocellular carcinoma และ cholangiocarcinoma นี้เชื่อว่าเกิดขึ้นที่ pluripotent stem cell มากกว่า cell ตัวแก่ (Sell *et al*, 1989) และ stem cell เหล่านี้ที่มี mutation ไป ก็จะเจริญต่อไปเป็น malignancy cells

1.4.4 ปัจจัยเสี่ยงของมะเร็งเซลล์ตับ (Risk Factors of HCC)

วัฒนา สุขีไพศาลเจริญ

ในช่วงทศวรรษที่ผ่านมามีความก้าวหน้าเป็นอย่างมากในเรื่องกลไกการเกิดมะเร็ง(Pathogenesis) ของ Hepatocellular carcinoma (HCC) ปัจจุบันเชื่อว่ากลไกการเกิดน่าจะเป็น Multifactorial จากหลายปัจจัยร่วมกันทำให้เกิด Initiation, Promotion และ Progression จนกลายเป็นมะเร็งในที่สุด

ปัจจัยเสี่ยงอย่างใดบ้างที่เชื่อว่าเป็น Etiologic factors ทำให้เกิดขบวนการ Initiation สรุปได้ดังตารางที่ 1-4 (Labrecque, 1992)

ตารางที่ 1-4 Factors associated with pathogenesis of hepatocellular carcinoma

Likely	Possible	Unlikely
Cirrhosis	Alcohol	Alphal-antitrypsin
Hepatitis B virus	Androgenic/anabolic steroids	deficiency
Hepatitis C virus	Oral contraceptives	Primary biliary
		cirrhosis
Aflatoxin	Nutrition	Fanconi 's syndrome
Hereditary Tyrosinemia	Hepatic venous obstruction	Idiopathic
	Neonatal hepatitis	hemochromatosis
	Biliary atresia	Wilson 's disease
	Porphyria cutanea tarda	
	Acute intermittent porphyrias	

1. Cirrhosis

ตับแข็งอาจเป็นภาวะก่อนเป็นมะเร็งโดยไม่เกี่ยวข้องกับปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ (Johnson *et al*, 1993) ผู้ป่วยตับแข็งที่เป็น HCC พบว่าในเซลล์ตับมี Dysplasia เกิดขึ้นถึงร้อยละ 60 เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่เป็น HCC แต่ไม่มีตับแข็ง เพราะพบ dysplasia เพียงร้อยละ 10 (Anthony, 1987:Borizo *et al*, 1991) การแบ่งตัวซ้ำๆ อาจทำให้เกิด Carcinogenesis และการงอกใหม่ของเนื้อตับก็อาจเป็นตัวกระตุ้น Carcinogenesis โดยเพิ่มการแสดงออกของ Oncogene ตับแข็งที่เป็น Macronodule ซึ่งมี Regenerative process มากกว่ามีโอกาสเป็น HCC มากกว่า Micronodule ในผู้ป่วยที่เป็น Alcoholic cirrhosis เมื่อหยุดดื่มเหล้าจะมีการเปลี่ยนแปลงจาก Micronodule เป็น Macro-nodule ทำให้มีโอกาสเกิด HCC มากขึ้น (Okuda *et al*, 1993)

ตับแข็งพบได้ถึงร้อยละ 80-90 ของผู้ป่วย HCC ในประเทศที่มีอุบัติการของ HCC ต่ำแต่พบได้น้อยลงในประเทศที่มีอุบัติการของ HCC สูงคือพบได้ร้อยละ 60-70 จากการศึกษาผู้ป่วย HCC 1,073 คน พบ HCC ที่มีตับแข็ง 568 คน (ร้อยละ 61.3) (Sherlock and Dooley, 1991)

ในประเทศอัฟริกาผู้ป่วย HCC ที่มีไวรัส B ร้อยละ 30 ของผู้ป่วยเหล่านี้ไม่พบตับแข็ง ซึ่งในประเทศอังกฤษก็เช่นเดียวกัน

จากการศึกษาในประเทศญี่ปุ่นพบว่าโอกาสที่ผู้ป่วยตับแข็งทั้งหมด ไม่ว่าจะเกิดจากสาเหตุใดๆ จะเป็น HCC มากกว่าร้อยละ 6 ต่อปี (Oka *et al*, 1990) และพบว่า cumulative risk ในการเกิด HCC ในเวลา 3 ปีเป็นร้อยละ 12.5 ขณะที่ตับอักเสบเรื้อรังมีเพียงร้อยละ 3.8 (Tsukuma *et al*, 1993)

นอกจากนั้นสภาพพื้นที่ที่แตกต่างกันทั่วโลกมีความเกี่ยวข้องกับอัตราการเกิด HCC ของผู้ป่วยตับแข็ง เช่น ในประเทศอัฟริกาใต้และอินโดนีเซีย ซึ่งรายงานว่าผู้ป่วยตับแข็งมากกว่าร้อยละ 30 เกิด HCC แต่ในประเทศอินเดีย อังกฤษ และอเมริกาเหนือ อัตราการเกิด HCC ร้อยละ 10-20 เท่านั้น ของผู้ป่วยที่เป็นตับแข็ง

2. Hepatitis B (HBV)

หลักฐานต่างๆ แสดงให้เห็นชัดเจนว่า HBV เกี่ยวข้องกับ Hepatocellular carcinoma (HCC) (Beasley, 1982) ในพื้นที่ที่มีอัตราการติดเชื้อ HBV สูงก็มีโอกาสเป็น HCC สูงและเมื่อกลุ่มคนเหล่านี้เคลื่อนย้ายไปอยู่ในบริเวณใด แม้ว่าบริเวณนั้นจะมีอัตราการติดเชื้อต่ำ ก็จะทำให้อัตราการเกิด HCC สูงขึ้นด้วย เช่น Chinese-Americans

ตารางที่ 1-5 Cohort studies on HBsAg carrier and HCC risk (Okuda *et al*, 1993)

Area/Country	Total	HBsAg-positive	HCC risk
Taiwan	22,707	3,454	223.0
Japan	32,171	496	10.4
Japan/Tokyo	25,547	513	30.0
United State/New York		6,850	9.7
England/Wales		3,943	42.0

จากตารางนี้ ประชาชนในไต้หวันมีอัตรา HBV carrier ร้อยละ 15.2 และเมื่อศึกษาจากข้าราชการในไต้หวัน 22,707 ราย ตั้งแต่ปี คศ. 1975-1986 พบผู้ป่วยเสียชีวิตจาก HCC 41 ราย ในจำนวนนี้มี HBsAg positive ถึง 40 ราย และจำนวนนี้มีตับแข็งอยู่ 30 ราย แสดงให้เห็นว่า HBV carrier เป็นปัจจัยเสี่ยงอันหนึ่งของการเกิด HCC โดยไม่จำเป็นต้องมีโรคตับแข็ง (Beasley *et al*, 1981)

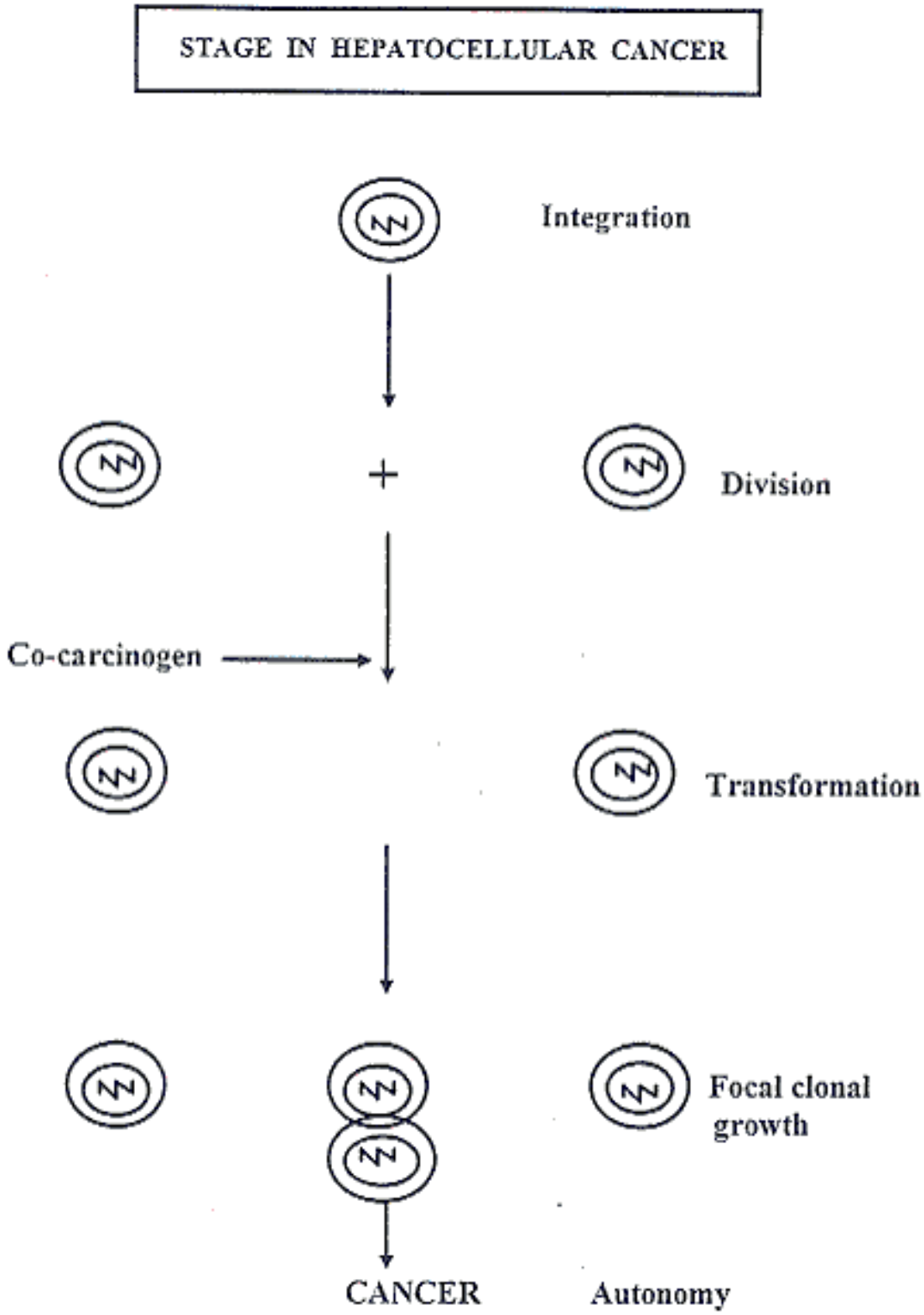
ตารางที่ 1-6 Assocaition of HBV with hepato-cellular carcinoma (Lutwick, 1979)

Country	Tests	Hepatoma associated with HBV(%)	Control* associated with HBV(%)
Uganda	HBsAg	40	1
Taiwan	HBsAg	80	15
USA	HBsAg	21	0.4
Senegal	Anti-HBc	93	42
Hong Kong	Anti-HBc	70	36
USA	Anti-HBc	24	4
Uganda and Zambia	HBsAg,anti-HBs anti-HBc	96	63
USA	HBsAg,anti-HBs anti-HBc	74	20
Senegal	HBsAg,anti-HBs anti-HBc	61	11

* Control group age and sex matched with either cancer or no cancer. HBsAg=hepatitis B surface antigen; anti-HBs=antibody to hepatitis B surface antigen; anti-HBc=antibody to hepatitis B core antigen

ในผู้ป่วยที่เป็น HBV จะมีการ Integrate ของตัวไวรัสเข้าไปใน DNA ของคน ซึ่งอาจจะเป็นขบวนการเริ่มต้น ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงในระดับเซลล์และการแสดงออกของHBV-gene ซึ่งอาจเกิดได้ทั้งเกิดการเรียงตัวของโครโมโซมขึ้นใหม่ หรือเกิดการสอดแทรกเข้าไปให้เกิดการผ่าเหล่าขึ้น (Insertional mutagenesis) (Brechot *et al*, 1980:Brechot, 1978) เซลล์ที่ถูก Integrate เข้าไปนี้จะหลุดรอดจากการถูกจับโดยระบบอิมมูนของร่างกาย และเมื่อมี Co-carcinogen อื่น เช่นสารเคมี หรือฮอร์โมน จะทำให้มีการเพิ่มจำนวนของกลุ่มเซลล์เหล่านี้ (รูปที่ 1-10)

รูปที่ 1-10 Stages In hepatocellular cancer in a hepatitis B carrier



ในผู้ป่วยที่มี HBsAg negative ไปแล้วแต่ยังมี Anti-HBs และ Anti-HBc ก็ยังสามารถใช้วิธี PCR (Polymerase chain reaction)ในการตรวจหา HBV-DNA ของไวรัสในเซลล์เนื้องอกได้ ซึ่งอาจเป็นไปได้ว่าหลังจากที่ไวรัส Integrate เข้าไปในเซลล์แล้วทำให้มีการจัดการเรียงตัวเสียใหม่จนไม่สร้าง HBsAg ออกมา (Lai, *et al*, 1990) แต่เหตุการณ์นี้แม้เกิดขึ้นบ่อยแต่ก็อาจเป็นในระยะท้ายของการดำเนินโรคก็ได้

นอกจากนี้ยังพบว่ามีไวรัสกลุ่มเดียวกับ HBV ในธรรมชาติที่ทำให้เกิด HCC ในสัตว์ เช่น Woodchucks (WHV),Ground squirrels (GSHV) และ Duck (DHBV) ที่พบเด่นชัดที่สุดคือการเกิด HCC จาก Woodchuck hepatitis virus ซึ่งมีโครงสร้างของ Gene คล้าย HBV มาก หนู Woodchuck ที่ได้รับเชื้อ WHV จากการทดลองในระยะตัวอ่อนจะเกิด HCC 100% โดยไม่ต้องมีตับแข็ง ส่วน GSHV ก็ทำให้เกิด HCC ได้ แม้ว่าไม่มากเท่า WHV (Schodel *et al*, 1989)

3. Hepatitis C virus (HCV)

ความสัมพันธ์ระหว่าง HCV กับ HCC มีความแตกต่างกันในแต่ละประเทศ HCV ที่พบว่ามีความสัมพันธ์กับ HCC มาก คือประเทศที่มีอุบัติการของ HBV ต่ำ เช่น ญี่ปุ่น อิตาลี สเปน อัฟริกาใต้ และอเมริกา จากการศึกษาในประเทศญี่ปุ่นและอิตาลีที่ผ่านมา 20 ปีพบว่า HBsAg positive ใน HCC ต่ำลงเหลือเพียงร้อยละ 20 ในขณะที่ Anti-HCV ใน HCC พบมากขึ้นถึงร้อยละ 60-70 ทั้งๆ ที่ Anti-HCV ในคนทั่วไปเพียง ร้อยละ 1.5 (Okuda, 1992) และมากกว่าครึ่งของผู้ป่วยเหล่านี้ให้ประวัติการได้รับเลือดในอดีต (Nishioka *et al*, 1991) โดยทั่วไปเฉลี่ยระยะเวลาตั้งแต่ได้รับเลือดจนเกิดตับอักเสบเรื้อรัง ประมาณ 20-25 ปี และ HCC ประมาณ 30 ปี (Kiyosawa *et al*, 1990) แต่มีบางรายงานจากประเทศญี่ปุ่นที่มีการศึกษาผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังจากไวรัส 155 คน พบว่าร้อยละ 30 ของผู้ป่วย HCV จากการได้รับเลือดเกิดโรคตับแข็งและร้อยละ 15 เกิดมะเร็งในเวลา 8 ปี (Yano *et al*, 1991)

แต่โดยทั่วไป HCV เป็น RNA virus จึงไม่มีเอนซัยม์ Reverse transcriptase ทำให้ไม่สามารถ Integrate เข้าสู่ Gene ของคนได้ เชื่อว่าการเกิดมะเร็งน่าจะผ่านไปทางขบวนการของ Regenerate nodule ในตับแข็ง แม้ว่า HCC ที่เกิดจาก HCV ไม่จำเป็นต้องเป็นโรคตับแข็งก็ตาม (Levrero *et al*, 1991) เชื่อว่าอาจมีกลไกอย่างอื่นเข้ามาเกี่ยวข้อง (Muchmore *et al*, 1988)

อุบัติการของ HCC ใน HCV สูงกว่า HBV 2.7-4 เท่า (Takano *et al*, 1995) และพบว่า Genotype II และ III และ HCV เท่ากัน

พบว่าอาจมีปฏิกริยาร่วมกันระหว่าง HBV และ HCV เพราะผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ HCV ร่วมกับ HBV จะมีโอกาสเกิด HCC ได้บ่อยขึ้นมากกว่าผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ HCV แต่เพียงอย่างเดียว (Kaklamani *et al*, 1991)

4. Mycotoxin

Mycotoxin ที่สำคัญคือ Aflatoxin เป็นสารพิษที่สร้างจากรากลุ่ม *Aspergillus flavus* เป็นที่ทราบมานานว่ามีคุณสมบัติเป็น Toxin และ Carcinogen (Enwonwu, 1984) โดยสารหลักคือ Aflatoxin B_1 (AFB_1) สามารถทำให้เกิด HCC มะเร็งท่อน้ำดี มะเร็งตับอ่อน Hemangioma และ Osteosarcoma ในสัตว์ทดลอง Van Rensburg และคณะรายงานงานในปี 1985 พบว่าสัดส่วนของ AFB_1 ในอาหารมีความสัมพันธ์โดยตรงกับอุบัติการของ HCC ดังตารางที่ 1-7

ตารางที่ 1-7 Relation between crude HCC rate (both sexes) and aflatoxin intake (Van Rensburg *et al*, 1985)

Country	Locale	Aflatoxin intake (ng/kg/day)	Hepatoma rate (per 10^5/year)
Kenya	High altitude	3.5	1.2
Thailand	Songkhla	5.0	2.0
Swaziland	High veld	5.1	2.2
Kenya	Mid altitude	5.9	2.5
Swaziland	Mid veld	8.9	3.8
Kenya	Low altitude	10.0	4.0
Swaziland	Lebombo	15.4	4.3
Thailand	Ratburi	45.6	6.0
Swaziland	Low veld	43.1	9.2
Mozambique	Inhambane	222.4	13.0

เชื่อว่า Aflatoxin อาจจะมีปฏิกริยาเป็น Co-carcinogen กับไวรัส B ซึ่งเป็นไปได้ว่า พิษของเชื้อราตัวนี้จะไปกดการทำงานของระบบภูมิคุ้มกัน ทำให้อัตราการเป็นพาหะของไวรัส B สูงขึ้นเพิ่มอัตราเสี่ยงต่อการเกิด HCC

แต่เนื่องจาก HCC กับ AFB_1 พบมากในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ จีน แอฟริกา ซึ่งมีอุบัติการของ HBV สูงอยู่แล้ว ทำให้ความเชื่อถือตรงนี้น้อยลงและปริมาณ AFB_1 ที่มีอยู่ในอาหารก็อาจไม่ได้บอกถึง AFB_1 ที่ร่างกายได้รับก็ได้จึงมีการศึกษาและตรวจหาระดับ AFB_1 ในปัสสาวะผู้ป่วย HCC ในได้หวันพบว่ามีค่าสูงมากถึง 500 เท่าของคนที่ไม่เป็น และค่านี้ไม่แตกต่างกับในคนที่มี HBV หรือไม่มี (**Hatch *et al*, 1993**) ได้

มีการทดลองให้ AFB_1 ขนาด 0.1 ppm/kg ใส่ในอาหารหนูที่ทดลอง พบว่าเกิด HCC 100% ใน 54 อาทิตย์ (Wogen, 1976)

ในปี 1991 Bressac และคณะยังทำการศึกษาเนื้อเยื่อมะเร็งชนิด HCC ในแอฟริกาใต้ 10 ราย ร้อยละ 50 พบว่ามีการผ่าเหล่าของ p53 gene ที่ codon 249 จาก G แทนด้วย T ซึ่งเป็นลักษณะที่พบได้บ่อยในการเกิดมะเร็งจาก AFB_1 (Bressac *et al*, 1991) นอกจาก AFB_1 ยังมีสารอาหารและสารพิษอื่นๆ อีกมากที่ทำให้เกิด HCC ในสัตว์ทดลอง แต่ปัจจุบันยังไม่มีหลักฐานที่ชัดเจนของสารเหล่านี้ในการเกิด HCC

p53 เป็น Tumor suppressor gene อยู่บริเวณขาข้างสั้นของโครโมโซมคู่ 17 การผ่าเหล่าพบในคนที่เป็นมะเร็ง ใน HCC จุดที่เรียก Hotspot อยู่ที่ codon 249 (Oztur, 1991) ซึ่งพบได้จากเนื้อมะเร็งของผู้ป่วยจาก Mozambique อัฟริกาใต้และจีน ซึ่ง Gene ตัวนี้มีความสัมพันธ์กับ AFB_1 การผ่าเหล่าที่เกิดขึ้นแตกต่างไปตามภูมิประเทศ เช่น ในอังกฤษ (Britain) ซึ่งไม่มี Aflatoxin จึงยากที่จะพบการผ่าเหล่าของ Gene p53 แต่ในประเทศญี่ปุ่นพบว่ามีหลายจุดของโครโมโซมคู่นี้ที่เกิดการผ่าเหล่า

5. Alcohol

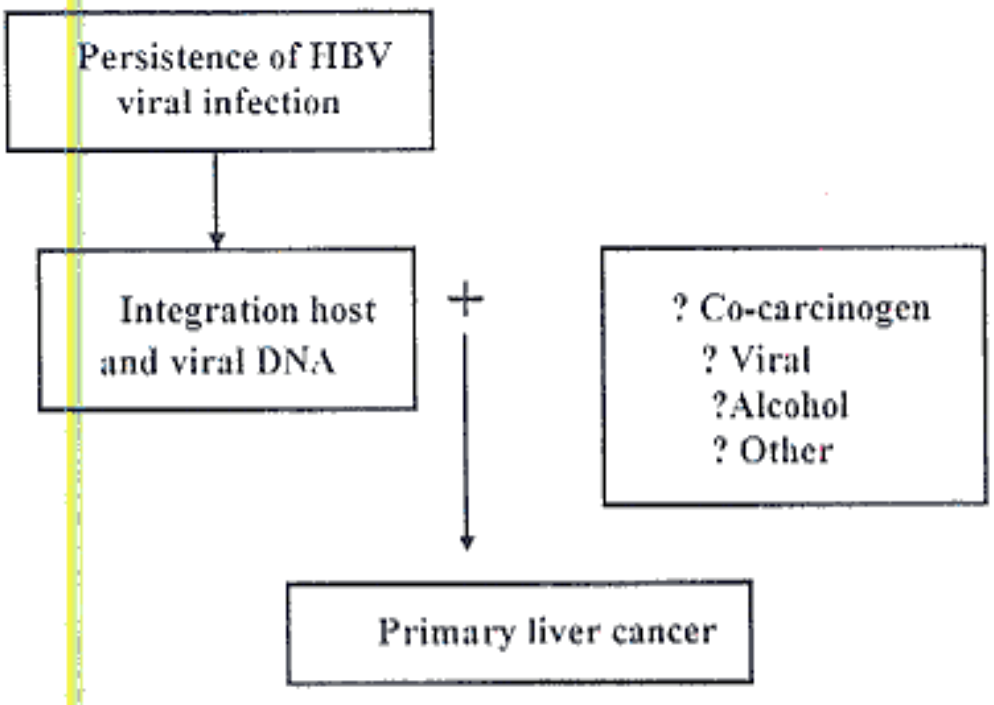
ในประเทศเขตอบอุ่น แอลกอฮอล์มีความสัมพันธ์กับการเกิด HCC โดยเฉพาะในคนสูงอายุ พบว่าในยุโรปเหนือและอเมริกาเหนือ ผู้ป่วย Alcoholics มีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิด HCC ถึง 4 เท่า (Hardell *et al*, 1984) ซึ่งคนเหล่านี้มักมีตับแข็งอยู่ด้วยเสมอ แต่ตัวแอลกอฮอล์ไม่เป็น Carcinogen แต่เป็นปัจจัยเสริมในการเกิด Carcinogenesis ของ HCC เชื่อว่ามีผลในด้าน Promotion

แอลกอฮอล์อาจจะเป็น Co-carcinogen กับ HBV และในผู้ป่วย Alcoholics cirrhosis ที่เป็น HCC มักมีอุบัติการของ HCC สูงอยู่แล้ว ตัวแอลกอฮอล์อาจจะทำให้มีการกระตุ้นเอนซัยม์ เปลี่ยน Co-carcinogen เป็น Carcinogen เกิด hepatocarcinogenesis(รูปที่ 1-11) หรือแอลกอฮอล์อาจกระตุ้น Carcinogenesis โดยกดการทำงานของระบบภูมิต้านทาน พบว่าแอลกอฮอล์ทำให้ Carcinogenmediated DNA alkylation มีความผิดปกติ (**Sherlock and Dooley**, 1991)

ส่วนใหญ่ HCC ในผู้ป่วยที่เป็น Alcoholic cirrhosis บางครั้งเกิดร่วมการ Integrate ของไวรัส B เข้าไปใน DNA ของคน (**Brechot** *et al*, 1980) แต่บางครั้งการเกิด HCC ในผู้ป่วยเหล่านี้ก็ไม่เกี่ยวข้องกับการติดเชื้อไวรัส B เลย

พบว่าอายุของการเกิด HCC ในผู้ป่วยที่เป็นพาหะไวรัส B และดื่มแอลกอฮอล์ประมาณ 38.8 ปี แต่ในกลุ่มที่ไม่ได้ดื่มมีอายุมากกว่า 10 ปี (48.8 ปี) และกลุ่มที่ไม่มี HBV ก็ให้ผลคล้ายกันเชื่อว่าแอลกอฮอล์อาจมีการกระตุ้นให้เกิดตับแข็งเร็วขึ้น หรือจากแอลกอฮอล์ทำให้มี Regeneration ของตับมากขึ้น (**Ohnishi** *et al*, 1982)

รูปที่ 1-11 Factors leading to the development of hepatocellular carcinoma in patient infected with hepatitis B or hepatitis C



และจากการศึกษาในไต้หวันพบว่าการดื่มแอลกอฮอล์ 3 วัน/อาทิตย์ นาน 15 ปี มีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิด HCC เพิ่มขึ้น 3.4 เท่า (Chen *et al*, 1991)

6. Miscellaneous factors

HCC พบได้ในโรคตับแข็งที่เกิดจาก Hemochromatosis, Alpha$_1$-antitrypsin deficiency และ Type 1 glycogen storage disease ซึ่งจากการศึกษาพบว่าการเกิดมะเร็ง HCC เป็นผลมาจากโรคตับแข็งอย่างเดียว เพราะพบว่าใน Hemochromatosis เมื่อทำ Phebotomy เพื่อป้องกันโรคตับแข็ง ก็สามารถป้องกัน HCC ได้ (Fargion *et al*, 1994)

Wilson's disease และ Primary biliary cirrhosis ไม่ค่อยเกิด HCC (Wilkinson *et al*, 1983) แต่ถ้า PBC จะเกิดก็มีอัตราเสี่ยงจากการเป็นตับแข็งเท่านั้น (Farinati *et al*, 1994)

Hereditary tyrosinemia พบว่า อุบัติการของ HCC สูงถึงร้อยละ 40 แม้ว่าจะให้การรักษาด้วย Dietary control แล้วก็ตาม โดยมักพบร่วมกับระดับ AFP ที่สูงมากเช่นเดียวกันกับ Ataxia telangiectasia (Labreegue, 1992)

Oral contraceptive เชื่อว่า HCC ที่เกิดขึ้นมีส่วนเกี่ยวข้องกับยาคุมกำเนิด (Klatskin, 1977) ลักษณะที่เด่นคือ มีเลือดมาเลี้ยงที่อ้อนมาก AFP สูงอายุยืนยาวกว่า HCC ที่เกิดจากสาเหตุอื่น แต่อาจจะมีการวินิจฉัย Adenoma เป็น HCC ร่วมด้วย จึงทำให้ HCC ที่เกิดจากยาคุมกำเนิดมีความแตกต่างจาก HCC ที่เกิดจากสาเหตุอื่นๆ

Budd-Chiari syndrome วินิจฉัยครั้งแรกในญี่ปุ่นโดย Nakamura พบว่าผู้ป่วยที่มี Membranous obstruction ของ Inferior vena cava เกิด HCC ถึงร้อยละ 41 (Nakamura *et al*, 1982) และต่อมามีการตรวจศพของผู้ป่วยเหล่านี้พบว่าเกิด HCC ถึงร้อยละ 48 (Simson, 1982) การเกิด HCC เป็นภาวะแทรกซ้อนที่ค่อนข้างสุดท้าย การเกิดยังไม่ทราบกลไก อาจเนื่องจากมีการตายของเซลล์ตับ เนื่องจากการคั่งของเลือดและกระตุ้นให้มี Regeneration เกิดขึ้น

Porphyria นอกจากจะพบว่าเป็น Paraneoplastic syndrome และยังพบว่า Porphyria cutanea tarda (PCT) ยังเป็นต้นเหตุการเกิด HCC ด้วย พบได้ทั้งผู้ป่วยที่มีและไม่มีโรคตับแข็งร่วมด้วย HCC มักเกิดเมื่ออาการสงบของ PCT ดีแล้ว ปัจจัยเสี่ยง 2 ข้อคือ ระยะเวลาตั้งแต่มีอาการจนเริ่มการรักษา PCT และการมี Chronic active hepatitis หรือ Cirrhosis โดยไม่ขึ้นอยู่กับว่าจะมี HBV, HCV หรือ ความรุนแรงของ Siderosis ในตับ (Siersema *et al*, 1992)

HCC พบได้ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา Immunosupressive อย่างมากมายหลังทำการเปลี่ยนไต (Sherlock and Doopey, 1991)

Smoking ผู้ป่วยที่มีเชื้อ HBV เมื่อสูบบุหรี่จะเพิ่มอัตราเสี่ยงต่อการเกิด HCC มากกว่าคนที่ไม่มีเชื้อ HBV ในประเทศกรีก พบว่าการสูบบุหรี่มากกว่า 30 มวนต่อวันเพิ่มอัตราเสี่ยงต่อการเกิด HCC 8.4 เท่า จากฮ่องกง รายงาน 3.3 เท่า และในอเมริกา 2.6 เท่า (Okuda *et al*, 1993) เชื่อว่าการสูบบุหรี่เพิ่ม HCC แบบ

Dose response relationship คือ Relative risk 1.1,1.5 และ 2.6 ในผู้ที่สูบบุหรี่ 1-10,11-20 และมากกว่า 20 มวน ต่อวันตามลำดับ แม้ว่าเมื่อเปรียบเทียบกับ HBsAg และ HBeAg ซึ่งเท่ากับ 16.7 และ 56.5 ก็ตาม จากการศึกษานี้จึงมีข้อแนะนำว่า ควรงดสูบบุหรี่ เพื่อป้องกันการเกิด HCC โดยเฉพาะในประเทศที่มีการสูบบหรี่มาก (Chen *et al*, 1991)

1.5 การวิจัยด้านระบาดวิทยาเพื่อการควบคุมมะเร็งตับในประเทศไทย

วันชัย วัฒนศัพท์ และคณะ

ความพยายามของนักวิจัยในประเทศไทยที่จะศึกษาเกี่ยวกับมะเร็งตับด้านระบาดวิทยานั้น จะมุ่งเน้นไปถึงอัตราการเกิดใหม่ต่อปีหรืออุบัติการ (Incidence) ปัจจัยเสี่ยง (Risk factors) นับว่าได้ก้าวหน้ามาจนทำให้เราสามารถจะทราบอุบัติการของมะเร็งตับที่ได้มาตรฐานพอสมควร (Parkin 1992, Vatanasapt 1990 และ 1993) สำหรับปัจจัยเสี่ยงในมะเร็งตับ HCC และ CHCA ทั้งสองชนิดก็ได้มีการศึกษาได้ก้าวหน้าจนทราบปัจจัยเสี่ยงระดับหนึ่งตามข้อ 1.4 ซึ่งจากอุบัติการที่สูง และปัจจัยเสี่ยงที่ค่อนข้างชัดเจนสามารถนำไปสู่แนวคิดของการทำการควบคุมมะเร็งปฐมภูมิ (Primary prevention) ในมะเร็งทั้งสองชนิด แต่ก็ยังมีบางจุดที่น่าจะจำเป็นที่จะต้องทำการวิจัยเพื่อให้ได้คำตอบที่บางอย่างที่ถึงแม้ได้รับคำตอบอยู่บ้างแล้วชัดเจนขึ้น

คำถามการวิจัยที่ยังต้องการคำตอบ

แนวทางการวิจัยมะเร็งท่อน้ำดีตับ CHCA ในด้านระบาดวิทยา

1.5.1 การพิสูจน์ความแม่นยำของอัลตราซาวด์ในการวินิจฉัยมะเร็งตับ โดยเฉพาะมะเร็งท่อน้ำดีตับ (CHCA) สถิติมะเร็งตับชนิดมะเร็งท่อน้ำดีตับที่ขอนแก่นซึ่งเป็นภาพแทนอีสานนั้นสูงมากกว่ามะเร็งเซลล์ตับจริงหรือไม่ แม้สถิติจะสูงที่สุดในโลกของภาพมะเร็งตับปฐมภูมิของประเทศไทยระหว่าง 90-100 ต่อประชากร 100,000 และพบว่าในกลุ่มที่มีการตรวจเนื้อเยื่อมีสัดส่วนของมะเร็งท่อน้ำดีตับ CHCA สูงถึงร้อยละ 89 (CHCA:HCC= 268:23) หรือกว่า 11 เท่า แต่มะเร็งตับที่ขอนแก่นชนิดที่ไม่มีการตรวจชิ้นเนื้อ (Not-Spcified) มีถึง 2,390 ราย หรือร้อยละ 88.8 ในจำนวนนี้ส่วนใหญ่ได้รับการตรวจทางอัลตราซาวด์ แต่ขาดการตรวจชิ้นเนื้อ ฉะนั้นการวิจัยผลการอ่านอัลตราซาวด์ที่ว่าเป็นมะเร็งตับและชนิดใดมีความแม่นยำเท่าใด อาจจะโดยใช้ Needle Biopsy หรือการตรวจเนื้อเยื่อยืนยันเปรียบเทียบ จะมีความสำคัญเพื่อหา Validity ของอัลตราซาวด์ เนื่องจากตามปกติ ผู้ป่วยหลายราย ซึ่งแพทย์เห็นว่าไม่มีทางรักษาแน่นอน ก็ไม่บุคธรรมนักที่จะไปพยายามพิสูจน์ชิ้นเนื้อ โดยมีโอกาสเสี่ยงอันตรายมากกว่าประโยชน์ที่จะได้รับ เช่นในราย CHCA ที่เป็นมะเร็ง หรือเป็นตีข่าน

1.5.2 การศึกษาประวัติทางธรรมชาติ (Natural history) เกี่ยวกับการ

ติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับ หลังจากที่มียา Praziquantel น่าพยาธิแล้ว การรับประทานยานี้เมื่อเป็นหรือกลับเป็นใหม่ และกินยาอีกสลับไปมาจะมีสภาพการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันอย่างไร และภูมิคุ้มกันโดยทั่วไปจะอยู่นานเท่าใดยังไม่มีคำตอบที่ชัดเจน จนกระทั่งว่าหลังติดเชื้อแล้วนานเท่าใด ผู้ป่วยจะเกิดเป็นมะเร็งท่อน้ำดีตับ (CHCA)

1.5.3 การศึกษาหาปัจจัยเสี่ยง โดยเฉพาะเรื่องอาหารการกิน และการตรวจทางน้ำเหลืองวิทยา และการตรวจอุจจาระหาพยาธิใบไม้ตับเพื่อติดตามมะเร็งท่อน้ำดีตับ CHCA ในลักษณะของการศึกษาไปข้างหน้า หรือ prospective cohort study เช่นเดียวกับการเก็บรวบรวมกลุ่มประชากรพื้นที่ที่มีปัจจัยเสี่ยงเช่น มะเร็ง HCC ในจีน ซึ่งจะมีประโยชน์มากในการศึกษาสิ่งที่เกิดขึ้นก่อน ("Anticident") ก่อนผู้ป่วยจะเป็นมะเร็งท่อน้ำดีตับ CHCA คำตอบหลายอย่างที่อาจจะยังไม่ชัดโดย Case-control study เกี่ยวกับปัจจัยหรือ cofactor อื่นๆ จะช่วยให้เข้าใจได้ดีขึ้น

1.5.4 การศึกษาระดับโมเลกุลของ CHCA (Molecular Epidemiology) ยังจะต้องทำอีกมาก โดยเฉพาะในเรื่องของ Genotype oncogene และ Tumor supressor gene

1.5.5 ทำไมแต่ละคนที่ติดเชื้อพยาธิ *Opisthorchis viverrini* จึงมีโอกาสเกิด CHCA แตกต่างกัน ถึงแม้ว่า เอมอร ไม้เรียง และคณะ ได้พบความสัมพันธ์ระหว่าง intensity ของ *Opisthorchis viverrini* infection และการเปลี่ยนแปลงของ hepatobiliary system โดยการตรวจทางอัลตราซาวด์ (Mairiang E. *et al*, 1992) ก็ตาม แต่ intensity ของ opisthorchis infection คงไม่ได้เป็น factor เดียวที่อธิบาย และ ทำไมเพศชายจึงมีโอกาสเป็น CHCA มากกว่าเพศหญิงถึง 3 เท่า ผลของ Sex hormore การดื่มเหล้า สูบบุหรี่ หรือระบบ metabolism ในการกำจัดสารพิษ Nitrosamine ของแต่ละคนต่างกัน สร้อยสังวาลย์และคณะ ได้ศึกษาทดลองในระยะเริ่มต้น เกี่ยวกับ P 450 isoenzyme CYP 2A6 และ CYP 2E1 ซึ่งเกี่ยวข้องกับการ activate N: Dimethylamine (NDMA) พบ activity ของ CYP 2A6 เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยติดเชื้อ opisthorchis (Satarug *et al*, 1995) อย่างไรก็ตาม น่าจะมีการศึกษาในแนวทางที่กล่าวนี้ เพิ่มเติม

1.5.6 การพบ CHCA ในครอบครัวเดียวกัน ทำให้กลไกเกี่ยวกับ carcinogenesis ของ CHCA ในส่วนที่เกี่ยวกับ gene น่าสนใจขึ้น ถึงแม้ว่าจะมีผู้พยายามศึกษา oncogene tumor suppressor gene บ้างแล้วก็ตาม แต่มีงานวิจัยด้านนี้น้อยมาก ควรจะได้มีการศึกษาเพิ่มเติม เกี่ยวกับเรื่องนี้โดยเน้นรายละเอียดเกี่ยวกับชนิดของ CHCA (central, peripheral type) CHCA ที่พบในครอบครัวเดียวกันเปรียบเทียบกับความผิดปกติของ oncogene, tumor suppressor gene, DNA repair process มีความแตกต่างกันหรือไม่

1.5.7 ระบาดวิทยาของไวรัสตับอักเสบชนิดซี (Hepatitis C Virus) ระดับความชุกของตับอักเสบ C ยังต้องการการศึกษาในประเทศไทย เนื่องจากในประเทศเพื่อนบ้านหลายแห่ง พบไวรัสตับอักเสบซีนี้สูง และสัมพันธ์กับมะเร็งตับมากขึ้น ในขณะที่ของเราพบน้อยจริงหรือไม่ และอย่างไร การตรวจวิเคราะห์ในผู้บริจาคโลหิต และในกลุ่มอื่นๆ อาจจำเป็นต้องทำมากขึ้น

References

Anthony, P.B. Liver cell dysplasia:what is it significants ? Hepatology 1987;7:394.

Aguilar, F,. Harris C.C., Sun, T., Hollstein, M., Cerutti, P. Geographic variation of p53 mutational profile in nonmalignant human liver. Science 1994: 264: 1317-9.

Beasley, R.P. Hepatitis B virus as the etiologic agent in hepatocellular carcinoma-epidemiologic consideration.Hepatology 1982;2:215.

Beasley, R.P., Hwang, L.Y., Lin, C.C., Chien, C.S. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus: A prospective study of 22,707 men in Taiwan. Lancet 1981; 2: 1129-1132.

Beasley, R.P., Hwang, L.Y., Lin, C.C, *et al*. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus: a prospective study of 22,707 men in Taiwan. Lancet 1981;2:1133.

Belmaric, J. Intrahepatic duct carcinoma and *Clonorchis sinensis* infection in Hong Kong. Cancer;1973:31:468-473

Berman, M.M., Libbey, N.P., Foster, J.H. Hepatocellular carcinoma:polygonal cell type with fibrous stroma-an atypical variant with a favorable prognosis. Cancer 1980;46:1448.

Bhamarapravati, N and Viramevati, V. Liver disease in Thailand:An analysis of liver biopsies Am J Gastsoenterol 1996;15:267.

Boonmar, S., Pojanagaroon, B., Watanabe, Y., Tanaka, Y., Saito, I., Miyamura, T. Prevalence of hepatitis C virus antibody among healthy blood donors and non-A. non-B hepatitis patients in Thailand. Jpn J Med Sci Biol 1990; 43: 29-36.

Borizo, M., Bruno, S., Roncalli, M., *et al*. Liver cell dysplasia and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis:a preliminary report. Br. Med. J. 1991;302:1312.

Brechot, C. Hepatitis B virus (HBV)and hepatocellular carcinoma. J. Hepatotol 1978;1:269.

Brechot, C., Louise, A., *et al*. Presence of integrated hepatitis B virus DNA sequence in cellular DNA of human hepatocellular carcinoma. Nature 1980;286:533.

Bressac, B., Kew, M., Wands, J., Ozturk, M. Selective G to T mutations of p53 gene in hepatocellular carcinoma from Southern Africa. Nature 1991;350:429-31.

Bruce, R.D., Risk assessment for aflatoxin. II. Implications of human epidemiology data. Risk Anal 1990; 10:561-9.

Bulla, G.A., Siddiqui, A. The hepatitis B virus enhancer modulates transcription of the hepatitis B virus surface antigen gene from an internal location. J. Virol. 1988;62: 1437-41.

Bunyaratvej, S., Meenakanit, V., Tantachamrun, T., Srinawat, P., Susilavom, R. and Changchinan, N. National wide servey of the major liver diseases in Thailand:analys of 3305 biopsies as to year end 1978. J Med Associ Thai 1981;64:432-38

Bunyaratavej, S., Rochanawutanon, D., Chaimuangraj, S. Hepatitis B surface antigen in liver tissue and primary liver carcinoma in Thailand. J Med Assoc Thailand 1979; 72: 414.

Busby, W.F., Wogan, G.N., Aflatoxins, In: Searrle CD (ed.) Chemical Carcinogens, American Chemical Society Monograph 182. Washington. DC: American Chemical Society, 1984; 945-1136.

Campbell, T.C., Chen, J., Liu, C., Li, J., Parpia, B. Non-association of aflatoxin with primary liver cancer in a cross-sectional ecological survey in the People's Republic of China. Cancer Res 1990; 50: 9882-93.

Chaimuvati, T., Poovorawan, Y., Luengrojanakul, P. The prevalence of hepatitis C virus antivody in high risk group of Thai children and adults. Gastroenterol Jpn 1991; 26 (Sup.3): 176-8.

Chen, D.J., Jiang, K.Y., Chang, A.S.,*et al*. Effect of hepatitis B virus, alcohol drinking,cigarette smoking,and familial tendency on hepatocellular carcinoma. Hepatology 1991;3:398-406.

Chiang mai University.Tumor Registry. Cancer Unit, Faculty of Medicine, Chiang mai University, Chiang mai, Thailand, 1992.

Chisari, F.V., Klopchin, K., Moriyama, T., et al. Molecular pathogenesis of hepatocellular carcinoma in hepatitis B virus transgenic mice. Cell 1989; 59: 1145-56.

Cotran, R.S., Kumar, V., Robbins, S.L. Robbins Pathologic Basis of Diseases. 4th ed. W.B. Saunders, Philadelphia. 1989.

Craig, J.R., Peters, R.L., Edmondson, H.A., Omata, M. Fibrolamellar carcinoma of the liver:a tumor of adolescents and young adults with distinctive clinicopathologic features. Cancer 1980;46:372

Dejena, A., Bougueleret, L., Grzeschik, K.H.,Tiollais, P. Hepatitis B virus DNA integration in a sequence homologous to v-erb-A and steroid receptor genes in a hepatocellular carcinoma. Nature 1986; 322: 70-2.

Dejena, A., The, H.D. Hepatitis B virus as an insertional mutagene in a human hepatocellular carcinoma. Mol Biol Med 1990; 7: 213-22.

Ding, S.F., Delhanty, J.D.A., Bowles, L., et al. Loss of Constitutional heterozygosity on Chromosomes 5 and 17 in Cholangiocarcinoma Br. J Cancer 1993; 67: 1007-10.

Editorial. Hepatocellular cancer: Differences between high and low incidence regions. Lancet 1987; 2: 1183-4.

Elkins, M.R.H., Satarug, S., Tsudar, M., Mairiang, E. et al. Liver fluke infection and Cholangiocarcinoma: Model of endogenous nitric oxide and extragastric nitrosation in human carcinogenesis. Mutation Research 1994;305:241-52

Enwonwu, C.O. The role of dietary aflatoxin in the genesis of hepatocellular cancer in the developing countries. Lancet 1984;ii:956.

Farinati, F., Floreani, A., De Maria N., *et al.* Hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis.J. Hepatol. 1994;21:315-316.

Fargion, S., Fracanazani, A.L., Piperno, A., *et al.* Hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis. J.

Hepatol. 1994;21:315-316.

Feitelson, M. Hepatitis B virus infection and primary hepatocellular carcinoma. Clin Microbiol Rey 1992; 5: 275-301.

Flavell, D.J., Lucas, S.B. Potentiation by the human liver fluke Opisthorchis viverrini, of the carcinogenic action of N-nitrosodimethylamine upon the biliary epithelium of the hamster. Br J Cancer 1982; 46: 985-9.

Ganem, D., Varmus, H.E. The molecular biology of the hepatitis B viruses, Ann Rev Biochem 1987; 56: 651-693.

Hardell, L., Bengtsson, N.O, Jonsson, U.,*et al*. Etiological aspects of primary liver cancer with special regard to alcohol, organic solvents and acute intermittent porphyria-an epidemiological investigation. Br. J. Cancer 1984;50:389.

Haswell-Elkins, M.R,, Mairiang, E., Mairiang, P., et al. Cross-sectional study of Opisthorchis viverrini infection and cholangiocarcinoma in communities within a high-risk area in northeast Thailand. Int J Cancer 1994a; 59; 505-9.

Haswell-Elkins, M.R., Satarug, S., Tsuda,M., et al. Liver fluke infection and cholangiocarcinoma: model of endogenous nitric oxide and extrahepatitis nitrostion in human carcinogenesis. Mutat Res 1994b; 305: 241-52.

Hatch, M.C., Chen, C.J., Levin, B.,*et al*. Urinary aflatoxin levels, hepatitis B virus infection and hepato-cellular carcinoma in Taiwan.Int.J. Cancer 1993;54(6):931-934.

Hou, P.C. The relationship between primary Carcinoma of the liver and infestation with Clonorchis sinensis. J pathol Bacteriol 1956;72:239-46.

Hsu, I.C., Metcalf, R.A., Sun, T., Welsh, J.A., Wang, N.J., Harris, C.C. Mutational hotspot in the p53 gene in human hepatocellular carcinomas. Nature 1991; 350: 427-8.

Itoh, M., pairojkul, C., Thamavit, W., et al. Association of antibodies to Opisthorchis viverrini with hepatobiliary disease in northeastern Thailand, Am J Trop Med Hyg 1994; 51:424-9.

Johnson, P.J., William, R. Cirrhosis and the etiology of hepatocellular carcinoma.J.Hepatol.1987;5:140.

Kaklamani, E., Trichopoulos, D., Tzonou, A.,*et al*. Hepatitis B and C viruses and their interaction in the origin of hepatocellular carcinoma. JAMA 1991;265:1974.

Kew, M.C.:Tumors of the liver.In Zakim,D.,and Boyer,T.D. (*eds*.):Hepatology:A Textbook of Liver Disease. Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1982, p. 1048.

Kim, Y.I. Liver carcinoma and liver fluke infection. Arzneimittelforschung 1984; 34: 1121-6.

Kirby, G.M., pelkomen, P., Vatanasapt, V., Camus, A.M., Wild, C.P., Lang, M.A. Association of liver fluke (Ophisthorchis viverrini) infestation with increased expression of cytochrome P450 and carcinogen metabolism in male hamster liver. Mol Carcinogenesis 1994; 11:81-9

Kiyosawa, K., Sodeyama, T., Tanake, E.,*et al*. Interrelationship of blood transfusion,non-A,non-B hepatitis and hepatocellular carcinoma:Analysis by detection of antibody to hepatitis C virus.Hepatology 1990;12:671-675.

Khon Kaen University. Tumor Registry, Cancer Unit, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen,

Thailand, 1993. (unpublished data)

Klatskin, G. Hepatic tumor:possible relationship to use of oral contraceptives.Gastroenterology 1977;73:386

Kurathong, S., Lerdverasirikul, P., Wongpaitoom, V. PramoolsinsapC,Kantuanpital A Varavithya W,Phuapradit P, Bunyaratvej S and Upatham ES. Opisthorchis viversini infection and Cholangiocarcinoma A prostective,case controlled study 1985;89:151-6

Labrecgue, D.R. Neoplasia of the liver.In:Kaplowitz (eds) Liver and Biliary disease. William & Wilkind, Baltimore, 1992;347-388.

Lai, M.Y., Chen, P.J., Yang, P.M., *et al*. Identification and characterization of intrahepatic hepatitis B virus DNA in HBsAg-seronegative patients with chronic liver disease and hepatocellular carcinoma in Taiwan. Hepatology 1990;12:575.

Laudico, A.V., Esteban, D. and Parkin, D.M. Cancer in The Philippines. IARC Technical Report No.5, Lyon 1989.

Lee, J.H., Rim, H.J. and Bak, U.B. Effect of clonorchis sinensis infection and dimenthylnitrosamine administration on the inductionof Cholangiocarcinoma in Syrion golden hamsters. KoreanJaurmal of Parasitology 1993;31:21-9

Levrero, M., Tagger, A., Balsano, C., *et al*. Antibodies to hepatitis Cvirus in patients with hepatocellular carcinoma. J. Hepatol. 1991;12:60.

Lutwick, L.I. Relation between aflatoxin and hepatitis. B virus and hepatocelllular carcinoma.Lancet 1979;i:755.

Magee, P.N. The experimental basis for the role of mtroso Compounds in human cancer. Cancer Surveys. 1989;8: