

รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

โครงการ ความสัมพันธ์ทางคลินิกและการพยากรณ์โรคโดยใช้ระดับ
อินเตอร์ลิวคินชนิดต่าง ๆ
ในซีรัมของผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหาร

โดย รองศาสตราจารย์แพทย์หญิง ดวงพร ทองงาม และคณะ

มิถุนายน 2548

รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

โครงการ ความสัมพันธ์ทางคลินิกและการพยากรณ์โรคโดยใช้ระดับ อินเทอร์ลิวคินชนิดต่าง ๆ ในซีรัมของผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหาร

คณะผู้วิจัย

1. รองศาสตราจารย์แพทย์หญิง ดวงพร ทองงาม
2. รองศาสตราจารย์นายแพทย์ พิสิฐ ตั้งกิจวานิชย์
3. ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์รังสรรค์ ฤกษ์นิมิตร
4. รองศาสตราจารย์แพทย์หญิง วโรชา มหาชัย
5. นางสาวอภิรดี เทียมบุญเลิศ
6. ศาสตราจารย์ นายแพทย์ ยง ภู่วรรณ

สังกัด

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สนับสนุนโดยสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย

(ความเห็นในรายงานนี้เป็นของผู้วิจัย สกว.ไม่จำเป็นต้องเห็นด้วยเสมอไป)

กิตติกรรมประกาศ

ความสำเร็จล่วงได้ด้วยดีของโครงการวิจัยนี้ ผู้ทำวิจัยหลักต้องขอขอบพระคุณพี่เลี้ยงที่ปรึกษาโครงการวิจัย คือ รองศาสตราจารย์นายแพทย์พิสิฐ ตั้งกิจวานิชย์ และศาสตราจารย์นายแพทย์ยง ภูววรรณ ซึ่งให้ความช่วยเหลือ เอาใจใส่ ด้วยดีมาตลอด ให้คำปรึกษาอย่างสม่ำเสมอ และเป็นกำลังใจในการทำงานทั้งโครงการวิจัย

ต้องขอบพระคุณผู้ร่วมทำวิจัยทุกท่าน ซึ่งได้แก่ ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์รังสรรค์ ฤกษ์นิมิตร และ รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงวโรชา มหาชัย ซึ่งทำให้งานวิจัยสำเร็จล่วง ขอขอบคุณนางสาวอภิรดี เทียมบุญเลิศและเจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการไวรัสตับอักเสบเป็นอย่างสูงที่ช่วยเหลือเรื่องการวิเคราะห์ผลเลือด และเทคนิคทางห้องปฏิบัติการ

ขอบพระคุณหัวหน้าภาควิชาสรีรวิทยา รองศาสตราจารย์นายแพทย์ประสงค์ ศิริวิริยะกุล ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิง ดร.อรอนงค์ กุละพัฒน์ และเพื่อนร่วมงานท่านอื่นๆ ที่ส่งเสริม สนับสนุนและเป็นกำลังใจในการทำงานครั้งนี้

ขอบพระคุณบิดา มารดา สามี และลูกทุกคนที่ สนับสนุนและเป็นกำลังใจ

สุดท้ายต้องขอบพระคุณสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย (สกว.) ที่สนับสนุนทุนในการทำวิจัยทั้งนี้จึงทำให้สามารถทำการวิจัยได้สำเร็จ

บทคัดย่อ

รหัสโครงการ: TRG4680001

ชื่อโครงการ ความสัมพันธ์ทางคลินิกและการพยากรณ์โรคโดยใช้ระดับอินเตอร်ลิวคินชนิดต่าง ๆ ในซีรัมของผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหาร

ชื่อนักวิจัย รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงดวงพร ทองงาม จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

E-mail Address : d.thong@mailcity.com

ระยะเวลาโครงการ: 2 ปี

มะเร็งกระเพาะอาหารเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญของประเทศไทย การศึกษานี้มีขึ้นเพื่อต้องการทราบข้อมูลพื้นฐาน หาความสัมพันธ์ทางคลินิก และการพยากรณ์โรคโดยใช้ระดับอินเตอร်ลิวคินชนิดต่าง ๆ ในซีรัมของผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหาร ทำการวิจัยโดยเก็บตัวอย่างเลือดและข้อมูลทางคลินิกจากผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจสอบกล้องทางเดินอาหารส่วนต้น แผนกอายุรกรรม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ระหว่าง เมษายน 2546 ถึง พฤษภาคม 2548 จำนวนทั้งสิ้น 68 ราย ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งกระเพาะอาหาร จากผลชิ้นเนื้อที่ได้รับการตรวจทางพยาธิวิทยา ยืนยัน จำนวน 51 ราย เป็นกลุ่มควบคุม 17 รายที่ไม่ใช่มะเร็งกระเพาะอาหาร พบว่าผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหาร เป็นผู้ชาย 26 ราย (55.32%) ผู้หญิง 21 ราย (44.68%) อายุตั้งแต่ 33 – 85 ปี อายุเฉลี่ย 64.49 ± 13.83 ปี อาการสำคัญที่นำผู้ป่วยมาพบแพทย์ คือ น้ำหนักตัวลดลง 41.2% อาการไม่สบายในท้อง 39.2% และมีเลือดออกจากทางเดินอาหารส่วนต้น 15.7% ตามลำดับ มีประวัติสูบบุหรี่ 35.3% ดื่มเหล้า 32.4% เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม มีประวัติสูบบุหรี่ 6.3% ดื่มเหล้า 6.3% พบว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $P=0.029$ และ $P=0.044$ ตามลำดับ บริเวณที่พบเป็นมะเร็งกระเพาะอาหารมากที่สุด คือ pyloric-antrum 39.45% gastric body 39.45% บริเวณกระเพาะอาหารส่วนบน 12.2% และ linitis plastica 6.15% ตรวจพบความสัมพันธ์กับการติดเชื้อ *Helicobacter pylori* พบได้ 44.4% ผลการตรวจทางพยาธิวิทยาชิ้นเนื้อ พบเป็นชนิด poorly differentiation adenocarcinoma (signet ring type) 60.7% มากที่สุด ผู้ป่วยส่วนใหญ่มาหาแพทย์เมื่อการดำเนินของโรคเป็นมากแล้ว โดยเฉพาะการแพร่กระจายชนิด carcinomatosis peritonei พบจำนวน 18.8% การรักษาจึงสามารถผ่าตัดได้เพียง 44.1% ของผู้ป่วย โดยที่ส่วนหนึ่งเป็นการผ่าตัดที่เรียกว่า palliative

surgery เท่านั้น มีเพียง 3 รายที่ได้รับยาเคมีบำบัดต่อ ผลการติดตามผู้ป่วยพบว่า มีผู้ป่วยเสียชีวิตในการรวบรวมข้อมูลครั้งนี้ จำนวน 18 ราย (35.3%) stable 12 ราย (23.5%) และไม่มาติดตามการรักษา 21 ราย (41.2%) โดยมีค่าเฉลี่ยของการอยู่รอดหลังการวินิจฉัยโรคแล้วประมาณ 13.03 ± 9.75 เดือน ผลของการวิเคราะห์ค่าอินเตอร์ลิวคิน พบว่า ระดับของ IL-18 มีระดับสูงขึ้นในผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหาร 58.54 ± 43.96 pmol/ml เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม 30.84 ± 11.18 pmol/ml อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $P=0.0001$ (95%CI, -42.20, -13.19) และระดับของ IL-6 ในมะเร็งกระเพาะอาหารที่ลุกลามไปในที่ไกลกว่าต่อมน้ำเหลือง เช่น ตับ ปอด กระดูกและช่องท้อง มีค่า 20.21 ± 9.37 pmol/ml สูงกว่าระดับของ IL-6 ในมะเร็งกระเพาะอาหารที่ยังไม่มีการลุกลาม 10.13 ± 7.83 pmol/ml อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $P=0.037$ (95%CI, -19.51, -0.65) ส่วนระดับของ IL-10 และ IL-12 จากการศึกษานี้ยังไม่พบความแตกต่างเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม ดังนั้นสรุปได้ว่าระดับของอินเตอร์ลิวคินบางชนิดอาจจะมีประโยชน์ในทางคลินิกสำหรับมะเร็งกระเพาะอาหารในการวินิจฉัยโรค (diagnosis) และใช้เป็นดัชนีบ่งชี้การลุกลามแพร่กระจายของโรคได้

คำหลัก มะเร็งกระเพาะอาหาร, อินเตอร์ลิวคิน, เฮลิโคแบคเตอร์ไพโลรี

Abstract

Project Code : TRG4680001

Project Title : Clinical correlation and prognostic role of serum interleukins in patients with gastric cancer

**Investigator : Associated Professor Duangporn Thong-Ngam, MD.
Chulalongkorn University**

E-mail Address : d.thong@mailcity.com

Project Period : 2 Years

Gastric cancer remains one of the most common malignant diseases worldwide. We therefore undertook a prospective study to determine the current status in various aspects of gastric cancer and to find out the clinical correlation with prognostic role of serum interleukins in Thai patients. There were 68 patients enrolled in this study at King Chulalongkorn Memorial Hospital during April 2003 to May 2005. There were 51 patients with histological proven gastric cancer. There were 26 male (55.32%) and 21 female (44.68%) with ages ranging from 33 to 85 years (mean age 64.49 ± 13.83 years). The common presentation were weight loss (41.2%), dyspepsia (39.2%), and upper gastrointestinal bleeding (15.7%). 35.3% of gastric cancer patients were smokers, while 6.3% of control were smokers ($p=0.029$). Moreover, 32.4% of gastric cancer patients were alcoholic drinkers, while 6.3% of control were alcoholic drinkers ($p=0.044$). Lesion location was pyloric-antrum in 39.4%, gastric body in 39.4%, upper stomach in 12.2% and entire stomach in 6.1% of patients. *H. pylori* infection was detected in 44.4%. The poorly differentiation adenocarcinoma (signet ring type) is the most common pathologic finding (60.7%). Management was surgical treatment in 44.1% (total gastrectomy 5.9%, subtotal gastrectomy 32.4% and palliative bypass surgery in 5.9%). Systemic chemotherapy was adjuvant therapy in 8.8%. The carcinomatosis peritonei found 18.8%. The results of treatment were stable 23.5%, death 35.3%, and loss the follow up 41.2%, respectively. The mean survival time was 13.03 ± 9.75 months. The IL-18 level in

gastric cancer group (58.54 ± 43.96 pmol/ml) were significantly higher than those of control group (30.84 ± 11.18 pmol/ml) ($P=0.0001$) (95%CI was -42.20, -13.19). The IL-6 level in gastric cancer with distant metastasis (20.21 ± 9.37 pmol/ml) were significantly higher than those of no metastasis (10.13 ± 7.83 pmol/ml) ($P=0.037$) (95%CI was -19.51, -0.65). The clinical correlation and prognostic role of IL-10 and IL-12 levels in gastric cancer patients are provide data of not significant different.

Keywords : Gastric cancer, Interleukins, *Helicobacter pylori*

บทนำ ความสำคัญและที่มาของปัญหาที่ทำการวิจัย

มะเร็งกระเพาะอาหารจัดเป็นมะเร็งที่พบได้บ่อยโดยเฉพาะประเทศแถบเอเชีย ในประเทศไทยพบอุบัติการณ์ร้อยละ 1-2 ของมะเร็งทั้งหมด พบได้ทั้งในเพศชายและหญิง อายุเฉลี่ยที่พบประมาณ 60 ปี [1] ปัจจัยของการเกิดมะเร็งกระเพาะอาหารยังไม่ทราบแน่ชัด อาจสัมพันธ์กับอาหาร พันธุกรรม การสูบบุหรี่ สภาวะแวดล้อม [2] ปัจจุบันการพบว่าการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลรี (*Helicobacter pylori*) มีความสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งกระเพาะอาหาร [3]

Helicobacter pylori (*H. pylori*) เป็นเชื้อแบคทีเรียกรัมลบ เดิมเรียก *Campylobacter pylori* ปัจจุบันถูกจัดอยู่ใน genus *Helicobacter* เพาะเชื้อได้ครั้งแรกจากชิ้นเนื้อจากกระเพาะอาหารในปี คศ. 1982 ลักษณะของเชือบนชิ้นเนื้อเป็นรูปตัว S สร้างยูรีเอส (urease) ซึ่งเปลี่ยนยูเรีย (urea) ไปเป็นแอมโมเนีย (ammonia) แบคทีเรียชนิดนี้สามารถเกาะติดกับ mucosal-secreting cells ของเยื่อบุทางเดินอาหาร ในปัจจุบันเป็นที่ยอมรับกันแล้วว่าการติดเชื้อ *H. pylori* ถือเป็นสาเหตุที่สำคัญของแผลในระบบทางเดินอาหาร (peptic ulcer disease) พบเชื้อนี้ในร้อยละ 75 ของผู้ป่วยแผลกระเพาะอาหาร (gastric ulcer) และร้อยละ 95 ของผู้ป่วยแผลลำไส้เล็กส่วนต้น (duodenal ulcer) [4] ผู้ป่วยที่ติดเชื้ออาจไม่มีอาการหรือมีอาการตั้งแต่เรอ อาหารไม่ย่อย จนถึงมีอาการปวดท้องอย่างรุนแรง พยาธิสภาพของโรคยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด อาจเกิดจาก toxins จากตัวเชื้อเองหรือเกิดจากการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันของผู้ป่วย นอกจากนี้ยังมีการติดเชื้อนี้มีความสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งกระเพาะอาหาร การกำจัดเชื้อนี้ช่วยรักษากระเพาะอาหารอักเสบ การรักษาการติดเชื้อ *H. pylori* จะทำให้การกลับเป็นซ้ำของ peptic ulcer และการเกิดภาวะแทรกซ้อนซ้ำ เช่น เลือดออกจาก peptic ulcer disease น้อยลง [5]

Interleukins (IL) เป็นสารกลุ่ม cytokines ซึ่งเป็นโปรตีนที่มีโมเลกุลขนาดเล็ก (low-molecular-weight proteins) สร้างจากเซลล์ต่างๆในระบบภูมิคุ้มกัน (immune system) ของร่างกายหรือเซลล์อื่นๆโดยออกฤทธิ์โดยตรงต่อเซลล์นั้นๆ (autocrine functions) หรือเซลล์ที่อยู่ในบริเวณใกล้เคียง (paracrine functions) หน้าที่ของ interleukins นอกจากจะเกี่ยวข้องกับการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันแล้วยังมีบทบาทสำคัญอื่นๆ เช่น wound healing, hematopoiesis, angiogenesis และขบวนการทางชีววิทยาต่างๆ [6] ในโรคมะเร็งพบว่า interleukins หลายชนิดที่สร้างจากเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันหรือจากเซลล์มะเร็งมีบทบาทสำคัญหลายประการซึ่งเกี่ยวข้องกับพยาธิกำเนิด (pathogenesis) และความรุนแรงของโรค เช่น การอยู่รอดของเซลล์มะเร็ง (tumor survival) การกลายพันธุ์ (mutation) การเพิ่มจำนวนและการเติบโตของเซลล์ (proliferation and growth) การสร้างเส้นเลือดใหม่ที่มาเลี้ยงเซลล์ (angiogenesis) รวมทั้งการลุกลามและการกระจายของเซลล์มะเร็ง (invasion and metastasis) [7] การศึกษาที่ผ่านมาพบว่าผู้ป่วยโรคมะเร็งมักมีระดับของ interleukins หลายชนิดในเลือดสูงขึ้นและมีการศึกษาโดยนำเอาการตรวจวัดระดับของ interleukins ต่างๆมาประยุกต์ใช้ในทางคลินิกเพื่อเป็นประโยชน์ในการวินิจฉัยโรค (diagnosis) การติดตามการดูแลรักษา (clinical monitoring) และ

ใช้เป็นดัชนีบ่งชี้การพยากรณ์ของโรค การตรวจวัดระดับของ interleukins ที่มีการศึกษามากในผู้ป่วยโรคมะเร็ง ได้แก่ interleukin-6 (IL-6), IL-10, IL-12 และ IL-18 เป็นต้น

Interleukin-6 (IL-6)

IL-6 เป็น cytokine ที่สร้างจากเซลล์หลายอย่าง เช่น activated B และ T cells, mononuclear phagocytes, vascular endothelial cells และ fibroblasts รวมทั้งเซลล์อื่นๆที่ตอบสนองต่อการติดเชื้อและการกระตุ้นจาก cytokines อื่นๆ เช่น IL-1 และ tumor necrotic factor (TNF) เป็นต้น IL-6 มีหน้าที่หลายอย่าง เช่น กระตุ้น T-cell activation โดย antigen-presenting cells (APCs) กระตุ้นการสร้าง acute-phase proteins จากเซลล์ตับ ซึ่งเกี่ยวข้องกับการอักเสบ (inflammation) ของร่างกาย กระตุ้น B-cell replication, differentiation และการสร้าง immunoglobulin กระตุ้น hematopoiesis และ thrombopoiesis [8]

ในส่วนที่เกี่ยวข้องกับโรคมะเร็ง พบว่าเซลล์มะเร็งหลายชนิดสามารถสร้าง IL-6 ได้ เช่น myelomas และ epithelial tumors ต่างๆ ได้แก่ bladder carcinoma, renal cell carcinoma และ ovarian cancer เป็นต้น ดังนั้นในผู้ป่วยโรคมะเร็งต่างๆเหล่านี้รวมทั้งโรคมะเร็งชนิดอื่นๆ เช่น cholangiocarcinoma และ head and neck cancer, จึงอาจมีระดับ IL-6 ในเลือดสูงกว่าคนปกติ [9] นอกจากนี้พบว่าระดับของ IL-6 ในเลือดที่สูงขึ้นมีความสัมพันธ์กับรุนแรงของโรคมะเร็งบางชนิด เช่น multiple myeloma [10], epithelial ovarian cancer [11] และ cholangiocarcinoma [12] ในผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหารพบว่า ระดับของ IL-6 ในเลือดสูงขึ้นในผู้ป่วยมะเร็งระยะแรกที่มีการเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลรีเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่มีการติดเชื้อ และระดับของ IL-6 จะลดลงเมื่อขจัดเชื้อไปแล้ว [13] นอกจากนี้ยังพบว่าระดับของ IL-6 ในเลือดมีความสัมพันธ์กับความรุนแรง ระยะของโรค และการพยากรณ์โรค [14-15]

Interleukin-10 (IL-10)

IL-10 เป็น cytokine ที่สร้างจาก activated T-helper 2 lymphocytes (Th2) และ CD8 T cells, B cells, monocytes และ keratocytes โดยมีฤทธิ์กดของการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกัน (immunosuppression) เนื่องจากยับยั้งการทำงานของ APCs โดย downregulate class II MHC expression ของ monocytes และ macrophages นอกจากนี้ยังยับยั้งการสร้าง IL-12 และ interferon- γ (IFN- γ) ของ activated macrophages และการสร้าง immunoglobulin ของ B-cells [16] ในผู้ป่วยโรคตับอักเสบเรื้อรังและตับแข็งพบว่าระดับของ IL-10 ในเลือดที่สูงขึ้นมีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรค นอกจากนี้ระดับของ IL-10 ยังสัมพันธ์กับระดับของ เอนไซม์ alanine aminotransferase (ALT) ในเลือด ซึ่งบ่งบอกถึงการอักเสบของตับ [17]

พบว่าการเพิ่มขึ้นระดับของ IL-10 ในเลือดบ่งบอกถึงความรุนแรงของโรคและการพยากรณ์โรคที่ไม่ดีในมะเร็งหลายชนิด เช่น non-Hodgkin lymphoma [18] มะเร็งปอด (lung cancer) [19] และมะเร็งของระบบทางเดินอาหาร เช่น มะเร็งกระเพาะอาหาร และมะเร็งลำไส้

ใหญ่ (colorectal carcinoma) นอกจากนี้นี้ระดับของ IL-10 ยังลดลงอย่างมากหลังการผ่าตัดมะเร็งเหล่านี้ [20, 21]

Interleukin-12 (IL-12)

IL-12 เป็น cytokine ที่สร้างจาก mononuclear phagocytes และ dendritic cells มีหน้าที่สำคัญเกี่ยวกับ differentiation ของ T-helper 1 lymphocytes (Th1) และการทำงานของ cell-mediated immunity (CMI) โดยกระตุ้นการสร้าง IFN- γ , TNF- α และ IL-2 จาก activated T และ NK cells และกดการทำงานของ Th2 ในการสร้าง IL-4, IL-10 และ IgE antibodies [22]

เชื่อว่า IL-12 มีบทบาทสำคัญในโรคมะเร็งโดยออกฤทธิ์ต้านมะเร็งและการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง (anti-tumor and anti-metastatic effects) โดยยับยั้ง cell attachment, motility และ invasion ของเซลล์มะเร็ง [23] ดังนั้นจึงพบว่าผู้ป่วยโรคมะเร็งชนิดต่างๆรวมทั้งมะเร็งกระเพาะอาหารในระยะลุกลาม (advanced stage) มักมีระดับของ IL-12 ในเลือดลดลงเมื่อเทียบกับมะเร็งในระยะแรกๆ [21, 24, 25]

Interleukin-18 (IL-18)

IL-18 หรือเดิมเรียกว่า interferon- γ inducing factor เป็น cytokine ที่ค้นพบใหม่โดยมีขนาด 18.3 กิโลดาลตัน สร้างจาก activated macrophages, keratinocytes, Kupffer cells, intestinal epithelial cells และ osteoblasts มีบทบาทสำคัญต่อการตอบสนองของภูมิคุ้มกันของร่างกายที่เกี่ยวข้องกับ Th1 โดยกระตุ้นการสร้างของ IFN- γ จาก T cells และ natural killer (NK) cells โดยออกฤทธิ์ร่วมกับ IL-12 [26] นอกจากนี้ยังมีหน้าที่อื่นๆ เช่น กระตุ้นการสร้าง granulocyte-macrophage-colony-stimulating factor (GM-CSF), IL-2 เป็นต้น [27]

บทบาทของ IL-18 ในโรคมะเร็งยังไม่ชัดเจนแต่เชื่อว่าออกฤทธิ์ต้านเซลล์มะเร็งโดยการยับยั้ง tumor angiogenesis, tumorigenesis และกระตุ้น tumor apoptosis [28] ในผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านม (breast carcinoma) พบว่าระดับของ IL-18 ในเลือดของผู้ป่วยที่มีการแพร่กระจายของมะเร็งไปยังอวัยวะอื่นสูงกว่ากลุ่มที่ไม่มีการแพร่กระจายอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [28] ส่วนผู้ป่วย non-Hodgkin lymphoma พบว่าระดับของ IL-18 ในเลือดมีความสัมพันธ์กับการพยากรณ์โรคเช่นเดียวกัน [29] ส่วนการศึกษาในผู้ป่วยโรคมะเร็งกระเพาะอาหาร พบว่าระดับของ IL-18 ในเลือดก่อนการผ่าตัดที่สูงมีความสัมพันธ์กับการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี โดยเป็น independent prognostic factor จาก multivariate survival analysis นอกจากนี้ระดับของ IL-18 ยังลดลงอย่างมากหลังการผ่าตัด แสดงว่าการสร้าง IL-18 น่าจะเกี่ยวข้องกับการปริมาณของเซลล์มะเร็ง (tumor burden) [30]

การศึกษานี้จึงมีขึ้นเพื่อต้องการศึกษาถึงความสัมพันธ์ทางคลินิกและการพยากรณ์โรค โดยใช้ระดับอินเตอร์ลิวคิน 6, 10, 12 และ 18 ในซีรัมของผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหาร ศึกษาถึง

ความสำคัญของการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลรี กับมะเร็งกระเพาะอาหาร และผลต่อการเปลี่ยนแปลงของระดับอินเตอร์ลิวคินชนิดต่างๆ

วิธีการทดลอง

โครงการวิจัยแบ่งออกเป็น 2 ส่วนดังนี้

1. ศึกษาถึงระดับของอินเตอร์ลิวคินชนิดต่างๆ ในซีรัมของผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหาร เพื่อดูความสัมพันธ์ทางคลินิกและการพยากรณ์โรค
2. ศึกษาถึงปัจจัยร่วมได้แก่การติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลรี กับผลต่อการเปลี่ยนแปลงของระดับอินเตอร์ลิวคินชนิดต่างๆ

อุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัย

1. การเลือกกลุ่มประชากรที่ศึกษา

- 1.1 ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจสอบกล้องทางเดินอาหารส่วนต้น แผนกอายุรกรรม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งกระเพาะอาหาร จากผลชิ้นเนื้อที่ได้รับการตรวจทางพยาธิวิทยา ยืนยัน จำนวน 68 คน
- 1.2 ผู้ป่วยยินยอมเข้าร่วมการศึกษาโดยลงนามในใบยินยอม
- 1.3 บันทึกข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วยได้แก่ อายุ เพศ ภูมิภาค อาชีพ อาการและอาการแสดง
- 1.4 บันทึกข้อมูลเกี่ยวกับมะเร็งกระเพาะอาหารของผู้ป่วยได้แก่ ขนาดและตำแหน่งของมะเร็ง ชนิดของมะเร็ง การติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลรี การกลายพันธุ์ / แพร่กระจาย การรักษา ผลการตอบสนอง และ survival time

2. การเก็บตัวอย่างเลือด

เก็บตัวอย่าง clotted blood จำนวน 10 มิลลิลิตร จากผู้ป่วย ปั่นแยกซีรัมออกแล้วแช่แข็งเก็บไว้ที่อุณหภูมิ -70 องศาเซลเซียส เพื่อทำการศึกษาระดับอินเตอร์ลิวคินชนิดต่างๆ ต่อไป

3. การศึกษาหาระดับอินเตอร์ลิวคินชนิดต่าง ๆ

ตรวจหาระดับอินเตอร์ลิวคิน ชนิด 6, 10, 12 และ 18 โดยใช้วิธี ELISA ที่เป็นชุดการตรวจมาตรฐาน

ผลการวิจัย

ตัวอย่างเลือดและข้อมูลทางคลินิกจากผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจสอบกล้องทางเดินอาหารส่วนต้น แผนกอายุรกรรม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ระหว่าง เมษายน 2546 ถึง พฤษภาคม 2548 จำนวนทั้งสิ้น 68 ราย ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งกระเพาะอาหาร จากผลชิ้นเนื้อที่ได้

รับการตรวจทางพยาธิวิทยายืนยัน จำนวน 51 ราย เป็นกลุ่มควบคุม 17 รายที่ไม่ใช่มะเร็งกระเพาะอาหาร

ผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหาร เป็นผู้ชาย 26 ราย ผู้หญิง 21 ราย อายุตั้งแต่ 33 – 85 ปี เฉลี่ย 64.49 ± 13.83 ปี ได้ข้อมูลทางคลินิก ดังนี้

ผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหาร มีภูมิลำเนาอยู่ในกรุงเทพมหานคร 55.9% ภาคกลาง 20.6% ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ 11.8% ภาคเหนือ 8.8% ภาคใต้ 2.9%

มีประวัติสูบบุหรี่ 35.3% ดื่มเหล้า 32.4% เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม มีประวัติสูบบุหรี่ 6.3% ดื่มเหล้า 6.3% พบว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $P=0.029$ และ $P=0.044$ ตามลำดับ ดังตารางที่ 1 และ ตารางที่ 2

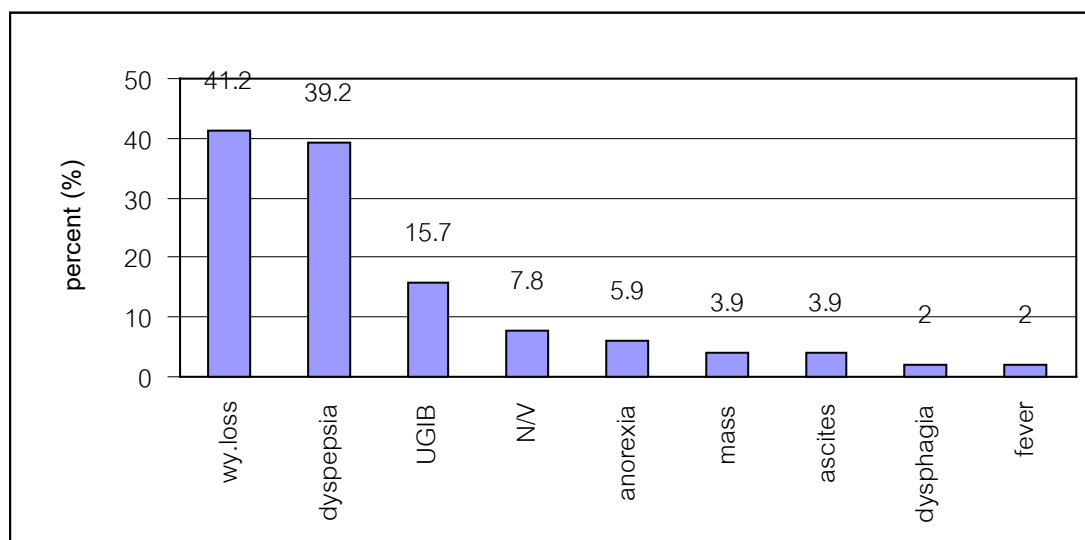
ตารางที่ 1 แสดงประวัติการสูบบุหรี่ในผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหารเทียบกับกลุ่มควบคุม พบว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $P=0.029$

		diagnosis		Total (คน)
		Control	CA stomach	
smoking	no	15	22	37
	yes	1	12	13
Total		16	34	50

ตารางที่2 แสดงประวัติการดื่มเหล้า 32.4% ในผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหารเทียบกับกลุ่มควบคุม พบว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $P=0.044$

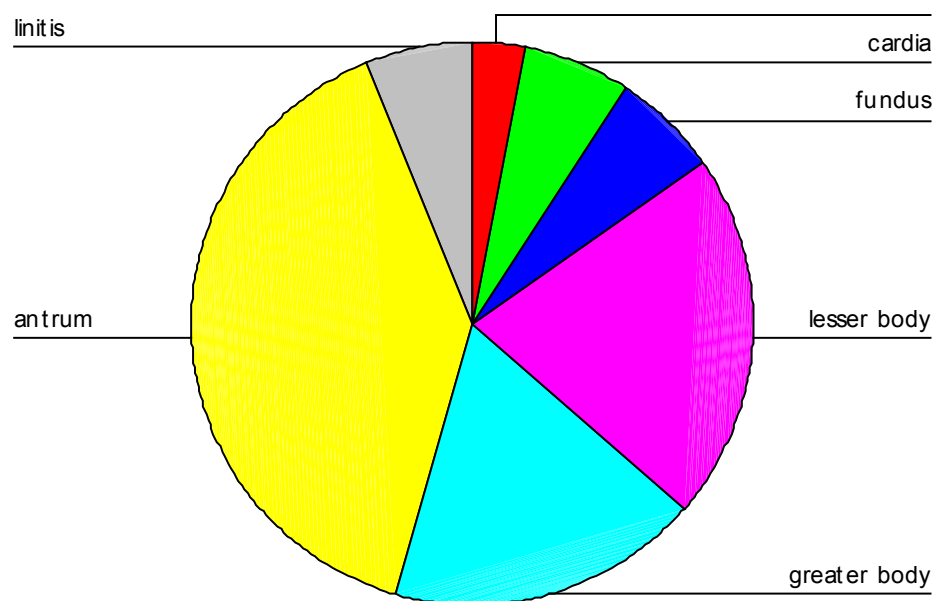
		diagnosis		Total (คน)
		Control	CA stomach	
alcohol	no	15	23	38
	yes	1	11	12
Total		16	34	50

อาการสำคัญที่นำผู้ป่วยมาพบแพทย์มาด้วยเรื่อง weight loss 41.2%, Dyspepsia 39.2% , และ upper gastrointestinal bleeding 15.7% ตามลำดับ แสดงในรูปที่ 1



รูปที่ 1 แสดงอาการสำคัญของมะเร็งกระเพาะอาหารที่ผู้ป่วยมาพบแพทย์

บริเวณที่พบเป็นมะเร็งกระเพาะอาหารมากที่สุด คือ pyloric-antrum 39.45% gastric body 39.45% fundus และ linitis plastica พบเท่าๆ กันคือ 6.15% ส่วน cardia 3.0% ดังรูปที่ 2



รูปที่ 2 บริเวณที่พบเป็นมะเร็งกระเพาะอาหาร

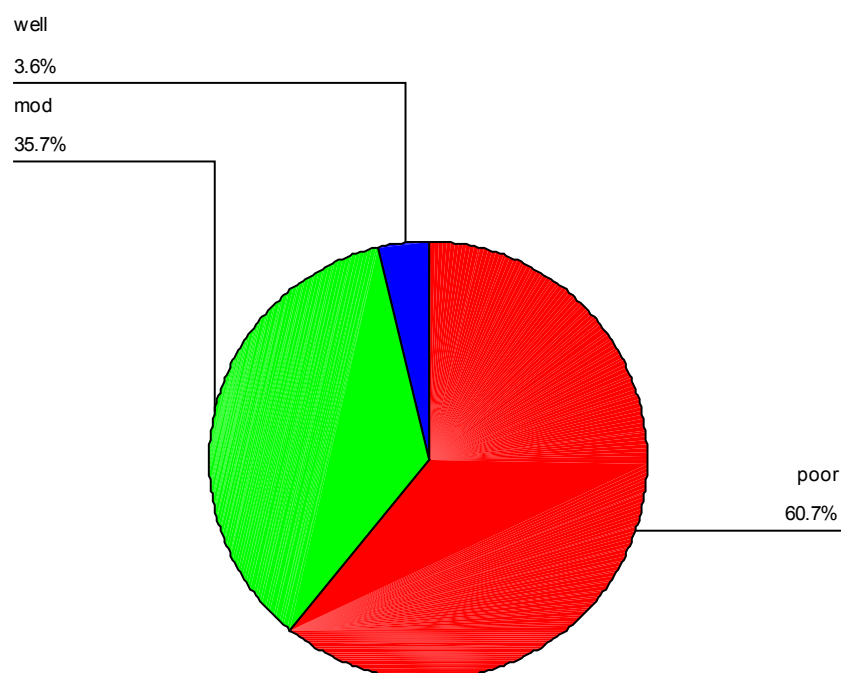
ลักษณะที่เห็นจากการส่องกล้องเป็นลักษณะ ulcerated mass มากที่สุด (61.8%) รองมาคือ polypoid mass (21.4%) และลักษณะ infiltration ทั่วไป (14.7%)

การตรวจพบความสัมพันธ์กับการติดเชื้อ *Helicobacter pylori* พบได้ 44.4% ไม่แตกต่างกันในระหว่างเพศหญิงและเพศชาย และไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 3 แสดงความสัมพันธ์ของมะเร็งกระเพาะอาหารกับการติดเชื้อ *Helicobacter pylori*

		diagnosis		Total (คน)
		Control	CA stomach	
H.pylori	negative	7	20	27
	positive	9	16	25
Total		16	36	52

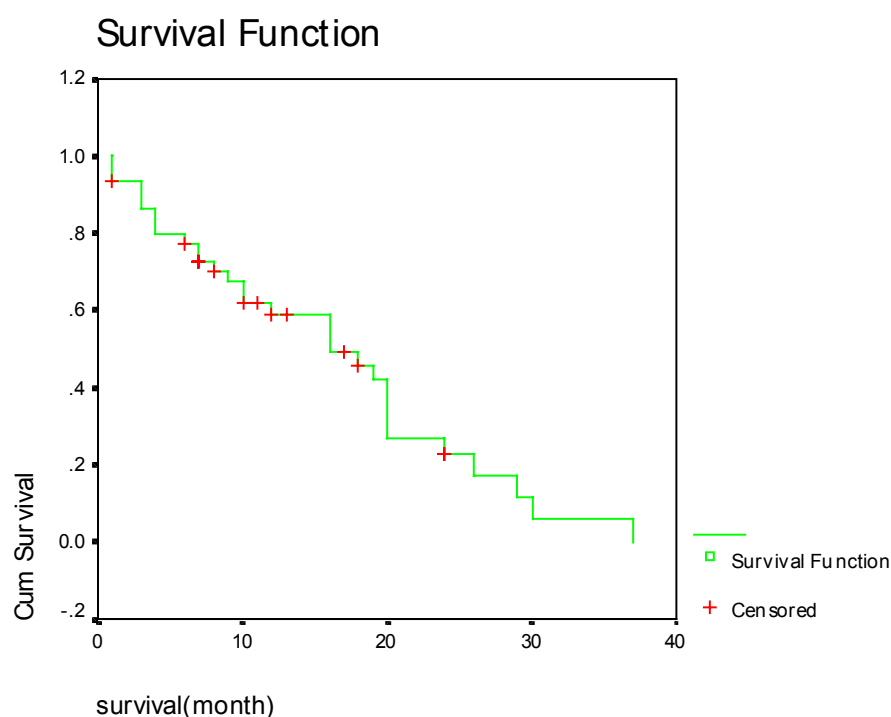
ผลการตรวจทางพยาธิวิทยาชิ้นเนื้อ พบเป็นชนิด Adenocarcinoma ทั้งหมด โดยเป็นชนิด poor differentiation (signet ring type) 60.7%, moderate differentiation 35.7% และ well differentiation 3.6% เป็นส่วนใหญ่ (รูปที่ 3)



รูปที่ 3 แสดงผลการตรวจทางพยาธิวิทยาชิ้นเนื้อของมะเร็งกระเพาะอาหาร

ผู้ป่วยส่วนใหญ่มาหาแพทย์เมื่อการดำเนินของโรคเป็นมากแล้ว พบมีการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองข้างเคียง (37.5%) และตับ (9.4%) สำหรับ carcinomatosis peritonei พบจำนวน 6 คน (18.8%) การรักษาจึงสามารถผ่าตัดได้เพียงไม่ถึงครึ่งหนึ่งของผู้ป่วย (44.1%) โดยที่ส่วนหนึ่งเป็นการผ่าตัดที่เรียกว่า palliative surgery เท่านั้น มีเพียง 3 รายที่ได้รับยาเคมีบำบัดต่อ

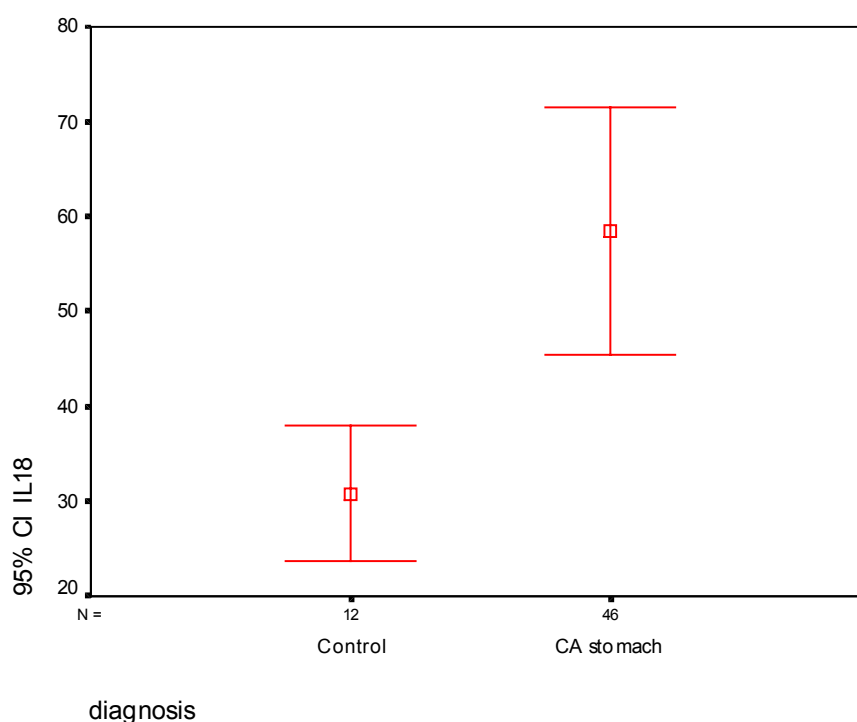
ผลการติดตามผู้ป่วยพบว่า มีผู้ป่วยเสียชีวิตในการรวบรวมข้อมูลครั้งนี้ จำนวน 18 ราย (35.3%), ยังคง stable 12 ราย (23.5%), และ loss follow up 21 ราย (41.2) โดยมี survival ดังแสดงในรูปที่ 4 โดยมีค่าเฉลี่ยของการอยู่รอดหลังการวินิจฉัยโรคแล้วประมาณ 13.03 ± 9.75 เดือน



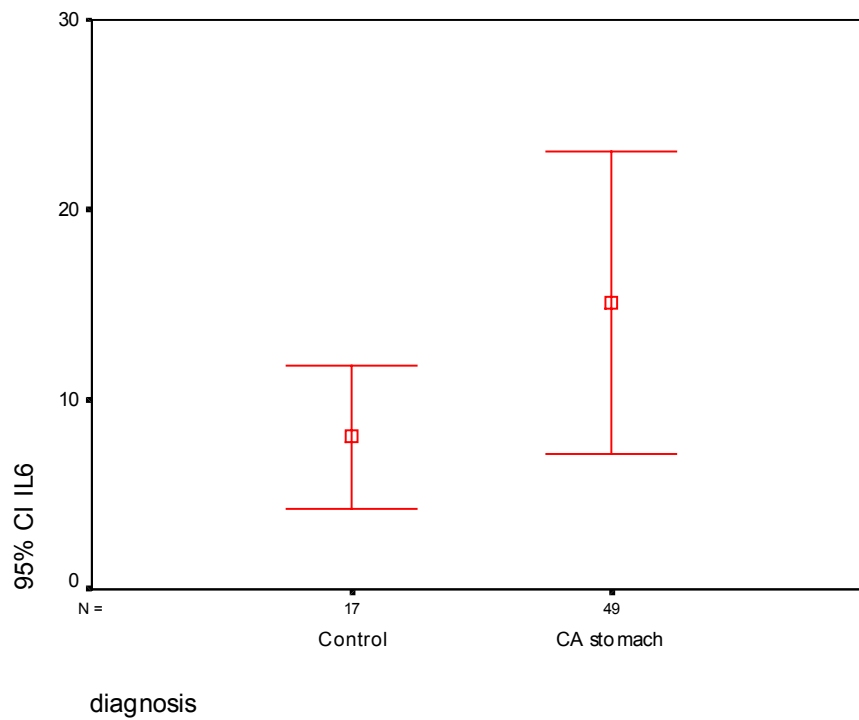
รูปที่ 4 แสดงค่าเฉลี่ยของการอยู่รอดหลังการวินิจฉัยโรคมะเร็งกระเพาะอาหาร

ผลการตรวจระดับของอินเทอร์ลิวคินชนิดต่างๆ พบว่า ระดับของ IL-18 มีระดับสูงขึ้นในผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหาร 58.54 ± 43.96 pmol/ml (ระหว่าง 17.62-272.27 pmol/ml) เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม 30.84 ± 11.18 pmol/ml (ระหว่าง 14.52 – 51.88 pmol/ml) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $P=0.0001$ (95%CI, -42.20, -13.19) ดังแสดงในรูปที่ 5 ส่วนระดับของ IL-6, IL-10 และ IL-12 ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ดังแสดงในรูปที่ 6-8

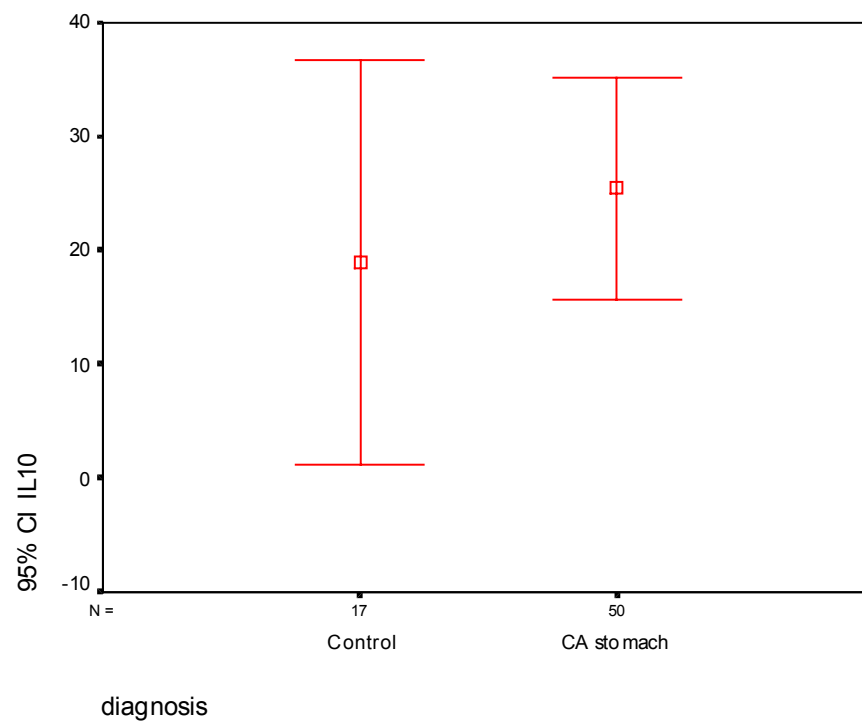
รูปที่ 5 แสดงความแตกต่างของระดับ IL-18 ในผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหาร เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม



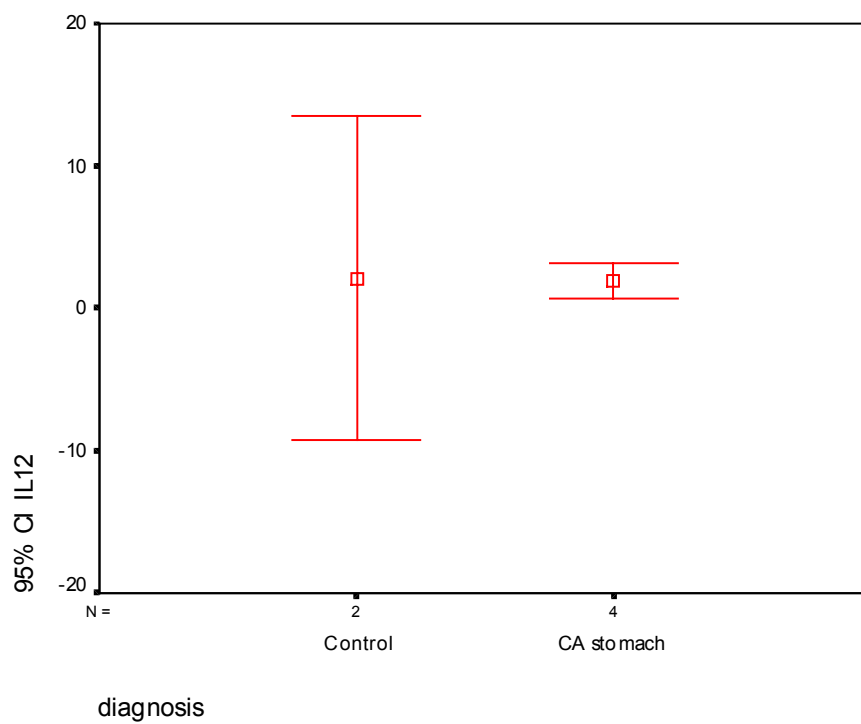
รูปที่ 6 แสดงความแตกต่างของระดับ IL-6 ในผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหาร เมื่อเทียบกับ
กลุ่มควบคุม



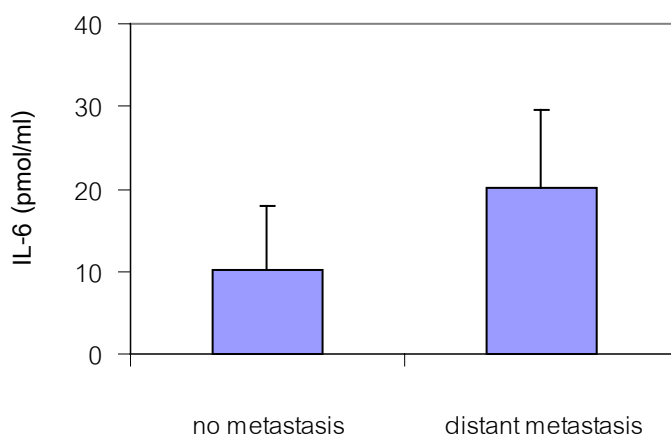
รูปที่ 7 แสดงความแตกต่างของระดับ IL-10 ในผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหาร เมื่อเทียบ
กับกลุ่มควบคุม



รูปที่ 8 แสดงความแตกต่างของระดับ IL-12 ในผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหาร เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม



ระดับของ IL-6 มีความสัมพันธ์กับการลุกลาม (metastasis) ของโรค พบว่า ระดับของ IL-6 ในมะเร็งกระเพาะอาหารที่ลุกลามไปในที่ไกลกว่าต่อมน้ำเหลือง เช่น ตับ ปอด กระดูกและช่องท้องมีระดับ 20.21 ± 9.37 pmol/ml สูงกว่าระดับของ IL-6 ในมะเร็งกระเพาะอาหารที่ยังไม่มีการลุกลาม 10.13 ± 7.83 pmol/ml อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $P=0.037$ (95%CI, -19.51, -0.65) (รูปที่ 9) ส่วนระดับของ IL-18, IL-10 และ IL-12 ไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ



รูปที่ 9 แสดงระดับของ IL-6 มีความสัมพันธ์กับการลุกลาม (metastasis) ของโรค

ระดับของ IL-6, IL-10, IL-12 และ IL-18 ไม่มีความแตกต่างในระหว่างกลุ่มที่มีหรือไม่มี การติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลรี ไม่แตกต่างกันในเรื่องของ survival time

วิจารณ์ผลการทดลอง

มะเร็งกระเพาะอาหารเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่พบได้บ่อยในประเทศไทย ผู้ป่วยที่มาพบแพทย์ส่วนใหญ่โรคมักจะลุกลามแล้วทำให้การพยากรณ์โรคไม่ดี การศึกษาได้เห็นภาพรวมของผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหารที่มารักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ข้อมูลทางคลินิกเมื่อเทียบกับมะเร็งกระเพาะอาหารของประเทศทางเอเชีย เช่น ญี่ปุ่น จีน พบว่าอายุของผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหารพบในช่วงอายุ 55-70 ปี ผู้ชายพบมากกว่าผู้หญิงโดยอัตราส่วน 1.24 : 1

ถึงแม้มะเร็งกระเพาะอาหารจะพบในคนอายุมาก แต่พบว่าถ้าพบในคนอายุน้อย โดยเฉพาะน้อยกว่า 40 ปี มักจะมีการลุกลามของมะเร็งไปไกลกว่า เช่น ลุกลามไปทั่วช่องท้อง ซึ่งทำให้มีผลต่ออัตราการอยู่รอด โดยเฉลี่ยอัตราการอยู่รอด (survival time) หลังการวินิจฉัยโรค อยู่ที่ประมาณ 1 ปี

ปัจจัยที่พบซึ่งอาจเป็นสาเหตุหนึ่งของการเกิดมะเร็งกระเพาะอาหารคือ การดื่มเหล้า และการสูบบุหรี่ จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหารมีประวัติการดื่มเหล้า และสูบบุหรี่

บุหรี่ปัวยกว่ากลุ่มควบคุม ซึ่งอาจจะนำไปเป็นข้อมูลทางสาธารณสุขต่อไปในการรณรงค์การป้องกันมะเร็งกระเพาะอาหาร ในการศึกษาไม่ได้วิเคราะห์ถึงปริมาณความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณของแอลกอฮอล์ หรือบุหรี่ปัยที่สัมพันธ์กับการเป็นมะเร็งกระเพาะอาหาร แต่จากข้อมูลอื่นที่เคยศึกษามาเชื่อว่าการดื่มเหล้า และการสูบบุหรี่มีผลต่อการเป็นมะเร็งกระเพาะอาหาร

อาการของผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหารที่มาพบแพทย์ พบว่าภาวะน้ำหนักลด อาการจุกแน่นไม่สบายในท้องเป็นอาการนำที่สำคัญที่สุด ซึ่งเหมือนกับการศึกษาอื่นๆ ดังนั้นจึงมีคำแนะนำจากสมาคมแพทย์โรกระบบทางเดินอาหารให้พิจารณาตรวจสอบกล้องทางเดินอาหารส่วนต้นในผู้ป่วยที่มีอายุเกิน 40 ปี มีอาการไม่สบายในท้องโดยเฉพาะถ้ามีอาการสำคัญคือ น้ำหนักตัวลดลง

มะเร็งกระเพาะอาหารส่วนใหญ่จะพบบริเวณตัวกระเพาะอาหารหรือกระเพาะอาหารส่วนปลาย โดยพบว่าถ้าเป็นมะเร็งกระเพาะอาหารที่ส่วนปลายจะมีการอุดตันของทางเดินอาหารก็จะทำให้ผู้ป่วยมาพบแพทย์ด้วยการอาเจียนหลังมีอาหาร (gastric outlet obstruction) มะเร็งกระเพาะอาหารส่วนบน (cardia) จะสัมพันธ์กับอาการกลืนติดมากกว่า (dysphagia)

ความสัมพันธ์ของมะเร็งกระเพาะอาหารกับการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลรี ในการศึกษาพบความชุกในคนที่เป็นมะเร็งกระเพาะอาหารไม่แตกต่างจากในกลุ่มควบคุม ถึงแม้ว่าปัจจุบันจะทราบแน่ชัดว่า เชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลรี เป็นสาเหตุหนึ่งของการเกิดมะเร็งกระเพาะอาหารแต่การตรวจเชื้อจากชิ้นเนื้อกระเพาะอาหารของผู้ป่วยยังพบเพียง 44.4% อาจอธิบายได้จากการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลรีในระยะยาวทำให้มีการเปลี่ยนแปลงของเนื้อเยื่อกระเพาะอาหาร ทำให้เกิด chronic atrophic gastritis จนถึง intestinal metaplasia ซึ่งเป็นสภาวะที่เชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลรี ไม่สามารถจะอยู่รอดต่อไปได้ในกระเพาะอาหารแล้ว จึงทำให้ไม่พบการติดเชื้อจากการตรวจด้วยวิธี urease test หรือการดูเชื้อทางพยาธิวิทยา

ระดับของอินเตอร์ลิวคิน (IL) ซึ่งเป็นสารโปรตีนโมเลกุลขนาดเล็ก สร้างจากเซลล์ต่างๆ ในระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย หรือเซลล์อื่นๆ โดยออกฤทธิ์โดยตรงต่อเซลล์นั้นๆ หรือเซลล์ที่อยู่ในบริเวณใกล้เคียง หน้าที่ของอินเตอร์ลิวคินเกี่ยวข้องกับการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันและขบวนการทางชีววิทยาต่างๆ สำหรับโรคมะเร็งพบว่าอินเตอร์ลิวคิน เกี่ยวข้องกับพยากรณ์การเกิด และความรุนแรงของโรค รวมทั้งการลุกลามและการกระจายของเซลล์มะเร็ง สำหรับการศึกษาพบว่าการเพิ่มสูงขึ้นของระดับ IL-18 ในผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหารเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในขณะที่ IL-6 มีค่าที่เพิ่มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อพบมีการลุกลามแพร่กระจายของมะเร็งในท่อน้ำลายเช่น ตับ ช่องท้อง ปอด ฯลฯ ส่วนระดับของ IL-10 และ IL-12 จากการศึกษายังไม่พบความแตกต่างเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม ดังนั้นสรุปได้ว่าระดับของอินเตอร์ลิวคินบางชนิดอาจจะมีประโยชน์ในทางคลินิกสำหรับมะเร็งกระเพาะอาหารในการวินิจฉัยโรค (diagnosis) และใช้เป็นตัวชี้บ่งชี้การลุกลามแพร่กระจายของโรคได้

เอกสารอ้างอิง

1. Thong-Ngam D., Tangkijvanich P., Mahachai V., Kullavanijava. The current status of gastric cancer in Thai patients. *J Med Assoc Thai*. 2001;84(4);475-82
2. Ramon JM, Serra L, Cerdo C, Oromi J. Dietary factors and gastric cancer risk. *Cancer* 1993; 71: 1731-5
3. Delchier JC, Ebert M, Malfertheiner P. *Helicobacter pylori* in gastric lymphoma and carcinoma. *Curr Opin Gastroenterol* 1998; 14 (suppl 1): S41-5
4. Blaser MJ. 1991. *Helicobacter pylori* and the pathogenesis of gastroduodenal inflammation. *J. Infect Dis*. 161: 626-633.
5. Rauws AJ, Tytgat GNJ. 1990. Cure of duodenal ulcer associated with eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 335:1233-1235.
6. Kelso A. Cytokines: principles and prospects. *Immunol Cell Biol* 1998;76:300-17
7. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet* 2001;357:539-45
8. Hirano T, Akira S, Taga T and Kishimoto T. Biological and clinical aspects of interleukin 6. *Immunol Today* 1990;11:443-9
9. Jones SA, Horiuchi S, Topley N, Yamamoto N and Fuller GM. The soluble interleukin 6 receptor: mechanisms of production and implications in disease. *Faseb J* 2001;15:43-58
10. Bataille R, Jourdan M, Zhang XG and Klein B. Serum levels of interleukin 6, a potent myeloma cell growth factor, as a reflect of disease severity in plasma cell dyscrasias. *J Clin Invest* 1989;84:2008-11
11. Berek JS, Chung C, Kaldi K, Watson JM, Knox RM and Martinez-Maza O. Serum interleukin-6 levels correlate with disease status in patients with epithelial ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:1038-42; discussion 1042-3
12. Goydos JS, Brumfield AM, Frezza E, Booth A, Lotze MT and Carty SE. Marked elevation of serum interleukin-6 in patients with cholangiocarcinoma: validation of utility as a clinical marker. *Ann Surg* 1998;227:398-404
13. Yamaoka Y, Kodama T, Kita M, Imanishi J, Kashima K and Graham DY. Relation between cytokines and *Helicobacter pylori* in gastric cancer. *Helicobacter* 2001; 6:116-24
14. De Vita F, Romano C, Orditura M, et al. Interleukin-6 serum level correlates with survival in advanced gastrointestinal cancer patients but is not an independent prognostic indicator. *J Interferon Cytokine Res* 2001;21:45-52

15. Wu CW, Wang SR, Chao MF, et al. Serum interleukin-6 levels reflect disease status of gastric cancer. *Am J Gastroenterol* 1996 ;91:1417-22
16. Howard M, O'Garra A, Ishida H, de Waal Malefyt R and de Vries J. Biological properties of interleukin 10. *J Clin Immunol* 1992;12:239-47
17. Kakumu S, Okumura A, Ishikawa T, et al. Serum levels of IL-10, IL-15 and soluble tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) receptors in type C chronic liver disease. *Clin Exp Immunol* 1997;109:458-63
18. Blay JY, Burdin N, Rousset F, et al. Serum interleukin-10 in non-Hodgkin's lymphoma: a prognostic factor. *Blood* 1993;82:2169-74
19. Wojciechowska-Lacka A, Matecka-Nowak M, Adamiak E, Lacki JK and Cerkaska-Gluszak B. Serum levels of interleukin-10 and interleukin-6 in patients with lung cancer. *Neoplasma* 1996;43:155-8
20. De Vita F, Orditura M, Galizia G, et al. Serum interleukin-10 levels in patients with advanced gastrointestinal malignancies. *Cancer* 1999;86:1936-43
21. O'Hara RJ, Greenman J, MacDonald AW, et al. Advanced colorectal cancer is associated with impaired interleukin 12 and enhanced interleukin 10 production. *Clin Cancer Res* 1998;4:1943-8
22. Germann T, Rude E. Interleukin-12. *Int Arch Allergy Immunol* 1995;108:103-12
23. Hiscox S, Hallett MB, Puntis MC and Jiang WG. Inhibition of cancer cell motility and invasion by interleukin-12. *Clin Exp Metastasis* 1995;13:396-404
24. Nakayama Y, Shibao K, Sako T, et al. Serum levels of interleukin-12 in patients with gastrointestinal cancer. *Anticancer Res* 2000;20:635-40
25. Nakayama Y, Sako T, Shibao K, et al. Relationship between plasma levels of vascular endothelial growth factor and serum levels of interleukin-12 in patients with colorectal cancer. *Anticancer Res* 2000;20:4097-102
26. Okamura H, Tsutsi H, Komatsu T, et al. Cloning of a new cytokine that induces IFN-gamma production by T cells. *Nature* 1995;378:88-91
27. Golab J. Interleukin 18--interferon gamma inducing factor--a novel player in tumour immunotherapy? *Cytokine* 2000;12:332-8
28. Gunel N, Coskun U, Sancak B, Gunel U, Hasdemir O and Bozkurt S. Clinical importance of serum interleukin-18 and nitric oxide activities in breast carcinoma patients. *Cancer* 2002;95:663-7

29. Takubo T, Okura H, Kumura T, et al. Human IL-18 bioactivity in hematological malignancies with highly elevated serum IL-18 levels. *Acta Haematol* 2000;103:162-4
30. Kawabata T, Ichikura T, Majima T, et al. Preoperative serum interleukin-18 level as a postoperative prognostic marker in patients with gastric carcinoma. *Cancer* 2001;92:2050-5

Output จากโครงการวิจัยที่ได้รับทุนจาก สกว.

1. อยู่ในระหว่างเขียนผลงานเพื่อตีพิมพ์ในวารสารวิชาการนานาชาติ คาดว่าจะแล้วเสร็จในไม่ช้านี้ ซึ่งจะได้ระบุชื่อผู้แต่ง ชื่อเรื่อง ชื่อวารสาร ปี เล่มที่ เลขที่ และหน้า ซึ่งจะจัดส่งให้ภายหลัง
2. การนำผลงานวิจัยไปใช้ประโยชน์
 - 2.1 ได้ประโยชน์เชิงวิชาการ สามารถนำข้อมูลที่ได้มาพัฒนาการเรียนการสอน และยังเป็นข้อมูลพื้นฐานสำหรับนักวิจัยใหม่ หรืองานวิจัยในเชิงลึกต่อไป
 - ทราบข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหาร
 - ทราบความสัมพันธ์ทางคลินิกและการพยากรณ์โรคโดยใช้ระดับอินเตอร์ลิวคินชนิดต่างๆ ได้แก่ IL-6, IL-10, IL-12 และ IL-18 ในซีรัมของผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหาร
 - ทราบความสำคัญของการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลรี กับมะเร็งกระเพาะอาหาร
 - ทราบถึงการเปลี่ยนแปลงของระดับอินเตอร์ลิวคินชนิดต่างๆ สัมพันธ์กับการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลรี
 - 2.2 เชิงสาธารณะ การทำงานวิจัยนี้ได้เป็นการสร้างเครือข่าย ความร่วมมือ และสร้างกระแสความสนใจในวงกว้างสำหรับผู้สนใจทำวิจัยเรื่องมะเร็งกระเพาะอาหาร

ภาคผนวก

บทความสำหรับการเผยแพร่

มะเร็งกระเพาะอาหารเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญของประเทศไทย การศึกษานี้มีขึ้นเพื่อต้องการทราบข้อมูลพื้นฐาน หาความสัมพันธ์ทางคลินิก และการพยากรณ์โรคโดยใช้ระดับอินเตอร์ลิวคินชนิดต่างๆ ในซีรัมของผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหาร ทำการวิจัยโดยเก็บตัวอย่างเลือดและข้อมูลทางคลินิกจากผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจสอบกล้องทางเดินอาหารส่วนต้น แผนกอายุรกรรม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ระหว่าง เมษายน 2546 ถึง พฤษภาคม 2548 จำนวนทั้งสิ้น 68 ราย ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งกระเพาะอาหาร จากผลชิ้นเนื้อที่ได้รับการตรวจทางพยาธิวิทยา ยืนยัน จำนวน 51 ราย เป็นกลุ่มควบคุม 17 รายที่ไม่ใช่มะเร็งกระเพาะอาหาร พบว่าผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหาร เป็นผู้ชายมากกว่าผู้หญิง อายุตั้งแต่ 33 – 85 ปี อายุเฉลี่ย 64.49 ± 13.83 ปี อาการสำคัญที่นำผู้ป่วยมาพบแพทย์ คือ น้ำหนักตัวลดลง อาการไม่สบายในท้อง และมีเลือดออกจากทางเดินอาหารส่วนต้น มีประวัติสูบบุหรี่ และดื่มเหล้า มากกว่ากลุ่มควบคุม อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติซึ่งอาจจะเป็นสาเหตุของการเกิดมะเร็งกระเพาะอาหารได้ บริเวณที่พบเป็นมะเร็งกระเพาะอาหารมากที่สุด คือ กระเพาะอาหารส่วนล่างและส่วนกลาง ตรวจพบความสัมพันธ์กับการติดเชื้อ *Helicobacter pylori* พบได้ 44.4% ผลการตรวจทางพยาธิวิทยาชิ้นเนื้อ พบเป็นชนิด poorly differentiation adenocarcinoma (signet ring type) 60.7% มากที่สุด ผู้ป่วยส่วนใหญ่มาหาแพทย์เมื่อการดำเนินของโรคเป็นมากแล้ว โดยเฉพาะการแพร่กระจายชนิดทั่วท้อง พบจำนวน 18.8% การรักษาจึงสามารถผ่าตัดได้เพียง 44.1% ของผู้ป่วย โดยที่ส่วนหนึ่งเป็นการผ่าตัดที่เรียกว่า palliative surgery เท่านั้น มีเพียง 3 รายที่ได้รับยาเคมีบำบัดต่อ ผลการติดตามผู้ป่วยพบว่า มีผู้ป่วยเสียชีวิตในการรวบรวมข้อมูลครั้งนี้ จำนวน 18 ราย (35.3%) stable 12 ราย (23.5%) และไม่มาติดตามการรักษา 21 ราย (41.2%) โดยมีค่าเฉลี่ยของการอยู่รอดหลังการวินิจฉัยโรคแล้วประมาณ 13.03 ± 9.75 เดือน ผลของการวิเคราะห์ค่าอินเตอร์ลิวคิน พบว่า ระดับของ IL-18 มีระดับสูงขึ้นในผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหาร 58.54 ± 43.96 pmol/ml เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม 30.84 ± 11.18 pmol/ml อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $P=0.0001$ (95%CI, -42.20, -13.19) และระดับของ IL-6 ในมะเร็งกระเพาะอาหารที่ลุกลามไปในที่ไกลกว่าต่อมน้ำเหลือง เช่น ตับ ปอด กระดูกและช่องท้องมีค่า 20.21 ± 9.37 pmol/ml สูงกว่าระดับของ IL-6 ในมะเร็งกระเพาะอาหารที่ยังไม่มีการลุกลาม 10.13 ± 7.83 pmol/ml อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $P=0.037$ (95%CI, -19.51, -0.65) ส่วนระดับของ IL-10 และ IL-12 จากการศึกษาแล้วยังไม่พบความแตกต่างเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม ดังนั้นสรุปได้ว่าระดับของอินเตอร์ลิวคินบางชนิดอาจจะมีประโยชน์ในทางคลินิกสำหรับมะเร็งกระเพาะอาหารในการวินิจฉัยโรค (diagnosis) และใช้เป็นดัชนีบ่งชี้การลุกลามแพร่กระจายของโรคได้