

การวิเคราะห์หาระดับสารกลัยปีแคนทรีเพื่อใช้ในการวินิจฉัยมะเร็งระดับ



นางสาว สรรพจน์ ไคมทอง

## สถาบันวิทยบริการ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต


สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2549

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

A STUDY OF GLYPICAN-3 AS A SEROLOGIC MARKER FOR DIAGNOSIS  
OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA



Miss. Sanpoj Komtong

สถาบันวิทยบริการ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of Master of Science Program in Medicine

Department of Medicine

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic Year 2006

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์                      การวิเคราะห์หาระดับสารกลัยปีแคนทรี่เพื่อใช้ในการวินิจฉัยมะเร็งตับ  
โดย    นางสาว สรรพจน์ โคมทอง  
สาขาวิชา                                    อายุรศาสตร์  
อาจารย์ที่ปรึกษา                          รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิง วโรชา มหาชัย  
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม                      รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ พิสิฐ ตั้งกิจวานิช

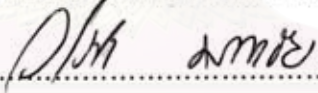
---

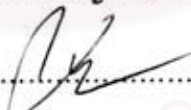
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้นับวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่ง  
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

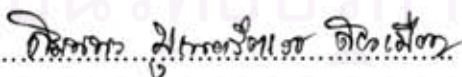
  
..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์  
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ ภิรมย์ กมลรัตนกุล)

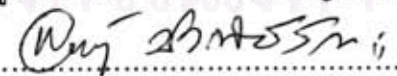
คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

  
..... ประธานกรรมการ  
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ กัมมันต์ พันธุมจินดา)

  
..... อาจารย์ที่ปรึกษา  
(รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิง วโรชา มหาชัย)

  
..... อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม  
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ พิสิฐ ตั้งกิจวานิช)

  
..... กรรมการ  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิง สมนพร บุณยะรัตเวช สองเมือง)

  
..... กรรมการ  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. พิสิฐ ตั้งกิจวานิช)

สรรพจน์ โคมทอง : การวิเคราะห์หาระดับสารกลัยปีแคนทรีเพื่อใช้ในการวินิจฉัยมะเร็งตับ (A STUDY OF GLYPICAN-3 AS A SEROLOGIC MARKER FOR DIAGNOSIS OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA) อ. ที่ปรึกษา : รศ. พญ. วโรชา มหาชัย, อ. ที่ปรึกษาร่วม : รศ. นพ. พิสิฐ ตั้งกิจวานิชย์. 65 หน้า.

**ความสำคัญและที่มา:** โรคมะเร็งตับเป็นโรคมะเร็งที่เป็นปัญหาที่สำคัญทางสาธารณสุขโดยเฉพาะในประเทศไทยซึ่งเป็นแหล่งโรคของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและซีชนิดเรื้อรังและพบว่าขณะนี้อัตราการเสียชีวิตโรคมะเร็งตับเป็นอันดับหนึ่งของอัตราการเสียชีวิตจากโรคมะเร็งในผู้ชายไทย การวินิจฉัยโดยใช้ค่าบ่งชี้มะเร็งเดิมนั้นมีข้อจำกัดทั้งในแง่ความไวและความจำเพาะ

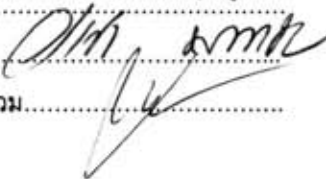
**ระเบียบวิธีวิจัย:** เป็นการศึกษาแบบ cross sectional study เพื่อประเมินการใช้ค่าบ่งชี้มะเร็งกลัยปีแคนทรี (Glypican-3) ในการนำมาใช้ในการวินิจฉัยมะเร็งตับ โดยศึกษาในคนไข้โรคตับเรื้อรังที่พบก่อนในตับจากการตรวจทางภาพถ่ายรังสี รวมทั้งเก็บข้อมูลในคนปกติ เพื่อนำมาตรวจวิเคราะห์หาระดับค่าบ่งชี้มะเร็งกลัยปีแคนทรี (Glypican-3)

**ผลการวิจัย:** การผลการศึกษาพบว่า 47 เปอร์เซ็นต์ของคนไข้มะเร็งตับตรวจพบสารกลัยปีแคนทรี (Glypican-3) โดยมีค่าตั้งแต่ 35.5 ถึง 6547.9 ng/ mL ในขณะที่ตรวจไม่พบเลยในมะเร็งชนิดอื่นๆ และพบว่าการตรวจพบค่า กลัยปีแคนทรี (Glypican-3) ไม่สัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของค่า alpha fetoprotein การใช้ค่าบ่งชี้มะเร็ง ทั้ง 2 ตัวร่วมกัน (กลัยปีแคนทรี และ alpha fetoprotein) สามารถเพิ่มความไวในการวินิจฉัยโรคเป็น 80 เปอร์เซ็นต์ และไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างการตรวจพบสารกลัยปีแคนทรี (Glypican-3) ในเลือดกับ อายุ เพศ สาเหตุของโรคตับ ขนาดของก้อนมะเร็ง ลักษณะของก้อนมะเร็ง การมีการลุกลามของมะเร็งเข้าสู่หลอดเลือดหรือแพร่กระจาย ออกรอกตับ และระยะของมะเร็งเมื่อแบ่งตาม CLIP score

**สรุป:** ค่าบ่งชี้มะเร็งกลัยปีแคนทรี (Glypican-3) มีความจำเพาะสูงในการวินิจฉัยมะเร็งตับ และการใช้ค่าบ่งชี้มะเร็งกลัยปีแคนทรี (Glypican-3) และ alpha fetoprotein ร่วมกันสามารถเพิ่มความไวในการวินิจฉัยโรคมะเร็งตับ

ภาควิชา .....อายุรศาสตร์..... ลายมือชื่อนิสิต.....  
 สาขาวิชา..... อายุรศาสตร์..... ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....  
 ปีการศึกษา.....2549..... ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

สรรพจน์ โคมทอง



## 4874797630: MAJOR MEDICINE (GASTROENTEROLOGY)

KEYWORDS: GLYPICAN-3/ HEPATOCELLULAR CARCINOMA/ TUMOR MARKER

SANPOJ KOMTONG: A STUDY OF GLYPICAN-3 AS A SEROLOGIC MARKER FOR DIAGNOSIS OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA. THESIS ADVISOR : ASSOC. PROF. VAROCHA MAHACHAI, M.D., THESIS CO-ADVISOR : ASSOC. PROF. PISIT TANGKIJVANICH, M.D. 65 pp.

**Background:** Hepatocellular carcinoma (HCC) is the major health problem and one of the leading causes of death in Asian population where chronic viral hepatitis is endemic. Currently, the diagnostic tests, both imaging studies and alpha fetoprotein still have limitations. Glypican-3 (GPC3) has been reported to be a novel tumor marker for the diagnosis of hepatocellular carcinoma (HCC).

**Objectives:** We conducted a cross-sectional study to evaluate whether serum GPC3 represented a useful diagnostic marker for differentiating HCC from benign chronic liver disease (CLD), as well as from other liver cancers, including cholangiocarcinoma (CCA) and metastatic carcinoma (MCA).

**Subjects and method:** Five groups were studied which included 20 normal healthy subjects, 39 patients with CLD, 60 patients with HCC, 26 patients with CCA and 14 patients with MCA. Serum GPC3 levels were measured by using a sandwich ELISA method.

**Results:** Our data showed that 47% of HCC patients had elevated levels of serum GPC3 with values ranging from 35.5 to 6547.9 ng/mL, whereas the marker was undetectable in the other groups. In most cases of HCC, elevated GPC3 values did not correlate with elevated alpha-fetoprotein (AFP) values. The simultaneous determination of GPC3 and AFP (at a cutoff value of 20 ng/mL) significantly increased the sensitivity of the diagnosis to 80%. There was no significant correlation between serum GPC3 level and patient age, gender, etiology of liver disease, tumor size, tumor type, the presence of venous invasion, extrahepatic metastasis and the CLIP score.

**In conclusions:** serum GPC3 elevation is highly specific for HCC. The combined use of serum GPC3 and AFP may significantly increase the sensitivity for differentiating HCC from non-malignant liver disease, as well as from other liver cancers.

Department.....Medicine.....Student's signature.....  
Field of study..... Medicine.....Advisor's signature.....  
Academic year... 2006.....Co-advisor's signature.....

## กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยความช่วยเหลืออย่างดียิ่งของรองศาสตราจารย์ แพทย์หญิงวโรชา มหาชัย อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ และ รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ พิสิฐ ตั้งกิจวานิชย์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม ซึ่งท่านได้ให้คำแนะนำและข้อคิดเห็นต่างๆ นอกจากนี้ยังได้รับความช่วยเหลือและคำแนะนำอย่างดียิ่งจาก ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ ปิยะวัฒน์ โกมลมิศร์ รองศาสตราจารย์แพทย์หญิง ดวงพร ทองงาม รองศาสตราจารย์นายแพทย์รังสรรค์ ฤกษ์นิมิตร รองศาสตราจารย์ นายแพทย์สุเทพ กลชาญวิทย์ ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ สมบัติ ตรีประเสริฐสุข และ คณะกรรมการหลักสูตรวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต(อายุรศาสตร์) ทุกท่านที่ได้ให้คำแนะนำและติดตามผลการดำเนินงานวิจัยให้เป็นไปตามกำหนดเวลา ขอขอบคุณ คุณ พนารัตน์ ไทยใหม่ เจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการของหน่วยโรคระบบทางเดินอาหารที่เป็นกำลังสำคัญช่วยในการทำ การทดสอบผู้ป่วยที่เข้าร่วมรักษา และช่วยเหลืองานวิจัยในด้านต่างๆ ขอขอบคุณ คุณ วสันต์ ปัญญา แสง ให้คำปรึกษาด้านวิธีการวิจัยและการวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ ขอขอบคุณสมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย ที่ได้ให้การสนับสนุนสำหรับงานวิจัยครั้งนี้ด้วย

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## สารบัญ

บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฌ
สารบัญภาพ.....	ญ
สารบัญคำย่อ.....	ฎ
บทที่	
1. บทนำ.....	1
ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย .....	1
คำถามการวิจัย .....	2
วัตถุประสงค์ .....	2
สมมุติฐาน .....	2
กรอบแนวความคิดในการวิจัย .....	2
ข้อตกลงเบื้องต้น .....	3
คำสำคัญ .....	3
ชนิดของเครื่องมือวิจัย .....	3
การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย .....	3
ผลประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ .....	4
2. ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	5
การตรวจคัดกรองสำหรับโรคมะเร็งตับ .....	5
แนวทางการวินิจฉัย .....	13
ค่าบ่งชี้มะเร็งในการวินิจฉัยมะเร็งตับ .....	16
3. วิธีการวิจัย.....	24
รูปแบบการวิจัย .....	24
ระเบียบวิธีวิจัย .....	24
การรวบรวมข้อมูล .....	25
การวิเคราะห์ข้อมูล .....	25
แผนผังวิธีการศึกษาวิจัย .....	26

ปัญหาทางจริยธรรม .....	27
ข้อจำกัดในการวิจัย .....	28
อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัย .....	28
4. ผลการวิจัย.....	29
ข้อมูลทางกายภาพและข้อมูลเบื้องต้นของผู้ป่วย.....	29
ค่าบ่งชี้มะเร็ง Glypican-3 และ AFP.....	32
ความไว ความจำเพาะ และ ความถูกต้อง ของการใช้ Glypican-3 ในการ วินิจฉัยโรคมะเร็งตับ .....	33
ความสัมพันธ์ระหว่างค่าบ่งชี้มะเร็ง Glypican-3 กับลักษณะพื้นฐานของ ผู้ป่วยและลักษณะของก้อนมะเร็ง .....	35
5. อภิปรายผลการวิจัย.....	39
6. สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ.....	42
รายการอ้างอิง.....	43
ภาคผนวก .....	59
ภาคผนวก ก ข้อมูลสำหรับผู้ป่วยที่เข้าร่วมวิจัย และ ใบยินยอมเข้าร่วมการวิจัย .....	60
ภาคผนวก ข แบบเก็บข้อมูลสำหรับงานวิจัย.....	62
ภาคผนวก ค การจัดแบ่งระยะของโรคมะเร็งตับตาม CLIP system .....	64
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	65



## สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1: แสดงข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มที่ทำการศึกษา .....	30
ตารางที่ 2: แสดงข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งตับ .....	31
ตารางที่ 3: ความไวและความจำเพาะของการใช้ค่าบ่งชี้มะเร็งในการวินิจฉัยแยกโรคมะเร็งตับและโรคตับเรื้อรังอื่นๆที่ไม่ใช่มะเร็ง .....	34
ตารางที่ 4: ความไวและความจำเพาะของการใช้ค่าบ่งชี้มะเร็งในการวินิจฉัยแยกโรคมะเร็งตับและก้อนมะเร็งในตับชนิดอื่นๆที่ไม่ใช่มะเร็งตับ .....	35
ตารางที่ 5: แสดงค่าบ่งชี้มะเร็ง Glypican 3 กับลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วย .....	36
ตารางที่ 6: แสดงค่าบ่งชี้มะเร็ง Alpha fetoprotein กับลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วย .....	37

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## สารบัญภาพ

	หน้า
ภาพที่ 1: แสดงการตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติมเมื่อตรวจพบก้อนในเนื้อตับจากการตรวจอัลตราซาวด์ .....	16
ภาพที่ 2: แสดง โครงสร้างของ Glypicans .....	22
ภาพที่ 3: แสดงการกระจายของค่า Glypican-3 ในผู้ป่วยแต่ละกลุ่ม .....	32
ภาพที่ 4: แสดงการกระจายของค่า AFP ในผู้ป่วยแต่ละกลุ่ม.....	33
ภาพที่ 5: แสดงการกระจายของค่าบ่งชี้มะเร็ง Glypican 3 และ Alpha fetoprotein .....	34



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## สารบัญย่อ

HCC = Hepatocellular Carcinoma

CCA = Cholangiocarcinoma

MCA = Metastatic carcinoma

AFP = Alpha-fetoprotein

GPC3 = Glipican-3

TACE = Transhepatic Arterial Chemoembilization

RFA = Radiofrequency Ablation

CT = Computed Tomography

MRI = Magnetic Resonance Imaging

NAFLD = Non Alcoholic Fatty Liver Disease

NASH = Non Alcoholic Steatohepatitis

FNA = Fine Needle Aspiration



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

# บทที่ 1

## บทนำ

### 1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย

โรคมะเร็งตับ (Hepatocellular Carcinoma; HCC) เป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญของประเทศไทยเนื่องจากมีความชุกของโรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังจากไวรัสตับอักเสบบี และเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตจากโรคมะเร็งในอันดับต้นของคนไทยทั้งเพศชายและหญิง การวินิจฉัยและการตรวจคัดกรองโรคมะเร็งตับที่ทำได้ในปัจจุบันอาศัยการตรวจทางรังสีวิทยา ร่วมกับการตรวจวัดระดับ Alpha Fetoprotein (AFP) ซึ่งเป็น marker ของมะเร็งตับ

การตรวจวัดระดับ AFP เพื่อวินิจฉัยมะเร็งตับมีที่ใช้กันอย่างแพร่หลายแต่กลับพบว่าการใช้ AFP มีข้อจำกัดหลายอย่าง เช่น มีความไวเพียง 40-60% ในการวินิจฉัยโรคมะเร็งตับ โดยถ้าใช้ค่าตัดที่ 20 ng/ml จะเพิ่มความไวและลดความจำเพาะลง ในขณะที่ถ้าใช้ค่าตัดที่ 400 ng/ml จะเพิ่มความจำเพาะแต่ทำให้ความไวในการวินิจฉัยมะเร็งตับลดลง [1] และค่า AFP ที่สูงกว่าค่าปกติ (> 20 ng/ml) ยังพบได้ในบางส่วนของผู้ป่วยโรคตับเรื้อรังที่ไม่ได้เป็นมะเร็งตับจึงอาจให้ผลบวกลวงได้ [2-3]

ในปัจจุบันมีการตรวจทางรังสีวิทยาหลายอย่างได้มีการพัฒนาและเข้ามามีบทบาทสำคัญในการตรวจวินิจฉัยมะเร็งตับ อย่างไรก็ตามในการวินิจฉัยมะเร็งตับขนาดเล็กก็ยังคงเป็นปัญหาในเรื่องความแม่นยำในการวินิจฉัยไม่ว่าด้วยวิธี ultrasound, CT scan หรือ MRI เพราะส่วนใหญ่แล้วก้อนในตับของคนไข้ที่เป็นตับแข็งก็ยังเป็น dysplastic nodules และ cirrhotic macronodules ซึ่งวินิจฉัยแยกได้ยากจากก้อนมะเร็งขนาดเล็ก บางครั้งแม้ว่าจะลงท้ายด้วยการทำการดูดชิ้นเนื้อเพื่อตรวจหาเซลล์มะเร็ง (FNA) ก็อาจยังยากที่จะให้การวินิจฉัยเพราะจำนวนเซลล์ที่ส่งตรวจไม่เพียงพอ

จึงมีความพยายามศึกษาหา tumor marker ตัวใหม่ๆเพื่อมาใช้ทดแทน AFP โดยเฉพาะอย่างยิ่ง glypican-3 ซึ่งได้รับความสนใจและมีการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่า มีข้อดีหลายด้าน เช่น มีความไวไม่ด้อยกว่า AFP แต่มีความจำเพาะมากกว่าในการวินิจฉัยมะเร็งตับขนาดเล็ก ซึ่งอาจมีบทบาทสำคัญในการนำมาใช้เป็นการตรวจคัดกรองและวินิจฉัยมะเร็งตับ [2,4-5] และพบว่ามีความจำเพาะสูงมาก โดยพบว่าค่าระดับ glypican-3 ไม่มีความสัมพันธ์กับระดับเอนไซม์ transaminase [4] นอกจากนี้ยังพบว่าไม่มีความสัมพันธ์ของระดับ AFP กับ glypican-3

เพราะฉะนั้นอาจมีบทบาทของการตรวจ marker ทั้ง 2 ตัวร่วมกันเพื่อเป็น non invasive test ในการวินิจฉัยมะเร็งตับ [2,5]

การศึกษานี้มีจุดมุ่งหมายเพื่อหาความไวและความจำเพาะของการตรวจวัดระดับ glypican-3 ในการวินิจฉัยมะเร็งตับ

## 1.2 คำถามการวิจัย (Research Questions)

Glypican-3 น่าจะมีความไวไม่ด้อยกว่า แต่มีความจำเพาะมากกว่า AFP ในการนำมาใช้วินิจฉัยมะเร็งตับ

## 1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objectives)

เพื่อศึกษาความไว (sensitivity) และความจำเพาะ (specificity) ของ Glypican-3 ในการวินิจฉัยโรคมะเร็งตับ

## 1.4 สมมุติฐาน (Hypothesis)

Glypican-3 มีความไวไม่ด้อยไปกว่า AFP และมีความจำเพาะและความแม่นยำสูงกว่า AFP ในการวินิจฉัยมะเร็งตับ

## 1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย (Conceptual Framework)

เนื่องจากโรคมะเร็งตับมีความสำคัญและที่ผ่านมามีการวินิจฉัยนอกจากการตรวจทางภาพถ่ายรังสีแล้ว ค่าซีบีงมะเร็งที่ทำการตรวจเพื่อยืนยันการวินิจฉัยมีเพียงการตรวจวัดระดับ AFP เท่านั้น ซึ่งการตรวจวัดค่า AFP มีข้อจำกัดหลายอย่าง จึงยังมีความจำเป็นที่ต้องศึกษาเพื่อหาค่าซีบีงมะเร็งอื่นๆเพื่อมาช่วยในการวินิจฉัยและชัดเจนข้อดีของการตรวจวินิจฉัยด้วยค่า AFP ดังกล่าว มีข้อมูลในระดับเซลล์และเนื้อเยื่อว่าสามารถตรวจพบสาร Glypican-3 ในชั้นเนื้อเยื่อมะเร็งตับและต่อมาพบว่าสามารถตรวจพบสารนี้ได้ในน้ำเหลืองเช่นกัน เป็นที่มาของการศึกษาเพื่อใช้การตรวจวัด Glypican-3 เพื่อใช้วินิจฉัยมะเร็งตับ แต่มีการศึกษาพบว่าค่า Glypican-3 อาจลดลงหลังจากได้รับการรักษา ในการศึกษานี้จึง exclude คนไข้มะเร็งตับที่ได้รับการรักษาแล้วออกจากการศึกษา

## 1.6 ข้อตกลงเบื้องต้น

เนื่องจากไม่มีข้อมูลว่าการตรวจวัดระดับ Glypican-3 มีการเปลี่ยนแปลงตามอายุ เพศ หรือ ขึ้นกับช่วงเวลาของวัน แต่อาจมีผลลดระดับลงหลังจากได้รับการรักษา ในการศึกษาี้การเจาะเลือด เพื่อตรวจวัดระดับสาร Glypican-3 จึงกำหนดให้สามารถเจาะตรวจที่เวลาใดก็ได้

## 1.7 คำสำคัญ (Key Words)

Glypican-3  
Hepatocellular carcinoma  
Tumor marker

## 1.8 ชนิดของเครื่องมือวินิจฉัย (Diagnostic Test)

เก็บตัวอย่างเลือดจากผู้ป่วยประมาณ 5 ซีซี ตรวจวิเคราะห์หาระดับ Glypican-3 โดยวิธี ELISA

## 1.9 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย (Operational Definition)

มะเร็งตับ นิยามโดย

1. ผลการตรวจ FNA หรือ core liver biopsy หรือ surgical resection เข้าได้กับ มะเร็งตับ
2. มีการตรวจทางภาพถ่ายรังสีอย่างน้อย 2 วิธี ที่พบรอยโรคขนาดตั้งแต่ 2 ซม ขึ้นไปที่มีลักษณะ arterial hypervascularization
3. Combined criteria: มีการตรวจทางภาพถ่ายรังสีเพียง 1 วิธี ที่พบรอยโรคขนาดตั้งแต่ 2 ซม ขึ้นไปที่มีลักษณะ arterial hypervascularization ร่วมกับค่า AFP สูงมากกว่า 400 ng/ml

การตรวจทางภาพถ่ายรังสีทำได้ 4 วิธี ได้แก่ Ultrasonography, Computed tomography (CT scan), Magnetic Resonance Imaging (MRI) และ angiography

- Chronic hepatitis คือ ภาวะตับอักเสบเรื้อรังที่มีค่าเอนไซม์ transaminase สูงมากกว่าหรือเท่ากับ 2 เท่าขึ้นไปนานติดต่อกันเกิน 6 เดือน

- Cirrhosis วินิจฉัยโดย histopathology และ/ หรือ อาการและอาการแสดง เช่น liver stigmata และ ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่เข้าได้กับ chronic liver disease ร่วมกับการตรวจทางภาพถ่ายรังสี และ/ หรือ การตรวจส่องกล้องพบลักษณะของ portal hypertension

ตัวอย่างเลือดจากผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังและตับแข็งที่ไม่มีมะเร็งตับขณะที่ทำการเก็บตัวอย่างเลือด จะนำมาใช้เข้าร่วมการศึกษาก็ต่อเมื่อได้ติดตามผู้ป่วยเป็นเวลาอย่างน้อย 6 เดือนและไม่พบว่ามีหลักฐานของการเกิดมะเร็งตับในระหว่างการตรวจติดตาม

#### 1.10 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับการวิจัย (Expected Benefit and Application)

เพื่อหา tumor marker ตัวใหม่ที่จะมีความไวในการวินิจฉัยโรคมะเร็งตับได้ดี เทียบเท่าหรือดีกว่า AFP โดยเฉพาะในมะเร็งตับขนาดเล็ก และมีความจำเพาะสูง เนื่องจาก AFP นั้น มีข้อจำกัดหลายอย่าง เพื่อนำมาทดแทนหรือใช้ร่วมกับ AFP ในการวินิจฉัยและตรวจคัดกรองมะเร็งตับ

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## บทที่ 2

### ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง (Review of related literatures)

#### HEPATOCELLULAR CARCINOMA (HCC)

ในช่วง 5-8 ปีที่ผ่านมาพบอุบัติการณ์ของมะเร็งตับสูงขึ้น [6-10] โดยปกติเมื่อคนไข้ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งตับมักจะได้รับการดูแลรักษาต่อโดยศัลยแพทย์ intervention radiologist และแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านมะเร็งวิทยา (oncologist) เพราะอายุรแพทย์ผู้เชี่ยวชาญโรคตับมักไม่ได้รับการฝึกอบรมเพื่อทำหัตถการในการให้การรักษาที่จำเพาะได้ เช่น การฉีดอัลกอฮอล์เข้าไปในก้อนมะเร็ง การใช้วิธี radiofrequency ablation (RFA) หรือการฉีดยาเข้าหลอดเลือดที่ไปเลี้ยงก้อนที่ตับโดยตรง (TACE) แม้ว่าในต่างประเทศเช่น ญี่ปุ่น อายุรแพทย์ผู้ดูแลผู้ป่วยโรคตับสามารถทำหัตถการดังกล่าวนี้ได้ ทำให้โดยส่วนใหญ่บทบาทของอายุรแพทย์โรคตับมักอยู่ที่การให้การวินิจฉัยมะเร็งตับและดูแลภาวะโรคตับเรื้อรังเดิมของผู้ป่วย แต่ในปัจจุบันบทบาทของอายุรแพทย์โรคตับมีมากขึ้นในการร่วมรักษา และมีส่วนร่วมในการตัดสินใจเพื่อการรักษากับทีมศัลยแพทย์ intervention radiologist เป็นแบบ multidisciplinary approach รวมทั้งในการประเมินผู้ป่วยว่าเหมาะสมที่จะได้รับการรักษาด้วยการเปลี่ยนตับหรือไม่

#### การตรวจคัดกรองเพื่อหามะเร็งตับ

##### คำจำกัดความ

**Screening** : การใช้วิธีการตรวจเพื่อวินิจฉัยโรคในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงแต่ยังไม่มีอาการแสดงที่สงสัยว่ามีโรคนั้นๆเกิดขึ้นแล้ว

**Surveillance**: การตรวจคัดกรองซ้ำๆตามช่วงเวลาที่เหมาะสมในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยง

**Enhanced follow up**: เมื่อผลการตรวจคัดกรองผิดปกติแล้ว ทำการตรวจเพิ่มเติมในช่วงเวลาที่ถี่กว่าการตรวจคัดกรองตามปกติเนื่องจากมีความสงสัยว่าอาจเกิดโรคนั้นๆขึ้นแล้ว



การตรวจคัดกรองหามะเร็งตับขึ้นกับปัจจัยหลายอย่างได้แก่ ปัจจัยเสี่ยงของผู้ป่วย การเลือกวิธีในการตรวจคัดกรอง ความถี่ในการตรวจ และการตัดสินใจเลือกวิธีการตรวจเพิ่มเติม ถ้าผลการตรวจคัดกรองผิดปกติ

### ประชากรกลุ่มเสี่ยง

แนะนำให้ทำการตรวจคัดกรองหามะเร็งตับในกลุ่มคนไข้ดังต่อไปนี้ [11]

#### ผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี

- ผู้ชายชาวเอเชียที่อายุตั้งแต่ 40 ปีขึ้นไป
- ผู้หญิงชาวเอเชียที่มีอายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไป
- ผู้ป่วยตับแข็งทุกราย
- ผู้ป่วยที่มีประวัติคนในครอบครัวเป็นมะเร็งตับ
- ชาวอัฟริกันที่มีอายุ 20 ปีขึ้นไป
- ส่วนคนไข้ที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีที่ไม่ได้อยู่ในกลุ่มที่กล่าวถึงข้างต้น การเลือกพิจารณาตรวจคัดกรองขึ้นกับความรุนแรงของโรคตับของผู้ป่วย เช่นผู้ป่วยที่มีระดับของไวรัสในเลือดสูงและมีการอักเสบของตับมากจะเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งตับ

#### ผู้ป่วยที่มีโรคตับแข็งจากสาเหตุอื่น ๆ นอกเหนือจากไวรัสตับอักเสบบี

- ผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี
- ผู้ป่วยตับแข็งจากการดื่มสุรา
- Genetic hemochromatosis
- Primary biliary cirrhosis
- แม้ว่าในกลุ่มดังต่อไปนี้จะเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งตับแต่ยังไม่มีคำแนะนำสนับสนุนหรือคัดค้านการตรวจคัดกรองเนื่องจากยังมีการศึกษาไม่เพียงพอได้แก่

\* Alpha-1 antitrypsin deficiency

\* Non-alcoholic steatohepatitis

\* Autoimmune hepatitis

จากผลของหลายการศึกษาพบว่า ในคนไข้ตับแข็งการตรวจคัดกรองจะได้ประโยชน์เมื่อความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งตับในประชากรมากกว่า 1.5% ต่อปี (ทั้งในแง่ประโยชน์ในการเพิ่มโอกาสการรอดชีวิตของผู้ป่วยจากมะเร็งตับ และความคุ้มค่า) แต่จากการศึกษาดังเสนอข้างต้น สามารถนำไปใช้ได้กับผู้ป่วยที่เป็นตับแข็งแล้วเท่านั้น ไม่สามารถนำมาประยุกต์ใช้กับคนไข้ที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีได้ เพราะในผู้ป่วยกลุ่มนี้โดยเฉพาะในทวีปเอเชียและแอฟริกา ก็เพิ่มความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งตับ แม้จะยังไม่เกิดตับแข็ง การศึกษาความคุ้มค่าของการตรวจคัดกรองหาะเร็งตับด้วยการตรวจ AFP และอัลตราซาวด์ พบว่าการตรวจคัดกรองจะมีความคุ้มค่าถ้าอุบัติการณ์ของการเกิดมะเร็งตับมากกว่า 0.2% ต่อปี ซึ่งได้กล่าวถึงไว้แล้ว

### ไวรัสตับอักเสบบี

Beasley และคณะทำการศึกษาพบว่าอุบัติการณ์ของการเกิดมะเร็งตับต่อปีในคนไข้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเท่ากับ 0.5%[12-14] พบอุบัติการณ์เพิ่มขึ้นตามอายุโดยถ้าอายุเกิน 70 ปี อุบัติการณ์จะเพิ่มขึ้นเป็น 1% อุบัติการณ์ของการเกิดมะเร็งตับในคนไข้ตับแข็งจากไวรัสตับอักเสบบีคิดเป็น 2.5% ต่อปี คนไข้ที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีมีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งตับสูงกว่าคนที่ไม่เคยติดเชื้อถึง 100 เท่า ในประเทศในทวีปยุโรป อุบัติการณ์ของการเกิดมะเร็งตับในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีจะเกิดในคนไข้ที่มีภาวะตับแข็งแล้ว [15-16] ในคนไข้ที่ไม่ใช่ชาวเอเชีย มี antiHBe มีปริมาณไวรัสตับและยังไม่เป็นตับแข็งจะมีโอกาสเกิดมะเร็งตับต่ำ[17] โอกาสเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งตับในคนไข้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีชาวเอเชียยังคงสูงแม้ว่าจะตรวจไม่พบ HBsAg แล้วก็ตาม[17] และแนะนำให้ยังคงตรวจคัดกรองในกลุ่มผู้ป่วยดังกล่าว[18]

### ไวรัสตับอักเสบซี

อุบัติการณ์ของการเกิดมะเร็งตับในคนไข้ตับแข็งที่เกิดจากไวรัสตับอักเสบบีสูงถึง 2-8% ต่อปี [19-22] แม้ว่าโอกาสเกิดมะเร็งตับในคนไข้ที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ที่ยังไม่เป็นตับแข็งจะต่ำมาก แต่การจะบอกว่าผู้ป่วยรายใดกำลังจะเปลี่ยนจาก bridging fibrosis ไปเป็นตับแข็งเป็นการยากที่จะบอกได้

ในทางปฏิบัติ ดังนั้นตามคำแนะนำของการประชุม EASL [23] แนะนำว่าควรทำการตรวจคัดกรองในคนไข้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีที่ทั้งที่เป็นตับแข็งแล้วและที่มี bridging fibrosis แม้ว่าจะยังไม่มีการศึกษาถึงประโยชน์คุ้มทุนของการตรวจคัดกรองหามะเร็งตับในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีที่มี bridging fibrosis จึงยังไม่มีข้อตกลงที่ชัดเจนในการแนะนำให้ทำการตรวจคัดกรองหามะเร็งตับในคนไข้กลุ่มนี้

### การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบรวมกับเชื้อ HIV

คนไข้ที่ติดเชื้อร่วมกันระหว่างเชื้อไวรัส HIV และไวรัสตับอักเสบบีหรือซี จะมีการดำเนินโรคของโรคตับเร็วกว่าและเมื่อเกิดตับแข็งจะเพิ่มโอกาสเกิดโรคมะเร็งตับมากกว่า[24] เกณฑ์ในการเลือกคัดกรองผู้ป่วยจะเหมือนกับคนไข้ที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีหรือซีเพียงเชื้อเดียว

### ภาวะตับแข็งที่เกิดจากสาเหตุอื่น ๆ นอกเหนือจากไวรัสตับอักเสบ

การศึกษารูบติการณ์ของการเกิดมะเร็งตับในคนไข้ตับแข็งที่เกิดจากการดื่มสุราเป็นการศึกษาที่ทำในอดีตในยุคสมัยที่ยังไม่รู้จักเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและเนื่องจากเชื้อไวรัสตับอักเสบบีพบบ่อยในคนที่ดื่มสุรา ฉะนั้นรูบติการณ์ของมะเร็งตับในการศึกษาดังกล่าวอาจสูงกว่าความเป็นจริง การศึกษาต่อมาในระยะหลังๆพบยืนยันว่าภาวะตับแข็งจากการดื่มสุราเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งตับจริง และควรทำการตรวจคัดกรองในผู้ป่วยกลุ่มนี้

เชื่อว่าตับแข็งที่เกิดจากภาวะ steatohepatitis (NAFLD) และ NASH เพิ่มโอกาสเกิดมะเร็งตับ แต่ยังไม่มีการศึกษามากพอที่จะบอกรูบติการณ์ของการเกิดมะเร็งตับในคนไข้ตับแข็งจากภาวะ steatohepatitis ได้ชัดเจน จึงยังบอกไม่ได้ว่าการตรวจคัดกรองในคนไข้กลุ่มนี้จะได้ประโยชน์หรือมีความคุ้มทุนหรือไม่ จึงทำให้ยังไม่มีข้อแนะนำออกมาชัดเจนว่า ควรตรวจคัดกรองหรือไม่ การตรวจคัดกรองมีประโยชน์แต่ยังต้องการการศึกษาเพิ่มเติมต่อไปก่อนจะสามารถกำหนดเป็นคำแนะนำเพื่อใช้เป็นแนวทางในการปฏิบัติทั่วไปได้

ผู้ป่วย genetic hemochromatosis ที่เกิดตับแข็งแล้วจะมีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งตับเพิ่มขึ้นถึง 20 เท่า [25-27] โดยมีอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งตับสูงถึง 3-4% ต่อปี จึงควรทำการตรวจคัดกรองในผู้ป่วยกลุ่มนี้

อุบัติการณ์ของการเกิดมะเร็งตับในผู้ป่วย primary biliary cirrhosis ระยะที่ 4 เท่าๆกับผู้ป่วยตับแข็งจากไวรัสตับอักเสบบี [28] สำหรับโรคตับแข็งจาก alpha-1 antitrypsin deficiency และ autoimmune hepatitis ยังไม่มีข้อมูลอุบัติการณ์ของการเกิดมะเร็งตับที่ชัดเจน

### คนไข้ตับอักเสบริื้อรังจากไวรัสตับอักเสบบีและซีที่ได้รับการรักษาแล้ว

#### ไวรัสตับอักเสบบี

มีการศึกษาที่พบว่าการรักษาตับอักเสบริื้อรังจากไวรัสตับอักเสบบีลดอุบัติการณ์ของการเกิดมะเร็งตับ โดยเฉพาะถ้าผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาเช่นมีการสร้าง antiHBe [29] แต่อย่างไรก็ตามตามอุบัติการณ์ของการเกิดมะเร็งตับในการศึกษาดังกล่าวยังต่ำ และประชากรที่ศึกษายังมีจำนวนน้อยรวมทั้งก็ยังมีการศึกษาที่แสดงว่าการรักษาโดยยา interferon อาจจะได้ลดอุบัติการณ์ของการเกิดมะเร็งตับ [30] จากการศึกษาพบว่าการรักษาไวรัสตับอักเสบบีด้วยยา lamivudine ลดอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งตับ [31] แต่ไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดว่าการลดลงของอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งตับหลังการรักษาด้วยยาดังกล่าวเพียงพอที่จะทำให้ไม่ต้องตรวจคัดกรองมะเร็งตับได้หรือไม่

ปัจจุบันมีข้อแนะนำว่า ถ้าผู้ป่วยมีข้อบ่งชี้ที่ต้องได้รับการตรวจคัดกรองตั้งแต่ก่อนเริ่มรักษา ควรยังต้องมีการตรวจคัดกรองต่อไปอีกอย่างต่อเนื่องแม้ว่าจะได้รับการรักษา และแม้ว่าการรักษาจะทำให้เกิด seroconversion และทำให้ภาวะการอักเสบในตับอยู่ในระยะสงบแล้วก็ตาม (in remission)

#### ไวรัสตับอักเสบบี

การศึกษาให้ผลขัดแย้งกันในแง่ผลของการรักษาต่อการลดลงของอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งตับ มีการศึกษาใหญ่พบว่าอุบัติการณ์ของโรคมะเร็งตับลดลงทั้งในกลุ่มที่ตอบสนองและไม่ตอบสนองต่อการรักษา[32] แต่ผลการศึกษาต่อมาในประเทศฝรั่งเศสไม่ยืนยันผลของการศึกษาดังกล่าว [33] จาก meta-analysis สรุปว่าประโยชน์ของการรักษาในแง่ลดอุบัติการณ์ของการเกิดมะเร็งตับ พบเฉพาะกลุ่มคนไข้ที่ตอบสนองต่อการรักษา คือสามารถมี sustained virological response (SVR) แต่อัตราการลดมีเพียงเล็กน้อยเท่านั้น [34] นอกจากนี้ยังมีการศึกษาอื่นๆอีกที่ทำในประเทศ

ญี่ปุ่น แต่เป็นการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มคนไข้ไวรัสตับอักเสบบีที่ได้รับการรักษาเทียบกับกลุ่มควบคุมจากการศึกษาที่ผ่านมาในอดีต (historical control) พบว่าการรักษาช่วยลดอุบัติการณ์การเกิดโรคมะเร็งตับ[35-40]

อย่างไรก็ดียังไม่มีข้อมูลที่บอกว่าการรักษาหรือการกำจัดเชื้อไวรัสซีได้สำเร็จจะทำให้กำจัดปัจจัยเสี่ยงของการเป็นมะเร็งตับได้ทั้งหมด ฉะนั้นคนไข้ไวรัสตับอักเสบบีที่เป็นตับแข็งแล้ว แม้ว่าจะหายขาดจากการรักษาไวรัสตับอักเสบบีแล้วก็ตามยังคงต้องได้รับการตรวจคัดกรองหามะเร็งตับต่อไป

แม้ว่าผู้ป่วยที่หายขาดจากไวรัสตับอักเสบบีและซี แม้ว่าจะหายเองหรือหายจากการรักษา มีหลักฐานว่าทำให้พังพืดในตับลดลงและทำให้ระยะของโรคตับแข็งดีขึ้นได้ แต่ความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งตับอาจไม่ได้ลดลงเป็นสัดส่วนเดียวกัน เนื่องจากทฤษฎีหนึ่งเชื่อว่าการตายและการเกิดขึ้นใหม่ของเซลล์ตับจากการอักเสบที่เกิดขึ้นซ้ำๆเป็นสาเหตุของการเกิดมะเร็งตับ ซึ่งภาวะดังกล่าวนี้อาจเกิดขึ้นมาก่อนหลายปีก่อนที่โรคตับจะสงบ ฉะนั้นทำให้ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดมะเร็งตับยังคงอยู่ แม้ว่าโรคจะสงบหรือพังพืดในตับจะลดลงก็ตาม และไม่ควรมองเป็นเหตุให้งดเว้นการตรวจคัดกรองหามะเร็งตับ

### ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดมะเร็งตับ

การมีปัจจัยอื่น ๆ ดังต่อไปนี้ อาจจะสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งตับเช่น ระดับค่า AFP สูง [41-43] การมี macroregenerative nodule[44] มี dysplasia จากการตรวจชิ้นเนื้อ[45-46] เป็นต้น แต่คนไข้ที่มีปัจจัยเสี่ยงเสริมดังกล่าว มักจัดอยู่ในกลุ่มเสี่ยงที่ต้องได้รับการตรวจคัดกรองอยู่แล้ว

### การตรวจคัดกรองในคนไข้ที่รอเปลี่ยนตับ

เหตุผลที่ต้องตรวจคัดกรองในผู้ป่วยกลุ่มนี้มีตั้งแต่การตรวจคัดกรองเพื่อพบโรคในระยะแรกที่สามารถให้การรักษาได้ด้วยการเปลี่ยนตับ หรือเพื่อหาว่าผู้ป่วยรายใดเกิดมะเร็งตับที่เป็นมากเกินกว่าที่จะรักษาได้ด้วยการเปลี่ยนตับหรือไม่ และตามการจัดลำดับผู้ป่วยในการรับการเปลี่ยนตับ ตามกฎเกณฑ์ของ UNOS นั้น การมีมะเร็งตับนั้นยกระดับให้ผู้ป่วยขึ้นมาอยู่ในอันดับของการรอผ่าตัดเปลี่ยนตับที่สูงขึ้น จึงมีความสำคัญที่ต้องวินิจฉัยมะเร็งตับขนาดเล็กให้ได้เพื่อประโยชน์ต่อผู้ป่วยที่อยู่ในรายชื่อผู้ป่วยที่รอเปลี่ยนตับ ในขณะที่เดียวกันถ้าตรวจพบมะเร็งตับที่โรคเป็นมากเกินกว่าที่จะรักษาให้หายขาดได้โดยการผ่าตัดเปลี่ยนตับ ทำให้ต้องเอารายชื่อผู้ป่วยรายนั้นๆ ออกจากรายชื่อเปลี่ยนตับ ก็จะเป็น

ประโยชน์กับผู้ป่วยรายอื่นที่อยู่ในรายชื่อเปลี่ยนระดับเช่นกัน หรือจะได้ประโยชน์จากการให้การรักษา ผู้ป่วยมะเร็งตับที่อยู่ในรายชื่อผู้ป่วยที่รอเปลี่ยนระดับ เช่น การทำผ่าตัดตับบางส่วนเพื่อเอาก้อนมะเร็งออก หรือให้การรักษาเฉพาะที่เช่น RF ablation หรือ TACE [47] เป็นต้น ประโยชน์จากการให้การรักษา ดังกล่าวไปก่อนขึ้นกับจำนวนผู้ป่วยที่รอเปลี่ยนระดับ ถ้ามีจำนวนผู้ป่วยที่รอเปลี่ยนระดับมาก การให้การรักษาเฉพาะที่ไปก่อนก็จะได้ประโยชน์

เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเพื่อรอการเปลี่ยนระดับตามกฎเกณฑ์ของ UNOS ยอมให้ผู้ป่วยที่มีค่า AFP สูง โดยที่ไม่มีก้อนมะเร็งจากการตรวจทางภาพรังสี อยู่ในรายชื่อผู้รอผ่าตัดเปลี่ยนระดับได้ เพราะเชื่อว่า AFP ที่สูงอย่างเดียวโดยไม่ได้มีก้อนจากการตรวจทางภาพรังสีไม่เพียงพอที่จะวินิจฉัยว่าผู้ป่วยเป็นมะเร็งตับได้

### วิธีการในการตรวจคัดกรองมะเร็งตับ (surveillance test)

วิธีการในการตรวจคัดกรองมะเร็งตับแบ่งเป็น 2 วิธีคือ การตรวจเลือด (serological test) และการตรวจทางรังสี (radiological test) ในบรรดาการตรวจหาค่ามะเร็งตัวที่มีการศึกษากันมากที่สุดคือ AFP [48-51] พบว่าถ้าใช้ค่า cut-off ที่ 20 ng/ml AFP จะมีความไว 60% ถ้าใช้ค่า cut-off ที่สูงกว่านี้เช่น 200 ng/ml พบว่าความไวจะลดลงเหลือเพียง 22% ถ้าใช้ค่า cut-off ต่ำจะทำให้ค้นหาคนไข้มะเร็งตับได้ดีขึ้น แต่ก็จะมีอัตราการเกิดผลบวกลวงสูง ค่าบ่งชี้มะเร็งตับอื่นๆได้แก่ des-gammaprothrombin (DCP) หรือที่เรียกอีกชื่อหนึ่งว่า prothrombin induced by vitamin K absence II (PIVKA II) [51] การศึกษาส่วนใหญ่เป็นการศึกษา DCP เพื่อช่วยในการวินิจฉัย ไม่ใช่การศึกษาเพื่อการตรวจคัดกรองมะเร็งตับ รวมทั้งยังมีรายงานว่า DCP มีความสัมพันธ์กับการมีมะเร็งแพร่กระจายเข้าหลอดเลือดดำพอร์ทอล [52] ฉะนั้น DCP อาจไม่ใช่การตรวจที่ดีสำหรับนำมาใช้ในการตรวจคัดกรองมะเร็งตับ การตรวจอื่นๆเช่น สัดส่วนของ glycosylated AFP (L3 fraction) เทียบกับค่า AFP ทั้งหมด alpha-fucosidase และ glypican-3 [2,53]

ส่วนการตรวจทางรังสีที่มีใช้มากที่สุดในการตรวจคัดกรองมะเร็งตับคือ อัลตราซาวด์ มะเร็งตับขนาดเล็กอาจมีลักษณะที่เห็นจากอัลตราซาวด์ ได้หลายแบบ ก้อนมะเร็งขนาดเล็กอาจเห็นลักษณะมี echogenic เนื่องจากในเซลล์ มีไขมันเป็นส่วนประกอบอยู่มาก ลักษณะที่เห็นอื่นๆเช่น hypoechoic หรือเห็นลักษณะ target lesion ไม่มีลักษณะใดที่จำเพาะ การตรวจด้วยอัลตราซาวด์ มีความไว 65-80% และความจำเพาะสูงกว่า 90% เมื่อใช้ในการตรวจคัดกรอง[54] แต่อาจมีความ

ยากลำบากในการแปลผลว่าคนไข้เป็นตับแข็งที่มีลักษณะทางอัลตราซาวด์เห็นเป็นก้อนในตับอยู่แล้ว แต่อย่างไรก็ดีจะเห็นว่าเหนือกว่าการตรวจหาค่าบ่งชี้มะเร็งตับจากการเจาะเลือด ข้อดีของอัลตราซาวด์คือขึ้นอยู่กับผู้ทำเป็นหลัก

การตรวจโดยวิธีการเจาะเลือดเพื่อหาค่ามะเร็ง AFP กับการทำอัลตราซาวด์ สลับกันไปเรื่อยๆเป็นการไม่เหมาะสม เนื่องจากการตรวจคัดกรองควรเลือกวิธีการที่คิดว่าดีที่สุดแล้วตรวจด้วยวิธีนั้นๆอย่างสม่ำเสมอ การตรวจด้วย AFP พร้อมๆกับการทำอัลตราซาวด์ อาจเพิ่มโอกาสตรวจพบมะเร็งตับมากขึ้นแต่ก็พบว่ามีโอกาสให้ผลบวกложงที่สูงขึ้นด้วย [55] ถ้าใช้ AFP อย่างเดียวในการตรวจคัดกรองพบโอกาสเกิดผลบวกложงประมาณ 5% ถ้าใช้อัลตราซาวด์อย่างเดียวโอกาสเกิดผลบวกложง 2.9% แต่ถ้าใช้การตรวจทั้งคู่ โอกาสเกิดผลบวกложงจะสูงถึง 7.5% [55] ถ้าไม่สามารถทำอัลตราซาวด์ได้หรือคิดว่าคุณภาพของการตรวจอัลตราซาวด์ไม่ดีพอ อาจเลือกใช้ AFP ในการตรวจคัดกรองมะเร็งแทนได้ เนื่องจากข้อดีของ AFP ดังที่กล่าวมาแล้ว บางครั้งอาจเลือกที่จะไม่ใช้ AFP ในการตรวจคัดกรองก็ได้ การใช้เอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์ในการตรวจคัดกรองหามะเร็งตับมีข้อเสียเพราะถ้าจะนำมาใช้เพื่อตรวจคัดกรองซึ่งต้องทำทุก 6-12 เดือน คนไข้ก็จะได้รับความเสี่ยงต่อรังสีและ contrast media และพบมีอัตราผลบวกложงสูง

### **ระยะห่างของการตรวจคัดกรองมะเร็งตับ**

การตรวจคัดกรองในปัจจุบันทำทุก 6-12 เดือน เนื่องจาก doubling time ของก้อนมะเร็งตับ ปกติระยะห่างของการตรวจคัดกรองมะเร็งตับขึ้นกับอัตราการโตของก้อนมะเร็ง ไม่ได้ขึ้นกับความเสี่งของผู้ป่วยในการเกิดโรค หลักการนี้มีความสำคัญเนื่องจาก คนไข้ที่มีความเสี่งสูงกว่าก็ไม่จำเป็นต้องทำการตรวจคัดกรองถี่กว่าคนไข้ที่มีความเสี่งต่ำกว่า เพื่อไม่ให้เกิดความสับสน การตรวจคัดกรองเป็นการตรวจที่ทำในคนไข้ที่มีความเสี่งโดยที่ยังไม่มีเหตุให้สงสัยว่าเป็นมะเร็งตับ แตกต่างจากในคนไข้ที่ผลการตรวจคัดกรองผิดปกติที่สงสัยว่าอาจมีมะเร็งตับเกิดขึ้นแล้ว เราอาจนัดตรวจด้วยวิธีการอื่นที่เร็วขึ้นเพื่อค้นหามะเร็งตับซึ่งไม่ได้ถือเป็นการตรวจคัดกรองตามปกติ

### เมื่อผลการตรวจผิดปกติ

ตามคำแนะนำของ AASLD แนะนำให้ตรวจคัดกรองโดยใช้อัลตราซาวด์ทุก 6-12 เดือน  
 ขั้นต้นแรกคือเกณฑ์การวินิจฉัยว่าผลการตรวจคัดกรองผิดปกติโดยถือว่าก่อนที่มีขนาดโตขึ้นผิดปกติ  
 อาจมีความยากลำบากในการวินิจฉัยมะเร็งตับระยะแรกออกจาก cirrhotic nodule บาง cirrhotic  
 nodule อาจมีขนาดใหญ่ถึง 2 เซนติเมตรได้ ในกรณีที่เนื้อตับมีลักษณะเป็นก้อนอยู่แล้วจะถือว่า ก้อนที่  
 ขนาดเล็กกว่า 1 เซนติเมตร ไม่ใช่มะเร็งตับ [56] แต่ถ้าก้อนที่ใหญ่กว่า 1 เซนติเมตร ถือว่าผิดปกติ  
 ต้องได้รับการตรวจเพิ่มเติมต่อ แม้ว่าลักษณะทางอัลตราซาวด์ของก้อนมะเร็งตับส่วนใหญ่จะเห็นเป็น  
 hypoechoic แต่อาจมีลักษณะอื่นๆ เช่น isoechoic with halo hyperechoic หรือ mixed  
 echogenicity ก็ได้

### การวินิจฉัยมะเร็งตับ

การตรวจเพื่อใช้ในการวินิจฉัยมะเร็งตับได้แก่ การตรวจทางภาพรังสี การตรวจ AFP  
 และการเจาะตับตรวจชิ้นเนื้อ การตรวจภาพรังสีวิทยาเพิ่มเติมมักมีความจำเป็นในการประเมินระยะของ  
 โรค ไม่ว่าจะเป็น CT หรือ MRI ส่วนขั้นตอนต่อไปในการตรวจเพื่อวินิจฉัยมะเร็งตับมักขึ้นกับขนาดของ  
 ก้อน

### ก้อนขนาดใหญ่กว่า 2 เซนติเมตร

การตรวจพบก้อนในตับในคนไข้ตับแข็งมีโอกาสมะเร็งตับสูง ถ้าค่า AFP มากกว่า  
 200 ng/ml และลักษณะทางภาพถ่ายรังสีเข้าได้กับมะเร็งตับ (arterial hypervascularity) โอกาสเป็น  
 มะเร็งตับสูงมาก สามารถให้การวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งตับโดยไม่ต้องทำการเจาะตรวจชิ้นเนื้อ[57-58] แต่  
 ถ้าไม่พบลักษณะจำเพาะในภาพถ่ายรังสีต้องทำการเจาะตรวจชิ้นเนื้อเพื่อยืนยันการวินิจฉัย

จากการประชุม EASL conference [23] ในปี 2000 ให้คำแนะนำว่า ถ้าก้อนขนาด  
 มากกว่า 2 เซนติเมตร และมีลักษณะทางภาพรังสีวิทยาเป็นแบบ arterial hypervascularity โดยการ  
 ตรวจตั้งแต่ 2 วิธีขึ้นไปเช่น triphasic CT และ MRI สามารถให้การวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งตับ และให้การ



รักษาแบบมะเร็งตับได้โดยเนื่องจาก positive predictive value ของอาการทางคลินิกและการตรวจทางภาพถ่ายรังสีดังกล่าวมีความถูกต้องมากกว่า 95% [23, 57-58]

แต่ถ้าลักษณะทางภาพถ่ายรังสีไม่จำเพาะ และค่า AFP น้อยกว่า 200 ng/ml การวินิจฉัยต้องทำการเจาะตรวจชิ้นเนื้อตับ ในปัจจุบันถ้าก้อนที่เห็นจากภาพถ่ายรังสีมีลักษณะ arterial hypervascularity และ wash out ใน early และ delayed venous phase แม้เพียงการตรวจทางรังสีวิธีเดียวก็สามารถให้การวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งตับได้

ไม่ว่าจะเป็น triphasic CT scan หรือ MRI ที่ฉีดสาร gadolinium ปัจจุบันเริ่มมีการใช้ contrast enhanced ultrasound มาใช้ในการตรวจวินิจฉัยมากขึ้น [59-61]

วิธีการตรวจทางรังสีอื่นๆได้ประโยชน์ช่วยในการวินิจฉัยมะเร็งตับขนาดเล็กเช่น lipioidal angiography [62] standard angiography และ CT arteroportial angiography ไม่วิวภาพที่จะนำมาใช้วินิจฉัยมะเร็งตับขนาดเล็กและไม่แนะนำให้ตรวจ

### **ก้อนขนาด 1-2 เซนติเมตร**

ก้อนขนาด 1-2 เซนติเมตรในคนไข้ตับแข็งที่ตรวจพบจากการตรวจคัดกรองมีความเป็นไปได้สูงที่จะเป็นมะเร็งตับ ตามคำแนะนำจากการประชุม EASL แนะนำให้เจาะตรวจชิ้นเนื้อตับในคนไข้กลุ่มนี้ ไม่ว่าลักษณะทางรังสีวิทยาของหลอดเลือดที่มาเลี้ยงก้อนจะมีลักษณะเช่นใด [23, 57-58] โดยเฉพาะอย่างยิ่งแนะนำให้ทำการเจาะตรวจชิ้นเนื้อถ้าลักษณะทางรังสีวิทยาไม่จำเพาะกับมะเร็งตับ แต่มีข้อควรระวังคือ การเจาะตรวจชิ้นเนื้อจากก้อนที่มีขนาดน้อยกว่า 2 เซนติเมตรในบางครั้งอาจเชื่อถือไม่ได้เนื่องจากเข็มเจาะอาจเจาะไม่ถูกตำแหน่งของก้อนที่ต้องการ นอกเหนือจากนี้ยังมีความยากในการแยกมะเร็งตับที่เป็น well-differentiated ออกจาก dysplasia [63] โดยเฉพาะอย่างยิ่งในก้อนเนื้อที่ยังมีขนาดเล็ก หรือแม้แต่อาจจะแยกไม่ได้ระหว่างมะเร็งชนิด well-differentiated กับเซลล์ตับปกติ จากการตรวจโดยวิธี fine needle aspiration (FNA) ซึ่งทำให้ไม่เห็นโครงสร้างโดยรวมของก้อนมะเร็งตับ (architectural feature) เช่น การเรียงตัวของเซลล์ตับที่หนาตัวขึ้นผิดปกติ (widened plate)

ปัจจุบันมีคำ 2 คำในการใช้เรียกก้อนมะเร็งในตับที่ยังมีขนาดเล็ก “early HCC” [64-65] มีลักษณะเส้นเลือดมาเลี้ยงน้อย (hypovascular) และขอบเขตไม่ชัดเจน ทำให้อาจเห็นขอบเขตของก้อนได้ไม่ชัดเจนจากการทำอัลตราซาวด์ และเห็นลักษณะ hypovascular ในเอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์ ลักษณะทางพยาธิวิทยาพบว่า เซลล์มีลักษณะของ dysplasia ลักษณะดังกล่าวตรวจพบในชิ้นเนื้อตับที่

ผ่าตัดออกมา และการดำเนินโรคของ early HCC นี้ยังไม่ทราบแน่ชัด แต่การตรวจพบว่ามีบริเวณเล็กๆ บางส่วนในก้อนที่มีลักษณะจำเพาะเข้าได้กับก้อนมะเร็งตับ ทำให้เชื่อว่ารอยโรคดังกล่าวนี้ น่าจะเป็นตัวตั้งต้นในการกลายเป็นมะเร็งตับตามมาในอนาคต[63,66] แต่ก็ยังไม่ทราบว่าจะมีโอกาสมากน้อยเท่าไรที่รอยโรคนี้จะกลายเป็นมะเร็งตับ

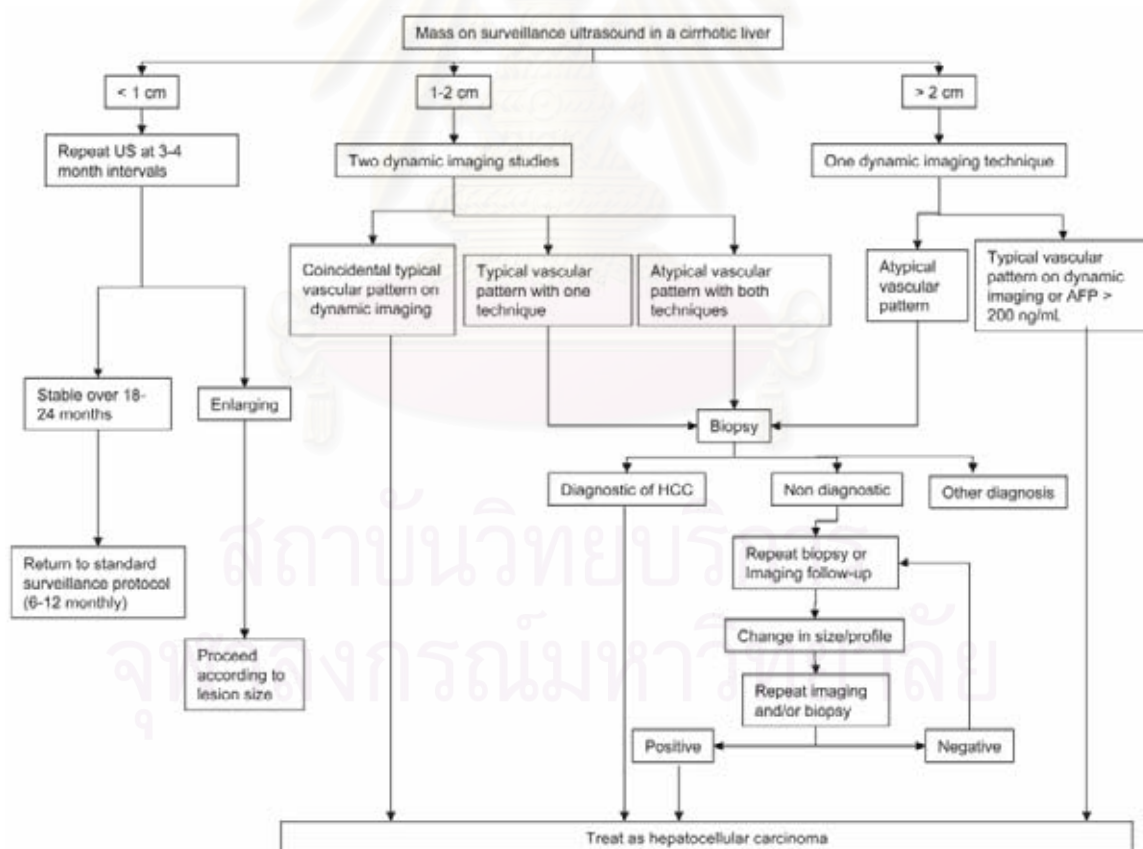
“Small HCC” [63,66] มีขอบเขตชัดเจนจากการทำอัลตราซาวด์ และมีลักษณะจำเพาะของมะเร็งทั้งจากการตรวจเอ็กซ์เรย์คอมพิวเตอร์และการตรวจทางพยาธิวิทยา รอยโรคนี้มักมีการแทรกซึมเข้าเส้นเลือดเล็กๆ (microvascular invasion) แม้ก้อนจะยังมีขนาดเล็ก ดังนั้นในก้อนที่มีขนาด 1-2 เซนติเมตร การให้ผลบวกจากการเจาะชิ้นเนื้อตับช่วยในการวินิจฉัย แต่ถ้าให้ผลลบอาจจะไม่สามารถบอกได้แน่นอนว่าไม่เป็นมะเร็ง

ลักษณะของภาพถ่ายรังสีของก้อนขนาดเล็กกว่า 2 เซนติเมตร อาจไม่แสดงลักษณะของเส้นเลือดที่มาเลี้ยงก้อนที่จำเพาะต่อมะเร็งตับ ก้อนที่เห็นลักษณะ arterial enhancement แต่ไม่มี venous washout อาจเป็นแค่ dysplastic nodule [58] ประมาณ 25% ของก้อนขนาดเล็กกว่า 2 เซนติเมตรที่มี arterial enhancement แต่ไม่มี venous washout ในคนไข้ตับแข็ง มักจะมีขนาดคงที่หรือยุบลงเมื่อเวลาผ่านไป [57] และไม่ใช่ว่าจะมีความแม่นยำในการวินิจฉัย โดยเฉพาะแม้มีเพียงการตรวจทางรังสีวิธีเดียว (contrast ultrasound, dynamic CT หรือ MRI) ที่พบมีลักษณะของเส้นเลือดที่มาเลี้ยงก้อนเข้าได้กับมะเร็งตับก็สามารถให้การวินิจฉัยได้อย่างแม่นยำ แต่ในก้อนที่ขนาด 1-2 เซนติเมตร ความเชื่อถือของการดูลักษณะของเส้นเลือดทางภาพถ่ายรังสีจะลดลง จึงอาจมีความจำเป็นต้องทำการตรวจทางภาพถ่ายรังสี 2 วิธีเพื่อช่วยเพิ่มความแม่นยำในการวินิจฉัย ในทางปฏิบัติมักเลือกเป็นเอ็กซ์เรย์คอมพิวเตอร์หรือ MRI

ในคนไข้ที่ตรวจคัดกรองพบก้อนที่มีขนาด 1-2 เซนติเมตรที่มีลักษณะทางภาพถ่ายรังสีไม่จำเพาะสำหรับมะเร็งตับแต่ผลการตรวจทางชิ้นเนื้อไม่พบว่ามีมะเร็งตับ ควรนัดมาตรวจติดตามให้เร็วขึ้น แนะนำให้ตรวจซ้ำด้วยวิธีการเจาะตรวจชิ้นเนื้อ เอ็กซ์เรย์คอมพิวเตอร์ หรือ MRI เพื่อดูว่าก้อนมีขนาดใหญ่ขึ้นหรือไม่ มีหลักฐานว่ายิ่งก้อนมีขนาดเล็กยิ่งมีโอกาสแทรกซึมเข้าหลอดเลือดขนาดเล็ก (microvascular invasion) น้อย [66] และมีโอกาสที่จะให้การรักษาเฉพาะที่ให้หายขาดได้มากกว่า เพราะฉะนั้นจำเป็นต้องวินิจฉัยมะเร็งตับในระยะแรกๆ ให้มากที่สุดเท่าที่จะทำได้ ความเสี่ยงของการเจาะตรวจชิ้นเนื้อตับคือการมีเลือดออกและการมีมะเร็งแพร่กระจายตามรอยเข็มที่เจาะ

### ก้อนขนาดเล็กกว่า 1 เซนติเมตร

ก้อนขนาดเล็กกว่า 1 เซนติเมตรจากอัลตราซาวด์ ในคนไข้ตับแข็งมีโอกาสน้อยที่จะเป็นมะเร็งตับ[56] โดยเฉพาะอย่างยิ่งถ้าก้อนไม่มีลักษณะการจับสารทึบรังสีจากภาพถ่ายทางรังสี [67] แต่อย่างไรก็ตามก็อาจมีโอกาสกลายเป็นมะเร็งได้ในอนาคต[68-69] จึงแนะนำให้ทำการตรวจติดตามซ้ำภายในเวลา 3-6 เดือน เพื่อดูว่าก้อนมีขนาดโตขึ้นหรือไม่ ถ้าก้อนมีขนาดโตขึ้นให้สงสัยว่าเป็นมะเร็งตับ แต่ถ้าก้อนมีขนาดคงที่เป็นเวลานานกว่า 1-2 ปี แสดงว่าก้อนนั้นไม่น่าจะเป็นมะเร็งตับ ภายหลัง 2 ปีให้ทำการตรวจคัดกรองตามปกติ



ภาพที่ 1 แผนภูมิแสดงการตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติมเมื่อตรวจพบก้อนในเนื้อตับจากการตรวจอัลตราซาวด์

## Serum tumor marker ในการวินิจฉัยโรคมะเร็งตับ [111]

Serum tumor marker มีประโยชน์ในการตรวจวินิจฉัยโรคมะเร็งตับโดยเฉพาะอย่างยิ่งถ้าใช้ร่วมกับการตรวจทางภาพถ่ายรังสีเช่น เอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์ หรือการตรวจหา tumor marker หลายๆตัวร่วมกันมาช่วยในการวินิจฉัย

แบ่ง tumor marker เป็นกลุ่มใหญ่ๆได้เป็น

1. Oncofetal antigen และ glycoprotein antigens
  - 1.1 Alpha-fetoprotein และ AFP L3
  - 1.2 Glypican-3
2. Enzymes และ isoenzymes
  - 2.1 Gamma-glutamyl transferase (GGT)
  - 2.2 Alpha-1-tycosidase (AFU)
  - 2.3 Des-gamma-carboxyprothrombin (DCP)
3. Genes
  - 3.1 Alpha fetoprotein mRNA
  - 3.2 Gamma-glutamyl-transferase mRNA
  - 3.3 Human telomerase reverse transcriptase mRNA
4. Cytokines
  - 4.1 Vascular endothelial growth factor
  - 4.2 Interleukin-8
  - 4.3 Transforming growth factor-beta 1
  - 4.4 Tumor-specific growth factor

ในที่นี้จะขอกล่าวถึงค่าบ่งชี้มะเร็งเพียงบางตัว ได้แก่

### Alpha fetoprotein (AFP)

เป็นสาร glycoprotein ที่สร้างมาจากเซลล์ตับของระยะตัวอ่อน โดยปกติแล้วระดับความเข้มข้นในน้ำเหลืองจะลดลงอย่างรวดเร็วหลังคลอด และการสร้างใหม่ในวัยผู้ใหญ่จะลดลง

อย่างไรก็ตามพบว่าผู้ป่วยมะเร็งตับจะมีระดับของ AFP ในน้ำเหลืองสูงขึ้นเนื่องจากสารนี้สร้างจากเซลล์มะเร็งตับ แม้ว่าเวลาจะผ่านมากกว่า 40 ปีแล้ว AFP ก็ยังเป็น tumor marker ที่มีประโยชน์มากที่สุดในการตรวจคัดกรองหามะเร็งตับในปัจจุบัน ส่วนใหญ่ในการศึกษาวิจัยจะใช้ค่า cut-off ที่ 20 ng/ml ในการแยกมะเร็งตับออกจากคนปกติ

นอกจากนี้พบว่าค่า cut-off value อาจแตกต่างกันไปในแต่ละเชื้อชาติ เช่น cut-off value ที่ดีที่สุดคือ 30 ng/ml ในคนเชื้อชาติ Sicilian โดยอาจมีความไวในการตรวจหาอยู่ที่ 65% และความจำเพาะอยู่ที่ 89% ในขณะที่ค่า cut-off value 200 ng/ml มีความไวเท่ากับ 70% และความจำเพาะเท่ากับ 100% ในคนเชื้อชาติพม่า นอกจากนี้จะใช้เป็นตัวช่วยตรวจคัดกรองมะเร็งตับแล้ว ค่า AFP ยังสามารถใช้บอกการพยากรณ์โรคบางอย่างได้ด้วยเช่น คนไข้มะเร็งตับที่มี AFP สูงมากกว่า 400 ng/ml มักสัมพันธ์กับก้อนมะเร็งขนาดใหญ่ มักเป็นมะเร็งที่กระจายอยู่ทั้งสองกลีบของตับ มีภาวะหลอดเลือดดำพอร์ทัลอุดตัน และอัตราการอยู่รอดที่ต่ำเป็นต้น อย่างไรก็ตาม AFP ก็มีข้อด้อย โดยในบางการศึกษาพบว่าการตรวจค่า AFP เพื่อวินิจฉัยแยกมะเร็งตับออกจากคนไข้ที่ไม่เป็นมะเร็งมีทั้งผลบวกสูงและผลลบสูงที่สูง นอกจากนี้ในคนไข้ที่มีการกำเริบของไวรัสตับอักเสบบโดยที่ไม่มีมะเร็งตับก็จะตรวจพบว่ามีค่า AFP สูงมากได้เช่นกัน

ถ้าใช้ค่า cut-off ที่ 20 ng/ml ในการแยกผู้ป่วยมะเร็งตับออกจากผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบซึ่งพบว่ามีค่าความไวตั้งแต่ 41-65% และมีความจำเพาะ 80-94%

นอกจากนี้ Positive predictive value (PPV) ของ AFP มีค่าต่ำในการวินิจฉัยมะเร็งตับ ในผู้ป่วยที่มีโรคไวรัสตับอักเสบบ เมื่อเทียบกับ positive predictive value ในการวินิจฉัยมะเร็งตับที่มีสาเหตุจากโรคตับอื่นๆ โดยมี PPV เท่ากับ 70 % และ 94 % ตามลำดับ ฉะนั้นค่า AFP อาจมีประโยชน์มากกว่าในการวินิจฉัยมะเร็งตับในคนไข้ตับอักเสบบเรื้อรังจากภาวะอื่นๆที่ไม่ได้เกิดจากโรคไวรัสตับอักเสบบ

AFP ยังแบ่งออกเป็น 3 glycoform คือ AFP-L1, AFP-L2 และ AFP-L3 ตามความสามารถในการจับกับ lectin lens culinaris agglutinin (LCA) โดย AFP-L1ซึ่งพบมากที่สุดในคนไข้ที่ไม่มีมะเร็งตับเป็น form ที่จะไม่จับกับ LCA เลย ในขณะที่ AFP-L3 เป็นรูปแบบที่จับกับ LCA เป็น form หลักที่ตรวจพบในคนไข้มะเร็งตับ และสามารถตรวจพบได้ประมาณ 35% ในคนไข้ที่มีมะเร็งตับขนาดเล็ก (น้อยกว่า 3 เซนติเมตร) ส่วนถ้าใช้ค่า AFP-L3 ต่อ total AFP ที่ 15% จะพบว่า AFP-L3 จะมีความไวในการวินิจฉัยมะเร็งตับตั้งแต่ 75-69% และมีความจำเพาะ 90-97%

นอกจากนี้การศึกษายังพบว่ายิ่งสัดส่วนของ AFP-L3 สูง จะยิ่งสัมพันธ์กับการแบ่งตัวของเซลล์มะเร็งที่ไม่สมบูรณ์ (poor differentiation) การที่มีมะเร็งกระจายเข้าไปในหลอดเลือดดำพอร์ทอล ค่าการทำงานของตับที่เลว มีโอกาสเป็นมะเร็งชนิดที่แทรกซึมในเนื้อตับและมีขอบเขตของก้อนที่ไม่ชัดเจนมากกว่า และยังสัมพันธ์กับขนาดของก้อนมะเร็งที่ใหญ่กว่า โดยสรุปแล้วเชื่อว่ามีความสัมพันธ์กับการพยากรณ์โรคที่แยกว่า

### Gamma-glutamyl-transferase (GGT)

ในคนปกติ GGT สร้างและหลั่งจาก kupffer cell ในตับและ endothelial cell ของท่อน้ำดี และพบว่ามีค่าสูงขึ้นอย่างชัดเจนในเนื้อเยื่อของมะเร็งตับและตับของตัวอ่อน GGT แบ่งเป็น 13 isoenzymes โดยให้ polymeracrylamide gradient gel electrophoresis และบาง isoenzymes (I', II, II') พบได้ในเฉพาะในน้ำเหลืองของผู้ป่วยมะเร็งตับเท่านั้น GGT II มีความไวในการวินิจฉัยมะเร็งตับ 74% และ 43.8% ในการวินิจฉัยมะเร็งตับขนาดเล็ก

### Alpha-1-fucosidase (AFU)

เป็นเอนไซม์ที่ทำหน้าที่ hydrolyze fucose glycosidic linkages ของ glycoprotein และ glycolipid พบว่าการทำงานของเอนไซม์นี้เพิ่มขึ้นอย่างชัดเจนในน้ำเหลืองของคนไข้มะเร็งตับ ( $1418.62 \pm 261.13$  nmol/ml per hour) ถ้าใช้ค่า cut-off ที่ 870 nmol/ml per hour พบว่ามีความไวและความจำเพาะในการวินิจฉัยมะเร็งตับเป็น 81.7% และ 31.7% ตามลำดับ เทียบกับความไวและความจำเพาะของค่า AFP ที่ 29.1% และ 99.3% ถ้าใช้ค่า cut-off ที่ 400 ng/ml นอกจากนี้พบว่า 82% ของคนไข้ตับแข็ง จะเกิดมะเร็งตับเมื่อติดตามต่อไปอีก 2-3 ปี ถ้าค่า AFU เกิน 700 nmol/ml per hour และพบว่ามีค่า AFU สูงขึ้นถึง 88% ของผู้ป่วยอย่างน้อย 6 เดือนก่อนที่จะพบก้อนมะเร็งตับจากการตรวจด้วยอัลตราซาวด์ ทำให้เชื่อว่า AFU น่าจะมีประโยชน์ในการนำมาใช้ช่วยวินิจฉัยมะเร็งตับตั้งแต่ระยะแรกได้

### Des-gamma-carboxyprothrombin (DCP)

หรือเรียกอีกชื่อหนึ่งว่า protein induced by vitamin K absence or antagonist II (PIVKA II) เป็นสารที่มีการสร้างอย่างผิดปกติ เกิดจากมีการรบกวนกระบวนการ carboxylation ของตับในขบวนการสร้าง thrombogen และทำหน้าที่กระตุ้นการแบ่งตัวของเซลล์มะเร็งตับ ระดับในน้ำเหลืองสูงขึ้นในผู้ป่วยมะเร็งตับเทียบกับคนปกติ และผู้ป่วยโรคตับที่ไม่มีมะเร็ง

แม้ว่าผลการศึกษาจะยังให้ผลขัดแย้งกัน แต่เชื่อว่าการตรวจหาสาร DCP ในน้ำเหลือง และในเนื้อเยื่อน่าจะมีประโยชน์มากกว่าการตรวจหา AFP ในการวินิจฉัยแยกมะเร็งตับออกจากโรคตับอื่นๆที่ไม่มีมะเร็ง และเชื่อที่ดีกว่า AFP ในช่วยวินิจฉัยมะเร็งตับขนาดเล็ก

Cui และคณะ รายงานว่าความไวและความจำเพาะของระดับ DCP ในน้ำเหลืองโดยใช้ค่า cut-off ที่ 40 mAU/ml ในการวินิจฉัยแยกมะเร็งตับออกจากภาวะตับแข็งได้เท่ากับ 51.7% และ 86.7% ตามลำดับ ซึ่งดีกว่าการใช้ค่า AFP ซึ่งถ้าใช้ cut-off ที่ 20 ng/ml และ 36.84% ของผู้ป่วยที่มีก้อนมะเร็งตับขนาดเล็กยังพบว่าค่า DCP จะสูงกว่า 40 mAU/ml Marrero รายงานว่าความไวและความจำเพาะของระดับ DCP ในน้ำเหลืองเมื่อใช้ค่า cut-off ที่ 125 mAU/ml ในการวินิจฉัยแยกมะเร็งตับออกจากโรคตับอื่นๆที่ไม่ใช่มะเร็งเท่ากับ 89% และ 86.7% ตามลำดับ ซึ่งดีกว่าการใช้ค่า cut-off ที่ 11 ng/ml

นอกจากจะนำมาใช้ในการตรวจคัดกรองหามะเร็งตับแล้ว เชื่อว่าค่า DCP ในน้ำเหลืองยังสามารถใช้เป็นตัวช่วยบ่งชี้ลักษณะทางพยาธิและการพยากรณ์โรคของผู้ป่วยมะเร็งตับได้ด้วย และดีกว่าค่า AFP ในการบอกความรุนแรงของโรคมะเร็งตับ

### AFP mRNA

แม้ว่าการศึกษาจะยังให้ผลแตกต่างกัน แต่เชื่อว่าเซลล์มะเร็งตับสามารถแพร่กระจายเข้าสู่กระแสเลือดและเป็นสาเหตุให้เกิดการกลับเป็นซ้ำของโรคมะเร็งภายหลังจากการผ่าตัด มีผลลดอัตราการอยู่รอดหลังการผ่าตัด และการที่พบมีเซลล์มะเร็งตับล่องลอยอยู่ในกระแสเลือดโดยการตรวจพบ AFP mRNA ในเลือดอาจชี้บ่งถึงว่ามีการแพร่กระจายของโรคเกิดขึ้นแล้ว

หลายการศึกษาพบว่า AFP mRNA ที่ตรวจพบในน้ำเหลืองโดยวิธี RT-PCR อาจเป็นตัวบ่งชี้ถึงการพยากรณ์โรคที่ไม่ดีในคนไข้มะเร็งตับ และยังสัมพันธ์กับการเกิดการล้มเลือดในหลอดเลือดดำพอร์ทอล ขนาดของก้อนมะเร็งและการแบ่งระยะของโรคตาม TMN staging

ระยะเวลาปลอดโรคของมะเร็งตับที่หลังผ่าตัดยังคงตรวจพบ AFP mRNA ในน้ำเหลืองจะสั้นกว่าคนไข้หลังผ่าตัดมะเร็งตับที่ตรวจไม่พบ (53% เทียบกับ 88% ที่ 1 ปี และ 37% เทียบกับ 60% ที่ 2 ปี) และอัตราการอยู่รอดโดยที่ไม่มีการกลับเป็นซ้ำของโรคมะเร็งของผู้ป่วยมะเร็งตับที่ผ่าตัดแล้วแต่ยังตรวจพบ AFP mRNA ต่ำกว่าคนไข้ที่ตรวจพบ AFP mRNA ก่อนผ่าตัด 52.6% เทียบกับ 81.8% ที่ 1 ปี และ 15.6% เทียบกับ 54.5% ที่ 2 ปี และ 0% เทียบกับ 29.2% ที่ 3 ปี) จากผลของ meta-analysis การตรวจพบ AFP mRNA 1 สัปดาห์หลังการผ่าตัดมีความสัมพันธ์กับการกลับเป็นซ้ำของโรคมะเร็งตับและพบว่าการตรวจ AFP mRNA คู่กับ melanoma antigen gene (MAGE-I mRNA) เพิ่มความไวและความจำเพาะในการบอกโอกาสการเกิดเป็นซ้ำของผู้ป่วยมะเร็งตับ

#### GGT mRNA

สามารถตรวจพบทั่วไปในน้ำเหลืองและเนื้อเยื่อตับทั้งของคนปกติ ผู้ป่วยโรคมะเร็งตับโรคตับอื่นๆที่ไม่ใช่มะเร็ง และภาวะมะเร็งแพร่กระจายมาที่ตับ GGT mRNA แบ่งเป็น 3 แบบ คือ fetal liver (type A) Hep G2 cell (type B) และ placenta (type C) type A จะพบมากในตับปกติ โรคตับอื่นๆที่ไม่ใช่มะเร็ง เนื้อเยื่อตับที่ไม่ใช่มะเร็งและภาวะมะเร็งแพร่กระจายมาที่ตับ ( $p < 0.05$ ) ในแบบ type B พบมากในคนไข้มะเร็งตับ ( $p < 0.05$ )

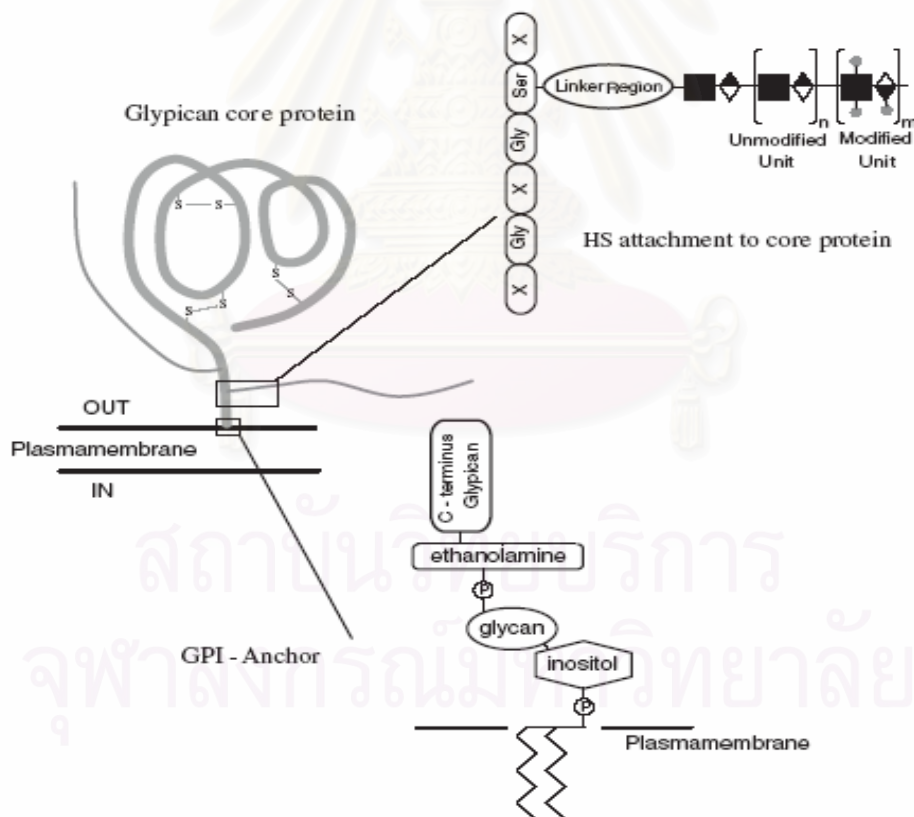
ในระหว่างพัฒนาการของการเกิดมะเร็งตับพบว่า การแสดงออกของ GGT mRNA ในเนื้อเยื่อตับมีการเปลี่ยนจาก type A เป็น type B และพบว่าคนไข้มะเร็งตับที่ตรวจพบ GGT mRNA type B จะมีพยากรณ์โรคที่แย่กว่า การกลับเป็นซ้ำเร็วกว่า และเมื่อโรคกลับเป็นซ้ำแล้วมีโอกาสเสียชีวิตมากกว่า ( $p = 0.017$ ) ดังนั้นถือว่าการตรวจพบ GGT mRNA type B ในเนื้อเยื่อบ่งชี้ถึงการพยากรณ์โรคที่ไม่ดีในคนไข้มะเร็งตับ นอกจากการตรวจพบในเนื้อเยื่อตับแล้ว ยังตรวจพบ GGT mRNA type B ได้ในน้ำเหลืองของผู้ป่วยมะเร็งตับสูงเทียบกับคนปกติ



## Human telomerase reverse transcriptase (hTERT) mRNA

hTERT mRNA เดิมพบว่าตรวจพบในคนไข้มะเร็งเต้านม ต่อมาพบว่าสามารถตรวจพบและนำมาใช้ช่วยในการวินิจฉัยมะเร็งตับได้ hTERT mRNA ในน้ำเหลืองของผู้ป่วยโรคมะเร็งตับมีระดับสูงกว่าในคนปกติและในคนไข้โรคตับที่ไม่ใช่มะเร็งอย่างมีนัยสำคัญ และปัจจุบันสามารถตรวจได้ดีขึ้นโดยวิธีการ RT-PCR โดยความไวและความจำเพาะของ hTERT mRNA ในการวินิจฉัยมะเร็งตับเท่ากับ 88.2% และ 70% ตามลำดับ ซึ่งสูงกว่า tumor marker ตัวอื่นทั่วไปที่มีที่ใช้ในปัจจุบันในการช่วยวินิจฉัยมะเร็งตับ เช่น AFP mRNA AFP และ DCP

## GLYPICANS



ภาพที่ 3 โครงสร้างของ Glypicans

Glypican-3 มีบทบาทสำคัญในการกระตุ้นการเจริญเติบโต และพัฒนาการของเซลล์ มีการศึกษาก่อนหน้านี้ในระดับเซลล์ mRNA และในระดับโปรตีนโดยวิธีการต่างๆ เช่น Northern blot และ PCR เป็นต้น [4, 122-123] พบว่าโปรตีนชนิดนี้พบเพิ่มขึ้นเฉพาะบนผิวของเซลล์มะเร็งตับ เมื่อเทียบกับบนเซลล์ตับที่ปกติและเซลล์ตับของคนไข้ตับแข็งที่ยังไม่มีมะเร็ง และพบว่าพบระดับ Glypican-3 mRNA ที่เพิ่มขึ้นในความถี่ที่มากกว่า การเพิ่มขึ้นของระดับ AFP และยังเห็นความแตกต่างนี้ได้ชัดเจนขึ้นในก้อนมะเร็งตับที่มีขนาดเล็ก [124] สามารถตรวจพบสาร Glypican 3 ได้ในซีรัมของผู้ป่วยมะเร็งตับซึ่งถ้าตรวจด้วยวิธี ELISA จะมีความไวประมาณ 40 – 53 %[2,4] ข้อดีของการวัดระดับ Glypican-3 เทียบกับ AFP คือมีความจำเพาะสูงถึง 95 – 100 %[2,4] เพราะพบว่าไม่มีความสัมพันธ์ของระดับ Glypican-3 กับระดับของเอนไซม์ตับที่สูงขึ้น [4] รวมทั้งพบว่าการตรวจพบโปรตีนชนิดนี้อาจไม่มีความสัมพันธ์กับ differentiation ของมะเร็งตับทำให้สามารถตรวจพบตั้งแต่ระยะแรกของการเป็นมะเร็งตับซึ่งอาจนำมาใช้ช่วยในการวินิจฉัยมะเร็งตับได้โดยเฉพาะอย่างยิ่งมะเร็งตับระยะเริ่มแรกที่ยังมีขนาดเล็กที่การตรวจ AFP ให้ผลลบ นอกจากนี้ยังพบว่ามีรายงานว่าระดับของ Glypican-3 ลดลงในโรคมะเร็งบางชนิด เช่น mesothelioma มะเร็งเต้านม มะเร็งรังไข่ มะเร็งปอด และมะเร็งของท่อน้ำดี ตรงกันข้ามกับในมะเร็งตับซึ่งพบว่ามีค่าเพิ่มขึ้น [125-128] นอกจากมะเร็งตับแล้วพบว่า glypican-3 อาจมีค่าเพิ่มขึ้นในมะเร็งบางชนิด เช่น neuroblastoma และ Wilm's tumor ซึ่งเป็นมะเร็งที่พบในเด็ก จากข้อมูลดังกล่าวร่วมกับเท่าที่ผ่านมาได้มีการศึกษาน้อยมากที่ศึกษาโดยตรวจวัดค่า Glypican-3 จากในตัวอย่างเลือด และการศึกษาเหล่านั้นเป็นการศึกษาเลือดความสำคัญของ Glypican-3 ในมะเร็งตับเทียบกับคนปกติหรือคนไข้โรคตับเรื้อรังที่ยังไม่มีมะเร็ง จึงเป็นที่มาของการศึกษานี้เพื่อประเมินบทบาทของการตรวจวัดระดับ Glypican-3 เพื่อใช้ในการวินิจฉัยโรคมะเร็งตับ

## บทที่ 3

### วิธีดำเนินการวิจัย

#### 3.1 รูปแบบการวิจัย (Research design)

เป็นการศึกษาวิจัยแบบ cross sectional descriptive study

#### 3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย (Research Methodology)

##### ประชากรที่ศึกษา

ประชากรเป้าหมาย (Target Population) คือผู้ป่วยที่มีโรคตับเรื้อรังได้แก่ภาวะตับอักเสบเรื้อรังและตับแข็ง และ ผลการตรวจทางรังสีวิทยาพบมีก้อนในเนื้อตับ

ประชากรตัวอย่าง (Sample Population) คือผู้ป่วยที่มีโรคตับเรื้อรังได้แก่ ภาวะตับอักเสบเรื้อรังและตับแข็ง และ ผลการตรวจทางรังสีวิทยาพบมีก้อนในเนื้อตับ ที่ได้รับการวินิจฉัยและติดตามการรักษาในแผนกอายุรกรรมและคลินิกโรคตับที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

##### เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วย (Inclusion Criteria)

ผู้ป่วยที่มีโรคตับเรื้อรังได้แก่ภาวะตับอักเสบเรื้อรังและตับแข็ง และผลการตรวจทางรังสีวิทยาพบมีก้อนในเนื้อตับ ที่ได้รับการวินิจฉัยและติดตามการรักษาในแผนกอายุรกรรมและคลินิกโรคตับที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

##### เกณฑ์ในการคัดออก (Exclusion Criteria)

ผู้ป่วยมะเร็งตับชนิด Hepatocellular carcinoma ที่ได้รับการรักษาแล้ว ได้แก่ Radiofrequency ablation, Alcohol injection, Transarterial Chemoembolization (TACE), systemic chemotherapy หรือ surgical resection

### ขนาดตัวอย่าง (Sample Size )

$$N (+) = \frac{Z_{\alpha,2}^2 PQ}{\Delta^2}$$

ถ้ากำหนดให้ sensitivity = 53% เพราะฉะนั้น P = 0.53, Q = 0.47

$$Z_{\alpha,2} = 1.96$$

$$\Delta = 0.15 \text{ (power 85\%)}$$

N (+) = คนไข้ที่เป็นมะเร็งตับ = 42 คน

อ้างอิงตามการศึกษาของ Capurro และคณะ ใน Gastroenterology 2003 ที่พบว่า sensitivity ของ glypican-3 เป็น 53%

### วิธีการศึกษา ( Methods)

เก็บข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยตามแบบเก็บข้อมูลที่แสดงในภาคผนวกและเก็บตัวอย่างเลือดจากผู้ป่วยประมาณ 5 ซีซี ตรวจวิเคราะห์หาระดับ Glypican-3 โดยวิธี ELISA

### **3.3 การรวบรวมข้อมูล ( Data Collection )**

เก็บรวบรวมข้อมูลและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้นของผู้ป่วย คำนวณ Child-Pugh score และ CLIP staging ตามจำนวนและขนาดของก้อนมะเร็งตับ การลุกลามเข้าหลอดเลือดดำ พอร์ทอลและค่า AFP แล้วเก็บในแบบเก็บรวบรวมข้อมูลและลงข้อมูลไว้ในคอมพิวเตอร์โดยใช้โปรแกรม SPSS

### **3.4 การวิเคราะห์ข้อมูล**

กลุ่มตัวอย่างแต่ละคนจะได้รับการตรวจเพื่อให้การวินิจฉัยโรคด้วยวิธีการ 2 อย่างไปพร้อมๆกัน คือวิธีการตรวจมาตรฐาน (Gold standard) และวิธีใหม่คือ Glypican-3 นำผลที่ได้มาเข้าตาราง 2 × 2 เพื่อการวิเคราะห์และประเมินผลของวิธีการตรวจ Glypican-3 เทียบกับวิธีมาตรฐานได้ดังนี้คือ

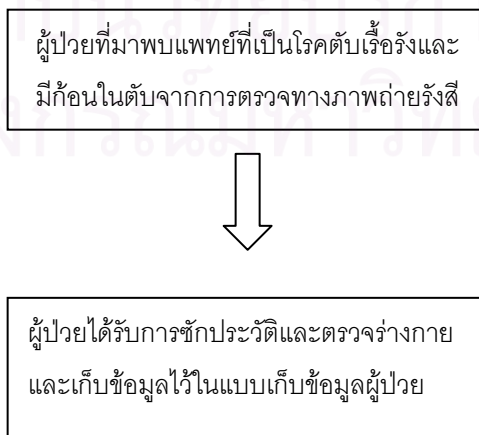
	Truth		
	Disease	Non-disease	
Test positive	a	b	a + b
Test negative	c	d	c + d
	a + c	b + d	

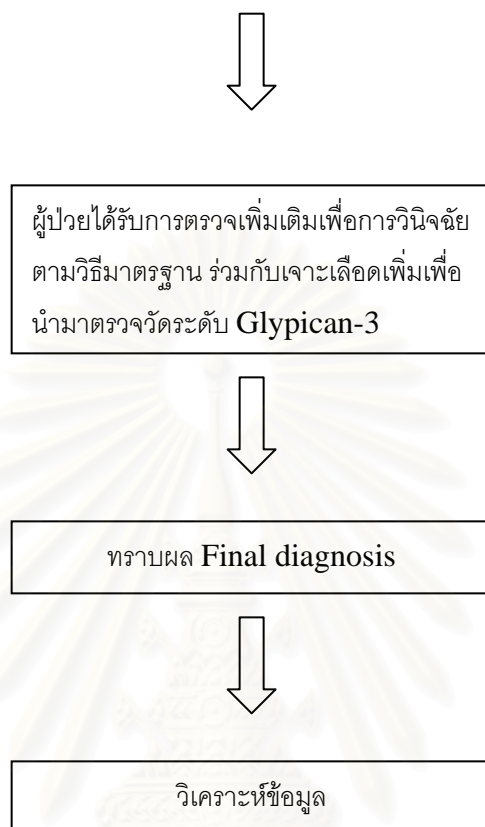
#### การรายงานผล

1. Sensitivity =  $a / a + c$
2. Specificity =  $d / b + d$
3. Positive predictive value =  $a / a + b$
4. Negative predictive value =  $d / c + d$
5. Efficiency of the test ( Accuracy) =  $a + d / a + b + c + d$

การสรุปข้อมูลและการนำเสนอข้อมูลนำเสนอในรูปแบบตาราง ส่วนการทดสอบสมมติฐาน กรณีที่ข้อมูลเป็นจำนวนนับใช้ chi square test โดย  $p < 0.05$  ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ และกรณีที่ เป็นข้อมูลต่อเนื่องใช้ Student T-test โดย  $p < 0.05$  ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ

#### 3.5 แผนผังวิธีการศึกษาวิจัย





### 3.6 ปัญหาทางจริยธรรม (Ethical Consideration)

ผู้ป่วยทุกรายให้ความยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษร (informed consent) หลังจากผู้วิจัยหรือผู้ช่วยงานวิจัยอธิบายถึงวัตถุประสงค์ ประโยชน์ที่จะได้รับ และความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้น รวมถึงการส่งโครงร่างงานวิจัยให้คณะกรรมการจริยธรรม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์พิจารณาเพื่อขอความเห็นชอบก่อนซึ่งผ่านคณะกรรมการและได้รับการอนุมัติโดยไม่ต้องแก้ไข ซึ่งในการทำการวิจัยนี้ ความเสี่ยงที่ผู้ป่วยอาจจะได้รับมีน้อยมาก เช่น เป็นลม เนื่องจากทำการตรวจโดยวิธีการเจาะเลือดเท่านั้น ซึ่งการเจาะเลือดเพื่อวัดระดับ glypican-3 ซึ่งเป็น tumor marker ตัวใหม่ที่ต้องการทำการศึกษานั้นสามารถที่จะทำควบคู่ไปกับการตรวจเพิ่มเติมอื่นๆทั้งการเจาะเลือดตรวจทางห้องปฏิบัติการหรือการตรวจทางรังสีวิทยาเพื่อการวินิจฉัยโรคของผู้ป่วยจึงไม่เป็นการเพิ่มความเสี่ยงแก่คนไข้รวมทั้งจะไม่ได้มีผลทำให้ผู้ป่วยได้รับการตรวจวินิจฉัยหรือรักษาล่าช้าแต่อย่างใด โดยก่อนเจาะเลือดตรวจจะมีการให้

ข้อมูลผู้ป่วยว่าขณะนี้มีการศึกษาเกี่ยวกับ tumor marker ตัวใหม่ซึ่งยังไม่เป็นมาตรฐานในการวินิจฉัยซึ่งจะขอตัวอย่างเลือดจากผู้ป่วยโดยการเจาะเลือดจะทำไปพร้อมกับการเจาะเลือดเพื่อการตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่นๆของผู้ป่วยอยู่แล้วโดยจะดูดเลือดเพิ่มประมาณ 5 ซีซี โดยที่การดำเนินการวินิจฉัยและการรักษาของผู้ป่วยจะดำเนินไปโดยไม่ขึ้นกับผลการตรวจนี้แต่อย่างใด

### 3.7 ข้อจำกัดในการวิจัย (Limitation)

เนื่องจากผู้ป่วยที่มีก้อนที่ตับอาจมารับการตรวจได้ในหลายๆแผนกเช่นอายุรกรรมทั่วไป อายุรกรรมทางเดินอาหาร ศัลยกรรม และรังสีวิทยาเพื่อทำการตรวจโดยวิธีเจาะชิ้นเนื้อตับ ทำให้มีความยากลำบากในการรวบรวมข้อมูล

### 3.8 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการทำวิจัยและมาตรการแก้ไข (Obstacles and Strategies to solve problems)

เนื่องจากการตรวจระดับสาร Glypican-3 ยังไม่สามารถตรวจได้โดยทั่วไปและยังไม่สามารถตรวจได้ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์จึงจำเป็นต้องมีการจัดเตรียมการทำการตรวจขึ้นมาโดยใช้หลักการของ sandwich ELISA ซึ่งต้องสั่งซื้อน้ำยาจากต่างประเทศเพื่อตรวจหาสาร Glypican-3 ในเลือด

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## บทที่ 4

### ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

#### 4.1 ข้อมูลทางกายภาพและข้อมูลเบื้องต้นของผู้ป่วย

การศึกษานี้รวบรวมคนไข้โรคตับเรื้อรังที่มีก้อนที่ตับทั้งหมด 108 ราย เป็นมะเร็งตับ 60 ราย มะเร็งท่อน้ำดีชนิดที่มีก้อนในเนื้อตับ 26 ราย (intrahepatic cholangiocarcinoma) มะเร็งอื่น แพร่กระจายมาที่ตับ 14 ราย และ ก้อนเนื้องอกที่ไม่ใช่มะเร็ง 8 ราย (benign liver tumor) ได้แก่ hemangioma กลุ่มควบคุมที่เป็นโรคตับเรื้อรังแต่ไม่ใช่มะเร็ง 39 ราย และคนปกติ 20 ราย อายุเฉลี่ยของกลุ่มคนไข้ที่เป็นมะเร็งตับ  $59.6 \pm 13.5$  ปี เป็นเพศชาย 46 คน และเพศหญิง 14 คน ในกลุ่มคนไข้ที่เป็นมะเร็งท่อน้ำดีมีอายุเฉลี่ย  $60.6 \pm 12.6$  ปี เป็นเพศชาย 17 คน และเพศหญิง 9 คน ในกลุ่มคนไข้ที่เป็นมะเร็งชนิดที่แพร่กระจายมาที่ตับมีอายุเฉลี่ย  $52.6 \pm 15.2$  ปี เป็นเพศชาย 5 คน และเพศหญิง 9 คน ในกลุ่มคนไข้โรคตับเรื้อรังที่ไม่ใช่มะเร็ง มีอายุเฉลี่ย  $48.0 \pm 15.5$  ปี เป็นเพศชาย 22 คน และเพศหญิง 17 คน ในกลุ่มควบคุมที่ค่าการทำงานของตับปกติ มีอายุเฉลี่ย  $33.3 \pm 10.1$  ปี เป็นเพศชาย 13 คน และเพศหญิง 7 คน โดยพบว่าค่าบ่งชี้มะเร็ง AFP ในกลุ่มคนไข้ที่เป็นมะเร็งตับเท่ากับ  $19,402.8 \pm 64,318.5$  ng/ mL ซึ่งสูงกว่าในกลุ่มอื่นๆอย่างมีนัยสำคัญ และค่าบ่งชี้มะเร็ง Glypican-3 ในกลุ่มคนไข้ที่เป็นมะเร็งตับเฉลี่ยเท่ากับ  $374.6 \pm 1,212.8$  ng/ mL ซึ่งตรวจไม่พบเลยในคนไข้กลุ่มอื่นๆที่เหลือทั้งหมด (ตารางที่ 1)



ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วยในแต่ละกลุ่ม

กลุ่ม	จำนวน	อายุ (ปี)	เพศ (M/F)	AFP (ng/mL)	Glypican-3 (ng/mL)
กลุ่มควบคุม	20	33.3±10.1	13/7	5.2±2.6	0
คนไข้โรคตับ เรื้อรังที่ไม่มีมะเร็ง	39	48.0±15.5	22/17	33.2±134.0	0
มะเร็งตับ	60	59.6±13.5	46/14	19402.8± 64318.5	374.6±1212.8
มะเร็งท่อน้ำดี	26	60.6±12.6	17/9	37.1±82.2	0
มะเร็งที่ แพร่กระจายมาที่ ตับ	14	52.6±15.2	5/9	23.6±35.5	0

ลักษณะข้อมูลพื้นฐานในคนไข้ที่เป็นมะเร็งตับ 60 รายพบว่าสาเหตุส่วนใหญ่ของโรคตับเกิดจากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี โดยพบมากถึง 53 เปอร์เซ็นต์ สาเหตุของโรคตับเกิดจากการดื่มสุรา 20 เปอร์เซ็นต์ จากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี 7 เปอร์เซ็นต์ และจากสาเหตุอื่นๆ 20 เปอร์เซ็นต์ ค่าการทำงานของตับจากการตรวจเลือดพบว่า ค่าความเหลือง (total bilirubin) เฉลี่ย  $2.6 \pm 3.4$  mg/ dL ค่าเอนไซม์ตับ (Alanine Aminotransferase: ALT) เฉลี่ย  $77 \pm 88$  IU/L Alkaline phosphatase  $210 \pm 164$  IU/ mL อัลบูมินเฉลี่ย  $3.2 \pm 0.6$  g/ dL ค่าการแข็งตัวของเลือด (prothrombin time – INR; International Normalized Ratio) เฉลี่ย  $1.2 \pm 0.3$  ถ้าแบ่งกลุ่มคนไข้ตามความรุนแรงของโรคตับจากน้อยไปมากตาม Child Turcot Pugh classification พบว่า เป็น Child class A มากที่สุด เท่ากับ 50 เปอร์เซ็นต์ Child class B 35 เปอร์เซ็นต์ และ Child class C 15 เปอร์เซ็นต์ ถ้าแบ่งขนาดของก้อนมะเร็ง อ้างอิงตาม CLIP score พบว่าเป็นชนิดก้อนเดียวขนาดเล็กกว่าครึ่งหนึ่งของเนื้อตับ คิดเป็น 30 เปอร์เซ็นต์ ของคนไข้ทั้งหมด เป็นชนิดหลายก้อนแต่ไม่เกินครึ่งหนึ่งของเนื้อตับ 27 เปอร์เซ็นต์ และเป็นชนิดก้อนเดียวหรือหลายก้อนที่เกินครึ่งหนึ่งของเนื้อตับมากที่สุดคือ 43 เปอร์เซ็นต์ ในการศึกษา 30 เปอร์เซ็นต์ ของคนไข้มีการลุกลามของมะเร็งเข้าสู่หลอดเลือดดำ ถ้าแบ่งระยะของโรคมะเร็งตับตาม CLIP (Cancer of the Liver Italian Program) system เพื่อบอกอัตราการรอดชีวิตและการพยากรณ์โรค

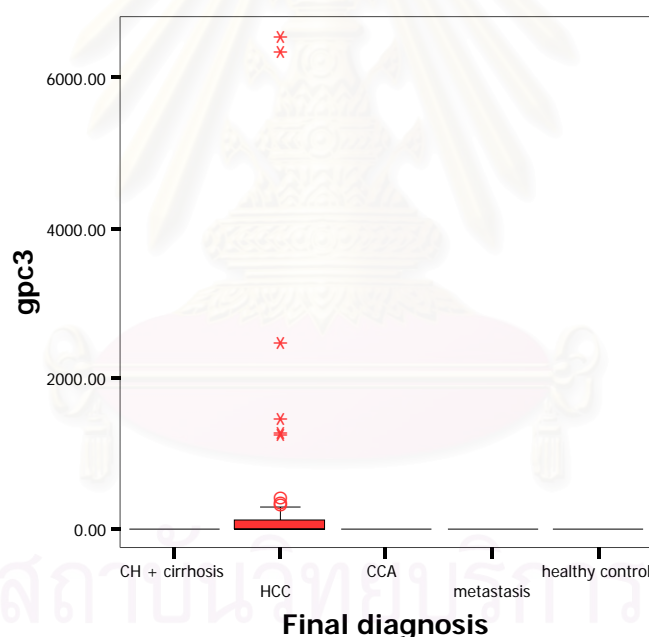
ของผู้ป่วยโดยแบ่งเป็นคะแนน 0 – 1 (อัตราการรอดชีวิตที่ 1 ปี เกิน 50 เปอร์เซ็นต์) คะแนน 2 – 3 ซึ่งมีอัตราการรอดชีวิตที่ 1 ปี ประมาณ 36 – 45 เปอร์เซ็นต์ และคะแนน 4 – 6 ซึ่งมีโอกาสรอดชีวิตที่ 1 ปี น้อยกว่า 10 เปอร์เซ็นต์พบว่า มีคนไข้ 27, 42 และ 31 เปอร์เซ็นต์ จัดอยู่ในกลุ่มดังกล่าวตามลำดับ (ตารางที่ 2 )

ตารางที่ 2 แสดงข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งตับ

Baseline characteristic	Number (%)
Age (mean +/- SD)	60 +/- 13.5
Male/ female	46/ 14 (77%/ 23%)
Etiology of liver disease (alcohol/ HBV/ HCV/ other)	12/ 32/ 4/12 (20%/ 53%/ 7%/ 20%)
Total Bilirubin (mg/dL)	2.6 +/- 3.4
ALT (IU/L)	77 +/- 88
Alkaline phosphatase (IU/ mL)	210 +/- 164
Albumin (g/ dL)	3.2 +/- 0.6
Prothrombin time-INR	1.2 +/- 0.3
Child-Pugh classification (A/ B/ C)	30/ 21/ 9 (50%/ 35%/ 15%)
Alpha fetoprotein > 20 ng/ mL	34/ 60 (57%)
Alpha fetoprotein > 200 ng/ mL	29/ 60 (48%)
Alpha fetoprotein > 400 ng/ mL	28/ 60 (47%)
Glypican-3 positivity	28/ 60 (47%)
Tumor type (Uninodular < 50%/ Multinodular < 50%/ Massive or extension > 50%)	18/ 16/ 26 (30%/ 27%/ 43%)
Vascular involvement	18 (30%)
CLIP score (0 - 1/ 2-3/ 4-6)	16/ 25/ 19 (27%/ 42%/ 31%)

## 4.2 ค่าบ่งชี้มะเร็ง Glypican-3 และ AFP

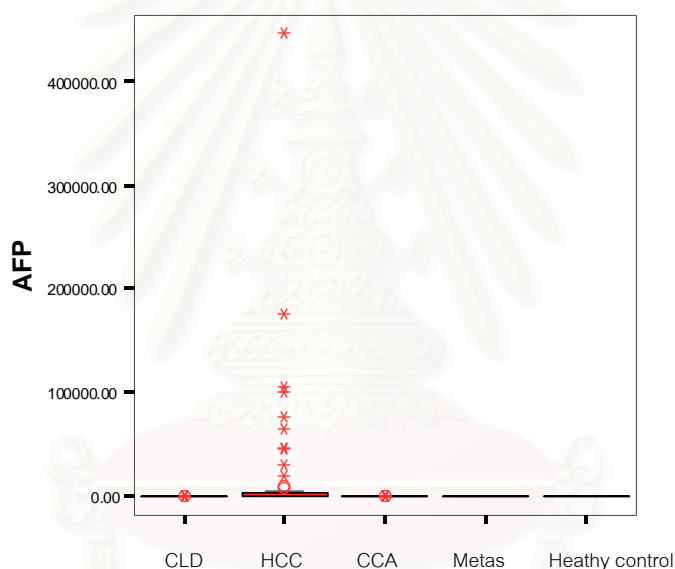
จากการศึกษาพบว่า 47 เปอร์เซ็นต์ ของคนไข้มะเร็งตับตรวจพบค่าบ่งชี้มะเร็ง Glypican-3 มีค่าสูงขึ้นในเลือด (28 ใน 60 ราย) โดยมีค่าตั้งแต่ 35.5 ถึง 6,547.9 ng/ mL ในขณะที่ตรวจไม่พบเลยในกลุ่มอื่นๆ ค่าเฉลี่ยของ Glypican-3 ในเลือดที่ตรวจพบในกลุ่มคนไข้ที่เป็นมะเร็งตับ  $374.6 \pm 1,212.9$  ng/ mL สูงกว่าในกลุ่มควบคุมที่ค่าการทำงานของตับปกติ กลุ่มคนไข้โรคตับเรื้อรังที่ไม่มีมะเร็ง กลุ่มคนไข้โรคมะเร็งท่อน้ำดี และ กลุ่มคนไข้ที่มีมะเร็งชนิดอื่นแพร่กระจายมาที่ตับอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.05$ ) (รูปที่ 3)



รูปที่ 3 แสดงการกระจายของค่า Glypican-3 ในผู้ป่วยแต่ละกลุ่ม

การศึกษานี้ยังทำการตรวจวัดระดับค่าบ่งชี้มะเร็ง AFP ในตัวอย่างเลือดที่ทำการเจาะในเวลาเดียวกัน ถ้าตัดที่ค่า AFP มากกว่า 20 ng/ mL พบว่า AFP มีค่าปกติทั้งหมดในกลุ่มควบคุมที่ค่าการทำงานของตับปกติ ในขณะที่พบว่ามีค่าสูงขึ้นในกลุ่มคนไข้โรคตับเรื้อรังที่ไม่มีมะเร็ง 7 รายใน 39 ราย

คิดเป็น 18 เปอร์เซ็นต์ มีค่าสูงขึ้น 8 รายใน 26 รายในกลุ่มคนไข้โรคมะเร็งท่อน้ำดี คิดเป็น 31 เปอร์เซ็นต์ และ 4 รายใน 14 รายในกลุ่มคนไข้ที่มีมะเร็งชนิดอื่นแพร่กระจายมาที่ตับ คิดเป็น 28.6 เปอร์เซ็นต์ เมื่อเทียบกับคนไข้มะเร็งตับซึ่งพบว่า AFP มีค่าสูงขึ้น 34 รายใน 60 ราย คิดเป็น 57 เปอร์เซ็นต์ ค่า AFP เฉลี่ยในคนไข้มะเร็งตับเท่ากับ  $19,402.8 \pm 64,318.5$  ng/ mL ซึ่งสูงกว่าในกลุ่มควบคุมที่ค่าการทำงาน ของตับปกติ กลุ่มคนไข้โรคตับเรื้อรังที่ไม่มีมะเร็ง กลุ่มคนไข้โรคมะเร็งท่อน้ำดี และ กลุ่มคนไข้ที่มีมะเร็ง ชนิดอื่นแพร่กระจายมาที่ตับอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.05$ ) (รูปที่ 4)

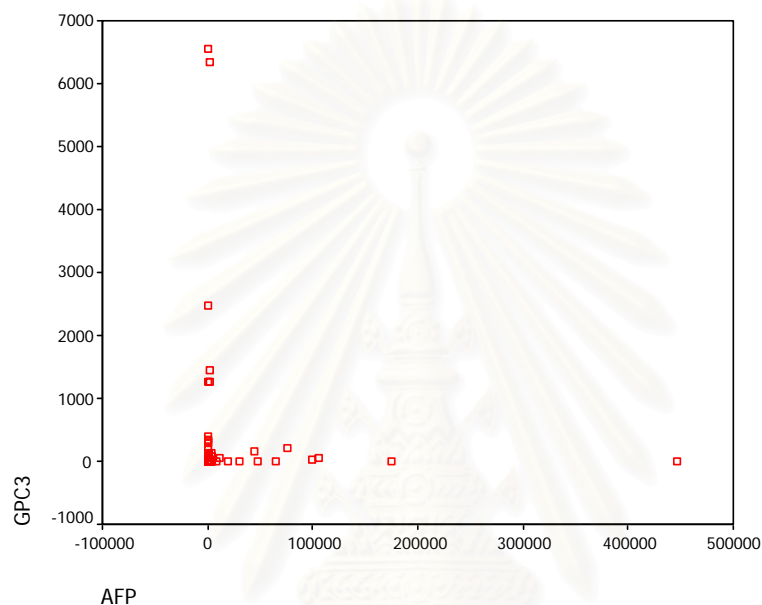


รูปที่ 4 แสดงการกระจายของค่า AFP ในผู้ป่วยแต่ละกลุ่ม

#### 4.3 ความไว ความจำเพาะ และ ความถูกต้อง ของการใช้ Glypican-3 ในการวินิจฉัยโรคมะเร็งตับ

พบว่าไม่มีความสัมพันธ์ระหว่างการเพิ่มขึ้นของค่าบ่งชี้มะเร็ง Glypican-3 เมื่อเทียบกับ AFP ในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งตับ (Pearson correlation coefficient for Glypican-3 and AFP value,  $-0.021$ ;  $P = 0.79$ ) เพราะฉะนั้นการใช้ค่าบ่งชี้มะเร็งทั้ง 2 ตัวร่วมกัน จะเพิ่มความไวในการวินิจฉัยโรคมะเร็งตับ ถ้าใช้

ค่า AFP ที่มากกว่า 20 ng/ mL ถือว่าผิดปกติพบกว่า 48 รายในผู้ป่วยมะเร็งตับ 60 ราย มีค่า Glypican-3 หรือ AFP ผิดปกติ ซึ่งทำให้มีความไวสูงถึง 80 เปอร์เซ็นต์ ในการวินิจฉัยมะเร็งตับ



รูปที่ 5 แสดงการกระจายของค่าบ่งชี้มะเร็ง Glypican 3 และ Alpha fetoprotein

ตารางที่ 3 ความไวและความจำเพาะของการใช้ค่าบ่งชี้มะเร็งในการวินิจฉัยแยกโรคมะเร็งตับและโรคตับเรื้อรังอื่นๆที่ไม่ใช่มะเร็ง

	ความไว (เปอร์เซ็นต์)	ความจำเพาะ (เปอร์เซ็นต์)
Glypican 3*	47%	100%
Alpha fetoprotein**	57%	82%
Combination (Glypican-3 + AFP)	80%	82%

\* Detectable serum Glypican-3; \*\* Serum AFP at a cutoff value of 20 ng/mL

ตารางที่ 4 ความไวและความจำเพาะของการใช้ค่าบ่งชี้มะเร็งในการวินิจฉัยแยกโรคมะเร็งตับและก้อนมะเร็งในตับชนิดอื่นที่ไม่ใช่มะเร็งตับ (มะเร็งท่อน้ำดีและมะเร็งชนิดแพร่กระจายมาที่ตับ)

	ความไว (เปอร์เซ็นต์)	ความจำเพาะ (เปอร์เซ็นต์)
Glypican 3*	47%	100%
Alpha fetoprotein**	57%	70%
Combination (Glypican-3 + AFP)	80%	69%

\* Detectable serum Glypican-3; \*\* Serum AFP at a cutoff value of 20 ng/mL

โดยสรุปเพื่อตอบคำถามการวิจัย พบว่าความไว (sensitivity) ความจำเพาะ (specificity) และความถูกต้อง (accuracy) ของการใช้ Glypican-3 ในการวินิจฉัยโรคมะเร็งตับคิดเป็น 47 เปอร์เซ็นต์ 100 เปอร์เซ็นต์ และ 70 เปอร์เซ็นต์ ตามลำดับ

#### 4.4 ความสัมพันธ์ระหว่างค่าบ่งชี้มะเร็ง Glypican-3 กับลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยและลักษณะของก้อนมะเร็ง

ในการศึกษาเพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างการตรวจพบค่าบ่งชี้มะเร็ง Glypican-3 ในเลือด กับลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วย จึงได้จัดแบ่งกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งตับออกเป็น 2 กลุ่มตามการตรวจพบค่าบ่งชี้มะเร็ง Glypican-3 โดยมีคนไข้มะเร็งตับ 28 ราย ที่ตรวจพบค่าบ่งชี้มะเร็ง Glypican-3 ในเลือด และอีก 32 รายที่ตรวจไม่พบ ความสัมพันธ์ระหว่างการตรวจพบค่าบ่งชี้มะเร็งดังกล่าวกับลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วย (ตารางที่ 5)

ตารางที่ 5 แสดงค่าป้งที่เริง Glypican 3 กับลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วย

Variables	Glypican-3 Positive (N)	Glypican-3 Negative (N)	P
Age (yrs)			
≥ 60 (n=31)	14	17	1.000
< 60 (n=29)	14	15	
Gender			
Male (n=46)	22	24	0.770
Female (n=14)	6	8	
Etiology of liver disease			
HBV positive (n=32)	18	14	0.128
HBV negative (n=28)	10	18	
Tumor type			
Uninodular (n=18)	6	12	0.398
Multinodular (n=17)	9	8	
Massive (n=25)	13	12	
Tumor size			
≤ 5 cm (n=10)	3	7	0.312
> 5 cm (n=50)	25	25	
Venous invasion			
Presence (n=18)	8	10	1.000
Absence (n=42)	20	22	
Extrahepatic metastasis			
Presence (n=9)	7	2	0.069
Absence (n=51)	21	30	
CLIP score			
Score 0-1(n=16)	5	11	0.330
Score 2-3 (n=26)	13	13	
Score 4-6 (n=18)	10	8	

ตารางที่ 6 แสดงค่าบังชี้มะเร็ง AFP กับลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วย

Variables	AFP ( $\geq 20$ ng/mL) (N)	AFP ( $< 20$ ng/mL) (N)	<i>P</i>
Age (yrs)			
$\geq 60$ (n=31)	17	14	0.800
$< 60$ (n=29)	17	12	
Gender			
Male (n=46)	24	22	0.235
Female (n=14)	10	4	
Etiology of liver disease			
HBV positive (n=32)	19	13	0.795
HBV negative (n=28)	15	13	
Tumor type			
Uninodular (n=18)	9	9	0.321
Multinodular (n=17)	8	9	
Massive (n=25)	17	8	
Tumor size			
$\leq 5$ cm (n=10)	2	8	0.015*
$> 5$ cm (n=50)	32	18	
Venous invasion			
Presence (n=18)	13	5	0.157
Absence (n=42)	21	21	
Extrahepatic metastasis			
Presence (n=9)	6	3	0.719
Absence (n=51)	28	23	
CLIP score			
Score 0-1 (n=16)	7	9	0.024*
Score 2-3 (n=26)	12	14	
Score 4-6 (n=18)	15	3	



พบว่าไม่มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างค่าบ่งชี้มะเร็ง Glypican-3 กับ อายุของผู้ป่วย ( $P = 1.000$ ) เพศ ( $P = 0.770$ ) สาเหตุของโรคตับ ( $P = 0.128$ ) ขนาดของก้อนมะเร็ง ( $P = 0.312$ ) ลักษณะของก้อนมะเร็ง ( $P = 0.398$ ) การมีการลุกลามเข้าหลอดเลือดดำ ( $P = 1.000$ ) การมีการแพร่กระจายของมะเร็งไปนอกตับ ( $P = 0.069$ ) และ ระยะของมะเร็งตับแบ่งตาม CLIP system ( $P = 0.330$ )

ในขณะเดียวกันเมื่อแบ่งผู้ป่วยมะเร็งตับออกเป็น 2 กลุ่มตามการตรวจพบค่าบ่งชี้มะเร็ง AFP ที่สูงกว่าปกติเมื่อใช้ค่าตัดที่ 20 ng/ mL พบว่า ไม่มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างค่าบ่งชี้มะเร็ง AFP กับ อายุของผู้ป่วย ( $P = 0.800$ ) เพศ ( $P = 0.235$ ) สาเหตุของโรคตับ ( $P = 0.795$ ) ลักษณะของก้อนมะเร็ง ( $P = 0.321$ ) การมีการลุกลามเข้าหลอดเลือดดำ ( $P = 0.157$ ) และ การมีการแพร่กระจายของมะเร็งไปนอกตับ ( $P = 0.719$ ) แต่พบว่าระดับ AFP ที่สูงกว่าปกติมีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับขนาดของก้อนมะเร็ง ( $P = 0.015$ ) และ ระยะของมะเร็งตับที่สูงเมื่อแบ่งตาม CLIP system ( $P = 0.024$ )

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## บทที่ 5

### การอภิปรายผลการวิจัย

การเกิดโรคมะเร็งตับเกิดจากการเปลี่ยนแปลงในหลายขั้นตอน ซึ่งส่วนใหญ่ของผู้ป่วยเกิดเนื่องจากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังและตับแข็ง [129] ในพื้นที่ที่เป็นแหล่งชุกชุมของโรคเช่นประเทศไทย อัตราติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีอาจสูงถึง 50% ของผู้ป่วยที่เป็นไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังและตับแข็งทั้งหมด ซึ่งผู้ป่วยเหล่านี้มีความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งตับในอนาคต [130] ตั้งแต่อดีตจนถึงปัจจุบัน การตรวจ AFP ก็ยังเป็นตัวบ่งชี้เดียวที่ใช้กันอย่างแพร่หลายในการตรวจวินิจฉัยและติดตามผู้ป่วยมะเร็งตับ AFP เป็น lipoprotein ที่มีอยู่มากในตับของตัวอ่อน แต่พบน้อยในตับของผู้ใหญ่ และ AFP จะปรากฏอีกครั้งเมื่อเซลล์ตับปกติมีการกลายเป็นเซลล์มะเร็ง และค่าจะมากขึ้นในมะเร็งตับชนิด poorly differentiate เมื่อเทียบกับมะเร็งตับชนิด well differentiate [131] AFP ถ้าใช้ค่าตัดที่ 20 ng/ml จะมีความไว 50-60% ในการวินิจฉัยมะเร็งตับ โดยความไวจะลดลงอยู่ที่ประมาณ 40% ในการวินิจฉัยมะเร็งตับขนาดเล็ก [132] และมีผลลวงสูง การเพิ่มขึ้นของระดับ AFP (20-200 ng/ml) สามารถตรวจพบได้ในคนไข้โรคตับเรื้อรังจำนวนหนึ่ง โดยพบประมาณ 15-60% ของคนไข้ตับอักเสบบีเรื้อรังจากไวรัส และพบประมาณ 10-50% ในคนไข้ตับแข็ง ในการศึกษาที่พบว่าความไวและความจำเพาะของ AFP ถ้าตัดที่ 20ng/ml เท่ากับ 57% และ 82% ตามลำดับ นอกจากการตรวจ AFP แล้วยังมีความพยายามในการศึกษาค่าบ่งชี้มะเร็งอื่นๆเช่น Lens culinaris agglutinin reactive AFP (AFP-L3) และ des-gamma-carboxyprothrombin (DCP) เพื่อเพิ่มความถูกต้องในการวินิจฉัย อย่างไรก็ตามก็ค่าบ่งชี้มะเร็งเหล่านี้ยังไม่มีการใช้กันอย่างแพร่หลายในทางปฏิบัติ

จากการศึกษานี้โดยวิธีการตรวจ sandwich ELISA พบว่าไม่สามารถตรวจพบ glypican 3 ในน้ำเหลืองของคนปกติและคนไข้โรคตับเรื้อรังที่ไม่มีมะเร็งโดยที่ระดับ glypican 3 เพิ่มขึ้นในคนไข้ที่เป็นมะเร็งตับ 28 คนจาก 60 คน คิดเป็น 47% ฉะนั้นความไวและความจำเพาะของ glypican 3 ในการวินิจฉัยมะเร็งตับคิดเป็น 47 % และ 100% ตามลำดับ ซึ่งผลการศึกษานี้สอดคล้องกับการศึกษาที่เคยทำมาก่อน ทั้งจากประเทศแคนาดาและประเทศญี่ปุ่น [2,53] ซึ่งสาเหตุส่วนใหญ่ของมะเร็งตับเกิดจากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี Capurro และคณะพบว่า ไม่สามารถตรวจพบ glypican 3 ในน้ำเหลืองของคนปกติและคนไข้ที่เป็นตับอักเสบบีแต่พบว่าเพิ่มขึ้น 14 คน ใน 34 คนของคนไข้มะเร็งตับ มีคนไข้เพียง 1 ราย

ในคนไข้ตับแข็ง 20 รายที่พบว่ามียกระดับค่า Glypican-3 เพิ่มขึ้น การศึกษานี้พบว่าความไวและความจำเพาะของ Glypican-3 เท่ากับ 53% และ 95% ตามลำดับ Nakatsura และคณะ ทำการศึกษาเช่นเดียวกันพบว่าตรวจพบ Glypican-3 ในน้ำเหลืองของคนไข้มะเร็งตับคิดเป็น 40% (16/40) (โดยใช้วิธี ELISA) แต่ตรวจไม่พบในคนไข้โรคตับที่ไม่มีมะเร็ง ความไวและความจำเพาะของ Glypican-3 ในการศึกษาครั้งนี้คิดเป็น 40 และ 100% ตามลำดับ การศึกษานี้ช่วยยืนยันว่า Glypican-3 มีความจำเพาะสูงมากในขณะที่มีความไวค่อนข้างต่ำ ถ้าจะใช้เป็นค่าบ่งชี้มะเร็งเพียงตัวเดียว

จากข้อมูลในการศึกษาพบว่าถ้าใช้ทั้ง Glypican-3 และ AFP ที่ตัดที่ค่ามากกว่า 20 ng/ml ร่วมกันจะทำให้ความไวในการวินิจฉัยมะเร็งตับเพิ่มขึ้น ซึ่งอธิบายได้จากการที่ไม่มีความสัมพันธ์กันระหว่างการตรวจพบ Glypican-3 และการตรวจพบ AFP ในคนไข้มะเร็งตับ อาจมีความจำเป็นที่ต้องการการศึกษาเพิ่มเติมต่อไปว่า การตรวจ Glypican-3 จะดีกว่าการตรวจ AFP ในการวินิจฉัยมะเร็งตับขนาดเล็กหรือไม่ เนื่องจากการศึกษานี้พบว่า การตรวจพบสาร Glypican-3 ไม่มีความสัมพันธ์กับขนาดของก้อนมะเร็งหรือระยะของมะเร็งเมื่อแบ่งตาม CLIP stage แตกต่างจาก AFP ซึ่งมีความสัมพันธ์กับระยะของมะเร็ง มีการศึกษาก่อนหน้านี้ที่พบว่าสามารถตรวจพบ Glypican-3 ได้มากกว่า AFP ในเนื้อตับของก้อนมะเร็งตับขนาดเล็ก [2,124] ในการศึกษาพบว่าตรวจพบ Glypican-3 และ AFP ที่ตัดที่ค่ามากกว่า 20ng/ml ในก้อนมะเร็งตับขนาดเล็กน้อยกว่า 5 เซนติเมตร ได้ 30% และ 20% ตามลำดับ ถ้าตรวจโดยใช้ค่าบ่งชี้มะเร็งทั้งสองตัวร่วมกันจะเพิ่มความไวในการวินิจฉัยก้อนมะเร็งตับขนาดเล็กเป็น 50% แต่คงต้องการการศึกษาเพิ่มเติมที่รวบรวมคนไข้ที่มีก้อนมะเร็งตับขนาดเล็กปริมาณมากพอเพื่อตอบคำถามดังกล่าว

นอกจากนี้จากการศึกษานี้ยังพบว่า การตรวจหา Glypican-3 ยังมีประโยชน์ในการวินิจฉัยแยกโรคมะเร็งตับออกจากมะเร็งของท่อน้ำดี (cholangiocarcinoma) มะเร็งท่อน้ำดีเป็นมะเร็งที่พบได้บ่อยเป็นอันดับสองรองจากมะเร็งตับ เกิดจากการกลายเป็นมะเร็งของเซลล์ cholangiocyte ซึ่งเป็นเซลล์บุผิวของท่อน้ำดี (ในขณะที่มะเร็งตับเกิดจากการกลายเป็นมะเร็งของเซลล์ hepatocyte) มะเร็งท่อน้ำดีพบน้อยในประเทศแถบตะวันตกแต่พบบ่อยในประเทศแถบเอเชีย โดยเฉพาะประเทศไทยซึ่งเป็นแหล่งโรคของพยาธิใบไม้ในตับ ฉะนั้นในประเทศไทยซึ่งเป็นทั้งแหล่งของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบและพยาธิใบไม้ในตับ รวมทั้งพบว่ามะเร็งท่อน้ำดีก็พบได้มากขึ้นในคนไข้ตับแข็งเช่นกัน จึงมีความสำคัญที่จะต้องวินิจฉัยแยกโรคมะเร็งทั้งสองชนิดนี้ออกจากกันเพราะคนไข้อาจมาพบแพทย์ด้วยก้อนในตับ และ 10% ของคนไข้มะเร็งตับอาจมาด้วยอาการตัวและตาเหลืองจากท่อน้ำดีอุดตัน [133] ทำให้แยกยากจาก

อาการและอาการแสดงของมะเร็งท่อน้ำดีชนิด hilar ด้วยเหตุผลดังกล่าวนี้การมีค่าบ่งชี้มะเร็งที่สามารถทำให้แยกโรคทั้งสองนี้ออกจากกันได้ อาจทำให้สามารถหลีกเลี่ยงการตรวจเพิ่มเติมอื่นๆ ที่อาจเป็นอันตรายต่อผู้ป่วยในการแยกโรคมะเร็งทั้งสอง เช่น การตรวจส่องกล้องฉีดสีเพื่อดูท่อน้ำดี (Endoscopic retrograde cholangiopancreatography; ERCP) หรือการเจาะตรวจชิ้นเนื้อตับ จากการศึกษาที่พบว่าค่า Glypican-3 มีความจำเพาะสูงมาก (100%) ไม่มีคนไข้มะเร็งท่อน้ำดีคนใดตรวจพบค่าบ่งชี้มะเร็งดังกล่าว

ข้อมูลในระยะหลังพบว่า Glypican-3 กระตุ้นการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งตับโดยผ่านทาง autocrine /paracrine canonical Wnt signaling [134] พบว่า Glypican-3 เพิ่มขึ้น 18 เท่าในมะเร็งตับระยะแรกเมื่อเทียบกับ dysplastic nodules และพบว่าเพิ่มขึ้น 37 และ 412 เท่า ในมะเร็งตับระยะแรกและมะเร็งตับระยะสุดท้ายเมื่อเทียบกับเนื้อตับปกติ [135] ในทางตรงกันข้ามพบว่า Glypican-3 มีฤทธิ์ในการยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์และกระตุ้นให้เกิดการตายของเซลล์ในมะเร็งบางชนิดนอกจากมะเร็งของตับ [136] ตัวอย่างเช่นพบว่าการลดลงของ Glypican-3 ในมะเร็งบางชนิดได้แก่ mesothelioma [137] มะเร็งถุงน้ำดี มะเร็งเต้านม [128] มะเร็งรังไข่ [126] และมะเร็งปอด [125] มีหลักฐานพบว่า Glypican-3 มีหน้าที่ยับยั้งการเกิดมะเร็งในปอดและยับยั้งการแพร่กระจายของมะเร็งเต้านม [138] จากข้อมูลดังกล่าวที่สนับสนุนว่า Glypican-3 ทำหน้าที่ควบคุมยับยั้งการเติบโตของมะเร็งต่างๆ จึงเป็นเหตุผลอธิบายผลการศึกษานี้ที่พบว่าตรวจไม่พบ Glypican-3 ในน้ำเหลืองของคนไข้ที่มีมะเร็งชนิดแพร่กระจายมาที่ตับ

## บทที่ 6

### สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

จากการศึกษานี้พบว่าสามารถตรวจพบการเพิ่มขึ้นของ Glypican-3 ในคนไข้มะเร็งตับทั้งในระยะแรกและระยะท้าย แต่ตรวจไม่พบเลยในคนไข้มะเร็งตับชนิดอื่น คนไข้โรคตับเรื้อรังและในคนปกติ ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างการตรวจพบ Glypican-3 กับ AFP บ่งชี้ว่า การตรวจค่าบ่งชี้มะเร็งทั้งสองร่วมกันอาจเพิ่มความไวในการวินิจฉัยโรค ซึ่งมีบทบาทในการนำมาใช้ได้จริงในทางปฏิบัติ เพื่อเป็นการวินิจฉัยแยกโรค และยืนยันการวินิจฉัยมะเร็งตับทำให้หลีกเลี่ยงการที่ผู้ป่วยจำนวนหนึ่งจะต้องถูกเจาะตรวจชิ้นเนื้อตับ แต่ยังคงต้องการการศึกษาเพิ่มเติมต่อไปว่า ค่าบ่งชี้มะเร็งนี้จะมีประโยชน์กว่า AFP หรือไม่ ในการวินิจฉัยมะเร็งตับขนาดเล็กหรือมะเร็งตับในระยะแรก และบทบาทของการตรวจค่าบ่งชี้มะเร็งทั้งสองร่วมกันในการนำมาใช้ในการตรวจคัดกรองค้นหามะเร็งตับในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยง

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## รายการอ้างอิง

1. Trevisani F, D'Intino PE, Morselli Labate AM, Mazzella G, Accogli E, Caraceni P, et al. Serum alpha-fetoprotein for diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: influence of HBsAg and anti-HCV status. *J Hepatol* 2001; 34(4): 570-5.
2. Capurro M, Wanless IR, Sherman M, Deboer G, Shi W, Miyoshi E, et al. Glypican-3: a novel serum and histochemical marker for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2003; 125(1): 89-97.
3. Yuen MF, Lai CL. Serological markers of liver cancer. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2005; 19(1): 91-9.
4. Tetsuya Nakatsura, Yoshihiro Yoshitake, Satoru Senju, Mikio Monji, Hiroyuki Komori, Yutaka Motomura, et al. Glypican-3, overexpressed specifically in human hepatocellular carcinoma, is a novel tumor marker. *BBRC* 2003; 306: 16-25.
5. Yoshitaka Hippo, Kiyotaka Watanabe, Akira Watanabe, Yutaka Midorikawa, Shogo Yamamoto, Sigeo Ihara, et al. Identification of soluble NH<sub>2</sub>-terminal fragment of glypican-3 as a serological marker for early-stage hepatocellular carcinoma. *Cancer Research* 2004; 64: 2418-23.
6. El Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *NEJM* 1999; 340: 745-50.
7. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *Int J cancer* 2001; 94: 153-6.
8. Deuffic S, Poynard T, Buffat L, Valleron AJ. Trends in primary liver cancer. *Lancet* 1998; 351: 214-5.
9. Stroffolini T, Andreone P, Andriulli A, Ascione A, Craxi A, Chiaramonte M, et al. Characteristics of hepatocellular carcinoma in Italy. *J Hepatol* 1998; 29: 944-52.
10. Bosch FX, Riber J, Diaz M, Cleries R. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. *Gastroenterology* 2004; 127(5 suppl 1): S5-S16.

11. Jordi Bruix, Morris Sherman. AASLD practice guideline: Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005; 42(5) 1208-36.
12. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, Chien CS. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. A prospective study of 22707 men in Taiwan. *Lancet* 1981; 2: 1129-33.
13. Koike K, Tsutsumi T, Fujie H, Shintani Y, Kyoji M. Molecular mechanism of viral hepatocarcinogenesis. *Oncology* 2002; 62 (suppl 1): 29-37.
14. Beasley RP. Hepatitis B virus as the etiologic agent in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1982; 2(suppl): 21S-26S.
15. Fattovich G, Brollo L, Giustina G, Noventa F, Pontisso P, Alberti A, et al. Natural history and prognostic factors for chronic hepatitis type B. *Gut* 1991; 32: 294-8.
16. Manno M, Camma C, Schepis F, Bassi F, Gelmini R, Giannini F, et al. Natural history of chronic HBV carrier in northern Italy; morbidity and mortality after 30 years. *Gastroenterology* 2004; 127: 756-63.
17. Hsu YS, Chien RN, Yeh CT, Sheen IS, Chiou HY, Chu CM, et al. Long term outcome after spontaneous HbeAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2002; 35: 1522-7.
18. Yuen MF, Wong DK, Sablon E, Tse E, Ng IO, Yuan HJ, et al. Seroclearance in chronic hepatitis B in the Chinese: virological, histological, and clinical aspects. *Hepatology* 2004; 39: 1694-701.
19. Fattovich G, Giustina G, Degos F, Tremolada F, Diodati G, Almasio P, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow up study of 384 patients. *Gastroenterology* 1997; 112: 463-72.
20. Niederau C, Lange S, Heintges T, Erhardt A, Buschkamp M, Hurter D, et al. Prognosis of chronic hepatitis C: results of a large, prospective cohort study. *Hepatology* 1998; 28 : 1687-95.

21. Niederau C, Heintges T, Lange S, Goldmann G, Niederau CM, Mohr L, et al. Long term follow up of HbeAg-positive patients treated with interferon alpa for chronic hepatitis B. *NEJM* 1996; 334: 1422-7.
22. Degos F, Christidis C, Ganne-Carrie N, Farmachidi JP, Degott C, Guettier C, et al. Hepatitis C virus related cirrhosis: time to occurrence of hepatocellular carcinoma and death. *Gut* 2000; 47: 131-6.
23. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma: conclusion of the Barcelona-2000 EASL conference. *J Hepatol* 2001; 35: 421-30.
24. Giordano TP, Kramer JR, Soucek J, Richardson P, El Serag HB. Cirrhosis and hepatocellular carcinoma in HIV- infected veterans with and without the hepatitis C virus: a cohort study, 1992-2001. *Arch Intern Med* 2004; 164: 2349-54.
25. ElMBERG M, Hultcrantz R, EkBom A, Brandt L, Olsson S, Olsson R, et al. Cancer risk in patients with hereditary hemochromatosis and in their first degree relatives . *Gastroenterology* 2003; 125: 1733-41.
26. Hsing AW, MaLaughlin JK, Olsen JH, Mellemkjar L, Wacholder S, Fraumeni JF Jr. Cancer risk following primary hemochromatosis : a population based cohort study in Denmark. *Int J Cancer* 1995; 60: 160-2.
27. Fracanzani AL, Conte D, Fraquelli M, Taiolo E, Mattioli M, Losco A, et al. Increased cancer risk in a cohort of 230 patients with hereditary hemochromatosis in comparison to matched control patients with non-iron related chronic liver disease. *Hepatology* 2001; 33: 647-51.
28. Caballeria L, Pares A, Castells A, Gines A, Bru C, Rodes J. Hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis: similar incidence to that in hepatitis C-virus related cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1160-3.



29. Lin SM, Sheen IS, Chien RN, Chu CM, Liaw YF. Long term beneficial effect of interferon therapy in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 1999; 29: 971-5.
30. Yuen MF, Hui CK, Cheng CC, Wu CH, Lai YP, Lai CL. Long term follow up of interferon alfa treatment in Chinese patients with chronic hepatitis B infection: The effect on hepatitis B e antigen seroconversion and the development of cirrhosis related complications. *Hepatology* 2001; 34: 139-45.
31. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *NEJM* 2004; 351: 1521-31.
32. Nishiguchi S, Shiomi S, Nakatani S, Takeda S, Fukuda K, Tamori a, et al. Prevention of hepatocellular carcinoma in patients with chronic active hepatitis C and cirrhosis . *Lancet* 2001; 357: 196-7.
33. Valle DC, Chevallier M, Marcellin P, Payen JL, Trepo C, Fonck M, et al. Treatment of hepatitis C virus related cirrhosis : a randomized controlled trial of interferon alfa 2b versus no treatment. *Hepatology* 1999; 29: 1870-5.
34. Camma C, Giunta M, Andreone P, Craxi A. Interferon and prevention of hepatocellular carcinoma in viral cirrhosis: an evidence based approach. *J Hepatol* 2001; 34: 593-602.
35. HCC-Int. Interferon alfa study group. Effect of interferon alfa on progression of cirrhosis to hepatocellular carcinoma: a retrospective cohort study. International Interferon alfa Hepatocellular carcinoma study group. *Lancet* 1998; 351: 1535-9.
36. Hayashi K, Kumada T, Nakano S, Takeda I, Kiriyaama S, Sone Y, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C after interferon therapy. *Hepatology*.2002; 49:508-12.
37. Ikeda K, Saitoh S, Kobayashi M, Suzuki Y, Suzuki F, Tsubota A, et al. Long term interferon therapy for 1 year or longer reduce the hepatocellular carcinoma rate in

- patients with liver cirrhosis caused by hepatitis C virus: a pilot study. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16: 406-15.
38. Tanaka H, Tsukuma H, Kasahara A, Hayashi N, Yoshihara H, Masuzawa M, et al. Effect of interferon therapy on the incidence of hepatocellular carcinoma and mortality of patients with chronic hepatitis C: a retrospective cohort study of 738 patients. *Int J Cancer* 2000; 87: 741-9.
  39. Okanoue T, Itoh Y, Minami M, Sakamoto S, Tasui K, Sakamoto M, et al. Interferon therapy lower the rate of progression to hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C but not significantly in an advanced stage : a retrospective study in 1148 patients. Viral Hepatitis Therapy Study Group. *J Hepatol* 1999; 30: 653-9.
  40. Toyoda H, Kumada T, Nakano S, Takeda I, Sugiyama K, Kiriya S, et al. Effect of the dose and duration of interferon alfa therapy on the incidence of hepatocellular carcinoma in noncirrhotic patients with anonsustained response to interferon for chronic hepatitis C. *Oncology* 2001; 61: 134-42.
  41. Oka H, Tamori A, Kuroki T, Kobayashi K, Yamamoto S. Prospective study of alpha fetoprotein in cirrhotic patients monitored for development of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1994; 19: 61-6.
  42. Zhang JY, Wang X, Han SG, Zhuang H. A case-control study of risk factors for hepatocellular carcinoma in Henan, China. *Am J Trop Med Hyg* 1998; 59: 947-51.
  43. Colombo M, de Franchis R, Del Ninno E, Sangiovanni A, De Fazio C, Tommasini M, et al. Hepatocellular carcinoma in Italian patients with cirrhosis. *NEJM* 1991; 325: 675-80.
  44. Hytioglou P, Theise ND, Schwartz M, Mor E, Miller C, Thung SN. Macroregenerative nodules in a series of adult cirrhotic liver explants: issue of classification and nomenclature. *Hepatology* 1995; 21: 703-8.

45. Ganne-Carrie N, Chastang C, Chapel F, Munz C, Pateron D, Sibony M, et al. Predictive score for the development of hepatocellular carcinoma and additional value of liver large cell dysplasia in Western patients with cirrhosis. *Hepatology* 1996; 23: 1112-8.
46. Lee RG, Tsamandas AC, Demetris AJ. Large cell change (liver cell dysplasia) and hepatocellular carcinoma in cirrhosis: matched case-control study, pathological analysis, and pathogenetic hypothesis. *Hepatology* 1997; 26: 1415-22.
47. Llovet JM, Mas X, Aponte JJ, Fuster J, Navasa M, Christensen E, et al. Cost effectiveness of adjuvant therapy for hepatocellular carcinoma during the waiting list for liver transplantation. *Gut* 2002; 50: 123-8.
48. Trevasini F, D'Intino PE, Morselli-Labate AM, Mazzella G, Accogli E, Caraceni P, et al. Serum alpha-fetoprotein for diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: influence of HbsAg and anti-HCV status. *J Hepatol* 2001; 34: 570-5.
49. Pateron D, Ganne N, Trinchet JC, Aurousseau MH, Mal F, Meicler C, et al. Prospective study of screening for hepatocellular carcinoma in Caucasian patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1994; 20: 65-71.
50. Zoli M, Magalotti D, Bianchi G, Gueli C, Marchesini G, Pisi E. Efficacy of a surveillance program for early detection of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1996; 78: 977-85.
51. Izuno K, Fujiyama S, Yamasaki K, Sato T. Early detection of hepatocellular carcinoma associated with cirrhosis by combined assay of des-gamma carboxy prothrombin and alpha-fetoprotein: a prospective study. *Hepatogastroenterology* 1995; 42: 387-93.
52. Koike Y, Shiratori Y, Sato S, Obi S, Teratani T, Imamura M, et al. Des gamma carboxy prothrombin as a useful predisposing factor for the development of portal venous invasion in patients with hepatocellular carcinoma: a prospective analysis of 227 patients. *Cancer* 2001; 91: 561-69.

53. Nakatsura T, Yoshitake Y, Senju S, Monji M, Komori H, Motomura Y, et al. Glypican-3 , overexpressed specifically in human hepatocellular carcinoma, is a novel tumor marker. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 306: 16-25.
54. Bolondi L, Sofia S, Siringo S, Gaiani S, Casali A, Ironi G, et al. Surveillance programme of cirrhotic patients for early diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma; a cost effective analysis. *Gut* 2001; 48: 251-9.
55. Zhang B, Yang B. Combined alpha fetoprotein testing and ultrasonography as a screening test for primary liver cancer. *J Med Screen* 1999; 6: 108-10.
56. Nakashima T, Kojiro M. Hepatocellular carcinoma. *Tokyo: Springer Verlag*, 1987.
57. Torzilli G, Minagawa M, Takayama T, Inoue K, Hui AM, Kubota K, et al. Accurate preoperative evaluation of liver mass lesions without fine needle biopsy. *Hepatology* 1999; 30:889 –93.
58. Levy I, Greig PD, Gallinger S, Langer B, Sherman M. Resection of hepatocellular carcinoma without preoperative tumor biopsy. *Ann Surg* 2001; 234:206-9.
59. Quaia E, Calliada F, Bertolotto M, Rossi S, Garioni L, Rosa L, et al. Characterization of focal liver lesions with contrast-specific US modes and a sulfur hexafluoride-filled microbubble contrast agent: diagnostic performance and confidence. *Radiology* 2004; 232: 420-30.
60. Nicolau C, Catala V, Vilana R, Gilibert R, Bianchi L, Sole M, et al. Evaluation of hepatocellular carcinoma using Sono Vue, a second generation ultrasound contrast agent: correlation with cellular differentiation. *Eur Radiol* 2004; 14: 1092-99.
61. Gaiani S, Celli N, Piscaglia F, Cecilioni L, Losinno F, Giangregorio F, et al. Usefulness of contrast-enhanced perfusional sonography in the assessment of hepatocellular carcinoma hypervascular at spiral computed tomography. *J Hepatol* 2004; 41: 421-6.
62. Bizollon T, Rode A, Bancel B, Gueripel V, Ducerf C, Baulieux J, et al. Diagnostic value and tolerance of lipiodol-computed tomography for the detection of small

- hepatocellular carcinoma: correlation with pathologic examination of explanted livers. *J Hepatol* 1998; 28: 491-6.
63. Kojiro M. Focus on dysplastic nodules and early hepatocellular carcinoma: an Eastern point of view. *Liver Transpl* 2004; 10(2 suppl 1):S3-S8.
64. Takayama T, Makuuchi M, Hirohashi S, Sakamoto M, Yamamoto J, Shimada K, et al. Early hepatocellular carcinoma as an entity with a high rate of surgical cure. *Hepatology* 1998; 28:1241-6.
65. Sakamoto M, Hirohashi S. Natural history and prognosis of adenomatous hyperplasia and early hepatocellular carcinoma: multi-institutional analysis of 53 nodules follow up for more than 6 months and 141 patients with single early hepatocellular carcinoma treated by surgical resection or percutaneous ethanol injection. *Jpn J Clin Oncol* 1998; 28: 604-8.
66. Nakashima Y, Nakashima O, Tanaka M, Okuda K, Nakashima M, Kojiro M. Portal vein invasion and intrahepatic micrometastasis in small hepatocellular carcinoma by gross type. *Hepatol Res* 2003; 26: 142-7.
67. Iwasaki M, Furuse J, Yoshino M, Ryu M, Moriyama N, Mukai K. Sonographic appearance of small hepatic nodules without tumor stain on contrast-enhanced computed tomography and angiography. *J Clin Ultrasound* 1998; 26: 303-7.
68. Fracanzani AL, Burdick L, Borzio M, Roncalli M, Bonelli N, Borzio F, et al. Contrast-enhanced Doppler ultrasonography in the diagnosis of hepatocellular carcinoma and premalignant lesions in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2001; 34: 1109-12.
69. Takayama T, Makuuchi M, Hirohashi S, Sakamoto M, Okazaki N, Takayasu K, et al. Malignant transformation of adenomatous hyperplasia to hepatocellular carcinoma. *Lancet* 1990; 336: 1150-3.
70. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003; 362: 1907-17.

71. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *NEJM* 1996; 334: 693-9.
72. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003; 37: 429-42.
73. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention to treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology* 1999; 30: 1434-40.
74. Aii S, Yamaoka Y, Futagawa S, Inoue K, Kobayashi K, Kojiro M, et al. Results of surgical and nonsurgical treatment for small-sized hepatocellular carcinomas: A retrospective and nationwide survey in Japan. *Hepatology* 2000; 32: 1224-9.
75. Fong Y, Sun RL, Jarnagin W, Blumgart LH. An analysis of 412 cases of hepatocellular carcinoma at a Western center. *Ann Surg* 1999; 229: 790-9.
76. Grazi GL, Ercolani G, Pierangeli F, Del Gaudio M, Cescon M, Cavallari A, et al. Improved results of liver resection for hepatocellular carcinoma on cirrhosis give the procedure added value. *Ann Surg* 2001; 234: 71-8.
77. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the esophagus for bleeding esophageal varices. *Br J Surg* 1973; 60: 646-9.
78. D'Amico G, Morabito A, Pagliaro L, Marubini E. Survival and prognosis indicators in compensated and decompensated cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1986; 31: 468-75.
79. Gines P, Quintero E, Arroyo V, Teres J, Bruguera M, Rimola A, et al. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology* 1987; 7: 122-8.
80. Bruix J, Castells A, Bosch J, Feu F, Fuster J, Garcia-Pagan JC, et al. Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prognostic value of preoperative portal pressure. *Gastroenterology* 1996; 111: 1018-22.

81. Okada S, Shimada K, Yamamoto J, Takayama T, Kosuge T, Yamasaki S, et al. Predictive factors for postoperative recurrence of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 1994; 106: 1618-24.
82. Nagasue N, Uchida M, Makino Y, Takemoto Y, Yamanoi A, Hayashi T, et al. Incidence and factors associated with intrahepatic recurrence following resection of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 1993; 105: 488-94.
83. Imamura H, Matsuyama Y, Tanaka E, Ohkubo T, Hasegawa K, Mayagawa S, et al. Risk factors contributing to early and late phase intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *J Hepatol* 2003; 38: 200-7.
84. Majno PE, Sarasin FP, Mentha G, Hadengue A. Primary liver resection and salvage transplantation or primary liver transplantation in patients with single, small hepatocellular carcinoma and preserved liver function: An outcome-oriented decision analysis. *Hepatology* 2000; 31: 899-906.
85. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Watson JJ, Bacchetti P, Venook A, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology* 2001; 33: 1394-1403.
86. Marsh JW, Dvorchik I, Bonham CA, Iwatsuki S, Is the pathologic TNM staging system for patients with hepatoma predictive of outcome ? *Cancer* 2000; 88: 538-43.
87. Marsh JW, Dvorchik I. Liver organ allocation for hepatocellular carcinoma: are we sure? *Liver Tranpl* 2003; 9: 693-6.
88. Burrel M, Llovet JM, Ayuso C, Iglesias C, Sala M, Miquel R, et al. MRI angiography is superior to helical CT for detection of HCC prior to liver transplantation: An explant correlation . *Hepatology* 2003; 38: 1034-42.
89. Llovet JM, Bruix J, Fuster J, Castells A, Garcia-Valdecasas JC, Grande L, et al. Liver transplantation for treatment of small hepatocellular carcinoma: the tumor-node-metastasis classification does not have prognostic power. *Hepatology* 1998; 27: 1572-7.

90. Libbrecht L, Bielen D, Verslype C, Vanbeckevoort D, Pirenne J, Nevens F, et al. Focal lesions in cirrhotic explant livers: pathological evaluation and accuracy of pretransplant imaging examination. *Liver Transpl* 2002; 8: 749-61.
91. Jonas S, Bechstein WO, Steinmuller T, Herrmann M, Radke C, Berg T, et al. Vascular invasion and histopathologic grading determine outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Hepatology* 2001;33: 1080-6.
92. Plessier A, Codes L, Consigny Y, Sommacale D, Dondero F, Cortes A, et al. Underestimation of the influence of satellite nodules as a risk factor for post-transplant recurrence in patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2004; 10(suppl 2): S86-S90.
93. Hsu HC, Wu TT, Wu MZ, Sheu JC, Lee CS, Chen DS. Tumor invasiveness and prognosis in resected hepatocellular carcinoma. Clinical and pathogenetic implications. *Cancer* 1988; 61: 2095-99.
94. Wayne JD, Lauwers GY, Ikai I, Doherty DA, Belghiti J, Yamaoka Y, et al. Preoperative predictors of survival after resection of small hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2002; 235: 722-30.
95. Cilli U, Vitale A, Bassanello M, Boccagni P, Brolese A, Zanusi G, et al. Liver transplantation for the treatment of moderately or well-differentiated hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2004; 239: 150-9.
96. Yao FY, Bass NM, Nikolai B, Davern TJ, Kerlan R, Wu V, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Analysis of survival according to the intention-to-treat principle and dropout from the waiting list. *Liver Transpl* 2002; 8: 873-83.
97. Freeman RB, Wiesner RH, Edwards E, Harper A, Merion R, Wolfe R. Results of the first year of the new liver allocation plan. *Liver Transpl* 2004; 10: 7-15.
98. Trotter JF, Wachs M, Everson GT, Kam I. Adult to adult transplantation of the right hepatic lobe from a living donor. *NEJM* 2002; 346: 1074-82.



99. Livraghi T, Bolondi L, Lazzaroni S, Marin G, Morabito A, Rapaccini GL, et al. Percutaneous ethanol injection in the treatment of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. A study on 207 patients. *Cancer* 1992; 69: 925-9.
100. Vilana R, Bruix J, Bru C, Ayuso C, Sole M, Rodes J. Tumor size determines the efficacy of percutaneous ethanol injection for the treatment of small hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1992; 16: 353-7.
101. Ishii H, Okada S, Nose H, Okusaka T, Yoshimori M, Takayama T, et al. Local recurrence of hepatocellular carcinoma after percutaneous ethanol injection. *Cancer* 1996; 77(9): 1792-6.
102. Okada S. Local ablation therapy for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 1999; 19(3): 323-8.
103. Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S, Meloni F, Solbiati L, Gazelle GS. Small hepatocellular carcinoma: treatment with radio-frequency ablation versus ethanol injection. *Radiology* 1999; 210(3):655-61.
104. Lencioni RA, Allgaier HP, Cioni D, Olschewski M, Deibert P, Crocetti L, et al. Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: randomized comparison of radio-frequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection. *Radiology* 2003; 228(1): 235-40.
105. Lin SM, Lin CJ, Lin CC, Hsu CW, Chen YC. Radiofrequency ablation improves prognosis compared with ethanol injection for hepatocellular carcinoma  $\leq$  4 cm. *Gastroenterology* 2004; 127(6): 1714-23.
106. Giorgio A, Tarantino L, de Stefano G, Coppola C, Ferraioli G. Complications after percutaneous saline-enhanced radiofrequency ablation of liver tumors: 3-year experience with 336 patients at a single center. *AJR* 2005; 184(1): 207-11.
107. Tateishi R, Shiina S, Teratani T, Obi S, Sato S, Koike Y, et al. Percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. An analysis of 1000 cases. *Cancer* 2005; 103: 1201-9.

108. Kudo M, Chung H, Osaki Y. Prognostic staging system for hepatocellular carcinoma (CLIP score): its value and limitations, and a proposal for a new staging system, the Japan Integrated Staging Score (JIS score). *J Gastroenterol* 2003; 38: 207-15.
109. Llovet JM, Real MI, Montanya X, Planas R, Coll S, Aponte AJ, et al. Arterial embolization, chemoembolization versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1734-9.
110. Lo CM, Ngan H, Tso WK, Liu CL, Lam CM, Poon RT, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002; 35: 1164-71.
111. Lin Zhou, Jia Liu, Feng Luo. Serum tumor markers for detection of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2006; 12(8): 1175-81.
112. Perrimon N, Bernfield M (2000) Specificities of heparan sulphate proteoglycans in developmental process. *Nature* 404:725-728
113. Lyon M, Gallagher JT (1998) Bio-specific sequences and domains in heparan sulphate and the regulation of cell growth and adhesion. *Matrix Biol* 17:485-493
114. Tumova S, Woods A, Couchman JR (2000) Heparan sulfate chains from glypican and syndecans bind the Hep II domain of fibronectin similarly despite minor structural differences. *J Biol Chem* 275:9410-9417
115. Mertens G, Van der Schueren B, Van den Beghe H, David G (1996) Heparan sulphate expression in polarized epithelial cells: the apical sorting of glypican (GPI-anchored proteoglycan) is inversely related to its heparan sulphate content. *J Cell Biol* 132:487-497
116. Fransson LA, Edgren G, Havasmark B, Schmidtchen A (1995) Recycling of a glycosylphosphatidylinositol-anchored heparan sulphate proteoglycan (glypican) in skin fibroblasts. *Glycobiology* 5:407-415
117. Sidow A Gen(om)e duplications in the evolution of early vertebrates. *Curr Opin Genet Dev* 6:715-722

118. Steinfeld R, Van Den Berghe H, David G (1996) Stimulation of fibroblast growth factor receptor-1 occupancy and signaling by cell surface-associated syndecans and glypican. *J Cell Biol* 133:405-416
119. Liu W, Litwack ED, Stanley MJ, Langford JK, Lander AD, Sanderson RD (1998) Heparan sulfate proteoglycans as adhesive and anti-invasive molecules. Syndecans and glypicans have distinct functions. *J Biol Chem* 273:22825-22832
120. Fuki IV, Kuhn KM, Lomazov IR, Rothman VL, Tuszynski GP, Iozzo RV, Swenson TL, Fisher EA, Williams KJ (1997) The syndecans family of proteoglycans. Novel receptors mediating internalization of atherogenic lipoproteins in vitro. *J Clin Invest* 100:1611-1622
121. Simons K, Toomre D (2000) Lipid rafts and signal transduction. *Nature reviews Mol Cell Biol* 1:31-39
122. Z-W Zhu, H Friess, L Wang, M Abou-Shady, A Zimmermann, A D Lander, et al. Enhanced glypican-3 expression differentiates the majority of hepatocellular carcinomas from benign hepatic disorders. *Gut* 2001; 48: 558-64.
123. Young Kwan Sung, Sun Young Hwang, Mi Kyung Park, Mohammad Farooq, In Sook Han, Han Ik Bae, et al. Glypican-3 is overexpressed in human hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci* 2003; 94(3): 259-62.
124. Hsu HC, Cheng W, Lai PL. Cloning and expression of a developmentally regulated transcript MXR7 in hepatocellular carcinoma: biological significance and temporal/spatial distribution. *Cancer Res* 1997; 57:5179-84.
125. Kim H, Xu GL, Borczuk AC, et al. The heparan sulfate proteoglycan GPC3 is a potential lung tumor suppressor. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003; 29:694-701.
126. Lin H, Huber R, Schlessinger D, Morin PJ. Frequent silencing of the GPC3 gene in ovarian cancer cell lines. *Cancer Res* 1999; 59:807-10.

127. Man XB, Tang L, Zhang BH, et al. Upregulation of Glypican-3 expression in hepatocellular carcinoma but downregulation in cholangiocarcinoma indicates its differential diagnosis value in primary liver cancers. *Liver Int* 2005; 25:962-6.
128. Xiang YY, Ladeda V, Filmus J. Glypican-3 expression is silenced in human breast cancer. *Oncogene* 2001; 20:7408-12.
129. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003; 362:1907-17.
130. Tangkijvanich P, Hirsch P, Theamboonlers A, Nuchprayoon I, Poovorawan Y. Association of hepatitis viruses with hepatocellular carcinoma in Thailand. *J Gastroenterol* 1999; 34:227-33.
131. Taketa K. Alpha-fetoprotein: reevaluation in hepatology. *Hepatology* 1990; 12:1420-32.
132. Tangkijvanich P, Anukularnkusol N, Suwangool P, et al. Clinical characteristics and prognosis of hepatocellular carcinoma: analysis based on serum alpha-fetoprotein levels. *J Clin Gastroenterol* 2000; 31:302-8.
133. Qin LX, Tang ZY. Hepatocellular carcinoma with obstructive jaundice: diagnosis, treatment and prognosis. *World J Gastroenterol* 2003; 9:385-91.
134. Capurro MI, Xiang YY, Lobe C, Filmus J. Glypican-3 promotes the growth of hepatocellular carcinoma by stimulating canonical Wnt signaling. *Cancer Res* 2005; 65:6245-54.
135. Llovet JM, Chen Y, Wurmbach E, et al. A molecular signature to discriminate dysplastic nodules from early hepatocellular carcinoma in HCV cirrhosis. *Gastroenterology* 2006; 131:1758-67.
136. Gonzalez AD, Kaya M, Shi W, et al. OCI-5/GPC3, a glypican encoded by a gene that is mutated in the Simpson-Golabi-Behmel overgrowth syndrome, induces apoptosis in a cell line-specific manner. *J Cell Biol* 1998; 141:1407-14.
137. Murthy SS, Shen T, De Rienzo A, et al. Expression of GPC3, an X-linked recessive overgrowth gene, is silenced in malignant mesothelioma. *Oncogene* 2000; 19:410-6.

138. Peters MG, Farias E, Colombo L, Filmus J, Puricelli L, Bal de Kier Joffe E. Inhibition of invasion and metastasis by glypican-3 in a syngeneic breast cancer model. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 80:221-32.



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



ภาคผนวก

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## ภาคผนวก ก

### ข้อมูลสำหรับผู้ป่วย และ ใบยินยอมของผู้เข้าร่วมการศึกษา

#### ใบยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยเรื่องการวิเคราะห์หาระดับสารกลัยปีแคนทรินเพื่อใช้ในการวินิจฉัยมะเร็งตับ

##### คำชี้แจงเกี่ยวกับโรคมะเร็งตับ

โรคมะเร็งตับเป็นโรคมะเร็งที่มักพบในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยง ได้แก่ การเป็นโรคตับเรื้อรังและโรคตับแข็งจากสาเหตุต่างๆ เช่น การดื่มสุรา และการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี เป็นต้น รวมทั้งการเป็นผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ซึ่งการวินิจฉัยมะเร็งตับมักเริ่มจากการตรวจพบมีก้อนในตับโดยต้องได้รับการตรวจวินิจฉัยยืนยันด้วยวิธีการต่างๆต่อไป ได้แก่ การเจาะเลือดเพื่อวัดระดับ tumor marker (alpha fetoprotein) การตรวจทางรังสีวิทยาเพื่อแสดงให้เห็นว่าก้อนในตับนั้นได้รับเลือดมาจาก hepatic artery ได้แก่ computed tomography, magnetic resonance imaging หรือ angiography และการเจาะตรวจชิ้นเนื้อตับทางพยาธิวิทยา หลังจากนั้นจึงพิจารณาเลือกการรักษาตามความเหมาะสมต่อไป

##### วัตถุประสงค์หลักของการวิจัย

เพื่อศึกษาความไว (sensitivity) ความจำเพาะ (specificity) และความแม่นยำ (Accuracy) ของ Glypican-3 ในการวินิจฉัยโรคมะเร็งตับ

##### ขั้นตอนและวิธีการศึกษา

เก็บข้อมูลในผู้ป่วยที่มีโรคตับเรื้อรังทั้งตับอักเสบบี ตับแข็ง และผู้ป่วยที่มีก้อนที่ตับรายใหม่ที่ยังไม่ได้รับการตรวจเพื่อวินิจฉัยหรือรักษาที่เข้ารับการรักษาที่แผนกอายุรกรรมและคลินิกโรคตับที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ตั้งแต่ พฤศจิกายน 2548 ถึง ตุลาคม 2549 โดยผู้ป่วยจะได้รับการตรวจเพื่อวินิจฉัยและรักษาไปตามขั้นตอนมาตรฐาน ซึ่งในขั้นตอนที่มีการเจาะเลือดเพื่อตรวจทางห้องปฏิบัติการจะมีการเก็บตัวอย่างเลือดจากผู้ป่วยเพิ่มประมาณ 5 ซีซี เพื่อตรวจวิเคราะห์ระดับ Glypican-3 โดยวิธี ELISA โดยการดำเนินการเพื่อตรวจวินิจฉัยหรือรักษาต่อไปนั้นจะดำเนินไปโดยไม่ขึ้นกับผลการตรวจหาระดับ Glypican-3

การนำเสนอผลงานวิจัยจะแสดงเฉพาะข้อมูลทางด้านวิชาการโดยไม่มีการเปิดเผยชื่อของผู้เข้าร่วมการศึกษาแต่อย่างใด

## ใบยินยอมของผู้เข้าร่วมการศึกษาวิจัย

การศึกษาเรื่อง การวิเคราะห์หาระดับสารกลัยปิแคนทรีเพื่อใช้ในการวินิจฉัยมะเร็งระดับ

เลขที่.....ชื่อ.....นามสกุล

ข้าพเจ้าได้รับทราบจากแพทย์ ซึ่งได้ลงนามด้านท้ายของหนังสือนี้ ถึงวัตถุประสงค์ และแนวทางวิธีการตรวจศึกษาการวิเคราะห์หาระดับสารกลัยปิแคนทรีเพื่อใช้ในการวินิจฉัยมะเร็งระดับ และได้รับทราบถึงผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น ข้าพเจ้าได้ซักถาม ทำความเข้าใจเกี่ยวกับการศึกษาดังกล่าวนี้เป็นที่เรียบร้อยแล้ว และยินยอมให้ทำการเก็บตัวอย่างเลือดเพิ่มเพื่อทำการศึกษาดังกล่าว

ข้าพเจ้ายินดีเข้าร่วมการศึกษาดังกล่าวโดยสมัครใจ และอาจถอนตัวจากการเข้าร่วมศึกษาเมื่อใดก็ได้ โดยไม่จำเป็นต้องแจ้งเหตุผล และจะปฏิบัติตามคำแนะนำของแพทย์ทุกประการ

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลเฉพาะเกี่ยวกับตัวข้าพเจ้าเป็นความลับ และจะเปิดเผยได้เฉพาะในรูปที่เป็นผลสรุปจากการศึกษาดังกล่าว การเปิดเผยข้อมูลเกี่ยวกับตัวข้าพเจ้าต่อหน่วยงานต่างๆ ที่เกี่ยวข้องกระทำไม่ได้เฉพาะกรณีจำเป็นด้วยเหตุผลทางวิชาการเท่านั้น

ข้าพเจ้าได้อ่านและทำความเข้าใจในข้อความทั้งหมดของใบยินยอมครบถ้วนเป็นอย่างดีแล้ว ทั้งนี้ข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วมโครงการศึกษาดังกล่าวด้วยความสมัครใจโดยไม่มีการบังคับใดๆ พร้อมทั้งลงลายมือชื่อเพื่อเป็นหลักฐานในการเข้าร่วมโครงการศึกษาดังกล่าว

.....  
 สถานที่ / วันที่ ( )

ลงนามผู้ป่วย

.....  
 สถานที่ / วันที่ ( )

ลงนามแพทย์ผู้ให้การรักษา

.....  
 สถานที่ / วันที่ ( )

ลงนามพยาน



**ภาคผนวก ข**  
**แบบเก็บข้อมูลสำหรับงานวิจัย**

**Hepatoma data record**

**I. Patient's data**

Patient's ID. _____		Age _____	Date _____
Sex: male female	Province _____		
Underlying liver disease:	CH	Cirrhosis	other
Etiology of liver disease:	Alc	HBV	HCV NASH/NAFLD
	AIH	cryptogenic	other
Alc: No	Yes _____		
Complication: EV/GV	UGIB	SBP	HE other _____
Past Hx: DM	HT	IHD	TB CVA COPD Other _____
Liver stigmata: present	absent	Spleen: Normal	enlarge
Imaging evidence of cirrhosis:	Yes	No	
<b><u>Ascites:</u></b> No	Minimal	Mod	Marked
CTP score _____			

**II. LAB**

Hb _____	Hct _____	Platelet _____	PT (INR) _____
TB/ DB _____	AST/ ALT _____	ALP _____	Alb/ Glob _____
HbsAg _____	anti-HCV _____	AFP _____	

### III. IMAGING STUDY

<u>Imaging study</u>	1. USG	2. CT scan	3. MRI	4. angiogram
Number of tumor	_____			
Size OF MAXIMUM DIAMETER (cm * cm)	1. _____	2. _____	3. _____	
Tumor morphology:	1. Uninodular & extension =< 50%			
	2. Multinodular & extension =< 50%			
	3. Massive or extension > 50%			
Portal vein thrombosis	No	Yes	_____	
Extrahepatic metastasis:	No	Yes	_____	

### IV. DIAGNOSIS & STAGING

<u>Diagnosis by</u>	1. clinical + imaging + AF	2. clinical + 2 imagings	3. needle biopsy
	4. core biopsy	5. surgical resection	6. autopsy
Patho No.	_____		
CLIP staging	_____		

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ค

การจัดแบ่งระยะของโรคมะเร็งตับตาม CLIP system ที่ใช้ในการศึกษา<sup>1</sup>

**Table 3. Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) system.**

Variable	Score
<b>Child-Pugh stage</b>	
A	0
B	1
C	2
<b>Tumor morphology</b>	
Uninodular and extension $\leq 50\%$	0
Multinodular and extension $< 50\%$	1
Massive or extension $> 50\%$	2
<b>AFP</b>	
$< 400$ ng/mL	0
$\geq 400$ ng/mL	1
<b>Portal vein thrombosis</b>	
No	0
Yes	1
<b>Summary CLIP score</b>	<b>1-year survival (%)</b>
0	84
1	66
2	45
3	36
4-6	9

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

### ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

นางสาวสรพรพจน์ ไคมทอง เกิดเมื่อวันที่ 13 กันยายน พ.ศ. 2519 ที่จังหวัดกรุงเทพมหานคร สำเร็จการศึกษาแพทยศาสตรบัณฑิต เกียรตินิยมอันดับ 2 จากคณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยเมื่อปี พ.ศ. 2542 เข้าทำงานตำแหน่งแพทย์ประจำโรงพยาบาลศูนย์สระบุรี ปีพ.ศ.2542-2545 หลังจากนั้นได้ศึกษาต่อแพทย์ประจำบ้านอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เมื่อปีพ.ศ. 2545-2548 และศึกษาต่อที่หน่วยทางเดินอาหาร ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เมื่อ 1 มิถุนายน พ.ศ. 2548 ถึงปัจจุบัน



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย