

คุณค่าของแกมมากฎตามิลทรานสเฟอเรนซ์เอนไซม์ส่วนที่มี  
ความจำเพาะต่อดับในการวินิจฉัยโรคมะเร็งตับ



นาย นพพร อนุกุลการกุศล

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

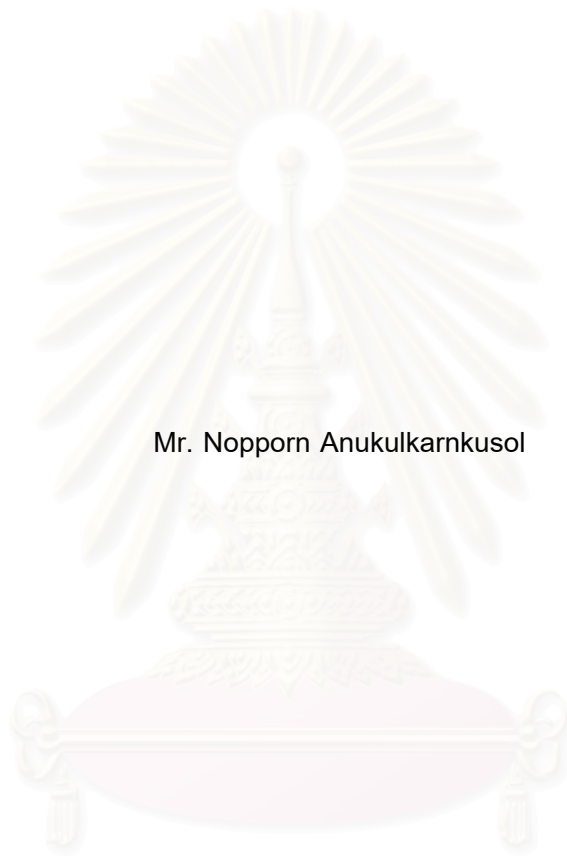
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2543

ISBN 974-13-0962-7

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

THE DIAGNOSTIC VALUE OF HEPATIC-SPECIFIC BANDS OF SERUM  
GAMMA GLUTAMYLTRANSFERASE IN THE DIAGNOSIS OF  
HEPATOCELLULAR CARCINOMA



Mr. Nopporn Anukulkarikusol

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of Master of Science in Medicine

Department of Medicine

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic Year 2000

ISBN 974-13-0962-7



นพพร อนุกุลการกุศล : คุณค่าของแกมม่ากลูตามิลทรานสเฟอเลสเอนไซม์ส่วนที่มีความจำเพาะต่อ  
ตับในการวินิจฉัยโรคมะเร็งตับ (THE DIAGNOSTIC VALUE OF HEPATIC-SPECIFIC BANDS OF  
SERUM GAMMA GLUTAMYLTRANSFERASE IN THE DIAGNOSIS OF HEPATOCELLULAR  
CARCINOMA) อ. ที่ปรึกษา : รศ. นพ. พินิจ กุลละวณิชย์, อ. ที่ปรึกษาร่วม : ผศ. ดร. พิสิฐ  
ประพันธ์วัฒน์ ; 88 หน้า ISBN 974-13-0962-7.

วัตถุประสงค์ ทดสอบความแม่นยำของ hepatic-specific band of gamma-glutamyltransferase  
ในการวินิจฉัยโรคมะเร็งตับชนิดปฐมภูมิในผู้ป่วยเนื้องอกที่ตับ

วิธีการศึกษา ผู้ป่วยที่อัลตราซาวด์สงสัยมีก้อนที่ตับจำนวน 57 ราย ที่มารับการรักษาที่  
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ จะได้รับการตรวจเลือดหาค่าอัลฟาฟิโตโปรตีนและส่วนที่มีความจำเพาะต่อตับของ  
แกมม่ากลูตามิลทรานสเฟอเลสเอนไซม์โดยความสมัครใจ เพื่อการวินิจฉัยมะเร็งตับชนิดปฐมภูมิ และเก็บรวบรวมข้อมูลใน  
แบบบันทึกข้อมูลและวิเคราะห์โดยใช้สถิติพื้นฐานของการวิจัยศึกษาเชิงพรรณนาแบบไปข้างหน้า

ผลการศึกษา ค่าความไวและความจำเพาะของค่าแกมม่ากลูตามิลทรานสเฟอเลสเอนไซม์ส่วนที่มี  
ความจำเพาะต่อตับในซีรัมต่อการวินิจฉัยโรคมะเร็งตับชนิดปฐมภูมิ พบว่าค่าความไวอยู่ในช่วงร้อยละ 48 ถึง  
79 และความจำเพาะอยู่ในช่วงร้อยละ 11 ถึง 39 ขณะที่อัลฟาฟิโตโปรตีนพบว่ามีค่าความไวร้อยละ 55 ถึง 79  
และความจำเพาะอยู่ในช่วงร้อยละ 96 ถึง 100

สรุป ค่าความไวและความจำเพาะของค่าแกมม่ากลูตามิลทรานสเฟอเลสเอนไซม์ส่วนที่มีความ  
จำเพาะต่อตับในซีรัมต่อการวินิจฉัยโรคมะเร็งตับชนิดปฐมภูมียังไม่ดีพอ และยังไม่ดีเท่าการใช้อัลฟาฟิโต  
โปรตีนในการวินิจฉัยโรคมะเร็งตับชนิดปฐมภูมิ

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาควิชา.....อายุรศาสตร์..... ลายมือชื่อนิสิต.....  
สาขาวิชา.....อายุรศาสตร์..... ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....  
ปีการศึกษา.....2543..... ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

# # 4275223330 : MAJOR MEDICINE (GASTROENTEROLOGY)

KEY WORD : HEPATOMA / HEPATIC SPECIFIC BANDS / GGT / AFP / LIVER TUMOR

NOPPORN ANUKULKARNKUSOL : THE DIAGNOSTIC VALUE OF HEPATIC-PECIFIC BANDS OF SERUM GAMMA GLUTAMYLTRANSFERASE IN THE DIAGNOSIS OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA. THESIS ADVISOR : ASSO. PROF. PINIT KULLAVANIJAYA, M.D., THESIS COADVISOR : ASSIT. PROF. PHISIT PRAPUNWATTANA, PhD. 88 pp. ISBN 974-13-0962-7.

Objective To analysis diagnostic value of the hepatic specific bands of gamma glutamyl transferase isoenzyme and compare with alpha fetoprotein in diagnosing hepatocellular carcinoma.

Method We collected 50 consecutive patients with liver mass from Chulalongkorn hospital GI Clinic from 1 October 1999 to 31 December 2000. We examined blood chemistry, tumor marker (AFP by ELISA technique and HSB GGT by electrophoresis) and liver biopsy. The study was done under single blinded evaluation. We analysed HSB GGT values for sensitivity and specificity and compared to AFP.

Result The sensitivity of the hepatic specific bands of gamma glutamyl transferase isoenzyme (HSB GGT) was 48-79% and the specific of HSB GGI was 11-39%. Where as the sensitivity and specificity of alpha fetoprotein were 55 to 79% and 96 to 100% respectively.

Conclusion The HSB GGI I', II and II' are not sensitive and specific enough and not as good as AFP in diagnosis of hepatocellular carcinoma.

Department..... Medicine..... Student's signature.....  
Field of study..... Medicine..... Advisor's signature.....  
Academic year.....2000..... Co-advisor's signature.....

## กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงไปด้วยความช่วยเหลืออย่างดียิ่งของรองศาสตราจารย์นายแพทย์พินิจ กุลละวณิชย์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ พิสิฐฐ์ ประพันธ์วัฒน์ อาจารย์ที่ปรึกษาร่วมวิทยานิพนธ์ ศาสตราจารย์ ปิยะรัตน์ โตสุขวงศ์ และ Deng-Fu Yao, MD, PhD. ซึ่งให้คำแนะนำและข้อคิดเห็น รวมทั้งแนะนำวิธีการทำห้องปฏิบัติการ ในการตรวจหา hepatic specific bands of gamma glutamyl transferase นอกจากนี้ยังได้รับความช่วยเหลือและคำแนะนำอย่างดียิ่งจาก อาจารย์นายแพทย์พิสิฐฐ์ ตั้งกิจวานิชย์ รองศาสตราจารย์นายแพทย์นุสนธิ์ กัดเดเจริญ รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงวิไลโรชา มหาชัย รองศาสตราจารย์นายแพทย์ธานีรินทร์ อินทรกำธรชัย ประธานคณะกรรมการหลักสูตร กทม. (อายุรศาสตร์) ที่เป็นผู้ให้คำแนะนำและติดตามผลการดำเนินงานวิจัยให้เป็นไปตามกำหนดเวลา ขอขอบคุณเจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการ สาขาวิชาโรคทางเดินอาหาร ตึกพร้อมพันธ์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ อันได้แก่ คุณจินตนา เปรมประชา และคุณพนารัตน์ ไทยใหม่ ที่ช่วยในงานวิจัย ผู้วิจัยขอขอบคุณสมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย ที่ได้ให้การสนับสนุนวิจัยบางส่วน สำหรับงานวิจัยครั้งนี้ด้วย

ท้ายนี้ ผู้วิจัยใคร่ขอกราบขอบพระคุณบิดา มารดา รวมทั้งภรรยาและลูกที่ได้ให้กำลังใจแก่ผู้วิจัยเสมอมา

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฌ
สารบัญภาพ.....	ญ
สารบัญแผนภูมิ.....	ฎ
คำอธิบายคำย่อ.....	ฏ
บทที่	
1. บทนำ.....	1
2. ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	4
3. วิธีการวิจัย.....	41
4. ผลการวิจัย.....	45
5. อภิปรายผลการวิจัย.....	55
6. สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ.....	58
รายการอ้างอิง.....	60
ภาคผนวก	
ภาคผนวก ก. ....	81
ภาคผนวก ข. ....	82
ภาคผนวก ค. ....	83
ประวัติผู้เขียน.....	89

## สารบัญตาราง

ตารางลำดับที่	หน้า
1. ความชุกของมะเร็งตับปฐมภูมิ.....	5
2. อุบัติการณ์เกิดมะเร็งตับ.....	6
3. ความสัมพันธ์ระหว่าง Aflatoxin กับมะเร็งตับชนิด Hepatoma.....	7
4. ความสัมพันธ์ไวรัสตับอักเสบบี กับมะเร็งตับปฐมภูมิ.....	9
5. Paraneoplastic phenomena found in HCC.....	14
6. Biological inactive substances found elevated in patients with HCC.....	21
7. การตรวจเฝ้าระวังมะเร็งปฐมภูมิ.....	29
8. ผลการรักษา HCC โดย Chemoembolization รวบรวมจากที่ต่างๆ.....	36
9. แสดงสัดส่วนของเพศในกลุ่มศึกษา.....	46
10. แสดงผลการวินิจฉัยในกลุ่มศึกษา.....	46
11. แสดงสาเหตุที่เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคในกลุ่มที่ทำการศึกษา.....	47
12. แสดงภาวะการทำงานของตับ (Child class) ในกลุ่มที่ทำการศึกษา..	48
13. แสดงขนาดของก้อนเนื้องอกในกลุ่มที่ทำการศึกษาโดยแบ่งเป็นกลุ่ม ที่มีขนาดมากกว่า 5 เซนติเมตรกับกลุ่มที่มีขนาดน้อยกว่าหรือเท่ากับ 5 เซนติเมตร. ....	49
14. แสดงค่าทางสถิติของแกมมากลูตามิลล์ทรานเฟอร์เอสเอนไซม์ส่วน ที่มีความจำเพาะต่อตับในซีรัม (hepatic specific bands of gamma-glutamyl transferase: I', II and II' )และอัลฟาฟิโตโปรตีน ในการวินิจฉัยมะเร็งตับปฐมภูมิ. ....	50
15. แสดงค่าทางสถิติของแกมมากลูตามิลล์ทรานเฟอร์เอสเอนไซม์ส่วน ที่มีความจำเพาะต่อตับในซีรัม (hepatic specific bands of gamma-glutamyl transferase : I', II and II' )และอัลฟาฟิโตโปรตีน ในการวินิจฉัยมะเร็งตับปฐมภูมิ. ....	51



- 16. แสดงค่าทางสถิติของแกมมากลูตามิลล์ทรานเฟอร์เรสเอนไซม์ส่วนที่มีความจำเพาะต่อตับในซีรัม (hepatic specific bands of gamma-glutamyl transferase : I', II and II' )และอัลฟาฟิโตโปรตีนในการวินิจฉัยมะเร็งตับปฐมภูมิ. ....52
- 17. แสดงค่าทางสถิติดูผลของสภาวะของไวรัสตับอักเสบบีในผู้ป่วยและขนาดของก้อนเนื้ออกมีผลต่อระดับของแกมมากลูตามิลล์ทรานเฟอร์เรสเอนไซม์ส่วนที่มีความจำเพาะต่อตับในซีรัม (hepatic specific bands of gamma-glutamyl transferase : I', II and II' ). ....53
- 18. แสดงค่าทางสถิติดูผลของสภาวะของไวรัสตับอักเสบบีในผู้ป่วยและขนาดของก้อนเนื้ออกมีผลต่อระดับของแกมมากลูตามิลล์ทรานเฟอร์เรสเอนไซม์ส่วนที่มีความจำเพาะต่อตับในซีรัม (hepatic specific bands of gamma-glutamyl transferase : I', II and II' ) โดย LSD ANOVA.....54
- 19. ตารางแสดงค่าสถิติเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของแกมมากลูตามิลล์ทรานเฟอร์เรส (gamma-glutamyl tranferase;GGT)ในวันที่เก็บสารน้ำเหลืองตัวอย่างกับค่าของแกมมากลูตามิลล์ทรานเฟอร์เรส (gamma-glutamyl tranferase;GGT)ในวันที่ทำการตรวจหาค่าของ hepatic sprcific bands of gamma-glutamyl transferase . ....57

## สารบัญภาพ

ภาพที่		หน้า
1.	แสดงความสัมพันธ์ไว้สปีกับการเกิดมะเร็ง.....	10
2.	ร่าง guild line การรักษาผู้ป่วยมะเร็งตับ.....	30



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## สารบัญแผนภูมิ

แผนภูมิที่		หน้า
1.	แสดงสาเหตุที่เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคในกลุ่มที่ทำการศึกษา.....	47
2.	แสดงสภาวะการทำงานของตับ (Child class) ในกลุ่มที่ทำการศึกษา.....	48
3.	แสดงขนาดของก้อนเนื้องอกในกลุ่มที่ทำการศึกษาโดยแบ่งเป็นกลุ่ม ที่มีขนาดมากกว่า 5 เซนติเมตรกับกลุ่มที่มีขนาดน้อยกว่าหรือ เท่ากับ 5 เซนติเมตร.....	49



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## คำอธิบายคำย่อ

AFP	=	Alphafetoprotein
HSB-GGT	=	Hepatic specific bands of gamma-glutamul transferase
HCC	=	Hepatocellular carcinoma
HBsAg	=	Hepatitis B surface antigen
Anti-HBs	=	Antibody to hepatitis B surface antigen
Anti HBc	=	Antibody to hepatitis B core antigen.
DCP	=	Des-Gamma-Carboxy Prothrombin
AFU	=	Alpha-L-Fucosidase
SC	=	Staphilocoagulase
US	=	Ultrasonography
CT	=	Computed tomography
MRI	=	Magnetic resonance imaging
TACE	=	Trans Arterial Chemo Embolization
TOCE	=	Transarterial-Oil-Chemo Embolization
PEI	=	Percutameous ethanol injection
RF	=	Radiofrequency ablation
SGOT	=	Serum glutamic oxaloacetic transaminase
SGPT	=	Serum glutamic pyruvic transaminase
PT	=	Prothrombin time
CBC	=	Complete blood count
BUN	=	Blood urea nitrogen
Cr	=	Creatinine
Alb	=	Albumin
TB	=	Total bilirubin
min	=	Minute
U/L	=	Unit per litre
RIT	=	Radioimmunotherapy

## บทที่ 1

### บทนำ

#### ความสำคัญและที่มาของการวิจัย (Background and Rationale)

โรคมะเร็งตับชนิด hepatocellular ยังคงเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญของประเทศไทยเนื่องจากเหตุผลสำคัญ 2 ประการคือ เป็นโรคมะเร็งที่พบบ่อยที่สุดในผู้ชาย (26.8%) พบเป็นอันดับสองของมะเร็งที่พบในผู้หญิง (12%)<sup>1</sup> และเป็นมะเร็งที่มีอัตราการตายสูงมากโดยมีค่าเฉลี่ยของอัตราการอยู่รอด (mean survival time) ในกลุ่มผู้ป่วยโรคมะเร็งตับชนิด hepatocellular ที่ไม่ได้รับการรักษาดังนี้ มะเร็งตับระยะที่ 1 = 8.3 เดือน มะเร็งตับระยะที่ 3 = 0.7 เดือน<sup>2</sup> นอกจากนี้การรักษาที่ได้ผลดีในปัจจุบันเชื่อว่าการรักษาโดยวิธีการผ่าตัด หรือ การปลูกถ่ายตับเป็นวิธีที่อาจทำให้ผู้ป่วยหายจากโรคได้ แต่มีข้อจำกัดเฉพาะในรายที่มีเนื้องอกขนาดเล็ก (โดยทั่วไปขนาดก้อนเนื้องอกไม่เกิน 5 ซม.) ซึ่งในเมืองไทยยังไม่สามารถวินิจฉัยได้เร็วพอ ส่วนวิธีการรักษาอื่นๆ เช่น TOCE หรือ การให้เคมีบำบัด ผลการรักษายังไม่ดี<sup>3</sup>

การตรวจคัดกรองผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งตับเช่น ผู้ป่วยที่มีตับอักเสบเรื้อรังจากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี หรือซี หรือผู้ป่วยตับแข็งจากสาเหตุต่างๆ เป็นความหวังอย่างหนึ่งที่ทำให้สามารถตรวจวินิจฉัยโรคมะเร็งตับระยะเริ่มแรกได้มากขึ้น ซึ่งน่าที่จะทำให้มีจำนวนผู้ป่วยที่สามารถได้รับการผ่าตัดได้เพิ่มมากขึ้น ในปัจจุบันการตรวจคัดกรองด้วยอัลตราซาวด์ร่วมกับ การตรวจเลือดหา alpha-feto protein (AFP) ซึ่งเป็นตัวช่วยบ่งชี้หามะเร็งตับเป็นระยะๆ เช่น ทุกๆ 3 – 6 เดือน ถือเป็นมาตรฐานที่ใช้กันแพร่หลายทั่วไปเพราะสะดวกและราคาไม่แพงมากนัก<sup>4-6</sup> อย่างไรก็ตามเนื่องจาก AFP ซึ่งเป็น tumor marker ที่ใช้กันมากที่สุดในปัจจุบันยังมีความไวค่อนข้างต่ำ โดยเฉพาะสำหรับเนื้องอกมะเร็งตับที่มีขนาดเล็ก จึงมีการศึกษาเพื่อค้นหา tumor marker อื่นๆ เพื่อที่จะสามารถวินิจฉัยมะเร็งตับได้ดียิ่งขึ้น

#### Alpha-feto protein (AFP)

AFP เป็นโปรตีนชนิด single polypeptide ที่มีน้ำหนักโมเลกุล 10,000 ดาลตันและถูกสร้างมาจากตับและ endoderm ของ yolk sac ของเด็กทารกที่อยู่ในครรภ์มารดา โดยปริมาณจะลดลงหลังคลอดจนตรวจวัดเกือบไม่ได้เมื่อเวลา 1 ปี ค่าปกติในผู้ใหญ่ทั่วไปไม่ควรสูงกว่า 10 นาโนกรัมต่อ มิลลิลิตร ยกเว้นในผู้ที่ตั้งครรภ์<sup>7</sup> AFP สามารถพบในปริมาณที่สูงได้ในผู้ป่วยมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma (HCC), hepatoblastoma และมะเร็งชนิดอื่นๆ เช่น embryonic cell

carcinoma และ teratocarcinoma เป็นต้น นอกจากนี้ยังพบ AFP สูงได้ในผู้ป่วยโรคตับแข็ง, โรคตับอักเสบ, มะเร็งตับอ่อน, มะเร็งกระเพาะอาหารและมะเร็งลำไส้ใหญ่ แต่พบในปริมาณไม่สูงมาก<sup>9</sup> การวินิจฉัยโรคมะเร็งตับชนิด HCC ในปัจจุบันนิยมใช้ค่า AFP ที่สูงมากกว่า 400 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร เป็นเกณฑ์การวินิจฉัย โดยมีความไวร้อยละ 80-90 ความจำเพาะร้อยละ 90 ในประเทศที่มีอุบัติการณ์ของโรคสูงซึ่งรวมทั้งประเทศไทย แต่ความไวจะลดลงเหลือประมาณร้อยละ 50-70 ในประเทศที่มีอุบัติการณ์ของโรคต่ำ<sup>9</sup> นอกจากนี้ค่า AFP ยังมีความสัมพันธ์กับขนาดของก้อนและระดับการแบ่งตัวของมะเร็ง โดยถ้ามะเร็งชนิด well differentiated hepatocellular carcinoma ที่มีขนาดเล็กกว่า 2 ซม. มักมีค่า AFP อยู่ในเกณฑ์ปกติ<sup>10</sup> ซึ่งในระยะหลังได้มีการนำอัลตราซาวด์มาใช้ในการตรวจหา มะเร็งทำให้พบมะเร็งตับชนิด HCC ที่มีขนาดเล็กและมีค่า AFP ต่ำมากขึ้นเรื่อยๆ เช่น รายงานผู้ป่วย HCC 89 ราย จากรพ.มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ พบว่ามีผู้ป่วยเพียงร้อยละ 64 ที่มีค่า AFP สูงมากกว่า 400 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร<sup>11</sup>

เนื่องจาก AFP มีทั้งผลบวกวงและผลลบวงโดยเฉพาะมะเร็งตับในระยะเริ่มแรกที่มีขนาดเล็ก ในกรณีดังกล่าว AFP อาจไม่ใช่ tumor marker ที่ดีในการตรวจคัดกรอง จึงควรมีการศึกษาหา tumor markers อื่นๆที่ดีกว่าต่อไป

#### Other tumor markers<sup>12-29</sup>

นอกจาก AFP ที่ได้กล่าวข้างต้น ได้มีการวิเคราะห์หา tumor marker อื่นๆอีกหลายตัวแต่โดยสรุปยังไม่มีตัวใดที่ดีกว่า AFP อย่างชัดเจน ดังสรุปต่อไปนี้

Tumor marker	ความไว	ความจำเพาะ	หมายเหตุ
Fucosylated AFP	40-70%	90-100%	ราคาสูง, ไม่สะดวก
Des-gammacarboxyprothrombin time	20-90%	-	ความจำเพาะต่ำโดยเฉพาะที่ที่มีความชุกสูง
AFU	75%	90%	สะดวก

AFP alphafeto protein: AFU alpha –L flucosidase

#### Hepatic specific bands of gamma glutamyltransferase<sup>33-35</sup>

ได้มีการศึกษามากมายเกี่ยวกับการนำ gamma glutamyltransferase isoenzyme มาใช้ในการวินิจฉัยโรคมะเร็งตับชนิด HCC โดยการศึกษาส่วนใหญ่จะอยู่แถบเอเชีย โดยมีรายงานจาก

ประเทศจีนและญี่ปุ่นเป็นส่วนใหญ่ โดยใช้ isoenzyme I', II และ II' แล้วแต่การศึกษาซึ่งพบความไวและความจำเพาะที่มีค่าความแปรปรวนพอสมควร โดยความไวมีค่าประมาณร้อยละ 60-100 และความจำเพาะประมาณร้อยละ 97 ข้อมูลที่ได้จนถึงปัจจุบันมีแนวโน้มว่าอาจมีข้อที่เหนือกว่า AFP คือค่าของแถบไอโซไซม์ของ แกมมา กลูตามิลทรานสเฟอเรส ที่จำเพาะกับตับ (hepatic specific bands of gamma glutamyltransferase, MSB.GGT) ไม่สัมพันธ์กับขนาดของก้อนเนื้องอกเหมือนกับ AFP ดังนั้นอาจทำให้สามารถวินิจฉัยมะเร็งที่มีก้อนขนาดเล็กได้ดีขึ้น อย่างไรก็ตามเนื่องจาก HCC แต่ละพื้นที่มีความแตกต่างกันไป รวมทั้งข้อมูลที่ได้ยังมีความแปรปรวนค่อนข้างมาก การนำมาใช้ในแต่ละพื้นที่ควรต้องมีตรวจสอบดูว่าใช้ได้กับพื้นที่ของประเทศนั้นๆ ได้หรือไม่

กล่าวโดยสรุป การตรวจคัดกรองมะเร็งตับในระยะแรกให้ได้ดีขึ้นโดยได้มีการนำอัลตราซาวด์มาใช้ร่วมกับ tumor markers ในการคัดกรอง ปัจจุบันได้มีการพัฒนา tumor markers หลายชนิดโดยหวังที่จะทำให้การตรวจคัดกรองและการวินิจฉัยมะเร็งตับชนิดปฐมภูมิได้เร็วและมีความถูกต้องมากขึ้น

### คำถามของการวิจัย (Research Question)

คำถามหลัก Hepatic-specific bands of gamma-glutamyltransferase มีความแม่นยำในการวินิจฉัยมะเร็งตับชนิดปฐมภูมิได้ดีเท่าใด

### วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objective)

1. ทดสอบความไวและความจำเพาะของ hepatic-specific band of gamma-glutamyl transferase ในการวินิจฉัยโรคมะเร็งตับชนิดปฐมภูมิ ในผู้ป่วยเนื้องอกที่ตับ
2. เปรียบเทียบความไวและความจำเพาะของ hepatic-specific bands of gamma-glutamyl transferase กับอัลฟาฟิโตโปรตีน (alpha fetoprotein) ในการวินิจฉัยโรคมะเร็งตับชนิดปฐมภูมิในผู้ป่วยเนื้องอกที่ตับ

### ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย (Expected Benefits & Application)

สามารถนำวิธีการตรวจหา HSB-GGT ในซีรัมมาใช้เพื่อการตรวจกรองและวินิจฉัย ผู้ป่วย HCC ในระยะต่างๆ ของโรค โดยอาจจะสามารถใช้อย่างเดียวหรือร่วมกับ AFP



## บทที่ 2

### ทบทวนวรรณกรรม

#### มะเร็งของตับ (Hepatocellular Carcinoma)

Hepatocellular carcinoma (HCC) หรือเรียกอีกชื่อหนึ่งว่า hepatoma คือ มะเร็งตับปฐมภูมิ หมายถึง เนื้องอกชนิดร้ายแรงของเซลล์ตับเอง เป็นมะเร็งที่พบบ่อยทั่วโลก จัดเป็นอันดับ 7 ในเพศชาย และอันดับ 9 ในเพศหญิง พบได้บ่อยในกลุ่มชาวอาฟริกาใต้ และเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ ได้แก่ จีน และญี่ปุ่น แต่พบได้น้อยในชาวอเมริกัน และยุโรป ยกเว้นกรีก สวีเดน และเดนมาร์ค เนื่องจากในปัจจุบันมีการรักษาหลายวิธีซึ่งจะได้ผลการรักษาดี โดยเฉพาะในกลุ่มมะเร็งตับปฐมภูมิในระยะต้นๆเท่านั้น ดังนั้นจึงมีการกำหนดแนวทางและวิธีการในการเฝ้าระวัง ผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งตับชนิดนี้สูง ซึ่งในปัจจุบันได้มีการใช้อัลตราซาวด์ และการตรวจเลือดดูระดับของอัลฟาเฟโตโปรตีน (alphafetoprotein) ผลจากการวิธีการดังกล่าวทำให้เราสามารถวินิจฉัย มะเร็งตับปฐมภูมิ ในระยะเริ่มแรกได้ดีขึ้น แต่กลุ่มผู้ป่วยบางกลุ่มวิธีการดังกล่าวยังไม่สามารถวินิจฉัยมะเร็งตับปฐมภูมิในระยะเริ่มแรกได้ดี ทำให้มีการคิดแนวทางและวิธีการใหม่ๆอยู่ตลอดเวลา เพื่อจะสามารถทำนายและวินิจฉัย ตลอดทั้งป่งถึงพยากรณ์ของโรคมะเร็งตับปฐมภูมิในผู้ป่วย

บทความนี้จะขอทบทวนข้อมูลของมะเร็งตับปฐมภูมิ เพื่อให้ทราบข้อมูลพื้นฐาน ตลอดจนแนวทางใหม่เพื่อใช้ในการวินิจฉัยและดูแลผู้ป่วยมะเร็งตับปฐมภูมิ

#### อุบัติการณ์

จากที่ได้กล่าวมาแล้วข้างต้น อุตบัติการณ์การเกิดมะเร็งตับปฐมภูมิ มีความแตกต่างตามภูมิภาคศาสตร์ ดังสรุปตามตารางที่ 1-2<sup>37,38</sup> ส่วนอุบัติการณ์มะเร็งตับปฐมภูมิในประเทศไทยจากการตรวจศพ<sup>36,37</sup> พบมะเร็งตับ 257 ราย คิดเป็นร้อยละ 1.3-2.34 จากรายงานของสถาบันมะเร็งแห่งชาติ มะเร็งตับพบบ่อยที่สุดของมะเร็งในเพศชาย คือ ร้อยละ 16.3 และร้อยละ 5.5 (อันดับ 3) ของมะเร็งที่พบในเพศหญิง HCC จัดเป็นมะเร็งที่พบบ่อยที่สุดของอวัยวะระบบทางเดินอาหาร โรคนี้พบได้ทุกอายุ ส่วนใหญ่เป็นวัยกลางคน อายุเฉลี่ยประมาณ 48 ปี พบในเพศชายมากกว่าเพศหญิงประมาณ 4.5 เท่า และมีภาวะตับแข็งร่วมด้วยร้อยละ 39-87<sup>41</sup> ดังตารางที่ 1



ตารางที่ 1 ความชุกของมะเร็งตับปฐมภูมิ

ประเทศ/ทวีป	จำนวนการตรวจศพ	พบมะเร็งตับคิดเป็นร้อยละ	จำนวนมะเร็งของอวัยวะทั้งหมด	พบมะเร็งตับคิดเป็นร้อยละ
ยุโรป	248,053	0.14	14,537	1.2
อเมริกา	108,632	0.24	5,602	2.5
อินเดีย	14,763	0.32	222	17.5
ฟิลิปปินส์	13,876	0.44	275	22.2
กลุ่มประเทศตะวันออก	76,196	0.76	4,364	13.9
จีน	23,764	0.90	456	33.0
ญี่ปุ่น	15,555	0.97	3,149	7.5
แอฟริกา (แบนดู)	8,068	1.10	2,796	50.9
มาเลเซีย	8,253	1.31	262	41.6
ไทย (ศิริราช)	10,568	2.43		

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## ตารางที่ 2 อุบัติการณ์เกิดมะเร็งตับ

**Incidence of Hepatocellular Carcinoma  
in Various Countries and Ethnic Groups (per 100,000 per year)**

Country	Males	Females
Mozambique	112.9	30.8
Zimbabwe	64.6	25.4
Gambia	33.1	12.6
Senegal	25.6	9.0
South Africa (Cape)		
Black	26.3	8.4
Colored	1.5	0.7
Caucasion	1.2	0.6
Algeria	1.6	1.4
Nigeria	15.4	3.2
Argentina	9.9	5.8
Brazil	3.5	3.7
Peru	4.0	2.9
Jamaica	6.1	2.1
United States		
Chinese	19.1	3.6
Black	3.9	1.8
Japanese	3.0	0.4
Caucasion	2.9	1.1
Canada		
Eskimos	6.9	3.7
Alberta	1.3	0.5
Switzerland	10.2	1.5
Italy	8.6	3.3
Spain	7.2	5.5
France	3.7	1.0
Germany	4.5	1.7
Denmark	3.6	2.3
Yugoslavia	2.9	1.2
Czechoslovakia	5.1	2.8
United Kingdom	1.6	0.8
Ireland	0.1	0.3
China	34.4	11.6
Singapore		
Chinese	31.6	7.2
Malay	15.6	5.3
Indian	14.1	2.8
Korea	13.8	3.2
Japan		
Miyagi	11.2	4.0
Nagasaki	25.8	7.9
India	4.9	2.5
Philippines	19.9	6.2
Hong Kong	32.3	7.4
Pakistan	0.7	0.8
New Zealand		
Maori	11.2	4.2
Non-Maori	2.4	1.1
Pacific Polynesian		
Islands	26.6	2.3
Australia	2.0	0.7
Hawaii	7.8	2.4

Schwartz JM. And Canfhers R. Epidemiology and etiologic associations of primary hepatocellular carcinoma. Up to date version 8.3

## สาเหตุและพยาธิกำเนิด

สาเหตุที่แท้จริงของการเกิดมะเร็งตับยังไม่ทราบแน่ชัด การเปลี่ยนแปลงจากจุดเริ่มต้นจนกลายเป็นเซลล์มะเร็งนั้นจะผ่านขั้นตอนหลายระยะ เชื่อว่ามีความสัมพันธ์กับสารก่อมะเร็งตับ (hepatic carcinogen) โดยสารก่อมะเร็งจะจับตัวกับ DNA แต่จะเกิดมะเร็งขึ้นหรือไม่ขึ้น ขึ้นอยู่กับความสามารถของร่างกายที่จะซ่อมแซม DNA หรือมีความต้านทาน หรือคือต่อสารก่อมะเร็งมากน้อยเพียงใด

1. Mycotoxin ที่สำคัญที่สุดคือ aflatoxin เป็นสารที่ได้มาจากเชื้อรา *aspergillus flavus* ที่มีอยู่ในพืชและอาหารบางชนิด aflatoxin ที่สำคัญมี 4 ชนิด คือ B1, B2, G1, G2 ชนิด B1 มีพิษมากที่สุด เชื้อราสามารถเติบโตได้ดีในสภาวะอากาศร้อนและชื้น จากการสำรวจปริมาณของ aflatoxin ในอาหารแห่งต่างๆ ในประเทศไทยพบมีปริมาณสูงในถั่วลิสง ข้าวโพด พริก หอม กระเทียม โดยเฉพาะในภาคอีสานจะมีปริมาณสูงมากกว่าในภาคอื่นๆ ความเชื่อที่ว่า aflatoxin เป็นสาเหตุโดยตรงทำให้เกิดมะเร็งตับในคนหรือใน primate สกฤตใกล้ๆกับคนยังนั้นไม่มีหลักฐานยืนยัน ยกเว้นในสัตว์ทดลอง ซึ่งพบว่าความไวของสัตว์แต่ละชนิดไม่เท่ากันถึงแม้จะเป็นสัตว์กลุ่มเดียวกัน เช่น หนูขาวเบ็ด และไก่ พบว่าเบ็ดจะไวกว่าไก่มาก

สำหรับข้อมูลที่น่าสนับสนุนว่า aflatoxin น่าจะมีความสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งตับ HCC คือ การที่พบมะเร็งตับ HCC มากในแถบประเทศร้อน ซึ่งเป็นบริเวณที่พบเชื้อรานี้มากกว่าในประเทศที่มีอากาศเย็น และที่น่าสังเกตในประเทศไทย คือ เมื่อเปรียบเทียบอัตราการเกิดมะเร็งตับกับปริมาณของ aflatoxin ในพื้นที่ต่างๆจะเห็นได้ว่ามีความสัมพันธ์กันดังตารางที่ 3<sup>43</sup> และตัวอย่างเช่น อาหารที่ราชบุรีมีปริมาณ aflatoxin สูงกว่าจังหวัดสงขลา 10-30 เท่า ก็พบว่าที่ราชบุรี มีมะเร็งตับสูงกว่าที่สงขลา 40 เท่าเช่นกัน มีหลักฐานพบว่าการที่มีการสัมผัสกับอัสฟลาทอกซิน point mutation (guanine thysium) ที่ third bow of colon ของ tumor suppressor gene ใน HCC<sup>44</sup>

## ตารางที่ 3 ความสัมพันธ์ระหว่าง Aflatoxin กับ มะเร็งตับชนิด Hepatoma

Relation Between Hepatocellular Carcinoma Rate and Aflatoxin Intake <sup>†</sup>		
Location	HCC rate, per 100,000/yr*	Aflatoxin B intake, ng/kg per day
Kenya, high altitude	1.2	3.5
Kenya, low altitude	4.0	10
Thailand	6.0	45
Mozambique	17.7	131.4

\*Based on hospitalized patients  
<sup>†</sup>Adapted from Van Rensburg SJ, Cook-Mozaffari, P, van Schalkwyk, DJ, et al, Br J Cancer 1985; 51 :713.

2. Nitrosamine เป็น industrial solvent แต่อาจเกิดขึ้นได้เองตามธรรมชาติ จากปฏิกิริยาระหว่าง nitrite กับ secondary และ tertiary amine ในภาวะที่เป็นกรด ดังนั้นสารหรืออาหารที่มีส่วนผสมของ nitrite หรือ nitrate (ซึ่งจะถูกเปลี่ยนแปลงโดยแบคทีเรียให้กลายเป็น nitrite) สามารถจะทำให้เกิด nitrosamine ขึ้นได้

2.1 อาหารที่มี nitrite หรือ nitrate มาก ได้แก่ ปลาจืด, กุนเชียง, เนื้อเค็ม ปลาเค็ม โดยเฉพาะอาหารที่ใส่ดินประสิวเพื่อทำให้เนื้ออ่อนนุ่มหรือมีสีแดงน่ารับประทานจะมี nitrosamine สูงมาก จนทำให้เกิดอันตรายได้ นอกจากนี้ยังพบได้ในไส้กรอก กุ้งแห้ง หอยแมลงภู่แห้ง

2.2 ยาฆ่าแมลง จะมีสารที่เป็นอนุพันธ์ของ alkyl urea และกรด alkyl carbamic มักจะตกค้างอยู่ในผักและผลไม้ ซึ่งอาจจะมีผลทำให้เกิดปฏิกิริยากับ nitrite เกิด nitrosamine ขึ้นได้

2.3 ในร่างกายของคนอาจเกิด nitrosamine ขึ้นได้จากปฏิกิริยาของ nitrite (มีปนอยู่ในน้ำลาย) กับ amine ในกระเพาะลำไส้จากเชื้อ bacteria เช่น E. coli, Streptococci และ Bacteroides

3. ความสัมพันธ์กับภาวะตับแข็ง <sup>45</sup> HCC พบร่วมกับตับแข็งร้อยละ 39-87 จากรายงานของ นายแพทย์พิสิฐ ตั้งกิจวานิช <sup>46</sup> พบว่าผู้ป่วย HCC ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์พบร่วมกับภาวะตับแข็งร้อยละมากกว่า 95 จากรายงานของอุกฤษดิ์ เปล่งวานิช และคณะ พบว่าผู้ป่วยตับแข็ง 630 ราย มีมะเร็งตับร้อยละ 29 กล่าวคือประมาณ 1 ใน 4 ของผู้ป่วยตับแข็งในประเทศไทยจะเป็นมะเร็งตับ ถ้าตรวจชิ้นเนื้อผู้ป่วยมะเร็งตับในตำแหน่งที่เป็นตับแข็ง จะพบเซลล์ของตับมี dysplasia ร้อยละ 60 ต่างจากตำแหน่งที่ไม่มีตับแข็งพบเพียงร้อยละ 10 เท่านั้น ซึ่งอาจกล่าวได้ว่าตับแข็งเป็น pre-malignant หรือ intermediate step ของการเกิดมะเร็ง เนื้อมะเร็งมักจะก่อตัวขึ้นในบริเวณ hyperplastic nodule

กลไกการเกิดการเปลี่ยนแปลงเป็นเซลล์มะเร็ง ในภาวะตับแข็งยังไม่ทราบแน่ชัด แต่อาจเกิดได้จาก

- ภาวะตับวาย หรือภาวะที่จะเกิดกลายเป็นมะเร็งในอนาคตอยู่แล้ว
- การที่มีการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ตับสูงขึ้นในภาวะตับแข็ง ทำให้เซลล์ตับไวต่อสิ่ง ที่ก่อให้เกิดมะเร็งในสิ่งแวดล้อม

4. ความสัมพันธ์กับเชื้อตับอักเสบบี

4.1 ตับอักเสบบี (HBV) <sup>47,48</sup> ผู้ป่วย HCC จะตรวจพบเชื้อไวรัสบี (HBsAg) สูง เมื่อเปรียบเทียบกับคนปกติและโรคมะเร็งชนิดอื่นๆ ในมะเร็งตับบางรายแม้จะตรวจไม่พบ HBsAg แต่ HB core antibody (anti HBc) จะให้ผลบวกเสมอ (ตารางที่ 4) แสดงว่าเซลล์ตับเคยได้รับเชื้อไวรัสบีมาก่อน

#### ตารางที่ 4 ความสัมพันธ์ไวรัสตับอักเสบบี กับมะเร็งตับปฐมภูมิ

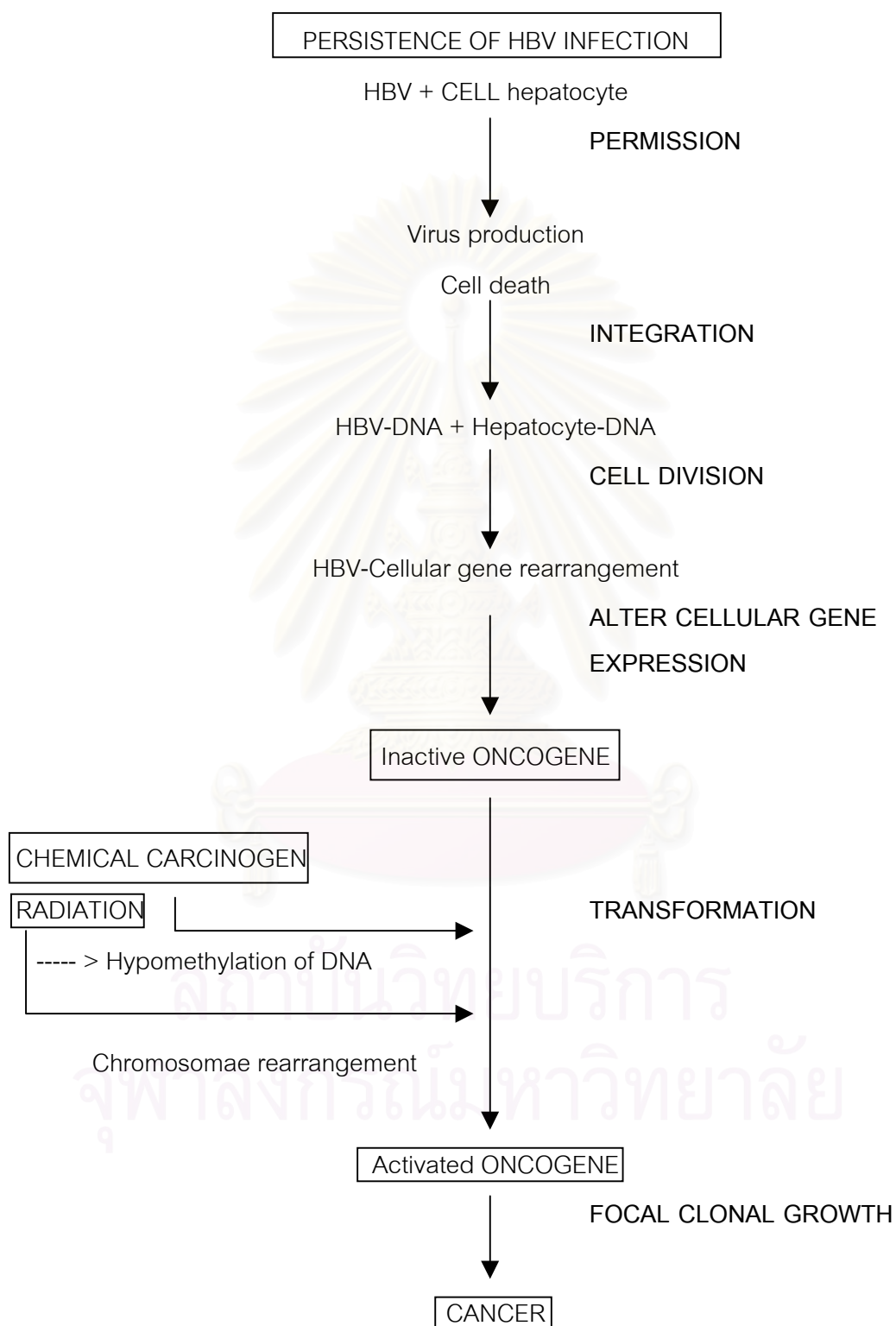
Country	Test (s)	Hepatoma associated with HBV (%)	Control associated with HBV (%)
Uganda	HBsAg	40	1
Taiwan	HBsAg	80	15
USA	HBsAg	21	0.4
Senegal	Anti HBc	93	42
Hong Kong	Anti HBc	70	36
USA	Anti HBc	24	4
Uganda & Zambia	HBsAg, Anti-HBs, Anti HBc	96	63
USA	HBsAg, Anti-HBs, Anti HBc	74	20
Senegal	HBsAg,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

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

#### มีปัญหว่าไวรัสเกี่ยวข้องกับการเกิดมะเร็งได้อย่างไร <sup>49,50</sup>

ได้มีการศึกษาวิจัยในหนูทดลอง พบว่าเนื้อเยื่อที่ถูกกระตุ้นให้เกิดมะเร็งโดยการฉายรังสีหรือสารเคมีนั้น มีไวรัสบางชนิดอาศัยอยู่ด้วย จึงเชื่อว่าเนื้อเยื่อที่จะเป็นมะเร็งมีไวรัสที่สามารถก่อให้เกิดมะเร็งอาศัยอยู่ก่อนแล้ว และอธิบายว่าไวรัสอาจเป็นตัวทำให้โครงสร้างใน DNA เปลี่ยนแปลงการควบคุมการเจริญเติบโตของเซลล์ผิดปกติ เรียกเซลล์นี้ว่า oncogene และเมื่อร่วมกับสารก่อมะเร็ง เช่น aflatoxin และมีสารเคมี หรือรังสีตัวกระตุ้น (promoter) จะทำให้ไวรัสออกฤทธิ์เปลี่ยนเนื้อเยื่อปกติให้กลายเป็นมะเร็ง (ภาพที่ 1)

ภาพที่ 1 แสดงความสัมพันธ์ไวรัสบีกับการเกิดมะเร็ง





ในปัจจุบันหลังจากมีการค้นพบยีนมะเร็งตับกำเนิด (cellular oncogene) ในเนื้อเยื่อปกติ (ปี พ.ศ. 2519) จึงอธิบายกลไกของไวรัสที่ก่อให้เกิดความผิดปกติภายในเซลล์ขึ้นใหม่ดังต่อไปนี้ คือ

ก. ไวรัสอาจให้ยีนมะเร็ง virus oncogene แก่เซลล์ปกติทำให้เซลล์นั้นมี cellular oncogene เกิดขึ้น และทำให้เกิดผลผลิตจากยีนมะเร็งมากกว่าปกติ เซลล์นั้นจึงกลายเป็นมะเร็งไป

ข. ไวรัสอาจให้ยีนควบคุมเป็นตัวกระตุ้น (promoter) และตัวส่งเสริม (enhancer) แก่ cellular oncogene ทำให้ผิดปกติในการเติบโตและแบ่งเซลล์ก่อให้เกิดเป็นมะเร็งขึ้น

หลักฐานที่บ่งว่า ไวรัสบี มีความสัมพันธ์กับมะเร็งตับ ได้แก่

ก. ความคล้ายคลึงกันระหว่างความชุกของมะเร็งตับและพาหะของไวรัส บี

ข. มะเร็งตับ, ตับแข็ง และพาหะของไวรัสบี มักจะอยู่ในบุคคลกลุ่มเดียวกัน และพบมะเร็งตับในคนที่เป็พาหะของไวรัสบี ได้บ่อยกว่าคนที่ไม่เป็น ในสัตว์ทดลองก็เช่นเดียวกัน ศึกษาแบบไปข้างหน้า โดย Beadey RP. et al<sup>51</sup> ในผู้ชายได้หวั่น 22,707 คน พบว่า ผู้ที่เป็นพาหะไวรัสบี พบว่ามีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งตับปฐมภูมิมากกว่า 100 เท่า

ค. ผู้ป่วยมะเร็งตับ มีอัตราการตรวจพบ HBsAg ในเลือดสูงและสามารถตรวจพบ HBsAg ใน cytoplasm ของเซลล์ตับในตำแหน่งที่ไม่เป็นมะเร็ง

ง. มีการเปลี่ยนแปลงของ DNA ในเซลล์ตับที่ได้รับเชื้อไวรัสบี กลายเป็น cancer DNA หรือ oncogene

4.2 ตับอักเสบไวรัสซี (HCV) มีความสัมพันธ์ในการเกิดมะเร็งตับเช่นเดียวกับไวรัส บี มีรายงานสนับสนุนการตรวจพบ anti-HCV ให้ผลบวกเป็นจำนวนมากในผู้ป่วยมะเร็งตับ<sup>52,53</sup> บทบาทของไวรัสซี ต่อการเกิดมะเร็งตับยังไม่เป็นที่สรุป อาจมีผลทำให้เกิด oncogenic mutation เช่นเดียวกับไวรัสบี แต่ในบางรายกล่าวว่า HCV ไม่ใช่ retrovirus จะไม่ integrate เข้าในเซลล์ การติดเชื้อจะทำให้เกิดเป็นตับอักเสบเรื้อรัง, ตับแข็ง โดยมี nodular regeneration เกิดขึ้นซึ่งเป็น pre-neoplastic stage การเกิดมะเร็งเชื่อว่าน่าจะผ่านกระบวนการนี้ ถึงแม้ว่าในบางรายของ HCC ที่มี anti-HCV ให้ผลบวกจะไม่มีตับแข็งร่วมด้วยก็ตาม

5. แอลกอฮอล์<sup>49</sup> โดยทั่วไปแอลกอฮอล์ไม่ใช่สารก่อมะเร็งโดยตรง แต่อาจมีบทบาทและมีความสัมพันธ์กับมะเร็งตับคือ

5.1 เป็น carcinogen ร่วมกับตับอักเสบไวรัสบี พบ HBsAg สูงในผู้ป่วย alcoholic cirrhosis ที่มี HCC เกิดขึ้น กล่าวกันว่า alcohol-mediated enzyme จะเป็นตัวชักนำให้เปลี่ยนเป็น carcinogen ก่อให้เกิดมะเร็งตับขึ้น

5.2 ส่งเสริมการเกิดมะเร็งโดยการรบกวนของทางระบบภูมิคุ้มกัน แอลกอฮอล์จะเป็นตัวทำลายกระบวนการ carcinogen – mediated DNA alkylation ให้เสียหายที่ไป

5.3 แอลกอฮอล์ เป็นสาเหตุของโรคตับแข็ง ส่วนใหญ่จะเป็นชนิด micronodular แต่บางรายหรือในระยะสุดท้าย อาจกลายเป็นชนิด macronodular ซึ่งเป็น hyperplastic nodule และจะเกิดมะเร็งตับได้บ่อย

6. โรคพยาธิใบไม้ตับ (opisthorchiasis) ส่วนใหญ่จะมีความสัมพันธ์กับมะเร็งตับชนิด cholangiocarcinoma มากกว่า hepatoma กล่าวคือ ผู้ป่วย cholangiocarcinoma พบพยาธิใบไม้ตับร้อยละ 44-79 แต่ใน hepatoma พบเพียงร้อยละ 10 เท่านั้น

7. ปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ เช่น ยาคุมกำเนิด พบว่าความสัมพันธ์ต่อการเกิดมะเร็งตับปฐมภูมิ มีความสัมพันธ์โดยตรงกับระยะเวลาในการใช้ยา โดยมี relative risk เท่ากับ 1.5 เมื่อใช้ยาน้อยกว่า 5 ปี และเพิ่มขึ้นเป็น 3.9 เมื่อใช้ยามากกว่า 5 ปี

hemochromatosis พบว่าถ้าเกิดภาวะตับแข็ง ปัจจัยเสี่ยงมากกว่า 200 เท่า แต่แทบจะไม่เกิด HCC เลย ถ้าไม่เกิดภาวะตับแข็ง<sup>54</sup> membranous obstruction of IVC พบว่าผู้ที่มีภาวะดังกล่าวร้อยละ 40 พบว่าเกิด HCC<sup>55</sup>

### ลักษณะทางพยาธิ (Pathology)<sup>49</sup> แบ่งออกเป็น 3 ชนิด

1. Expanding type ลักษณะเป็นก้อนขยายออกมีขอบเขตชัดเจน อาจมีเปลือกหุ้มเรียก encapsulated type ในระยะแรกที่ยังเล็กอยู่จะโตช้า ต่อไปจะเริ่มแตกกระจายออกไปได้
2. Spreading type ลักษณะเป็น infiltrative ทั่วๆไป
3. Multifocal type มีหลาย nodule กระจายกระจาย

แบ่งตามลักษณะทางจุลชีววิทยา

1. Well-differentiated form มี 2 ลักษณะ คือ 1. prebecillar 2. acinar
2. Moderately differentiated form ยังแบ่งเป็น 1. solid form 2. scirrhous form 3. Clear appearance
3. Undifferentiated form

นอกจากนี้ยังมีลักษณะเฉพาะคือ fibrolamellar hepatocellular carcinoma ซึ่งมักจะพบในผู้ป่วยอายุน้อย โดยที่พบที่มีความเท่ากันใน เพศ และไม่มีความสัมพันธ์กับระดับ AFB และการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี และมักเกิดในภาวะที่ไม่มีตับแข็ง สิ่งผิดปกติที่ตรวจพบที่สำคัญ คือ มักตรวจพบว่ามีความผิดปกติของ Vit B binding protein และ neurotensin หากดูลักษณะทางพยาธิ จะพบว่าเซลล์ตับมักมีสีแดงเข้ม และประกอบไปด้วยพังผืดจำนวนมาก



ภายในก้อนมะเร็ง เซลล์นั้นเกือบเหมือนเซลล์ตับธรรมดา และมีลักษณะเป็นเหมือนนิ้วมือ (trabeculae) ไม่มี intercellular stroma ขนาดของเซลล์มะเร็งจะเล็กกว่าเซลล์ปกติ แต่มีลักษณะเป็น polygonal และมี granular cytoplasm ตรงกลางจะมี necrosis ระหว่างแถวของเซลล์จะมี เส้นเลือดฝอยค่อนข้างมาก มี tumor cell ล้อมรอบและมี endothelial lining เป็นหย่อมๆ

การแพร่กระจาย จะพบ direct invasion และ infiltration รวมทั้งกระจายไปตามหลอดเลือด และหลอดน้ำเหลือง บางครั้งกระจายไปอุดท่อทางเดินน้ำดี ทำให้มีอาการเหลืองแบบ cholestasis ส่วนใหญ่จะพบอุดตันหลอดเลือดที่บริเวณ hepatic และ portal vein รวมถึง inferior vena cava ด้วยได้ นอกจากนี้จะพบการกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองบริเวณ hilar ของตับ และที่พบบ่อยคือ กระจายไปที่ปอดลักษณะเป็น pulmonary nodule หรือเป็น direct invasion สู่อุดด้านขวาเกิด pleural effusion ได้ สำหรับที่สมองพบการกระจายของมะเร็งตับได้แต่ไม่บ่อยนัก

### ลักษณะทางคลินิก

อาการส่วนใหญ่จะเป็นไปช้าๆ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในระยะแรกมักจะไม่มีอาการ หรือถ้ามีก็น้อยจนไม่เป็นที่สนใจของผู้ป่วย ดังนั้นจะเห็นได้ว่าผู้ป่วยมะเร็งตับนั้นจะมาหาแพทย์ในระยะที่เป็นมากแล้วเสมอ ทำให้โอกาสที่จะรักษาโดยการผ่าตัดนั้นน้อยมาก

1. **Abdominal pain** อาการปวดท้องจะพบเสมอและเป็นอาการนำผู้ป่วยมาหาแพทย์ การปวดได้มีตั้งแต่ปวดเล็กน้อย (อาจเพียงจุกแน่นท้องๆ) จนถึงปวดรุนแรง ตำแหน่งจะอยู่บริเวณใต้ชายโครงขวาหรือลิ้นปี่อาจร้าวไปบริเวณหัวไหล่ได้ อาการปวดอาจเป็นตลอดเวลา หรือปวดเป็นพักๆ อาการจะมากขึ้นถ้าไอ หายใจแรงๆ หรือออกกำลัง กลไกของการปวดนี้เชื่อว่าเกิดจาก distension หรือ invasion ของ capsule ของตับ หรือจากการที่มะเร็งกระจายและมีการทำลายเนื้อตับและท่อน้ำดี

2. **Abdominal mass** ผู้ป่วยจะมาหาแพทย์ด้วยมีก้อนบริเวณใต้ชายโครงขวาหรือบริเวณยอดอกและโตขึ้นเรื่อยๆ การตรวจร่างกายจะพบว่าตับเป็นก้อนนูนลักษณะเป็น non-uniform enlargement (แสดงถึงเนื้อตับมี space occupying lesion), nodular surface, hard or firm consistency บางครั้งมีการกดเจ็บได้ นอกจากนี้อาจพบมีเสียง hepatic bruit เหนือบริเวณก้อนเนื้ออกที่ตับ ซึ่งโอกาสตรวจพบได้ประมาณ 7 ถึง 29 เปอร์เซ็นต์<sup>35,57,58</sup> โดยลักษณะของเสียง hepatic bruit จะเป็นเสียงที่ตรวจได้ในช่วงการหดตัวของหัวใจ เสียงค่อนข้างหายาบ และลักษณะเสียงไม่เปลี่ยนแปลงตามการเปลี่ยนท่าทาง การตรวจพบ hepatic bruit ให้พึงระวังว่าอาจมีเนื้องอกในตับที่ตรวจพบ

3. **Fever** ไข้มักจะพบร่วมด้วยเสมอ ส่วนใหญ่ผู้ป่วยจะไม่รู้ว่าตัวเองมีไข้ จะเป็นไข้ต่ำๆ แต่บางรายอาจมีไข้สูง 39-40 องศาเซลเซียส ลักษณะของไข้เป็นได้ทั้งชนิดเป็นๆหายๆหรือตลอดเวลา

4. **Hepatocellular failure** ได้แก่ อาการเหลือง, ท้องมาน, อาการของ portal hypertension อาจมาด้วยอาเจียนเป็นเลือด, อาการทางสมองเสื่อมเนื่องจากตับไม่ทำงาน (hepatic encephalopathy) จะมีอาการใดมากน้อยแค่ไหนขึ้นอยู่กับระยะของโรคและภาวะที่มีตับแข็งร่วมด้วย<sup>59</sup>

ถ้าผู้ป่วยที่เป็นตับแข็ง และเกิดมีอาการไข้หรืออาการเหลืองที่ไม่สามารถอธิบายได้ว่าเกิดจากอะไร ให้นำนี้ไว้เสมอว่าน่าจะมี HCC เกิดขึ้น

## 5. Systemic manifestation

5.1 *Paraneoplastic syndrome*<sup>60</sup> เกิดขึ้นในคนไข้ HCC ก็สามารถพบได้บ่อยพอสมควร<sup>61-68</sup> (แม้จะไม่พบบ่อยเท่ากับในมะเร็งชนิดอื่นๆ เช่น oat cell bronchogenic carcinoma, ovarian carcinoma เป็นต้น) แต่เนื่องจากแพทย์ผู้ดูแลอาจไม่ได้มองหาหรือมองข้ามไป ทำให้พบได้น้อยกว่าความเป็นจริง ส่วนใหญ่ paraneoplastic phenomena ที่พบบ่อยในคนไข้ HCC มักเป็นความผิดปกติในระบบ endocrine, metabolic หรือ hematologic เช่น hypoglycemia, hypercalcemia, polycythemia เป็นต้น นอกจากนี้ยังมี paraneoplastic phenomena อื่นๆ ที่พบได้ในคนไข้กลุ่มนี้อีกหลายอย่าง (ดังแสดงไว้ในตารางที่ 5)

### ตารางที่ 5 *Paraneoplastic phenomena found in HCC*

Endocrinologic/metabolic	Incidence	Proposed pathogenesis
<i>Clinical syndrome</i>		
Hypoglycemia	8-30%	Insulin-like growth factors
Hypercalcemia/hyophosphatemia	4-8%	Parathyroid-like hormone
		Hypercholinesterasemia
Hyperlipidemia	11-38%	Hypercholinesterasemia
Hyperthyroxinemia	1 case	Unknown-? Coexisting finding
Gynaecomastia in male	1 case	Hyperestrogenemia
Isosexual precocious puberty	2 cases	Human chorionic gonadotropinemia
Carcinoid syndrome	2 cases	Serotonin

Endocrinologic/metabolic	Incidence	Proposed pathogenesis
<i>Hematologic</i>		
Polycythemia	2.8-15%	Elevated erythropoietin
Severe esoinophilia	2 cases	Unknown
Monoclonal gammopathy	1 case	Unknown
Dysfibrinogenemia	1 case	Unknown
<i>Neurologic</i>		
Polyneuropathy	1 case	Unknown
Encephaloradiculopathy	1 case	Unknown
Necrotizing myelopathy	1 case	Unknown
<i>Dermatologic</i>		
Pityriasis rotunda	13 cases	Unknown
Porphyria cutanea tarda	1 case	Unknown
Vitiligo	1 case	Unknown
Thrombophlebitis migrans	1 case	Unknown
Hypertrophic osteoarthropathy	1 case	Unknown
Leser-Trelat sign	1 case	Unknown
Pemphigus foliaceus	1 case	Unknown
Dermatomyositis	1 case	Unknown
<i>Others</i>		
Arterial hypertension	1 case	Angiotensin/renin
Watery diarrhea syndrome	1 case	Unknown

### Polycythemia

ถึงแม้ว่าร้อยละ 58 ของคนไข้ HCC จะมีภาวะที่ต่อต้านมาพบแพทย์<sup>66-71</sup> แต่พบว่าประมาณ 1 ใน 4 ของคนไข้ HCC จะมีระดับ erythropoietin สูงกว่าปกติ<sup>74-84</sup> และประมาณร้อยละ 3-15 ของคนไข้จะมี polycythemia ร่วมด้วย<sup>74</sup> กลไกการเกิด polycythemia เชื่อว่าเกิดจากการที่ตับสามารถสร้าง erythropoietin มากกว่าปกติ (เนื่องจากตับเป็นอีกแหล่งหนึ่งในร่างกายที่สามารถสร้าง erythropoietin ได้)<sup>82-84</sup> Kew และคณะศึกษาระดับ erythropoietin ในผู้ป่วย HCC โดยวิธี

radioimmunoassay พบว่า 15 ใน 65 รายมีระดับ erythropoietin ที่สูงกว่าปกติ ในจำนวนนี้มี 1 รายที่มีระดับ hemoglobin และ packed cell volume สูงกว่าปกติ แต่มีระดับ erythropoietin อยู่ในเกณฑ์ปกติ Hwang<sup>79</sup> และคณะได้ศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่างขนาดของก้อนและภาวะ erythropoiesis ในผู้ป่วย 20 ราย พบว่าทั้งหมดมีขนาดของเนื้องอกมากกว่าร้อยละ 50 ของเนื้อตับ 19 ใน 20 รายเป็นก้อนในตับทั้ง 2 lobe (bilobar involvement) หรือมีก้อนเนื้องอกขนาดใหญ่ใน lobe ใด lobe หนึ่ง

สาเหตุที่ทำให้มี erythropoietin สูงขึ้นเชื่อว่าอาจจะเกิดจากกลไกหนึ่งต่อไปนี้คือ

1. เนื่องจากมีรายงานที่สามารถสกัด erythropoietin ได้จากเนื้องอมะเร็งตับโดยตรง<sup>48</sup> จึงเชื่อว่าน่าจะมีการสร้าง erythropoietin ขึ้นผิดที่ (ectopic production) คืออาจจะสร้างจากเนื้อ hepatoma เองแทนที่จะสร้างจากไตหรือเนื้อตับโดยตรง<sup>82</sup>

2. ตับเป็นอีกแหล่งหนึ่งที่สามารถกรองหรือทำลาย erythropoietin ออกจากกระแสเลือด เมื่อน้ำที่ตับเสียไปโดยเฉพาะในคนไข้ที่เป็น advance HCC หรือมี cirrhosis ร่วมด้วยอาจจะไม่สามารถทำลาย erythropoietin ได้ดีเหมือนตับปกติ<sup>85</sup> ทำให้มี erythropoietin หลงเหลือในกระแสเลือดมากขึ้น จึงมีระดับสูงขึ้น

3. ในบางรายอาจจะมี hypoxaemia จาก pulmonary metastasis หรือจาก hepato-pulmonary syndrome ทำให้ร่างกายมีการกระตุ้นให้สร้าง erythropoietin สูงขึ้น<sup>74,86</sup>

สำหรับผู้ป่วยอีกส่วนหนึ่งถึงแม้จะมี erythropoietin สูง แต่ก็ไม่มี polycythemia ให้เห็น ขณะที่มาพบแพทย์ การที่เป็นเช่นนี้อาจจะอธิบายได้จาก

1. ผู้ป่วย HCC ส่วนใหญ่มักพบในคนไข้ตับแข็ง ซึ่งคนไข้ตับแข็งมักจะมี plasma volume สูงกว่าปกติ ซึ่งทำให้ดูเหมือนหนึ่งระดับ hemoglobin ต่ำกว่าความเป็นจริง ดังนั้นถึงแม้จะมี erythropoietin สูงขึ้นก็ไม่สามารถทำให้ระดับ hemoglobin สูงตามไปด้วย

2. ผู้ป่วย HCC ที่เป็นมากจนเข้าสู่ระยะท้าย (advance HCC) อาจจะมีการสร้าง erythropoiesis หรือมีการกดการสร้าง erythropoietin ให้ต่ำลงได้

3. ผู้ป่วย HCC ที่ตรวจพบมีระดับ erythropoietin สูง แต่ erythropoietin ที่สร้างขึ้นไม่สามารถออกฤทธิ์ได้เหมือนปกติ (biologically non-active) หรืออาจจะถูกต้านฤทธิ์โดยตัวมะเร็งหรือโดยตัวตับที่เสียไป<sup>87,88</sup> ทำให้ไม่สามารถกระตุ้นไขกระดูกให้สร้างเม็ดเลือดแดงได้ตามปกติ

นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยที่มี polycythemia หลายราย ไม่ได้เกิด polycythemia เดี่ยวๆ แต่พบร่วมกับ paraneoplastic manifestations อื่นๆ อีกหลายอย่าง เช่น hypoglycemia, hypercalcemia, hyperlipidemia เป็นต้น<sup>89-93</sup>

## Hypoglycemia

Hypoglycemia พบได้ประมาณร้อยละ 8.6-30 ของคนไข้ HCC<sup>94-104</sup> สามารถพบได้ 2 แบบ คือ type A ซึ่งเป็น hypoglycemia ที่พบในระยะท้ายๆของโรค และมักเป็นไม่รุนแรงนัก กลไกของการเกิด hypoglycemia ในกลุ่มนี้เกิดจากตับที่เป็น cirrhosis มีหน้าที่เสียไปมากประกอบกับถูกเนื้อมะเร็งแทนที่จนแทบจะไม่เหลือน้ำดี ทำให้ hepatic glycogenesis ลดลงอย่างมาก อีกแบบคือ type B ซึ่งมักเป็นในระยะต้นๆของโรค แต่เป็นได้รุนแรงกว่า มีบางรายงานพบว่า hypoglycemia เป็นรุนแรงมากจนทำให้เกิดการตายฉับพลันได้<sup>103</sup> สำหรับ type B hypoglycemia พบได้น้อยกว่าร้อยละ 5 ของผู้ป่วยเท่านั้น ส่วนใหญ่ต้องให้น้ำตาลเข้าทางกระแสเลือดในจำนวนมากเพื่อแก้ไขภาวะ hypoglycemia นี้ ผู้ป่วยส่วนมากจะไม่ตอบสนองต่อการให้ glucagon บางรายอาจตอบสนองต่อการให้ corticosteroids และมีรายงานว่าการทำ cytoreduction ของ tumor mass ด้วยวิธี percutaneous ethanol injection สามารถทำให้ผู้ป่วยดีขึ้นได้ในรายที่เป็น severe uncontrolled hypoglycemia<sup>104</sup> กลไกการเกิดโรคเชื่อว่าเกิดจาก HCC สร้าง insulin-like growth factors ('big' IGF II) ซึ่งมีผลทำให้เกิด hypoglycemia แต่หลักฐานดังกล่าวก็ยังไม่ได้รับการยืนยันด้วยวิธี radioimmunoassay และเนื่องจากส่วนใหญ่ของคนไข้ HCC ที่เกิด hypoglycemia มักพบในคนไข้ที่มี histology เป็นแบบ clear cell type<sup>101,103</sup> Sasaki และคณะได้ตรวจย้อมเนื้อเยื่อพบว่าใน cytoplasm ของ clear cell HCC นี้มีการสะสมของ lipid substance จำนวนมาก<sup>101</sup> Yeung และคณะจึงเชื่อว่า HCC อาจจะมีส่วนทำให้การเปลี่ยนแปลงของ Kreb's cycle ทำให้มี lipogenesis มากกว่า gluconeogenesis และขัดขวางการเกิด lipolysis ทำให้มีการสะสมของ lipid ใน hepatoma cell ซึ่งนำไปสู่การเกิด hypoglycemia ดังกล่าว<sup>102</sup> อย่างไรก็ตาม Wu และคณะศึกษา ultrastructure ของ clear cell HCC พบมีการสะสมทั้ง lipid และ glycogen ในเซลล์ของ HCC ไม่ใช่ lipid อย่างเดียว<sup>105</sup> จึงยังไม่สามารถสรุปได้ว่าเป็นสาเหตุที่แท้จริงของ hypoglycemia ส่วนใหญ่ hypoglycemia ที่พบนี้จะไม่ตอบสนองต่อ glucagon<sup>72</sup> แต่บางรายอาจตอบสนองต่อการรักษาด้วย corticosteroids จนถึงปัจจุบันมีรายงานพบผู้ป่วยเพียง 3 ราย เท่านั้นที่มี hypoglycemia ร่วมกับ hypercholesterolemia เป็นชาวอเมริกัน 1 รายและชาวญี่ปุ่น 2 ราย

## Hypercalcemia

ในคนไข้ที่เป็นมะเร็งชนิดอื่นๆโดยทั่วไปจะพบ hypercalcemia ได้ประมาณร้อยละ 25 โดยอาจจะพบในคนไข้ cancer lung, cancer breast, hematologic malignancy (myeloma, lymphoma), head and neck cancer, renal cell cancer, prostatic cancer, unknown primary และ gastrointestinal malignancy เป็นต้น โดยเฉพาะมะเร็งที่มีรายงานว่ามีโอกาสเกิด



hypercalcemia ได้สูง ได้แก่ hypernephroma, cancer pancreas, bronchogenic cancer, cancer colon, parotid tumor, adrenal tumor และ reticulum cell sarcoma เป็นต้น<sup>109</sup> สำหรับ HCC มีรายงานว่าเกิด hypercalcemia ร่วมด้วย<sup>110</sup> ซึ่งมีหลักฐานที่น่าเชื่อถือได้ว่า hypercalcemia ที่พบในคนไข้เหล่านี้มิได้เกิดจาก bone metastasis แต่น่าจะเกิดจากการสร้าง parathyroid-like hormone<sup>111</sup> หรืออาจเกิดจากการสร้าง prostaglandin E<sup>112</sup> โดยตัวเนื้องอกเอง เชื่อว่าอุบัติการณ์ของการเกิด hypercalcemia ในคนไข้ HCC อาจจะสูงถึงร้อยละ 4-8<sup>113-118</sup> มีรายงานผู้ป่วยได้รับการทำ liver transplantation ทำให้ระดับแคลเซียมในเลือดลดลงได้เองภายหลังผ่าตัด รวมทั้งระดับ parathyroid hormone และ urine hydroxyproline ก็ลดลงด้วย<sup>114</sup> ในผู้ป่วยบางราย hypercalcemia ที่เกิดขึ้นสามารถตอบสนองต่อการรักษาด้วย indomethacin ด้วย<sup>112</sup>

### Hypercholesterolemia

ภาวะ hypercholesterolemia พบได้ประมาณร้อยละ 11-38 ของคนไข้ HCC<sup>89,90,120-123</sup> โดยเฉพาะในชาวอัฟริกัน จากการศึกษาทั้งในคนและในสัตว์ทดลองพบว่า cholesterol ที่สูงขึ้นเกิดจากมะเร็งตับสร้างขึ้นมาเอง (de novo synthesis) เชื่อว่าตัว malignant hepatocyte อาจจะไม่มียูหรือมี receptor ต่อ chylomicron น้อยกว่าปกติ ทำให้ cholesterol ไม่สามารถเข้าสู่เซลล์ตับได้

ในคนไข้ cirrhosis ส่วนใหญ่ระดับ serum cholinesterase จะต่ำกว่าปกติ ส่วนคนไข้ที่เป็น fatty liver โดยเฉพาะคนไข้ nephrotic syndrome, diabetes mellitus, obesity จะมีระดับ cholinesterase สูงกว่าปกติได้ ในผู้ป่วย HCC ส่วนใหญ่ถึงแม้จะมี fatty change ก็มักมีระดับ cholinesterase อยู่ในเกณฑ์ปกติ จนถึงปัจจุบันมีรายงานผู้ป่วย HCC เพียง 3 รายที่มีระดับ cholinesterase สูงกว่าปกติ โดยผู้ป่วยเหล่านี้ถึงแม้จะมี fatty change ร่วมด้วย แต่ได้มีการตรวจเนื้อเยื่อส่วนที่เป็น fatty change พบว่าระดับ cholinesterase ไม่สูง แต่สูงในเนื้อเยื่อส่วนที่เป็น HCC จึงเชื่อว่า HCC บางรายสามารถสร้าง cholinesterase มากกว่าปกติได้

### Hyperthyroxinemia

มีการศึกษาพบว่าร้อยละ 25-71 ของผู้ป่วย HCC มีระดับ thyroid binding globulin สูงกว่าปกติ แต่มีเพียงร้อยละ 20 ที่พบว่าระดับ thyroxine สูงกว่าปกติ<sup>123,124</sup> ในผู้ป่วยเหล่านี้ส่วนใหญ่จะเป็น euthyroid มีเพียงรายงานผู้ป่วย 1 รายที่มาด้วยอ่อนเพลีย น้ำหนักลด และจุกแน่นท้อง ตรวจพบเป็น HCC และยังพบว่ามี hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, hypoalbuminemia ร่วมกับ hyperthyroxinemia<sup>125</sup> ถึงแม้ว่าจะไม่มีคำอธิบายที่ชัดเจน แต่ก็เชื่อกันว่าจะเป็นจากตัวเนื้องอกมีการสร้างสารที่กระตุ้นให้มีการหลั่งของ thyroid-stimulating hormone จากต่อม pituitary

## Watery Diarrhoea Syndrome

มีผู้ป่วย HCC บางรายมาหาแพทย์ด้วยอาการ watery diarrhoea, hypokalemia, และ achlorhydria คล้ายกับคนไข้ที่เป็น VIPoma แต่ไม่มีการยืนยันว่าระดับ VIP hormone ในผู้ป่วยเหล่านี้สูงขึ้นแต่อย่างใด<sup>126</sup>

## Arterial Hypertension

มีรายงานผู้ป่วย arterial hypertension 3 รายในคนไข้ HCC ร่วมกับมีระดับ angiotensinogen และ renin สูงกว่าคนปกติ 8-10 เท่า<sup>127,128</sup> บางรายมีระดับ prorenin มากกว่า 90% ของปริมาณ renin ที่พบในกระแสเลือด

นอกจากนี้ยังมีรายงานผู้ป่วย HCC ที่มี peripheral eosinophilia 2 ราย<sup>129-132</sup> มี monoclonal gammopathy ร่วมกับ hypercalcemia 1 ราย โดยไม่มีอาการผิดปกติอื่นใด<sup>132</sup> ผู้ป่วยชาย 1 รายที่ไม่เป็น cirrhosis แต่มี HCC ร่วมกับ hyperestrogenemia, gynaecomastia และ polycythemia ในผู้ป่วยรายนี้แม้จะได้รับการผ่าตัดก้อน HCC ออกไปแล้วระดับ estrogen ก็ไม่กลับมากปกติ<sup>96-100</sup> มี 2 รายที่พบร่วมกับ carcinoid syndrome<sup>138-139</sup> และ 1 รายที่พบร่วมกับ extensive aortic thrombosis<sup>140</sup>

## Polyneuropathy

Polyneuropathy หรือ neuromyopathy เป็น paraneoplastic phenomena ของทางระบบประสาทที่พบได้บ่อยมากที่สุดอย่างหนึ่ง แต่ส่วนใหญ่จะพบในคนไข้ cancer ovary, oat cell carcinoma มากกว่า มีเพียง 1 รายที่เป็นในคนไข้ HCC พบว่ามีคนไข้เป็นชาวอังกฤษอายุ 73 ปี มาด้วยอาการขาสองข้างอ่อนแรงและชามา 2 สัปดาห์ ตรวจพบมีตับโตและมี sensori-motor polyneuropathy ได้ทำ liver biopsy พบเป็น moderately differentiated HCC การตรวจ myelogram และ CT scan ของสมองพบว่าอยู่ในเกณฑ์ปกติ การทำ nerve conduction study พบว่าเป็น severe sensory polyneuropathy with some motor involvement ต่อมาคนไข้เสียชีวิตและได้ทำ autopsy ยืนยันว่าไม่พบสาเหตุอื่นๆของ polyneuropathy<sup>141</sup> และอีก 2 รายมาด้วยเดินไม่ได้ ตรวจพบว่าเข้าได้กับ Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIPD) ได้ทำ nerve biopsy พบมี demyelination with degeneration มี impaired conduction velocity หลังจากรักษาด้วย steroid แล้วอาการดีขึ้น<sup>142</sup>

Encephaloradiculopathy มีรายงาน 1 รายโดย นายแพทย์กัมมันต์ พันธุมจินดา มีอาการ progressive dysarthria, ataxia, intentional tremor, dysmetria และ apathic มา 4 เดือน โดยที่ไม่มีอาการแสดงอื่นๆของโรคตับมาก่อน ต่อมาผู้ป่วยเสียชีวิตลงและได้รับการตรวจศพ พบพยาธิสภาพที่ตับเป็น multiple nodules ของ HCC และยังมีพยาธิสภาพที่ brain stem, cerebellum, spinal cord และ nerve root ด้วย ลักษณะทางพยาธิไม่เหมือนกับที่พบในคนไข้ hepatic encephalopathy หรือ multifocal leukoencephalopathy หรือโรคที่เกิดจาก metabolic defects อื่นๆ เชื่อว่าสาเหตุน่าจะเป็นผลจาก paraneoplastic phenomenon ของ HCC หรือเกิดกลไกทางระบบภูมิคุ้มกันที่ผิดปกติไป<sup>143</sup> นอกจากนี้มีรายงานเพิ่มอีก 2 ราย 1 รายมาด้วย coma, 1 รายมาด้วย progressive hemiparesis, dyarthria, altered affect ทั้ง 2 รายเสียชีวิต ผลการตรวจชิ้นเนื้อระบบประสาทพบมี wide spread multifocal necrotizing leukoencephalopathy และ occlusive noninflammatory cerebral vasculopathy with wide spread cortical and subcortical infarction ตามลำดับ<sup>144</sup>

นอกจากนี้ผู้ป่วยอีก 1 รายมีอาการ sudden paraplegia และ 10 เดือนต่อมาเสียชีวิตจาก HCC ทำการชันสูตรศพมี cavitation และ softening ของ spinal cord ระดับ C6-T10 เข้าได้กับ necrotizing myelopathy โดยไม่พบสาเหตุอื่นๆ ที่ทำให้เกิดพยาธิสภาพดังกล่าว<sup>145</sup>

### Dermatologic Manifestation

ความผิดปกติทางผิวหนังที่มีรายงานในผู้ป่วย HCC มากที่สุดคือ pityriasis rotunda ซึ่งมีอยู่ 3 รายงานรวมจำนวนผู้ป่วยทั้งสิ้น 13 ราย ส่วนใหญ่เป็นชาวอัฟริกันผิวดำ เชื่อว่าอาจจะสูงถึง 15% ของชาวอัฟริกันที่เป็น HCC โดยส่วนใหญ่เป็นคนที่มียายุค่อนข้างสูงและมักเป็น HCC ที่ก้อนใหญ่ หรือมีอาการมากแล้ว นอกจากนี้มีอยู่ 3 รายที่เป็นชาวญี่ปุ่น<sup>146-148</sup> ลักษณะเป็นผื่นรูปร่างกลม เป็นแบบ disk-like ขนาด 1-3 เซนติเมตร single หรือ multiple, round หรือ oval ขอบชัดและมักมี scaly และ pigmentation เล็กน้อย ส่วนใหญ่มักพบตามลำตัว หลัง เอง หัวไหล่ หรือต้นขา ไม่เจ็บไม่คัน ถ้าตรวจทาง histology จะมีลักษณะคล้าย ichthyosis vulgaris

มีรายงานผู้ป่วย HCC 1 ราย ที่มี Laser-Trelat syndrome<sup>149</sup> ร่วมด้วย และอีก 1 รายเป็น porphyria-like photosensitivity เกิดภายหลังจากที่พบว่าเป็น HCC ได้ 6 เดือน การตรวจด้วย fluorescent microscopy พบ activity ของ hemebiosynthetic enzyme ( $\delta$  - ALA synthetase, ALA dehydratase, porphobilinogen deaminase) เพิ่มขึ้น ซึ่งเมื่อตัดมะเร็งออกผู้ป่วยมีอาการดีขึ้น<sup>150</sup>



นอกจากนี้ มีรายงานความผิดปกติทางผิวหนังอื่นๆ ในคนไข้ HCC อีกหลายอย่างแต่พบได้ประปราย เช่น vitiligo<sup>151</sup>, cutaneous porphyria<sup>152</sup>, thrombophlebitis migrans<sup>153</sup>, hypertrophic osteoarthropathy, cutaneous manifestation ที่พบร่วมกับ carcinoid syndrome<sup>136-138</sup> เป็นต้น

### Hypophosphatemia

มีรายงานในผู้ป่วย 1 ราย มีระดับ serum parathyroid hormone, 25 (OH) D<sub>2</sub> แต่ระดับ 1, 25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>2</sub> ลดลง โดยไม่ทราบสาเหตุกลไกการเกิด แต่คิดว่าเกิดจากภาวะที่มีการเพิ่ม adenosine monophosphate activity ในเซลล์ของท่อไต ซึ่งไปยับยั้งการทำงานของ 25-hydroxy Vit D<sub>1</sub> α-hydroxylase ทำให้เกิดการเพิ่ม fractional excretion ของ phosphate<sup>154</sup>

### Biologically inactive substances found elevated in HCC

นอกเหนือจาก paraneoplastic phenomena ที่พบได้ในคนไข้ HCC ดังกล่าวข้างต้นแล้ว tumor cells ของ HCC ยังสามารถสร้างหรือกระตุ้นให้มีการขับสารต่างๆออกมาอีกหลายชนิด (ดังแสดงในตารางที่ 6)<sup>155-170</sup> ซึ่งสารต่างๆเหล่านี้หลายตัวไม่มีการออกฤทธิ์ต่อร่างกาย (biologically inactive) หรืออาจมีผลต่อร่างกายบางอย่าง แต่ไม่ทำให้เกิดอาการหรือความผิดปกติที่สามารถตรวจพบได้ทางคลินิก อย่างไรก็ตาม พบสารเหล่านี้มีความผิดปกติได้มากในคนไข้ HCC (โดยที่ไม่พบหรือพบได้น้อยในภาวะอื่น) จึงสามารถนำมาใช้เป็น seromarker ช่วยในการวินิจฉัยโรค HCC ได้ หรือใช้ในการติดตามดูความก้าวหน้าของการดำเนินโรคได้เช่นเดียวกับ alpha-fetoprotein เป็นต้น ในขณะที่พบบางตัวสูงไม่บ่อยนักก็เป็นเพียงข้อสังเกตที่ต้องระลึกถึงไว้เท่านั้น และจะต้องแยกออกจากโรคหรือภาวะอื่นที่ทำให้สารนั้นๆสูงกว่าปกติด้วย เช่น CEA, CA 19-9 เป็นต้น

### ตารางที่ 6 *Biological inactive substances found elevated in patients with HCC*

Alpha-fetoprotein

Des-gamma-carboxy prothrombin

Alpha-L-fucosidase

Isoferritin

Abnormal vitamin B12-binding protein

Abnormal fibrinogen: antithrombin III

Calcitonin

Neurotensin

Chorionic gonadotropin: chorionic somatotropin

Thyroxine-binding globulin

Alpha-microglobulin (HC protein)

Isoenzymes of 5'-nucleotide phosphodiesterase

Variant alkaline phosphatase

Aldolase isoenzyme (type A)

Glutathione-S-transferase isoenzyme (type B)

Carcinoembryonic antigen

Tissue polypeptide antigen

CA19-9, CA 125, CA 50

DU-PAN 2, CSLEX 1: ST-4-39; POA

Liver specific F antigen

Novel glycosphingolipids

Pseudouridine

Neopterin

5.2 Hematologic change พบได้หลายรูปแบบ เกิดจากผลของ hepatocellular failure จากภาวะที่มีตับแข็งร่วมด้วย เช่น ทำให้มีอาการซีด, เลือดออกง่ายพบจ้ำเลือดตามตัว, เลือดออกตามไรฟัน, เลือดกำเดา เป็นต้น ในส่วนของมะเร็ง HCC เองอาจจะมี leukocytosis, erythrocytosis พบ hemoglobin มากกว่าร้อยละ 16 gm ได้ เชื่อว่าเกิดจากตัวมะเร็งผลิต erythropoietin สำหรับการแข็งตัวของเลือดก็เช่นกัน พบว่า fibrinolytic activity จะลดลงเนื่องจาก เซลล์มะเร็งปล่อย inhibitory substance เป็นผลให้ plasma fibrinogen สูงกว่าปกติ

การศึกษาการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยมะเร็งตับ 212 รายที่ศิริราชพบ low prothrombin complex ร้อยละ 40.8, increase fibrinolysis ร้อยละ 15.5, consumption coagulopathy ร้อยละ 4.7 นอกจากนี้ยังพบภาวะ hypercoagulability โดยตรวจพบ fibrin-monomer complex ใน plasma และ ethanol gelatin test ให้ผลบวก<sup>171</sup>

## การวินิจฉัย

1. อาการและอาการแสดงดังกล่าว

2. การตรวจสมรรถภาพการทำงานของตับจะพบความผิดปกติได้หลายรูปแบบ ขึ้นอยู่กับระยะ, ความรุนแรงของโรคและภาวะของตับแข็ง หรือมีการอุดกั้นทางเดินน้ำดีภายในตับร่วมด้วย เช่น ผู้ป่วยอาจมี bilirubin หรือ liver enzyme คือ AST (SGOT) ALT (SGPT) สูงกว่าปกติเล็กน้อย หรือตรวจไม่พบความผิดปกติในการทำงานของตับเลย

การทดสอบที่พอจะใช้เป็นตัววินิจฉัยหรือให้หนึ่งถึงโรคนี้ได้คือ serum alkaline phosphatase ถ้าสูงขึ้นโดยที่ไม่มีความสัมพันธ์กับภาวะ jaundice ให้นึกไว้เสมอว่าน่าจะมีสาเหตุจาก infiltrative liver disease หรือมี space occupying lesion กลไกเนื่องจากเซลล์ตับที่ตีบริเวณรอบๆซิดกับก้อนมะเร็งนั้นถูกเปิดทำให้มีการสร้าง alkaline phosphatase เพิ่มขึ้น<sup>172</sup> และ isoenzyme คือ GPT จะสูงขึ้นด้วยเป็นการแสดงว่า alkaline phosphates ที่สูงขึ้นนี้มาจากตับจริงๆ มิใช่จากที่อื่น เช่น กระดูก ลำไส้หรือรก เป็นต้น

ถ้าผู้ป่วยที่เป็นตับแข็ง ตรวจพบ alkaline phosphatase และ GGT สูงขึ้นโดยที่ไม่มีความผิดปกติของไตให้นึกไว้เสมอว่าน่าจะมี HCC เกิดขึ้น

3. Serological markers

3.1 Alpha-fetoprotein(AFP) เป็น serum protein ชนิด single polypeptide น้ำหนักโมเลกุล 10,000 ล้านตัน สร้างจากตับและ endoderm ของ yolk sac ของทารกขณะที่อยู่ในครรภ์มารดาและลดปริมาณลงหลังคลอดจนตรวจวัดเกือบไม่ได้ภายใน 1 ปี ค่าปกติในผู้ใหญ่ทั่วไปควรต่ำกว่า 10 นาโนกรัมต่อมิลลิกรัม ยกเว้นในผู้ที่ตั้งครรภ์<sup>7</sup> การเพิ่มขึ้นของ AFP ในปริมาณที่สูงพบได้ในโรคมะเร็งตับชนิด HCC และ hepatoblastoma และมะเร็งชนิดอื่นๆ เช่น embryonic cell carcinoma, teratocarcinoma เป็นต้น นอกจากนี้แล้วยังอาจพบในผู้ป่วยโรคตับแข็งและตับอักเสบ มะเร็งตับอ่อน มะเร็งกระเพาะอาหารและมะเร็งลำไส้ใหญ่ แต่ปริมาณไม่สูง<sup>8</sup> การวินิจฉัยโรคมะเร็งตับชนิด HCC ในปัจจุบันนิยมใช้ระดับของ AFP ที่สูงมากกว่า 400 นาโนกรัมต่อมิลลิกรัม เป็นเกณฑ์ในการวินิจฉัยเพื่อแยกโรคอื่นๆ ซึ่งระดับที่ต่ำกว่านี้อาจพบได้ในผู้ป่วยโรคตับแข็งและตับอักเสบ โดยปกติที่ AFP ระดับนี้จะมีค่าจำเพาะ (specificity) ของการตรวจประมาณร้อยละ 90 และมีความไว (sensitivity) ประมาณร้อยละ 80-90 ในประเทศที่มีอุบัติการณ์ของโรคสูงซึ่งรวมทั้งประเทศไทย<sup>46</sup> แต่จะมีความไวลดลงเหลือประมาณร้อยละ 50-70 ในประเทศที่มีอุบัติการณ์ของโรคค่อนข้างต่ำ<sup>9</sup> อย่างไรก็ตามมีการศึกษาพบว่าระดับของ AFP มีความเกี่ยวข้องกับขนาดของมะเร็ง (tumor size) และระดับการแบ่งตัวของมะเร็ง (degree of tumor differentiation) ดังนั้นมะเร็งชนิด well differentiated HCC ซึ่งมักมีขนาดเล็กกว่า 2 เซนติเมตรส่วนใหญ่ จึงมักมีระดับของ AFP อยู่ใน

เกณฑ์ปกติ<sup>10</sup> ซึ่งในระยะหลังๆมานี้เมื่อมีการใช้อัลตราซาวด์ตรวจหามะเร็งระยะเริ่มแรกได้เร็วขึ้น และพบขนาดก้อนเล็กลง จึงพบว่าผู้ป่วย HCC กลุ่มที่มีระดับของ AFP ต่ำจำนวนมากขึ้นเรื่อยๆ เช่น มีการศึกษาผู้ป่วย HCC กลุ่มหนึ่งจำนวน 89 รายจากโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเชียงใหม่ พบว่า มีผู้ป่วยเพียงร้อยละ 64 เท่านั้นที่มีระดับของ AFP สูงกว่า 400 นาโนกรัมต่อมิลลิกรัม<sup>11</sup>

เนื่องจาก AFP มีทั้งผลบวกดวงและผลลบดวงโดยเฉพาะมะเร็งระยะเริ่มแรกที่มีขนาดเล็ก จึงอาจจะไม่ใช่ tumor marker ที่ดีที่ใช้ในการตรวจกรอง จึงควรมีการศึกษาเพื่อหา tumor marker อื่นๆที่ดีกว่า

3.2 Fucosylated Alpha-Fetoprotein AFP ของมนุษย์สามารถแบ่งเป็นกลุ่มย่อยๆได้ตามคาร์โบไฮเดรต (carbohydrate chains) ที่เป็นองค์ประกอบและมีความสามารถในการจับของ glycoprotein กับ lectins (lectin-affinity electrophoresis) ได้ไม่เท่ากัน<sup>12,13</sup> โดยที่ AFP ที่สร้างจากมะเร็งตับ HCC มีความแตกต่างจาก AFP ที่สร้างจากเซลล์ตับที่ไม่ใช่มะเร็ง (benign chronic liver diseases) มีการศึกษาหลายรายงานพบว่า HCC มีส่วนย่อยของ AFP บางส่วนเพิ่มมากขึ้นซึ่งเรียกว่า AFP L3 และ AFP P4+P5 ซึ่งตรวจได้โดยการทำให้ปฏิกิริยากับ Lens Culinalis agglutinin A (LCA-A) และการทำให้ปฏิกิริยากับ erythroagglutinating phytohemagglutinin (E-PHA)<sup>14</sup> ในปี ค.ศ. 1988 Aoyagi และคณะ<sup>158</sup> ได้ใช้ fucosylation index (ซึ่งหาค่าได้จาก lectin-reactive AFP / total AFP x 100%) เพื่อใช้แยก HCC ออกจากโรคตับอื่นๆที่ไม่ใช่มะเร็ง พบว่ามีความไวร้อยละ 69 และมีความจำเพาะร้อยละ 96 อย่างไรก็ตามยังไม่สามารถตรวจด้วยวิธีนี้ถ้าระดับของ AFP ต่ำกว่า 100 นาโนกรัมต่อมิลลิกรัม ต่อมามีการศึกษาหลังจากนั้นโดย Sato และคณะ<sup>16</sup> ได้ปรับปรุงเทคนิคการตรวจโดยใช้ lectin-affinity electrophoresis ร่วมกับวิธี antibody-affinity blotting พบว่าที่ค่า fucosylation index เท่ากับร้อยละ 15-18 มีความไวเพิ่มเป็นร้อยละ 73 และมีความจำเพาะร้อยละ 100 และสามารถตรวจได้ที่ระดับของ AFP มากกว่า 30 นาโนกรัมต่อมิลลิกรัม มีการศึกษาไม่นานมานี้ในผู้ป่วยตับแข็ง<sup>17</sup> พบว่าที่ index เท่ากับร้อยละ 15 มีความไวร้อยละ 61 และมีความจำเพาะร้อยละ 90 ซึ่งจากการศึกษานี้พบว่ามีความสัมพันธ์กับขนาดของก้อนมะเร็งและมีความไวร้อยละ 48 สำหรับ HCC ที่เล็กกว่า 2 เซนติเมตร สิ่งที่น่าสนใจคือพบว่าร้อยละ 41 ของผู้ป่วยให้ผลการตรวจเป็นบวกภายใน 10 เดือนก่อนที่จะตรวจพบว่ามี HCC จากการวินิจฉัยด้วยวิธีอื่นๆ อย่างไรก็ตามเนื่องจากวิธีดังกล่าวข้างต้นยังคงมีความไวค่อนข้างต่ำในการวินิจฉัย HCC ที่มีขนาดเล็ก มีราคาแพงและวิธีการตรวจยุ่งยาก จึงไม่เหมาะที่จะนำมาใช้ในการตรวจวินิจฉัยทางคลินิก

3.3 Des-Gamma-Carboxy Prothrombin (DCP) มีอีกชื่อคือ prothrombin produced by vitamin K absence or antagonism II หรือ PIVKA II เพราะเป็น prothrombin ที่ผลิต

ปกติไม่สามารถจับกับแคลเซียมและทำปฏิกิริยาร่วมกับ coagulation enzymes อื่นๆได้ตามปกติ ผู้ป่วย HCC ส่วนใหญ่ประมาณร้อยละ 60-90 มีระดับของ Des-Gamma-Carboxy Prothrombin ในเลือดสูง เหตุผลของการที่มะเร็งตับมีการสร้าง DCP มากขึ้นยังไม่ทราบแน่ชัดอาจเกี่ยวข้องกับคามผิดปกติของปฏิกิริยา vitamin K dependent carboxylase ของมะเร็งตับ<sup>18</sup> การตรวจหาระดับของ DCP ในเลือดใช้วิธี ELISA เพื่อหาระดับของ DCP antigen หรือวิธี staphycoagulase (SC) เพื่อหา DCP activities ในประเทศที่มีอุบัติการณ์ของ HCC ต่ำพบว่า DCP อาจใช้เป็น tumor marker ที่ดีกว่า AFP<sup>139</sup> แต่ในประเทศที่มีอุบัติการณ์ของ HCC สูงเช่นในแอฟริกา<sup>20</sup> พบว่า DCP มีความไวและความจำเพาะน้อยกว่า AFP นอกจากนี้ยังไม่เหมาะสำหรับตรวจกรองมะเร็งระยะเริ่มแรกเพราะความไวสำหรับตรวจหา HCC ขนาดเล็กกว่า 3 เซนติเมตร ยังค่อนข้างต่ำประมาณร้อยละ 19-48<sup>21-23</sup>

3.4 Alpha-L-Fucosidase (AFU) (alpha-L-fucoside hydrolase; EC 3.2.1.51) เป็น lysosomal enzyme ที่พบได้ในเซลล์ของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมทั่วไปและเกี่ยวข้องในขบวนการ catabolism ของ fucose-containing glycoconjugates ผู้ป่วยที่มีความบกพร่องของการทำงานของเอนไซม์ชนิดนี้จะมีการสะสมของ fucolipids และ fucopolysaccharides ตามอวัยวะต่างๆ เรียกว่า fucosidosis ซึ่งเป็น inborn error of metabolism อย่างหนึ่ง<sup>24</sup> มีการศึกษาถึงประโยชน์ของ AFU ในการนำไปใช้เป็น tumor marker สำหรับ HCC พบว่ามีความจำเพาะของการตรวจวินิจฉัยประมาณร้อยละ 90 และความไวประมาณร้อยละ 75 ซึ่งสูงกว่าเมื่อเทียบกับความไวของ AFP (ประมาณ 40-60%) อย่างไรก็ตามยังไม่มีคำอธิบายที่ชัดเจนเกี่ยวกับการเพิ่มของระดับ AFU ในซีรัมของมะเร็งชนิดนี้<sup>25-26</sup> AFU ยังมีข้อดีอื่นๆ เช่นวิธีการตรวจไม่ยุ่งยากและเสียค่าใช้จ่ายน้อย นอกจากนี้ยังมีรายงานจากประเทศญี่ปุ่นที่แสดงว่า AFU อาจมีประโยชน์ในการวินิจฉัย HCC ตั้งแต่ระยะเริ่มแรกของโรค (ขนาดของก้อนมะเร็งเล็กกว่า 2-3 เซนติเมตร) โดยมีความไวของการตรวจสูงกว่า AFP และ DCP อย่างชัดเจน<sup>27</sup> อย่างไรก็ตามมีบางรายงานได้ผลขัดแย้งโดยพบว่า AFU มีความไวและความจำเพาะน้อยกว่า AFP<sup>28-29</sup>

3.5 Hepatic specific bands of gamma glutamyltransferase<sup>30-36</sup> เป็นเอนไซม์เร่งปฏิกิริยาให้เกิดการส่ง gamma-glutamyl จาก r-glutamyl peptides ไปยัง peptide อื่นๆ เอนไซม์นี้สามารถพบได้ในไต, ตับอ่อน, ตับและต่อมลูกหมาก โดยเอนไซม์นี้จะอยู่บริเวณเซลล์ของเซลล์ พบว่าระดับของ GGT ในน้ำดีจะมีระดับมากกว่าในเลือดประมาณ 100 เท่า

ความผิดปกติของค่า GGT พบได้ในหลายสภาวะ ได้แก่ โรคทางระบบตับและน้ำดี การดื่มแอลกอฮอล์ การเข้ายาบางชนิด เช่น ยาแก้ปวด ยาลดการซึมเศร้า และโรคเบาหวาน เป็นต้น ดังข้อมูลต่อไปนี้



## ภาวะที่มีการเพิ่มขึ้นของ GGT

Hepatobiliary disease

Pancreatic disease

Alcohol

Drugs especially enzyme induce

Non-hepatobiliary disease with liver involvement (slight and GGT increase)

Anorexia nervosa

Dystrophia myotonica

Gullain – Barrie syndrome

Hyperthyroidism

Oxerity – hyperlipidemia/ diabetes mellitus

Porphyria cutanea tarda

Postmyocardial infarction

Neurological disease

Malignant disease/ radiotherapy (GGT possibly from shedding of enzyme – containing plasma membrane fragments)

\*ref: Biochemistry in clinical practice 2<sup>nd</sup> ed Dand Williams and Vincentmarks and Dirorick  
Great Britain by the Bath Press Ltd., Vol. 390

ความสำคัญทางคลินิกของ GGT นั้น โดยทั่วไปเรานำมาใช้ในการช่วยวินิจฉัยภาวะ cholestasis jaundice สำหรับในการวินิจฉัยเรื่องเนื้องอก โดยเฉพาะมะเร็งตับปฐมภูมิ (HCC) นั้น พบว่ามีความไวและความจำเพาะที่ไม่ดี

ได้มีการศึกษาถึง isoenzyme ของ GGT พบว่าในช่วงแรกนั้นวิธีการแยก isoenzyme มีความแตกต่างกับหลายวิธี ชื่อของ isoenzyme ก็มีความแตกต่างกัน ตามวิธีการแยกได้มีการศึกษาความแตกต่างของ GGT ในแต่ละส่วน โดย Sohutz-Ellison G. et al. GGT จากเนื้อตับนั้นมีลักษณะที่แตกต่างจากส่วนที่มาจากไต

โดยการศึกษาส่วนใหญ่จะอยู่แถบเอเชีย โดยมีรายงานจากประเทศจีนและญี่ปุ่นเป็นส่วนใหญ่ โดยใช้ isoenzyme I', II, และ II' แล้วแต่การศึกษาซึ่งพบ sensitivity และ specificity ที่มีค่า

ความแปรปรวนพอสมควร โดย sensitivity มีค่าประมาณร้อยละ 60-100 และ specificity ประมาณร้อยละ 97 ข้อมูลที่ได้จนถึงปัจจุบันมีแนวโน้มว่าอาจมีข้อที่เหนือกว่า AFP คือค่าของ hepatic specific bands of gamma glutamyltransferase ไม่สัมพันธ์กับขนาดของก้อนเนื้ออกเหมือนกับ AFP ดังนั้นอาจทำให้สามารถวินิจฉัยมะเร็งที่ก้อนขนาดเล็กได้ดีขึ้น อย่างไรก็ตามเนื่องจาก HCC แต่ละพื้นที่มีความแตกต่างกันไป รวมทั้งข้อมูลที่ได้ยังมีความแปรปรวนค่อนข้างมาก การนำมาใช้ในแต่ละพื้นที่คงต้องตรวจสอบดูว่าใช้ได้กับพื้นที่ของประเทศนั้นๆได้หรือไม่

ในปี ค.ศ. 1980 Sawabu N. et al.<sup>30</sup> ได้รายงานการแยก GGT isoenzyme ได้ 13 แถบ และพบว่าแถบ I', II, II' มีความจำเพาะต่อมะเร็งตับ HCC ความไวในการตรวจพบในมะเร็งตับเท่ากับร้อยละ 53 นอกจากนี้ยังสามารถตรวจพบแถบจำเพาะนี้ในกลุ่มที่มีค่า AFP < 400 ng/ml อีกร้อยละ 33 เป็นผู้เสนอ isoenzyme ของ GGT ในการช่วยวินิจฉัย HCC

ในปี ค.ศ. 1981 Suzulei H. et al.<sup>31</sup> ได้รายงาน GGT isoenzyme 13 แถบ เช่นเดียวกับรายงานข้างต้น โดยพบว่าแถบ I', II, II' ที่มีความจำเพาะต่อ HCC แต่พบว่า isoenzyme I ยังสามารถพบได้ใน alcoholic liver disease และมะเร็งที่แพร่กระจายมาที่ตับ นอกจากนี้ยังพบแหล่งที่มาของ II และ II' ว่าเกิดจากกระบวนการย่อยสลายโปรตีนในเนื้ออกตับ HCC

ในปี ค.ศ. 1984 Kew MC et al.<sup>32</sup> ได้มีการศึกษา การวินิจฉัย hepatocellular carcinoma โดยใช้ gamma-glutamyl transferase isoenzymes : I', II และ II' ในคนไข้ 391 ราย พบว่า sensitivity เท่ากับร้อยละ 58.6 และในกรณีที่ Alpha-feto protein ปกติ ยังสามารถตรวจพบ isoenzyme ได้อีกร้อยละ 42 ได้สรุปว่า gamma-glutamyl transferase isoenzymes อาจช่วยในการวินิจฉัยมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma โดยร่วมกับการใช้ AFP

ในปี ค.ศ. 1990 Xu K et al.<sup>33</sup> ได้มีการศึกษา การวินิจฉัย hepatocellular carcinoma โดยใช้ gamma-glutamyl transferase isoenzymes : GGT II ในคนไข้ 70 ราย พบว่า sensitivity เท่ากับร้อยละ 87 เมื่อเทียบกับการใช้ AFP ที่ระดับ >400 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร พบเพียงร้อยละ 54.5 และพบว่า GGT II มีความสัมพันธ์กับขนาดของก้อนเนื้ออก แต่ขนาดก้อนที่มีขนาดเล็กกว่า 3 ซม. ยังพบว่า GGT II ยังสามารถตรวจพบร้อยละ 78.6 เมื่อเทียบกับการตรวจโดย AFP ตรวจพบเพียงร้อยละ 50 ได้สรุปว่า GGT II อาจมีส่วนช่วยในการวินิจฉัย hepatocellular carcinoma

ในปี ค.ศ. 1992 Xu K et al.<sup>34</sup> ได้มีการศึกษา การวินิจฉัย hepatocellular carcinoma โดยใช้ gamma-glutamyl transferase isoenzymes : GGT II ในคนไข้ 91 ราย พบว่า sensitivity เท่ากับร้อยละ 90 และยังพบว่าในผู้ป่วยที่มีผลการตรวจบวกผลง เมื่อติดตามผู้ป่วยไปโดยประมาณ 2.1-20 เดือน พบว่าประมาณร้อยละ 24.2 เกิดมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma ได้สรุปว่า GGT II ช่วยในการวินิจฉัย hepatocellular carcinoma และอาจช่วยในการวินิจฉัยมะเร็งตับที่มีขนาดเล็กหรือในกลุ่มที่ไม่ปรากฏอาการ

ในปี ค.ศ. 1998 Yao DF et al.<sup>35</sup> ได้มีการศึกษา การวินิจฉัย hepatocellular carcinoma โดยใช้ gamma-glutamyl transferase isoenzymes : I, II และ III (HSB GGT) ในคนไข้ 91 ราย ได้มีการกำหนดระดับของ HSB GGT ที่ 5.5 U/L ในการวินิจฉัยพบว่า sensitivity เท่ากับร้อยละ 85.2, specificity เท่ากับร้อยละ 97.2, positive predictive value เท่ากับร้อยละ 95.7, negative predictive value เท่ากับร้อยละ 91.2 และ accuracy เท่ากับร้อยละ 92.5 และยังพบว่า HSB GGT ไม่สัมพันธ์กับขนาดของก้อนเนื้ออกและระดับของ AFP

ในปี ค.ศ. 2000 Yao D. et al.<sup>36</sup> พบว่า การพบระดับของ GGT ใน HCC นั้น มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะ hypomethylation บนตำแหน่ง CCGG ของยีน GGT

#### 4. Tumor localization การตรวจหาตำแหน่งของก้อนมะเร็ง

4.1 การตรวจ liver scan สามารถเห็นความผิดปกติแสดงลักษณะ space occupying lesion จะตรวจพบได้เมื่อก้อนมะเร็งขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางมากกว่า 3 เซนติเมตร ปัจจุบันไม่นิยม

4.2 Ultrasonography (US) เป็นการตรวจที่ไว ก้อนมะเร็งขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางน้อยกว่า 2 เซนติเมตร ก็สามารถตรวจพบได้ จะมีลักษณะเสียงสะท้อนผิดปกติออกมาในรูป increased หรือ decreased หรือ mixed echo ลักษณะมะเร็งจะเห็นเป็น ill-defined margin มี hyper หรือ hypo-echoic area sensitivity ร้อยละ 40-71 specificity ร้อยละ 93 positive predictive volume ร้อยละ 15<sup>170,171</sup> sensitivity ร้อยละ 68 specificity ร้อยละ 81

4.3 Computed tomography (CT Scan) ลักษณะจะเป็น hypodense lesion ตรวจได้แม่นยำ สามารถบอกระยะ (stage) ของมะเร็งโดยประมวลจากขนาด, การกระจายทั้งในตัวเอง (sattellite nodule) และการกระจายสู่นอกตับ เช่น node ในช่องท้อง เป็นต้น



4.4 Hepatic angiography<sup>175,176</sup> ก้อนมะเร็งตับจะได้รับเลือดมาเลี้ยงโดย hepatic artery การฉีดสีผ่านหลอดเลือดแดงนี้ จะทำให้สามารถวินิจฉัย HCC ได้ จะพบลักษณะมีเลือดไปเลี้ยงก้อนมะเร็งมากกว่าปกติ (hypervascular) เส้นเลือดแดงรอบก้อนจะถูกเบียดออกทำให้มี stretching และ displacement บางรายงานพบ arterio-venous shunt, ลักษณะเส้นเลือดแดงที่มาเลี้ยงก้อนเปลี่ยนไปอาจแข็งตัว (sclerose) มี irregular lumen และ fragmented เรียก tumor vessel ส่วน venous phase จะพบ tumor stain ใน nodule ค้างอยู่ บางครั้งอาจเห็น portal vein มี distortion เนื่องจากมี tumor invasion

4.5 Magnetic resonance imaging (MRI) ลักษณะเนื้องอกมะเร็งตับที่เห็นจาก MRI โดยทั่วไปจะมีลักษณะเห็นเป็นสีขาวใน T<sub>2</sub> และเห็นเป็นสีดำใน T<sub>1</sub> sensitivity และ specificity จะเท่ากับการตรวจโดยใช้ helical CT แต่ MRI มีข้อดีคือ ไม่จำเป็นต้องใช้สารทึบที่อาจมีผลต่อไต ไม่ต้องสัมผัสสารกัมมันตภาพรังสี ช่วยแยกเนื้องอกบางชนิดโดยเฉพาะ dysplastic nodule, เนื้องอกเส้นเลือด และไขมันเฉพาะที่ได้ ข้อเสียคือ ราคาแพง และใช้เวลาในการตรวจนาน

วิธีอื่นที่สามารถตรวจหาก้อนมะเร็งได้ไวแต่ค่อนข้างยุ่งยากและสิ้นเปลืองค่าใช้จ่ายมากกว่า ได้แก่ การตรวจ spiral CT, lipiodol CT และ intraoperative sonography ซึ่งจะใช้ตรวจหาเฉพาะในกรณีพิเศษเท่านั้น เช่น มีข้อชี้บ่งว่า น่าจะเป็นมะเร็งตับแน่ แต่ไม่สามารถตรวจพบก้อนมะเร็งได้โดยวิธีธรรมดาดังกล่าวมาแล้ว

ผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งตับ HCC ควรได้รับการตรวจเฝ้าระวังดังตารางที่ 7

#### ตารางที่ 7 การตรวจเฝ้าระวังมะเร็งปฐมภูมิ

	AGE	AFP	อัลตราซาวด์
ระดับที่ 1	อายุน้อยกว่า 40 ปี	ทุก 1-3 ปี	ทุก 1-3 ปี
ระดับที่ 2	อายุมากกว่า 40 ปี	ทุก 6 เดือน	ทุก 1 ปี
ระดับที่ 3	มีภาวะตับแข็ง	ทุก 3 เดือน	ทุก 6 เดือน

ควรพิจารณาตรวจถี่ขึ้นในกรณีมีประวัติ HCC ในครอบครัว หรือ AFP > 20 นาโนกรัมต่อมิลลิกรัม (ที่มา: พ.อ.นพ.อนุชิต จุฑาพุทธิ เอกสารการประชุมแนวทางการดูแลผู้ป่วยโรคตับเรื้อรังชนิด บี และ ซี ในประเทศไทย โดยฝ่ายโรคตับ สมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย คณะกรรมการชมรมโรคตับ)

## การรักษา

โรคมะเร็งตับเป็นมะเร็งที่พบบ่อยมากแทบทุกภาคของโลก ในประเทศไทยได้มีการศึกษาถึงอุบัติการณ์การเกิดโรคมะเร็งตับพบว่า มะเร็งตับอยู่ 10 อันดับแรกของโรคมะเร็งที่พบบ่อยในเมืองไทย<sup>177</sup> บางรายงานพบว่า เพศชายมีอุบัติการณ์โรคมะเร็งตับสูงที่สุด<sup>178</sup> โดยอัตราการรอดในผู้ป่วยโรคมะเร็งที่ไม่ได้รับการรักษา ในระยะที่ 1 โดยเฉลี่ยประมาณ 8 เดือน ในระยะที่ 3 โดยเฉลี่ยประมาณ 7.5 อาทิตย์ ได้มีการพัฒนาการรักษาโรคมะเร็งตับเป็นลำดับ<sup>179</sup> โดยตั้งแต่

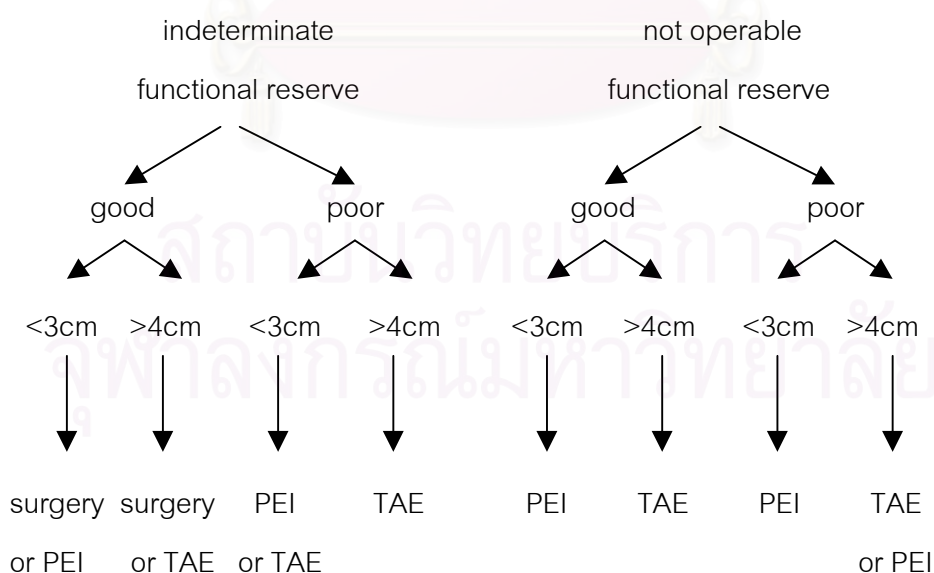
1950s เริ่มมีการทำ Hepatic Resection

1960s เริ่มทำ 1<sup>st</sup> Liver Transplant in HCC by Starzl

1980s เริ่มมีการรักษา TACE and PEI

ได้มีการร่าง guide line ในการรักษาหลายแบบแต่โดยทั่วไปมีความแตกต่างกันไม่มาก มักมีแนวทางดังต่อไปนี้ (ภาพที่ 2)

ภาพที่ 2 ร่าง guild line การรักษาผู้ป่วยมะเร็งตับ



ในปัจจุบันการรักษามะเร็งตับได้มีการพัฒนาดีขึ้น ร่วมกับการมีการตรวจหาโรคมะเร็งตับใน รายที่มีปัจจัยเสี่ยงทำให้สามารถวินิจฉัยมะเร็งตับในระยะแรกได้มากขึ้น ส่งผลให้ผลการรักษาดีขึ้น มากกว่าในอดีต การรักษาที่ได้ผลการรักษาดีและอาจทำให้หายจากโรคได้คือ resection หรือ orthotopic liver transplantation โดยผลการรักษาอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี ร้อยละ 40-60

## Surgical Resection

ปัจจุบันได้มีการพัฒนาการรักษาด้านนี้เป็นอย่างมากโดยมีการใช้การผ่าตัด bloodless technique และ limited resection ทำให้ลด perimortality rate ร่วมกับการสามารถวินิจฉัยโรคมะเร็ง ตับในระยะแรกได้มากขึ้นทำให้ผลการรักษาโดยวิธี surgical resection ดีขึ้นตามลำดับ<sup>179,181</sup> ได้มี การเปรียบเทียบผลการรักษาตั้งแต่อดีตพบว่า

อัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี <sup>179</sup>	1958-1970	ร้อยละ 4.8
	1971-1983	ร้อยละ 12.2
	1984-1996	ร้อยละ 50.5
อัตราการปลอดโรคที่ 5 ปี		ร้อยละ 29
อัตราการกลับเป็นซ้ำที่ 5 ปี		ร้อยละ 80

### ข้อบ่งชี้ในการผ่าตัด

1. เพื่อหายขาดจากโรค
2. เพื่อบรรเทาอาการ ตัวอย่างเกิดผลจากก้อน เนื้องอก
3. เกิดภาวะเลือดออก
4. function tumor
5. debulging for potentiation of non surgical therapy

### ข้อห้ามในการผ่าตัด

1. ผู้ป่วยปฏิเสธการผ่าตัด
  2. ผู้ป่วยไม่สามารถทนการผ่าตัดได้
  3. มีรอยโรคหลายตำแหน่งและเป็น 2 ซ้ำง
  4. ระยะเวลาโรคแพร่กระจาย
- Relative contraindication
1. มีการรุกราน portal vein
  2. มีการรุกราน inferior vena cava
  3. มีการแตกของเนื้องอกมะเร็งตับ
  4. อยู่ในระยะตับอักเสบเฉียบพลัน

## Preoperative evaluation

จุดมุ่งหมายเพื่อ

- กำหนดตำแหน่งของเนื้องอกมะเร็งตับ
- บอกระยะของโรค เช่น OKUDA staging หรือ TMN staging
- ประเมินโอกาสว่าสามารถผ่าตัดได้หรือไม่

โดยประเมินจาก

1. Performance status
2. การตรวจร่างกาย เช่น ลักษณะที่บ่งบอกว่ามีภาวะของโรคตับแข็ง
3. การตรวจเลือดทั่วไป เช่น CBC, BUN, Cr, PT, Alb, TB และ alpha fetoprotein
4. Radiologic imaging: U/S หรือ CT (sense 80%), MRI หรือ angiography(บางราย)
5. การประเมินการทำงานของตับ
  - ลักษณะทางคลินิก เช่น Child 's classification
  - Indocyanene green clearance (observe retention at 15min)<sup>182</sup>
  - Hepatic vein gradient pressure  $\geq 10$  mmHg<sup>3</sup>

## Primary resection<sup>179,183,184,185</sup>

ตั้งได้กล่าวข้างต้นผลการรักษามะเร็งตับได้ผลดีขึ้นมากในปัจจุบัน เนื่องจากเทคนิคการผ่าตัดและการวินิจฉัย small HCC(= $5$ cm)ได้มากขึ้น

โดย Tang ZY et. al<sup>186</sup> พบว่าอัตราการรอดที่ 5 ปีและ 10 ปี ในคนไข้ที่ได้รับการผ่าตัด เท่ากับ 67.9%และ53% ตามลำดับ โดยคนไข้ต้องมีเนื้องอกขนาดน้อยกว่าหรือเท่ากับ 5 เซนติเมตร กรณีมีเพียงหนึ่งก้อน และกรณีที่มี 2 ก้อน ต้องมีขนาดรวมกันเท่ากับ 5 เซนติเมตร

ระดับ TB น้อยกว่า 2 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ระดับของ PT มากกว่าร้อยละ 50 ไม่มีหรืออกอุดตันเส้นเลือด

กรณีเนื้องอกมีขนาดน้อยกว่าหรือเท่ากับ 2 เซนติเมตร อัตราการอยู่รอดที่ 1,3 และ 5 ปี เท่ากับร้อยละ 91.8 และร้อยละ 63 ตามลำดับ

### ปัจจัยที่มีผลต่อ survival<sup>187</sup>

- ระดับของ alpha fetoprotein ก่อนผ่าตัด(>500 IU/L)
- การทำงานของตับ(Child's classification, ICG retention)
- ขนาดของก้อนมะเร็ง(>4ซม.)
- จำนวนก้อนมะเร็ง
- มีการรุกรานเส้นเลือด

### ปัจจัยที่มีผลต่อการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งหลังการผ่าตัด<sup>3,188,189,184,192,193</sup>

ผลของการทำวิจัยที่พบบ่อยคือการกลับเป็นซ้ำของมะเร็ง โดยพบได้ประมาณร้อยละ 70-80 ภายใน 2 ปีหลังการผ่าตัด ขึ้นอยู่กับปัจจัยต่อไปนี้

- |                        |                      |
|------------------------|----------------------|
| ขนาดของเนื้องอก        | การมี pseudocapsule  |
| จำนวนของก้อนเนื้องอก   | Vascular involvement |
| ตำแหน่งของก้อนเนื้องอก | Tumor margin(1 cm.)  |

### Repeat Resection in Recurrent tumor<sup>188,194-6</sup>

มีข้อมูลเปรียบเทียบการรักษาในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับที่กลับมาเป็นซ้ำหลังได้รับการผ่าตัดพบว่าการรักษาโดยการ Re-resection มีอัตราการรอดชีวิตที่ 3 ปีเท่ากับร้อยละ 69.3 เมื่อเทียบกับการรักษาประคองอาการเท่ากับร้อยละ 0 และมีการเปรียบเทียบกับการรักษาอื่นที่ไม่ได้รับการผ่าตัดพบว่ากลุ่มที่ได้รับการ Re-resection จะมีอัตราการรอดชีวิตดีกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับการผ่าตัด Hu et. al<sup>195</sup> รายงานเปรียบเทียบผลการรักษาใน Recurrent tumor Pt พบว่ากลุ่มที่ได้รับการ re resection อัตราการรอดชีวิตที่ 3 ปีเท่ากับร้อยละ 69,52,44 ตามลำดับ เทียบกับกลุ่ม non re-resection เท่ากับร้อยละ 29.2,12.5,7.5 ตามลำดับ โดยการประเมินว่าสามารถผ่าตัดได้อีกหรือไม่เหมือนการประเมินตอนผ่าตัดครั้งแรก

### Palliative Reduction Surgery in Advance HCC

การรักษาโดยวิธีนี้มักใช้วิธีการรักษาหลายวิธีร่วมกัน ไม่ใช่การผ่าตัดเพียงอย่างเดียว Yamamoto K et. al<sup>197</sup> รายงานผู้ป่วย advance HCC ที่ได้รับการรักษา Palliation surgery โดยพบว่าผู้ป่วย HCC ที่มี remnant tumor index(RTI)<5(biggest diameter of tumor \*number of tumor nodules) และ Local hepatic tumor recurrent มีอัตราการรอดชีวิตที่ 1 และ 3 ปี ประมาณร้อยละ 67,33 ตามลำดับ และบอกถึงประโยชน์ของการใช้ RTI ในการประเมินก่อนผ่าตัด

### Cytoreduction and Sequential Resection <sup>198</sup>

เริ่มมีการให้การรักษาแบบนี้ตั้งแต่ปลายทศวรรษ 1970 โดยมีการศึกษาหลายการศึกษาพบว่า ในผู้ป่วย unresectable HCC โดยเฉพาะในกลุ่ม well encapsulated, solitary, huge HCC with cirrhosis and contraindication for resection ถ้าได้รับการรักษา multiple combined therapy with resection สามารถเพิ่ม survival ผู้ป่วยได้ มีรายงานอัตราการอยู่รอดที่ 1, 3 และ 5 ปี เท่ากับร้อยละ 85.6, 73.7 และ 63.2 ตามลำดับ <sup>198</sup>

### Orthotopic Liver Transplantation

ในระยะเริ่มแรกของการทำเปลี่ยนถ่ายตับข้อบ่งชี้ในการทำส่วนใหญ่คือ มะเร็งตับ ผลการรักษาในระยะแรกๆยังไม่เป็นที่พอใจมากนัก ในรายงานของ Penn et. al <sup>199</sup> ศึกษาผู้ป่วยที่ได้รับการเปลี่ยนถ่ายตับจำนวน 637 รายโดยเป็นคนไข้มะเร็งตับจำนวน 365 ราย ผลการรักษาการเปลี่ยนถ่ายตับในผู้ป่วยมะเร็งตับพบว่าอัตราการอยู่รอดที่ 5 ปีประมาณร้อยละ 18 ผลการศึกษาผลการรักษาการเปลี่ยนถ่ายตับในผู้ป่วยมะเร็งตับในระยะหลังพบว่าผลการรักษาดีขึ้น(อัตราการอยู่รอดที่ 4 ปี ในผู้ป่วยมะเร็งตับที่มีขนาดเนื้องอกน้อยกว่าหรือเท่ากับ 5 ซม. ประมาณร้อยละ 70 ขึ้นไป) ทั้งนี้เป็นผลเนื่องจากการคัดเลือกผู้ป่วยเข้ารับการเปลี่ยนตับดียิ่งขึ้น

Bismuth et. al <sup>200</sup> ศึกษาเปรียบเทียบผลการรักษามะเร็งตับในผู้ป่วยตับแข็งระหว่าง surgical resection กับ orthotopic liver transplantation ผลปรากฏว่าอัตราการอยู่รอดที่ 3 ปี ระหว่างผลการรักษาทั้งสองไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ กล่าวคือ ผลการรักษาโดยการผ่าตัดเท่ากับร้อยละ 50 และผลของการเปลี่ยนตับเท่ากับร้อยละ 47 แต่อัตราการปลอดโรคในการรักษาโดยการทำการผ่าตัดเท่ากับร้อยละ 27 และการรักษาโดยการเปลี่ยนตับเท่ากับร้อยละ 47(P<0.05)

อัตราการเกิดการกลับเป็นซ้ำในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการรักษาการเปลี่ยนถ่ายตับประมาณร้อยละ 40 โดยมักเกิดใน 2ปีหลังได้รับการรักษา จากการศึกษาพบปัจจัยที่มีผลต่อการกลับเป็นซ้ำและผลการรักษา <sup>201,202,203</sup> ดังต่อไปนี้

#### ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดเป็นซ้ำและผลการรักษาหลัง Transplantation

- ขนาดของก้อนเนื้องอก(ขนาดมากกว่า 5 ซม.)
- จำนวนก้อนเนื้องอก(จำนวนมากกว่า 3 ก้อน)
- การเนื้องอกลุกล้ำเข้าไปในเส้นเลือด(vascular involvement)
- การไม่มีแคปซูลของเนื้องอก



### ข้อบ่งชี้ในการทำ Orthotopic Liver Transplantation <sup>204,205</sup>

ผู้ป่วยมะเร็งตับที่มีก้อนเดี่ยวขนาดน้อยกว่า หรือเท่ากับ 5 ซม.

หรือ มีหลายก้อนแต่ไม่เกิน 3 ก้อนและแต่ละก้อนขนาดน้อยกว่า 3 ซม.

และ ไม่สามารถผ่าตัด(Resection)ได้

### ข้อเสียของการทำ Orthotopic Liver Transplantation <sup>206</sup>

มือวัยอะที่เปลี่ยนถ่ายน้อย

ราคาแพง

### ไวรัสตับอักเสบบี ในผู้ป่วยมะเร็งตับ กับการเปลี่ยนถ่ายตับ

พบอุบัติการณ์การเกิดการติดเชื้อ ไวรัสตับอักเสบบี ในอวัยวะตับที่ผู้ป่วยได้รับสูง

### ไวรัสตับอักเสบบี ในผู้ป่วยมะเร็งตับ กับการเปลี่ยนถ่ายตับ

ไม่มีความแตกต่างใน graft survival rate และ total survival rate ในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่มีมะเร็งตับร่วมด้วยหรือไม่ แต่ได้รับการเปลี่ยนถ่ายตับ<sup>207</sup>

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาโดยใช้การรักษาหลายวิธีร่วมในการทำ transplant โดยหวังเพิ่มผลการรักษาให้ดียิ่งขึ้น เช่น preop partial resection, preop RIT หรือ hepatic artery ligation หรือ chemoembolization คงยังต้องรอดูผลที่แน่นอนต่อไปในอนาคต

### Chemoembolization

เนื่องจากเลือดที่มาเลี้ยงเนื้องอกปฐมภูมิ (HCC) ส่วนใหญ่ได้มาจาก hepatic artery จึงได้มีการรักษา HCC โดยการกำจัดเลือดที่มาเลี้ยงเนื้องอกร่วมกับการให้ยาต้านมะเร็งทางเส้นเลือดที่เลี้ยงเนื้องอกโดยตรง โดยผลการรักษาได้ผลเป็นที่น่าพอใจพอสมควร ดังตารางที่ 8



### ตารางที่ 8 ผลการรักษา HCC โดย Chemoembolization รวบรวมจากที่ต่างๆ

Author	No.of Patient	Method	Survival			
			6 Mon.	1 yr.	2 yr.	3 yr.
Nakamura	83	TACE	68.7%	44.6%	12.8%	
	69	TOCE	78.5%	54.4%	47.4%	
Yamada	120	TACE	44%	29%	15%	
Phornphutkul <sup>30</sup>						
(Chiengmai)	50	TOCE	48%	26%	20%	18%
		(Mitomycin+Lipiodol)				
	22	TOCE	50%	32%	22%	22%
		(Epirubicin+Lipiodol)				

TACE = Trans Arterial Chemo Embolization

TOCE = Transarterial-Oil-Chemo Embolization

ผลต่ออัตราการอยู่รอด จากการศึกษามีข้อมูลที่ขัดแย้งกันอยู่ กล่าวโดยสรุป ผลของ chemoembolization ยังไม่มีผลต่ออัตราการอยู่รอดที่แน่ชัด ในบางรายหลังให้การรักษา 1-3 ครั้ง ก่อนมะเร็งเล็กลง และสามารถส่งผู้ป่วยผ่าตัดก่อนออกได้ ทำให้เพิ่มอัตราการหายจากโรค

#### วิธีการทำ มี 2 วิธี คือ

##### a) Transarterial chemoembolization

การให้ยาต้านมะเร็งผ่านทางสายสวนเข้าสู่เส้นเลือดที่ไปเลี้ยงก้อนมะเร็ง โดยวิธี Selective angiography ให้สายสวนถึงเส้นเลือดแดงที่ต้องการมากที่สุด อุด(embolize) ด้วย gel form ยาต้านมะเร็งที่นิยมใช้คือ adriamycin (ขนาด 40-60 mg) หรือ mitomycin(ขนาด 10-30 mg)

##### b) Transarterial oil chemoembolization (TOCE)

วิธีเดียวกัน แต่ผสมยาต้านมะเร็งกับสารที่เป็นน้ำมัน lipiodol ขนาดประมาณ 5-10 ml. เพื่อให้สารละลายเป็น water in oil emulsion วิธีนี้เป็นที่นิยม เพราะสาร lipiodol มีคุณสมบัติ

พิเศษ สามารถอุดตันที่ sinusoid ได้ ทำให้การอุดตันหลอดเลือดดีกว่าการใช้ gel form อย่างเดียว และสารนี้ยังเป็นตัวสำคัญที่นำยาต้านมะเร็งเข้าไปใน tumor circulation ได้ดี เนื่องจากจับกับตัวยาคได้ดี เมื่อยาเข้าไปที่ในเซลล์แล้วยาจะค่อยๆแยกตัวออกจาก lipiodol ซึ่งจะทำให้ฤทธิ์ข้างเคียงของยาน้อยลง

### การเลือกผู้ป่วยเพื่อทำการรักษาด้วยวิธี chemoembolization

ก) มะเร็งไม่ควรแพร่กระจายออกนอกตับ ที่ดีที่สุด คือ ก้อนเดี่ยว ขนาดไม่มีปัญหาตำแหน่งควรอยู่เฉพาะ lobe ใด lobe หนึ่ง แต่ถ้าเป็นทั้ง 2 ข้าง ให้เลือกจุดที่ละข้าง เพื่อหลีกเลี่ยงภาวะตับล้มเหลวที่ตามมาได้

ข) ไม่ควรมี portal vein thrombosis

ค) ภาวะโรคตับแข็ง ไม่ใช่ข้อห้าม แต่ต้องเลือกชนิดที่ไม่มี hepatocellular failure อยู่ก่อนแล้ว โดยเฉพาะภาวะ jaundice, ascites (Child C classification)

ง) ในรายที่มี portal hypertension จะมีโอกาสทำให้ความดันสูงขึ้น เนื่องจากไปอุดกั้น hepatic artery อีกเส้นหนึ่งด้วย ดังนั้นถ้าตรวจพบว่ามี varices เส้นใหญ่ อาจป้องกันโดยการทำ esophageal band ligation ก่อน

### ตัวบ่งชี้ก่อนการรักษาที่บ่งว่า survival ไม่ดี

ก) ระดับของ alpha fetoprotein มากกว่า 400 ยูนิต์ต่อลิตร (อัตราเสี่ยงเท่ากับ 2.8)

ข) ปริมาณเนื้องอกมากกว่าร้อยละ 50 ของปริมาณเนื้อตับ (อัตราเสี่ยงเท่ากับ 2.6)

ค) Child Pugh score ที่มาก (อัตราเสี่ยงเท่ากับ 1.3)

### ตัวบ่งชี้หลังการรักษาที่บ่งว่า survival ไม่ดี

ก) การมีภาวะ portal vein thrombosis (relative risk 2.7)

ข) การมีการจับสาร lipiodol กระจายไปทั่วโดยการตรวจทาง CT (relative risk 2.4)

### ผลแทรกซ้อน

ปฏิกิริยาหลังทำ chemoembolization (post embolization syndrome) จะมีอาการไข้ ปวดท้อง คลื่นไส้ อาเจียน และอาจมี hepatocellular failure ตามมาได้ ถ้าการรักษาได้ผลอาการแทรกซ้อนนี้จะค่อยๆดีขึ้นเอง

### Percutaneous ethanol injection (PEI)

การฉีด ethanol ร้อยละ 95 เข้าไปที่ตัวมะเร็ง สามารถทำให้เกิดการตายและการยุบลงของตัวมะเร็งได้ ทั้งยังสามารถเพิ่มอัตราการอยู่รอดของผู้ป่วยได้<sup>208-210</sup>

Okuda<sup>27</sup> ได้ติดตามการรักษาผู้ป่วย 112 ราย ที่รักษาโดยวิธี PEI พบว่า

	อัตราการอยู่รอด		
	1 ปี	2 ปี	3 ปี
ผู้ป่วย Child Pugh class A	96%	72%	51%
ผู้ป่วย Child Pugh class B	94%	25%	0%

ผล PEI เมื่อเทียบกับการผ่าตัด พบว่า PEI สามารถมีอัตราการอยู่รอดพอๆกับการรักษาโดยการผ่าตัด castells et al<sup>210</sup> ติดตามผลการรักษาในผู้ป่วย 63 ราย ที่มีก้อนมะเร็งตับ 1 ก้อน ขนาดน้อยกว่า 4 cm. ที่ได้รับการรักษาโดยวิธีผ่าตัด หรือ PEI พบว่า อัตราการเกิดเนื้องอกมะเร็งซ้ำที่ 2 ปี PEI ต่ำกว่าการรักษาโดยการผ่าตัดร้อยละ 45 ใน PEI ร้อยละ 66 ในการผ่าตัด โดยความแตกต่างนี้มีนัยสำคัญเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่มีเนื้องอกขนาดระหว่าง 3-4 เซนติเมตร ส่วนอัตราการอยู่รอดพบว่าไม่มีความแตกต่างกัน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่าง PEI กับการรักษาโดยการผ่าตัด

### ข้อบ่งชี้

มะเร็งตับก้อนขนาดน้อยกว่าหรือเท่ากับ 4 เซนติเมตร ซึ่งไม่สามารถทำการรักษาโดยการผ่าตัดได้ และควรมีเพียง 1 ก้อน

### ผลแทรกซ้อน

ก) อาการปวด ซึ่งเกิดจากการตายของมะเร็ง หรือเกิดจากการระคายเคืองของเยื่อช่องท้อง จากการรั่วของ ethanol

- ข) เลือดออกเข้าไปในช่องท้อง
- ค) ภาวะตับล้มเหลว
- ง) ภาวะไตล้มเหลว

### Radiofrequency ablation (RF)

เป็นการรักษาโดยใช้พลังงานความร้อนจากคลื่นความถี่สูง ก่อให้เกิดการตายของมะเร็ง Livraghi Total<sup>211</sup> ทำการศึกษาแบบไปข้างหน้าในผู้ป่วย 86 ราย ที่มีเนื้องอกขนาดน้อยกว่าหรือเท่ากับ 3 cm. โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่มักเป็นผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบี ที่มี Child Pugh class A โดยให้การรักษา PEI หรือ RF พบว่า

	PEI	RF ablation	P
Complete tumor necrosis	80%	90%	NS
Treatment resinous	4.8	1.2	NA
ผลแทรกซ้อน	none	Major 2%	
เลือดออก, น้ำในช่องปอด ถุงน้ำดีอักเสบ, hudsonia		Minor 8%	

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาในผู้ป่วยที่เนื้องอกมากกว่า 3 เซนติเมตร<sup>212</sup> พบว่าผลการรักษาได้ผลดีพอสมควร แต่เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาในระยะยาว เพื่อเปรียบเทียบผลของอัตราการอยู่รอด ดังนั้นควรรอข้อมูลเพิ่มเติมในอนาคต

### Hormonal therapy

มีการศึกษา HCC ที่มี estrogen receptor โดยให้ tamoxifen พบว่าการใช้ tamoxifen ในผู้ป่วย advanced HCC ได้ผลไม่ดี<sup>213,214</sup>

Kouroumolis E et al<sup>215</sup> ศึกษาการรักษาโดยการให้ octreotide 250 ug BID subcutaneously เทียบกับ placebo ในผู้ป่วย advanced HCC 58 ราย พบว่ามีการเพิ่ม survival อย่างมีนัยสำคัญ ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษา octreotide คือ 13 เดือน เมื่อเทียบกับ placebo คือ 4 เดือน

การรักษา octreotide อาจเป็นทางเลือกหนึ่งในผู้ป่วยที่ไม่มีหนทางรักษาวิธีอื่นแล้ว

### Systemic chemotherapy

มะเร็งตับมักจะตอบสนองไม่ดีต่อการรักษาโดยใช้เคมีบำบัด เนื่องจากมียีนที่ดื้อต่อยา ได้แก่ p-glycoprotein, glutathione-s-transferase, heat shock protein และ P53 mutation<sup>216-218</sup>

ยาต้านมะเร็งที่มีบทบาทในการรักษา HCC ได้แก่ adriamycin, gemcitabine, cisplatin  
interferon alpha

ผลการรักษายังไม่เป็นที่น่าพอใจ การรักษาโดยวิธี systemic chemotherapy ควรอยู่ใน  
protocol therapy

### Radiotherapy

มีการศึกษาการใช้ local radiotherapy ใน unresectable HCC พบว่าได้ผลการตอบสนอง  
บ้าง

Seong I<sup>219</sup> ศึกษาผลการรักษาโดย local radiotherapy ในผู้ป่วย 24 ราย พบว่า objective  
response 67% และมี 1 รายที่มี complete response โดยอัตราการอยู่รอดที่ 1,2, และ 3 ปี เป็น  
ร้อยละ 85,58,33 ตามลำดับ โดยอัตราการอยู่รอดโดยเฉลี่ยประมาณ 14 เดือน หลังให้การรักษา  
radiotherapy

### ผลแทรกซ้อน

Abnormal liver function test

Thrombocytopenia

Gastroduodenal ulcer

Duodenitis

### ข้อบ่งชี้

การรักษาโดย radiotherapy อาจมีบทบาทในผู้ป่วย unresectable HCC ที่

- ล้มเหลวจากการรักษาเนื้องอกเฉพาะที่วิธีอื่น
- ไม่มีรอยโรคอื่นนอกจากในตับ
- การทำงานของตับยังดีอยู่

## บทที่ 3

### วิธีการวิจัย

#### รูปแบบการวิจัย (Research Design)

เชิงพรรณนาแบบการทดสอบเพื่อการวินิจฉัย (descriptive study; diagnostic test)

#### ระเบียบวิธีวิจัย (Research Methodology) เป็น Diagnostic test

ประชากรและตัวอย่าง (Population and Sample)

##### ประชากรเป้าหมาย

ผู้ป่วยเนื้องอกตับโดยศึกษาจากกลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยสงสัยว่ามีเนื้องอกที่ตับที่มารับการ  
รักษาที่รพ. จุฬาลงกรณ์ในช่วงเวลา 1 ม.ค.-31 ธ.ค.2543

##### กฎเกณฑ์การคัดเลือกเข้ามศึกษา

- ผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจอัลตราซาวด์สงสัยว่ามีรอยโรคที่มีลักษณะก้อนเนื้อในตับ
- มีผลทางพยาธิวิทยายืนยันในการวินิจฉัยโรค
- ผู้ป่วยไม่ได้รับการรักษาเฉพาะสำหรับรอยโรคที่ตรวจพบจากอัลตราซาวด์ก่อนเข้าร่วมโครงการวิจัย
- ผู้ป่วยยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย

##### กฎเกณฑ์การตัดออกจากการศึกษา

- ไม่มีผลทางพยาธิวิทยายืนยันในการวินิจฉัยโรค
- ผู้ป่วยได้รับการรักษาเฉพาะสำหรับรอยโรคที่ตรวจพบจากอัลตราซาวด์ก่อนเข้าร่วมโครงการวิจัย

##### การคำนวณขนาดตัวอย่าง

$$N = Z_{\alpha}^2 * P * Q / d^2$$

$$Z_{\alpha} = \text{ระดับความเชื่อมั่นที่ 95\% ซึ่งมีค่าเท่ากับ 1.96}$$

$$P = \text{ความไวของการตรวจด้วย HSB GGT ซึ่งมีค่าเท่ากับ 0.9}$$

$$Q = 1 - P$$

$$D = \text{ค่าความคลาดเคลื่อนที่ยอมรับได้ เท่ากับ 0.1}$$

$$\text{เพราะฉะนั้น } N = 1.96^2 * 0.9 * 0.1 / 0.1^2 = 34.57$$



เนื่องจากความชุกของผู้ป่วยมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma ในผู้ป่วยเนื้องอกตับที่มารับการรักษาในรพ. จุฬาลงกรณ์ มีค่าประมาณร้อยละ 80 ดังนั้น ขนาดตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษาเท่ากับ 50 ราย

การสังเกตและการวัด (Observation and Measurement)

- ข้อมูลพื้นฐาน : ชื่อ เพศ อายุ ประวัติการดื่มสุรา ประวัติไวรัสตับอักเสบบีและซี การตรวจร่างกายเพื่อดูลักษณะของโรคตับเรื้อรังเช่น parotid gland enlargement, spider nevi, gynecomastia และ ascites เป็นต้น
- การตรวจทางห้องปฏิบัติการ : การเจาะเลือดเพื่อดูค่า CBC, Bun, Cr, LFT, PT, AFP, GGT, HBsAg และ Anti HCV
- การวินิจฉัย hepatocellular carcinoma จากชิ้นเนื้อตามมาตรฐานพยาธิ
- การตรวจหาค่า AFP และ hepatic specific bands of GGT

#### การเก็บเลือดตัวอย่าง

- เจาะเลือดจากผู้ป่วย 20 ซีซี แบ่งเลือดประมาณ 10 ซีซีใส่ในหลอดแก้วที่ไม่มีสารเคมีใดเพื่อนำมาตรวจหา HSB GGT โดยเลือดจะถูกส่งไปยังห้องปฏิบัติการ สาขาโรคระบบทางเดินอาหาร ภายใน 1-1.30 ชั่วโมงเลือดส่วนที่เหลือจะถูกส่งไปห้องปฏิบัติการกลางของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เพื่อส่งตรวจค่าเลือดต่างๆ ดังได้กล่าวข้างต้น
- เลือดที่ถูกนำส่งห้องปฏิบัติการสาขาโรคระบบทางเดินอาหารนำมาปั่นที่ความเร็ว 1800 รอบต่อวินาที เป็นเวลา 10 นาที จากนั้นแยกส่วนที่เป็นซีรั่มนำมาเก็บไว้ที่อุณหภูมิ -70 องศาเซลเซียส ทันที โดยเลือดจะถูกนำมาตรวจหา HSB GGT ภายใน 30 วัน
- การตรวจหาค่า AFP จากห้องปฏิบัติการกลางของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ใช้วิธีการ ELISA technique
- การตรวจหา HSB GGT
  - ใช้หลักการ electrophoresis เพื่อแยก isoenzyme ของ GGT
  - การเตรียม Polycrylamide stage gel โดยเตรียมให้มีความเข้มข้นแตกต่างกัน 4 ระดับ คือ ระดับล่าง จนถึงบนสุด คือ 15, 11.5, 7.7 และ 4 เปอร์เซ็นต์ ตามลำดับ
  - การเตรียมสารเพื่อนำมาชุบ cellulose acetate
    - GGT diluent reagent
      - Sodium nitrite 110 mg.
      - N-(1-naphthyl)-ethylenediammonium dechloride 20 mg.
      - Ammonium acetate, sulfanilic acid อย่างละชนิด

ละลายสารทุกชนิดใน 50% Ethanol 50 ml.

- GGT buffer substrate (เตรียมก่อนใช้ทุกครั้ง)
  - Glutamyl – P – nitroanilide substrate 50 mg.
  - 1 M HCl 0.39 ml.
  - DH<sub>2</sub>O 0.91 ml.
  - 1.5 M Tris buffer pH 8.8 1.3 ml.
  - 0.1 M glycylglycine 1.3 ml.

ปริมาณของ GGT diluent reagent : GGT buffer substrate = 5.2 : 3.9 ml. ปุ่มที่ 7 และ 10 องศาเซลเซียส ชุบ cellulose acetate ด้วย reagent ข้างต้น เป็นเวลา 45 นาที

- วิธีการตรวจหา HSB GGT
  - นำซีรัมผู้ป่วยร่วมกับ 80% ซูโครส อัตราส่วน 50 : 20 นำมา 70 ไมโครลิตร ใส่ลงบน polyacryl stag gel
  - ใช้กระแสไฟ 60 มิลลิโวลท์ เป็นเวลา 1 ชั่วโมง 30 นาที จากนั้นเพิ่มกระแสไฟฟ้าเป็น 200 มิลลิโวลท์ เป็นเวลา 3 ชั่วโมง 30 นาที
  - นำ cellulose acetate ที่ชุบด้วย substrate reagent วางบน gel จากนั้น incubate ที่ 37 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 30 นาที
  - จากนั้นนำไปแช่ใน 7.5% Trichloroautic acid ปริมาณ 80 มิลลิกรัม เป็นเวลา 5 นาที จะปรากฏแถบสีชมพู
  - ล้าง cellulose acetate ด้วย 2% Trichloroautic acid ประมาณ 2-3 ครั้ง เพื่อให้ black ground สีลางที่สุด
- การหาปริมาณ HSB GGT
  - การติดแถบ isoenzyme I', II, II' จากที่ระยะของ I', II, II' ตรวจที่สัดส่วนเมื่อเทียบกับ Albumin ประมาณ 0.9ม 0.84 และ 0.81 ตามลำดับ โดยติดแถบสี
  - จะมีขนาดเท่าๆกัน
  - นำแถบที่ติดใส่ในหลอดทดลองและผสม 8% glacial acetic acid incurable ใน water bath 70 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 7 นาที
  - นำแต่หลอดทดลองไปหาค่าความดูดแล้ว ที่ 540 นาโนเมตร โดยใช้ 8% glacial acetic acid เป็นตัวเปรียบเทียบ

โดยการแปลผลผู้แปลผลจะไม่ทราบการวินิจฉัยโรคของตัวอย่างเลือด



## บทที่ 4

### ผลการวิจัย

จากการรวบรวมผู้ป่วยที่อัลตราซาวด์สงสัยเนื้องอกในตับที่มาตรวจรับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ในช่วงเวลาการวิจัยสามารถรวบรวมได้ทั้งสิ้น 57 ราย โดยพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นผู้ชายมีจำนวน 46 รายคิดเป็นร้อยละ 81 เป็นผู้หญิง 11 รายคิดเป็นร้อยละ 19 ดังตารางที่ 9 โดยมีอายุผู้ป่วยโดยเฉลี่ย 56 ปี ในผู้ป่วยที่เก็บรวบรวมครั้งนี้พบว่าได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งตับปฐมภูมิชนิด hepatocellular carcinoma (HCC) 29 รายและไม่เป็นมะเร็งตับปฐมภูมิชนิด hepatocellular carcinoma (HCC) จำนวน 28 ราย โดยในกลุ่มที่เป็นมะเร็งตับปฐมภูมิชนิด hepatocellular carcinoma (HCC) นั้นได้รับการวินิจฉัยจากสาเหตุต่างๆ ดังตารางที่ 10 นอกจากนี้ได้ศึกษาหาสาเหตุที่เสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งตับปฐมภูมิชนิด HCC พบว่ามีประวัติที่มีไวรัสตับอักเสบบีร้อยละ 35 มีประวัติที่มีไวรัสตับอักเสบซีร้อยละ 3 มีประวัติดื่มแอลกอฮอล์ร้อยละ 38 และไม่ทราบปัจจัยเสี่ยงร้อยละ 24 ดังตารางที่ 11 และแผนภูมิที่ 1 สภาวะการทำงานของตับ(Child class) ในกลุ่มมะเร็งตับปฐมภูมิพบว่า ไม่พบภาวะตับแข็งร้อยละ 7, สภาวะการทำงานของตับอยู่ในระดับเอ (Child class A) ร้อยละ 73, สภาวะการทำงานของตับอยู่ในระดับบี (Child class B) ร้อยละ 10 และสภาวะการทำงานของตับอยู่ในระดับซี (Child class C) ร้อยละ 10 ดังตารางที่ 12 และแผนภูมิที่ 2 ขนาดของเนื้องอกในผู้ป่วยที่เข้าในการศึกษาพบว่าส่วนใหญ่มีขนาดก้อนใหญ่กว่า 5 เซนติเมตร คิดเป็นสัดส่วนร้อยละ 84 ที่เหลือคือกลุ่มที่มีเนื้องอกขนาดเล็กกว่าหรือเท่ากับ 5 เซนติเมตรคิดเป็นสัดส่วนร้อยละ 16 ถ้านำมาศึกษาดูขนาดของเนื้องอกเฉพาะในกลุ่มมะเร็งตับปฐมภูมิพบว่าสัดส่วนไม่แตกต่างไปจากเดิมคือผู้ป่วยที่ขนาดก้อนใหญ่กว่า 5 เซนติเมตรคิดเป็นร้อยละ 83 ที่เหลือคือกลุ่มที่มีเนื้องอกขนาดเล็กกว่าหรือเท่ากับ 5 เซนติเมตรคิดเป็นร้อยละ 17 ดังตารางที่ 13 และแผนภูมิที่ 3

ผลการวิเคราะห์ค่าความไว (sensitivity), ค่าความจำเพาะ (specificity), ค่าความถูกต้อง (accuracy), ค่าโอกาสเป็นโรคเมื่อผลการตรวจให้ผลบวก (positive predictive value) และค่าโอกาสไม่เป็นโรคเมื่อผลการตรวจเป็นลบ (negative predictive value) ของค่าส่วนที่มีความจำเพาะต่อตับของแกมมา-กลูตามิลทรานสเฟอเรสเอนไซม์ในซีรัม (hepatic specific bands of gamma-glutamyl transferase : I, II and III) ที่ระดับมากกว่า 5.5 ยูนิต์ต่อมิลลิลิตร และค่าอัลฟาฟีโตโปรตีนในซีรัม(alpha feto-protein) ที่ระดับมากกว่าหรือเท่ากับ 20 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร และระดับที่มากกว่าหรือเท่ากับ 400 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ในการวินิจฉัยมะเร็งตับปฐมภูมิชนิด

hepatocellular carcinoma ดังสรุปตามตารางที่ 14,15,16 นอกจากนี้ผู้วิจัยได้ศึกษาว่าสถานะของไวรัสตับอักเสบบีในผู้ป่วยและขนาดของก้อนเนื้อออกมีผลต่อระดับของแกมมากลูตามิลล์ทรานเฟอเรสเอนไซม์ส่วนที่มีความจำเพาะต่อดับในซีรัม (hepatic specific bands of gamma-glutamyl transferase : I', II and II' )หรือไม่ พบว่าสถานะของไวรัสตับอักเสบบีในผู้ป่วยและขนาดของก้อนเนื้อออกไม่มีผลต่อระดับของแกมมากลูตามิลล์ทรานเฟอเรสเอนไซม์ในซีรัม (hepatic specific bands of gamma-glutamyl transferase : I', II and II' ). ดังตารางที่ 17, 18

### ตารางที่ 9 แสดงสัดส่วนของเพศในกลุ่มศึกษา

#### Sex

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid male	46	80.7	80.7	80.7
female	11	19.3	19.3	100.0
Total	57	100.0	100.0	

### ตารางที่ 10 แสดงผลการวินิจฉัยในกลุ่มศึกษา

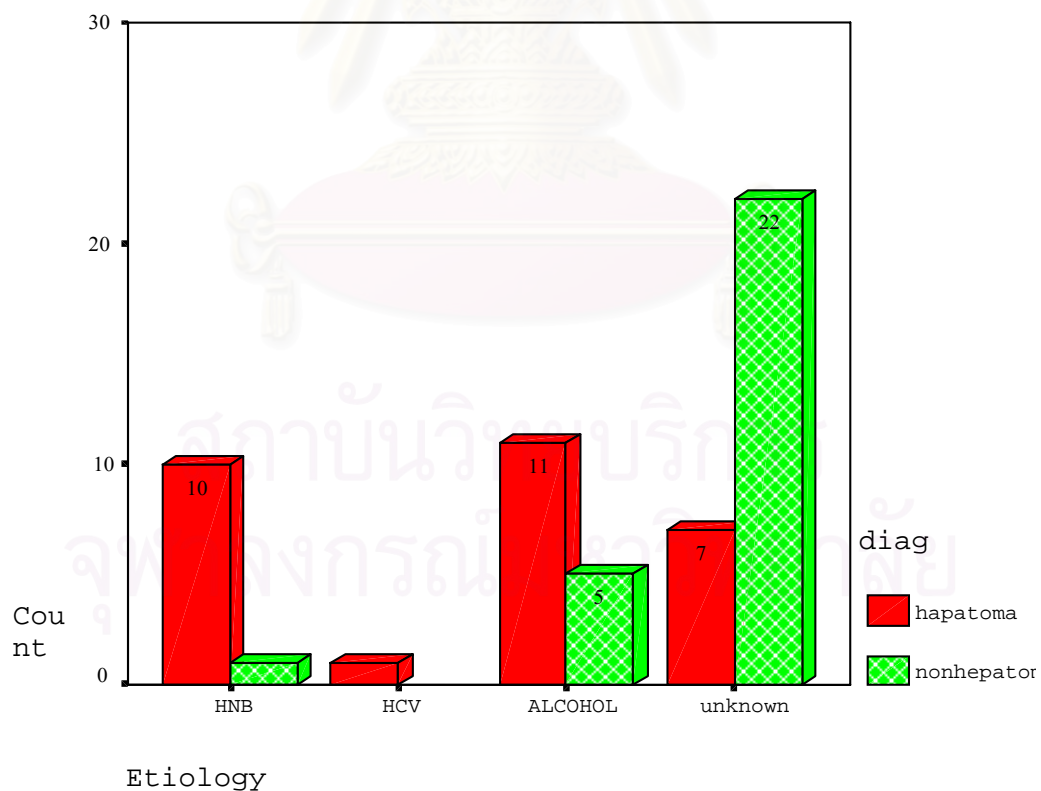
#### Diagnosis

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid hepatoma	29	50.9	50.9	50.9
cholangiocarcinoma	11	19.3	19.3	70.2
adenocarcinoma	12	21.1	21.1	91.2
cholangitis	2	3.5	3.5	94.7
liver abscess	2	3.5	3.5	98.2
hemangioma	1	1.8	1.8	100.0
Total	57	100.0	100.0	

ตารางที่ 11 แสดงปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคในกลุ่มที่ทำการศึกษา

	diag			
	hapatoma		nonhepatoma	
	Etiology		Etiology	
	Count	%	Count	%
HBV	10	34.5%	1	3.6%
HCV	1	3.4%		
ALCOHOL	11	37.9%	5	17.9%
unknown	7	24.1%	22	78.6%
Total	29	100.0%	28	100.0%

แผนภูมิที่ 1 แสดงสาเหตุที่เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคในกลุ่มที่ทำการศึกษา

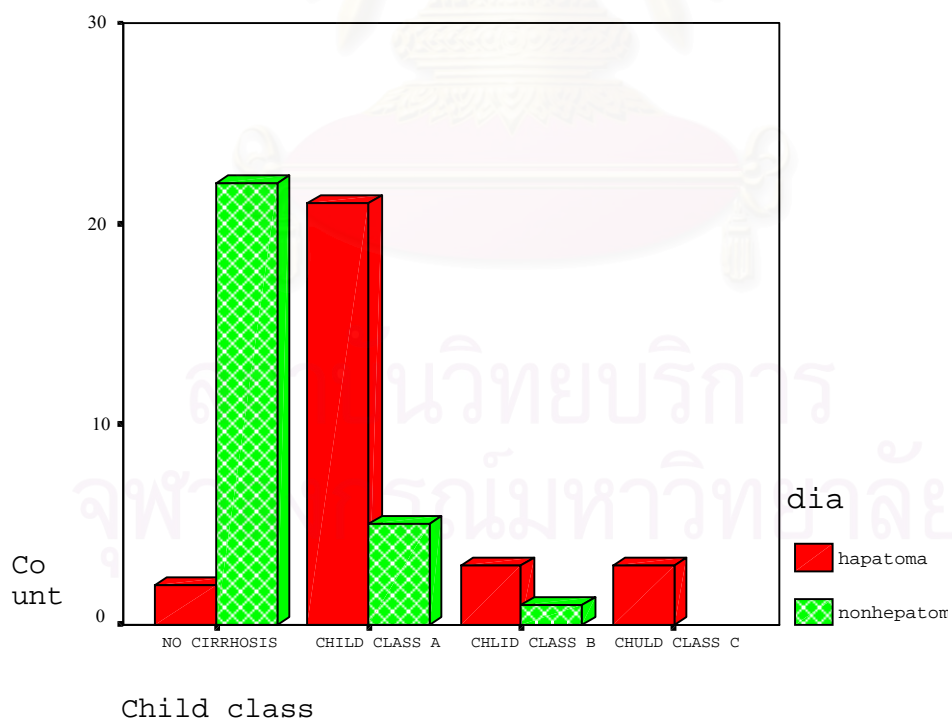




ตารางที่ 12 แสดงสถานะการทำงานของตับ(Child class)ในกลุ่มที่ทำการศึกษา

	diag			
	hapatoma		nonhepatoma	
	Child class		Child class	
	Count	%	Count	%
NO CIRRHOSIS	2	6.9%	22	78.6%
CHILD CLASS A	21	72.4%	5	17.9%
CHLID CLASS B	3	10.3%	1	3.6%
CHULD CLASS C	3	10.3%		
Total	29	100.0%	28	100.0%

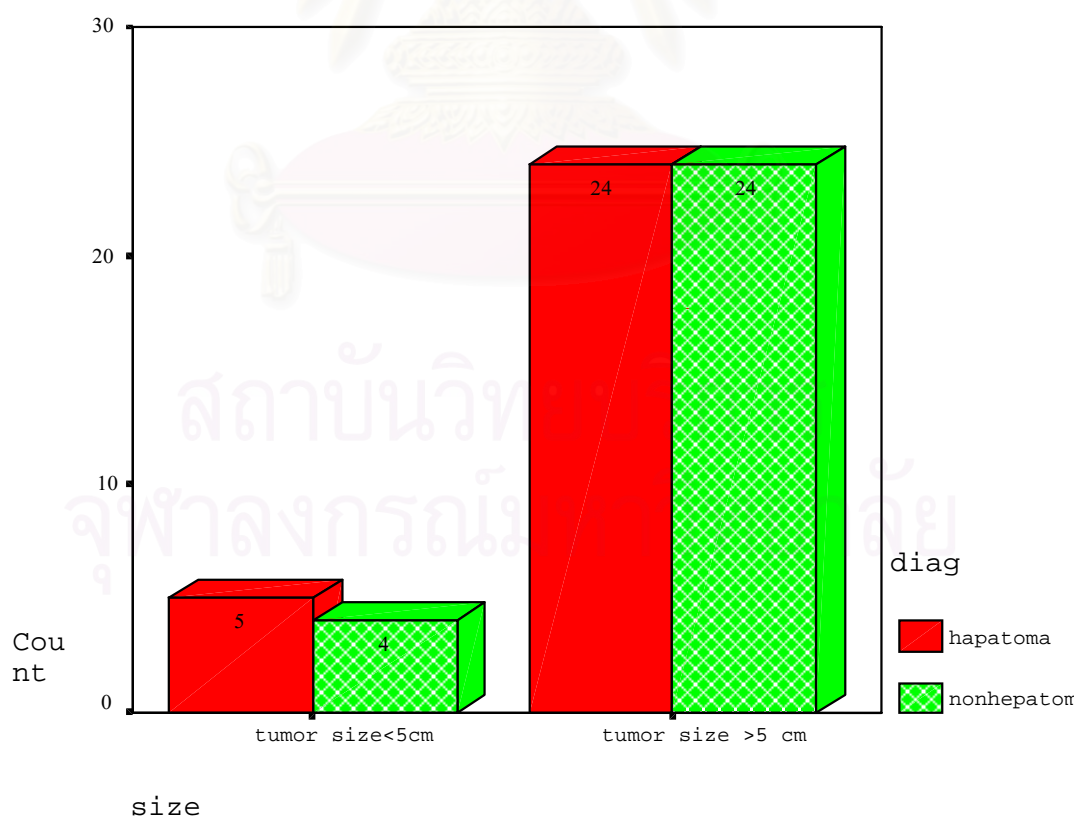
แผนภูมิที่ 2 แสดงสถานะการทำงานของตับ(Child class)ในกลุ่มที่ทำการศึกษา



ตารางที่ 13 แสดงขนาดของก้อนเนื้ออกในกลุ่มที่ทำการศึกษาโดยแบ่งเป็น  
กลุ่มที่มีขนาดมากกว่า 5 เซนติเมตรกับกลุ่มที่มีขนาดน้อยกว่าหรือ  
เท่ากับ 5 เซนติเมตร

	diag			
	hapatoma		nonhepatoma	
	size		size	
	Count	%	Count	%
tumor size<5cm	5	17.2%	4	14.3%
tumor size >5 cm	24	82.8%	24	85.7%
Total	29	100.0%	28	100.0%

แผนภูมิที่ 3 แสดงขนาดของก้อนเนื้ออกในกลุ่มที่ทำการศึกษาโดยแบ่งเป็น  
กลุ่มที่มีขนาดมากกว่า 5 เซนติเมตรกับกลุ่มที่มีขนาดน้อยกว่าหรือ  
เท่ากับ 5 เซนติเมตร



ตารางที่ 14 แสดงค่าทางสถิติของแกมมากลูตามิลทรานสเฟอเรสไอโซเอนไซม์ส่วนที่มีความจำเพาะต่อดับในซีรัม (hepatic specific bands of gamma-glutamyl transferase: I', II and II' )และอัลฟาฟิโตโปรตีนในการวินิจฉัยมะเร็งตับปฐมภูมิ

	SENSITIVITY	SPECIFICITY	ACCURACY	POSITIVE PREDICTIVE VALUE	NEGATIVE PREDICTIVE VALUE
I' >5.5	48%	39%	44%	45%	42%
II >5.5	62%	25%	44%	46%	39%
II' >5.5	66%	21%	44%	46%	39%
At least 1 HSB GGT	79%	11%	46%	48%	33%
At least 2 HSB GGT	59%	32%	46%	47%	43%
ALL HSB GGT	38%	40%	40%	41%	40%
AFP >=20	79%	96%	87%	96%	79%
AFP >= 400	55%	100%	74%	100%	65%

At least 1 HSB GGT = At least 1 HSB GGT isoenzyme มากกว่า 5.5 IU/L

At least 2 HSB GGT = At least 2 HSB GGT isoenzymes มากกว่า 5.5 IU/L

ALL HSB GGT = ALL 3 HSB GGT isoenzymes มากกว่า 5.5 IU/L

ตารางที่ 15 แสดงค่าทางสถิติของแกมมากลูตามิลทรานสเฟอเรสไอโซมเมอร์ส่วนที่มีความจำเพาะต่อดับในซีรัม (hepatic specific bands of gamma-glutamyl transferase : I', II and II' )และอัลฟาฟิโตโปรตีนในการวินิจฉัยมะเร็งระดับปฐมภูมิ

	SENSITIVITY	SPECIFICITY	ACCURACY	POSITIVE PREDICTIVE VALUE	NEGATIVE PREDICTIVE VALUE
AFP $\geq$ 20 or at least 1 HSB GGT	93%	8%	55%	55%	50%
AFP $\geq$ 20 and at least 1 HSB GGT	66%	96%	79%	95%	70%
AFP $\geq$ 20 or at least 2 HSB GGT	89%	25%	60%	59%	67%
AFP $\geq$ 20 AND at least 2 HSB GGT	48%	100%	72%	100%	62%
AFP $\geq$ 20 or ALL HSB GGT	90%	38%	66%	63%	75%
AFP $\geq$ 20 and ALL HSB GGT	28%	100%	60%	100%	53%

ตารางที่ 16 แสดงค่าทางสถิติของแกมมากลูตามิลทรานสเฟอเรสไอโซมเมอร์ส่วนที่มีความจำเพาะต่อดับในซีรัม (hepatic specific bands of gamma-glutamyl transferase : I', II and II' )และอัลฟาฟิโตโปรตีนในการวินิจฉัยมะเร็งตับปฐมภูมิ

	SENSITIVITY	SPECIFICITY	ACCURACY	POSITIVE PREDICTIVE VALUE	NEGATIVE PREDICTIVE VALUE
AFP >= 400 or at least 1 HSB GGT	90%	8%	53%	54%	40%
AFP >= 400 and at least 1 HSB GGT	45%	100%	70%	100%	60%
AFP >= 400 or at least 2 HSB GGT	79%	29%	57%	58%	54%
AFP >= 400 AND at least 2 HSB GGT	35%	100%	64%	100%	56%
AFP >= 400 or ALL HSB GGT	72%	42%	58%	60%	56%
AFP >=400 and ALL HSB GGT	21%	100%	57%	100%	51%

ตารางที่ 17 แสดงค่าทางสถิติคุณผล ขนาดของก้อนเนื้อออกผลต่อระดับของ  
แกมมาไกลูตามิลทรานสเฟอเรนไนซ์ส่วนที่มีความจำเพาะต่อ  
ตับในซีรัม (*hepatic specific bands of gamma-glutamyl transferase*  
: I', II and II')

#### Group Statistics

size	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
I' tumor size <5cm	9	5.6000	7.3919	2.4640
tumor size >5 cm	48	14.5417	23.5543	3.3998
II tumor size <5cm	9	9.5556	11.7379	3.9126
tumor size >5 cm	48	20.0521	25.4049	3.6669
II' tumor size <5cm	9	38.8889	34.1410	11.3803
tumor size >5 cm	48	23.8396	26.3519	3.8036

#### Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
I'	Equal variances assumed	1.992	.164	-1.121	55	.267	-8.9417	7.9752	-24.9244	7.0411
	Equal variances not assumed			-2.130	41.719	.039	-8.9417	4.1988	-17.4168	-.4665
II	Equal variances assumed	1.127	.293	-1.209	55	.232	-10.4965	8.6842	-27.9001	6.9070
	Equal variances not assumed			-1.957	24.949	.062	-10.4965	5.3623	-21.5416	-.5486
II'	Equal variances assumed	.623	.433	1.500	55	.139	15.0493	10.0334	-5.0580	35.1536
	Equal variances not assumed			1.254	9.866	.239	15.0493	11.9991	-11.7357	41.8343

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



ตารางที่ 18 แสดงค่าทางสถิติคุณผลของสภาวะของไวรัสตับอักเสบบีในผู้ป่วย ผลต่อระดับของแกมม่ากลูตามิลทรานสเฟอเรสเอนไซม์ส่วนที่มีความจำเพาะต่อตับในซีรัม (hepatic specific bands of gamma-glutamyl transferase : I', II and II' ) โดย LSD ANOVA

## Descriptives

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
I' HBV	11	6.4545	8.2142	2.4767	.9362	11.9729	.00	24.00
HCV	1	19.0000	.	.	.	.	19.00	19.00
ALCOHOL	16	8.6875	9.1776	2.2944	3.7971	13.5779	.00	24.00
unknown	29	17.9103	29.0798	5.4000	6.8490	28.9717	.00	141.00
Total	57	13.1298	22.0061	2.9148	7.2908	18.9688	.00	141.00
II HBV	11	12.0909	14.4323	4.3515	2.3952	21.7867	.00	42.00
HCV	1	14.0000	.	.	.	.	14.00	14.00
ALCOHOL	16	14.0000	13.3467	3.3367	6.8881	21.1119	.00	48.00
unknown	29	23.3621	30.4932	5.6625	11.7631	34.9611	.00	147.00
Total	57	18.3947	24.0057	3.1796	12.0252	24.7643	.00	147.00
II' HBV	11	20.2727	21.8911	6.6004	5.5661	34.9793	.00	64.00
HCV	1	.0000	.	.	.	.	.00	.00
ALCOHOL	16	19.1875	20.5563	5.1391	8.2338	30.1412	.00	67.00
unknown	29	33.2517	32.3192	6.0015	20.9582	45.5453	.00	106.00
Total	57	26.2158	27.9282	3.6992	18.8054	33.6261	.00	106.00

## ANOVA

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
I' Between Groups	1503.108	3	501.036	1.037	.384
Within Groups	25615.892	53	483.319		
Total	27118.999	56			
II Between Groups	1481.011	3	493.670	.850	.473
Within Groups	30790.357	53	580.950		
Total	32271.368	56			
II' Between Groups	3301.764	3	1100.588	1.445	.240
Within Groups	40377.472	53	761.839		
Total	43679.236	56			

## บทที่ 5

### อภิปรายผลการวิจัย

จากการศึกษาในอดีตเพื่อหา tumor marker ที่มีความไวในการวินิจฉัยมะเร็งตับปฐมภูมิ ชนิด hepatocellular carcinoma (HCC) พบว่ามี tumor marker หลายชนิดที่มีแนวโน้มที่มีคุณสมบัติในการนำมาเพื่อตรวจวินิจฉัยมะเร็งตับปฐมภูมิ โดยการที่จะเป็น tumor marker ที่ดีนั้นควรมีคุณสมบัติดังนี้คือ 1. ต้องมีความไว และความจำเพาะดีในการตรวจวินิจฉัย 2. ค่าของ tumor marker นั้นไม่ควรจะมีปัจจัยอื่นมาส่งผลของค่าในการตรวจ เช่น ขนาดของก้อนเนื้องอก เป็นต้น 3. วิธีการตรวจหา tumor marker นั้นควรมีขั้นตอนการทำที่ไม่ยุ่งยาก 4. ราคาของวิธีการตรวจไม่ควรจะมีราคาสูง นอกจากนี้ tumor marker อาจมีประโยชน์ในด้านอื่นนอกจากนำมาเพื่อใช้ในการวินิจฉัยโรค อาทิเช่น นำมาใช้ในการพยากรณ์โรค หรือนำมาเพื่อใช้ในการติดตามการกลับเป็นซ้ำของเนื้องอกภายหลังการรักษา

โดย tumor marker ในการวินิจฉัยมะเร็งตับปฐมภูมิชนิด hepatocellular carcinoma (HCC) ที่นำมาใช้กันอย่างแพร่หลายและมีการศึกษามากมายรวมทั้งในประเทศไทย ได้แก่ อัลฟาฟิโตโปรตีน ( alpha feto-protein : AFP ) ซึ่งผู้เขียนได้ทำการศึกษาถึงความไวและความจำเพาะของ AFP ในการวินิจฉัยมะเร็งตับปฐมภูมิ รวมทั้งประโยชน์ทางคลินิกอื่นในผู้ป่วยมะเร็งตับปฐมภูมิในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ พบว่าความไวของค่า AFP ที่ค่ามากกว่าหรือเท่ากับ 20 นาโนกรัมต่อมิลลิกรัมและค่าที่มากกว่าหรือเท่ากับ 400 นาโนกรัมต่อมิลลิกรัม มีค่าเท่ากับร้อยละ 70 และร้อยละ 52 ตามลำดับ และพบว่าระดับค่า AFP ที่มากกว่า 400 นาโนกรัมต่อมิลลิกรัม สามารถนำมาใช้ในการพยากรณ์ในด้านอัตราการอยู่รอดของผู้ป่วยมะเร็งตับปฐมภูมิได้โดยพบว่าผู้ป่วยมะเร็งตับปฐมภูมิที่มีค่า AFP ที่มีค่ามากกว่าหรือเท่ากับ 400 นาโนกรัมต่อมิลลิกรัม นั้นจะมีอัตราการอยู่รอดน้อยกว่าผู้ป่วยมะเร็งตับปฐมภูมิที่มีค่า AFP ที่มีค่าน้อยกว่า 400 นาโนกรัมต่อมิลลิกรัม อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เนื่องจากว่าจากผลการศึกษาพบว่าความไวของค่า AFP ยังไม่ดีพอและระดับการขึ้นของค่า AFP ยังขึ้นกับปัจจัยของการพบ HBsAg ร่วมด้วยหรือไม่ ดังนั้นผู้ทำการวิจัยจึงได้ทำการตรวจสอบ tumor marker ตัวใหม่คือ hepatic specific bands of gamma-glutamyl transferase ที่มีข้อมูลทั้งในแง่ความไวและความจำเพาะในการวินิจฉัยโรคมะเร็งปฐมภูมิชนิด hepatocellular carcinoma แนวโน้มดีกว่า อัลฟาฟิโตโปรตีน ( AFP) ทั้งยังค่าของ hepatic specific bands of gamma-glutamyl transferase ไม่มีความสัมพันธ์กับขนาดของก้อนเนื้องอกและสถานะของ HBsAg ว่ามีหรือไม่

จากผลการวิจัยค่าความไวและความจำเพาะของ hepatic specific bands of gamma-glutamyl transferase ในการวินิจฉัยมะเร็งตับปฐมภูมิชนิด hepatocellular carcinoma มีความไวและความจำเพาะน้อยกว่าเมื่อตรวจโดยหาอัลฟาฟิโตโปรตีน การที่ผลการวิจัยที่ได้มีผลแตกต่างจากผลการวิจัยก่อนหน้านี้โดยรายงานจาก Yoa DF. and Xu K. ที่มีค่าความไวและความจำเพาะของ hepatic specific bands of gamma-glutamyl transferase ในการวินิจฉัยมะเร็งตับปฐมภูมิชนิด hepatocellular carcinoma มีความไวและความจำเพาะดีกว่าเมื่อตรวจโดยหาอัลฟาฟิโตโปรตีน แต่ได้ผลใกล้เคียงกับผลที่รายงานจาก Kew MC. โดยวิธีการและหลักการตรวจทำตามหลักและวิธีการจาก Yoa DF. อาจเกิดจากการสุ่มกลุ่มตัวอย่างที่แตกต่างกันกล่าวคือในกลุ่มตัวอย่างที่นำมาศึกษาในการศึกษาของ Yoa DF. และ Xu K. นั้นกลุ่มที่ไม่เป็นมะเร็งตับปฐมภูมินั้นเป็นกลุ่มที่อาจมีเนื้องอกที่ตับหรือเป็นมะเร็งที่อื่นที่ไม่ใช่ที่ตับหรือไม่มีโรคมะเร็งอยู่เลย แต่ในการศึกษานี้กลุ่มที่ไม่เป็นมะเร็งตับปฐมภูมินั้นต้องมีลักษณะที่สงสัยว่ามีเนื้องอกในตับก่อน เนื่องจากกลุ่มเป้าหมายที่นำมาศึกษาแตกต่างกันดังนั้นจึงอาจทำให้ผลการวิจัยที่แตกต่างกัน นอกจากนี้สิ่งหนึ่งที่มีการวิจัยนี้แตกต่างการวิจัยของเดิมคือช่วงเวลาที่นำสารตัวอย่างมาตรวจ จากการศึกษาเดิมจะนำสารน้ำเหลืองตัวอย่างมาตรวจหาสาร hepatic specific bands of gamma - glutamyl transferase ภายใน 24 ชั่วโมงซึ่งการวิจัยในครั้งนี้ได้นำสารน้ำเหลืองตัวอย่างมาตรวจหาสาร hepatic specific bands of gamma-glutamyl transferase ภายในเวลา 1 เดือน เนื่องจากค่าครึ่งชีวิตของแกมมากลูตาไมด์ทรานสเฟอไรส (gamma-glutamyl transferase;GGT) มีค่าเท่ากับ 26-30 วัน และด้วยสาเหตุที่การตรวจต้องทำครวละอย่างน้อย 6-8 สารตัวอย่าง แต่คณะผู้วิจัยได้ทำการสุ่มสารตัวอย่างที่นำมาตรวจมาเปรียบเทียบค่าของ GGT ในวันที่เก็บสารน้ำเหลืองตัวอย่างกับค่าของ GGT ในวันที่ทำการตรวจหาค่าของ hepatic specific bands of gamma-glutamyl transferase พบว่าค่าเฉลี่ยของ GGT ในวันที่เก็บสารน้ำเหลืองตัวอย่างกับค่าของ GGT ในวันที่ทำการตรวจหาค่าของ hepatic specific bands of gamma-glutamyl transferase ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังตารางที่ 19

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 19 ตารางแสดงค่าสถิติเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของแกมมากลูตามิลทรานสเฟอรัส (gamma-glutamyl transferase;GGT)ในวันที่เก็บสารน้ำเหลืองตัวอย่างกับค่าของแกมมากลูตามิลทรานสเฟอรัส (gamma-glutamyl transferase;GGT)ในวันที่ทำการตรวจหาค่าของ hepatic specific bands of gamma-glutamyl transferase

Paired Samples Statistics

	Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1 GGT original	248.2857	14	189.5251	50.6527
GGT	351.2143	14	262.1559	70.0641

Paired Samples Test

	Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
				Lower	Upper			
Pair 1 GGT original - GGT	-102.9286	262.6265	70.1899	-254.5646	48.7075	-1.466	13	.166

เนื่องจากเหตุผลดังกล่าวข้างต้นกล่าวโดยสรุปการตรวจหาค่า hepatic specific bands of gamma-glutamyl transferase เพื่อใช้ในการวินิจฉัยมะเร็งตับปฐมภูมิชนิด hepatocellular carcinoma ในผู้ป่วยที่อัลตราซาวด์พบว่ามีก้อนในเนื้อตับนั้น มีค่าความไวและความจำเพาะที่ไม่ดีพอที่จะนำมาใช้ในการตรวจวินิจฉัยมะเร็งตับปฐมภูมิชนิด hepatocellular carcinoma รวมทั้งเมื่อเปรียบเทียบกับค่าอัลฟาฟิโตโปรตีน (AFP) พบว่าความไวและความจำเพาะในการวินิจฉัยมะเร็งตับปฐมภูมิชนิด hepatocellular carcinoma ของ hepatic specific bands of gamma-glutamyl transferase ไม่ดีเท่าอัลฟาฟิโตโปรตีน (AFP)

## บทที่ 6

### สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

การศึกษานี้เป็นการวิจัยเชิงพรรณนาแบบไปข้างหน้าเพื่อศึกษาถึงความไวและความจำเพาะของค่าแกมมากลูตามิลทรานสเฟอเลสเอนไซม์ส่วนที่มีความจำเพาะต่อตับในซีรัมต่อการวินิจฉัยมะเร็งตับปฐมภูมิ รวมทั้งเปรียบเทียบความไวและความจำเพาะกับค่าของอัลฟาฟิโตรโปรตีน (Alpha fetoprotein:AFP) โดยมีผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งสิ้น 57 ราย เป็นผู้ชายร้อยละ 81 ผู้หญิงร้อยละ 19 โดยอายุเฉลี่ยของผู้เข้าร่วมการศึกษา 56ปี ผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งตับปฐมภูมิชนิด hepatocellular carcinoma (HCC) 29 ราย ผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ได้รับการวินิจฉัยว่าไม่เป็นมะเร็งตับปฐมภูมิชนิด hepatocellular carcinoma(HCC) 28 ราย จากผลการวิจัยพบว่า ความไวและความจำเพาะของค่าแกมมากลูตามิลทรานสเฟอเลสเอนไซม์ส่วนที่มีความจำเพาะต่อตับในซีรัมต่อการวินิจฉัยมะเร็งตับปฐมภูมิมีความไวและความจำเพาะยังไม่ดีเพียงพอ กล่าวคือ ความไวและความจำเพาะของ I' ในการวินิจฉัยมะเร็งตับชนิด HCC คิดเป็นร้อยละ 48 และร้อยละ 39 ตามลำดับ ความไวและความจำเพาะของ II ในการวินิจฉัยมะเร็งตับชนิด HCCคิดเป็นร้อยละ 62 และร้อยละ 25 ตามลำดับ ความไวและความจำเพาะของ II' ในการวินิจฉัยมะเร็งตับชนิด HCCคิดเป็นร้อยละ 66 และร้อยละ 21 ตามลำดับ ความไวและความจำเพาะของ การตรวจพบ ค่าแกมมากลูตามิลทรานสเฟอเลสเอนไซม์ส่วนที่มีความจำเพาะต่อตับในซีรัมค่าใดค่าหนึ่งในสามค่า ( I' หรือ II หรือ II' )ในการวินิจฉัยมะเร็งตับชนิด HCC คิดเป็นร้อยละ 79 และร้อยละ 11 ตามลำดับ ความไวและความจำเพาะของ การตรวจพบ ค่าแกมมากลูตามิลทรานเฟอเลสเอนไซม์ส่วนที่มีความจำเพาะต่อตับในซีรัมค่าใดสองค่าในสามค่าในการวินิจฉัยมะเร็งตับชนิด HCCร้อยละ 59 และ 32 ตามลำดับ ความไวและความจำเพาะของ การตรวจพบ ค่าแกมมากลูตามิลทรานเฟอเลสเอนไซม์ส่วนที่มีความจำเพาะต่อตับในซีรัมทั้งสามค่า ( I' และ II และ II' ) ในการวินิจฉัยมะเร็งตับชนิด HCCร้อยละ 38 และร้อยละ 40 ตามลำดับ และเมื่อเปรียบเทียบกับค่าของอัลฟาฟิโตรโปรตีน (Alpha fetoprotein:AFP) ในการวินิจฉัยมะเร็งตับปฐมภูมิพบว่าความไวและความจำเพาะของอัลฟาฟิโตรโปรตีน (Alpha fetoprotein:AFP) ที่ระดับมากกว่าหรือเท่ากับ 20 นาโนกรัมต่อมิลลิตรคิดเป็นร้อยละ 79 และร้อยละ 96ตามลำดับ และความไวและความจำเพาะของอัลฟาฟิโตรโปรตีน (Alpha fetoprotein:AFP)ที่ระดับมากกว่าหรือเท่ากับ 400 นาโนกรัมต่อมิลลิตรคิดเป็นร้อยละ 55 และร้อยละ 100 ตามลำดับ นอกจากนี้ถ้านำค่าแกมมากลูตามิลทรานเฟอเลสเอนไซม์ส่วนที่มีความจำเพาะต่อตับในซีรัมมาร่วมกับอัลฟาฟิโตรโปรตีนเพื่อช่วยในการวินิจฉัยมะเร็งตับปฐมภูมิพบ

ว่าถ้าต้องการเพิ่มความไวในการวินิจฉัยมะเร็งตับปฐมภูมิโดยการใช้อัลฟาฟิโตรโปรตีน(Alpha fetoprotein:AFP)ที่ระดับมากกว่าหรือเท่ากับ 20 นาโนกรัมต่อมิลลิตรร่วมกับค่าแกมมากลูตาไมลทรานสเฟอเรสเอนไซม์ส่วนที่มีความจำเพาะต่อตับในซีรัมทั้งสามค่า(I' และ II และ II')ในการวินิจฉัยมะเร็งตับชนิด HCC ความไวร้อยละ 90 แต่พบว่าความจำเพาะจะลดลงมาเหลือร้อยละ 38

ดังนั้นกล่าวโดยสรุปค่าแกมมากลูตาไมลทรานสเฟอเรสเอนไซม์ส่วนที่มีความจำเพาะต่อตับในซีรัมต่อการวินิจฉัยมะเร็งตับปฐมภูมชนิด HCC มีความไวและความจำเพาะที่ยังไม่ดีพอที่จะนำมาใช้ในการวินิจฉัยโรค



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



## รายการอ้างอิง

1. Vatanaspt V, Martin N, Sriplung H, Chindavijak K, Sontipong S. Cancer incidence in Thailand, 1988-1991. **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention** 1995;4:475-83.
2. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, Tomimatsu M, Okazaki N, Hasegawa H, Nakajima Y, Ohnishi K. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. **Cancer** 1985;56(4):918-28.
3. Bruix J. Treatment of hepatocellular carcinoma. **Hepatology** 1997;25(2):259-62.
4. Cottone M, Turri M, Caltagirone M, Parisi P, Orlando A, Fiorentino G, Virdone R, Fusco G, Grasso R, Simonetti RG. Screening for hepatocellular carcinoma in patients with Child's A cirrhosis: an 8-year prospective study by ultrasound and alpha-fetoprotein. **J. Hepatol.** 1994;21(6):1029-34.
5. Khakoo SI, Grellier LF, Soni PN, Bhattacharya S, Dusheiko GM. Etiology, screening, and treatment of hepatocellular carcinoma. **Med. Clin. North Am.** 1996;80(5):1121-45.
6. Zoli M, Magalotti D, Bianchi G, Gueli C, Marchesini G, Pisi E. Efficacy of surveillance program for early detection of hepatocellular carcinoma. **Cancer** 1996;78(5):977-85.
7. Abelev GI. Production of embryonal serum alpha-globulin by hepatomas: review of experimental and clinical data. **Cancer Res.** 1968;28(7):1344-50.
8. Abelev GI. Alpha-fetoprotein in ontogenesis and its association with malignant tumors. **Adv. Cancer Res.** 1971;14:295-358:295-358.
9. Kew MC. Feldman M, Sliesenger MH, and Scharschmidt BF, editors. **Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver disease, Pathophysiology/ Diagnosis/ Management.** 6th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1998. 1364p.
10. Alpert E, Feller ER. Alpha-fetoprotein (AFP) in benign liver disease. Evidence that normal liver regeneration does not induce AFP synthesis. **Gastroenterology** 1978;74(5 Pt 1):856-8.

11. Peerakome S, Thaiyanan P, Phornphutkul K. Alpha-fetoprotein(AFP) level in normal population of Chiang Mai. **Chiang-Mai Med Bull** 1985;24:303-6.
12. Krusius T, Ruoslahti E. Carbohydrate structure of the concanavalin A molecular variants of alpha-fetoprotein. **J.Biol.Chem.** 1982;257(7):3453-7.
13. Breborowicz J, Mackiewicz A, Breborowicz D. Microheterogeneity of alpha-fetoprotein in patient serum as demonstrated by lectin affinity-electrophoresis. **Scand.J.Immunol.** 1981;14(1):15-20.
14. Taketa K, Sekiya C, Namiki M, Akamatsu K, Ohta Y, Endo Y, Kosaka K. Lectin-reactive profiles of alpha-fetoprotein characterizing hepatocellular carcinoma and related conditions. **Gastroenterology** 1990;99(2):508-18.
15. Aoyagi Y, Suzuki Y, Isemura M, Nomoto M, Sekine C, Igarashi K, Ichida F. The fucosylation index of alpha-fetoprotein and its usefulness in the early diagnosis of hepatocellular carcinoma. **Cancer** 1988;61(4):769-74.
16. Sato Y, Nakata K, Kato Y, Shima M, Ishii N, Koji T, Taketa K, Endo Y, Nagataki S. Early recognition of hepatocellular carcinoma based on altered profiles of alpha-fetoprotein. **N.Engl.J.Med.** 1993;328(25):1802-6.
17. Shiraki K, Takase K, Tameda Y, Hamada M, Kosaka Y, Nakano T. A clinical study of lectin-reactive alpha-fetoprotein as an early indicator of hepatocellular carcinoma in the follow-up of cirrhotic patients. **Hepatology** 1995;22(3):802-7.
18. Weitz IC, Liebman HA. Des-gamma-carboxy (abnormal) prothrombin and hepatocellular carcinoma: a critical review. **Hepatology** 1993;18(4):990-7.
19. Liebman HA, Furie BC, Tong MJ, Blanchard RA, Lo KJ, Lee SD, Coleman MS, Furie B. Des-gamma-carboxy (abnormal) prothrombin as a serum marker of primary hepatocellular carcinoma. **N.Engl.J.Med.** 1984;310(22):1427-31.
20. King MA, Kew MC, Kuyl JM, Atkinson PM. A comparison between des-gamma-carboxy prothrombin and alpha-fetoprotein as markers of hepatocellular carcinoma in southern African blacks. **J.Gastroenterol.Hepatol.** 1989;4(1):17-24.

21. Tsai SL, Huang GT, Yang PM, Sheu JC, Sung JL, Chen DS. Plasma des-gamma-carboxyprothrombin in the early stage of hepatocellular carcinoma. **Hepatology** 1990;11(3):481-8.
22. Nakao A, Suzuki Y, Isshiki K, Kimura Y, Takeda S, Kishimoto W, Nonami T, Harada A, Takagi H. Clinical evaluation of plasma abnormal prothrombin (des-gamma-carboxy prothrombin) in hepatobiliary malignancies and other diseases. **Am.J.Gastroenterol.** 1991;86(1):62-6.
23. Ono M, Ohta H, Ohhira M, Sekiya C, Namiki M. Measurement of immunoreactive prothrombin, des-gamma-carboxy prothrombin, and vitamin K in human liver tissues: overproduction of immunoreactive prothrombin in hepatocellular carcinoma. **Am.J.Gastroenterol.** 1990;85(9):1149-54.
24. Zielke K, Okada S, O'Brien JS. Fucosidosis: diagnosis by serum assay of -L-fucosidase. **J.Lab.Clin.Med.** 1972;79(1):164-9.
25. Giardina MG, Matarazzo M, Varriale A, Morante R, Napoli A, Martino R. Serum alpha-L-fucosidase. A useful marker in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. **Cancer** 1992;70(5):1044-8.
26. Deugnier Y, David V, Brissot P, Mabo P, Delamaire D, Messner M, Bourel M, Legall JY. Serum alpha-L-fucosidase: a new marker for the diagnosis of primary hepatic carcinoma? **Hepatology** 1984;4(5):889-92.
27. Takahashi H, Saibara T, Iwamura S, Tomita A, Maeda T, Onishi S, Yamamoto Y, Enzan H. Serum alpha-L-fucosidase activity and tumor size in hepatocellular carcinoma. **Hepatology** 1994;19(6):1414-7.
28. Di Cioccio RA, Barlow JJ, Motta KL. Evaluation of Alpha-L-Fucosidase as a marker of primary liver cancer. **IRCS Med Sci** 1985;23:849-54.
29. Bukofzer S, Stass PM, Kew MC, de Beer M, Groeneveld HT. Alpha-L-fucosidase as a serum marker of hepatocellular carcinoma in southern African blacks. **Br.J.Cancer** 1989;59(3):417-20.
30. Sawabu N, Nakagen M, Ozaki K, Wakabayashi T, Toya D, Hattori N, Ishii M. Novel gamma-GTP isoenzyme as diagnostic tool for hepatocellular carcinoma. **Ann Acad Med Singapore** 1980 Apr;9(2):206-9.

31. Suzuki H., Clinical significance of appearance of serum gamma-glutamyl transpeptidase isozyme. *Gastroenterol Jpn* 1981;16(2):122-8.
32. Kew MC, Wolf P, Whittaker D, Rowe P. Tumour-associated isoenzymes of gamma glutamyl transferase in the serum of patients with hepatocellular carcinoma. *Br.J.Cancer* 1984;50(4):451-5
33. Xu KC, Shi YC, Meng XY, Wei Q. Reappraisal of diagnostic significance of a hepatoma-specific band of serum gamma-glutamyl transferase. *Chin.Med.J.(Engl)*. 1990;103(3):228-32.
34. Xu K, Meng XY, Wu JW, Shen B, Shi YC, Wei Q. Diagnostic value of serum gamma-glutamyl transferase isoenzyme for hepatocellular carcinoma: a 10-year study. *Am.J.Gastroenterol*. 1992;87(8):991-5.
35. Yao DF, Huang ZW, Chen SZ, Huang JF, Lu JX, Xiao MB, Meng XY. Diagnosis of hepatocellular carcinoma by quantitative detection of hepatoma-specific bands of serum gamma-glutamyltransferase. *Am.J.Clin.Pathol*. 1998;110(6):743-9.
36. Yao D, Jiang D, Huang Z, Lu J, Tao Q, Yu Z, Meng X. Abnormal expression of hepatoma specific gamma-glutamyl transferase and alteration of gamma-glutamyl transferase gene methylation status in patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2000 Feb 15;88(4):761-9.
37. Sthitnimarkarn T. Primary hepatic carcinoma at Siriral Hospital. Proceeding 3<sup>rd</sup> Asian Pacific Congress of Gastroenterology. **Melbourn, Australia** 1968; 1: 10-3.
38. Schwartz JM., Carithers Jr. RL. Epidemiology and etiologic associations of primary hepatocellular carcinoma. *Uptodate* vol 8.3
39. Sthitnimarkarn T. Primary hepatic carcinoma at Siriral Hospital. Proceeding 3<sup>rd</sup> Asian Pacific Congress of Gastroenterology. **Melbourn, Australia** 1968; 1: 10-3.
40. Pongsepeera Suwangool. Hepatocellular carcinoma and cirrhosis in Thailand. etiologic considerations of underlying cirrhosis. **จดหมายเหตุทางแพทย์** 63, 5 (May 1980): 245-249.
41. อุกฤษต์ เปล่งวานิช, อรพรรณ ชินะภักดิ์. มะเร็งตับปฐมภูมิ ในอายุรศาสตร์ก้าวหน้า 1,

- บรรณาธิการ อดุลย์ วิริยะเวชกุล. กรุงเทพฯ: เรือนแก้วการพิมพ์, 2525: 1-66.
42. อุกฤษดิ์ เปล่งวานิช, อรรถพรณ ชินะภัก. Primary liver cancer. **ใน:วิวัฒนาการโรคระบบทางเดินอาหาร**. บรรณาธิการ, สุชา คุระทอง, ทองดี ชัยพานิช, เกียรติไกร อัครวงค์. กรุงเทพฯ: ห้างหุ้นส่วนจำกัดยูไนเต็ดโปรดักชั่น, 2524: 248-266.
43. Van Rensbrug SJ., Cook-Mozaffer P., Van Schalkwyk DJ. **Br J Cancer** 1985;51:713
44. Kew Mc. Cancer of the liver. **Curr Opin Gastroenterol** 1992; 339: 943.
45. Plengvanit U, Viranuvatti V, Sthitnimarnkarn T et al. Relationship between primary carcinoma of the liver and cirrhosis in Thailand. Proceeding of 3<sup>rd</sup> Asian Pacific Congress of Gastroenterology. **Melbourne** 1968; 1:5.
46. Pangkivanich P, Anukullearnkusol N, Suwangool P, Lertmahant S, Hanvivatvang O, Kullavanijaya P, Poovorawan Y. Clinical characteristic and prognosis of hepatocellular carcinoma: analysis based on serum alpha-fetoprotein levels. **I Clin Gastroenterol** 2000 Dec; 31(4): 302.8.
47. Pongpipat D, Suvatte V, Plengvanit U et al. Hepatitis B surface antigen and alpha-1-fetoprotein in hepatoma. **J Med Ass Thailand** 1983; 86: 696.
48. Popper H, Gerber MA, Thung SN. The relation of hepatocellular carcinoma to infection with hepatitis B and related viruses in man and animals. **Hepatology** 1982; 2: 91.
49. Sherlock S, Dolley J. Diseases of the liver and biliary. Blackwell Scientific Publication Ninth Ed. **Chapter 28 Hepatic tumors** 1992 p. 503-518.
50. มนต์รี จุฬาวัดมนทล. ยีนมะเร็ง(อองโคยีน). **สารศิริราช** 2532; 41: 251.
51. Beasley RP, Hwong LY, Lin CC et al. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. A prospective study of 22,707 men in Taiwan. **Lancet** 1981; 2: 1929.
52. Bruix J, Calvet S, Costa J et al. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in Spanish patients with hepatocellular carcinoma and hepatic cirrhosis. **Lancet** 1989; 11: 1004.
53. Vargas V, Castells L, Esteban JI. High frequency of antibodies to the hepatitis C virus among patients with hepatocellular carcinoma. **Ann Intern Med** 1990; 112 (3): 232.
54. Deugnier YM., Guyader D., Crantock L. Primary liver cancer in genetic



- hemochromatosis. A clinical, pathological and pathogenetic study of 54 cases. *Gastroenterology* 1993;104:228
55. Kew MC., McKnight A., Hodgkinson J. The role of membranous obstruction of the inferior vena cava in the etiology of hepatocellular carcinoma in the southern Africa blacks. *Hepatology* 1989;9:121
  56. Kew MC., Dos santos HA., Sherlock S. Dianosis of primary cancer of the liver. *Br Med J* 1971;4:408
  57. Kew MC., Geddes EW. Hepatocellular in rural southern African blacks. *Medicine (Baltimore)* 1982;61:98
  58. Clain D., Wartaby K., Sherlock S. Adominal arterial murmur in liver disease. *Lancet* 1966;2:516
  59. Ihde DC., Sherlock P., Winawer SJ. Clinical manifestation of hepatoma. *Am J Med* 1974;56:83
  60. สถาพร มนัสสถิตย์, วัฒนชัย โชตินัยวัตรกุล. Paraneoplastic Phenomena in Hepatocellular Carcinoma. *วารสารสมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย* มค.-เม.ย. 2543; 1(1): 35-41.
  61. Kew MC, Dusheiko GM. Paraneoplastic manifestations of hepatocellular carcinoma. In : Berk PD, Chalmers TC, eds. *Frontiers in liver disease*. New York: Thieme-Stratton. 1981: pp. 305.
  62. Teniola SO, Ogunleye IO. Paraneoplastic syndromes in primary liver cell carcinoma in Nigeria. *Trop Geogr Med*. 1994; 46: 20-2.
  63. Burette A, Van Gossum M, Laurent E, Bourgeois N, Adler M, Deltenre M. Incidence of paraneoplastic syndromes in a series of 204 hepatocellular carcinomas. [French] *Acta Gastroenterol Belg* 1985; 48: 352-69.
  64. Ayoola EA. Paraneoplastic syndromes in primary liver-cell carcinoma: experience in Ibadan, Nigeria. *Afr J Med Sci* 1980; 9: 163-7.
  65. Garassini MA. Paraneoplastic syndromes in patients with primary malignant tumors of the liver. [Spanish] *G E N*. 1984; 38: 44-55.
  66. Sankale M, Bao O, Sow AM, Meroueh F. Paraneoplastic syndromes during primary cancer of the liver in black Africa. Apropos of 430 cases. [French] *Sem*



- Hop 1969; 45: 279.
67. Carri J, Peral F, Surreco M, Lujan A, Leguizamon R, Martinez G, Salvucci M. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma: a clinical report with paraneoplastic hyperthyroidism (apropos of a case). [Spanish] *Acta Gastroenterol Latinoam* 1989; 19: 155-64.
  68. Araki Y. Paraneoplastic syndromes in hepatoma with special reference to hormone-producing hepatoma. [Japanese] *Naika* 1965; 16: 1048-56.
  69. Brownstein MH, Ballard HS. Hepatoma associated with erythrocytosis. Report of eleven new cases. *Am J Med* 1966; 40: 204-10.
  70. McFadzean AJS, Todd D, Tsang KC. Polycythemia in primary carcinoma of liver. *Blood* 1958; 13: 427-35.
  71. Escobar MA, Trobaugh FE. Erythrocythemia in primary carcinoma of the liver. *Arch Intern Med* 1962; 110: 339-44.
  72. McFadzean AJS, Todd D, Tso SC. Erythrocytosis associated with hepatocellular carcinoma. *Blood* 1967; 29: 808-11.
  73. Lehman CJ, Erslev AJ, Myerson RM. Erythrocytosis associated with hepatocellular carcinoma. *Am J Med* 1969; 35: 439-42.
  74. Jacobson RJ, Lowenthal MN, Kew MC. Erythrocytosis in hepatocellular carcinoma. *S Afr Med J* 1978; 53: 658-60.
  75. Huang SJ, Lee SD, Wu JC, Chang CF, Lu CL, Tsay SH, Lo KJ. Clinical evaluation of erythrocytosis in patients with hepatocellular carcinoma. *Chin Med J (Taipei)* 1994; 53: 262-9.
  76. Okabe T, Urabe A, Kato T, Chiba S, Takaku F. Production of erythropoietin-like activity by human renal and hepatic carcinomas in cell culture. *Cancer* 1985; 55: 1918-23.
  77. Goldberg MA, Glass GA, Cunningham JM, Bunn HM. The regulated expression of erythropoietin by 2 human hepatoma cell lines. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 7972-6.
  78. Nakashima J, Brooklins J, Fisher JW. Characterization of erythropoietin production in a hepatocellular carcinoma cell line. *J Lab Clin Med* 1992; 119: 306-14.

79. Kew MC, Fisher JW. Serum erythropoietin concentrations in patients with hepatocellular carcinoma. **Cancer** 1986; 58: 2485-8.
80. Hwang SJ, Lee SD, Wu JC, Chary CF, Lu CL, Tsay SH, Lo KJ. Clinical evaluation of erythrocytosis in patients with hepatocellular carcinoma. **Chung Hua Hsueh Tsa Chih** 1994; 53: 262-9.
81. Nakao K, Kimura K, Miura Y, et al. Erythrocytosis associated with carcinoma of the liver (with erythropoietin assay of tumour extracts). **Amer J Med Sci** 1966; 251: 161-5.
82. Gordon AS, Zanjani ED, Zalusky R. A possible mechanism for the erythropoiesis associated with hepatocellular carcinoma in man. **Blood** 1970; 35: 151-7.
83. Fried W. The liver as a source of extra-renal erythropoiesis production. **Blood** 1972; 40: 671.
84. Tso SC, Hua ASP. Erythrocytosis in hepatocellular carcinoma: a compensatory phenomenon. **Br J Haematol** 1974; 28: 497-503.
85. Daniak N, Kulkarni V, Howard D, Kalmanti M, Dewey W, Hoffman R. Mechanisms of abnormal erythropoiesis in malignancy. **Cancer** 1983; 51: 1101-6.
86. Levy JI, Geddes EW, Kew MC. The chest radiograph in primary liver cancer. **S Afr Med J** 1976; 50: 1323-6.
87. Kan YW, McFedzean AJS, Todd D. et al. Further observations on polycythemia in hepatocellular carcinoma. **Blood** 1961; 18: 592-8.
88. Odell WD, Wolfsen AR. Humoral syndromes associated with cancer. **Ann Rev Med** 1978; 29: 379-406.
89. Santer MA, Waldman TA, Fallon HJ. Erythrocytosis and hyperlipidemia as manifestations of hepatic carcinoma. **Arch Intern Med** 1962; 120: 735-9.
90. Kimura M, Naomi S, Akahoshi M, Tashiro A, Fujiyama S, Sagara K, Sato T. A case report of primary hepatocellular carcinoma associated with polycythemia, hypercholesterolemia and hypoglycemia, and evaluation of 13 paraneoplastic syndrome. **Jpn J Clin Exp Med**. (inpress).
91. Becker DJ, Sternberg MS, Kalser MH. Hepatoma associated with hypoglycemia, polycythemia, and hypercalcemia. **JAMA** 1963; 186: 1018-9.

92. Libre EP, Rodillosso PT. Hepatoma with dysproteinemia and erythrocythemia.  
**Arch Intern Med** 1965; 115: 48-52.
93. Watanabe H. Hepatocellular carcinoma associated with a rare combination of polycythemia and chronic thyroiditis. **Hepato Gastroenterol** 1988; 35: 14-6.
94. Nadler WH, Wolfer JA. Hepatogenous hypoglycaemia associated with primary liver cell carcinoma. **Arch Intern Med** 1929; 44: 700-8.
95. Schonfield A, Babbott D, Gundersen K. Hypoglycemia and polycythemia associated with primary hepatoma. **N Engl J Med** 1961; 265: 231-3.
96. Laudau BR, Wills N, Craig JW, et al. The mechanism of hepatoma-induced hypoglycemia. **Cancer** 1962; 15: 1188-96.
97. McFadzean AJC, Yeung RTT. Further observations on hypoglycemia in hepatocellular carcinoma. **Am J Med** 1969; 47: 220-35.
98. Yeung RTT, Yeung DCY, Au KS. Hypoglycemia associated with lipid accumulation in primary hepatocellular carcinoma. **Cancer** 1973; 32: 1482-9.
99. Kronig B, Baas EU. Paraneoplastic hypoglycemia in liver cell carcinoma. Nadler Wolfer Elliott syndrome. [German] **Dtsch Med Wochenschr** 1973; 98: 322-5.
100. Takeda K. Abnormal glucose metabolism paraneoplastic syndromes statistics and etiological mechanism. [Review] [Japanese] **Nippon Rinsho** 1980; 38: 4498-505.
101. Sasaki K, Shinichiro O, Takahashi M, et al. Hepatic clear cell carcinoma associated with hypoglycemia and hypercholesterolemia. **Cancer** 1981; 47: 820-2.
102. Kitazawa T, Nakamura S, Sano Y, Hishiki S, Sakaguchi S, Maeda M, Muro H, Kurahashi H, Yamamoto K. Successful resection of giant hepatocellular carcinoma with hypoglycemic attack. [Japanese] **Nippon Geka Gakkai Zasshi** 1984; 85: 1591-6.
103. Ross JS, Kurian S. Clear cell hepatocellular carcinoma: sudden death from severe hypoglycemia. **Am J Gastroenterol** 1985; 80: 188-94.
104. Saigal S, Nandeesh HP, Malhotra V, Sarin SK. A case of hepatocellular carcinoma associated with troublesome hypoglycemia : management by

- cytoreduction using percutaneous ethanol injection. **Am J Gastroenterol** 1998; 93: 1390-1.
105. Hwang Sj., Wu JC., Lee SD., Tsay SH., Lin HC. Hwang YS., Chang CY., Tsai YT., Lo KJ. Clinical and pathological study of hepatocellular carcinoma patients with hypoglycemia. **Clin J Gastroenterol** 1988;5:38-9
106. Wu JC, Daughdady WH, Lee SD, Hsiao TS, Chou CK, Lin HD, Tsai YT, Chiang BN. Radioimmunoassay of serum IGF-I and IGF-II in patients with chronic liver diseases and hepatocellular carcinoma with or without hypoglycemia. **J Lab Clin Med** 1988; 112: 589-94.
107. Wu PC, Lai CL, Lam KC, et al. Clear cell carcinoma of the liver. An ultrastructural study. **Cancer** 1983; 52: 504-7.
108. Wing JR, Panz VR, Joffe BI, et al. Hypoglycemia in hepatocellular carcinoma: failure of short-term growth hormone administration to reduce enhanced glucose requirements. **Metabolism** 1991; 40: 508-12.
109. Warwick OH, Yendt ER, Olin JS. The clinical features of hypercalcemia associated with malignant disease. **Canad Med Asso J** 1961; 83: 719.
110. Gregory R Mundy, Theresa A Cuise. Hypercalcemia in malignancy. **Am J Med** 1997; 103: 134-45.
111. Samuelsson SM, Werner I. Hepatic carcinoma simulating hyperparathyroidism. **Acta Med Scand** 1963; 173: 539-47.
112. Ikeda T, Tozuka S, Hasumura Y, Takeuchi J. Prostaglandin E-producing hepatocellular carcinoma with hypercalcemia. **Cancer** 1988; 61: 1813-4.
113. Keller RT, Goldschneider I, Lafferty FW. Hypercalcemia secondary to a primary hepatoma. **JAMA** 1965; 192: 782-4.
114. Knill-Jones RP, Buckle RM, Parsons V, Calne RY, Williams R. Hypercalcemia and increased parathyroid-hormone activity in a primary hepatoma: Studies before and after hepatic transplantation. **N Engl J Med** 1970; 282: 704.
115. Kissel P, Due M, Andre JM. Paraneoplastic hypercalcemias. Apropos of 2 neuro-psychic forms. [French] **Ann Med Intern (Paris)**. 1970; 121: 51-5.

116. Polterauer P, Kovarik J, Ulrich W. Hypercalcemia in liver tumors. [German] *Wien Klin Wochenschr* 1980; 92: 689-93.
117. Oldenburg WA, Heeden JA, Sizemore GW, Abbound C, Sheedy PF. Hypercalcemia and primary hepatic tumors. *Arch Surg* 1982; 117: 1363-6.
118. Hypercholinesterasemia in patients with hepatocellular carcinoma: a new paraneoplastic syndrome. *Gastroenterol Jpn* 1983; 18: 137.
119. Hwang SJ., Chan CY., Wu JC., Wang YJ., Lee SD., Tsai YT., Lo KJ. Clinical study of hypoglycemia in Chinese patient with hepatocellular carcinoma. *Chin J Gastroenterol* 1989;6:182-6
120. Tajiri J, Nishizono Y, Fujiyama S, Sagara K, Sato T, Shibata H, Araki E. Abnormal lipid metabolism paraneoplastic syndromes statistics and etiological mechanism. [Review] [Japanese] *Nippon Rinsho* 1980; 38: 4515.
121. Perez-Jimenez F, Zapata A, Dios JF, Muro J, Segura JM. Paraneoplastic hyperlipemia in hepatocarcinoma. [Spanish] *Rev Clin Esp* 1976; 142: 375-8.
122. Hwang DJ, Lee SD, Chang CF, Wu JC, Tsay SH, Lui WY, Chiang JH, Lo KJ. Hypercholesterolemia in patients with hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 1992; 7: 491-6.
123. Kew MC. Thyroxine-binding globulin, hyperthyroxinemia, and hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1991; 13: 809.
124. Nizam R, Ahmed F. Hyperthyroxinemia and elevated lipids as paraneoplastic phenomena in hepatocellular carcinoma: A case report. *J Clin Gastroenterol* 1995; 21: 246-8.
125. Helzberg JH, McPhee MS, Zarling EJ, et al. Hepatocellular carcinoma: an unusual course with hyperthyroidism and inappropriate thyroid stimulating hormone production. *Gastroenterology* 1985; 88: 181-4.
126. Steiner F, Velt P, Gutierrez O, et al. Hepatocellular carcinoma presenting with intractable diarrhoea. *Arch Surg* 1986; 121: 849-51.
127. Kew MC, Leckie BJ, Greeff MC. Arterial hypertension as a paraneoplastic phenomenon in hepatocellular carcinoma. *Arch Intern Med* 1989; 149: 2111-3.



128. Ueno N, Yoshida K, Hirose S, et al. Angiotensinogen-producing hepatocellular carcinoma. *Hypertension* 1984; 6: 931-3.
129. Ranke EJ. Eosinophilia and hepatocellular carcinoma: report of a case. *Am J Dig Dis* 1965; 10: 548-53.
130. Komai K, Wada K, Sakata Y, et al. Eosinophilia and hepatocellular carcinoma associated with Von Reckling-hausens disease. *Jap J Gastroenterol* 1984; 81: 3019-22.
131. Salme M, Rickaert F, Deprez C, Van Gossum A, Cremer M. Hepatocellular carcinoma and hypereosinophilia. *Acta Gastroenterol Belg* 1988; 51: 169-72.
132. Yuen BH, Reyes CV, Rawal PA, Sosman J, Jensen J. Severe eosinophilia and hepatocellular carcinoma: an unusual accociation. *Diagnos Cytopathol* 1995; 13: 151-4.
133. Gentric A, Pennec Y, Jouquan J, Youinou P, Mottier D, Baccino Em, Le Menn G. Hepatoma manifesting monoclonal gammopathy and hypercalcemia. [French] *Ann Gastroenterol Hepatol (Paris)* 1984; 20: 211-2.
134. Salles G, Vital Durand D, Mackiewicz R, Pugeat M, Levrat R. Hepatocellular carcinoma and hyperestrogenia in a male. [French] *Gastroenterol Clin Biol* 1987; 11: 607-9.
135. Zseli J, Csillag J, Tulassay Z, Tarjan G, Moksony I. Gonadotropin-secreting liver cancer in ulcerative colitis. [German] *Wien Klin Wochenschr* 1984; 96: 5-8.
136. Hung W, Blizzard RM, Migeon CJ, et al. Precocious puberty in a boy with hepatoma and circulating gonadotropin. *J Pediat* 1963; 63: 895-903.
137. Kew MC, Kirschmer MA, Abrahams GE, et al. Mechanism of feminization in primary liver cancer. *N Engl J Med* 1977; 296: 1084-8.
138. Primack A, Wilson J, Oconner GT, et al. Hepatocellular carcinoma and the carcinoid syndrome. *Cancer* 1971; 27: 1182-9.
139. Barsky SH. Hepatocellular carcinoma with carcinoid components. *Am Soc Clin Path Check Sample Anat Pathol II* 1983; 7: 11.



140. Lalloni R, Abello A, Vasino MA. Association of liver cirrhosis, hepatoma, extensive aortic thrombosis and chronic duodenal peptic ulcer in the same patient. **[Italian] Arch Sci Med (Torino)** 1980; 137: 333-8.
141. Calvey HD, Melia WM, Williams R. Polyneuropathy: an unreported non-metastatic complication of primary hepatocellular carcinoma. **Clin Oncol** 1983; 9: 199-202.
142. Sugai F, Abe K, Fuyimoto T, Nagano S, Matsuyawa Y, Yanajihara T. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy accompanied by hepatocellular carcinoma. **Internal Medicine** 1997; 36: 53-5.
143. Phanthumchinda K, Rungruxsirivorn S. Encephaloradiculopathy: a non-metastatic complication of hepatocellular carcinoma. **J Med Asso Thai** 1991; 74: 288-91.
144. Norris S, Rajendiran S, Sheahan K, Murphy S, Royston D, Alyusuf R, Farrell M, McCormick PA. Noncirrhotic hepatoma presenting with paraneoplastic neurologic manifestation : two case. **Am J Gastroenterol** 1997; 92: 1923-6.
145. Misumi H, Ishibashi H, Kanayama K, Kajiyama W, Nomura H, Sugimoto T, Hiroshige K, Niho Y. Necrotizing myelopathy associated with hepatocellular carcinoma. **Jpn J Med** 1988; 27: 333-6.
146. Ito M, Tanaka T. Pseudo-ichthyose acquise en taches circulaires. **Ann Dermatol Venereol** 1960; 87: 326-37.
147. Liebowitz MR, Weiss R, Smith EH. Pityriasis rotunda. **Arch Dermatol** 1983; 119: 607-9.
148. DiBisceglie AM, Hodgkinson HJ, Berkowitz I, Kew MC. Pityriasis rotunda. A cutaneous marker of hepatocellular carcinoma in South African blacks. **Arch Dermatol** 1986; 122: 802-4.
149. Jajima H, Mitsuoka S, Ohtsuka K, Nakamura Y, Nakayama T, Satsh Y, Shima M, Nakata K, Kusumoto Y, Koji T, et al. A case of hepatocellular carcinoma with the sign of Laser-Trelat : a possible role of a cutaneous marker for internal malignancy. **Japanese J Med** 1991; 30: 53-6.

150. Ochiai T, Morishima T, Kondo M. Symptomatic porphyria secondary to hepatocellular carcinoma. **British J Dermatol** 1997; 136: 129-31.
151. Curth W. Vitiligo: Hepatoma. **Arch Dermatol** 1969; 99: 374-5.
152. Thompson RPH, Nicholson DC, Farnum DM, et al. Cutaneous porphyria due to a malignant primary hepatoma. **Cancer** 1970; 59: 779-83.
153. Nushbacher J. Migratory venous thrombosis and cancer. **NY State J Med** 1964; 64: 2166-73.
154. Mijuno Y, Masaki N, Hashimoti H, Ogato I, Aizawa C, Fujiwara R, Toda G, Mori M, Machinami R, Kurokawa K. Marked hypophosphatemia with decreased serum 1, 25-dihydroxyvitamin D in a patient with hepatocellular carcinoma complicating liver cirrhosis. **Japanese J Med** 1991; 30: 81-6.
155. Shah DV, Engelke JA, Suttie JW. Abnormal prothrombin in the plasma of rats carrying hepatic tumor. **Blood** 1987; 69: 850-4.
156. Kew MC, Torrance JD, Derman D, et al. Serum and tumor ferritins in primary liver cancer. **Gut** 1978; 19: 294-9.
157. Braunstein GD, Vogel CL, Vaitukaitis MD, et al. Ectopic production of human chorionic gonadotropin in Ugandan patients with hepatocellular carcinoma. **Cancer** 1973; 32: 223-6.
158. Dugard J, Kew MC, Da Fonseca M, et al. Serum immunoreactive calcitonin concentrations in hepatocellular carcinoma. **S Afr Med J** 1982; 62: 271-3.
159. Barr RD, Ouna H, Simpson JG, et al. Dysfibrinogenemia and primary hepatocellular carcinoma. **Q J Med** 1976; 180: 647-59.
160. Van der Walt JA, Gomperts ED, Kew MC. Hemostatic factors in primary hepatocellular cancer. **Cancer** 1977; 40: 1593-603.
161. Gralnick HR, Gwelber H, Abrams E. Dysfibrinogenemia associated with hepatoma. **N Engl J Med** 1978; 299: 221-6.
162. Kew MC, Wolf P, Whittaker D, et al. Tumor-associated isoenzymes of gamma-glutamyl transferase in the serum of patients with hepatocellular carcinoma. **Br J Cancer** 1984; 50: 451-5.

163. Warnock ML, Reisman R. Variant alkaline phosphatases in human hepatocellular cancers. **Clin Chim Acta** 1969; 24: 5-11.
164. Tsou KC, Ledis S, McCoy MG. 5'-Nucleotide phosphodiesterase isoenzyme pattern in the serum of human hepatoma. **Cancer Res** 1973; 33: 2215-7.
165. Kojima J, Kanatani M, Nakamura N, et al. Electrophoretic fractionation of serum gamma-glutamyl transpeptidase in human hepatic cancer. **Clin Chim Acta** 1980; 106: 165-72.
166. Liebman HA, Furie BC, Tong MJ, et al. Des-gamma-carboxy (abnormal) prothrombin as a serum marker of primary hepatocellular carcinoma. **N Engl J Med** 1984; 310: 1421-31.
167. King MA, Kew MC, Kuyl JM, et al. A comparison between des-gamma carboxy prothrombin and alpha-fetoprotein as markers of hepatocellular carcinoma in southern African blacks. **J Gastroenterol Hepatol** 1989; 4: 17-24.
168. Deugnier Y, David V, Brissot P, et al. Serum alpha-L-fucosidase: a new marker for the diagnosis of primary hepatic cancer? **Hepatology** 1984; 4: 889-92.
169. Di Cioccio RA, Barlow JJ, Motta KL. Evaluation of alpha-L-fucosidase as a marker of primary liver cancer. **IRCS Med Sci** 1985; 23: 849.
170. Bukofzer S, Stass PM, Kew MC, et al. Alpha-L-fucosidase as a serum marker of primary hepatocellular cancer in southern African blacks. **Br J Cancer** 1989; 59: 417-20.
171. Phumara T, Maipang T, Lertdilok Ch, et al. Coagulogram in Primary Carcinoma of the Liver. **J Med Ass Thailand** 1976; 56: 109.
172. Viranuvatti V, Haraphongse M, Sthitnimarnkarn T, et al. Histochemical study of alkaline phosphatase in carcinoma of the liver. **Amer J Digest Dis** 1969; 14: 625.
173. Sherman M, Peltekian KM, Lee C. Screening for hepatocellular carcinoma in chronic carriers of hepatitis B virus: Incidence and prevalence of hepatocellular carcinoma in a North America urban population. **Hepatology** 1995; 22: 432.

174. Miller WJ, Baron RL, Dodd GD III, Federle MP. Malignancy in patients with cirrhosis: CT sensitivity and specificity in 200 consecutive transplant patients. **Radiology** 1994; 193: 645.
175. Chearanai O, Plengvanit U, Damrongsak D, et al. Primary liver cancer, angiographic study of 127 cases. **J Med Ass Thailand** 1984; 67: 482.
176. Plengvanit U, Chinapak O, Boonyapisit S. Hepatocellular carcinoma and Cholangiocellular carcinoma, comparative angiographic study of 127 patients. **Intern Med** 1985; 1: 16.
177. Chongchitnant N., Tangpoonphonvivat S., Kapilakarn S. Cancer in southern Thailand. **Songkla Med J** 1984;2(1) : 7-12
178. Titapant V., Vatanasopt V.,Tangvoraponkchai V., Pengsaa P., Sri-amporn S., Viriyapap D.,et al Cancer incidence in Khon Kaen Province 1985-1987. **Thai cancer journal** 1989 ;15(2): 55-63
179. Tang ZY. Treatment of hepatocellular carcinoma. **Digestion** 1998; 59(5): 556-62.
180. Chen MF., Jeng LB. Partial hepatic resection for hepatocellular carcinoma. **J Gastroenterol Hepatol** 1997;12(suppl):S329-S334
181. Colleoni M, Audisio RA, De Braud F, Fazio N, Martinelli G, Goldhirsch A. Practical considerations in the treatment of hepatocellular carcinoma. **Drugs** 1998; 55(3): 367-82.
182. Lau H, Man K, Fan ST, Yu WC, Lo CM, Wong J. Evaluation of preoperative hepatic function in patients with hepatocellular carcinoma undergoing hepatectomy. **Br J Surg** 1997; 84(9): 1255-9.
183. Lai EC, Fan ST, Lo CM, Chu KM, Liu CL, Wong J. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma. An audit of 343 patients. **Ann Surg** 1995; 221 (3): 291-8.
184. Takayama T, Makuuchi M, Hirohashi S, Sakamoto M, Yamamoto J, Shimada K, Kosuge T, Okada S, Takayasu K, Yamasaki S. Early hepatocellular carcinoma as an entity with a high rate of surgical cure. **Hepatology** 1998; 28(5) 1241-6.

185. Takenaka K, Kawahara N, Yamamoto K, Kajiyama K, Maeda T, Itasaka H, Shirabe K, Nishizaki T, Yanaga K, Sugimachi K. Results of 280 liver resections for hepatocellular carcinoma. **Arch Surg** 1996; 131(1): 71-6.
186. Tang ZY., Yu YQ., Zhou XD., Ma ZC., Yand R., Lu LZ., Lin ZY., Yang BH. Surgery of small hepatocellular carcinoma. Analysis of 144 cases [see comment]. **Cancer** 1989 ;64(2):536-41
187. Lau H, Fan ST, Ng IO, Wong J. Long term prognosis after hepatectomy for hepatocellular carcinoma: a survival analysis of 204 consecutive patients. **Cancer** 1998; 83(11): 2302-11.
188. Nagasue N, Kohno H, Hayashi T, Uchida M, Ono T, Yukaya H, Yamanoi A. Repeat hepatectomy for recurrent hepatocellular carcinoma. **Br J Surg** 1996; 83(1): 127-31.
189. Chen MF, Hwang TL, Jeng LB, Wang CS, Jan YY, Chen SC. Postoperative recurrence of hepatocellular carcinoma. Two hundred five consecutive patients who underwent hepatic resection in 15 years. **Arch Surg** 1994; 129(7): 738-42.
190. Molmenti EP, Marsh JW, Dvorchik I, Oliver JH, 3<sup>rd</sup>, Madariaga J, Iwatsuki S. Hepatobiliary malignancies. Primary hepatic malignant neoplasms. **Surg Clin North Am** 1999; 79(1): 43-57, viii.
191. Arai S, Tanaka J, Yamazoe Y, Minematsu S, Morino T, Fujita K, Maetani S, Tobe T. Predictive factors for intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after partial hepatectomy. **Cancer** 1992; 69(4): 913-9.
192. Poon RT, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Wong J. Intrahepatic recurrence after curative resection of hepatocellular carcinoma: long-term results of treatment and prognostic factors. **Ann Surg** 1999; 229(2): 216-22.
193. Chen MF., Hwang TL., Jeng LB., Wang CS., Jan YY., Chen SC. Postoperative recurrence of hepatocellular carcinoma. Two hundred five consecutive patients who underwent hepatic resection in 15 years. **Arch Surg** 1994;129:738-742

194. Neeleman N, Andersson R. Repeated liver resection for recurrent liver cancer. **Br J Surg** 1996; 83(7): 893-901.
195. Hu RH, Lee PH, Yu SC, Dai HC, Sheu JC, Lai MY, Hsu HC, Chen DS. Surgical resection for recurrent hepatocellular carcinoma: prognosis and analysis of risk factors. **Surgery** 1996; 120(1): 23-9.
196. Neelman N, Andersson R. Repeat liver resection for recurrent liver cancer. **Br J Surg** 1996;83:893-901
197. Yamamoto K, Takenaka K, Kawahara N, Shimada M, Shirabe K, Itasaka H, Nishizaki T, Yanaga K, Sugimachi K. Indications for palliative reduction surgery in advanced hepatocellular carcinoma. The use of a remnant tumor index. **Arch Surg** 1997; 132(2): 120-3.
198. Tang ZY, Yu YQ, Zhou XD, Ma ZC, Lu JZ, Liu KD, Lin ZY, Yang BH, Fan Z, Hou Z. Cytoreduction and sequential resection: a hope for unresectable primary liver cancer. **J Surg Oncol** 1991; 47(1): 27-31.
199. Penn I. Hepatic transplantation for primary and metastatic cancers of the liver. **Surgery** 1991; 110(4): 726-34; discussion 734-5.
200. Bismuth H., Chiche L., Adam R., Castaing D., Diamond T., Dennison A. Liver resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. **Ann Surg** 1993;218(2)145-51
201. Ojogho ON, So SK, Keeffe EB, Berquist W, Concepcion W, Garcia-Kennedy R, Imperial J, Esquivel CO. Orthotopic liver transplantation for hepatocellular carcinoma. Factors affecting long-term patient survival. **Arch Surg** 1996; 131(9): 935-9; discussion 939-41.
202. Marsh JW, Dvorchik I, Subotin M, Balan V, Rakela J, Popechitelev EP, Subbotin V, Casavilla A, Carr BI, Fung JJ, et al. The prediction of risk of recurrence and time to recurrence of hepatocellular carcinoma after orthotopic liver transplantation: a pilot study [see comments]. **Hepatology** 1997; 26(2): 444-50.



203. Molmenti EP., Marsh W., Dvorchik I., Oliver III JH., Madariaga J., Iwatsuki S. Hepatobiliary malignancy. Primary hepatic malignant tumor. **Surg Clin North Am** 1999;79(1):43-57
204. Mor E, Kasper RT, Sheiner P, Schwartz M. Treatment of hepatocellular carcinoma associated with cirrhosis in the era of liver transplantation. **Ann Intern Med** 1998; 129(8): 643-53.
205. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, Montalto F, Ammatuna M, Morabito A, Gennari L. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis [see comments]. **N Engl J Med** 1996; 334(11) 693-9.
206. Sarasin FP, Giostra E, Mentha G, Hadengue A. Partial hepatectomy or orthotopic liver transplantation for the treatment of resectable hepatocellular carcinoma? A cost-effectiveness perspective. **Hepatology** 1996; 28(2): 436-42.
207. Min AD, Saxena R, Thung SN, Atillasoy EO, Wolf DC, Sauter B, Schwartz ME, Bodenheimer HC, Jr. Outcome of hepatitis C patients with and without hepatocellular carcinoma undergoing liver transplant. **Am J Gastroenterol** 1998; 93(11): 2148-53.
208. Okuda K. Intratumor ethanol injection. **J Surg Oncol** 1998; 3(suppl): 97.
209. Livraghi T, Giorgio A, Marin G. Hepatocellular carcinoma and cirrhosis in 746 patients: Long-term results of percutaneous ethanol injection. **Radiology** 1995; 197: 101.
210. Castells A, Bruix J, Bru C, et al. Treatment of small hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients : A cohort study comparing surgical resection and percutaneous ethanol injection. **Hepatology** 1993; 18: 112.
211. Livraghi T, Goldlberg SN, Lazzaroni S, et al. Small hepatocellular carcinoma. Treatment with radiofrequency ablation versus ethanol injection. **Radiology** 1999; 210: 655.
212. Livraghi T, Goldlberg SN, Lazzaroni S, et al. Hepatocellular carcinoma: Radiofrequency ablation of medium and large lesion. **Radiology** 2000; 214: 761.

213. Castells A, Bruix J, Bru C, et al. Treatment of hepatocellular carcinoma with tamoxifen: A double-blind placebo-controlled trial in 120 patients. **Gastroenterology** 1995; 109: 917.
214. CLIP Group (Cancer of the liver Italian Programme) Tamoxifen in treatment of hepatocellular carcinoma: A randomized control trial. **Lancet** 1998; 352: 17.
215. Kouroumalis E, Skordilis P, Thermos K, et al. Treatment of hepatocellular carcinoma with octreotide A randomized controlled trial. **Lancet** 1998; 352: 17.
216. Soini Y, Virkajarvi N, Raunio H, Paakko P. Expression of P-glycoprotein in hepatocellular carcinoma: A potential marker of prognosis.
217. Huang CC, Wu MC, Xu GW, et al. Overexpression of the MDR 1 gene and P-glycoprotein in human hepatocellular carcinoma. **J Natl cancer Inst** 1992; 84: 262.
218. Caruso ML, Valentini AM. Overexpression of p 53 in a large series of patients with hepatocellular carcinoma: A clinicopathological correlation. **Anti cancer Res** 1999; 19: 3853.
219. Seong J, Park HC, Han KH, et al. Local radiotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma patients who failed with transcatheter arterial chemoembolization. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2000; 47: 1331.



ภาคผนวก

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## ภาคผนวก ก. (Appendix)

### ใบยินยอมเข้าร่วมการวิจัย

**ชื่อโครงการ :** ประสิทธิภาพของค่าแกมมาคลูตามิลด์ทรานเฟอไรสเอนไซม์ส่วนที่มีความจำเพาะ  
ต่อตับในซีรัมต่อการวินิจฉัยโรคมะเร็งตับ

ใบยินยอมเข้าร่วมโครงการนี้มีขึ้นเพื่อเป็นการยอมรับว่าท่านยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย โดยไม่  
ถูกบังคับเข้าร่วมวิจัยนี้ เมื่อท่านได้รับการตรวจแล้วพบว่าสามารถเข้าร่วมโครงการวิจัยได้ ท่านจะได้รับการ  
ปฏิบัติดังนี้

1. ตรวจเลือดเพื่อหาค่า Alfa-fetoprotein และ Hepatic specific bands of gamma glutamyltransferase รวมทั้งการตรวจหา CBC, LFT, PT, PTT, viral profile และ tumor markers อื่นๆ ที่เกี่ยวข้องกับการวินิจฉัย
2. ผู้วิจัยจะทำการเจาะเลือดที่ตับเพื่อส่งตรวจทางพยาธิ

#### ข้อมูลเกี่ยวกับการเจาะตับ

การเจาะตับจะใช้เข็มเจาะตับเฉพาะชื่อ hepatic โดยการเจาะตับจะเจาะเข้าตำแหน่งเนื้ออกที่  
ตับและดูดชิ้นเนื้อยาวประมาณ 2 ซม. โดยท่านจะรู้สึกเจ็บเล็กน้อยเวลาเจาะตับและอาจจะมีเลือดออก  
จากการเจาะตับได้แต่ก่อนการเจาะตับจะมีการตรวจว่าไม่มีข้อห้ามในการเจาะตับก่อนและจะมีการเฝ้า  
ระวังหลังการเจาะตับอีก 24 ชม.

#### การถอนตัวออกจากโครงการ

ถ้าท่านไม่ประสงค์เข้าร่วมการวิจัยต่อไป ควรแจ้งแพทย์หรือเจ้าหน้าที่ทราบ ในทางตรงกันข้าม  
หากแพทย์มีความเห็นว่าท่านควรยุติการตรวจนี้ แพทย์จะแจ้งให้ท่านทราบเช่นเดียวกัน ในระหว่างทำการ  
วิจัย ถ้าท่านมีคำถามติดต่อที่ นพ.นพพร อนุกุลการกุศล โทรศัพท์ 2564265 ในเวลาราชการ

ข้าพเจ้า.....อยู่บ้านเลขที่.....ซอย.....ถนน.....  
แขวง/ตำบล.....เขต/อำเภอ.....จังหวัด.....ได้อ่านพร้อมทำความเข้าใจ  
เข้าใจ และได้การอธิบายข้อสงสัยต่างๆจนเป็นที่พอใจแล้ว ข้าพเจ้ามีความยินดีที่จะร่วมในการวิจัยนี้

ลงชื่อ.....  
(.....)

พยาน.....  
(.....)

พยาน.....  
(.....)

วันที่.....

## ภาคผนวก ข.

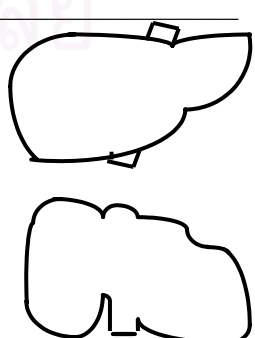
## KING CHULALONGKORN MEMORIAL HOSPITAL

## Hepatoma Data Record

Date of data record	_____	Record by	_____	Code	_____	
Name	_____	Sex	_____	Age	_____	
		HN	_____	Occupation	_____	
Address	_____				Telephone	_____
Name of person to contact	_____				Telephone	_____
Geographic distribution	1. Bangkok	2. Central	3. Northern	4. Northeastern	5. Southern	6. East

Presentation ( Chief complaint )	_____					Duration	_____	
Risk factors	1. Hx of blood Tx	2. IVDU	3. Needle stick	4. Heavy alcohol consumption				
Previous Rx of chronic hepatitis	1. IFN ( dose _____ duration _____ )		2. Other antiviral Rx _____		3. No			
Etiology	1. HBV	2. HCV	3. HBV+HCV	4. Alcohol	5. Other _____	6.		
Underlying liver disease	1. Chronic hepatitis	2. Cirrhosis	Child's classification			A	B	C
Lab	Hct _____ %	WBC _____	Plt _____					
	TB / DB _____	SGOT / SGPT _____	A/G _____	AP _____	PT _____			
	HBsAg _____	Anti HCV _____	AFP _____	Other tumor marker _____				
	HBV DNA _____	HCV RNA _____	HGV RNA _____	GGT _____	HSB GGT _____			

Diagnosis by	1. Needle Bx	2. Surgical Bx	3. Surgical resection				
	4. Autopsy	5. Clinical+ imaging + AFP	6. Clinical + imaging				
Patho No	_____					Histology pattern or grading	_____
Imaging study	1. Ultrasound	2. CT scan	3. MRI				
Tumor type	1. Nodular type	2. Massive type	3. Diffuse type				
	1.1 single nodule						
	1.2 single nodule with proliferation						
	1.3 multi-nodule						
	No of number _____	size _____ cm.x cm					
Okuda staging	Stage	I	II	III			
TMN staging	Stage	1	2	3	4A		



## ภาคผนวก ค.

HN	AGE	SEX	TB	ALB	AST	ALT	ALP	PT
42127820	61.00	male	1.51	2.90	152.00	80.00	.	13.9/12.8
38131315	52.00	male	1.08	4.80	54.00	29.00	169.00	
39144897	54.00	male	.50	4.50	67.00	43.00	72.00	12.1/11.8
40006150	83.00	male	5.18	3.60	344.00	28.00	.	20.2/11.9
33113769	77.00	male	1.28	3.80	55.00	49.00	202.00	12.3/11.5
43057693	66.00	male	1.20	3.80	239.00	122.00	269.00	13.0/11.9
43095883	72.00	male	.90	4.80	28.00	16.00	66.00	
42148867	45.00	male	1.44	4.50	35.00	24.00	84.00	13.3/12.1
43099833	44.00	male	.70	2.80	1.00	23.00	226.00	13.3/12.2
43088904	44.00	male	.60	3.80	106.00	71.00	229.00	13.1/11.5
43084580	40.00	female	9.60	2.40	230.00	38.00	332.00	14.8/11.6
43098136	70.00	male	.58	2.90	21.00	12.00	126.00	14.5/12.1
43100436	64.00	female	1.45	3.10	109.00	93.00	737.00	15.7/12.4
43096317	50.00	female	.84	4.00	66.00	85.00	234.00	11.2/11.7
43065077	72.00	male	6.58	3.90	246.00	289.00	298.00	
43077729	57.00	male	.79	4.00	57.00	13.00	130.00	10.5/12.3
43093713	72.00	male	12.24	2.80	97.00	110.00	230.00	
43062188	37.00	female	17.63	3.50	98.00	46.00	246.00	14.2/12
43058336	54.00	male	.99	3.50	38.00	50.00	328.00	11.3/12.1
40124155	62.00	male	.45	3.10	55.00	35.00	461.00	13.7/11.9
43041581	38.00	male	.90	4.50	74.00	40.00	202.00	11.6/12
43029708	45.00	female	.31	.	21.00	16.00	259.00	13.5/12.2
43053751	43.00	male	4.04	2.90	30.00	38.00	241.00	13.5/12.9
43024042	48.00	male	1.08	3.00	37.00	48.00	247.00	14.4/12.1
43054477	49.00	female	3.93	1.70	72.00	26.00	370.00	18.1/12.2
43047693	52.00	female	.58	2.70	90.00	33.00	466.00	11.7/11
43068839	50.00	female	1.17	4.20	32.00	17.00	228.00	12.6/12.9
43041738	47.00	male	1.88	4.10	127.00	26.00	110.00	15.6/11.3
43049164	40.00	male	3.80	3.60	159.00	94.00	513.00	14.8/11.8
43053177	60.00	male	6.75	2.10	98.00	61.00	143.00	23.6/12.2



HN	AGE	SEX	TB	ALB	AST	ALT	ALP	PT
43058647	51.00	male	3.62	3.00	147.00	90.00	1161.0	
40033623	49.00	male	.57	4.00	23.00	18.00	90.00	10.4/11.8
43057138	55.00	female	1.57	3.20	81.00	53.00	152.00	12.7/12.0
43114601	72.00	male	.40	2.60	26.00	20.00	309.00	13.3/11.9
43124821	44.00	male	9.98	2.90	38.00	31.00	733.00	12.9/11.9
42147667	56.00	female	.82	2.50	35.00	26.00	448.00	15.1/12.8
43118842	34.00	female	1.02	3.50	46.00	28.00	302.00	14.7/12.4
41072092	53.00	male	1.00	4.20	118.00	133.00	789.00	14/13
40147373	59.00	male	1.20	4.70	32.00	38.00	115.00	
38118654	64.00	male	2.10	3.90	85.00	73.00	143.00	15.9/13.5
41065084	55.00	male	1.70	4.10	481.00	58.00	874.00	11.7/12.6
42002155	61.00	male	.65	3.60	66.00	44.00	360.00	13.4/13.6
42010387	73.00	male	.60	4.90	50.00	10.00	328.00	11.9/12.8
29106199	61.00	male	2.10	4.00	74.00	102.00	392.00	11.9/12
39071180	47.00	male	1.10	3.60	383.00	74.00	292.00	15.3/12.4
42023988	70.00	male	.60	.	26.00	20.00	202.00	
42038242	31.00	male	.40	1.60	33.00	20.00	129.00	15.2/13
39081213	62.00	male	.80	.	108.00	131.00	115.00	12.2/12.5
42027083	54.00	male	1.60	3.10	143.00	95.00	1412.0	15/12.6
31030539	48.00	male	11.30	.	272.00	91.00	628.00	17.4/12.8
30043698	84.00	male	1.10	3.20	38.00	33.00	245.00	16.5/13.6
41043594	74.00	male	.70	.	46.00	39.00	269.00	11.9/13
41033267	40.00	male	.60	3.30	47.00	19.00	300.00	12.1/12.8
40154602	47.00	male	1.80	2.90	54.00	42.00	232.00	20.2/13.4
42072544	61.00	male	.84	4.10	31.00	17.00	290.00	13.5/13.2
42017308	68.00	male	.61	5.00	26.00	26.00	165.00	11.5/12
37064360	60.00	male	.40	4.60	36.00	28.00	570.00	13/13.2

HN	AFP	CHILD CLASS	GGT	ETIOLOGY
42127820	6.70	CHILD CLASS A	258.90	HBV
38131315	1.90	CHILD CLASS A	428.00	ALCOHOL
39144897	26151.0	CHILD CLASS A	193.00	ALCOHOL
40006150	405000	CHLID CLASS B	251.00	ALCOHOL
33113769	10.40	CHILD CLASS A	563.00	ALCOHOL
43057693	171.50	CHILD CLASS A	276.00	HBV
43095883	1.50	NO CIRRHOSIS	63.00	unknown
42148867	2.60	NO CIRRHOSIS	136.00	unknown
43099833	1.40	CHILD CLASS A	310.00	ALCOHOL
43088904	18845.0	CHILD CLASS A	320.00	HBV
43084580	1.50	NO CIRRHOSIS	368.00	unknown
43098136	1.20	CHILD CLASS A	188.00	ALCOHOL
43100436	2.00	NO CIRRHOSIS	1027.0	unknown
43096317	4.10	CHILD CLASS A	896.00	unknown
43065077	2.30	NO CIRRHOSIS	306.00	unknown
43077729	2.20	NO CIRRHOSIS	135.00	unknown
43093713	2.70	NO CIRRHOSIS	755.00	unknown
43062188	1.90	NO CIRRHOSIS	102.00	unknown
43058336	1.80	NO CIRRHOSIS	261.00	unknown
40124155	1.80	NO CIRRHOSIS	385.00	unknown
43041581	9.50	CHILD CLASS A	223.00	HBV
43029708	7.30	NO CIRRHOSIS	200.00	unknown
43053751	.70	NO CIRRHOSIS	162.00	ALCOHOL
43024042	1.50	NO CIRRHOSIS	53.00	unknown
43054477	1.90	CHLID CLASS B	194.00	unknown
43047693	1.00	NO CIRRHOSIS	795.00	unknown
43068839	.	NO CIRRHOSIS	492.00	unknown
43041738	1993.47	CHILD CLASS A	117.00	HBV
43049164	44877.0	CHILD CLASS A	674.00	ALCOHOL
43053177	17.80	CHULD CLASS C	95.00	HBV
43058647	.	NO CIRRHOSIS	832.00	unknown
40033623	.	NO CIRRHOSIS	71.00	unknown
43057138	4.60	NO CIRRHOSIS	681.00	unknown

HN	AFP	CHILD CLASS	GGT	ETIOLOGY
43114601	175.80	NO CIRRHOSIS	733.00	unknown
43124821	1.40	NO CIRRHOSIS	748.00	unknown
42147667	.	NO CIRRHOSIS	213.00	ALCOHOL
43118842	5.00	NO CIRRHOSIS	364.00	unknown
41072092	732.00	NO CIRRHOSIS	350.54	ALCOHOL
40147373	32.50	CHILD CLASS A	45.46	HBV
38118654	7.40	CHILD CLASS A	165.62	unknown
41065084	100000	CHILD CLASS A	843.43	HBV
42002155	120931	CHILD CLASS A	257.36	HBV
42010387	62.40	CHILD CLASS A	323.83	unknown
29106199	1742.00	CHILD CLASS A	630.50	unknown
39071180	975.00	CHLID CLASS B	302.41	ALCOHOL
42023988	8318.00	CHILD CLASS A	400.94	ALCOHOL
42038242	1000.00	CHLID CLASS B	710.97	ALCOHOL
39081213	363.00	CHILD CLASS A	148.94	HBV
42027083	2538.00	NO CIRRHOSIS	395.04	unknown
31030539	1482.00	CHULD CLASS C	605.85	ALCOHOL
30043698	628.00	CHILD CLASS A	319.50	unknown
41043594	269.00	CHILD CLASS A	106.70	unknown
41033267	6769.00	CHILD CLASS A 2	73.98	HBV
40154602	22.20	CHULD CLASS C	120.65	HCV
42072544	3.00	CHILD CLASS A	53.83	ALCOHOL
42017308	7.40	CHILD CLASS A	39.21	ALCOHOL
37064360	24.80	CHILD CLASS A	641.62	unknown

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

HN	DIANOSIS	TUMOR SIZE	I'	II	II'
42127820	hepatoma	tumor size >5 cm	17.00	42.00	53.0
38131315	cholangiocarcinoma	tumor size >5 cm	11.00	14.00	39.0
39144897	hepatoma	tumor size >5 cm	.00	5.00	.00
40006150	hepatoma	tumor size >5 cm	22.00	39.00	67.0
33113769	hepatoma	tumor size >5 cm	22.00	48.00	16.0
43057693	hepatoma	tumor size >5 cm	11.00	15.00	36.0
43095883	adenocarcinoma	tumor size >5 cm	7.00	16.00	6.00
42148867	cholangiocarcinoma	tumor size >5 cm	10.00	6.50	9.30
43099833	cholangiocarcinoma	tumor size >5 cm	18.00	13.00	26.0
43088904	hepatoma	tumor size >5 cm	24.00	28.00	25.0
43084580	adenocarcinoma	tumor size >5 cm	12.00	17.00	40.0
43098136	adenocarcinoma	tumor size >5 cm	15.00	9.00	11.0
43100436	cholangitis	tumor size >5 cm	37.00	34.00	94.0
43096317	cholangiocarcinoma	tumor size >5 cm	35.00	44.00	55.0
43065077	cholangitis	tumor size <5cm	.00	17.00	22.0
43077729	adenocarcinoma	tumor size >5 cm	10.00	12.00	8.00
43093713	adenocarcinoma	tumor size >5 cm	46.00	37.00	56.0
43062188	cholangiocarcinoma	tumor size <5cm	6.00	7.00	8.00
43058336	cholangiocarcinoma	tumor size >5 cm	18.00	21.00	28.0
40124155	adenocarcinoma	tumor size <5cm	23.00	28.00	35.0
43041581	cholangiocarcinoma	tumor size >5 cm	.00	.00	.00
43029708	adenocarcinoma	tumor size >5 cm	.00	147.0	.00
43053751	liver abscess	tumor size >5 cm	.00	.00	2.00
43024042	liver abscess	tumor size >5 cm	.00	53.00	.00
43054477	cholangiocarcinoma	tumor size >5 cm	141.0	.00	.00
43047693	adenocarcinoma	tumor size >5 cm	.00	79.00	74.0
43068839	cholangiocarcinoma	tumor size >5 cm	.00	.00	16.0
43041738	hepatoma	tumor size >5 cm	.00	.00	5.00
43049164	hepatoma	tumor size >5 cm	.00	7.00	18.0
43053177	hepatoma	tumor size >5 cm	4.00	4.00	4.00
43058647	adenocarcinoma	tumor size >5 cm	67.00	6.00	30.0

HN	DIANOSIS	TUMOR SIZE	I'	II	II'
40033623	adenocarcinoma	tumor size >5 cm	.00	.00	.00
43057138	hemangioma	tumor size >5 cm	.00	.00	106
43114601	adenocarcinoma	tumor size<5cm	.00	.00	99.0
43124821	cholangiocarcinoma	tumor size >5 cm	.00	42.00	45.0
42147667	adenocarcinoma	tumor size >5 cm	12.00	7.00	24.0
43118842	cholangiocarcinoma	tumor size >5 cm	31.00	30.00	22.0
41072092	hepatoma	tumor size >5 cm	8.00	10.00	10.0
40147373	hepatoma	tumor size<5cm	1.00	3.00	15.0
38118654	hepatoma	tumor size >5 cm	12.00	16.00	16.0
41065084	hepatoma	tumor size >5 cm	.00	.00	64.0
42002155	hepatoma	tumor size >5 cm	11.00	10.00	10.0
42010387	hepatoma	tumor size >5 cm	12.00	15.00	12.0
29106199	hepatoma	tumor size<5cm	2.00	.00	34.0
39071180	hepatoma	tumor size >5 cm	7.00	16.00	.00
42023988	hepatoma	tumor size >5 cm	.00	.00	.00
42038242	hepatoma	tumor size >5 cm	24.00	13.00	43.0
39081213	hepatoma	tumor size<5cm	3.00	3.00	11.0
42027083	hepatoma	tumor size<5cm	11.00	.00	94.0
31030539	hepatoma	tumor size >5 cm	.00	12.00	48.0
30043698	hepatoma	tumor size >5 cm	35.00	22.00	19.0
41043594	hepatoma	tumor size >5 cm	.00	.00	4.00
41033267	hepatoma	tumor size >5 cm	.00	28.00	.00
40154602	hepatoma	tumor size >5 cm	19.00	14.00	.00
42072544	hepatoma	tumor size >5 cm	.00	27.00	.00
42017308	hepatoma	tumor size >5 cm	.00	4.00	3.00
37064360	hepatoma	tumor size<5cm	4.40	28.00	32.0

## ประวัติผู้เขียน

นายนพพร อนุกุลการกุศล เกิด 11 พฤศจิกายน พ.ศ. 2510 ที่กรุงเทพมหานคร สำเร็จระดับปริญญาตรีแพทยศาสตรบัณฑิตจากคณะแพทย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เมื่อปี พ.ศ. 2535 หลังจากนั้นเข้ารับราชการในสังกัดกระทรวงสาธารณสุข ตำแหน่งแพทย์ประจำโรงพยาบาล สมเด็จพระเทพรัตนราชสุดาฯ สยามบรมราชกุมารี จังหวัดพิษณุโลก ตั้งแต่ พ.ศ. 2535-2537 และต่อมาได้เข้ารับการศึกษาคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิถียุคใหม่ สาขาเภสัชกรรม สาขาอายุรศาสตร์ทั่วไป จากโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เมื่อปี พ.ศ. 2541 ปัจจุบันดำรงตำแหน่ง ข้าราชการระดับ 6 แพทย์ สาขาอายุรกรรม ประจำโรงพยาบาลสมุทรสาคร และกำลังศึกษาต่อในหลักสูตรวุฒิบัตร อายุรศาสตร์ต่อยอดสาขาโรคทางเดินอาหาร ที่สาขาวิชาโรคทางเดินอาหาร ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย