บทที่ 1
บทนำ

โรคมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma (HCC) เป็นโรคหนึ่งที่พบว่าอุบัติการที่สูงมาก โดยมีอุบัติการในเพศชาย 6.8/100,000 ต่อปี และ ในเพศหญิง 2.3/100,000 ต่อปี [1] จัดเป็นโรคมะเร็งที่พบมีอัตราสูงสุดในผู้ชายไทย คือ ร้อยละ 26.8 และพบอุบัติการณ์สูงเป็นอันดับสองในผู้หญิงไทย คือ ร้อยละ 12.0 รองจากโรคมะเร็งปากมดลูก [2]

จากการศึกษาพบว่า โรคมะเร็งตับ HCC เกิดความผิดปกติในระดับพันธุกรรมขึ้นจากหลายปัจจัย จากเชื้อไวรัสตับอักเสบและสารก่อมะเร็งชนิดต่าง ๆ เช่น อัลฟาทอกซิน มีการเปลี่ยนแปลงของโครโมโซมเกิดขึ้นทั้งในระดับโครงสร้างและจำนวน ความผิดปกติที่พบบ่อยในโรคมะเร็งตับ HCC ที่สำคัญคือ ความผิดปกติของยีนต้านมะเร็ง ซึ่งพบว่าเป็นกลไกสำคัญ และเชื่อว่าสำคัญกว่าการกระตุ้นยีนก่อมะเร็ง [3-4] โดยเฉพาะยีน *p53* พบว่ามีการผ่าเหล่าแบบ transversion ของยีน *p53* ที่ตำแหน่ง 249 [5] ความผิดปกตินี้พบมากในประเทศที่มีการบริโภคสารอาหารที่ปนเปื้อนสารก่อมะเร็งอัฟลาทอกซิน เช่น อาฟริกาตอนใต้ และในประเทศจีน [6-7] จึงเชื่อว่าอัฟลาทอกซินโดยเฉพาะอย่างยิ่ง aflatoxin B1 ทำให้เกิดการผ่าเหล่าของยีน *p53* ที่ตำแหน่งดังกล่าว นอกจากนี้ยังพบว่าบริเวณดังกล่าวเป็นแหล่งระบาด (endemic area) ของไวรัสตับอักเสบ บี [8-10] และพบว่าผู้ป่วยด้วยโรคมะเร็งตับ HCC ที่มีความผิดปกติของยีนต้านมะเร็ง *p53* ที่ตำแหน่งดังกล่าวส่วนใหญ่เป็นพาหะของไวรัสตับอักเสบบี ดังนั้นทั้งอัฟลาทอกซินและไวรัสตับอักเสบ บี อาจมีส่วนร่วมกันในการก่อให้เกิดความผิดปกติของยีนต้านมะเร็ง *p53*

p53 เป็นยีนต้านมะเร็งอยู่บนแขนสั้นของโครโมโซมที่ 17 ทำหน้าที่ผลิตโปรตีน p53 ซึ่งเป็น nuclear phosphoprotein ที่มีน้ำหนัก 53 กิโลดาลตัน ยีน *p53* ที่ปกติเรียกว่า "wild-type p53" (wt-p53) ทำหน้าที่สร้างโปรตีนที่ปกติ โดยโปรตีน p53 ที่ปกติจะมีครึ่งชีวิตสั้น (half life) ประมาณ 5-20 นาทีเมื่อเปรียบเทียบโปรตีน p53 ที่ผิดปกติ (mutant p53 หรือ m-p53) ซึ่งมีครึ่งชีวิตยาวกว่ามาก ประมาณ 4-20 ชั่วโมง, โปรตีน p53 ชนิดปกติ (wild-type) เชื่อว่ามีบทบาทสำคัญในการเกิดการหยุด

ของวัฏจักรของเซลล์ [11] การทำให้เกิดการตายของเซลล์ [12,13] และอาจเกี่ยวข้องกับซ่อมแซม DNA หลังถูกทำลาย [14]

ความผิดปกติของยีน *p53* ส่วนใหญ่เป็น point mutation พบบ่อยในมะเร็งหลายชนิดในมนุษย์ [15] และพบมากกว่า 300 รายงาน ยีนที่เปลี่ยนแปลงไปยับยั้งคุณสมบัติในการต้านมะเร็งและก่อให้เกิดโรคมะเร็ง

และจากการทดลองพบหลักฐานสนับสนุนว่ายีน *p53* ที่เปลี่ยนแปลงไป มีส่วนเกี่ยวข้องกับการเกิดมะเร็งตับ [12] ในยุโรปประชากรมีอัตราการเปลี่ยนแปลงของยีน *p53* ประมาณร้อยละ 25-40 [14]

ดังนั้นจึงพบว่าการเปลี่ยนแปลงหน้าที่ของยีน *p53* ในมะเร็งตับ น่าจะเกี่ยวข้องกับความไม่เสถียรภาพของยีน (genomic instability), การงอกของหลอดเลือดใหม่ (tumor angiogenesis)[16], อัตราการแบ่งตัวเจริญเติบโตที่สูง และดื้อต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ผลที่ตามมาของการเปลี่ยนแปลงยีน *p53* มักจะสร้างโปรตีนชนิดที่ผิดปกติไปด้วย ซึ่งจะสะสมอยู่ในเซลล์มะเร็งและสามารถตรวจพบโดยวิธี immunohistochemistry การตรวจโปรตีน p53 และ anti-p53 antibody จากเนื้องอกมะเร็งตับชนิด HCC และนอกจากนี้ยังสามารถตรวจหาได้จากน้ำเลือดได้อีกด้วย ซึ่งตรวจพบได้ตั้งแต่ร้อยละ 12-50 ดังตารางที่ 1

การตรวจพบโปรตีน m-p53 (overexpression p53) จะเป็นสิ่งที่บ่งบอกถึงการแสดงออกซึ่งความรุนแรงของโรค และและอัตราการรอดชีวิตสั้นลง [17]

ตารางที่ 1 แสดงร้อยละของความผิดปกติของโปรตีน p53 ในมะเร็งตับ HCC

ผู้ศึกษา	จำนวน	น้ำเลือด/ เนื้อเยื่อ	ชนิดของการตรวจ	ร้อยละ ของ การตรวจพบ
Shiota G และคณะ 1997 [17]	86	เนื้อเยื่อ	Anti-p53 Antibody	32.0
Qin G.และคณะ 1997 [18]	30	เนื้อเยื่อ	Immunohistochemistry	43.3
Kang YK และคณะ 1998 [19]	8	เนื้อเยื่อ	Immunohistochemistry	50.0
Chou YY.และคณะ 1997 [20]	25	เนื้อเยื่อ	p53 protein	12.0
Ojanguren I และคณะ 1996[21]	62	เนื้อเยื่อ	p53 protein	22.0
Okuda T และคณะ 1996 [22]	68	เนื้อเยื่อ	p53 protein	36.8
Ryder SD และคณะ 1996 [23]	38	เนื้อเยื่อ	Anti-p53 Antibody	50.0
		น้ำเลือด	Anti-p53 Antibody	26.3
Raedle J และคณะ 1995 [24]	7	น้ำเลือด	Anti-p53 Antibody	31.7
Ng IO และคณะ 1995 [25]	71	เนื้อเยื่อ	p53 protein	31.0
Wee A. และคณะ 1995 [26]	46	เนื้อเยื่อ	Anti-p53 Antibody	35.0

นอกจากนี้โปรตีน wt-p53 ยังทำหน้าที่ควบคุมการงอกของหลอดเลือดใหม่ (angiogenesis) ซึ่งเกี่ยวข้องกับการแพร่กระจายของโรค โดยการควบคุมผ่านสารกระตุ้นการสร้างหลอดเลือดใหม่ (angiogenic factor) คือ vascular endothelial growth factor (VEGF [26,27] แต่ในปัจจุบันการตรวจหา VEGF มีความยุ่งยากในการตรวจและอยู่ในระหว่างการพัฒนาเทคนิค ในขณะที่การตรวจโปรตีน p53 สามารถทำได้สะดวกกว่า VEGF

แม้ว่าการศึกษาการตรวจหาโปรตีน p53 ในน้ำเลือดจะไม่ยังไม่มีรายงานในการตรวจหาในมะเร็งตับแต่พบว่ามีการศึกษาการตรวจหาโปรตีน p53 ในน้ำเลือดจากมะเร็งชนิดอื่น โดยได้มีการศึกษาการตรวจหาโปรตีน p53 ในน้ำเลือดจากผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และมะเร็งปอด [28-30] และพบว่าแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับกลุ่มควบคุม และระดับของโปรตีน p53 มีความสัมพันธ์กับการ

เปลี่ยนแปลงของยีน p53 [28-30] ซึ่งเป็นวิธีที่สามารถตรวจหาโปรตีน p53 อีกทั้งยังสามารถบอกระดับออกมาเป็นตัวเลขได้อีกด้วย Vojtesek และคณะ [31] ได้รายงานความสัมพันธ์ระหว่างการตรวจโปรตีน p53 โดยวิธี immunohistochemistry และ การตรวจหาโปรตีน p53 โดยวิธี ELISA จาก tumor cytosol ในมะเร็งเต้านม Suwa และคณะ [32] ได้ทำการศึกษาการตรวจหาโปรตีน p53 จากน้ำเลือดในผู้ป่วยมะเร็งตับอ่อนและพบว่ามีความสัมพันธ์กับกลายพันธุ์ของยีน *p53*

ผู้ป่วยมะเร็งตับ HCC มักจะไม่สามารถรักษาด้วยการผ่าตัดได้ตั้งแต่ระยะเวลาที่วินิจฉัยได้ เพราะการทำงานของตับไม่ค่อยดี มักจะมีการพบว่ามีตับแข็งร่วมด้วย หรือมีหลายก้อนหรือมีการลุกลามเข้า portal vein [33,34,35] Transarterial oily chemoembolization (TOCE) เป็นวิธีที่ได้ผลในการรักษาผู้ป่วยที่เป็นระยะลุกลามที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ [36,37,38] การอุดตันของเส้นเลือดแดง hepatic ทำให้เกิดการตายของเนื้องอก เพราะเนื้องอกเกือบร้อยละ 100 จะได้รับเลือดผ่านทางเส้นเลือดแดง hepatic [39] จึงทำให้การทำ embolization สามารถมีผลอย่างมากต่อก้อนมะเร็ง การใช้การรักษาด้วยวิธี chemoembolization ร่วมกับการใช้สาร lipiodal (สาร oily contrast medium ซึ่งจะคงอยู่จำเพาะภายในก้อนมะเร็งตับชนิด HCC) ซึ่งเป็นวิธีที่ยอมรับและใช้กันอยู่ทั่วไป การรักษามะเร็งตับด้วยวิธี TOCE ผลต่ออัตราการรอดชีวิตในมะเร็งตับระยะเป็นมากยังคงถกเถียงกัน แม้ว่าจะมีหลายการศึกษาซึ่งเป็นแบบ historical comparative จะบอกว่าการรักษาด้วยวิธีทีโอซีอี ทำให้อัตราการรอดชีวิตยาวขึ้น [40] และได้มีการศึกษาแบบควบคุมสุ่ม (randomized control) จำนวน 4 การศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการทำทีโอซีอี กับกลุ่มควบคุมที่ไม่ได้รักษา 2 การศึกษา, 5-fluoouracil 1 การศึกษา และกับ Tamoxifen 1 การศึกษา ผลของทีโอซีอียังคงถกเถียงกัน หนึ่งในสี่การศึกษาพบว่าสามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิต [41] และอีกสามการศึกษาไม่พบว่าเพิ่มอัตราการรอดชีวิต [42,43,44] อย่างไรก็ดีมีการศึกษาว่าการทำทีโอซีอีได้ผลการตอบสนองบางส่วน (partial response) ร้อยละ 55 และลดการเกิดการลุกลามของก้อนมะเร็งที่หนึ่งปีเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม แม้จะไม่เพิ่มอัตราการรอดชีวิต [43]

จากผลของการรักษามะเร็งตับด้วยวิธีทีโอซีอียังขัดแย้งกันอยู่ และดูเหมือนว่าการรักษาด้วยวิธีทีโอซีอีน่าจะมีประโยชน์ในผู้ป่วยบางราย แต่ปัจจัยการทำนายการตอบสนองต่อการรักษาด้วยวิธีนี้โดยไม่เกิดผลข้างเคียงยังไม่ทราบ [45,46]

การใช้การโปรตีน p53 ในน้ำเลือด อาจช่วยเป็นตัวทำนายผลของการตอบสนองต่อการรักษาด้วยวิธีทีโอซีอีที่ไม่ดีเพื่อจะได้พิจารณาไม่ทำการรักษาด้วยวิธีทีโอซีอี การศึกษานี้จึงได้ทำการ

หอสมุดกลาง สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ศึกษาถึงการใช้โปรตีน p53 ว่าจะเป็นตัวทำนายผลการรักษาที่ไม่ดีของการรักษาผู้ป่วยมะเร็งตับ HCC ที่ได้รับการทำ ทีโอซีอีหรือไม่ เนื่องจากเป็นวิธีที่ non-invasive และสะดวก อาจนำไปสู่การคัดกรองผู้ป่วยเข้ารับการรักษาด้วยวิธีดังกล่าว

คำถามของการวิจัย (Research Question)

คำถามการวิจัยหลัก (Primary Research Question)

การตรวจหาโปรตีน p53 จากน้ำเลือดสามารถทำนายการสอบสนองต่อการรักษาด้วยทีโอซีอีด้วยความไว ร้อยละ 90 ได้หรือไม่

คำถามการวิจัยรอง (Secondary Research Question) โปรตีน p53 จากน้ำเลือดมีความสัมพันธ์กับการบอกการตอบสนองจะสามารถทำนายการสอบสนองต่อการรักษาด้วยวิธีทีโอซีอี หรือไม่

สมมติฐานการวิจัย (Hypothesis)

โปรตีน p53 จากน้ำเลือดสามารถเป็นตัวบ่งบอกการตอบสนองที่ไม่ดีต่อการรักษาด้วย TOCE

วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objective)

เพื่อศึกษาโปรตีน p53 จากน้ำเลือด ในการทำนายการตอบสนองต่อการรักษาของผู้ป่วยมะเร็งตับที่ได้รับการรักษาด้วยวิธีทีโอซีอี

ข้อจำกัดในการวิจัย

ไม่มี

อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัยและมาตรการในการแก้ไข

การเก็บตัวอย่างเพื่อนำไปวิเคราะห์ในการศึกษานี้ มีวิธีการและขั้นตอนแตกต่างไปจากงานที่ทำเป็นประจำ และต้องเกี่ยวข้องกับหน่วยงานต่างแผนก จึงอาจมีปัญหาการเก็บตัวอย่างไม่พอหรือเก็บไม่ถูกต้อง หรือข้อมูลที่ใช้ในการประเมินผลไม่ครบถ้วน การแก้ไขคือจะต้องทำความเข้าใจและขอความร่วมมือจากแพทย์เจ้าของไข้และเจ้าหน้าที่ทุกคนที่มีส่วนร่วมในการรักษา ผู้วิจัยต้องดูแลและให้คำแนะนำในการเก็บตัวอย่างและการติดตามประเมินผลให้มากที่สุด ตลอดช่วงที่ทำการศึกษาวิจัย

ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย

สามารถบอกได้ว่าการใช้ โปรตีน p53 สามารถใช้เป็นตัวทำนายผลของการรักษาผู้ป่วยมะเร็งตับชนิด HCC ที่ได้รับการทำการรักษาด้วยวิธีทีโอซีอีหรือไม่