

207-39.

X Mairiang, E., Elkins, D.B., Mairiang, P., et al. Relationship between intensity of opisthorchis viverrini infection and hepatobiliary disease detected by ultrasonography. J of gastroenterol and hepatology 1992; 7:17-21.

X Marisa, T., Carriage and Donald Earl Henson. Liver, Gall bladder, Extrahepatic Bile Ducts and Pancreas. Cancer supplement 1995;75(1)

X Megasana, P. and Changbumreng, S. The role of nitrosamines in the cause of primary carcinoma J of med Assoc Thai 1974;57:175-8

X Miller, R.H., Kaneko, S., Chung, C.T., Girones, R., purcell, R.H. Compact organization of the nhepatitis B virus genome. Hepatology 1989; 9:322-7.

X Ministry of Public Health. Public Health Statistics 1993. Division fo Health Statistics Bureau of Health Policy and Plan office of the permanent secretary, Minitry of Public Health, 1995.

X Muchmore, E., Popper, H., Peterson, D.A., et al. Non-A non B hepatitis related hepatocellular carcinoma in a chimpanzee. J. Med. primatol.1988;17:235-236.

X Nakamura, T., et al. Obstruction of the inferior vena cava in the hepatic portion and the hepatic vein. Angiology 1968;19:479.

X Nguyen, T., Dbrenson, C.L., Crspi, B.W., et al. DNA damage and mutation in human cells exposed to nitric oxide in vitro. Proc Natl Acad Sci 1992;89:3030-4

X Nishioka, K., Watanabe, J., Furata, S., et al. A high prevalence of antibody to the hepatitis C virus in patients with hepatocellular carcinoma in Japan. *Cancer* 1991; 67: 429-33.

X Norredam, K., Chainuvatti, T., Aldershvile, J., Nielsen J.O., Viranuvatti, V. Hepatitis B antigens and antibodies in serum from 41 cases of primary carcinoma of the liver. A study from Thailand. *Scand J Gastroenterol* 1986; 21: 428-32.

X Ohshima, H., Bandaletova, T.Y., Brouet, I., et al. Increased nitrosamine and nitrate biosynthesis by nitric oxide synthase induced in hamsters infected with liver fluke (*Opisthorchis viverrini*). *Carcinogenesis* 1994; 15: 271-5.

X Ohashi, K., Nakajima, Y., Kanehiro, H., et al. Ki-ras Mutations and P53 protein expression in intrahepatic cholangiocarcinoma: Relation to gross tumor morphology. *Gastroenterol* 1995; 109:1612-7.

X Ohnishi, K., Iida, S., Iwama, S., et al. The effect of chronic habitual alcohol intake on the development of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma: relation to hepatitis B surface antigen carriage. *Cancer* 1982;49:672.

X Oka, H., Kurioka, N., Kim, K., et al. Prospective of early detection of hepatocellular carcinoma in patient with cirrhosis. *Hepatology* 1990;12:680-687.

X Okuda, H., Kurioka, N., Kim, K., et al. Prospective study of early detection of hepatocellular carcinoma in patient with cirrhosis. *Hepatology* 1990;12:680-687.

X Okuda, K. Hepatocellular carcinoma:Recent Progress. *Hepatology* 1992;15:948-963.

X Okuda, K., Kojiro, M., Okuda, H. Neoplasm of the

liver, In: Schiff L, Schiff ER (eds). Disease of the liver. JB. Lippincott, Philadelphia, 1993; 1236-1296.

X Ozturk M. p 53 mutation in hepatocellular carcinoma after aflatoxin exposure. Lancet 1991; 338: 1356.

X Panyathanya, R., Thakerngpol, K., Chin-da, K., Stitnimankarn, T. The incidence of hepatitis B surface antigen in liver tissues of liver diseases in Thailand. J Med Assoc Thailand 1982; 65: 246.

X Parkin, D.M., Muir, C.S., Whelen, S.L., Gao, Y.T., Ferlay, J. and Powell, T., eds., Cancer Incidence in Five Continents, Volume VI (IARC Scientific Publications No. 120) Lyon, IARC, 1992.

X Parkin, D.M., Ohshima, H., Srivatanakul, P. and Vatanasapt v. Cholangiocarcinoma: Epidemiology, Mechanisms of carcinogenesis and Prevention, Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention 1993; 2: 537.

X Parkin, D.M., Srivatanakul, P., Khlat, M., Chenvidya, D., Chotiwan, P., Inisripong, S., L'Abbe, K.A., Wild, C.P. Liver cancer in Thailand. I. A case-control study of cholangiocarcinoma. Int. J. Cancer. 1991; 48(3): 323.

X Parkin, D.M., Srivatanakul, P., Khlat, M., et al. Liver cancer in Thailand. I. A case-control study of cholangiocarcinoma, Int J Cancer 1991; 48: 328-8.

X Petchclai, B., Srivatanakul, P., Puntanee, K., et al. Antibodies to hepatitis C virus among patients with hepatocellular carcinoma and blood donors in Thailand. J Med Assoc Thai 1992; 75 (Suppl 1): 168-71.

X Pham, H.A. Cancer in Hanoi Population 1991-1992. Vietnamese Cancer Association Hospital K. Hanoi Cancer

Registry. Hanoi, 1993.

X Plengvanit, V., Viranuvatti, V., Stinimankorn, T., Kalayasiri, C., Hitamant, S., Cheeranai, O. and Tuchinda S. Relationship between primary carcinoma of the liver and cerrhosis in Thailand. A clinical study of 324 patients. Proceeding in 3rd Asian Pacific Congress of Gastroenterology, Melbourne, Australia 1968:5

X Pongpipat, D., Suvatte, V., Assateerawatts, A. Hepatitis B surface antigen and alphafetoprotein in paediatric hepatocellular carcinoma and hepatoblastoma in Thailand. Asian Pacific J Allergy Immunol 1983; 1: 104-8.

X Bramoolsinsap, C., Pukrittayakamee, S., Desakom, V. Hepatitis B problems in Thailand. Southeast Asian J Trop Med publ Health 1986;17:219-28.

X Satarug, S., Elkins, M.RH., Tsuda, M. Mairiang, P. et al, Thiocuanate-independent nitrosation in humans with carcinogenic parasite infection. Carcinogenesis 1996;17(5): 1675-81

X Satarug, S., Lang, M. Yongranet, P. et al. Liver fluke-associated cholangiocarcinoma: Role of CYP 2A6 and CYP2E1 in human carcinogenesis. Proceedings of the 7th Asia-Pacific congress of clinical Biochemistry 17-22 September 1995, Bangkok Thailand.

X Schodel, F., Sprengel, R., Weimer, T., et al. Animal hepatitis B viruses, In: Klein G(eds). Advances in viral oncology. Raven Press, New York, 1989;73-102.

X Sell, S. and Dunsford, H.A. Evidence for the stem cell origin of hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma Am J pathology 1989;134(6):1347-63

XShank, R.C., Wogan, G.N., Gibson, J.B. Dietary aflatoxins and human liver cancer. II Aflatoxins in market foods and foodstuffs of Thailand and Hong Kong. Food and Cosmetics Toxicology 1972; 10: 61-9.

XSherlock, S. Hepatic tumor In: Sherlock S, Dooley J, (eds). Disease of the Liver and Biliary System 9th ed. Blackwell Scientific Publication, London, 1991; 502-531.

XSherman, M. Complexities of HBV DNA integration. Hepatology 1989; 9: 514-5.

XSiersema, P.D., Ten Kate, F.J., Mulder, P.G., et al. Hepatocellular carcinoma in porphyria cutanea tarda: frequency and factors related to its occurrence. Liver 1992; 12: 56-61.

XSimson, I.W. Membranous obstruction of the inferior vena cava: etiology and relation to hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 1982; 83: 171.

XSobeslvsy, O. Prevalence of markers of hepatitis B virus infection in various countries: A WHO comparative study. Bull WHO 1980; 58: 621-8.

XSongsivilai, S., Dharakul, T., Kanistanon, D. Hepatitis C virus genotypes in patients with hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma in Thailand. Trans R Soc Trop Med Hyg 1996 (in press).

XSrianujata, S., Tonbuth, S., and Bunyaratvej, S. High urinary excretion of nitrosaproline in Opisthorchiasis subjects. in H. Bartsch IK, O'Neill and R Schultz-Hermann editor. The relevance of N-Nitroso compounds to cancer : Exposures and mechanisms. IARC scientific publication, Lyon 1987; 84: 544-6

XSrivatanakal, P., Ohshima, H., Khat, M., Parkin, M.,

et al. *Opisthorchis viverrini* infestation and endogenous nitrosamine as risk factors for Cholangiocarcinoma in Thailand *Int J Cancer* 1991;48:821-25

X Srivatanakul, P., Parkin, D.M., Khlat, M., Chenvidhya, D., Chotiwan, P., Insiripong, S., L'Abbe, K.A, Wild, C.P. Liver cancer in Thailand. II. A case control study of hepatocellular carcinoma. *Int. J. Cancer* 1991;48(3):329.

X Srivatanakul, P., Parkin, D.M., Khlat, M., et al. Liver cancer in Thailand. II. A case-control study of hepatocellular carcinoma, *Int J Cancer* 1991a: 48: 329-32.

X Srivatanakul, P., Ohshima, H., Khlat, M., et al. Endogenous nitrosamine and liver fluke as risk factors for cholangiocarcinoma in Thailand. *IARC Sci Publ* 1991b: 105: 88-95.

X Srivatanakul, P., Parkin, D.M., Jiang, Y.Z., et al. 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* 1991c: 68: 2411-7.

X Srivatanakul, P., Sontipong, S., Chotiwan, P., parkin, D.M. Liver cancer in Thailand: Temporal and geographic variations. *J Gastroenterol Hepatology* 1988; 3: 413-20.

X Srianujata, S., Tangbanleukal, L., Bunyaratvej, S., Valasevi, A. Nitrate and nitrite in saliva and urine of inhabitants of areas of low and high incidence of cholangiocarcinoma in Thailand. *IARC Sci Publ* 1984; 57: 921-7.

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

X Szmuness, W.M. Hepatocellular carcinoma and the

hepatitis B virus: Evidence for a causal association. *Prq Med Virol* 1978;24:40

X Suwangoon, P. Hepatocellular carcinoma and cirrhosis in Thailand: Etiologic considerations of underlying cirrhosis. *J Med Assoc Thailand* 1980; 63: 245.

X Tada, M., Omata, M., Ohta, M. High incidence of ras gene Mutation in intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Cancer* 1992; 69: 1115-8.

X Takano, S., Yokosuka, O., Imazeki, F., et al. Incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B and C: a prospective study of 251 patients. *Hepatology* 1995;21 :650-655.

X Tanaka, K., Hirohata, T., Koga, S., et al. Hepatitis C and hepatitis B in the etiology of hepatocellular carcinoma in the Japanese population. *Cance Res* 1991; 51: 2842-7.

X Tang, Z.Y., Fiorentini, G. Hepatoma today: therapeutic experiences of Multimodal approach. *Tumori*. 1993;79(3):166

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

X Thamavit, W., Hungkanun, R., Tiwawech, D. and Moore, M.A. Level of opisthorchis infestation and carcinogen dose dependence of Cholangiocarcinoma induction in Syrian Golden hamsters. *Verchows Archivces of B cell pathology* 1987;54:52-8.

X Thamavit, W., Ngamyang, M., Boonpucknavig, V., Boonpucknavig, S., Moore, M.A. Enhancement of DEN-induced hepatocellular nodule development by *Ophisthorchis viverrini* infection in Syrian golden hamster. *Carcinogenesis* 1987; 8: 1351-3.

3 ~~X~~ Thiele, D.L. Hepatitis C virus and hepatocellular carcinoma: Additional evidence of a causal link. Gastroenterology 1991; 100: 1145-6.

~~X~~ Tsuda, H., Satarug, S., Bhudisawasdi, V., Kihana, T., Sugimura, T., Hirohashi, S. Cholangiocarcinomas in Japanese and Thai patients: difference in etiology and incidence of Point mutation of the c-Ki-ras proto-oncogene. Mol Carcinog 1992; 6: 266-9.

~~X~~ Tsukuma, H., Hiyama, T., Tanaka, S., et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma among patient with chronic liver disease. N. Eng. J. Med. 1993;328:1797-1801.

~~X~~ Van Rensburg, S.J., Cook-Mozaffari, P., Van Schalkway, D.J., et al. Hepatocellular carcinoma and dietary aflatoxin in Mozambique and Transkei. Br J. Cancer 1985;51:713-726.

~~X~~ Vatanasapt, V., Martin, N., Sriplung, H., Chindavichak, K., Sontipong, S., Sriamporn, S., Parkin, DM., Ferlay, J. Cancer in Thailand 1988-1991. IARC Technical Report No.16, Lyon 1993.

~~X~~ Vatanasapt, V., Tangvoraphonchai, V., Titapant, V., Pipitgool, V., Viriyapap, D. and Sriamporn, S. A high incidence of liver cancer in Khon Kaen Province, Thailand. Southeast Asian J. Trop. Med. Publ Hlth 1990;21:382.

~~X~~ Vatanasapt, V., Tangvoraphonkchai, V., Titapant, V., Pipitgool, V., Viriyapap, D., Sriamporn, S. A High incidence of liver cancer in Khon Kaen province. Thailand. Southeast Asian J Trop med publ Health 1990; 21: 489-94.

3 ~~X~~ Voravud, N., Poster, C.S., Gelbertson, J.A., Sikora, P.K., Waxmon J. Oncogene expression in Cholangiocarcinoma and in Normal hepatic development. Hum Pathol 1989; 20: 1163-8.

X Weitzman, S.A. and Gorden, L. Inflammation and Cancer: Role of phagocyte-generated oxidants in carcinogenesis. Blood; 1990;76(4)655-63

X Wilkinson, M.L., Portmann, B., William, R. Wilson's disease and hepatocellular carcinoma: possible protective role of copper. Gut 1983;24:767.

X Wink, D.A., Kasprzak, K.S., Maragos, C.M., et al. DNA deaminating ability and genotoxicity of nitric oxide and its progenitors. Science 1991;254:1001-3

X Wogen, G.N. Aflatoxin and their relationship to hepatocellular carcinoma. In: Okuda K, Peter RL (eds). Hepatocellular carcinoma. John Wiley Son, New York, 1976;25.

X Wu, J.Y., Zhou, Z.Y., Judd, A., Cartwright, C.A., Robinson, W.S. The hepatitis B virus-encoded transcriptional trans-activator hbx appears to be a novel protein serine/threonine kinase. Cell 1990; 63: 687-95.

X Yano, M., Yatsuhashi, H., Inoue, O., Koga, M. Epidemiology of hepatitis C virus in Japan: role in chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. J Gastroenterol. Hepatol. 1991; Suppl 1:31-35.

X Young, J.L., Percy, C.L. and Asire, A.J., eds (1981) Surveillance, Epidemiology, and End Results: Incidence and Mortality Data, 1973-77. Natl Cancer Inst. Monogr. No57.

บทที่ 2

การป้องกันปฐมภูมิมะเร็งเรื้อรัง

(Primary prevention and prophylaxis of liver cancer)

การป้องกันโรคมะเร็ง

วันชัย วัฒนศัพท์

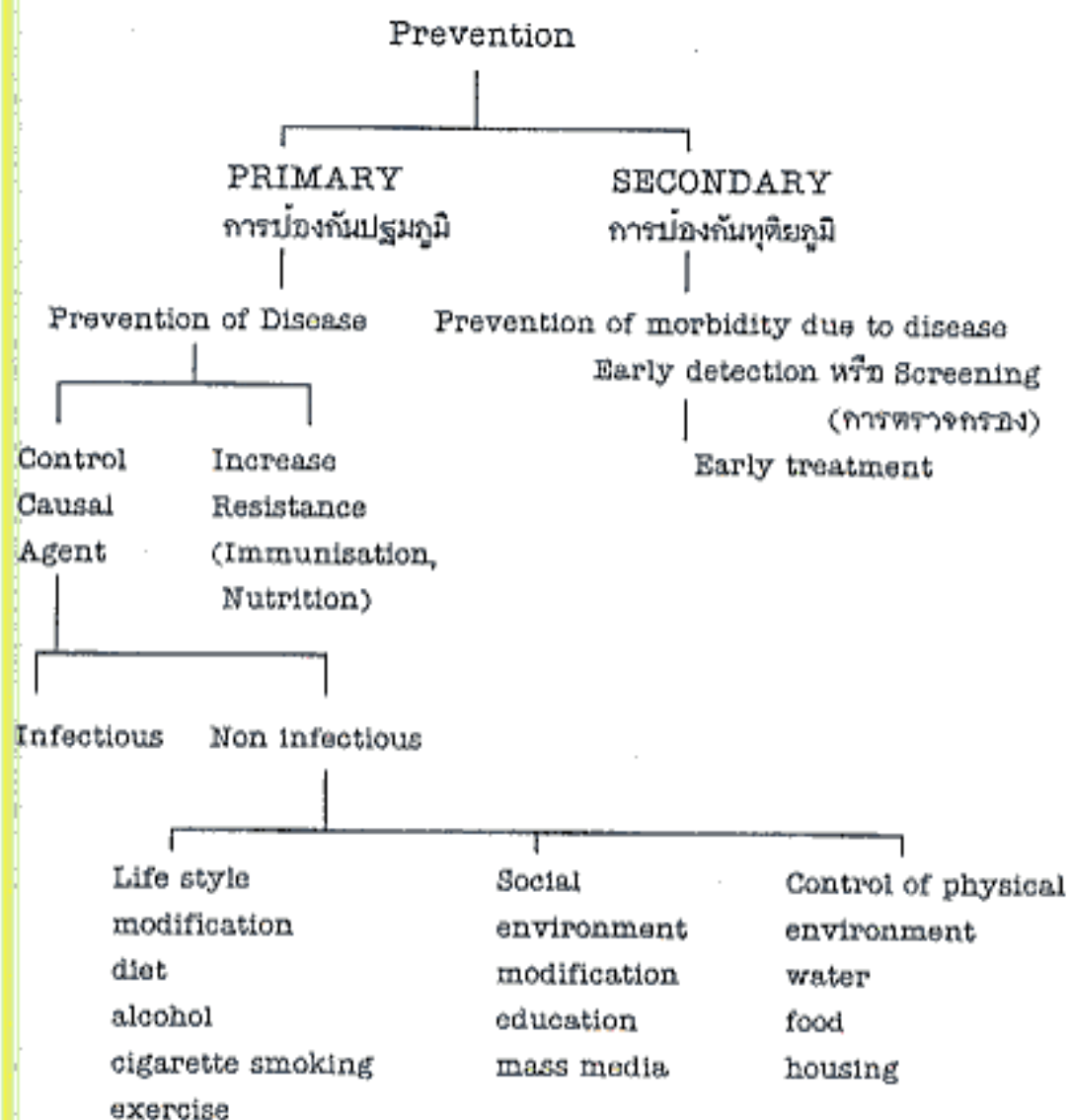
หากจะแบ่งการป้องกันโรคมะเร็งออกจะได้เป็นสองระยะคือ การป้องกันปฐมภูมิ (Primary Prevention) หรือคือการควบคุม หรือตัดสาเหตุก่อนเกิดมะเร็ง ส่วนการป้องกันทุติยภูมิ (Secondary Prevention) คือ การตรวจหามะเร็งระยะแรกโดยหวังผลว่าเมื่อได้รับการรักษาแล้ว ได้ผลดีโดยอัตราการตายของกลุ่มประชากรที่ทำการตรวจกรองนั้นลดลง (รูปที่ 2-1)

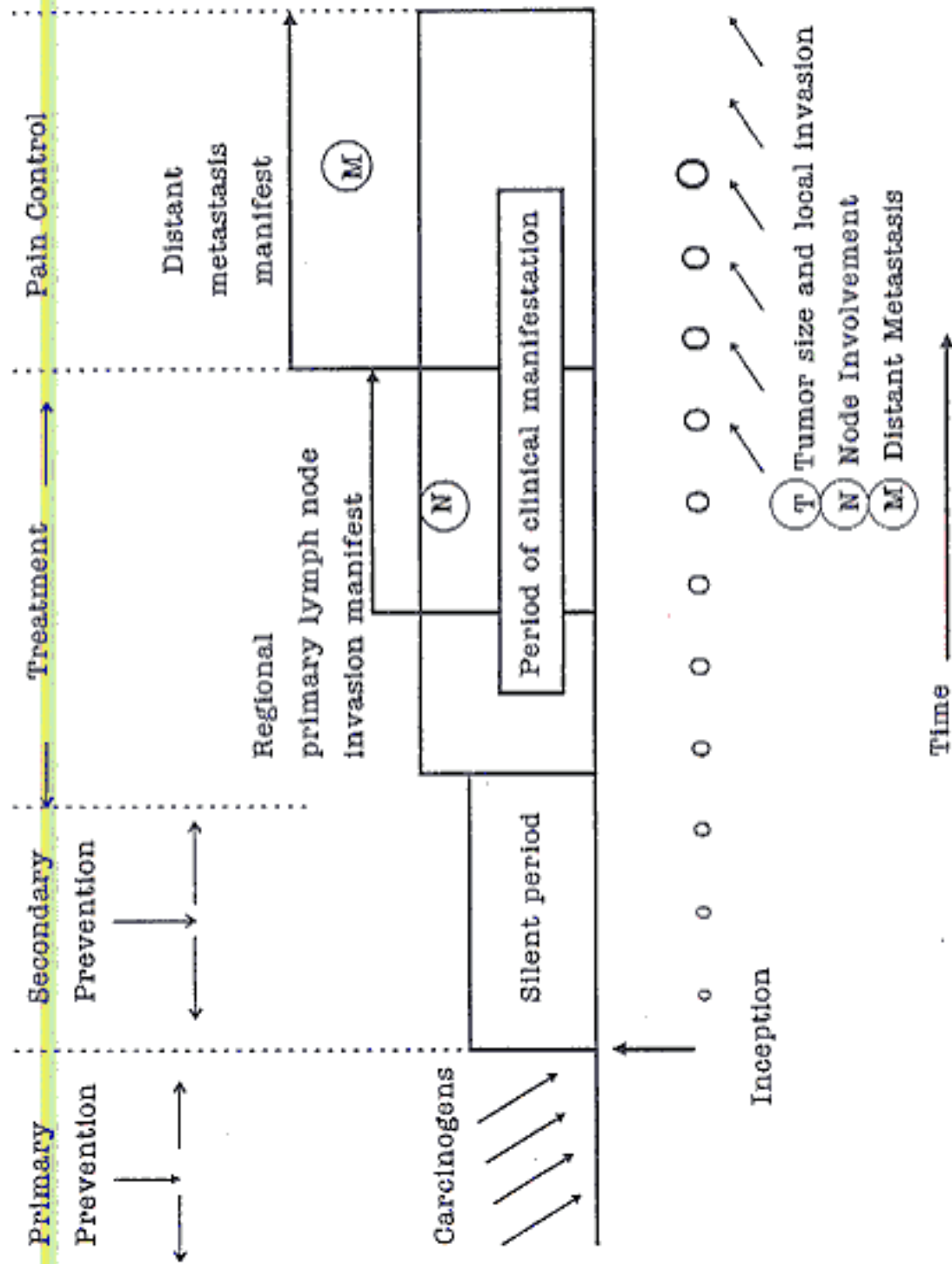
มะเร็งตับในปัจจุบันคงได้กล่าวมาแล้ว จะมาหาแพทย์ค่อนข้างสายคือ เป็นมากแล้ว ฉะนั้นการรักษาจึงไม่ได้ผลดี แต่แม้จะมารักษาเร็วขึ้นและการรักษาได้ผลดีขึ้น แต่บทความ หรือวิจัยที่ตีพิมพ์ออกมาก็ยังไม่สามารถพิสูจน์แน่ชัดว่าจะสามารถลดอัตราการตายของผู้ป่วยได้ซึ่งเป็นจุดสำคัญที่สุดในการวิเคราะห์ผลการควบคุมมะเร็ง โดยการตรวจกรอง (Screening หรือ Secondary Prevention) ฉะนั้นการควบคุมมะเร็งโดยการควบคุมหรือป้องกันปฐมภูมิหรือ Primary prevention จึงมีความสำคัญมาก คือ การคัดปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ ที่อาจเป็นสาเหตุมะเร็งตับ ก่อนที่จะพูดถึงการป้องกันปฐมภูมิของมะเร็งแต่ละชนิด จะขออธิบายหลักการของการป้องกันควบคุมมะเร็งพอสังเขปเพื่อความเข้าใจ ตามหลักการ ดังนี้

หากจะดูแผนภูมิของการเกิดมะเร็ง (รูปที่ 2-2) จะเห็นว่าขบวนการอะไรก็แล้วแต่ที่เกิดขึ้นตามความในบท 1.4 ซึ่งอาจจะเป็นตัวพยาธิใบไม้ตับ หรือไวรัสตับอักเสบมีมากระตุ้นจนเกิดเป็นการอักเสบเรื้อรังหรือจากสารเคมี หรือ การเสียดสี อยู่ประจำจนเกิดปฏิกิริยา ที่เนื้อเยื่อหรือมีขบวนการขั้นตอนที่เรียกว่า Multistage ค่อยๆ เปลี่ยนแปลงไปจนเกิดเป็นมะเร็ง ณ จุด Inception ตามในแผนภูมิ ฉะนั้นวิธีการใดๆ ก็แล้วแต่ที่จะมาหยุดยั้งไม่ให้ขบวนการของการเกิดมะเร็งสมบูรณ์จนถึง Inception ทั้งหมด จะอยู่ในเรื่องของการป้องกันปฐมภูมิทั้งสิ้น เช่น การฉีดวัคซีนป้องกันตับอักเสบชนิด B เพื่อไม่ให้เกิดการติดเชื้อ ก็จะสามารถทำให้ป้องกันมะเร็งตับ HCC ที่สัมพันธ์กับ ตับอักเสบ ชนิด B ได้จำนวนหนึ่ง ซึ่งเป็นที่ยอมรับ และแนะนำ ทำ Mass immunization ในประเทศที่เป็นแหล่งตับอักเสบชุกชุม เช่น ประเทศไทย และยังแนะนำการรับประทานอาหารที่ถูกสุขลักษณะ ลดการดื่มเหล้า ใช้เครื่องมือแพทย์ที่ฆ่าเชื้อแล้ว งดการสูบบุหรี่ หลีกเลี่ยงการให้เลือดที่ไม่จำเป็น การตรวจเช็คเลือดที่จะนำมาให้ผู้ป่วยอย่างดีที่สุด (Keehn, 1991) หรือการให้ชาวบ้านได้หยุดกินปลาดิบ เพื่อตัดแหล่งของ Metacercaria ของพยาธิใบไม้ตับ ที่จะเข้าไปในคนแล้ว ไปอยู่ที่ตับ ก็เป็นการป้องกันปฐมภูมิ รวมไปถึงการให้ยาลำพยาธิทำลายพยาธิใบไม้ตับอย่างถาวร และไม่รับเชื้อใหม่เข้าไปอีก เป็นต้น

รูปที่ 2-1 การควบคุมและป้องกันโรคมาเร็ง

A Model Primary and Secondary Prevention





รูปที่ 8-2 กระบวนการเกิดมะเร็ง ซึ่งแยกออกเป็นระยะ (inception) และได้เริ่มมีอาการกระจายไปตามส่วนต่างๆ และกระจายไปที่อื่น ซึ่งการทำการป้องกันและปฐมภูมิ และการป้องกันทุติยภูมิจะมีบทบาทในแต่ละจุด

แต่แม้จะรู้ วิธีการป้องกันถึงความเป็นไปได้ ดังกล่าวแล้วก็ตาม ก็ต้อง ศึกษาถึง ความคุ้มของวิธีการควบคุมปฐมภูมิดังกล่าว ในประสบการณ์ชีวิตจริงว่า ได้ผลอย่างไร และได้ผลหรือไม่ ของการควบคุมปฐมภูมิ เราสามารถดูได้ที่ แนวโน้มของอุบัติการว่า ลดลงหรือไม่ ปัญหาก็คือ ถ้าจะรู้ว่าได้ผลหรือไม่จะใช้เวลาเป็น สิบๆ ปี ขึ้นได้ เช่นใน กรณีมะเร็งตับHCC ถ้าจะเกิดตับอักเสบ เริ่มเป็น เรื้อรังจนกลายเป็นมะเร็งระดับเชื่อว่า อาจใช้เวลาถึง 30 ปี โดยสรุปหลักการป้องกันมะเร็งปฐมภูมิ อาจจะมีหลายวิธี แต่ที่ใช้ กันคือ

1. เอาตัวการสารก่อมะเร็ง หรือปัจจัยเสี่ยง (agent) ออกจากที่ทำงานหรือ สิ่งแวดล้อมหรืออาหารการกินอย่างหมดสิ้น เช่น หยุดกินปลาดิบ หรือกินยาฆ่าพยาธิ ไปไม้ตับเพื่อป้องกันมะเร็งตับ CHCA

2. เอาตัวการออกจากสิ่งแวดล้อมเพียงบางส่วน เช่น ลดอาหารพวกที่มี Nitrate Nitrite ลงไป เพื่อป้องกันมะเร็งตับ CHCA

3. เพิ่มความต้านทานต่อสารก่อมะเร็ง เช่น การฉีดวัคซีนป้องกันการติดเชื้อ ไวรัสตับอักเสบนชนิด B เพื่อป้องกันมะเร็งตับ HCC

การศึกษาหาปัจจัยเสี่ยง หรือ Relative Risk ดังได้กล่าวแล้วในตอนๆ 1.4 จะช่วยให้วางแผนป้องกันปฐมภูมิได้ ซึ่งเมื่อนำมาใช้ในการวางแผนควบคุมในกลุ่มคน เราจะใช้ Population Attributable Risk เพราะว่า Relative Risk ถ้า เราเอา Risk ออก ความเสี่ยงก็จะลดลงไปเฉพาะคนนั้น แต่กรณีเป็นกลุ่มคน ต้องดูว่า จำนวนประชากร ที่เสี่ยงหรือมีโอกาสรับตัวการปัจจัยเสี่ยงหรือสารก่อมะเร็ง หรือ agent มีมากน้อยก็เปอร์เซ็นต์ ถ้าประชากรเสี่ยงมีไม่มากแม้อัตราเสี่ยงสูง ปริมาณการ ลดลงของอุบัติการ หรือ ประโยชน์ที่จะได้ก็ไม่มาก

อัตราการลดลงของความเสี่ยงในกลุ่มคน หรือ Population Attributable risk จะเท่ากับ $P(R-1)/(1-P)+PR$

อย่างไรก็ดี Attributable Risk นี้เป็นการวัดโอกาสการควบคุมมะเร็งหรือ ป้องกันอย่างง่ายๆ ด้วยสาเหตุ 3 ประการ (Tomatis 1990)

ก) เราคิดเอาว่ามี การแบ่งอย่างชัดเจนระหว่าง กลุ่มที่ได้รับตัวการหรือปัจจัย และอีกกลุ่มที่ไม่ได้รับ แต่จริงๆ ในธรรมชาติ ไม่มีการแบ่งอย่างชัดเจนและปริมาณของ ตัวการปัจจัยเสี่ยงที่ได้รับ มากหรือน้อยก็ทำให้เกิดผลต่อการเกิดมะเร็งต่างกัน (Dose Response)

ข) ทั้ง Relative Risk และ Attributable Risk ไม่อาจบอกได้ว่าหลังจากเอาตัวการปัจจัยเสี่ยงออกไปแล้ว นานเท่าใดจึงจะคาดว่าผลเหล่านั้นจะเกิดได้ บางชนิดก็เกิดทันที บางชนิดก็ใช้เวลายาวนาน (Delay between reduction in exposure and decrease in risk)

ค) ผลของการรับปัจจัยเสี่ยงนั้น เรามักจะมองข้ามตัวแปรเรื่องอายุ หรือ ปัจจัยอื่นๆ ที่อาจจะมา มีผลต่อการควบคุม เพราะกลุ่มประชากรที่จะ ไปทำการควบคุมอาจ มีปัจจัยบางอย่างที่ต่างจากกลุ่มประชากรที่ศึกษาวิจัย ฉะนั้น ปัจจัยเสี่ยง หรือ Attributable Risk จะนำมาใช้ในกลุ่มที่ต่างกันต้องระวังในเรื่องนี้ด้วย

2.1 การป้องกันปฐมภูมิในมะเร็งท่อน้ำดีต้น (Primary prevention of cholangiocarcinoma)

วันชัย วัฒนศัพท์

หากจะดูจากปัจจัยเสี่ยงของมะเร็งท่อน้ำดีแล้ว การควบคุมมะเร็งท่อน้ำดีต้น น่าจะควบคุมได้ง่ายและตรงไปตรงมาในพื้นที่ที่มีการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับสูง นั่นก็คือการ ใช้น้ำยาพยาธิโดยยา Praziquantel เพียง dose เดียว สามารถที่จะกำจัดพยาธิได้ อย่างดี (Bunnag et al 1980) ปัญหาตามมาที่พบบ่อยในเมืองไทย ก็คือ แม้จะกำจัด พยาธิได้แล้วแต่พบว่าการกลับเป็นใหม่พบสูงทีเดียว โดยเฉพาะ ในคนที่เคยได้รับการรักษา และในพื้นที่ ที่มีการติดเชื้อสูง (Upatham et al 1988) ทั้งนี้เพราะวัฒนธรรมการกิน ปลาดิบในเมืองไทย โดยเฉพาะอีสานนั้นยังเปลี่ยนยากมาก การพยายามที่จะเปลี่ยน พฤติกรรม โดยการให้สุศึกษายังเป็นสิ่งจำเป็นที่จะต้องศึกษาวิจัยต่อไป Praphasri Jongsuksuntigul et al (1996) ได้รายงานเรื่อง consequences of opisthorchis control เมื่อปี 1996 พบว่าจากการรณรงค์ควบคุมพยาธิใบไม้ตับ พบว่าอัตราความชุกของโรคพยาธิใบไม้ตับในภาคตะวันออกเฉียงเหนือในปี พ.ศ. 2537 เฉลี่ยร้อยละ 18.57 ซึ่งลดลงจากร้อยละ 34.6 ในปี พ.ศ. 2524 (สมพร พุกขราช และคณะ, 2525) จากร้อยละ 30.0 ในปี พ.ศ. 2533 (เชาวลิตร์ จีระดิษฐ์ และ คณะ, 2533) และจากร้อยละ 24.0 ในปี พ.ศ. 2534 (Jongsuksuntigul et al, 2533) ตามลำดับ โดยเฉลี่ยในแต่ละเขตที่มีการแบ่งเขตของกระทรวง สาธารณสุข พบว่ามีความชุกแตกต่างกันระหว่างร้อยละ 8.53 (ในเขต 5) ถึงร้อยละ 23.73 และ 24.21 (ในเขต 6 และ 7) แต่ได้พบว่าความรุนแรงของโรคพยาธิ ใบไม้ตับมีค่าเฉลี่ยของจำนวนไข่พยาธิ (MEPG) เพิ่มขึ้น เป็น 1371 ฟอง ต่อ อุจจาระ 1 กรัม เมื่อเปรียบเทียบกับปี 2534 ซึ่งพบเฉลี่ย 699.1 ฟองต่ออุจจาระ 1 กรัม โดยกลุ่มที่มีความรุนแรงสูง (>10,000 ฟอง) พบความชุกร้อยละ 4.6 และ พบว่าอายุที่อยู่ในวัยทำงานคือ อายุ 20-59 ปีจะเป็นผู้ที่พบความรุนแรงอยู่ในระดับ ปานกลาง ถึงสูง

25/2/50/50

ข้อเสนอแนะจาก ประไพศรี ได้สรุปไว้น่าสนใจดังนี้ คือ

1. ควรมีการวิเคราะห์ปัญหาโรคพยาธิใบไม้ตับในภาคตะวันออกเฉียงเหนือใน แต่ละพื้นที่ของจังหวัดหรือในแต่ละอำเภอ เพื่อศึกษาในด้านอัตราความชุก ความรุนแรง อัตราการติดเชื้อซ้ำ รวมทั้งพฤติกรรมของประชาชนในพื้นที่ เพื่อวางแผนทางการ ดำเนินงานให้สอดคล้องกับสภาพปัญหาและกลุ่มเป้าหมาย
2. ควรมีการพัฒนาแบบการดำเนินงานสุศึกษา โดยเน้นการให้สุศึกษาแบบ แนวลิ้นผ่านสื่อบุคคลในชุมชนให้มากขึ้น เพื่อให้ประชาชนตระหนักถึงอันตรายของ โรค พยาธิใบไม้ตับ และเห็นความสำคัญในการเปลี่ยนแปลงพฤติกรรมที่เหมาะสม โดยเฉพาะ การถ่ายอุจจาระในส้วม และการเลือกรับประทานปลาดิบ
3. แสวงหาวิธีการเพื่อเสนอทางเลือกใหม่ให้ประชาชนเห็นว่าไม่มีอุปสรรคใดๆ ในการเลือกรับประทานปลาดิบ ไม่ว่าจะเป็นด้านรสชาติหรือการประกอบอาหาร

4. ควรปลูกฝังนิสัยในการดื่มน้ำสะอาดในครัวเรือน และการรับประทานอาหารสุกให้แก่เยาวชนโดยสอบแทรกเนื้อหาเรื่องโรคพยาธิใบไม้ตับ ในหลักสูตรการเรียนการสอน และสอดแทรกในกิจกรรมต่างๆ ของโรงเรียน เพื่อให้เยาวชนมีพฤติกรรมสุขภาพที่ดีตั้งแต่ในวัยเด็กก่อนที่จะเป็นผู้ใหญ่เข้าสู่วัยแรงงาน ซึ่งมีบทบาทมากในสังคม

5. ควรมีการพัฒนาบุคลากรให้สามารถตรวจจ้องจาะหาพยาธิได้อย่างมีประสิทธิภาพ และมีการประเมินสมรรถนะพนักงานจุลทัศน์กรในแต่ละพื้นที่ เป็นระยะๆ เพื่อให้ระดับสำนักงานควบคุมโรคติดต่อ และจังหวัด สามารถวิเคราะห์ปัญหาและวางแผนดำเนินการควบคุมโรคพยาธิใบไม้ตับได้อย่างมีประสิทธิภาพ

6. ควรมีการนิเทศติดตามงานควบคุมโรคพยาธิใบไม้ตับอย่างต่อเนื่อง และสม่ำเสมอ

7. ผู้บริหารควรให้ความสำคัญในการควบคุมโรคพยาธิใบไม้ตับอย่างจริงจัง และสร้างขวัญและกำลังใจที่ดีให้แก่ระดับผู้ปฏิบัติ

การให้ Vitamin C อาจจะมีประโยชน์ในการลด endogenous nitrosation ซึ่งน่าจะมีผลในการลดความเสี่ยงของมะเร็งท่อน้ำดีตับในพวกที่มีการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับ (Parkin 1993a; Srivatanakul, 1991) อย่างไรก็ตาม Parkin และคณะ (1993 a) ได้สรุปว่าจากการคำนวณ ปริมาณมะเร็งท่อน้ำดีตับ (CHCA) รวมปริมาณในประเทศไทยพบรายใหม่ประมาณ 9,000-10,000 รายต่อปี เมื่อคู่สถิติมะเร็ง CHCA ที่อื่นๆ โดยการรวบรวมสถิติ CHCA ในที่อื่นๆ รวมแล้วประมาณร้อยละ 15 ของจำนวนมะเร็งตับทุกชนิด ซึ่งรวมทั้งหมดมี 315,000 รายต่อปี ทั่วโลก (Parkin et al 1993b) ฉะนั้นจำนวนมะเร็ง CHCA ใหม่ทั้งหมดในโลกนี้ได้ 46,000 รายต่อปี พบว่าร้อยละ 80 ของ CHCA ที่พบนี้จะไม่เกี่ยวกับ *Opisthorchis* ฉะนั้น มะเร็งท่อน้ำดีตับที่เกี่ยวข้องกับ *Opisthorchis* ที่พบใหม่ต่อปีจะมีน้อยเมื่อเปรียบเทียบกับ CHCA ที่พบใหม่ทั้งหมดทั่วโลกและค่อนข้างเป็นเรื่องของพื้นที่ของไทยและลาว เมื่อข้อมูลด้านระบาดวิทยาในปัจจุบันยังไม่มียุทธวิธีป้องกันปฐมภูมิอย่างเหมาะสมเลย (Parkin et al 1993 a) ฉะนั้น จึงมีความจำเป็นที่ประเทศไทยจะสนใจศึกษาและดำเนินการวางแผนออกแบบควบคุมป้องกันปฐมภูมิมะเร็งตับ CHCA ที่เกี่ยวกับ *Opisthorchiasis* เอง

สรุปการป้องกันปฐมภูมิ (Primary prevention of cholangiocarcinoma)

พิศาล ไม้เรียง

Primary Prevention คือ การป้องกันไม่ให้เกิดมะเร็งขึ้น ในคนที่มีความเสี่ยง (people at risk) ดังนั้นโดยสรุป ในการป้องกันการเกิดมะเร็งชนิดใดๆ ก็ตามต้องทราบว่ามีภาวะใดบ้างที่เป็นเหตุทำให้เกิดมะเร็งชนิดนั้นๆ (predisposing conditions) และหาทางป้องกันหรือหลีกเลี่ยงภาวะนั้นๆ สำหรับมะเร็งชนิด Cholangiocarcinoma (CHCA) ภาวะที่เป็น Predisposing conditions

ที่มีการศึกษากันมา ได้แก่

ก. โรคทางพันธุกรรม Genetic factors ซึ่งได้แก่

mutiple biliary papillomatosis (Katch et al, 1988)

familial adenomatous polyposis (Walsh et al, 1987)

hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma (Lynch Syndrome) (Mecklin et al, 1992)

ข. ภาวะผิดปกติแต่กำเนิด (Congenital anomalies)

Caroli's disease ภาวะที่มี segmental cystic dilatation ของ intrahepatic bile ducts (Daytan et al, 1983)

choledochal cyst ภาวะที่มี cystic หรือ sacular dilatation ของ main bile ducts (Chaudhuri et al, 1982)

ค. การอักเสบของทางเดินน้ำดีเรื้อรัง

primary sclerosing cholangitis (Farrant et al, 1991; Rosen et al, 1991)

secondary sclerosing cholangitis ซึ่งพบรวมกับ ulcerative colitis (Akawari et al, 1975; Dew et al, 1979; Lupinetti et al, 1980)

ง. การติดเชื้อเรื้อรังในทางเดินน้ำดี

การติดเชื้อพยาธิ ได้แก่ พยาธิใบไม้ตับ *Opliothorchis viverrini* (Kurathong et al, 1985; Parkin et al, 1991; Sithithaworn et al, 1994; Moller et al, 1995) และ *Chonorchis sinensis* (Hou, 1956; Sher et al, 1989)

จ. ยาและสารพิษ

Thorium dioxide (Thorotrast) (Rubel & Ishak, 1982; Ito et al, 1988)

oral contraceptives (Ellis et al, 1978; Littlewood, 1980)

Isoniazid (Lowenfels & Norman, 1978) Asbestos (Szendroi et al, 1983)

polychlorinated biphenyl (Brown et al, 1987)

betel nut (Parkin et al, 1991)

2.2 การป้องกันปฐมภูมิในมะเร็งเซลล์ตับ (Primary prevention of hepatocellular Carcinoma)

วันชัย วัฒนศัพท์

ดังได้กล่าวมาแล้ว บัจจุบันเสี่ยงตัวสำคัญของมะเร็งตับคือการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ฉะนั้นแนวคิดเรื่องการทำ Mass vaccination หรือ immunization จึงเป็นแนวทางที่มีผู้เสนอแนะกันมาก ในปี 1991 Sun และคณะ ได้รายงานการออกแบบการดำเนินการฉีดวัคซีนไวรัสตับอักเสบบี ในเด็กเกิดใหม่ เพื่อป้องกันมะเร็งตับ HCC พร้อมผลของการวิจัยครบ 5 ปี ซึ่งได้ดำเนินการในเขต Qidong ประเทศจีน ที่มีสถิติมะเร็งตับสูงมากโดยเฉพาะ HCC เขาได้ทำ Randomization ในระดับชุมชน ประกอบด้วยเด็กกลุ่มละ 38,000 คน เป็นกลุ่ม control กลุ่มหนึ่งและกลุ่มฉีดวัคซีนอีกกลุ่ม โดยฉีด "Hep-B Vax" ของบริษัท Merck ให้เมื่อแรกเกิด, เดือนที่ 1 และ เดือนที่ 6 หลังคลอดในขนาด 5 หรือ 2.5 ไมโครกรัม ก่อนปี 1985 แล้วมาใช้ขนาด 5 ไมโครกรัมคงที่หลังมกราคม 1985 ไม่พบการตายหรือผลแทรกซ้อนที่รุนแรงที่สัมพันธ์กับการฉีดวัคซีน ผลการฉีดวัคซีนมา 5 ปี พบว่ามีผลป้องกันการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี อย่างมีนัยสำคัญด้วยขนาด 5 หรือ 2.5 ไมโครกรัม ซึ่งจะให้ซ้ำในขนาด 5 ไมโครกรัม อีกครั้งที่อายุ 3.5 ถึง 4 ปี

Chemoprophylaxis สำหรับมะเร็งเซลล์ตับ HCC

อีกอย่าง คือ หากไม่สามารถตัดปัจจัยเสี่ยงได้ทั้งหมดก็อาจจะใช้วิธีที่เรียกว่า Chemoprophylaxis คือ หาสารที่ช่วยลดปัจจัยเสี่ยงของขบวนการเกิดมะเร็ง เช่น พวก Antioxidant ได้แก่ Vitamin C หรือสารที่พบในธรรมชาติ เช่น มีการศึกษาเปรียบเทียบในสัตว์ทดลองที่ให้อาหาร aflatoxin B พบว่ากลุ่มที่ไม่ให้ Vitamin A, C, E และ Selenium Compound พบเป็นมะเร็งตับ แต่กลุ่มที่ให้เกือบไม่พบมะเร็งตับเกิดขึ้น พบมีเพียงน้อยมาก (Nyandieka, 1993) ด้วยสมมติฐานว่าวิตามินเหล่านี้ อาจจะช่วยป้องกันการเกิดมะเร็งตับโดยการกระตุ้นให้เกิด hepatic microsomal enzymes ซึ่งช่วยเปลี่ยนแปลง aflatoxin เป็นสารที่ไม่ได้กระตุ้นให้เกิดมะเร็งอีกต่อไป Oon, C.J. ในปี 1992 ได้ทดลองในประเทศสิงคโปร์ ใช้ lymphoblastoid interferon-alpha หรือ Wellferon ระยะยาวในกลุ่มเสี่ยงต่อมะเร็งตับ คือกลุ่มติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่มีตับแข็งด้วย, กลุ่มญาติผู้ขายสาวยศตรงของผู้ป่วยมะเร็งตับและในผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษาผ่าตัดมะเร็งตับแล้ว ผลปรากฏว่าในกลุ่มเสี่ยงเหล่านี้ ที่ไม่ได้ให้ยาจะพบมะเร็งตับเกิดขึ้นในกลุ่มตับแข็ง 10 รายจาก 162 ราย (ร้อยละ 6) พบมะเร็งตับ 3 ใน 18 ราย (ร้อยละ 17) ในญาติผู้ขายสาวยศตรงของผู้ป่วย และ 6 ใน 10 ราย (ร้อยละ 60) ในกลุ่มหลังผ่าตัดตัดตับ ทั้งนี้มะเร็งเหล่านี้ได้รับการตรวจพบโดยการตรวจกรองโดย alpha-fetoprotein และ real-time hepatic ultrasonography ทุก 3 เดือน เป็นเวลาหนึ่งปี ตรงกันข้ามในกลุ่มที่ได้รับยาไม่พบมะเร็งตับเกิดขึ้นเลย ซึ่งได้ทดลองใช้ในกลุ่มตับแข็ง 518 ราย, กลุ่มญาติผู้ป่วย 82 ราย และกลุ่มหลังผ่าตัดมะเร็งเซลล์ตับ 20 ราย

Yu และ Chu ในปี 1988 ได้รายงานความสัมพันธ์ที่เป็นปฏิภาคกลับกันระหว่างพื้นที่ที่มีมะเร็งตับสูงกับปริมาณของ Selenium (Se) ในเลือด (whole blood) และในเมล็ดข้าว ที่พบในมณฑล Qidong ประเทศจีน ซึ่งมีสถิติของมะเร็งตับสูงมากใกล้เคียงกับ สถิติของขอนแก่น คือ 89 ต่อ 100,000 (Parkin 1992) ฉะนั้นสาร Selenium จึงน่าจะเป็นปัจจัยสำคัญในการช่วยลดมะเร็งตับหรือไม่

การป้องกันปฐมภูมิมะเร็งเซลล์ตับจาก HCV (และบางชนิดของ HBV)

วัฒนา สุชีไพศาลเจริญ

เนื่องจากในปัจจุบันนี้ เราสามารถทราบถึงปัจจัยเสี่ยงในการเกิด HCC ได้ดีพอสมควร การป้องกันจึงควรแก้ไขตั้งแต่ต้นเหตุ เช่นเมื่อ HBV และ HCV เป็นปัจจัยเสี่ยงในการเกิด การให้วัคซีนเพื่อควบคุมโรคตั้งแต่เนิ่นๆ คือตั้งแต่วัยทารก (EPI program) ก็จะเป็นการลดอัตราเสี่ยงต่อการติดเชื้อไวรัสตั้งแต่เด็ก

แต่สิ่งที่ปัญหาในปัจจุบันคือ วัคซีนสำหรับไวรัส B ยังมีราคาแพง จึงยังไม่สามารถนำมาใช้อย่างแพร่หลายในกลุ่มที่มีปัจจัยเสี่ยงสูงทุกกลุ่มได้ สำหรับ HCV ยังเป็นปัญหาอยู่ เพราะยังไม่สามารถผลิตวัคซีนต่อต้านไวรัสได้ วิธีการแก้ไขสำหรับ HCV โดยการตรวจแยก Donor ที่มี HCV ออก ให้ได้มากที่สุด ก่อนจะนำไปใช้กับผู้ป่วยซึ่งถ้าใช้วิธีตรวจที่ทันสมัยสามารถป้องกันได้ 100 % (Van der Poel *et al*, 1994) หรือมีข้อแนะนำสำหรับผู้รับเลือดว่า ไม่ควรรับเลือดที่ได้จากการซื้อขาย

นอกจากนี้ทั้ง HBV และ HCV สามารถติดต่อกันได้โดยการใช้เข็มร่วมกัน ซึ่งพบได้ในกลุ่มพวกที่ใช้นาเสพติด นักโทษในเรือนจำ จึงมีความจำเป็นที่ต้องเข้มงวดกวดขันในบุคคลที่มีปัจจัยในการเสี่ยงสูงเหล่านี้

ผู้ป่วยที่เป็นโรค Hemophilia ที่มีความจำเป็นต้องใช้ผลิตภัณฑ์ของเลือด (Factor VIII) เป็นจำนวนมาก จึงมีความจำเป็นต้องกำจัดไวรัส C ในเลือดก่อนโดยวิธี Vapor heating (Sherlock, 1993; Blanchette *et al*, 1991)

สำหรับบุคลากรทางการแพทย์ที่เกิดอุบัติเหตุที่มีการติดเชื้อ HCV ในโรงพยาบาล มีผู้แนะนำว่า ควรให้การป้องกันการติดเชื้อไวรัส C ชนิดเรื้อรัง โดยการให้ Interferon ตั้งแต่หลังการได้รับเชื้อเป็นเวลา 6-12 เดือน โดยดูจากผลการทำงานของตับ และ ปริมาณ HCV-RNA ในกระแสเลือด (William and Bailey, 1996)

ปัจจัยอื่นๆ ในการป้องกันมะเร็งตับ HCC

วัฒนา สุชีไพศาลเจริญ

สำหรับประเทศเกษตรกรรม การปรับปรุง วิธีการเก็บ การรักษา และการขนย้ายเมล็ดพืช ให้ดีขึ้น ก็จะลดอัตราการปนเปื้อนจาก Mycotoxin อื่นๆ (Sherlock and Dooley, 1991)

ปัจจัยอื่นๆ เช่น การดื่มเหล้า การสูบบุหรี่ โดยเฉพาะในประเทศที่มีการติดเชื้อ HBV สูง ควรแนะนำให้เลิกจากสิ่งเหล่านี้ และโดยเฉพาะในคนที่เป็พพาหะของ HBV

อยู่แล้ว จึงไม่ควรจะต้องทั้งเหล้าและบุหรี่

2.3 แนวทางการศึกษาวิจัยด้านการป้องกันปฐภูมิและคำถามที่ยังต้องการคำตอบ

วันชัย วัฒนศัพท์ และคณะ

จะเห็นว่าการศึกษาวิจัยด้านการป้องกันปฐภูมิในประเทศไทยยังไม่มีรายงานหรือแนวทางที่ชัดเจน โดยเฉพาะมะเร็งท่อน้ำดีตับ CHCA ดังที่ Parkin ได้กล่าวสรุปไว้และอ้างอยู่ในบท 2.1 แม้ว่าโครงการของการควบคุมที่ได้มีการใช้งบประมาณควบคุมพยาธิใบไม้ตับ ครอบคลุม 19 จังหวัด ในภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศไทย ก็จำเป็นต้องมีการประเมินติดตามผล

ส่วนมะเร็ง HCC ที่เพิ่งจะเริ่มโครงการ Mass vaccination ในประเทศไทย อาจจะต้องใช้เวลาและติดตามผลที่จะเกิดขึ้น อาจจะได้จาก time trends ในอนาคตต่อไป สรุปคำถามด้านการวิจัย ที่ต้องการคำตอบ ได้แก่

แนวทางการวิจัยการควบคุมปฐภูมิมะเร็งท่อน้ำดีตับ

2.3.1 การให้ยา Praziquantel ร่วมกับการให้สุขศึกษาอย่างจริงจังจะควบคุมพยาธิใบไม้ตับ ได้ผลระยะยาว

2.3.2 การใช้ Mass chemotherapy ในประชากรทั่วอีสานกับการเลือกให้โดยใช้การตรวจระดับ IgG antibody ใน serum ของประชากรก่อนให้ พิจารณาถึงความคุ้มและผลได้แตกต่างกันอย่างไร โดยจากอัตราการติดเชื้อซ้ำ (Reinfection Rate) อัตราการเกิดมะเร็งท่อน้ำดีตับที่เปลี่ยนแปลงไป การติดตามผลระยะยาวถึงความชุกเปรียบเทียบกับอุบัติการณ์มะเร็งท่อน้ำดีตับ

2.3.3 การให้สาร antioxidant ได้แก่ Vitamin C กับ ผู้ติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับ ในพื้นที่ที่มีการติดเชื้อชุกชุม จะช่วยลดอุบัติการณ์ของมะเร็งท่อน้ำดีหรือไม่

แนวทางการวิจัย การควบคุมปฐภูมิมะเร็งเซลล์ตับ

2.3.4 การวางระบบติดตามเด็กที่ได้รับการคัดกรองเพื่อประเมินผลทุกๆ 5 ปี ของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี และผลแทรกซ้อน และอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งตับเปลี่ยนแปลงอย่างไรไหม

2.3.5 การทดลองให้ สาร antioxidant อันได้แก่ Vitamin A C E และ Selenium ในพวก High Risk group ของ HCC เช่น พวกตับแข็ง, พวก chronic carrier ของ ไวรัสตับอักเสบบี หรือ ในญาติผู้ขายสาบตรงของผู้ป่วยมะเร็งตับ HCC เป็นต้น จะช่วยลดอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งตับไหม

2.3.6 ความคุ้มของการให้ Interferon ใน Chronic hepatitis จากไวรัสตับอักเสบบีที่มีตับแข็ง และกลุ่มเสี่ยงอื่น ในการป้องกันมะเร็งตับ

References (การป้องกันปฐมนิเทศระดับ)

๑. เซาวลิตร์ จีระดิษฐ์ และคณะ, การสำรวจโรคหนองพยาธิในภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศไทย ปี 2533. (เอกสารอัดสำเนา)

๒. สมพร พฤกษราช และคณะ, การศึกษาความชุกชุมและความรุนแรงของโรคหนองพยาธิลำไส้ในชนบทของประเทศไทย พ.ศ. 2523-2524. วารสารโรคติดต่อ 2525, 8:245-269.

๓. Akawoari, O.E., Vanhurden, J., Foulk, W., Raggenstoss, A.H. Cancer of the bile ducts associated with ulcerative colitis Ann Surg 1975; 181:303-309

๔. Blanchette, V.S., Vorstman, E., Shore, A., et al. Hepatitis C infection in children with hemophilia A and B. Blood 1991;78:285-289.

๕. Brown, D.P. Mortality of workers exposed to polychlorinated Biphenyls-An Update. Archives of Environmental Health 1987;42(6):333-339

๖. Bunnag, D., and Harinasuta, T. Studies on the chemotherapy of human opisthorchiasis in Thailand, I: Clinical trial of Praziquantel. Southeast Asian J, Trop. Med. Public Health, 1980;11:528.

๗. Chaudhuri, P.K. Chaudhuri, B., Schuler, J.J., Nyhus, L., Carcinoma associated With cystic dilatation of bile ducts. Arch Surg 1982;117:1349-51

๘. Dayton, M.T., Longmire, W.P.J., Tompkins, R.K., Caroli's disease: a premalignant condition? Am J Surg 1983;145:41-8

๙. Dew, M.Y., Thompson, H., Allan, R.N. The Spectrum of hepatic dysfunction in inflammatory bowel disease QJ Med 1979; 189:113-5

X Ellis, E.F., Gordon, P.R., Gottlieb, L.S. Oral Contraceptives and Cholangiocarcinoma. Lancet 1978;1:207

X Farrant, J.M., Hayllar, K.M., Wilkinson, M.L., et al. Natural History and prognostic variables in primary sclerosing Cholangitis. Gastroenterology 1991;100:1710-7

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

X Ito, Y., Kojiro, M., Nakashima, T., Mori, T., Pathomorphologic characteristics of the 102 cases of thoratrast-related hepatocellular carcinoma, cholangiocarcinoma and hepatic angiosarcoma. Cancer 1988;62:1153-62

X Jongsuksuntigul P., Phaegchornsri W., Techamontrikul P., Suratanavanit P. Study on prevalence and intensity of Intestinal Helminthiasis and Opisthorchiasis in Thailand. The Journal of Tropical Medicine and Parasitology 1992, 15:80-85.

X Katoh, T., Nakai, Hayashi, S., Satake, T. Noninvasive Carcinoma of the gall bladder arising in localising type adenomyomatosis Am J Gastroenterol 1988;83:676

X Keehn, D.M., Frank Stromborg, M.A. Worldwide perspective on the epidemiology and primary prevention of Liver cancer. Cancer-Nurs. 1991;14(4), 163.

X Kurathong, S., Lerdverasirikul, P., Wongpaiboon, V., et al. *Opisthorchis viverrini* infection and Cholangiocarcinoma: A Prospective case-Controlled study. Gastroenterology 1988;89:151-6

X Littlwood, E.R. Cholangiocarcinoma and Oral contraceptives. Lancet 1980;2:310-11

X Lowenfels, A.B., Norman, J. Isoniazid and bile duct

cancer. JAMA 1978;240:434

X Lupinetti, M., Mehigan, D., Cameran, J. Hepatobiliary Complications of ulcerative colitis. Am J Surg 1980;139:113-8

X Mecklin, J.P., Jarvinen, H.J., Virolainen, M. The association between Cholangiocarcinoma and hereditary nonpolyposis Colorectal Cacinoma Cancer 1992;69:1112-14

X Moller, H., Heseltin, E., Vainio, H. Working group report on Schistosomes, liver flukes and Helicobacter pylori. Int J. cancer 1995;60:587-9

X Nyandieka, H.S., Wakhisi, J. The impact of vitamins A,C,E and selenium compound on prevention of liver cancer in Rats. East Afr Med J.1993;70(3):151.

X Oon, C.T. Long-term survival following treatment of hepatocellular carcinoma in Singapore: evaluation of Wellfron in the prophylaxis of high-risk pre-cancerous conditions. Cancer-Chemother. Pharmacol.1992;31 Suppl:S 137

X Parkin, D.M., Muir, C.S., Whelen, S.L., Gao, Y.T. Ferlay, J. and Powell, T., eds. Cancer Incidence in Five Continents, Volume VI (IARC) Scientific Publications No.120, Lyon, IARC.1992.

X Parkin, D.M., Ohshima, H., Srivatanakul, P. and Vatanasapt, V. Cholangiocarcinoma: Epidemiology, Mechanisms of Carcinogenesis and Prevention. Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention 1993a,2:537.

X Parkin, D.M., Pisani, P. and Ferlay, J. Estimates of the worldwide incidence of eighteen major cancers in 1985. Int, J. cancer, 1993b;54:594.

X Parkin, D.M., Srivatanakul, P., Khtat, M., et al. Liver Cancer in Thailand I. A Case-Control Study of cholangio-

carcinoma. Int J. Cancer 48 1991;48:323-8

X Rosen, C.B., Nagorney, D.M., Wiesner, R.H., Coffey, Jr R.J., La Russa, N.F. Cholangiocarcinoma complicating primary Sclerosing Cholangitis. Ann Surg 1991;213:21-5

X Rubel, L.R., Ishak, I.C.G. Thoratrast-associated Cholangiocarcinoma. Cancer 1982;56:1408-15

X Sher, L., Shunzaburo, I., Lebeau, Q., Zajko, A.B. Hilar Cholangiocarcinoma associated with Clonorchis sinensis Dig Dis Sci 1989;34:1121-3.

X Sherlock, S. Viral hepatitis C.Curr Opin Gastroenterol 1993;9:341-348.

X Sithithaworn, P., Elkins, M.R.H., Mairiang, P., et al. Parasite-associated morbidity: liver fluke infection and bile duct cancer in Northeast Thailand. Int. J. parasitol 1994; 24(6):833-43.

X Srivatanakul, P., Ohshima, H., Khlat, M., Parkin, M., Sukaryodhin, S., Brouet, I. and Bartsch, H. *Opisthorchis viverrini* infestation and endogenous nitrosamines as risk factors for cholangiocarcinoma in Thailand. Int J. Cancer 1991;48:821

X Sun, Z., Zhu, Y., Stjernsward, J., Hilleman, M., Collins, R., Zhen, Y. Hsia, C.C., Lu, J., Huang, F., Ni, Z., et al. Design and compliance of HBV vaccination trial on newborns to prevent hepatocellular carcinoma and 5-year results of its pilot study. Cancer Detect Prev 1991;15(4):313.

X Szendroi, M., Nemeth, L., Vajta. Asbestos Bodies in a Bile Duct Cancer after Occupational Exposure. Environmental Research 1983;30:270-280

X Tomatis, L., Aito, A., Day, N.E., Heseltine, E.,

Kaldor, J., Miller, A.B., Parkin, D.M. and Riboli, E. Cancer: Causes, Occurrence and Control, IARC scientific Publications No 100, Lyon 1990:287.

Upatham, E.S., Viyanant, V., Brockelman, W.Y., Kurathong, S., Lee, P., and Kaengraeng, R. Rate of Reinfection by *Opisthorchis viverrini* in an endemic northeast Thai community after chemotherapy. Int. J. Parasitol. ,1988;18:643.

Van der Poel, C.I., Cuypers, H.T., Reesink, H.W. Hepatitis C virus six years on Lancet 1994;344:1475-1479.

Walsh, N., Qizilbash, A., Banerjee, R., Waugh GA. Biliary neoplasia in Gardner's Syndrome. Arch Pathol Lab Med 1987;111:76-77

William, R., Bailey, R.J. Symposium Update on hepatitis C. ใน:การประชุมประจำปีสมาคมแพทย์ทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย. โรงแรมวิมุก จ.เชียงใหม่. 2539.

Yu, S.Y., Chu, Y.J., Li, W.G. Selenium chemoprevention of liver cancer in animals and possible human application. Biol trace Elem Res. 1958;15:231.

บทที่ 3

การป้องกันทุติยภูมิมะเร็งตับในประเทศไทย

(Secondary Prevention/Early Detection of CA liver in Thailand)

วันชัย วัฒนศัพท์

การควบคุมป้องกันมะเร็งอีกชั้น คือ เริ่มจากจุดที่เกิดมะเร็งหรือ Inception ไปจนก่อนจะมีอาการ คือ การป้องกันทุติยภูมิ (Secondary Prevention) หรือ คือ การตรวจหามะเร็งระยะแรก โดยเฉพาะระยะแรกจริงๆ ที่จะทำให้อายุยืนยาว เมื่อตรวจพบแล้ว รักษาโดยวิธีการรักษาที่ทำให้หายขาดได้ ก็ดีดังได้กล่าวมาแล้ว ผู้ป่วยมะเร็งทางบ้านเราจะมาหาแพทย์ค่อนข้างช้ามากคือเป็นมากแล้ว การรักษาก็ไม่ได้ผลดี ฉะนั้นจึงมีความจำเป็นที่จะต้องป้องกันทุติยภูมิ หรือ ตรวจกรองมะเร็ง (Screening) หรือ ตรวจมะเร็งระยะแรก (early detection) ก่อนที่จะลงรายละเอียดถึง การป้องกันทุติยภูมิมะเร็งตับจะพูดถึงหลักการทั่วไปก่อน

การตรวจกรองมะเร็ง (Screening) หมายถึง "การค้นหาเบื้องต้นของโรคหรือความผิดปกติตั้งแต่ยังไม่ปรากฏอาการแสดงให้เห็น อาจกระทำโดยการ ใช้การตรวจทางห้องปฏิบัติการ การตรวจร่างกาย หรือ กระบวนการตรวจกรองอะไรก็ได้แต่ที่ สามารถทำได้อย่างรวดเร็ว" การตรวจกรองนี้ไม่ได้ตั้งใจที่จะเป็นการวินิจฉัยโรคออกมาทันที ผลของการตรวจพบว่าเป็นต้องอาศัยเครื่องมือการวินิจฉัยพิเศษเพิ่มเติม (U.S. Commission on Chronic Illness (1957))

หลักสำคัญของโครงการการตรวจกรอง ตามข้อสรุปของ Anthony B. Miller (1985) จำเป็นต้องมององค์ประกอบดังนี้ คือ

A. ความสำคัญของโรคนั้นๆ คือต้องเป็นโรคที่พบบ่อยที่มีอัตราการตายและอันตราย (Morbidity) ของโรคนั้นสูง ซึ่งในกรณีของมะเร็งตับไม่ว่าชนิด HCC หรือ CHCA ถือว่ามีความสำคัญเพราะสถิติสูงมากโดยทั่วไปแม้จะต่างชนิดกันในแต่ละพื้นที่ในประเทศไทย

B. ประวัติทางธรรมชาติของโรค (Natural history) จำเป็นต้องรู้ดีเพราะว่าโรคที่จะตรวจกรองได้ดี จะต้องในช่วงเวลาทองที่จะตรวจพบก่อนที่จะเกินความสามารถที่จะรักษาให้หายขาด (Time to escape from curability)

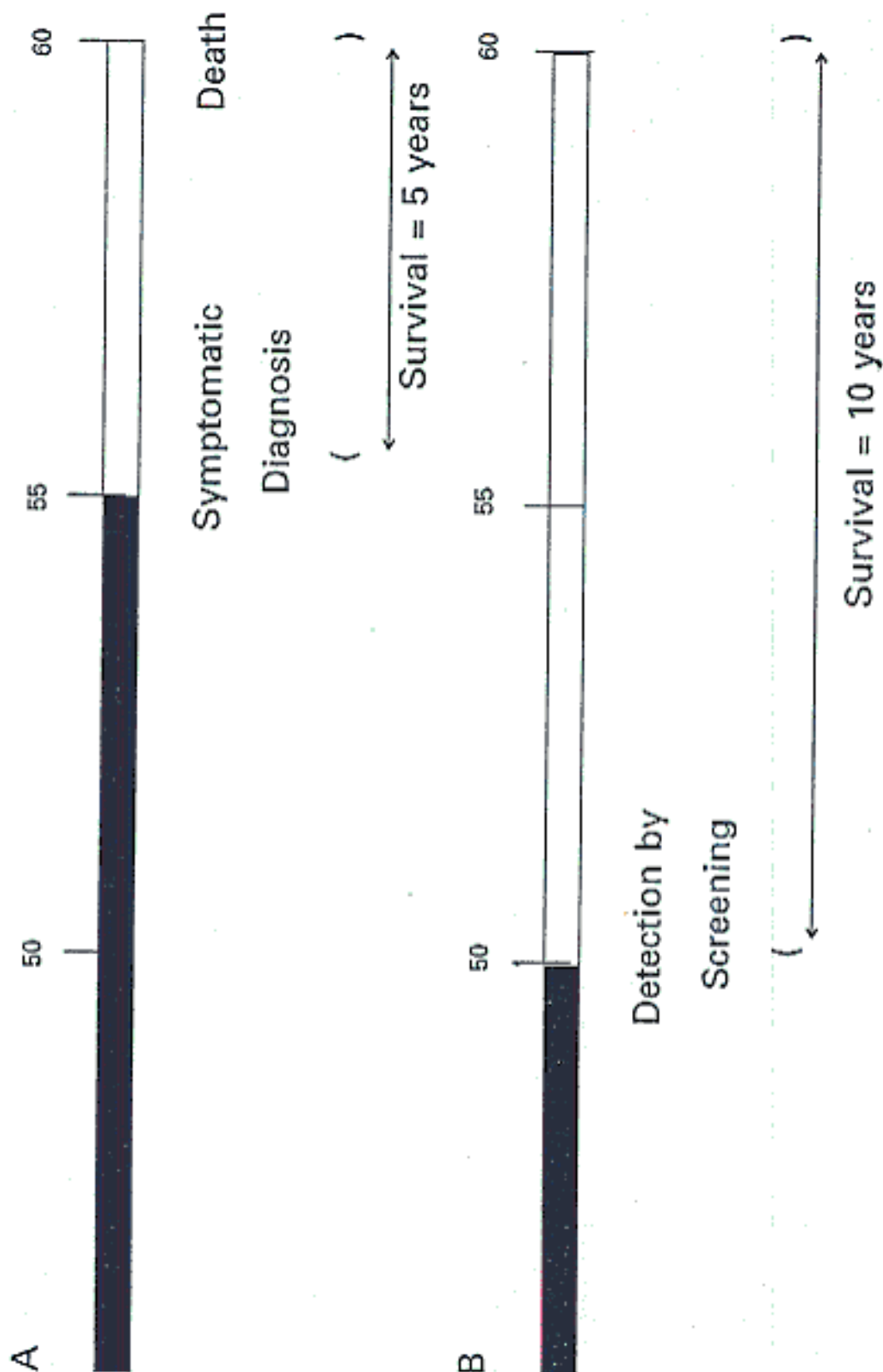
C. การรักษาโรคนั้นๆ ต้องได้ผลดี

D. เครื่องมือหรือวิธีการตรวจกรองจะต้องเป็นที่ยอมรับและปลอดภัย

ฉะนั้นเมื่อวิเคราะห์มะเร็งตับ จะเห็นว่าข้อ B คือ "time to escape from curability" ยังไม่มีงานวิจัยทั้งในและนอกประเทศไทยยืนยันออกมาว่า มีหรือไม่ ส่วนข้อ C นั้นแม้เมื่อศึกษาผลการรักษาใน บทที่ 5 จะพบว่าในส่วนของ HCC แม้ว่าการรักษาเมื่อมีการตรวจกรองพบ Subclinical Hepatocellular Carcinoma หรือ SHCC ก็ตามและผลการศึกษาได้พบว่า Survival Rate หรือ อัตราการรอดชีวิตดีขึ้นแต่อัตราตายในกลุ่มประชากร ทั้งหมดดีขึ้นคือลดลงหรือไม่ ยังไม่มีรายงานที่สรุปดังกล่าว เหตุที่ต้องดูที่อัตราการตายหรือ Mortality Rate เพราะ Survival Rate อาจจะลวงเราได้ดังตัวอย่าง รูปที่ 3-1 จะเห็นว่า การตรวจพบมะเร็งระยะแรกในผู้ป่วย B นั้น แม้จะทำให้ Survival นานกว่าผู้ป่วย A ถึง 5 ปี ทำให้ดู

รูปที่ 3-1 ช่วงช่วงเวลาที่ได้รับการตรวจคัดกรองโดยกลุ่มเป้าหมายและมีความเสี่ยงที่จะมีอาการของโรค (ส่วน B) แสดงให้เห็นถึงเวลาที่ผู้ป่วยมีอาการ

Age of Patient



เหมือนผลจะดีกว่าจากการลด Stage ของผู้ป่วย B ที่มาหาเรา แต่เมื่อดูให้ชัดเจนแล้ว ผู้ป่วยจะตายในอายุที่เท่าๆ กัน การตรวจพบมะเร็งก่อนในผู้ป่วย B กลับทำให้ผู้ป่วยทนทุกข์ทรมานจากการรู้ว่าเป็นมะเร็งมากกว่า มีผลทางจิตใจนานกว่าในผู้ป่วย B ฉะนั้น จึงมีข้อเสนอของการจัดระดับชั้น ของการประเมินผลการตรวจกรองมะเร็ง ออกเป็น 5 ระดับ โดย Anthony B. Miller (1986) สรุปได้ดังนี้

1. การนับจำนวนผู้ป่วยที่ตรวจกรองได้ มากขึ้น เป็นสิ่งที่เกือบจะ ไม่มีประโยชน์ หรือ ไม่น่าเชื่อถือที่สุด

2. การกระจายของระยะ (stage) ของโรค ที่พบได้ระยะแรกๆ กว่ากรณี ไม่ตรวจกรอง ก็ไม่ได้ช่วยบอกว่า การตรวจกรองนั้นๆ ดีนัก

3. การวัดอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยที่ตรวจกรอง ที่อาจจะดีกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้ตรวจกรอง ถือว่าเชื่อถือได้เล็กน้อยว่าพอใช้ได้

4. การวัดจำนวนเต็มหรืออัตราหรือสัดส่วนของผู้ป่วย ที่ตรวจกรอง และนับที่เป็นมากแล้ว เปรียบเทียบกับ กลุ่มที่ไม่ตรวจกรอง ก็ยังได้ประโยชน์มากกว่า

5. การวัดที่ดีที่สุด ก็คือการวัดอัตราตายจากโรคในกลุ่มประชากรทั้งหมด
(True valid outcome is mortality from the disease in the total population or the success of a screening programme is measured by the number of premature deaths prevented by its implementation. Or if the mortality rate for the disease in question is lower in screening individuals than the one without)

3.1 การป้องกันทุติยภูมิของมะเร็งท่อน้ำดีตับ

วันชัย วัฒนศัพท์

พิศาล ไผ่เรียง

การป้องกันทุติยภูมิหรือการตรวจกรองท่อน้ำดีตับในเมืองไทย ดังได้กล่าวไว้แล้วในเรื่องการป้องกันปฐมภูมิว่า เนื่องจากมะเร็งชนิดนี้แม้จะมีอยู่มากแต่ที่สัมพันธ์กับ *Opisthorchis viverrini* มีเพียงร้อยละ 20 ของจำนวน 40,000 รายต่อปีที่พบทั่วโลกและส่วนใหญ่จะอยู่ในอีสานของไทยและลาว รวมแล้วประมาณ 8,000 ถึง 10,000 รายต่อปี การศึกษาในด้านต่างๆ จึงไม่กว้างขวางนักรวมถึงการศึกษาด้านการตรวจกรอง

ได้มีความพยายามที่จะใช้ การตรวจอุจจาระและปริมาณพยาธิใบไม้ตับ (Eggs per gram) เปรียบเทียบกับการตรวจพบจากการตรวจอัลตราซาวด์ของตับ พบว่ามีความสัมพันธ์โดยเฉพาะ ในกรณีที่พบไข่จำนวนมาก คือ มากกว่า 10,000 ใบต่อกรัม เช่นเดียวกับการตรวจหาภูมิคุ้มกันต่อพยาธิใบไม้ตับ คือ IgG ในน้ำเหลืองพบว่ามีความเข้มข้น 0.4 ขึ้นไป จะพบความสัมพันธ์กับการตรวจพบใน อัลตราซาวด์ถึงการเป็นมะเร็งตับ CHCA (Sriamporn, 1993) การวิจัยนี้ Gold Standard ใช้การตรวจอัลตราซาวด์ ซึ่งคงจะต้องพิสูจน์โดยการวิจัยว่าการอ่านอัลตราซาวด์นี้แม่นยำในการ

กรองว่าเป็นมะเร็งตับหรือไม่ พิศาล ไม้เรียง และคณะ (Mairiang *et al*, 1992) ได้รายงานการตรวจกรองมะเร็งท่อน้ำดีตับ ในประชากร 15,938 คน ที่ตรวจอวัยวะพบพยาธิใบไม้ตับ จาก 46 หมู่บ้าน ในจังหวัดขอนแก่น 65 หมู่บ้านใน จังหวัดมหาสารคาม และ 1 หมู่บ้านในจังหวัดกาฬสินธุ์ เพื่อคัดหามะเร็งท่อน้ำดีตับในระยะเริ่มแรกโดย ใช้ตรวจอวัยวะหาพยาธิใบไม้ตับ จำนวน 21,801 คน และได้ถูกส่งมาทำอัลตราซาวด์ แต่ในรายที่สงสัยว่าจะเป็นมะเร็งท่อน้ำดีตับได้ ทำการตรวจเพิ่มเติมด้วย Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) และในบางรายได้รับการทำ computed tomography ด้วย 66 ราย ที่สงสัยเป็น CHCA จากอัลตราซาวด์ เมื่อตรวจเพิ่มเติมด้วย ERCP และ computed tomography พบว่า เพียง 32 ราย ยังคงได้รับวินิจฉัยเป็น CHCA ส่วนที่เหลือเป็น benign condition เช่น Parasitic infection (fasciolariasis) CBD stone และ papillary stenosis แม้ว่าการศึกษานี้จะแสดงว่า การตรวจกรองมะเร็งท่อน้ำดีตับจะให้ความแม่นยำเพียงครึ่งเดียว แต่ก็ยังเป็นการตรวจที่สามารถนำไปปฏิบัติในชุมชนได้ ซึ่งอาจต้องหาวิธีการที่ได้ผลแม่นยำขึ้น และคุ้มค่าน่าขึ้นต่อไป ส่วน Tumor marker ที่ได้มีการทดลองใช้ คือ CA 19-9 และ CEA พบว่าการใช้ร่วมกัน ทำให้มี sensitivity สูง เพื่อตรวจหามะเร็งตับ CHCA รายที่สงสัย ตามรายงานของ Sripa ถึงร้อยละ 97.5 (Sripa *et al*, 1991) แต่ปัญหาก็คือค่าใช้จ่ายในการทำการตรวจกรองเหล่านี้ อาจจะสิ้นเปลืองค่าใช้จ่ายมากกว่าการทำการป้องกันปฐมภูมิคือ วัคซีนของพยาธิใบไม้ตับ

3.2 การป้องกันทุติยภูมิของมะเร็งเซลล์ตับ (HCC)

วันชัย วัฒนศัพท์

ตรงข้ามกับมะเร็งท่อน้ำดีตับ การวิจัยเกี่ยวกับความพยายามในการตรวจกรองมะเร็งเซลล์ตับในการป้องกันทุติยภูมินี้มีการศึกษาออกมาค่อนข้างมาก Shen, และคณะ (1984) จากไต้หวันได้รายงานการตรวจมะเร็งเซลล์ตับ (HCC) ระยะแรกโดยใช้ Real-time Ultrasonography ได้ให้ความเห็นว่าการใช้ *alpha-feto protein (AFP)* อย่างเดียวในการตรวจนั้นพบมีข้อจำกัดคือ พบว่าแม้ในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งตับชนิดมะเร็งเซลล์ตับ (HCC) ที่เป็นมากแล้วแต่พบว่ามีประมาณร้อยละ 10-15 ที่มีค่า AFP ยังปกติอยู่ (Chen, and Sung, 1977) และยังพบว่าประมาณร้อยละ 50 ของมะเร็งเซลล์ตับ (HCC) ที่ตรวจกรองพบโดยใช้ AFP อย่างเดียวนั้นมีขนาดใหญ่แล้ว (Chen *et al*, 1982) และจากการประดิษฐ์เครื่อง ultrasound ชนิด high resolution linear-array real-time ทำให้สามารถตรวจหามะเร็งตับได้รวดเร็วแม้ขนาดเล็กเพียงหนึ่งเซนติเมตร (Shen *et al*, 1984; Okuda, 1981) Shen และคณะ จึงได้ทำการตรวจกรองกลุ่มประชากรที่เป็นกลุ่มเสี่ยงอันได้แก่ มีประวัติโรคตับแข็ง (Cirrhosis) โรคตับอักเสบเรื้อรัง กลุ่มที่ไม่มีอาการแต่มีการตรวจพบ antigen ของไวรัสตับอักเสบบีชนิด B หรือคือกลุ่มที่เรียกว่า Carrier อีกกลุ่ม คือกลุ่มที่มีประวัติมะเร็งตับในครอบครัว ทั้งหมดนี้เป็น ประชากร ที่ไม่มีอาการและอาการแสดงของมะเร็งตับมาก่อน Shen และคณะ ตรวจพบมะเร็งเซลล์ตับ 17 ราย (ร้อยละ 3.2) จากจำนวนประชากรทั้งหมดที่มารับการตรวจ 528 ราย

Shen ยังพบว่า ระดับของ AFP ไม่ได้สัมพันธ์กับการตรวจพบหรือขนาดของมะเร็งเซลล์ตับ กล่าวคือ มีมะเร็งเซลล์ตับขนาดใหญ่กว่า 5 ซม. แต่มีค่า AFP ต่ำกว่า 20 Ng/ml โดยเฉพาะมะเร็งเซลล์ตับขนาดเล็กกว่า 5 ซม. พบว่า ค่า AFP ต่ำกว่า 20 Ng/ml ในประชากรร้อยละ 46.2 มีเพียงร้อยละ 7.6 เท่านั้น (หนึ่งจาก 13 ราย) ที่มีค่า AFP มากกว่า 400 mg/ml ในมะเร็งเซลล์ตับขนาดเล็กนี้ Tang และ Yang ได้สรุปนำเสนอในปี 1995 ว่าการใช้ alpha-feto protein (AFP) ได้มีการทดลองใช้ในการตรวจกรอง HCC ใน Africa และ China มาสองทศวรรษ โดยเฉพาะในกลุ่มที่เป็นตับอักเสบผู้ที่รับการถ่ายเลือด (blood transfusions) มีประวัติ HCC ในครอบครัวและเป็นพาหุ carrier ของตับอักเสบบี ข้อดีของการใช้อัลตราซาวด์ร่วมกับ AFP ได้รับการยอมรับว่าเป็นเครื่องมือการตรวจกรองที่ได้ผล โดยเฉพาะ เพื่อหา HCC ขนาดเล็กเช่นเดียวกับการตรวจกรองดังกล่าวก็ต้องคำนึงถึงราคาค่าใช้จ่าย หรือ Cost-effectiveness ว่าคุ้มหรือไม่อย่างไร (Tang, 1995)

Tu และคณะ (1995) ได้ใช้การตรวจปัสสาวะและน้ำเหลือง (Serum) ของ Pseudouridine ในการวินิจฉัยและติดตามโรคมะเร็งเซลล์ตับ HCC โดยใช้ high performance liquid chromatography ตรวจสอบในผู้ป่วย 80 รายที่เป็นมะเร็งตับ ในผู้ป่วยที่มี benign, Space - occupying lesions ของตับ จำนวน 32 รายในรายตับแข็ง 42 ราย และในคนปกติอีก 40 ราย พบว่าให้ผลบวกในมะเร็งตับ กรณีการตรวจในปัสสาวะและ Serum ได้ผลร้อยละ 71.3 และร้อยละ 70 ตามลำดับ เมื่อนำไปใช้ร่วมกับ alpha-fetoprotein ได้ผลบวกกรณี HCC ถึงร้อยละ 91.3

รายงานของ Tang และคณะ ในปี 1993 ทำการวิเคราะห์ผู้ป่วย 391 รายที่สามารถตรวจพบ Subclinical Hepatocellular carcinoma (SHCC) พบว่าร้อยละ 67.3 ตรวจจาก ประชากรทั่วไป โดยใช้ alpha fetoprotein (AFP) และในกลุ่มที่เป็น high Risk ใช้ AFP กับ อัลตราซาวด์ ผลการรักษามือเบียบเทียบพบว่า กลุ่ม SHCC จะมีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี สูงกว่าเมื่อเทียบกับรายที่พบ HCC ซึ่งมีอาการมาแล้ว (N=1251) คือ ร้อยละ 50.7 เทียบกับ 20.6 ใน series ทั้งหมด และร้อยละ 60.5 เทียบกับ 36.8 ในรายที่ได้รับการผ่าตัดรักษา

Mima และคณะ (1994) ได้รายงานการทำ Mass Screening เพื่อหา HCC ในญี่ปุ่นโดยใช้อัลตราซาวด์ และ AFP ทั้งนี้ได้ทำในกลุ่มประชากรที่ต้องการการตรวจกรองโรคตับโดยไม่มีอาการ นอกจากนั้น ในกลุ่ม Carrier ของไวรัสอักเสบบี และกลุ่มที่เคยเป็นหรือกำลังเป็นโรคตับอยู่ กลุ่มที่ได้รับการถ่ายเลือด กลุ่มที่มีประวัติมะเร็งตับในครอบครัว และล่าสุดได้ทำในรายที่มีผลเลือดให้ผลบวกมีภูมิคุ้มกันต่อไวรัสตับอักเสบบี ชนิด C Mima ทำในประชากร 8,090 คน ทำให้พบ HCC 91 ราย หรืออัตราการตรวจพบร้อยละ 1.12 และร้อยละ 1.6 ในกลุ่ม high risk 5684 คน พบว่า cumulative rate ของอัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วยเหล่านี้ เท่ากับร้อยละ 79.0 ที่หนึ่งปี 43.8 ที่ 3 ปี 19.3 ที่ 5 ปี และ 15.4 ที่ 7 ปี ได้คำนวณค่าใช้จ่ายต่อการ

ตรวจพบ HCC หนึ่งราย ประมาณ 2,660,000 เยน (ประมาณ 665,000 บาท)

การตรวจกรองมะเร็งเซลล์ตับในเมืองไทย เพชรินทร์ ศรีวัฒนกุลได้เคยทำการตรวจกรองในผู้ป่วยแข็งแรงที่เป็น Donor ที่บริจาคเลือดสามารถที่จะตรวจหา มะเร็งระยะแรกที่น่าไปรับการรักษาผ่าตัดต่อไป

แนวทางการควบคุมมะเร็งทุดียภูมิของมะเร็งตับ HCC ในประเทศไทย

วัฒนา สุชีไพศาลเจริญ

ในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด HCC

1. ผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ HBV และ HCV ไม่ว่าจะเป็นระยะใดของโรคก็ตาม เช่น Carrier stage

ควรให้มีการตรวจเช็ค ทุก 6 เดือน โดยการเจาะเลือดตรวจการทำงานของตับ Alpha-fetoprotein และสัญญาณของไวรัส Chronic hepatitis

นอกเหนือจากการตรวจเลือดแล้ว ควรมีการตรวจอัลตราซาวด์เป็นระยะๆ ถ้าสงสัยอาจมีการตัดชิ้นเนื้อไปตรวจเป็นบางครั้ง ระยะเวลาประมาณ 3-6 เดือน แล้วแต่การดำเนินโรคของผู้ป่วย Cirrhosis

ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ มีอัตราเสี่ยงต่อการเกิด HCC มากอยู่แล้วระยะการติดตามผู้ป่วยควรจะบ่อยขึ้น นอกเหนือจากที่กล่าวมาแล้ว ในบางครั้งมีบริเวณใดในตับที่สงสัย หรือมี Alpha-fetoprotein สูงขึ้น อาจต้องทำการค้นหาอย่างจริงจัง เช่น อาจต้องทำการตัดชิ้นเนื้อโดยใช้อัลตราซาวด์ หรือ CT เป็นต้น

2. ผู้ป่วยที่เป็นโรคตับแข็งทุกชนิด ไม่ว่าจะเกิดจากสาเหตุใดๆ เช่น จากแอลกอฮอล์หรือโรคอื่นทางกรรมพันธุ์ ควรได้รับการติดตามอย่างใกล้ชิด เหมือนตับแข็งที่เกิดจาก เชื้อไวรัส

3. ผู้หญิงที่ต้องได้รับยาคุมกำเนิด ควรต้องได้รับการดูแลเช่นกัน และถ้าหมดความจำเป็นในการใช้ยาคุมกำเนิด ควรรีบหยดยา หรือใช้วิธีอื่น เช่น ทำหมัน

4. ผู้ป่วยที่เป็น Inborn error ที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด HCC ควรได้รับการดูแลใกล้ชิดเช่นกัน

5. ผู้ป่วยที่เป็นโรคตับอักเสบเรื้อรัง จากไวรัส B และ C ถ้าเป็นไปได้ในรายที่เหมาะสม ควรแนะนำเรื่องการรักษาด้วย Antiviral drug เช่น Interferon เพื่อกำจัดไวรัสให้หมดไป หรือระงับยับยั้งพยาธิสภาพของตับไม่ให้ลุกลามกลายเป็นโรคตับแข็ง และลงท้ายด้วย Hepatocellular carcinoma ในที่สุด

3.3 แนวทางการศึกษาวิจัยการป้องกันทุติยภูมิในประเทศไทย

*

วันชัย วัฒนศัพท์

เนื่องจากการศึกษาวิจัยด้านนี้เป็นการวิจัยที่จะต้องมีการประเมินถึงผล ซึ่ง

ได้กล่าวไว้แล้วในตอนต้นของบท ถึงประวัติของธรรมชาติของโรค และก็ไม่แน่ใจว่าโรค มะเร็งตับมี Time to escape from curability หรือเปล่า การรักษาโรคก็ยังไม่ สามารถจะพิสูจน์ถึงผลได้ดั่งนัก โดยเฉพาะในประเทศไทยที่การวิเคราะห์ผลการรักษา มะเร็งตับ มีรายงานการวิเคราะห์ทางสถิติออกมาน้อยมาก และแม้เครื่องมือการ ตรวจกรอง เช่น AFP กับอัลตราซาวด์จะเป็นที่ยอมรับสำหรับมะเร็งตับ HCC แต่การใช้ Fine Needle Aspiration ที่จะติดตามผู้ป่วยที่สงสัยให้ได้ผลชิ้นเนื้อได้ดี รวมถึง การศึกษาวิจัยเชิงวิเคราะห์ที่ในประเทศไทยยังไม่ได้ทำ และเป็นที่ยอมรับอย่างกว้าง- ขวาง ส่วน IgG ของพยาธิใบไม้ตับและการตรวจอัลตราซาวด์ในมะเร็งท่อน้ำดีตับ CHCA ก็ยังไม่มีการวิจัยเป็นระบบ และสุดท้ายความคุ้มของการตรวจกรองดังกล่าวก็ จำเป็นที่จะต้องมีการศึกษาก่อนที่จะนำมาใช้อย่างกว้างขวางหรือไม่ ฉะนั้นแนวทางการ วิจัยควบคุมโรคมะเร็งตับอาจจะมีคำถามและแนวทางดังต่อไปนี้

3.3.1 การศึกษาวิเคราะห์เปรียบเทียบโดย Randomized Control trial ของการตรวจกรองในมะเร็งตับแต่ละชนิด เช่น

วันชัย วัฒนศัพท์

3.3.1.1 การตรวจกรองหามะเร็งตับท่อน้ำดี CHCA โดยใช้ IgG พยาธิใบไม้ตับ ตรวจหาในน้ำเหลืองกลุ่มเสี่ยง เช่นในดินแดนพยาธิใบไม้ตับ แล้วตาม ด้วยการตรวจอัลตราซาวด์ มี Titer ของ IgG สูง แล้วเพื่อให้ได้การวินิจฉัยที่แม่นยำ ยิ่งขึ้นคือมี Gold standard เป็นผลชิ้นเนื้อ การใช้เข็มเจาะตรวจอาจจะเป็น Fine Needle Aspiration (FNA) หรือ เข็มเจาะชนิดชนิดอื่นก็ตาม ควรเป็นส่วนหนึ่งของการ ศึกษาทั้งนี้ควรทำในพื้นที่ที่มีความชุกของการติดเชื้อสูงก่อน

3.3.1.2 การตรวจกรองมะเร็งตับ HCC โดยใช้ AFP เป็นเครื่องมือ ในการตรวจกรอง และหากได้ผลบวก ให้ตามด้วยอัลตราซาวด์ หรือทำทั้งอัลตราซาวด์ ควบคู่กับ AFP ไปเลยในกลุ่มที่มีปัจจัยเสี่ยงสูงมาก และเมื่อได้ผลบวกอีกจาก อัลตราซาวด์ ก็ตามด้วยการใช้เข็มเจาะตรวจเช่นเดียวกับมะเร็งตับ CHCA

อย่างไรก็ดีการทำ Randomized Control Trial อาจจะมีค่าใช้จ่าย ที่สูงและปัญหาที่สำคัญอีกอย่างคือ "จริยธรรม" คือ การทดสอบการตรวจกรองบางชนิด เราได้จากความรู้ที่อื่นว่าได้ผล หากทำ Randomized Control trial ก็จะมีกลุ่มที่ รับการตรวจและกลุ่มที่จะ ไม่ได้รับการตรวจ ฉะนั้นต้องพิจารณาให้รอบคอบ การ วิเคราะห์ผลต้องดูผลการลดอัตราการตายทั้งหมดในชุมชนที่ทำการตรวจกรอง

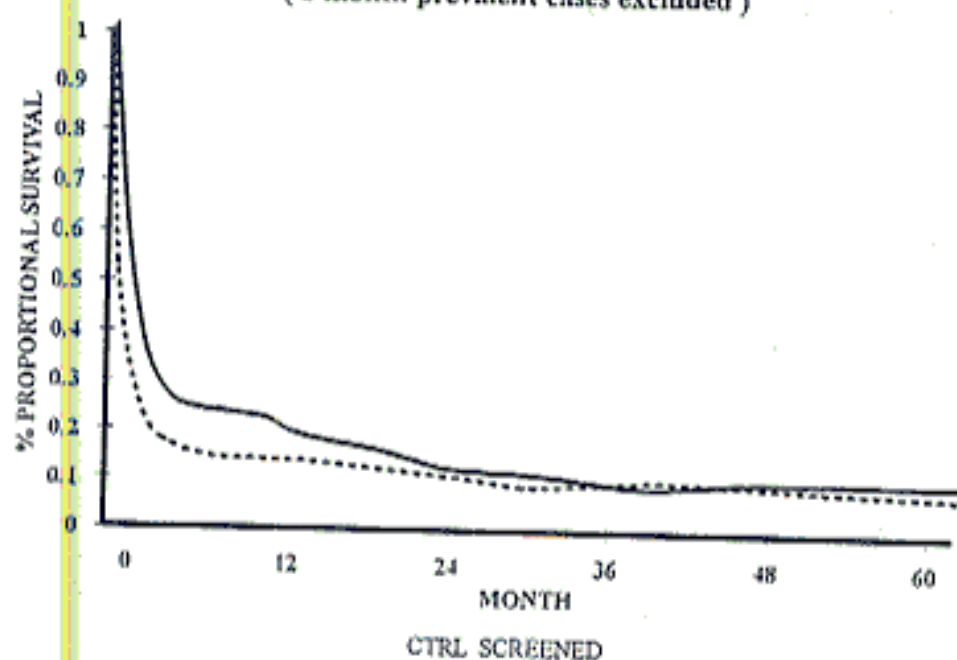
3.3.2 กรณีทำ Randomized Control Trial ไม่ได้หรือไม่เหมาะก็ อาจจะทำการทดลอง Screening ในหมู่บ้าน หรือตำบลทั้งหมด แล้วทำการศึกษา วิเคราะห์ดู แนวโน้มของอุบัติการณ์ของโรคมะเร็ง ระยะของโรค โดยเฉพาะอย่างยิ่งที่ จะเป็นประโยชน์มากคือ อัตราตายของโรคมะเร็งนั้นในชุมชน ที่ทำการตรวจกรอง เปรียบเทียบกับชุมชนที่ไม่ได้ทำ

3.3.3 การศึกษาวิจัยด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุขในการตรวจกรอง มะเร็งตับนั้นๆ เพื่อเปรียบเทียบค่าใช้จ่าย ว่าในการที่จะสามารถช่วยให้วิเคราะห์หา ผู้ป่วยมะเร็งตับ จนรักษาแล้วรอดชีวิตจากการเป็นมะเร็งตาย ทั้งสิ้นค่าใช้จ่ายเท่าไร

แล้วนำมาเปรียบเทียบ หากจะต้องลงทุนในการทำการตรวจกรอง ซึ่งเป็นการควบคุมป้องกันอุบัติเหตุ กับค่าใช้จ่ายในการทำการควบคุมป้องกันอุบัติเหตุ เช่น การฉีดวัคซีนป้องกันไวรัสตับชนิด B หรือ การให้ยาฆ่าพยาธิใบไม้ตับ เป็นต้น

เหนืออื่นใดการจะมีเครื่องมือที่ใช้ตรวจกรองได้ดีแค่ไหน แต่หากการรักษายังไม่ได้ผลดีแม้ตรวจพบได้ระยะแรก ไม่สามารถลดอัตราตายได้ ก็อาจจะไม่คุ้มกับการลงทุนลงแรงในการตรวจกรอง การศึกษาที่ Qidong ตรวจกรองผู้ป่วยมะเร็งตับ แม้จะพบว่าอัตราการรอดชีวิตดีขึ้น แต่สุดท้ายไปตายเท่าๆ กัน ตามภาพที่ 3-2 (Chen et al, 1996) ฉะนั้นจึงมีความจำเป็นมากกว่าที่จะพัฒนาแผนการรักษาของมะเร็งตับทั้งชนิด CHCA และ HCC ให้ดีขึ้นต่อไปมากกว่า

Qidong Liver Cancer Screening Trial
Survival of liver cancer cases
(2 month prevalent cases excluded)



Rate ratio of screening relative to non-screening

รูปที่ 3-2 อัตราการรอดชีวิตของผู้ที่เป็นมะเร็งตับรายที่พบโดยการ Screen กับ ผู้ป่วยที่มีได้ Screen แม้แตกต่างกันในอัตราการรอดชีวิต แต่ไม่แตกต่างกันในอัตราตายโดยรวม

Source : Chen et al, 1996

Reference (การป้องกันทศตวรรษของมะเร็งตับ)

1. Chen, D.S., Sung, J.L. Serum alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma. Cancer 1977;40:779.

2. Chen, D.S., Sheu, J.C., Sung, J.L., et al. Small hepatocellular carcinoma: A clinicopathological study in thirteen patients. Gastroenterology 1982;85:1109

3. Chen, J.G., Pisani, P., Chen, Q.G., et al. Screening for liver cancer in Qidong, China: results from an experimental study. (being sent for publication)

4. Miller, A.B. Evaluation of the impact of screening for cancer of the cervix. In: Hakama, M., Miller, A.B., Day, N.E. Screening for cancer of the uterine cervix. IARC scientific publication No.76, 1986:149-160.

5. Mima, S., Sckiya, C., Kanagawa, H., Kohyama, H., Gotah, K., Mizuo, H., Ijiri, M., Tanabe, T., Maeda, N., Okuda, K. Mass Screening for hepatocellular carcinoma: experience in Hokkaido, Japan. J. Gastroenterol Hepatol 1994;9(4):361.

6. Okuda, K. Advances in hepato biliary ultrasonography. Hepatology 1981;1:662.

7. Pisani Mairing, Eim-orm Mairiang, Jitjaroen chiaiyakum et al. Community-based screening for cholangiocarcinoma by ultrasonography and IRCP proceeding of 9 th Asian-Pacific congress of gastroenterology Nov 29-Dec 3 1992 P:141

8. Shen, J.C., Sung, J.L., Chen, D.S., et al. Early detection of hepatocellular carcinoma by Real-Time Ultrasonography. Cancer 1985 ;56:660

9. Sheu, J.C., Chen, D.S., Sung, J.L., et al. High resolution linear-array real-time ultraosonography in

small-hepatic tumors. Radiology 1984;150 :797

X Briamporn, S., Vatanasapt, V., Mairiang, E.,
Chaiyakam, J., Haswell-Elkins, M.R., Chamadol, N.,
Srinagarindthra, J., Laopaiboon, V., Kanpittaya, J.,
Nitinandakarn, B., and Pipitgool, V. Epidemiologic study of
liver cancer using a population-based cancer registry as
a guide in Khon Kaen, Thailand. Health Rep., 1993;5:51

X Sripa, B., Pairojkul, C., Bhudhisawasdi, V.,
Uttaravichien, T., Kularbkaew, J., Saew, O., and Satarug, S.
Comparison of carcino embryonic antigen (CEA) and Ca 19-9
tumor markers in patients with cholangiocarcinoma. Proceedings
of the First Cancer Research Symposium. Khon Kaen. Faculty of
Medicine, Khon Kaen University 1991:PP54-62.

X Tu, Z., Xu, S., Wu, M. Clinical value of urinary and
serum pseudouridine in diagnosis and monitoring of primary
liver cancer. Chin Med J Engl 1995;108(3):204-8.

X Tang, Z.Y., Yang, B.H., Secondary prevention of
hepatocellular carcinoma. J. Gastroenterol. Hepatol 1995;10
(6):683-90

X Tang, Z.Y., Yu, Y.G., Zhou, X.D., Yang, B.H., Ma, Z.C.,
Lin, Z.Y. Subclinical hepatocellular carcinoma: an analysis
of 391 patients. J Surg Oncol Suppl 1993;3:55-8.

บทที่ 4

การวินิจฉัยโรคมะเร็งตับ

(Diagnosis of Liver Cancer)

4.1 การวินิจฉัยโรคมะเร็งเซลล์ตับ (Hepatocellular carcinoma:HCC)

วัฒนา สุทธิไพศาลเจริญ

อายุ โรคนี้พบได้ทุกอายุ ในคนจีนและชาวบันคมักจะปรากฏอาการเมื่ออายุต่ำกว่า 40 ปี แต่ประเทศในเขตร้อน อายุมักเกิน 40 ปี ในประเทศไทยพบได้ระหว่างอายุ 40-59 ปี อายุเฉลี่ย 51.29 ปี (Kiatisevi, 1986)

เพศ พบในชายมากกว่าหญิง อัตราส่วน 4-6:1 (Sherlock and Dooley, 1991) คนไทยที่มีรายงาน 4:1 (ศรีวัฒนกุล, 2533)

อาชีพ กสิกรรม (Kiatisevi, 1986)

อาการและอาการแสดง แบ่งได้เป็น 2 ชนิด

1. อาการของโรคโดยตรง
2. อาการที่เกิดจากมะเร็งที่กระจายไป

อาการของโรคโดยตรง ประกอบด้วย

น้ำหนักลด อ่อนเพลีย (Kiatisevi, 1986)

ไข้ ถ้ามีมักสูงไม่เกิน 38°C

ปวดท้อง เป็นสิ่งที่พบได้บ่อย แต่ไม่ค่อยรุนแรง เหมือนอาการปวดท้องโดยทั่วไป ลักษณะปวดจุกๆ บริเวณใต้ลิ้นปี่ ใต้ชายโครงขวา หรือหลัง ถ้าอาการปวดมีลักษณะรุนแรง แสดงว่ามีการลุกลามไปที่กระบังลม หรือเกิดการอักเสบรอบๆ ตับ (Perihepatitis)

ระบบทางเดินอาหาร เช่น เบื่ออาหาร อืดท้อง แน่นท้อง ท้องผูก เป็นสิ่งที่พบได้บ่อย ท้องเดินอาจพบได้บ้าง ซึ่งอาจจะเกิดจากภาวะ Cholestasis หรือจากเนื้องอกสร้างสารที่ทำให้เกิดท้องเดิน เช่น Prostaglandin

ระบบทางเดินหายใจ อาการ Dyspnea อาจเกิดจากก้อนมะเร็งมีขนาดใหญ่ไปเบียดเนื้อปอดโดยตรง หรือลุกลามเข้ากล้ามเนื้อกระบังลม หรือ เนื้องอกกระจายไปในเนื้อปอด

อาการดีซ่าน (Jaundice) ไม่ค่อยพบและถึงพบก็ไม่เป็นอยู่ตลอดเวลา อาการดีซ่านก็ไม่เหลืองจัด ซึ่งอาการเหลืองจัดมีความสัมพันธ์น้อยกับโรค มีบางครั้งอาการเหลืองเกิดจากก้อนเนื้องอกยื่นเข้าไปในท่อน้ำดี เหมือน Polyp จึงเกิดอาการเหมือน Obstructive jaundice (Terada et al, 1989)

Hemobilia อาจพบได้เป็นบางครั้ง และเป็นสาเหตุของการตายได้บางครั้ง เนื้องอกโตเร็วมากทำให้เนื้อส่วนกลางเน่าตาย เกิดมีไข่เม็ดเลือดขาวสูง เหมือนฝีในตับ (Okuda et al, 1991)

ตับ ที่ตรวจได้ มีลักษณะโต ไม่จำเป็นต้องโตลงข้างล่างเสมอไป บางครั้งโตเข้าไปในช่องอกได้ ก่อนมีลักษณะแข็งขรุขระ คลำได้ได้ชายโครงขวาต่อนอกออกมาเหนือตับ ถ้าก่อนหน้านี้มาจากกลีบตับข้างซ้าย จะคลำก้อนได้บริเวณใต้ลิ้นปี่ บางครั้งก็พบได้หลายๆ ก้อนในช่องท้อง

Tenderness อาการกดเจ็บบางครั้งเป็นมากจนถูกไม่ได้ ขณะตรวจ

Friction rub เกิดขึ้นเนื่องจาก Perihepatitis หรือบางครั้งอาจฟังเสียง Arterial murmur (Clain *et al*, 1966) ได้ ในกรณีที่มีเส้นเลือดแดงมาเลี้ยงที่ตับมากขึ้น เสียงที่ได้ยินนี้ถ้าผู้ป่วยไม่มี Acute alcoholic hepatitis จะใช้ในการวินิจฉัยได้เลยว่าเป็นมะเร็งชนิด Hepatocellular carcinoma

Ascites พบได้ประมาณครึ่งหนึ่งของผู้ป่วย โปรตีนที่อยู่ใน Ascites มีปริมาณสูงอาจพบเซลล์มะเร็งได้ในน้ำในท้อง แต่การวินิจฉัย เซลล์เช่นนี้ค่อนข้างเป็นไปได้ยาก นอกเหนือจากโปรตีนสูงแล้ว LDH และ CEA อาจพบได้สูงเช่นกัน สีนํ้าในท้องอาจเป็นสีเหลืองฟาง เหลืองใส หรือบางครั้งมีสีเลือดปนได้

Hemo-peritoneum เกิดเนื่องจากก้อนเนื้องอกแตก พบได้ตั้งแต่ไม่มีอาการจนเกิดอาการ Acute abdomen ร่วมกับ อาการปวดอย่างรุนแรงซึ่งอาการเช่นนี้ เป็นพยากรณ์โรคที่ไม่ดี (Miyamoto *et al*, 1991)

Portal vein thrombosis ทำให้เพิ่มจำนวน Ascites

Hepatic vein block เนื้องอกอาจงอกเข้าสู่หัวใจห้องขวา หรือ Esophageal varices (Arakawa *et al*, 1986)

Upper GI bleed มักเกิดจาก Esophageal varices ซึ่งเป็นสาเหตุของการตาย ในกรณีผู้ป่วยโรคตับแข็งและเกิดมะเร็งแทรกซ้อน และเนื้องอกโตเข้าสู่เส้นเลือดดำ Portal จะทำให้ ภาวะเลือดออกในหลอดอาหารไม่สามารถควบคุมได้

4.1.1 อาการและอาการแสดงที่เกิดจากการกระจายของมะเร็ง

Lymph node อาจคลำได้บริเวณ Supraclavicular ข้างขวา

Pulmonary metastasis เกิด Pleural effusion หรือมี Massive pleural emboli ทำให้เกิด Dyspnea และ Pulmonary hypertension (Willett *et al*, 1984)

Massive arterio-portal fistula (Hertzanu *et al*, 1984)

Osseous metastasis พบได้บ่อยตามกระดูกซี่โครง กระดูกไขสันหลัง เกิดอาการ Superior orbital fissure syndrome (Phanthumchinda, 1991)

Brain มีอาการของ Brain tumor

Endocrine change อาจพบได้ในผู้ป่วย Hepatocellular- carcinoma เช่น Gynecomastia เนื่องจากสร้าง Estrogen

Hypercalcemia เกิดจาก Pseudo-hyperparathyroidism เนื้องอกอาจสร้าง Parathyroid-like material จึงทำให้ ระดับ Parathyroid ในซีรัมสูงขึ้น

Hypoglycemia ซึ่งอาการนี้พบได้ถึงร้อยละ 30 ของผู้ป่วย (Sherlock and Dooley, 1991) ซึ่งเกิดจากเนื้อมะเร็ง ต้องใช้กลูโคสเป็นจำนวนมาก เนื้อมะเร็งมีขนาดใหญ่ขึ้น มักจะเป็นเนื้อมะเร็งชนิด Undifferentiated ซึ่งเป็นชนิดที่โตเร็วมาก โดยทั่วไปอาการ Hypoglycemia จะไม่พบในมะเร็งที่โตช้า ถ้าพบอาการน้ำตาลต่ำจะอธิบายว่าเกิดจากในเนื้อมะเร็งไม่มี Glucose-6-phosphate และ Phosphorylase แต่ปริมาณ Glycogen ในเนื้อมะเร็ง และข้างเคียงกลับมีปริมาณมาก ลักษณะเช่นนี้เรียกว่า Acquired glycogen storage disease ซึ่งทำให้การแก้ไขอาการน้ำตาลต่ำทำได้ยาก และต้องใช้ปริมาณคาร์โบไฮเดรตมาก

นอกจากนี้อาการน้ำตาลต่ำยังเกิดจาก Insulin-like growth factor II (IGF-II) ซึ่งมีน้ำหนักโมเลกุลสูง เป็นสารที่มีปริมาณมากในเนื้อมะเร็ง มีปริมาณมากกว่าเนื้อตับโดยทั่วไปถึง 10-20 เท่า จึงทำให้ผู้ป่วยมีอาการน้ำตาลต่ำเป็นๆ หายๆ อยู่เรื่อยๆ (Shapiro *et al*, 1990)

Hyperlipidemia เป็นสิ่งที่พบได้ยาก แต่ 1/3 ของผู้ป่วยจะมีระดับโคเลสเตอรอลสูงขึ้นจากเดิม แม้ว่าจะกินอาหารที่มีปริมาณโคเลสเตอรอลต่ำ ในประเทศไทยที่มีการศึกษาพบค่าโคเลสเตอรอลสูงกว่า 250 mg% 1 ใน 4 (Kiatissevi, 1986)

Pseudo-porphyrria เกิดเนื่องจากเนื้อมะเร็งมีการสร้าง Porphyrin เพิ่มขึ้น ทำให้ระดับ Porphobilinogen ในปัสสาวะและซีรัมสูงขึ้น

Hyperthyroidism เกิดจากมีการสร้าง Thyroid-stimulating hormone (TSH) อย่างไม่เหมาะสม (Helzberg *et al*, 1985)

4.1.2 การตรวจทางระบบเลือดและน้ำเหลืองทางห้องปฏิบัติการในผู้ป่วย

มะเร็งตับชนิด HCC (Hepatocellular carcinoma)

วัฒนา สุจิไพศาลเจริญ

4.1.2.1 การเปลี่ยนแปลงทางชีวเคมี

เนื่องจากผู้ป่วย HCC พบว่ามีตับแข็งร่วมด้วย 80-90% ในประเทศที่มีอุบัติการณ์ของ HCC ต่ำและพบได้ 60-70% ในประเทศที่มีอุบัติการณ์ HCC สูง (Sherlock S and Dooley J, 1991) และการเกิด HCC มักจะเกิดในภาวะ HCC ก่อนเป็นตับแข็ง (Precirrhotic stage) หรือในโรคตับแข็งที่ยังดื้อ (Compensated cirrhosis) (Pun K *et al*, 1988) ดังนั้นการเปลี่ยนแปลงทางชีวเคมีของตับจึงไม่ค่อยพบความผิดปกติมากนัก

Cholesterol จะอยู่ในเกณฑ์ปกติเป็นส่วนใหญ่ ภาวะ Hyperlipidemia เป็นสิ่งที่พบได้ยาก ซึ่งถ้าพบมักจะเกิดร่วมกับภาวะที่เรียกว่า Paraneoplastic phenomenon และภาวะนี้จะพบในมะเร็งตับที่อายุน้อย (Juvenile Hepatocellular carcinoma) (Nizam R and Ahmed F, 1996; Furusawa A *et al*, 1989) ผู้ป่วย 1/3 พบว่ามีระดับโคเลสเตอรอลสูงขึ้น แม้ว่าจะได้รับประทานอาหารที่มีโคเลสเตอรอลต่ำ (Sherlock S and Dooley J, 1991)

ระดับโปรตีนในเลือด เนื่องจากมะเร็งตับพบในผู้ป่วยตับแข็งที่ยังคงอยู่ ดังนั้นระดับซีรัมอัลบูมิน จึงไม่ค่อยต่ำ หรือต่ำกว่าปกติเล็กน้อย ถ้าสูงก็มักพบในภาวะที่มี Paraneoplastic phenomena ร่วมด้วย (Nizam R and Ahmed F, 1996) ซีรัมกลีโอมบูลิน มักสูงเล็กน้อยเหมือนผู้ป่วยโรคตับแข็งทั่วๆ ไป เมื่อทำ Electrophoresis พบว่าส่วนที่เห็นเด่นชัด เป็น Gamma และ Alpha กลีโอมบูลินชนิด Macroglobulin เป็นสิ่งที่พบได้ยาก (Sherlock S and Dooley J, 1991)

ระดับบิลิรูบิน โดยทั่วไปอยู่ในเกณฑ์ปกติ การที่ผู้ป่วยมีภาวะตัวเหลืองตาเหลือง มักเกิดจากก้อนมะเร็งงอกเข้าไปอยู่ในทางเดินน้ำดี หรือคดท่อน้ำดี ซึ่งมะเร็งชนิดนี้เรียก Icteric type hepatoma ซึ่งมีรายงานจากประเทศญี่ปุ่นว่ามะเร็งชนิดนี้พบประมาณ 1.9-9% (Tanoue K et al, 1991) และมีรายงานตั้งแต่ปี ค.ศ. 1947-1987 มี 58 ราย (Eyskens E et al, 1987) บิลิรูบินที่สูงเป็นชนิด Direct bilirubin มีบางรายสูงถึง 26.7 mg/dl โดยไม่สัมพันธ์กับภาวะตับวาย เกิดขึ้นเนื่องจาก เนื้องอกมะเร็งงอกเข้าสู่ท่อน้ำดีตับข้างซ้าย (Takagi H et al, 1989)

ระดับเอนไซม์ อยู่ในเกณฑ์ปกติ หรือสูงได้ แต่ถ้าสูงมักไม่เกิน 5 เท่าของค่าปกติ และมักจะพบ SGOT (AST=Serum aspartate transaminase) สูงกว่า SGPT (ALT=Alanine transaminase)

Alkaline phosphatase (ALP) เอนไซม์ตัวนี้สร้างมาจากเซลล์ตับโดยไม่เกี่ยวกับการสร้างโปรตีนหรือ RNA และหลังจากนั้นถูกขับออกสู่ซีรัมโดยรั่วซึมผ่านทาง Tight junction ของท่อน้ำดีเล็กๆ (Bile canaliculus) เอนไซม์ตัวนี้ต้องแยกจาก Alkaline phosphatase ที่ได้จากกระดูก โดยใช้ Iso-enzymes (ALPI) (Narayanan S, 1991) แต่ก็ไม่ได้สามารถทำได้ในท้องปฏิบัติการทั่วไป ดังนั้นจึงต้องใช้ร่วมกับค่า Gamma-glutamyl transpeptidase (GGT) ถ้าค่านี้สูงร่วมด้วย แสดงว่า ALP นี้มาจากระบบทางเดินน้ำดีและตับแน่นอน ALP นี้สูงได้ทั้งเนื้องอกชนิดปฐมภูมิ (Primary) และทุติยภูมิ (Secondary) โดยอาจจะพบภาวะตัวเหลืองตาเหลืองหรือไม่ก็ได้ จากการศึกษาโดยทั่วไป ค่านี้ขึ้นสูงในมะเร็งตับ (HCC) อย่างชัดเจน HCC ที่มี ALP อยู่ในเกณฑ์ปกติพบได้น้อยกว่า (Osifo-Bo et al, 1988; Xu KC et al, 1990) และค่าที่สูงนี้จะควบคู่ไปกับค่า Alpha-fetoprotein (AFP) และ GGT นอกจากนั้น Variant ของ ALP (ALP ที่ผิดปกติ) ยังสามารถนำมาช่วยวินิจฉัยมะเร็งตับชนิดที่ไม่สร้าง AFP (Tokiwa T et al, 1989) นอกจากนั้น ALP ยังใช้เป็นตัวชี้บ่งว่าจะมีการงอกของเซลล์ตับดีหรือไม่ ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาโดยผ่าตัดตับ และผู้ป่วยที่เกิดภาวะตับวายหลังการผ่าตัดตับจะพบได้ในกลุ่มที่มี ALP สูง (Didokar MS et al, 1989)

Gamma-glutamyl transpeptidase (GGT) เป็นเอนไซม์ที่สูงขึ้นในโรคตับทั้งชนิด Hepatocellular และ Cholestasis ใช้เป็นตัวยืนยันว่า ALP ที่ขึ้นสูงมาจากตับ ค่านี้มีขึ้นสูงในรายที่เป็นมะเร็งของตับทั้งชนิดกระจายและชนิดปฐมภูมิ (Primary) แต่ก็ไม่เสมอไป แต่อย่างไรก็ตามพบว่า GGT มีเปอร์เซ็นต์ตรวจพบได้มากกว่า ALP (Xu KC et al, 1990; Xu K et al, 1992) จากการศึกษานี้ของ

Xu K และคณะ ปี ค.ศ.1992 พบว่า GGT isoenzyme II (GGT II) ให้ผลบวกมากกว่า 90% ในผู้ป่วย HCC และให้ผลบวกมากกว่า Alkaline phosphatase isoenzyme I (ALPI), Alpha-fetoprotein (AFP) และ Alpha-1-antitrypsin (AAT) และ GGT ยังให้ผลบวกถึง 70.8% ในผู้ป่วยที่มี AFP น้อยกว่า 50 ng/ml. และถึง 75-100% ในผู้ป่วยที่มี AFP มากกว่า 50 ng/ml. HCC ที่มีขนาดเล็กก็ยังให้ผลบวกของ GGT 78.6% ซึ่งมากกว่า AFP (50%) AAT (28.6%) และ ALP (0%) ผู้ป่วยที่มี GGT ให้ผลบวกปลอม (False positive) เมื่อติดตามไป 21-20 เดือน พบ HCC 24.7% ในกลุ่มที่มี GGT สูงอยู่ตลอดเวลาพบ HCC ในเวลาต่อมาถึง 86.7% ซึ่งการศึกษาเหล่านี้ตรงกับ Xu KC และคณะ ในปี ค.ศ.1990 ซึ่ง GGT II ให้ผลบวกถึง 87% ของผู้ป่วย HCC และถ้า AFP มากกว่า 400 ng/ml GGT II จะให้ผลบวกถึง 95.2% และจากการศึกษาอีกหลายแห่งให้ผลที่คล้ายคลึงกัน จึงมีข้อสรุปว่า GGT II น่าจะใช้เป็นสัญลักษณ์ของเนื้องอก (Tumor marker) อีกชนิดหนึ่งในการค้นหาผู้ป่วยมะเร็งตับในระยะเริ่มแรก (Early detection) โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีค่า GGT II สูงตลอดเวลา หรือ สูงเป็นช่วงๆ

4.1.2.2. สัญลักษณ์ทางระบบน้ำเหลืองชนิดต่างๆ (Serologic markers)

4.1.2.2.1 Serum alpha-1-fetoprotein

Alpha-1-fetoprotein เป็น Oncofetal antigen ชนิดหนึ่ง ถูกสร้างโดย Yolk sack, ตับ และระบบทางเดินน้ำดีของทารกในครรภ์ พบได้ปริมาณสูงถึง 3-4 mg/ml ในน้ำเหลืองของทารกที่อยู่ในครรภ์ช่วงอายุ 12-14 อาทิตย์ และหลังจากคลอดแล้ว 1 ปี ปริมาณของ AFP จะลดลงเรื่อยๆ ค่าในผู้ใหญ่ที่ถือเป็นปกติ 10-20 ng/ml ค่าที่กำหนดโดย International Agency for Research on Cancer (IARC) ให้ถือว่าน้อยกว่า 30 ng/ml (1 IU/ml = 1.2 ng/ml) AFP มีอายุครึ่ง (Half-life) 3.5 วัน เป็น Glycoprotein การเคลื่อนที่ของ Electrophoresis อยู่ระหว่าง Albumin และ Alpha-1-globulin ลักษณะ Physical และ Chemical คล้าย Albumin (Deutsch HF, 1991)

ในมะเร็งตับ ค่า AFP จะสูงขึ้นเรื่อยๆ ในกระแสเลือด (Taketa K, 1990) นอกจากนั้นยังพบได้ในมะเร็งชนิดอื่นเหมือนกัน เช่น Cholangiocarcinoma (0-20%) มะเร็งที่กระจายมาที่ตับ มะเร็งระบบทางเดินอาหารที่ไม่ใช่ตับ (10-15%) มะเร็งปอด มะเร็งต่อมลูกหมาก มะเร็งต่อมน้ำเหลือง และมะเร็งของระบบสืบพันธุ์ (Embryonal cell cancer ของอัณฑะและรังไข่) (อุดม คชินทร และสวัสดิ์ หิตะนันท์, 2530)

นอกจากนั้น AFP ยังพบได้ในโรคที่ไม่เกี่ยวข้องกับโรคมะเร็ง เช่น ตับอักเสบจากเชื้อไวรัสทั้งชนิด เล็บพลันและเรื้อรัง โรคตับแข็ง หึ่งคั่งครบกั หัวใจวาย Biliary atresia, Ataxia telangiectasia น้ำในท้องน้ำดีตับและภาวะ Tyrosinosis กลุ่มโรคเหล่านี้จะมี AFP มีค่าสูงขึ้นๆ ลงๆ ได้ โดยเฉพาะกลุ่มโรคที่เกิดจากตับอักเสบเรื้อรัง หรือตับแข็ง โดยเฉพาะที่เกิดจากไวรัส B แต่อย่างไร

ก็ตามก็จะสูงน้อยกว่า 1000 ng/ml (Lee HS *et al*, 1991)

วิธีการตรวจมีหลายวิธี คือ Reversed Passive Hemagglutination Double immunodiffusion technic of Ouchterlony, Electroimmuno diffusion double antibody, Counter-immunoelectrophoresis (CIE) ELISA และ RIA ซึ่งความแม่นยำในการวินิจฉัย ขึ้นกับระดับ AFP ที่กำหนด ระดับที่จัดว่ามีประโยชน์มากที่สุดคือ 100 และ 320 ng/ml ซึ่งพบความไวร้อยละ 80 และ 74 และมีความจำเพาะร้อยละ 90 และ 96 ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบกับ การหา AFP โดยวิธี CIE พบความไวร้อยละ 57 และความจำเพาะร้อยละ 100 (Israsena S *et al*, 1987) ส่วนวิธี ELISA ที่พัฒนาแล้วที่มีราคาถูก ใช้เครื่องมือน้อย และมีความไวใกล้เคียงกับ RIA สามารถวัดได้ที่ระดับ 2.5-6.4 ng/ml มีความจำเพาะสูง (Srivatanakul P; Tiwawech D, 1984) ส่วนวิธีอื่นๆ จะให้ความไวที่น้อยลง คือ ประมาณ 30-70%

โดยทั่วไปมะเร็งระดับ HCC ที่มี AFP ปกติพบได้ประมาณ 10-20% (15ng/ml) มากกว่า 200 ng/ml พบ 70% และ AFP ที่มากกว่า 2000 ng/ml พบ 60% โดยทั่วไป AFP ในเลือดที่มากกว่า 200 ng/ml ควรนึกถึงมะเร็งระดับปฐมภูมิและค่ามากกว่า 1000 ng/ml จะเป็นข้อบ่งชี้อย่างมากว่าผู้ป่วยเป็นมะเร็งระดับปฐมภูมิ (อุดม คชินทรและสวัสดิ์ หิระนันท์, 2530)

แต่อย่างไรก็ตาม Philips และคณะ ได้แนะนำว่า ในบางพื้นที่ที่มีอัตราการเกิดมะเร็งตับ (HCC) สูง แม้ว่าค่า AFP สูงเพียง 50-100 ng/ml จึงจะมีความจำเพาะในการวินิจฉัย (Phillips PJ *et al*, 1977)

AFP จะถูกสังเคราะห์โดยมะเร็งระดับปฐมภูมิ โดยเซลล์ที่สร้าง AFP ได้นี้จะอยู่กระจายทั่วไปในก้อนเนื้อมะเร็ง ที่สำคัญจะอยู่รอบๆ หลอดเลือด โดยเฉพาะ Central vein การที่เซลล์มะเร็งตับบางแห่งสร้าง AFP ได้ บางแห่งสร้างไม่ได้ยังไม่มีใครทราบ AFP ที่สูงในมะเร็งตับเชื่อว่าอาจจะมีส่วนกับ Fetal gene ที่ถูกกดตั้งแต่ทารกได้รับการปลดปล่อย จึงมีการกระตุ้นให้สร้าง AFP ขึ้นมาใหม่ หรืออาจจะเกิดจากเซลล์มะเร็งตับที่มี AFP genome ซึ่งไม่ถูกกดอยู่แล้วแบ่งตัว เจริญเพิ่มขึ้น

AFP ในมะเร็งตับชนิดนี้จะมีหน้าที่อย่างไร ไม่มีใครทราบ รู้แต่ว่า AFP ไม่มีความสำคัญในการเกิด Oncogenesis หรือในการ Maintenance of neoplastic state

AFP นอกเหนือจะพบในเลือดของผู้ป่วยแล้วยังพบได้ ปริมาณน้อยๆ ในน้ำในช่องท้อง น้ำไขสันหลัง น้ำลาย และน้ำปัสสาวะ

AFP ในมะเร็งตับ จะคงอยู่ตลอดไป แม้ว่าโรคจะดำเนินไปถึงระยะสุดท้าย ระดับ AFP ก็จะมีค่าเท่าเดิม หรือถ้าเพิ่มขึ้นก็เพียงเล็กน้อย ซึ่งอาจจะอธิบายได้ว่ามีกลไกบางอย่างควบคุมระดับ AFP ให้คงที่ เมื่อขึ้นมาถึงค่าสูงสุดแล้ว หรือค่านั้นค่อยๆ ขึ้นมาเรื่อยๆ ก่อนปรากฏอาการทางคลินิกให้เห็น และหลังจากมีอาการทางคลินิกได้ไม่นาน ผู้ป่วยก็ถึงแก่กรรม จึงไม่เห็นการเปลี่ยนแปลงของระดับ AFP มากนัก

มะเร็งตับในระยะเริ่มแรก จะมีค่า AFP ต่ำกว่าในระยะสุดท้าย และระดับ

AFP จะมีลักษณะขึ้นๆ ลงๆ (Fluctuation) อยู่ระยะหนึ่ง หลังจากนั้นจึงเพิ่มสูงขึ้นเรื่อยๆ ระดับของ AFP โดยทั่วไปมักสัมพันธ์กับขนาดของมะเร็ง แต่ก็ไม่จำเป็นเสมอไป อย่างไรก็ตาม Doubling time ของ AFP จะสัมพันธ์กับ Doubling time ของเนื้องอก เคยมีผู้คำนวณ Doubling time ของ AFP ใช้เวลาประมาณ 2 เดือน (30-233 วัน) ในระยะสุดท้าย ค่า AFP อาจจะต่ำลงอย่างมากก็ได้ แต่ก็จะไม่ต่ำกว่าค่าปกติ

ดังนั้นบทบาทที่สำคัญของ AFP คือใช้เป็น สัญณลักษณะของมะเร็ง (Tumor marker) อีกชนิดหนึ่ง การวินิจฉัยจะให้ผลแม่นยำมากกว่า 90% เมื่อระดับ AFP มากกว่า 500 ng/ml จึงมีประโยชน์ในการค้นหาผู้ป่วยในระยะเริ่มแรก (Early detection) ร่วมกับการทำ Ultrasound โดยเฉพาะในกลุ่มที่มีปัจจัยการเสี่ยงสูง เช่น กลุ่มตับอักเสบเรื้อรังหรือตับแข็ง จากไวรัส ทำให้สามารถค้นหาผู้ป่วยได้มากขึ้น จาก 0% เพิ่มขึ้นถึง 44.7% และผู้ป่วยเหล่านี้จะมีก้อนมะเร็งน้อยกว่า 5 เซนติเมตร ซึ่งง่ายต่อการผ่าตัดเอาออก ระดับ AFP จะลดลงหลังผ่าตัด และถ้าพบว่า AFP ยังมีค่าต่ำๆ ตลอดเวลาหลังผ่าตัด แสดงว่าไม่สามารถตัดเนื้องอกได้หมด และในผู้ป่วยบางคนค่า AFP ลงเป็นปกติหลังผ่าตัดแล้ว และกลับสูงขึ้นมาใหม่ แสดงว่าได้เกิดเนื้องอกขึ้นมาใหม่ที่มีการเจริญเติบโตอย่างรวดเร็ว สำหรับการให้เคมีบำบัด หรือการรักษาวิธีอื่นๆ ค่า AFP จะไม่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญส่วนใหญ่จะลดลงชั่วคราว

ความสำคัญอันต่อไปของ AFP ก็คือใช้หาตำแหน่งของเซลล์มะเร็ง โดยใช้สาร Radiolabeled antibody ต่อ AFP และการใช้ Anti-AFP coupled with chemotherapeutic agent เพื่อรักษาผู้ป่วยเหล่านี้ต่อไป

4.1.2.2.2 Carcino-embryonic antigen (CEA)

CEA เป็น Oncofetal antigen อีกชนิดหนึ่ง ที่เหมือน AFP เป็น Glycoprotein ถูกสร้างมาจากเซลล์ที่อยู่ในระบบทางเดินอาหาร ออกหลั่งออกมาที่ Glycocalyx surface ของเซลล์เหล่านี้ ครั้งแรกเมื่อถูกค้นพบใหม่เชื่อว่าพบได้เฉพาะทารกในครรภ์ที่มีอายุ 2-5 เดือน และผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ แต่จริงๆ สามารถตรวจพบ CEA ได้ในคนปกติ จากอวัยวะ เยื่อเมือกของลำไส้ใหญ่ และทางเดินน้ำดีและตับอ่อน CEA ที่มีระดับสูงขึ้นพบได้ผู้ป่วยโรคตับ เช่น ตับอักเสบจากเหล้า ทางเดินน้ำดีอุดตัน ตับอ่อนอักเสบจากเหล้า Inflammatory bowel disease, Rectal polyp, COPD (Chronic obstructive pulmonary disease) และมะเร็งที่กระจายมาบังตับ เนื่องจาก CEA ขาดทั้งความไว (Sensitivity) และความจำเพาะ (Specificity) จึงมีประโยชน์น้อยกว่า AFP ในการตรวจหามะเร็งในระยะเริ่มแรก จึงมีประโยชน์ในแง่การติดตามผลการรักษาเท่านั้น

จากการศึกษาโดยทั่วไป การหาค่า CEA ในมะเร็งตับปฐมภูมิ จะมีระดับต่ำ ≤ 10 ng/ml แม้ว่า AFP จะมีค่าสูงเป็น 20000 ng/ml ก็ตาม (Takada T et al, 1983) และเมื่อเปรียบเทียบกับมะเร็งชนิดอื่น เช่น มะเร็งที่กระจายมาชนิด

Adenocarcinoma จากลำไส้ใหญ่ กระเพาะ และตับอ่อน เหล่านี้จะขึ้นสูงถึง 591-672 ng/ml ขณะที่มะเร็งตับปฐมภูมิขึ้นสูงเพียง 5 ng/ml (Pinto MM *et al*, 1991)

ด้วยเหตุของการขาดความจำเพาะของ CEA ต่อ มะเร็งตับปฐมภูมิ CEA จึงไม่ค่อยมีความสำคัญกับมะเร็งตับ HCC จึงอาจจะต้องหาวิธีอื่นมาช่วยในการวินิจฉัย เช่น การเป็นระดับของ Alpha-1-antitrypsin และ Alpha-acid-glycoprotein

4.1.2.2.3 Serum Ferritin

Ferritin เป็นโปรตีนชนิดหนึ่งที่อยู่ในกระแสเลือด มีหน้าที่เก็บสะสมธาตุเหล็กของร่างกายทั้งหมด ปริมาณของ Ferritin จะมีความใกล้เคียงกับ Total body-iron stores ซึ่งเอาไว้ช่วยในการวินิจฉัยภาวะการขาดธาตุเหล็ก หรือมีธาตุเหล็กเป็นปริมาณมากเกินไป Ferritin สามารถสร้างได้จากเนื้อเยื่อปกติและเนื้อเยื่อมะเร็ง ดังนั้นระดับ Ferritin จึงสามารถพบสูงได้ ในผู้ป่วยที่มีการอักเสบ โรคตับ การบาดเจ็บเนื้อเยื่ออย่างมากมายและโรคมะเร็ง เช่น มะเร็งของระบบทางเดินน้ำดี มะเร็งปอด และ Hepatoma (Sherlock S and Dooley J, 1991)

Ferritin ที่สูงขึ้นในมะเร็งปฐมภูมิ เกิดขึ้นเนื่องจากการสร้างของเซลล์มะเร็งมากกว่า เกิดจากการตายของเนื้อเยื่อมะเร็ง แต่อย่างไรก็ตามปริมาณที่สูงขึ้นของ Ferritin ก็ไม่จำเป็นต้องเป็นมะเร็งเสมอไป ค่าปกติของ Ferritin ในผู้ชาย = 13.0-158.7 ng/ml และผู้หญิง = 7.3-73.0 ng/ml

Ferritin ยังมีบทบาทอีกชนิดหนึ่ง คือเป็น Immunosuppressant จึงมีการทดลองศึกษา โดยใช้สารกันมันดภาพรังสีจับกับ Antiferritin-antibodies เพื่อใช้รักษาโรคมะเร็ง และเมื่อนำมาใช้ร่วมกับ ยาเคมีบำบัด ในผู้ป่วย HCC พบว่าเพิ่ม Cytotoxicity ได้ในบางรายในมะเร็งทั้งชนิดผ่าตัดได้หรือไม่ได้ (Order SE, 1990)

4.1.2.2.4 Des-gamma carboxyprothrombin (DCP)

DCP เป็น Prothrombin ที่ผิดปกติ ที่ถูกสร้างได้จากเซลล์ตับที่ปกติ หรือเซลล์ตับที่เป็นมะเร็งชนิด HCC (Nakao A *et al*, 1991) โดยปกติวิตามิน K มีความจำเป็นสำหรับขั้นตอน Posttranslation ของการสร้าง Gamma-carboxy-glutamyl residue ที่มีอยู่ในโปรตีนหลายๆ ชนิดของพลาสมา กระดูก ไต และ ปัสสาวะและ Precursor protein ของ Clotting factors VII, IX, X และ V เมื่อมีการขัดขวางหน้าที่ของวิตามิน K เกิดขึ้นด้วยสาเหตุใดก็ตาม จึงทำให้เกิด Desgamma-carboxy ที่ผิดปกติของ Prothrombin ขึ้นมาในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งตับชนิด HCC พบว่า DCP มีค่าสูงมากกว่า 50 ng/ml ถึง 50% และบางครั้งระดับ DCP สูงๆ ยังสามารถตรวจพบได้ใน HCC ที่มีระดับ AFP ต่างๆ จึงมีคนเสนอว่า DCP น่าจะเป็นสัญลักษณ์ของโรคมะเร็งชนิดนี้อีกตัวหนึ่ง (Fujiyama S *et al*, 1988; Liebmann HA, 1989) แต่เนื่องจาก DCP สามารถตรวจพบได้ในผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรัง ตับแข็ง

และมะเร็งที่กระจายไปยังที่อื่น จึงทำให้ความจำเพาะ (Specificity) ลดลง และนอกจากนั้นมะเร็งที่มีขนาดเล็กๆ DCP ก็ไม่มีความไว (Sensitivity) พอจึงเหมาะที่จะใช้เป็นค่าในการยืนยันการวินิจฉัย หรือติดตามผลการรักษา

4.1.2.2.5 Serum vitamin B₁₂ binding protein

ประกอบด้วยโปรตีน 2 ชนิด คือ Transcobalamin I และ II (TC I, TC II) ส่วนใหญ่วิตามิน B₁₂ จะจับกับ TC I เป็นส่วนใหญ่ แต่หน้าที่อย่างไรไม่มีใครทราบแต่ TC II จะทำหน้าที่จับกับวิตามิน B₁₂ เป็น Vit B₁₂-TC II นำวิตามิน B₁₂ ไปส่งให้ที่ตับ ไชกระดูก และ Proliferating cells อื่นๆ

ในผู้ป่วย HCC พบว่า Transcobalamin เหล่านี้มีค่าสูงขึ้น เชื่อว่าถูกสร้างโดยเซลล์มะเร็ง และนอกจากนั้นระดับ B₁₂ ในเลือดก็สูงขึ้นด้วย (Sherlock S and Dooley J, 1991)

4.1.2.2.6 Other ยังมี Tumor makers อีกหลายๆ ชนิดที่ตรวจพบในผู้ป่วยมะเร็งตับปฐมภูมิ แต่เนื่องจากยังขาดทั้งความไว (Sensitivity) หรือความจำเพาะ (Specificity) หรืออย่างใดอย่างหนึ่ง และขั้นตอนการตรวจสอบยังไม่สามารถทำได้ทุกแห่ง ประกอบกับจำนวนผู้ป่วยที่นำมาตรวจสอบยังไม่มากพอ จึงทำให้มีการขัดแย้งอยู่บ้างในการที่จะนำมาใช้เป็น Tumor markers ชนิดใหม่ๆ ในที่นี้จะกล่าวเฉพาะที่มีความเกี่ยวข้องบ้าง

1. Antithrombin III เป็นโปรตีนที่ผลิตปกติถูกสร้างมาจากเซลล์มะเร็ง พบว่ามีปริมาณสูงขึ้นใน HCC (Grieco A et al, 1991)

2. CA 125 เป็น Mucin epitoye ที่สร้างมาจากเซลล์มะเร็ง โดยปกติ CA 125 จะสูงขึ้นในผู้ป่วยมะเร็งชนิด Cholangiocarcinoma แต่มีรายงานขึ้นสูงได้ในผู้ป่วย Hepatoma 40% (Omar YT et al, 1989)

3. Pseudouridine เป็น Modified nucleosides ที่ได้จาก RNA และถูกขับออกมาทางปัสสาวะ Pseudouridine ในเลือดจะมีประโยชน์ในการเป็น Tumor markers มากกว่า ที่ตรวจพบในปัสสาวะ Pseudouridine จึงเป็น Biological markers ในการ Turn over rate ของ RNA ที่ร่างกาย ดังนั้นภาวะที่เกี่ยวข้องกับโรคมะเร็ง ที่มีอัตราการ Turn over rate ของ RNA สูงจึงตรวจพบว่ามี Pseudourine สูง

Pseudouridine ตรวจพบได้ใน Adenocarcinoma, มะเร็งของลำไส้ใหญ่ มะเร็งปอด มะเร็งในหลอดอาหาร มะเร็งในสมอง มะเร็งที่กระจายไปยังที่ต่างๆ และมะเร็งของระบบเลือด เช่น Lymphoma, Leukemia, Myeloproliferating disease (Motyl T et al, 1993; Pane F et al, 1993)

สำหรับ Hepatoma จากการศึกษโดย Tu Z และคณะ โดยการตรวจ Pseudouridine ในเลือดและปัสสาวะของผู้ป่วย Hepatoma 80 คน พบว่า ให้ผลมากในเลือด 71.3% และปัสสาวะ 70% และเมื่อใช้ระดับของ Pseudouridine

ที่สูงขึ้นในเลือดและปัสสาวะ ความคู่กับ AFP จะให้ผลบวกถึง 91.3% และในผู้ป่วยเหล่านี้ ระดับ Pseudouridine จะขึ้นสูงก่อนรู้ว่าเป็นมะเร็ง และเมื่อนำผู้ป่วยไปผ่าตัดเอาเนื้องอกออก ระดับ Pseudouridine ก็ลดระดับลงด้วย (Tu Z *et al*, 1995)

4.1.2.3. สัญญาณของไวรัส (Hepatitis marker)

การตรวจหาสัญญาณของไวรัสเป็นสิ่งที่ควรทำเสมอ โดยเฉพาะในประเทศที่มีการติดเชื้อไวรัสชุกชุม

4.1.2.3.1 HBV profiles

ประกอบด้วย HBsAg, HBeAg, Anti-HBs, Anti-HBc โดยทั่วไปในผู้ป่วยเหล่านี้ HBsAg ก่อนข้างมีปริมาณต่ำๆ หรือบางรายก็มี Seroconversion ไปแล้ว

ในผู้ป่วยที่มี Anti-HBs positive ก็ไม่ได้หมายความว่า จะไม่เป็น Hepatoma บอกได้แต่เพียงว่า ผู้ป่วยเคยมีการติดเชื้อไวรัส B แต่ขณะที่หายแล้วแต่การเปลี่ยนแปลงของเซลล์ตับจนเกิดมะเร็ง อาจเกิดขึ้นก่อนจะมีภูมิคุ้มกันต้านทาน หรือหลังภูมิคุ้มกันต้านทานก็ได้ เนื่องจากเซลล์ตับเกิด Anaplastic change แล้ว

ในผู้ป่วยที่ HBsAg negative ไปแล้ว แต่ Anti-HBc positive อย่างเดียว ก็บอกได้ว่ามะเร็งระดับนี้ มีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อไวรัส B (ในกรณีที่มีผู้ป่วยไม่มีสาเหตุของปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ ดังกล่าวมาแล้วในหัวข้อ 1.3.2 ปัจจัยเสี่ยงของมะเร็งตับ) นอกจากนั้นในผู้ป่วยที่มี Anti-HBs และ Anti-HBc ก็สามารถใช้วิธี PCR (Polymerase chain reaction) หา HBV-DNA จากเซลล์เนื้องอกได้

4.1.2.3.2 HVC Profile

คือ Anti-HCV นั้นเอง ความไวขึ้นอยู่กับวิธีที่หา โดยเฉพาะในประเทศทางแถบญี่ปุ่น หรือทวีปยุโรป จะพบอัตราการติดเชื้อ HBV ต่ำแต่กลับพบ Anti-HCV ในผู้ป่วยมะเร็งตับได้สูงถึง 50% แต่ในประเทศที่มีการติดเชื้อ HBV ต่ำกลับพบ Anti-HCV ในผู้ป่วยได้น้อยลง เช่นในประเทศไทย พบแอนติบอดีต่อ HCV เพียง 0-15% ซึ่งอาจคลาดเคลื่อนได้จากความเป็นจริงเนื่องจากความไวของวิธีการตรวจที่แตกต่างกันไป

4.1.2.4. การเปลี่ยนแปลงทางระบบเลือด (Hematologic changes)

4.1.2.4.1 CBC ของผู้ป่วยมะเร็งตับพบว่าการเปลี่ยนแปลงดังนี้

- Leukocyte count จำนวนเม็ดเลือดขาวมักจะขึ้นสูงถึง 10,000/mm³ และ 80% เป็น Polymorphonuclear cell ในบางครั้งอาจมี Eosinophilia ได้

- Platelet count โดยส่วนใหญ่จำนวนเกร็ดเลือดค่อนข้างสูง ซึ่ง

เป็นลักษณะที่ผิดปกติ ที่ควรสงสัยในผู้ป่วยที่เป็น Compensated cirrhosis

- Erythrocyte count โดยส่วนใหญ่จะมีค่าปกติ ถ้ามีภาวะซีดก็พบได้ส่วนใหญ่เป็น Mild degree ภาวะ Erythrocytosis พบได้ 1% ของผู้ป่วย เกิดขึ้นเนื่องจากการสร้าง Erythropoietin โดยเซลล์มะเร็ง (Nakao K et al, 1966; Grieco A et al, 1991) ทำให้มี Erythropoietin สูงในกระแสเลือด แต่ก็ยังมีผู้ป่วยหลายรายที่มีระดับ Erythropoietin สูงโดยไม่มีลักษณะของ Secondary polycythemia (Hemoglobin และ Packed cell volume ปกติ)

4.1.2.4.2 Blood coagulation

- ปัจจัยในการแข็งตัวของเลือดอาจมีความผิดปกติเกิดขึ้นได้ในผู้ป่วยเหล่านี้ เช่น

- Fibrinolytic activity สูงขึ้น อาจเกิดขึ้นเนื่องจากการขับ Inhibitory substance ออกมาจากเซลล์มะเร็ง

- Fibrinogen (Grieco A et al, 1991) เพิ่มขึ้นในพลาสมา ซึ่งเป็นผลสืบเนื่องมาจาก Fibrinolytic activity ที่เพิ่มขึ้น

- Dysfibrinogenemia เป็นการสร้าง Fibrinogen ที่มีลักษณะเหมือน Fibrinogen ของทารกในครรภ์ (Gralnik HR et al, 1978) พบว่าในเซลล์มะเร็งที่มีลักษณะของ Ground-glass cell เต็มไปด้วย Fibrinogen ซึ่งเป็นไปได้ว่าเซลล์เหล่านี้สร้าง Fibrinogen เหล่านี้ขึ้นมา

4.1.2.5. Other chemical change ซึ่งอาจพบได้ในผู้ป่วยมะเร็งระดับ HCC

4.1.2.5.1 Hypercalcemia

4.1.2.5.2 Hypoglycemia พบได้ 30% ของผู้ป่วย

4.1.2.5.3 Hyperlipidemia และ Hypercholesterolemia

4.1.2.5.4 Hyperthyroidism

TSH สูงขึ้น

4.1.2.5.5 Pseudo porphyria

Porphobilinogen สูงขึ้น ในปัสสาวะและเลือด

4.2 การวินิจฉัยโรคมะเร็งท่อน้ำดี (Cholangiocarcinoma : CHCA)

วันชัย วุฒิสัทพ์

พิศาล ไผ่เรียง

อายุ ผู้ป่วยส่วนใหญ่ จะอยู่ในกลุ่มอายุ เมื่อผู้ป่วยมาหาแพทย์สูงสุดระหว่าง 45-75 ปี เมื่อดูจาก Age-specific incidence rate ของผู้ป่วยมะเร็งระดับท่อน้ำดีจะเห็นว่าสามารถพบมะเร็งท่อน้ำดีตั้งแต่อายุ 20 ปีขึ้นไปในบางกรณี (ดูภาพ 4-2)

เพศ พบอัตราส่วนชายต่อหญิงจากสถิติข้อมูลมะเร็งชุมชนของหน่วยมะเร็ง

คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลศรีนครินทร์ ซึ่งเป็นสถิติของจังหวัดขอนแก่น พบชาย ต่อหญิงเท่ากับ 2.4:1

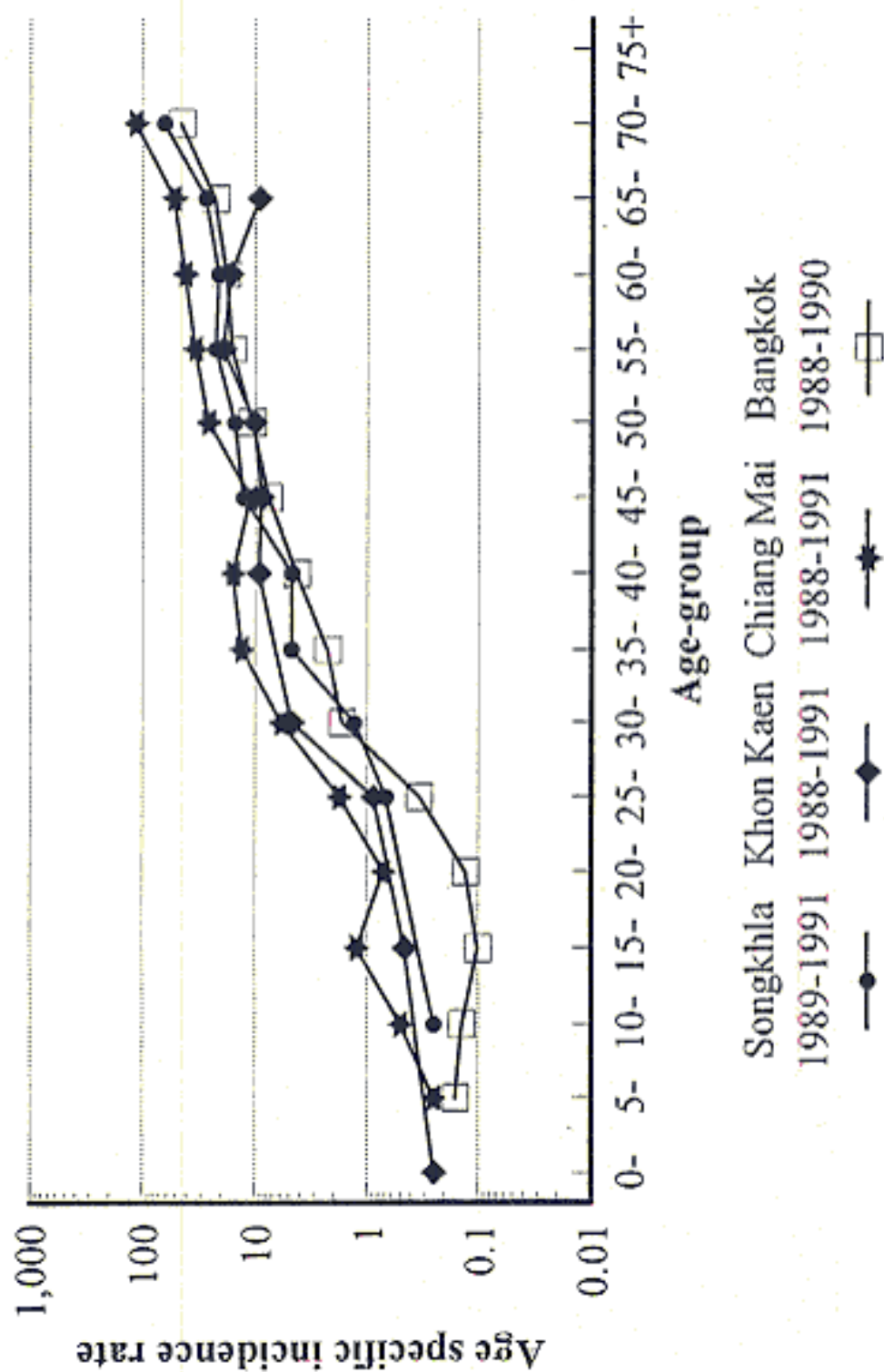
ภูมิสำเนา พบว่า หากดูข้อมูลสถิติมะเร็งจากหน่วยทะเบียนมะเร็ง เรื่องที่มีการทำทะเบียนมะเร็งเรื่องมาตรฐาน องค์การอนามัยโลกเปรียบเทียบ เชียงใหม่ สงขลา ขอนแก่น จะเห็นว่า พบในขอนแก่นซึ่งอาจจะเป็นตัวแทนของภาคอีสานมีมะเร็งท่อน้ำดีตบสูงสุดถึง 94.8 ต่อแสนในชาย และ 39.4 ในหญิง (Vatanasapt, 1993) รองลงมาคือ เชียงใหม่ หรือภาคเหนือ และน้อยสุดเพียงร้อยละ 10.3 ในผู้ชาย ร้อยละ 2.2 ในผู้หญิง คือ ที่สงขลา ซึ่งก็ตรงกับความสัมพันธ์ของพฤติกรรมการรับประทานปลาดิบที่มีพยาธิใบไม้ตับ *Opisthorchis viverrini* ของภาคอีสานส่วนใหญ่ และจำนวนหนึ่งของคนเหนือ

Green A, ทองอวบ อุดรวิเชียร และคณะ (Green, Uttaravichien et al, 1992) ได้ทำการศึกษาผู้ป่วย CHCA ที่มารับรักษาในโรงพยาบาลศรีนครินทร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น และโรงพยาบาลศูนย์ขอนแก่นเพียงเดือนเดียว (สิงหาคม 2531) พบผู้ป่วย ถึง 187 ราย โดยมีช่วงอายุสูงสุดที่เกิดโรคคือ 56-59 ปี (69 ใน 187 ราย) อัตราส่วนระหว่างชายต่อหญิง เป็น 2.4 ต่อ 1 อาการแสดงส่วนใหญ่บ่งบอกว่าเป็นผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีตบ ในระยะ advance แล้วทั้งสิ้น ดังตารางที่ 4-1

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

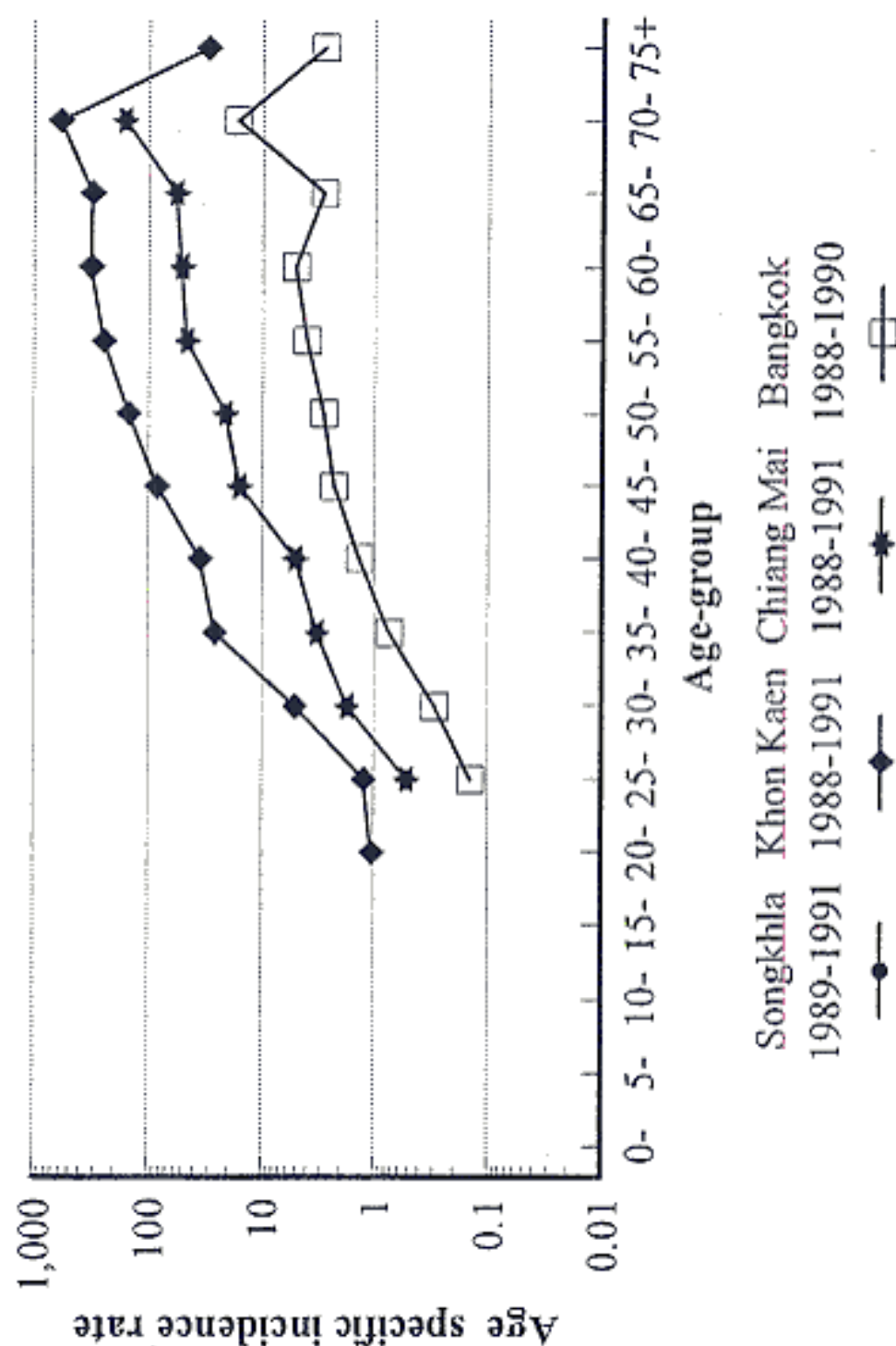
อาการและอาการแสดง	จำนวนผู้ป่วย	ร้อยละ
HEPATOMEGALY	137	73
PAIN	95	51
JAUNDICE	73	39
GALL BLADDER MASS	31	17
LEFT SUPRACLAVICULAR NODE	30	16
DISTANT METASTASIS (BONE, LUNG etc)	28	15
RECTAL SHELF	19	10
ASCITES	18	10
CHOLANGITIS	10	5
CHOLECYSTITIS	7	4

Fig 4-1 Age-Specific Incidence Rate of Hepatocellular Carcinoma, both sexes



Source : Vatanasapt et al, 1993

Fig 4-2 Age-Specific Incidence Rate of Cholangiocarcinoma, both sexes



Source : Vatanasapt, et al, 1993

อาการและอาการแสดงของมะเร็งท่อน้ำดีตับ

วัชรพงศ์ พุทธิสวัสดิ์

ทองอาบ อุตริวิเชียร (1989) ได้แบ่งกลุ่มผู้ป่วยที่มาพบแพทย์ออกเป็นสองกลุ่ม คือ กลุ่ม เหลือง หรือดีซ่าน (Jaundice) และ ไม่เหลือง (Non-Jaundice)

กลุ่มผู้ป่วยที่มาด้วยอาการดีซ่าน (Obstructive Jaundice)

ผู้ป่วยเหล่านี้จะมีการอุดตันของท่อน้ำดีโดยเนื้องอก อาจมาหาด้วย อาการและอาการแสดง 3 แบบคือ

1. ดีซ่าน โดยไม่มีไข้ คือมีการอุดตันท่อน้ำดีแต่ยังไม่มีโรคแทรกซ้อน จะมีอาการตัวเหลือง ตาเหลือง พวกนี้มักจะมี serum bilirubin สูงกว่า 15 mg% มีตับโตแข็ง อาจมีถุงน้ำดีโตคล้ำได้ หรือเป็น Hydrops gall bladder หรือมี น้ำในช่องท้องอยู่ด้วย มีอาการขาดอาหาร ร่างกายทรุดโทรม

2. ดีซ่าน มีไข้และปวดแน่นท้อง กลุ่มนี้จะมีอาการท่อน้ำดีอุดตัน ตัวเหลือง ตาเหลือง และมีอาการไข้เป็นๆ หายๆ บางครั้งไข้สูงถึงกว่า 38°C. มีหนาวสั่น ปวดเจ็บท้องด้านขวา คลำตับโตแข็ง คลำขอบไต กดเจ็บที่ถุงน้ำดี มี Charcot's triad

3. ดีซ่าน ไข้สูงและช็อค ผู้ป่วยนี้จะมีอาการเหมือนกลุ่มที่ 1 และ 2 แต่มีภาวะช็อค (Septic shock) ซึ่งเกิดจากท่อน้ำดีอักเสบ (ascending cholangitis) ซึ่งเกิดขึ้นพร้อมก่อกาวะ ไข้สูงปวดและเจ็บที่ท้องด้านขวา ความดันต่ำ มี serum bilirubin สูงมากกว่า 20 mg % ถึง 40 mg % ได้ มีภาวะล้มเหลวของตับและไตร่วม และอาจนำไปสู่การเสียชีวิตได้ง่ายๆ

กลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีดีซ่าน (Non-obstructive Jaundice)

ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมาหาแพทย์ด้วยอาการของโรคกระเพาะ ได้รับการรักษาด้วย ยาลดกรดมาเป็นระยะเวลาต่างๆ มีอาการปวดแน่นท้อง ทอนบนเป็นเดือนเป็นปี กลุ่มนี้ อาการแสดงที่ตรวจพบได้ อาจจะมี

1) มีก้อนในท้อง ตับจะโตและอาจมีถุงน้ำดีโตคล้ำได้ ตับจะแข็ง (firm) อาจมีกดเจ็บเล็กน้อยที่ถุงน้ำดีที่โต (hydrops gall bladder) อาการทั่วไป เช่น น้ำหนักอาจไม่เปลี่ยนแปลงก็ได้

2) มีอาการถุงน้ำดีอักเสบ กลุ่มนี้จะมีอาการเหมือนถุงน้ำดีอักเสบจากสาเหตุอื่นๆ อาจมีถุงน้ำดีอักเสบโดยไม่มีนิ่ว (Acalculous cholecystitis) อาจมีอาการเหลืองเล็กน้อยร่วมกัน

ดีซ่านปัญหาเฉพาะและการวินิจฉัยเกี่ยวกับมะเร็งท่อน้ำดีตับ (CHCA)

วัชรพงศ์ พุทธิสวัสดิ์

กลุ่มดีซ่านจากท่อน้ำดีอุดตัน (Obstructive Jaundice) คนไข้ที่มี อาการเหลืองจากท่อน้ำดีอุดตัน สามารถรักษาให้ดีขึ้นได้โดยการผ่าตัด หรือการ

ระบายท่อทางเดินน้ำดี ผลการรักษาจะดียิ่งขึ้นเมื่อได้รับการรักษาแต่เนิ่นๆ ไม่ปล่อยให้มีการทำลายของเซลล์ตับ แทรกซ้อนจากการติดเชื้อจากท่อทางเดินน้ำดี หรือเป็นผลจากการอุดตันนานๆ ในคนไข้กลุ่มนี้ส่วนมากอายุจะมากกว่า 30 ปีขึ้นไป และโดยเฉพาะอย่างยิ่งในรายที่อายุมากกว่า 60 ปีขึ้นไปเมื่อมีติชาน ควรจะนึกถึง การอุดตันจากมะเร็ง มากกว่าสาเหตุอื่นๆ ของติชาน

ประวัติการผ่าตัดในท่อทางเดินน้ำดีมาก่อน และประวัติการมีติชานซ้ำแล้วซ้ำอีก จะเป็นประวัติที่บ่งชี้มาทางติชานจากท่อน้ำดีอุดตัน

ถ้ามี อาการปวดท้องในคนไข้ติชาน ให้นึกถึงสาเหตุจากติชานจากการอุดตันท่อน้ำดี โดยเฉพาะอย่างยิ่งคนไข้ที่ปวดได้ขาขโครงขวา และปวดร้าวไปที่ปลายของกระดูกสะบักขวา ซึ่งบ่งชี้อาการอุดตันท่อทางเดินน้ำดี และสาเหตุก็น่าจะเป็นจากนิ่ว

แต่อย่างไรก็ดี คนไข้ติชานจากท่อน้ำดีอุดตัน บางคน จะไม่มีอาการปวดท้องเลย (Painless jaundice) โดยเฉพาะในคนไข้ที่เกิดอุดตันจากมะเร็ง

คนไข้ obstructive jaundice มีอาการไข้ได้จากท่อทางเดินน้ำดีอักเสบเฉียบพลัน (acute cholangitis) ซึ่งไข้แบบนี้จะสูงมากกว่า 38.5° เซลเซียส และมีอาการหนาวสั่นร่วมด้วยเสมอ

อาการทางกายทั่วไปในคนไข้ obstructive jaundice มักมีไม่มาก ถ้าไม่มีการติดเชื้อในท่อทางเดินน้ำดีแทรกซ้อน ในคนไข้ที่มีอาการโดยทั่วไปปกติ แต่ตรวจร่างกายพบว่าติชานเหลืองจัดมาก ให้นึกถึงสาเหตุจาก obstructive jaundice

ส่วนอาการคันตามตัว และองจาระมีสีขุ่นนั้น พบได้บ่อยมากในคนไข้ obstructive jaundice อย่างไรก็ดี ในรายที่มีการอุดตันไม่สมบูรณ์ องจาระอาจมีสีเหลืองเป็นปกติ ซึ่งลดลงกว่าปกติเล็กน้อยได้

การตรวจร่างกาย มักคลำตับได้โตมากๆ ในคนไข้ obstructive jaundice ที่มีการอุดตันอย่างสมบูรณ์ที่ขั้วตับ (porta hepatis) แต่ในคนไข้ที่มีการอุดตันไม่สมบูรณ์ จากนิ่วในท่อทางเดินน้ำดีร่วม (common bile duct) ตับอาจจะคลำได้โตเล็กน้อย หรือมีขนาดปกติก็ได้

การตรวจคลำถุงน้ำดีในคนไข้ติชาน ถ้าพบว่าถุงน้ำดีโต ก็จะบอกได้ว่ามีสาเหตุเกิดมาจากการอุดตันของท่อทางเดินน้ำดี

ลักษณะเฉพาะของการโตของตับและถุงน้ำดีในคนไข้ obstructive jaundice ที่อีสาน

ในภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศไทย ซึ่งมีมะเร็งท่อน้ำดีตับ (cholangiocarcinoma) เป็นสาเหตุที่พบได้บ่อยที่สุดของ obstructive jaundice การตรวจร่างกายที่พบได้บ่อยในคนไข้กลุ่มนี้ คือ ตับและถุงน้ำดีโต จากประสบการณ์พอจะบอกตำแหน่งของการอุดตันได้ ดังต่อไปนี้ (รูปที่ 4-3)

ก. ตับและถุงน้ำดี และตำแหน่งของถุงน้ำดียังอยู่ที่ขอบของตับ ติดกับ linea semilunaris (ซึ่งตำแหน่งนี้ถ้าตับไม่โต จะเป็นที่จุดถุงน้ำดี หรือ gall bladder

point พอดี) แสดงว่ามีการอุดตันสมบูรณ์เกิดขึ้นได้ที่ตำแหน่งดังต่อไปนี้

1. อยู่ใต้ต่อ cystic duct junction ลงไป
2. อยู่ที่ cystic duct junction พอดี
3. อยู่ที่ common hepatic duct แต่มีการกระจายที่บริเวณ cystic duct เกิด cystic duct obstruction

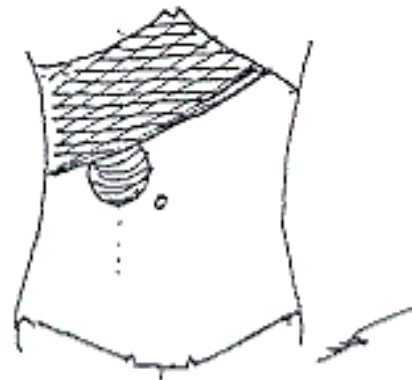
ข. ตับและถุงน้ำดีโต และคลำได้ตำแหน่งของถุงน้ำดีเคลื่อนออกไปทางด้านขวามากกว่าปกติ แสดงว่ามีการอุดตันเกิดที่ porta hepatis และลามไป right intrahepatic duct ทากลับตบด้านขวาได้ (atrophy) และมีการโตทดแทน (compensatory hypertrophy) ของตับด้านซ้าย ทำให้มีการพองของถุงน้ำดี (gall bladder) ออกมาทางด้านขวา ร่วมกับการอุดตันของท่อทางเดินน้ำดี

ค. ตับโตและถุงน้ำดีโต และคลำถุงน้ำดีได้ และมีตำแหน่งเบี่ยงเข้ามาหาเส้นกลางตัว หรือเลยเส้นกลางตัว มาทางด้านซ้ายมือของผู้ป่วย แสดงว่ามีเนื้องอกอุดตัน hepatic duct ด้านซ้าย มีการอุดตันที่สมบูรณ์ ทำให้มีตับกลีบซ้ายลีบ (atrophy) และเกิดมีการโตทดแทน (compensatory hypertrophy) ของตับกลีบขวา และถุงน้ำดีพองไปทางด้านซ้าย

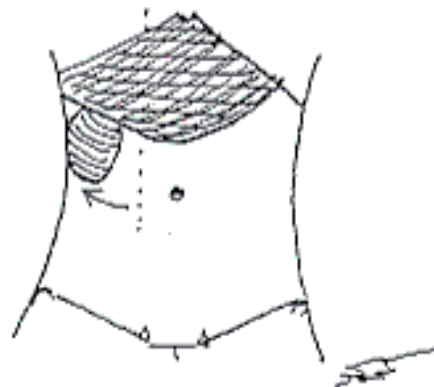
การใช้ตำแหน่งถุงน้ำดีที่คลำได้ หรือตรวจได้ว่าโตจาก ultrasound เพื่อบอกตำแหน่งของการอุดตันนี้ เป็นการสังเกตของผู้เขียน (วัชรพงศ์ พุทธิสวัสดิ์) จากประสบการณ์ส่วนตัว จากการผ่าตัดคนไข้ obstructive jaundice ที่มีสาเหตุจาก cholangiocarcinoma ขอเรียก physical sign ที่ตรวจพบในข้อ ข. และ ข้อ ค. ว่าเป็น "Khon Kaen gall bladder sign"

ง. ตับโตแต่คลำถุงน้ำดีไม่ได้ ในคนไข้ obstructive jaundice ที่มีสาเหตุจาก cholangiocarcinoma แสดงว่าเนื้องอกนั้น เกิดที่ porta hepatis ถ้าทำ ultrasound ในคนไข้เหล่านี้จะพบว่าถุงน้ำดีปกติหรือแฟบ เนื่องจากการอุดตันอยู่สูงกว่า cystic duct และไม่มีการอุดตันที่ cystic duct

ลักษณะต่างๆ ในรูปแบบการโตของตับและถุงน้ำดีในคนไข้มะเร็งรังไข่ทางเดินน้ำดี



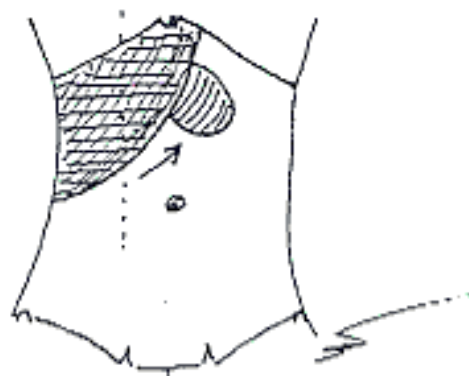
- ก. ตับและถุงน้ำดีโต คล้ำได้ถุงน้ำดีโต ตามแนวของ gall bladder point line แสดงว่าจุดอุดตันอยู่ต่ำกว่า cystic duct junction อยู่ต่ำกว่า cystic duct obstruction ร่วมด้วย



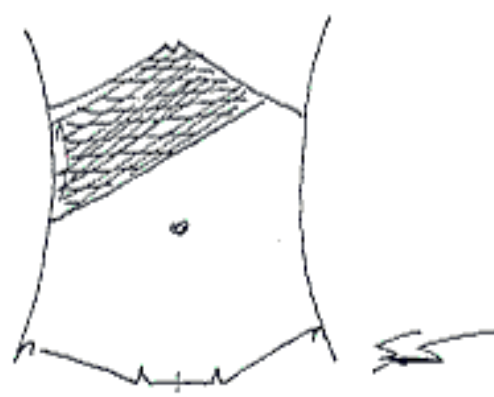
- ข. ตับและถุงน้ำดีโต คล้ำได้ถุงน้ำดีโต เบื้องออกมาทางด้านขวาสูงกว่าปกติ แสดงว่าจุดอุดตันอยู่สูงกว่า common hepatic duct และอุดท่อ hepatic ทำให้ตับกลีบขวาโต และตับกลีบซ้ายโตทดแทน

รูปที่ 4-3

ลักษณะต่างๆ ในรูปแบบการโตของตับและถุงน้ำดีในคนไข้มะเร็งเรื้อรังต่อทางเดินน้ำดี



- ก. ตับและถุงน้ำดีโต คลำได้ถุงน้ำดี เบื้องเข้าไปทางด้านซ้ายกว่าปกติ แสดงว่าจุดอุดตันอยู่สูงกว่า common hepatic duct และจุด Left hepatic duct ทำให้มีตับกลับซ้ายลึบ และตับกลับขวาโตทดแทน



- ง. ตับโต แต่ถุงน้ำดีไม่โต
แสดงว่าจุดอุดตันอยู่ที่ common hepatic duct
ขึ้นไปถึงจุดเชื่อมของ Right และ Left hepatic duct
และไม่มี cystic duct obstruction

การใช้ Courvoisier's law ในภาคอีสาน

Courvoisier ได้กล่าวว่า ในคนไข้ obstructive jaundice ถุงน้ำดีมักปกติ หรือโตเมื่อท่อทางเดินน้ำดีนั้นถูกอุดตันจากเนื้องอก และถุงน้ำดีมักมีขนาดเล็ก มีไฟบรืสรัดตัว เมื่อท่อทางเดินน้ำดีถูกอุดตันจากน้ำ

ข้อสังเกตดังกล่าว เป็นจริงเพียงบางส่วนที่อีสาน เพราะที่อีสานสาเหตุทางเดินน้ำดีอุดตันส่วนใหญ่เกิดจาก cholangiocarcinoma ซึ่งเกิดได้หลายระดับ ถ้าการอุดตันเกิดที่ distal common bile duct จะเป็นตามกฎนี้ แต่ถ้าการอุดตันอยู่ที่ cystic duct junction ขึ้นไป ถุงน้ำดีอาจแฟบ เนื่องจากขาดน้ำดีที่จะไหลมาในถุงน้ำดี โดยเฉพาะคนไข้ obstructive jaundice ที่เกิดเนื้องอกที่ porta hepatis

การตรวจทางห้องทดลอง ในคนไข้ obstructive jaundice จะตรวจพบว่ามีน้ำดีในปัสสาวะ แต่จะไม่พบ urobilinogen ส่วนระดับ serum bilirubin ในคนไข้ obstructive jaundice ที่มี complete obstruction จะสูง และคงที่ ที่ระดับ 25-30 mg% ถ้าไตของคนไข้นั้นทำงานปกติ

ส่วนระดับ serum alkaline phosphatase ใน obstructive jaundice ส่วนมากจะสูงกว่าปกติ 3-4 เท่า แต่ระดับ serum transaminase จะปกติ หรือถ้าสูงก็จะไม่เกิน 300 IU/L (O'Connor et al, 1983)

ค่า prothrombin time ในคนไข้ obstructive jaundice บางรายอาจยาวนานจาก vitamin K deficiency แต่ค่า prothrombin time มักกลับมากปกติภายใน 48 ชั่วโมง หลังให้การรักษาด้วย vitamin K ทางเส้นเลือด ยกเว้นในรายที่มีเนื้อตับเสียหายด้วย ซึ่งคนไข้พวกนี้มักมี partial thromboplastin time ยาวนานผิดปกติ

ความสำคัญของการตรวจทางคลินิกในคนไข้ obstructive jaundice

จากการซักประวัติและการตรวจร่างกายที่ดี ตลอดจนผลห้องปฏิบัติการที่ได้ คือ การประเมินทางคลินิกที่ใช้โดยทั่วไป จะสามารถให้การวินิจฉัย obstructive jaundice ได้แม่นยำถูกต้องประมาณ 80-90% (Zawacki, 1984) ของคนไข้ที่มีดีซ่านทั้งหมด จะมีประมาณ 10-20% ที่มีปัญหาในการแยกโรค โดยเฉพาะอย่างยิ่งการแยกระหว่าง extrahepatic obstructive jaundice กับ intrahepatic cholestasis ซึ่งบางครั้ง จะไม่สามารถแยกโรคได้จากการประเมินทางคลินิก จำเป็นต้องทำการสำรวจเพิ่มเติมต่อไป

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ (ทองอวบ อุดรวิเชียร 1989)

กลุ่มดีซ่าน (Obstructive Jaundice)

การสำรวจเพิ่มเติมที่มีความสำคัญที่สุด ในกรณีนี้คือ การทำ ultrasound ของ liver และ biliary tree

Complete Blood Count (CBA) มักจะมี Hemoglobin (Hb) หรือ Hematocrit ต่ำ จะมีเม็ดเลือดขาวสูง โดยเฉพาะรายที่มีไข้วร่วมด้วยและมี Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR) สูงเสมอ

Liver function test พบ Serum bilirubin สูงถึง 10-15 mg % alkaline phosphatase สูงกว่าปกติ 2-3 เท่า Serum albumin จะต่ำ

Blood Urea Nitrogen และ Creatinine อาจจะสูงจากการขาดน้ำ Prothrombine Time (PT) และ Partial Thromboplastine time (PTT) มักจะนานกว่าปกติ

กลุ่มไม่มีดีซ่าน (Non-obstructive Jaundice)

Complete Blood Count ค่า Hb จะปกติ หรืออาจต่ำเล็กน้อยเท่านั้น ESR อาจปกติหรือสูง

Liver function test ส่วนใหญ่ปกติ ยกเว้น alkaline phosphatase จะสูง ซึ่งหากตรวจพบว่า alkaline phosphatase สูงในคนภาคอีสาน จำนวนครึ่งให้นึกถึงมะเร็งท่อน้ำดีด้วย

Reference (การวินิจฉัยโรคมะเร็งเซลล์ตับ)

เพชรินทร์ ศรีวัฒนกุล. Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma in Thailand. ใน: วิจารณ์ ว่องไพฑูรย์, เกียรติกร อัครวงศ์, ทองดี ชัยพานิช. บรรณาธิการ. วิวัฒนาการในโรกระบบทางเดินอาหาร 6. สำนักพิมพ์ กรุงเทพเวชสาร, กรุงเทพฯ, 2533; 236-246.

อุดม คชินทร, สวัสดิ์ หิตะนันท์. แอลฟา-ฟีโตโปรตีนในมะเร็งตับปฐมภูมิ. แพทยสภาสาร. 2530; 16; 128-32.

Arakawa, M., Kage, M., Matsumoto, S., et al. Frequency and significance of tumor thrombi in esophageal varices in hepatocellular carcinoma with cirrhosis. Hepatology 1986, 6; 419.

Clain, D., Wartnaby, K., Sherlock, S. Abdominal arterial murmurs in liver disease. Lancet 1966; ii: 516.

Deutsch, H.F. Chemistry and biology of alpha-fetoprotein. Adv. Cancer. Res. 1991; 56: 253-312.

Didokar, M.S., Fitzpatrick, J.L., Elias, E.B., et al. Risk factors before hepatectomy, hepatic function after hepatectomy and computed tomographic changes as indicators of mortality from hepatic failure, Surg. Gynecol. Obstet. 1989;169:17-26.

Eyskens, E., Van-der Stighelen, Y., Bourgeois, N. Ictero-genic hepatocellular carcinoma and polygonal cell carcinoma with fibrous stroma (fibrolamellar hepatocarcinoma). Acta-Chir-Belg. 1987;87:19-25.

Fujiyama, S., Morshita, T., Hashiguchi, O., et al. Plasma abnormal prothrombin (des-gamma-carboxy prothrombin) as a marker of hepatocellular carcinoma cancer 1988;61:1621-8.

Furusawa, A., Unoura, M., Notsumata, K., et al. Clinicopathological study of juvenile hepatocellular carcinoma. Nippon. Shokakibyō. Gakkai Zasshi. 1989;86:2765-72.

Gralnik, H.R., Girelber, H., Abrams, E. Dysfibrinogenemia associated with hepatoma. N. Eng. J. Med 1978;299:221.

Green, A., Uttaravichien, T., Bhudhisawadi, V., Chantbanchachai, V. et al. Incidence and presentation of cholangiocarcinoma in Northeast Thailand: A hospital-based study. Tropical and Geographic medicine 1992;43:193-98

Grieco, A., De Stefano, V., Cassano, A., et al. Hepatocarcinoma in cirrhosis. Is antithrombin III a neoplastic marker? Dig-Dis-Sci 1991;36:990-2.

Helzberg, J.H., McPhee, M.S., Zarling, E.J., et al. Hepatocellular carcinoma: an unusual course with hyperthyroidism and in appropriate thyroid-stimulating hormone production. Gastroenterology 1985;88:181.

Hertzanu, Y., Mendelson, D.B., Epstein, B.M. Massive arterioportal fistula in hepatocellular carcinoma. Am. J.

Gastroenterol. 1984;79:403.

X Israsena, S., Willairatna, S., Tavesin, P., et al. Serum Alpha-Fetoprotein level: Diagnostic Value in Advanced Primary Hepatocellular Carcinoma. Thai Cancer Journal 1987;13:55-60.

X Kiatissevi, F. Primary Liver Cancer in Rajavathi Hospital. Bull Dep. Med. serv. 1986;11:701-714.

X Lee, H.S., Chung, Y.H., Kim, C.Y. Specificities of serum alpha-fetoprotein in HBsAg+ and HBsAg- patient in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. Hepatology 1991;14:68.

X Liebman, H.A. Isolation and characterization of hepatoma-associated abnormal (des-gammarcarboxy) prothrombin, Cancer. Res 1989;49:6493-7.

X Lok, A.S.F., Lai, C.L. Alpha-fetoprotein monitoring in Chinese patient with chronic hepatitis B infection: role in the early detection of hepatocellular carcinoma. Hepatology 1989; 9:110.

X Miyamoto, M., Sudo, T., Kuyama, T. Spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma: a review of 172 Japanese cases. Am. J. Gastroenterol. 1991;86:67.

X Motyl, T., Traczyk, Z., Ciesluk, S., et al. Blood plasma pseudouridine in patient with malignant proliferative disease. Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem 1993;31:765-71.

X Nakao, K., Kimura, Miura, Y., et al. Erythrocytosis associated with carcinoma of the liver (with erythropoietin assay of tumor extract). Am.J.med.Sci, 1966;251:161.

X Nakao, A., Suzuki, Y., Isshiki, K., et al. Clinical evaluation of plasma abnormal prothombin (des-gammarcarboxy-prothrombin) in hepatobiliary malignancies and other

disease. Am. J. Gastroenterol 1991;86:62.

36 Narayanan, S. Serum alkaline phosphatase isoenzymes as markers of liver disease. Ann. Clin. Lab. Sci. 1991;21:12-8.

37 Nizam, R., Ahmed, F. Hyperthyroxinemia and elevated lipids as paraneoplastic phenomena in hepatocellular carcinoma. A case report. J. Clin. Gastroenterol. 1996;4:237-44.

38 O'Connor, K.W., Snodgrass, P.J., et al: A blinded prospective study comparing four current noninvasive approaches in the differential diagnosis of medical versus surgical jaundice. Am J Gastroenterol:1983;84 1498-1504.

39 Okuda, K., Kondo, Y., Nakano, M., et al. Hepatocellular carcinoma presenting with pyrexia and leukocytosis report of five cases. Hepatology 1991;13:695.

40 Omar, Y.T., Nageeb, N., Nas, S.A., et al. Serum level of CA 125 in patients with gastrointestinal cancers. Tumour. Biol 1989;10:316-23.

41 Order, S.E. The theoretical implication and experimental and clinical result of radiolabeled antiferritin. Acta. Oncol 1990;29:689-94.

42 Osifo, B.O., Ayoola, A., Parmentier, Y., et al b. Correlation between serum enzymes and serum unsaturated Vitamin B₁₂ binding. Enzyme. 1988;39:161-6.

43 Pane, F., Savoia, M., Fortunato, G., et al. Serum pseudouridine in the diagnosis of acute leukemia and as a novel prognostic indicator in acute lymphoblastic leukemia. Clin. Biochem 1993;26:513-20.

44 Phanthumchinda, K., Hemachuda, T. Superior orbital Fissure Syndrome as a Presenting Symptom in Hepatocellular

carcinoma. J. Med. Assoc. Thai. 1991;678-682 .

Phillips, P.J., Rowland, R., Reid, D.P., et al. Alpha-1-fetoprotein in the diagnosis of hepatoma: statistical and cost benefit aspects. J. Clin. Pathol 1977;30:1129-33.

Pinto, M.M., Monteferrante, M., Kaye, A.D. Carcioembryonic antigen in fine-needle aspirate of liver: a diagnostic adjunct to cytology. Diagn. Chtopathol 1991; 7:23-6.

Pun, K.K., Ho, P.W., Yeung, R.T. C-peptide in non-alcoholic cirrhosis and hepatocellular carcinoma. J. Endocrinol. Invest 1988;11:337-43.

Shapiro, E.T., Bell, G.I., Polonsky, K.S., et al. Tumor hypoglycemia: relationship to high molecular weight insulin-like growth factor II. J. Clin. Invest. 1990;85:1672.

Sherlock, S. Hepatic tumor. In: Sherlock S, Dooley J, (eds). Disease of the liver and Biliary system 9th ed. Blackwell Scientific Publication, London, 1991;502-531.

Srivatanakul, P., Tiwawech, D. Development of ELISA Technique for Detection of Alpha-Fetoprotein. Thai Cancer Journal 1984;10:78-84.

Strohmeyer, F.W., Ishak, K.G., Gerber, M.A., et al. Ground glass cell in hepatocellular carcinoma may contain fibrinogen. Am. J. clin. Path 1980;74:254.

Takada, T., Aschie, T., Kikui, K., et al. Case of hepatocellular carcinoma with a marked reduction in the tumor size induced by PSK administration alone. Gan. To. Kagaku. Ryoho 1983;1530-5.

Takagi, H., Yamada, S., Abe, T., et al. A case report of

transcatheter arteria embolization of cholestatic type of hepatoma. Gastroenterol. Jpn.1989;24:315-9

~~Taketa~~, K. Alpha-fetoprotein:reevaltion in hepatology. Hepatology. 1990;12:1420.

~~Tanoue~~, K., Kanematsu, T., Matsumata, T., et al. Sucessful surgical treatment of hepatocellular carcinoma invading into bipiary tree. HPS. Surg. 1991;4:237-44

~~Terada~~, T., Nakanuma, Y., Kawai, K. Small hepatocellular carcinoma presenting as intrabiliary pedunculated polyp and obstructive jaundice. J. Clin. Gastroenterol.1989;11:578.

~~Tokiwa~~, T., Endo, A., Sato, J. Alkaline phosphatase expression in human cell lines derived from primary hepatomas. Exp. Cell. Biol.1989;57:324-9.

~~Tu~~, Z., Xu, S., Wu, M. Clinical value of urinary and serum pseudouridine in diagnosis and monitoring of primary liver cancer. Chin. Med. J. Engl 1995;108:204-8.

~~Uttaravichien~~, T. Cholangiocarcinoma. In:Vithayangkul N, et al, Eds, Development in Surgery 7. Royal college of Surgeons of Thailand 1989;540(Thai).

~~Vatanasapt~~, V., Martin, N., Sriplung, H., Chindavichak, K., Sontipong, S., Parkin, D.M., Ferlay, J. Cancer in Thailand 1988-1991. IARC Technical Report No 16, lyon 1993.

~~Willet~~, I.R., Sutherland, R.C., O'Rourke, M.F., et al. Pulmonary hypertension complicating hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 1984;87:1180.

~~Xu~~, K., Meng, X.Y., Wu, J.W., et al. Diagnostic value of serum gamma-glutamyl transferase isoenzymes for hepatocellular carcinoma:a10 year stydy. Am. J. Gastroenterol 1992;87:991-5.

Xu, K.C., Shi, Y.C., Meng, X.Y., et al. Reappraisal of diagnostic significance of a hepatoma-specific band of serum gamma glutamyl-glutamy transterase. Chin. Med.J. Engl. 1990; 103:228-32.

Zawacki, J.K. Jaundice and bilirubin metabolism. Gastroenterology. Lippincott:Philadelphia. 1984:290-296.

4.3 การตรวจทางรังสีวิทยาของมะเร็งตับ

น.พ จิตเจริญ ไชยคำ

โรคมะเร็งตับในประเทศไทยที่พบบ่อยโดยเฉพาะ ในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ คือ Cholangiocarcinoma (CHCA) จะพบว่ามีพยาธิใบไม้ในตับร่วมด้วยถึงร้อยละ 75 ส่วน Hepatocellular carcinoma (HCC) พบได้น้อยกว่าแต่เป็นมะเร็งตับที่พบบ่อยที่สุดในหลายๆ ประเทศ

การวินิจฉัยโรคมะเร็งตับทางรังสีวิทยาสามารถที่จะแบ่งได้ดังนี้

1. Plain Film
2. Radionuclide Scan
3. Ultrasonography
4. Computerized Tomography
5. Magnetic Resonance Imaging
6. Hepatic Angiography
7. Cholangiography

Plain Film

ในปี พ.ศ 2518 สาโรจน์ วรณพฤกษ์ และคณะ ได้เสนอรายงานการถ่ายภาพรังสีปอดที่กระบังลมซึ่งขยายกระบังลมสูงขึ้นผิดปกติเนื่องจากตับที่โตขึ้นจากมะเร็ง โดยที่คนทั่วไปกระบังลมซึ่งขยายร้อยละ 94 อยู่ในระนาบตั้งแต่ปลายหน้าของกระดูกซี่โครงที่ 5 ถึงช่องว่างซี่โครงที่ 6 ด้านหน้า และร้อยละ 4 อยู่ต่ำกว่าระดับซี่โครงที่ 7 ส่วนมากกระบังลมซึ่งขยายจะอยู่สูงกว่าซี่โครงประมาณครึ่งช่อง สาเหตุที่กระบังลมซึ่งขยายสูงขึ้นกว่าปกติอาจจะเกิดจากการที่ภาวะพร่องกล้ามเนื้อแต่กำเนิด หรืออัมพาตของกระบังลม การที่มี infrapulmonary effusion อาจทำให้ภาพรังสีคล้ายกับกระบังลมซึ่งขยายสูงขึ้นได้ภาวะได้กระบังลมที่เกิดจากมะเร็งตับเราสามารถทำการสะแกนด้วยเพื่อช่วยแยกได้ดียิ่งขึ้น

Radionuclide Scan

การสะแกนตับได้ทำในประเทศไทยมาเป็นเวลานาน จนกระทั่งในปี พ.ศ. 2510 ร่มไทร สุวรรณิก และคณะ ได้รายงานการสะแกนตับด้วย B.S.P. ฉลากด้วย I-131 เนื่องจาก B.S.P. หาได้ง่ายและราคาไม่แพง การตรวจด้วย B.S.P. ดังกล่าว ได้ทำในตับที่เป็นโรคมะเร็งจำนวน 48 ราย การตรวจพบ จะมีก้อนกินเนื้อที่ ซึ่งทำให้เห็นเป็นบริเวณว่างไม่มีรังสีของ B.S.P. ขนาดต่างๆ กัน อาจจะพบว่ามีก้อนเดียวหรือหลายก้อน

พ.ศ. 2534 สมบัติ บุญญประภา และคณะ ได้ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างก้อนท่อนของตับที่พบโดย Radionuclide liver scan และระดับ Alpha fetoprotein ในซีรัมของผู้ป่วยที่มี พยาธิสภาพในตับจำนวน 53 ราย พบว่าผู้ป่วยที่เป็น HCC 16 ราย ในจำนวนทั้งหมด 22 ราย จะมี Alpha fetoprotein สูงกว่า 500 ng/ml. และในผู้ป่วยทั้ง 16 รายพบว่ามี Multiple focal defect ส่วนอีก 6 รายเป็น single focal defect มีค่า Alpha fetoprotein ต่ำกว่า 500 ng/ml รวมทั้งก้อนท่อนอื่นๆ ของตับจะพบว่า Alpha fetoprotein ต่ำกว่า 500 ng/ml

Ultrasonography

พ.ศ. 2519 เฉลียว ปิยะชน ได้รายงานการใช้เครื่องคลื่นเสียงความถี่สูง (Ultrasonod) ช่วยในการวินิจฉัยก้อนเนื้องอกในท้อง การตรวจด้วยเครื่องคลื่นเสียงความถี่สูง จะมีประโยชน์ต่อคนไข้ค่อนข้างมาก เนื่องจากราคาค่าตรวจไม่สูง ไม่ต้องใช้สารทึบแสงไม่มีรังสีเอกซ์เรย์ และการเตรียมตัวผู้ป่วยไม่ยุ่งยาก

พ.ศ. 2525 สุมราณี นิราศพงศ์พร และคณะ ได้ทำการวิเคราะห์ผลอัลตราซาวด์ของคนไข้ jaundice 77 รายที่โรงพยาบาลรามาธิบดี โดยที่สามารถแยก surgical jaundice ออกมาได้ 42 ราย ในจำนวนนี้ถูกต้อง 40 ราย คิดเป็นร้อยละ 95 เป็นคนไข้ non-obstructive jaundice 35 ราย ในจำนวนนี้ถูกต้อง 32 ราย คิดเป็น ร้อยละ 91

พ.ศ. 2527 เกษร วัชรพงศ์ และคณะ ได้รายงาน ผู้ป่วย 75 ราย ที่มาตรวจที่โรงพยาบาล จฬาลงกรณ์ พบว่าเป็น HCC 51 ราย มะเร็งที่แพร่กระจายมาที่ตับ 18 ราย และเป็น CHCA 6 ราย คนไข้ที่เป็น HCC 41 รายมีก้อนเดี่ยว 7 ราย มีก้อนหลายก้อน และ 3 ราย มีความผิดปกติในเนื้อตับทั่วไปทั้งหมด สำหรับในกลุ่มที่เป็นมะเร็งแพร่กระจายมาที่ตับพบว่ามีก้อนหลายๆก้อน 12 ราย มีก้อนเดี่ยว 6 ราย ลักษณะการเปลี่ยนแปลงเมื่อตรวจด้วยเครื่องคลื่นเสียงความถี่สูงที่ได้รายงานไว้ว่า ในคนไข้ที่เป็น HCC จะเป็น high level echoic masses ถึง 35 ราย (ร้อยละ 46.7) มีลักษณะเป็น mixed high and low echoic mass 5 ราย (ร้อยละ 6.7) bull's eye nodule 4 ราย (ร้อยละ 5.3) low level echoic masses 4 ราย (ร้อยละ 5.3) และ diffuse alteration of parenchymal echoes 3 ราย (ร้อยละ 4) ในรายที่เป็นมะเร็งแพร่กระจายมาที่ตับ พบว่าลักษณะ homogeneous

high level echoic mass 9 ราย poor echogenic masses 6 ราย bull's eye nodule 2 ราย และ inhomogeneous different level echogenic mass 1 ราย สำหรับการเปลี่ยนแปลงที่พบใน CHCA จะพบเป็น high level echogenic masses โดยที่อาจจะมีลักษณะท่อทางเดินน้ำดีโตหรือไม่ก็ได้

ในปี พ.ศ. 2527 วชิร บัวชุม ได้ศึกษาผู้ป่วยที่เป็นดีซ่านที่ได้รับการตรวจด้วยอัลตราซาวด์ และได้รับการวินิจฉัยโรคด้วยการผ่าตัดและการตรวจทางรังสีวิทยาจำนวน 100 ราย เป็น ชาย 52 ราย และหญิง 48 ราย อายุระหว่าง 8 เดือน ถึง 85 ปี ผลการผ่าตัดและการตรวจทางพยาธิวิทยา พบว่าเป็น obstructive jaundice 85 ราย และ non obstructive jaundice 15 ราย และอัลตราซาวด์สามารถวินิจฉัยแยกแยะระหว่าง obstructive และ non obstructive jaundice ได้ถูกต้องร้อยละ 93 สามารถบอกสาเหตุของการอุดตันในท่อน้ำดีได้ถูกต้องร้อยละ 62.35 ในกลุ่ม obstructive jaundice ในจำนวนนี้สงสัยว่าเป็น CHCA 29 ราย และถูกต้อง 21 ราย ผู้รายงานได้ให้ข้อคิดว่าการใช้เครื่องอัลตราซาวด์นั้นเหมาะในการตรวจเบื้องต้น เพราะไม่เป็นอันตรายต่อผู้ป่วย สิ้นเปลืองน้อย และสามารถแยกชนิดของดีซ่านได้ดี ความแม่นยำของการตรวจจะขึ้นกับเครื่องมือและประสบการณ์ของผู้ตรวจ

พ.ศ. 2532 ตลา เทียนศิริ และคณะ ได้รายงานคนไข้ที่พิสูจน์ว่าเป็น peripheral type CHCA ทั้งหมด 63 ราย ตั้งแต่ปี 2527 - 2531 พบว่า 44 ราย เป็น solitary lesions 19 รายเป็น multinodular lesions ในจำนวนนี้พบว่าก้อน ร้อยละ 84 อยู่ที่ posterior segment ของ right lobe ส่วนลักษณะการเปลี่ยนแปลงที่พบจะเป็น hyperechogenic มากที่สุด และโดยมากขอบเขตของก้อนมักจะไม่มีชัดเจน อาจจะทำให้ท่อน้ำดีโตกว่าปกติ ในจำนวนนี้พบว่ามีลักษณะ cystic 5 ราย โดยเป็น multilocular 2 ราย และ unilocular 3 ราย ส่วนการเปลี่ยนแปลงชนิด massive necrosis หรือ vascular invasion จะพบน้อยมาก การเปลี่ยนแปลงที่พบใน hilar type CHCA จะพบว่ามีภาวะ dilate ของท่อทางเดินน้ำดี ซึ่งในบางรายจะพบว่ามีก้อนอุดกั้นท่อทางเดินน้ำดีทำให้ท่อทางเดินน้ำดีไม่ต่อกัน ในบางรายจะพบมีต่อมน้ำเหลืองบริเวณใกล้เคียงโตซึ่งแสดงถึงการแพร่กระจายของมะเร็งออกมาข้างนอกในรายที่เป็น common bile duct carcinoma จะพบว่าท่อทางเดินน้ำดีจะโตทั้งภายในตับและภายนอกตับและจะพบว่าถุงน้ำดีโตเกินกว่า 5 ซม. เรียกว่า hydrop gallbladder

Computed Tomography

การตรวจด้วย CT จะเป็นการตรวจที่ noninvasive ในกรณีที่เป็น focal lesion จะมีความแม่นยำถึงร้อยละ 90 โดยเฉพาะการที่มีการกลายของต่อมน้ำเหลืองบริเวณใกล้เคียงจะเห็นได้ชัดเจนทั้งนี้อาจจะต้องคำนึงถึงเทคนิคชนิดต่างๆ ที่เลือกใช้ Fujita และคณะ (1994) ได้รายงานว่าจะสามารถจะเห็นก้อน HCC ที่มีขนาดน้อยกว่า 2 ซม. โดยใช้ helical CT ในระหว่าง arterial phase

HCC เมื่อทำ CT จะมีลักษณะ hypodensity และอาจจะมียลักษณะ

heterogeneous internal features อาจจะมีลักษณะ *calcification* ร้อยละ 9 กรณีที่มีเลือดออกในก้อนจะพบว่ามี ลักษณะ *high density* บางกรณีที่มีก้อนมะเร็งระดับมีเลือดออกมากอาจจะโตขึ้นอย่างรวดเร็ว หรืออาจจะแตกออกมานอก capsule เห็นเลือดออกมาที่ peritoneal compartment ได้

เมื่อให้สารทึบแสงทางหลอดเลือดดำจะพบว่าก้อนมะเร็งระดับชนิด HCC มีลักษณะ ที่เรียกว่า *hyperattenuation* ในระหว่าง *arterial phase* ซึ่ง fibrous tissue, necrotic tissue, scar หรือ capsule จะมีลักษณะ hypodensity ในระยะต้นของการให้สารทึบแสงทางหลอดเลือดดำ ในระยะ portal venous phase เนื้อเยื่อต่างๆที่เคย hyperenhancing จะกลายเป็น hypoenhancing ในรายที่เป็น invasive infiltrating tumor จะเห็นเป็นลักษณะ diffuse heterogeneous ในเนื้อของตับต่างๆไป อาจจะพบ arterioportal shunting ในระยะ arterial phase บางรายอาจจะพบ thrombus เป็นลักษณะ low density filling defect ในเส้นเลือดของ portal vein หรือ inferior vena cava CT จะเป็นเทคนิคที่ดีสำหรับการค้นหา extrahepatic disease หรือการที่พบว่ามีมะเร็งแพร่กระจายไปกระดูก ปอด ระบบทางเดินอาหาร หรือ ต่อมน้ำลายได้

Magnetic Resonance Imaging

พ.ศ 2533 ชนิด สิ่งทึบ และคณะ ได้รายงานผู้ป่วยที่เป็น HCC 20 ราย ที่ตรวจโดยเครื่อง MRI ประกอบด้วย ชาย 18 ราย หญิง 2 ราย อายุระหว่าง 35-75 ปี ใน จำนวน ที่มีผลชิ้นเนื้อพยาธิยืนยัน 12 ราย ที่เหลืออีก 8 ราย วินิจฉัยโดยใช้ tumor marker เครื่อง MRI ที่ใช้เป็นเครื่องขนาด 0.5 T (MR Max; GE, Milwaukee) ใช้เทคนิค spin-echo (SE) technique, TR/TE = 600 (T1W) และ 2000/40-80 (PD & T2W) โดยที่มีความหนา 10 มม. และ intersection gap 1 มม. Gradient echo technique ด้วย TR/TE = 550/20, flip angle = 30 ภาพที่ได้ แสดงออกมาที่ 512 X 512 matrix โดยใช้ body coil และใช้ field of view 35 ซม. ผลที่ได้สามารถแบ่ง HCC เป็นชนิด well defined (nodular and massive) จำนวน 18 ราย และ ill-defined (diffuse) จำนวน 2 ราย ก้อนมะเร็งมีขนาดตั้งแต่ 2-12 ซม. ผู้ป่วย จำนวน 17 ใน 20 ราย มีลักษณะ hypointense ใน T1W และมี hyperintense ใน T2W เมื่อเทียบกับเนื้อของตับที่ปรกติ ผู้ป่วย 1 รายมี hyperintense และที่เหลืออีก 2 ราย มีลักษณะ isointense ใน T1W พบว่ามี tumor capsule 8 รายหรือ ร้อยละ 40 มีลักษณะที่แสดงถึงการแพร่กระจายในตับเอง 7 ราย หรือ ร้อยละ 35 พบลักษณะของ tumor thrombi 6 ราย หรือร้อยละ 30 พบมีการเปลี่ยนแปลงเป็น cirrhosis 8 ราย หรือร้อยละ 40 มีลักษณะที่แสดงว่ามีเลือดออกโดยที่มี high signal intensity ใน T1W จำนวน 7 ราย หรือร้อยละ 35

Hepatic Angiography

การตรวจเส้นเลือดแดงที่ไปเลี้ยงตับเพื่อแยกมะเร็งระดับว่าเป็น HCC หรือ